

15. Position paper on terminology in pharmacogenetics (EMA/CPMP 3070/01). www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pp/307001en.pdf /sept. 2004.
16. Understanding the terminology used in pharmacogenetics (EMA/3842/04). www.emea.eu.int/pdfs/human/pharmacogenetics/384204en.pdf /sept. 2004.
17. Concept paper on pharmacogenetics "briefing meetings" (EMA/CPMP/4445/03). www.emea.eu.int/pdfs/human/pharmacogenetics/444503en.pdf /sept. 2004.
18. Guidance on pharmacokinetic studies in man (Eudra/C/87/013). I: The rules governing medicinal products in the European Union EudraLex. Vol 3C. Guidelines-efficacy. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1998:99. <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudalex/vol-3/pdfs-en/3cc3aen.pdf> /sept. 2004.
19. Note for guidance on the investigation of drug interactions (CPMP/EWP/560/95). London: Committee for Proprietary Medicinal Products, 1997. www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/056095en.pdf /sept. 2004.
20. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98). London: Committee for Proprietary Medicinal Products, 2001. www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/140198en.pdf /sept. 2004.
21. Note for guidance on dose response information to support drug registration (CPMP/ICH/378/95). London: Committee for Proprietary Medicinal Products, 1995. www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/037895en.pdf /sept. 2004.
22. Note for guidance on ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data (CPMP/ICH 289/95). London: Committee for Proprietary Medicinal Products, 1998. www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/028995en.pdf /sept. 2004.
23. Guidance for industry. Drug metabolism/drug interaction studies in the drug development process: studies in vitro. Food and Drug Administration 1997. www.fda.gov/cder/guidance/clin3.pdf /sept. 2004.
24. Guidance for industry: Pharmacogenomic data submissions. Draft guidance. Food and Drug Administration 2003. www.fda.gov/cder/guidance/5900dft.pdf /sept. 2004.

Livsstilsmedicin og farmakogenetik – individualiseret lægemiddelterapi

Ph.d. (pharm.) Claus Møldrup

Danmarks Farmaceutiske Universitet, Institut for Samfundsfarmaci

Resume

Betegnelserne livsstilsmedicin og farmakogenetik er forholdsvis nye for sundhedsprofessionerne og dækker over nogle begreber, hvis definition endnu er under udvikling. Sundhedsprofessionerne forventes at have kendskab til og samtidig forholde sig til begrebernes betydning, anvendelse og udbredelse i praksis. I nærværende artikel søges dels at tilvejebringe klarhed over begreberne livsstilsmedicin og farmakogenetik, dels at analysere deres indbyrdes relation og betydning for forståelsen og anvendelsen af lægemidler i de kommende år. I udgangspunktet har livsstilsmedicin og farmakogenetik ikke meget tilfælles, og en kort litteraturnemgang dokumenterer, at forskningen inden for farmakogenetikken ikke er rettet mod lægemidler, der kan anvendes som livsstilsmedicin. Men tendenserne, som udmøntes i henholdsvis livsstilsmedicin og farmakogenetik, peger alligevel i samme retning for forståelsen af lægemiddelanvendelse i de kommende år, nemlig en stadig større grad af individualisering af lægemiddelterapien i bred forstand, herunder individuel udredning af indikationen, individuel valg af lægemiddel, individuel tilpasning af dosering, individuel optimal administrationsform, individuel kontinuerlig monitorering og støtte og endelig individuel information.

En række fælleskarakteristika er kendetegnende for begreberne livsstilsmedicin og farmakogenetik. For det første ses en stadigt stigende anvendelse af begreberne i såvel sundhedsvidenskabelig som populær presse, hvorved sundhedsprofessionerne forventes at forholde sig til begrebernes betydning, anvendelse og udbredelse i praksis [1, 2]. For det andet er det kendetegnende for begge begreber, at de forholdsvis nylig

er blevet introduceret i vort sundhedsfaglige vokabularium. Livsstilsmedicin ses første gang anvendt i 1978, men anvendelsen af ordet synes først at vinde rigtigt indpas i 1998 [1]. Hvad angår farmakogenetik blev individuel variation i lægemiddelmetabolisme baseret på genetiske faktorer første gang beskrevet af *Motulsky* på et teoretisk grundlag tilbage i 1957, og *Vogel* gav fagområdet navnet farmakogenetik i 1959 [3]. Men det er først i de senere år med viden fra bl.a. det humane genomprojekt, at farmakogenetikken har fundet anvendelse. For det tredje er det kendetegnende for begge begreber, at der synes at være mange forskellige definitoriske beskrivelser af begreberne i omløb.

Bortset fra disse fælleskarakteristika har livsstilsmedicin og farmakogenetik ikke umiddelbart noget med hinanden at gøre. At sammenholde livsstilsmedicin med farmakogenetik er heller ikke tidligere praktiseret i litteraturen. Det betyder dog ingenlunde, at det ikke er interessant at betragte livsstilsmedicin med fokus på farmakogenetik, tværtimod så synes denne øvelse at frembringe en række ganske interessante betragtninger over forståelsen og anvendelsen af lægemidler i fremtiden.

Det er formålet med nærværende artikel dels at tilvejebringe klarhed over begreberne livsstilsmedicin og farmakogenetik, dels at analysere deres indbyrdes relation og betydning for forståelsen og anvendelsen af lægemidler i de kommende år.

Livsstilsmedicin

En videnskabelig analyse af såvel videnskabelig litteratur som artikler i populære medier viser et broget billede af mulige definitioner, men langt oftest en mangel på samme. Alene i den videnskabelige litteratur figurerer ikke mindre end 22

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

definitioner, mens der i den populære litteratur sjældent optræder definitioner. Her anvendes begrebet ud fra forfatterens egne holdninger og værdier [1, 4]. At begrebet livsstilsmedicin anvendes uden en klar konvention om, hvad det egentlig dækker over, er naturligvis problematisk set ud fra et videnskabeligt synspunkt. Men hvad værre er, kan anvendelsen af begrebet uden omtanke være direkte diskriminerende og stigmatiserende for patienterne, hvilket vil blive eksemplificeret i det følgende.

En måde at betragte livsstilsmedicin på jf. litteraturen er ved at dele ordet op i livsstil og medicin. På denne måde bliver livsstilsmedicin al medicin, der anvendes mod lidelser, der er afledt af en persons livsstil. Mængden af lidelser, der er en konsekvens af vores livsstil, er ganske omfattende. Således vil livsstilsmedicin ifølge denne tankegang jo også inkludere kemoterapi til f.eks. behandling af lungekræft som følge af rygning. Eller forebyggende malariabehandling som led i en livsstil, der inkluderer en forestående rejse til Afrika. Med andre ord, hvis denne definition anvendes, vil langt størstedelen af lægemidlerne kunne betragtes som livsstilsmedicin, hvorved begrebet jo ikke har nogen forklarende værdi.

En anden måde at betragte livsstilsmedicin på jf. litteraturen er ved at udråbe specifikke lidelser til resultat af livsstil og de anvendte lægemidler over for disse lidelser som værende livsstilsmedicin. Det er oftest sådan, de populære medier anvender begrebet. Det bedst kendte eksempel er behandling af impotens, hvor de anvendte lægemidler over for denne lidelse/tilstand uden tøven udråbes som livsstilsmedicin. Det er igennem denne generalisering, at man risikerer at stigmatisere og diskriminere personer, som rent faktisk er syge. Ved generelt at udråbe alle medicinske produkter mod impotens til livsstilsmedicin vil man automatisk stigmatisere patienter, som for eksempel lider af impotens som følgesygdom af diabetes. Problematikken forstærkes yderligere, hvis sundhedsmyndigheder og forsikringselskaber begynder at prioritere med udgangspunkt i den generelle definition. En mulig konsekvens kunne være, at man besluttede, at der ikke skulle ydes tilskud til livsstilsmedicin. Dette illustrerer således, hvorfor man bør inddrage behandlingssituationen i sin definition af begrebet livsstilsmedicin. Med andre ord, livsstilsmedicin findes pr. definition ikke. Det er selve anvendelsen, der kan gøre et lægemiddel til livsstilsmedicin.

Sammenfattende kan de definitioner, der findes i litteraturen, og som ikke repræsenteres af de to foregående perspektiver, karakteriseres ved følgende betragtninger. Lægemidler, som kan anvendes som livsstilsmedicin, skal opfylde et generelt krav. Disse produkter skal nemlig indeholde den egen-skab, at de ikke blot kan lindre, helbrede eller forebygge sygdomme, hvilket er tilfældet med traditionelle lægemidler. Disse lægemidler skal også kunne anvendes i forbedrende øjemed over for ikke-sygelige tilstande. Samtidig skal begrebet inkludere en situationel faktor, således at det er rationalet for anvendelsen i den specifikke situation, som er bestemmende

for kategoriseringen af produktet. Følgende definition sammenfatter dette perspektiv: *Livsstilsmedicin er lægemidler, der udover at kunne lindre, helbrede og forebygge kan anvendes til at forbedre tilstande, der betragtes som ikke-sygelige. Et sådant lægemiddel bliver først til livsstilsmedicin, hvis individet, der indtager lægemidlet, ikke betragter sig selv som syg, men blot anvender lægemidlet som led i en livsstil* [5].

Farmakogenetik

Klassisk farmakogenetik bygger på observation af fænotyper og manifestation af genotype kombineret med miljø med specielt fokus på lægemiddelmetabolisme [6]. Målet er at kunne sammenholde lægemiddelrespons med individuel genetisk variation [7]. I de senere år er det ved hjælp af molekylærgenetiske metoder blevet muligt at anvende denne viden til udvikling af nye lægemidler [8]. Forskningen sigter således imod at udvikle lægemidler, hvis indikationsområde er begrænset til specifikke subpopulationer, som har udvist positivt terapeutisk respons, baseret på genetiske profiler [9]. Dette forskningsparadigme vil medføre, at medicinsk praksis vil bevæge sig væk fra *one size fits all* til mere individualiserede terapeutiske regimener [10, 11]. Da lægemidlerne er udviklet på baggrund af genetiske profiler, vil patienten i fremtiden blive klassificeret i forhold til disse profiler, således at det specifikke lægemiddel kan udvælges af den ordinerende instans [12].

Farmakogenetisk forskning

Forskning inden for farmakogenetik finder i dag sted ved en række universitetshospitaler og forskningscentre, hvor Skandinavien repræsenterer det mest fremskredne niveau [13]. I marts 2004 afholdt EU-institutionen, Institute for Prospective Technological Studies og European Society of Human Genetics en arbejdskonference. Såvel konferencen som det understøttende arbejdsdokument dokumenterer, at anvendelsen af farmakogenetik som led i udvikling af nye lægemidler primært er orienteret omkring onkologi, psykiatri og kardiologi [14]. Følgelig anføres en kort gennemgang af status på disse områder.

Onkologi

Inden for onkologien undersøges genekspressionsniveauer i forbindelse med behandling med 5-fluorouracil. Ligeledes undersøges effekten af platinbehandling [15]. Selv om det er kendt, at lægemiddeltoksicitet i forbindelse med cancerbehandling er relateret til genotypen i ikketumorstæv, er det vigtigt at notere sig, at polymorfisme i såvel individets genom som i tumorgenomet kan have indflydelse på lægemiddelresponsen [16].

Psykiatri

Inden for psykiatrien er det veldokumenteret, at CYP2D6- og CYP2C19-polymorfisme påvirker effekten af en lang række

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

antidepressiva, og baseret på denne viden er doseringsrekommandationer baseret på CYP2D6- og CYP2C19-genotypebestemmelse tidligere blevet introduceret [17]. I en senere publikation har man dog undsagt sig disse rekommandationer og gennem studier af fluoxetin og nortriptylin vist, at CYP2D6-polymorfisme ikke synes at have relevans for bivirkningsprofilen for de pågældende stoffer [18].

Kardiologi

Inden for kardiologien undersøges stofgrupperne betablokkere, diuretika, statiner, antikoagulanter, antitrombose/antiplatelet og digoxin for farmakogenetiske interaktioner [19, 20]. Det er vist, at langsom nedbrydning af warfarin og heraf følgende bivirkninger kan sættes i forbindelse med en CYP2C9-variation. Det samme gør sig gældende for metoprolol, carvedilol, propranolol, propafenon, mexiletin og flecainid i forbindelse med CYP2D6 [20]. Baseret på denne viden har nogle forskere udviklet en algoritme, der inkluderer farmakogenetiske testresultater og kliniske indikatorer for at prædikere en vedligeholdelsesdosis af warfarin [21].

Denne korte litteraturgennemgang dokumenterer, at det ikke umiddelbart er i forbindelse med lægemidler, som kan tænkes anvendt som livsstilsmedicin, jf. definitionen i nærværende artikel, at farmakogenetik appliceres forskningsmæssigt. Dette synes at være meget forståeligt, idet forskningen har været koncentreret om minimering af bivirkninger frem for optimering af effekt.

Det eneste område, hvor en mulig anvendelse af lægemidlerne som livsstilsmedicin synes at være plausibel, er inden for serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI) og relaterede stofgrupper. Det er i undersøgelser dokumenteret, at raske mennesker uden depression, som anvender SSRI-antidepressiva, udviser mindre fjendtlighed i stressede situationer og større social samhørighed [22]. Dette skaber perspektiver for SSRI som livsstilsmedicin i et samfund, hvor begrebet social intelligens anses for at være en positiv menneskelig faktor, som i nogle jobfunktioner tillige øger omsætningen [23].

Livsstilsmedicin og farmakogenetik

En række aspekter ved såvel livsstilsmedicin som farmakogenetik giver nogle ledetråde for fremtidens opfattelse af medicinering. En fælles tendens ved de to tilgange er en stadigt stigende grad af individualiseret tilgang til lægemiddelterapien på alle niveauer. Hvis man tager sig den frihed at udvide den farmakogenetiske tilgang med en forståelse af individualiserede lægemiddeltherapier i bredere forstand, hvor såvel indikationsområdet, valg af lægemiddel, dosering, administrationsform, monitorering/support og information er individualiseret evt. på basis af genetisk information, giver det mere mening for fremtidens terapeutiske regimener. Det vil være en utopi, at farmakogenetiske lægemidler bliver vidt udbredt i almen praksis inden for de kommende ti år. Men individualiserede indikationer, som fremkommer gennem en dialog

mellem læge og patient, individuelt valg af lægemiddel, hvor såvel lægens som patientens erfaringer og præferencer er i spil, individualiserede doseringer, der gennem daglige erfaringer tilpasses kontinuerligt af såvel læge som patient, individuelle valg af den administrationsform, der passer patienten bedst, individuel monitorering af såvel behandlingseffekten som sygdommen, individuel support gennem f.eks. kompliansoptimerende systemer og individualiseret information synes allerede at vinde indpas i nutidens sundhedssystem, og denne individualiseringstendens vil fortsætte og må forventes styrket og yderligere integreret i de kommende år.

Anvendelsen af livsstilsmedicin, jf. den anførte definition, illustrerer et skift i, hvilke ydelser patienter, eller i denne sammenhæng rettere forbrugere, efterspørger i sundhedsvæsenet. Livsstilsmedicin er ikke affødt af de traditionelle rationaler for anvendelse af medicin, såsom lidelse og sygdom. Rationalerne bag livsstilsmedicin er langt mere individuelle og henfører til f.eks. økonomiske, sociale, fornøjelses- og forbrugsrationaler. Ved anvendelse af lægemidler som led i en livsstil – en hvor man er at betragte som rask – må man forvente, at bivirkningsproblematikkerne skal være mindre udtalte end ved anvendelse af lægemidler som led i traditionel sygdomsbekæmpelse, hvor man som patient er villig til at acceptere bivirkninger afhængigt af sygdommens sværhedsgrad. Her vil farmakogenetik komme til sin ret, fordi denne tilgang er med til at mindske omfanget af bivirkninger. Ligeledes vil farmakogenetikken kunne optimere effekten, og med den forbrugertilgang, der ligger bag livsstilsmedicinrationalerne, må man forvente, at forbrugerne vil kræve optimal effekt.

Drivkraften bag farmakogenetisk forskning har primært været akademisk. Medicinalindustrien har været meget tilbageholdende med at satse på farmakogenetiske strategier. Årsagerne hertil er mange, men ud over at det stadig er et meget uberørt område, hvor perspektiverne er usikre, er farmakogenetikken og den individualiserede tilgang til lægemiddelbehandling også et udtryk for et opgør med *blockbuster-* og *one size fit all-*tankegangene og dermed et paradigmeskifte for den farmaceutiske industri. Men tendenserne fra livsstilsmedicinområdet tyder på, at det måske er på tide at sadle om og gøre det til en strategi at fokusere på den individualiserede medicin i den brede forstand som skitseret her. Presset vil uden tvivl komme. Bannerførerne vil være den oplyste patient, forsikringsselskaber og sundhedsvæsenet, som kun vil betale for medicin, der har dokumenteret effekt – ikke på en bred befolkningsgruppe, men på individet, der modtager behandling – og som har minimale bivirkninger og dermed sparer sundhedsvæsenet for yderligere udgifter. Forbrugerne, der anvender livsstilsmedicin, vil givet være blandt de mest aktive i denne individualiseringsproces.

Konklusion

Begreberne livsstilsmedicin og farmakogenetik dækker over tilgange, der – til trods for deres forskellighed – udviser en

række tendenser for forståelsen og anvendelsen af lægemidler for fremtiden. Læren af livsstilsmedicinen er, at lægemidler også må forventes anvendt til forbedring og ikke kun til forebyggelse, lindring og helbredelse. Læren af farmakogenetikken er primært, at det forventes, at bivirkningerne reduceres, og sekundært, at effekten optimeres gennem en individualiseret tilgang til behandlingen på genniveau. En fælles tendens ved de to tilgange er en stadig stigende grad af individualiseret tilgang til lægemiddelterapien på alle niveauer, herunder udredning af indikationen, valg af lægemiddel, tilpasning af dosering, optimal administrationsform, monitorering/støtte og information. Som en indlejret konsekvens af denne stadige styrkelse af den individualiserede tilgang kommer individet – patienten/forbrugeren – naturligt i fokus og bliver en aktiv deltager i til- og fravalg i den individualiserede terapi, en udfordring, som aktørerne i sundhedsvæsenet skal sikre det bedst mulige resultat af.

Korrespondance: *Claus Møldrup*, Institut for Samfundsfarmaci, Danmarks Farmaceutiske Universitet, DK-2100 København Ø. E-mail: cm@dfuni.dk

Antaget: 10. januar 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Møldrup C. The use of the term Lifestyle medicines/drugs in media and academia. *Pharm World Sci*, 2004;26:193-6.
- Møldrup C. Farmakogenetikens betydning for den primære sundhedssektor. *Ugeskr Læger* 2002;164:3333-7.
- Motulsky AG. Drug reactions, enzymes and biochemical genetics. *JAMA* 1957;165:835-6.
- Vogel F. Moderne Probleme der Humangenetik. *Ergeb Inn Med Kinderheilkd* 1959;12:52-125.
- Møldrup C. Livsstilsmedicin, hvad er det? *Lægemedelforskning* 2004;4-5.
- Snedden R. The challenge of pharmacogenetics and pharmacogenomics. *New Genet Soc* 2000;19:145-64.
- Bailey DS, Bondar A, Furness LM. Pharmacogenomics: it's not just pharmacogenetics. *Pharm Biotechnol* 1998;9:595-601.
- Bell J. The new genetics in clinical practice. *BMJ* 1998;316:618-20.
- Sadee W. Genomics and drugs: finding the optimal drug for the right patient. *Pharm Res* 1998;15:959-63.
- Marshall A. Getting the right drug into the right patient. *Nat Biotechnol* 1997;15:1249-52.
- Grahame-Smith DG. How will knowledge of the human genome affect drug therapy? *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:7-10.
- Møldrup C. When pharmacogenomics goes public. *New Gen Soc* 2002;21:29-37.
- Wolf RC, Smith G, Smith RL. Science, medicine, and the future pharmacogenetics. *BMJ* 2000;320:987-90.
- ESHG-IPTS. Polymorphic sequence variants in medicine: technical, social, legal and ethical issues. *Eur J Hum Gen* 2005 (i trykken).
- Lenz HJ. Pharmacogenomics in colorectal cancer. *Semin Oncol* 2003;30:47-53.
- Ulrich CM, Robien K, McLeod HL. Cancer pharmacogenetics: polymorphisms, pathways and beyond. *Nat Rev Cancer* 2003;3:1-9.
- Kirchheiner J, Brösen K, Dahl ML et al. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards sub-population-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:173-92.
- Roberts RL, Mulder RT, Joyce PR et al. No evidence of increased adverse drug reactions in cytochrome P450 CYP2D6 poor metabolizers treated with fluoxetine or nortriptyline. *Hum Psychopharmacol* 2004;19:17-23.
- Anderson JL, Carlquist JF, Horne BD et al. Cardiovascular pharmacogenomics: current status, future prospects. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 2003;8:71-83.
- Siest G, Ferrari L, Accaoui MJ et al. Pharmacogenomics of drugs affecting the cardiovascular system. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:590-9.
- Gage BF, Eby C, Milligan PE et al. Use of pharmacogenetics and clinical factors to predict the maintenance dose of warfarin. *Thromb Haemost* 2004;91:87-94.
- Knutson B et al. Selective alteration of personality and social behaviour by serotonergic intervention. *Am J Psychiatry* 1998;155:373-9.
- Møldrup C. Den medicinerede normalitet. København: Gyldendal, 1999.

Farmakogenetikkenes fremtid – økonomiske muligheder og barrierer

Professor Dorte Gyrd-Hansen

Syddansk Universitet, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Enhed for Sundhedsøkonomi

Farmakogenetikken forventes at kunne bidrage med skræddersyede lægemidler med bedre effekt, færre bivirkninger og sparede resurser til følge. I denne artikel diskuteres farmakogenetikkenes mulige fremtid ud fra en økonomisk perspektiv. I det følgende vil læseren blive præsenteret for de principielle overvejelser, et samfund bør gøre sig, når introduktion af en ny intervention påtænkes. Den samfundsøkonomiske tænkemåde sammenstilles med industriens incitamenter, og det understreges, at disse to perspektiver kan være særdeles forskellige.

Økonomisk evaluering af farmakogenetik

Økonomisk evaluering bør udgøre en del af det beslutningsgrundlag, hvorpå sundhedspolitiske beslutninger tages. I dag er det i flere lande (Norge og Storbritannien) obligatorisk at indsende sådanne evalueringer i forbindelse med ansøgning om tilskud til lægemidler. En økonomisk evaluering vil altid indgå som et af flere argumenter i en politisk beslutningsproces, og vægtningen heraf vil være lands- såvel som kontekstspecifik. I en sundhedsøkonomisk evaluering sammenstilles resurseforbrug og sundhedseffekter for dermed at vurdere, om disse står i et fornuftigt forhold til hinanden. Om de eventuelle ekstratilførte resurser retfærdiggøres af de ekstra sundhedseffekter, der opnås ved indførelse af genetisk screening, bestemmes af, hvad man ellers kan bruge resurserne til i det danske sundhedsvæsen. Hvis prisen for et vundet (kvalitets-