

- Brøsen K. Individuelle variationer i lægemidlers oksidative metabolisme. Ugeskr Læger 1984;13:955-9.
- <http://www.imm.ki.se/CYPalleles/aug2004>.
- Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. Molecular Psychiatry 2004;9:442-73.
- Klotz U, Schwab M, Treiber M. CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors. Bas Clin Pharmacol Toxicol 2004;95:2-8.
- Eichelbaum M, Fromm MF, Schwab M. Clinical aspects of the MDR1 (ABCB1) gene polymorphism. Ther D Monit 2004;26:180-5.
- Brøsen K, Gram LF. Clinical significance of the sparteine/debrisoquine oxidation polymorphism. Eur J Clin Pharmacol 1989;36:537-47.

Farmakogenetisk assisteret lægemiddeludvikling

Regulatoriske aspekter set fra Lægemiddelstyrelsen

Specialkonsulent Mette Due Theilade

Lægemiddelstyrelsen, Lægemiddelgodkendelsen

Resume

Farmakogenetik giver mulighed for at »skræddersy« lægemiddelbehandling til patienternes individuelle genetiske profil. Lægemidler med farmakogenetisk udgangspunkt er nu under udvikling, og nogle er allerede godkendt. Disse nye behandlinger vil kræve en stor grad af vidensdannelse og fleksibilitet hos de godkendende myndigheder. Før brug af et sådant lægemiddel vil screening for en specifik genotype i en stor patientpopulation ofte finde sted i en tidlig udviklingsfase. De senere kliniske faser vil i mange tilfælde være begrænset til en mindre gruppe af patienter, hvis genotype gør dem behandlingsegnede. Forskellige arbejdsgrupper under den faglige komité for human medicin (CHMP) i Det Europæiske Lægemiddelagentur spiller en rolle i det regulatoriske arbejde med farmakogenetik. En CHMP-farmakogenetik-ekspertgruppe udarbejder skriftlig information til lægemiddelindustrien og andre interessenter. Der eksisterer ikke nogen decideret farmakogenetiske retningslinjer i Europa, men i flere af de kliniske retningslinjer berøres emnet.

I 2000 udstedte EU-Kommissionen en markedsføringstilladelse i samtlige EU-lande for lægemidlet Herceptin. Lægemidlet indeholder det monoklonale antistof trastuzumab, som binder sig til den epidermale vækstfaktorreceptor 2 (HER2) hos mennesker, en receptor, som overudtrykkes hos 20-30% af patienter med primær brystcancer.

Herceptin er et eksempel på et nyt lægemiddel, der er udviklet med farmakogenetisk udgangspunkt. Det betyder, at lægemidlet er rettet mod en patientgruppe med en bestemt genetisk profil, i dette tilfælde brystcancerpatienter, der udtrykker vækstfaktorreceptoren HER2 på overfladen af tumorcellerne. På grund af antistoffets specifikke binding vil det være uvirksomt over for tumorvæv, der ikke udtrykker HER2, og behandling forudsætter derfor, at tumorens genetiske ud-

tryk forinden er bestemt; kun patienter, der overudtrykker HER2, vil blive tilbudt behandlingen.

Samtidig med godkendelsen af Herceptin blev det medicinske udstyr (et assay for genudtryk), der er nødvendigt for at teste, om tumorcellerne overudtrykker HER2, godkendt. HER2-overudtryk detekteres ved en immunhistokemisk vurdering af fikserede tumorblokke. Det er gjort obligatorisk, at tumorvævet fra patienterne undersøges på et specialiseret laboratorium, inden behandlingen påbegyndes.

Andre eksempler på nye lægemidler og behandlinger, der fremhæves for at være udviklet med et farmakogenetisk sigte, er imatinib (Glivec) til behandling af patienter med kronisk myeloid leukæmi og en hypersensitivitetstest for HLA-B*5701-haplotypen hos hiv/aids-patienter, der behandles med abacavir [1-3].

Lægemidler med en »farmakogenetisk udviklingsplan« ser ud til at være undervejs hos en lang række større og mindre medicinalvirksomheder. Cancerbehandlingen fremhæves som et af de områder, hvor der fremover kan forventes nye lægemidler, som er »skræddersyede« til bestemte patientgrupper udvalgt på farmakogenetisk basis.

Disse nye behandlinger vil nødvendiggøre en stor grad af bevågenhed, vidensdannelse og fleksibilitet hos de godkendende myndigheder, ligesom kvaliteten, valideringen og brugen af de specifikke assays til testning for den farmakogenetiske profil vil kræve omhyggelig regulatorisk overvågning. I forbindelse med de kliniske forsøg med lægemidlet afprøves den genetiske test, så det kan dokumenteres, at testresultatet er relevant og har specifik betydning for den pågældende sygdom. Det er således en del af Lægemiddelmyndighedernes regulatoriske vurdering af ansøgningen at sikre sig, at den genetiske test giver et pålideligt resultat.

Hvad er farmakogenetik?

Farmakogenetik beskriver genetiske faktoreres indflydelse på, hvordan lægemidler virker i organismen. Med farmakogenetik kan man optimere behandlingen ved at give den mest

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

effektive sammensætning eller dosis af et lægemiddel i forhold til patientens individuelle genetiske profil. Man vil også kunne udelukke patienter fra den pågældende behandling, hvis lægemidlet forudses enten ikke at have nogen effekt eller at give alvorlige bivirkninger.

Det skal pointeres, at den genetiske profil er at betragte som et surrogatmål for effekt; man vil ikke kunne bruge den genetiske profil som et direkte mål for effekten.

»Traditionel« og farmakogenetisk lægemiddeludvikling

Farmakogenetikken kan tillægges en større eller mindre rolle i udviklingsplanen for et nyt lægemiddel. I det følgende beskrives, hvorledes farmakogenetikken kan bruges i forskellige lægemiddeludviklingsfaser, og hvordan de regulatoriske myndigheder vil reagere på de valgte strategier.

Skræddersyet behandling

Et medicinalfirma kan fra et meget tidligt tidspunkt i et lægemiddels udviklingsplan beslutte sig for, at lægemidlet skal være »skræddersyet« til en bestemt gruppe patienter med en specifik genotype. I et sådant tilfælde kan farmakogenetikken potentielt betyde en ændring i hele det kliniske udviklingsforløbs faser. I traditionel lægemiddeludvikling ses som regel et forløb, hvor antallet af deltagere i de kliniske forsøg forøges fra klinisk fase I, II, III til IV. Patienter, der indgår i »traditionelle« kliniske forsøg, vil ofte udgøre et bredt udsnit af den samlede patientpopulation, således at de ikke er specielt udvalgt på basis af deres genotype. Derimod kan man for et lægemiddel i »farmakogenetisk udvikling« i nogle tilfælde forvente en modsat situation: I en tidlig udviklingsfase sker der en genetisk screening for en specifik genotype i en stor patientpopulation. Efter screeningen vil de patienter, som forudses at få gavn af lægemidlet, fordi de har en genotype, der gør dem »behandlingsegne«, være begrænset til en undergruppe af den oprindelige patientpopulation; denne mindre gruppe patienter kan så indgå i de senere kliniske forsøgsfaser.

Imidlertid må det påpeges, at man ikke automatisk skal gå ud fra, at populationsstørrelsen i de kliniske virknings- og sikkerhedsstudier er stærkt begrænset i forhold til, hvad man ville forvente for et »traditionelt« udviklet lægemiddel. Alt efter hvilken type lægemiddel, der er tale om, kan det f.eks. stadig være nødvendigt at afprøve lægemidlets sikkerhed på en bred patientpopulation for ikke at overse væsentlige bivirkninger.

Man kan også forestille sig en situation, hvor der i de tidlige kliniske faser behandles en stor patientpopulation, som samtidig gentestes med henblik på senere subgruppeanalyser for effekt, og hvor gentesten mere eller mindre overraskende viser, at behandlingen kun er virksom i en subgruppe af patienterne. Dette kunne betyde, at myndighederne skal tage stilling til en godkendelse, hvor de kliniske data alene hviler på data fra subgruppeanalyser. Ud over at rejse regulatoriske problemer kunne det også give anledning til en etisk diskus-

sion om det forsvarlige i at behandle en patientgruppe, hvor man på forhånd har en formodning om, at der ikke er effekt af behandlingen hos alle.

Det vil naturligvis blive en udfordring for de regulatoriske myndigheder at tage stilling til sådanne meget »anderledes« programmer for lægemiddeludviklingen, såvel undervejs ved godkendelse af de enkelte kliniske forsøg som på tidspunktet, hvor en ansøgning om markedsføringstilladelse indsendes til myndighederne. Der er stigende bevågenhed hos de regulatoriske myndigheder over for denne problematik, og den generelle holdning er, at myndighederne skal være åbne over for den nye udvikling og i øvrigt på forhånd være fagligt velforberejede til disse nye typer af ansøgninger.

Dosering afhængigt af patientens genetiske profil

En bestemt variation (polymorfi) i DNA'et for cytokrom P450-isoenzym-systemet (CYP-enzymene) hos en patient kan føre til, at lægemidlet enten metaboliseres hurtigere eller langsommere, end det gør hos størstedelen af befolkningen. Dette kan forårsage, at lægemidlet ikke virker optimalt ved den anbefalede dosis, eller at der opstår bivirkninger. I sådanne tilfælde kan en dosisjustering betinget af den farmakogenetiske profil, dvs. af en analyse af polymorfier i det eller de CYP-enzym, der metaboliserer lægemidlet, bevirke, at patienten får gavn af lægemidlet på trods af, at han/hun metaboliserer det langsommere eller hurtigere end de fleste andre patienter.

En sådan analyse af CYP-enzym-systemet kan finde sted enten undervejs i lægemiddeludviklingen eller efter markedsføringsstart. Den erhvervede viden om CYP-enzym-polymorfier ses ofte nævnt i produktresumeeet for det godkendte lægemiddel som en advarsel mod bivirkninger hos bestemte patientundergrupper eller som advarsel mod interaktioner med bestemte lægemidler.

På flere hospitaler i Danmark (Odense Universitetshospital og Skt. Hans Hospital) tilbyder man screening for CYP-polymorfier som led i den medicinske psykiatribehandling, således at lægemiddeldoseringen til den enkelte patient kan indrettes efter, om vedkommende er *slow*, *fast* eller *normal metaboliser*.

Farmakogenetik i præklinisk lægemiddeludvikling

Spørgsmålet om, hvorvidt farmakogenetik også kommer til at præge andre dele af lægemiddeludviklingen, såsom de nødvendige dyreforsøg, der kræves for at understøtte den kliniske udvikling af et lægemiddel, er interessant. Man kan forestille sig, at et lægemiddel, der i sin udviklingsplan er rettet mod en patientsubpopulation med en specifik genotype, kan undersøges for dets farmakodynamiske egenskaber i prækliniske modeller med en tilsvarende genetisk variation. I det prækliniske udviklingsprogram for Herceptin blev virkningen testet i in vitro-cellessystemer og i nøgne mus, der var transplanteret med brystcancerxenograft fra mennesker.

Imidlertid vil det ikke være formålstjenligt at begrænse de

generelle obligatoriske toksikologiske undersøgelser til en bestemt subgruppe af dyr med en specifik genotype, eftersom formålet med prækliniske toksikologiske forsøg jo netop er at få et overblik over mulige toksiske effekter af lægemidlet; hvis man begrænser variationen i forsøgsdyrenes genetiske profil i disse undersøgelser, kan vigtig toksikologisk information gå tabt.

Et område, hvor man til gengæld kan forudse en udvikling, er *toxicogenomics*, som er beslægtet med farmakogenetik.

I *toxicogenomics* studeres gener og genprodukter, som har betydning for et toksikologisk respons på et stof, såsom et lægemiddel.

Dette område har for øjeblikket stor forskningsmæssig interesse, blandt andet i bestræbelser på at opstille alternative dyremodeller til lægemiddelafrøvnings. Det undersøges, om det toksikologiske respons på et stof i et forsøgsdyr kan sammenstilles med dyrets genetiske udtryk (målt som f.eks. RNA-produktionen). Hvis der viser sig sammenfald i resultaterne for de to måder at observere toksikologisk effekt på, vil visse toksikologiske forsøg potentielt kunne erstattes med *toxicogenomics*-baserede forsøg. Således kunne man med tiden få en enkel og hurtig forudsigelse af et lægemiddels toksiske egenskaber og undgå bekostelige, besværlige og ikke tilstrækkeligt prædiktive toksikologiske forsøg med en stor mængde dyr.

For øjeblikket opbygger en række offentlige og private organisationer på internationalt plan *toxicogenomics*-databaser [4-6]. I International Life Science Institute - Health and Environmental Science Institute (ILSI-HESI)-databaserne lagres viden om sammenhængen mellem levertoksicitet, genotoksicitet eller nyretoksicitet og karakteristiske genudtryksprofiler for stoffer med kendt toksisk effekt [4].

Toxicogenomics er stadig en meget ung videnskab, der endnu ikke er blevet benyttet i registreringsansøgninger for lægemidler i Europa. Selv om der pågår et stort internationalt arbejde for at validere *toxicogenomics*-test, har de regulatoriske myndigheder i Europa endnu ikke fået mulighed for at kigge resultaterne fra de store databaseundersøgelser efter i sømmene. Derfor er det for tidligt definitivt at udtale sig om, hvorvidt *toxicogenomics* kan bruges til toksikologisk testning af lægemidler.

Det ser dog ud til, at lægemiddelindustrien så småt er begyndt at tage dette område op til overvejelse i deres programmer for lægemiddelludviklingen. De europæiske myndigheder forbereder sig på den nye udvikling ved at interagere med medicinalindustrien for at opnå opdateret viden på feltet. For eksempel har hovedorganisationen for den europæiske forskningsbaserede lægemiddelindustri, EFPIA, for nylig arrangeret et *toxicogenomics*-seminar for toksikologer fra de europæiske lægemiddelmyndigheder, og ILSI-HESI har afholdt en *toxicogenomics*-workshop med deltagelse fra det europæiske lægemiddelagentur.

Kliniske forsøg med farmakogenetisk testning

Lægemiddelmyndighederne i Danmark og de øvrige EU-lande modtager et stort antal anmeldelser af kliniske afprøvninger, hvor protokollen indeholder en særskilt anmodning til patienterne om at afgive blod eller væv til genetisk testning [7]. Rationalet er at undersøge sammenhængen mellem bestemte genetiske polymorfier og behandlingens effekt. Ofte kan formålet med testningen være grundforskningspræget, og det angives i sådanne tilfælde ikke i detaljer, om resultaterne planlægges brugt i den senere behandling med lægemidlet efter godkendelse. Hvor Lægemiddelstyrelsen tidligere indtog en noget restriktiv holdning over for sådanne farmakogenetiske dele af en klinisk afprøvning [8], er vi nu i erkendelse af den forrygende udvikling på området mere imødekommende over for, at farmakogenetisk testning kan finde sted uden alt for mange besværlige begrænsninger. Således vil vi i erkendelse af grundforskningselementet og af, at det ofte er et helt kompleks af mulige sygdomsrelaterede gener, der bliver analyseret for at opnå større grundviden om de genetiske aspekter af sygdommen og dens behandling, ikke nødvendigvis kræve en grundig specifikation af hvert enkelt undersøgt gen.

Tidligere markante forskelle mellem de europæiske myndigheder i håndteringen af sådanne protokoller med genetisk testning [7] er nu også blevet noget mere begrænsede med tiltrædelsen af det nye europæiske direktiv 2001/20/EF om god klinisk praksis (GCP-direktivet) [9].

Kliniske lægemiddelforsøg i Danmark kræver en godkendelse fra Lægemiddelstyrelsen og fra den lokale videnskabetiske komité. De videnskabetiske komiteer vurderer de etiske aspekter af at teste patienter farmakogenetisk i et klinisk forsøg, og spørgsmål i den forbindelse kan f.eks. være: 1) om der kræves et separat informeret samtykke til den genetiske del af protokollen, således at patienten frit vil kunne fravælge denne del uden helt at udgå af det kliniske forsøg, 2) hvilke genetiske dispositioner for bestemte sygdomme der registreres for den enkelte patient, og graden af information patienten eller andre interessenter kan erhverve herom nu eller senere og 3) forsvarligheden i at lagre blod- og vævsprøver uden nærmere specifikation af formålet i biobanker til eventuel senere testning.

I [10] diskuteres de etiske aspekter af farmakokinetikken og hvorvidt konsultationspersonalet i den primære sundhedssektor i Danmark er tilstrækkelig videnskabsmæssigt rustet til at håndtere den genetiske information korrekt over for patienterne.

Der henvises endvidere til den Centrale Videnskabetiske Komité's hjemmeside for yderligere information om etiske aspekter og den danske lovgivning [11]. Komitéens udvalg vedrørende biobanker følger udviklingen inden for biobankområdet [12]. I Europa har engelske Nuffield Council on Bioethics offentliggjort en rapport med anbefalinger om de etiske og lovgivningsmæssige spørgsmål, som farmakogenetik rejser [13].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Det Europæiske Lægemedelagentur rolle

Udvalget for Lægemedler til Sjældne Sygdomme (COMP) fremsætter henstillinger til EU-Kommissionen om udpegning af lægemidler til sjældne sygdomme [14]. Idet et farmakogenetisk udviklet lægemiddel ofte vil have en begrænset patientmålgruppe, er det ikke usandsynligt, at udvalget fremover vil få et voksende antal af denne type lægemidler til vurdering.

Under den faglige komité for human medicin (CHMP) i Det Europæiske Lægemedelagentur (EMA) findes forskellige arbejdsgrupper, som beskæftiger sig med specifikke emner relateret til lægemidler, og som udfærdiger retningslinjer til lægemiddelindustrien. Disse grupper involverer sig ud over mange andre emner også i farmakogenetik og relaterede videnskaber.

CHMP Pharmacogenetics Working Party

En farmakogenetik ekspertgruppe, der blev grundlagt i 2001, oparbejder viden og fremstiller regulatorisk information om farmakogenetik til industrien og andre interessenter. Gruppen har bl.a. udfærdiget et *position paper* om terminologien i farmakogenetik [15] samt et tilsvarende lægmandsdokument, hvori man forklarer baggrunden for farmakogenetik og farmakogenetisk testning [16], og den arbejder på et dokument om farmakogenetik og biobanker. Herudover har gruppen jævnligt møder med repræsentanter fra medicinalindustrien for at erhverve yderligere erfaring inden for den farmakogenetiske lægemiddeludvikling [17] (Figur 1).

Blandt de øvrige arbejdsgrupper kan nævnes, at Safety Working Party, som bl.a. udarbejder retningslinjer om toksikologi, samarbejder med medicinalindustrien for at få indblik i værdien af de store mængder *toxicogenomics*-data, der oplagres i diverse internationale databaser, og at Efficacy Working Party udarbejder kliniske retningslinjer, hvoraf en del berører farmakogenetisk relaterede emner (Figur 2).

Scientific advice working group skal også fremhæves, idet lægemidler med en anderledes, f.eks. farmakogenetisk, udviklingsplan kan få gavn af det europæiske lægemiddelagenturs Scientific Advice procedure.

Guidelines

På europæisk (CHMP) og interregionalt (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)) niveau eksisterer der p.t. ikke for lægemiddelindustrien retningslinjer, der specifikt omhandler farmakogenetik. Dette skyldes, at der er tale om et felt i så rivende udvikling, at det ville anses for at være begrænsende på nuværende tidspunkt at udstikke

Position paper on terminology in pharmacogenetics [15].
Understanding the terminology used in pharmacogenetics [16].
Concept paper on pharmacogenetics "briefing meetings" [17].

Figur 1. Udgivelser fra den faglige komité for human medicin (CHMP Pharmacogenetics) Working Party (tidligere benævnt *pharmacogenetics expert group*).

Guidance on pharmacokinetic studies in man [18].

Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)/den faglige komité for human medicin (CHMP)-retningslinjer:
Note for guidance on the investigation of drug interactions [19].
Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence [20].

The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)-retningslinjer:
Note for guidance on dose response information to support drug registration [21].
Note for guidance on ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data [22].

Food and Drug Administration (FDA)-retningslinjer:
Guidance note on drug metabolism/drug interaction studies in the drug development process. Studies in vitro [23].
Draft guidance for industry: Pharmacogenomic data submissions [24].

Figur 2. Retningslinjer med farmakogenetisk relevans.

specifikke retningslinjer for farmakogenetisk lægemiddeludvikling. I en række retningslinjer beskæftiger man sig dog mere eller mindre direkte med emnet (Figur 2). De amerikanske lægemiddelmyndigheder, Food and Drug Administration (FDA), har endvidere sendt en teknisk guideline i høring om indsendelse af farmakogenetiske lægemiddeldata [24].

Korrespondance: *Mette Due Theilade*, Stengårds Allé 31A, DK-2800 Lyngby.
E-mail: mdt@dkma.dk

Antaget: 6. december 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Indholdet i denne artikel udtrykker forfatterens personlige holdninger, som ikke nødvendigvis repræsenterer Lægemedelstyrelsens eller CHMP's og dets arbejdsgrupper holdninger.

Litteratur

- Shah J. Economic and regulatory considerations in pharmacogenomics for drug licensing and healthcare. *Nature Biotech* 2003;21:747-53.
- Lindpaintner K. The importance of being modest: reflections on the pharmacogenetics of Abacavir. *Pharmacogenomics* 2002;3:835-8.
- Lindpaintner K. The impact of pharmacogenetics and pharmacogenomics on drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:463-9.
- ILSI Health and Environmental Sciences Institute, International Life Sciences Institute. Technical committee on application of genomics to mechanism-based risk assessment: status, findings and next steps March 2003. <http://hesi.ilsa.org/file/ACF5D34.pdf> /sept. 2004.
- Boorman GA, Haseman JK, Waters MD et al. Quality review procedures necessary for rodent pathology databases and toxicogenomic studies: the National toxicology program experience. *Tox Path* 2002;30:88-92.
- Mattes WB, Pettit SD, Sansone SA et al. Database development in toxicogenomics: issues and efforts. *Environ Health Perspect* 2004;112:495-505.
- Theilade MD, Knudsen LE, Renneberg J. Regulatory requirements for inclusion of pharmacogenetic testing in applications for clinical trials in Europe. *Regul Aff J* 2001;12:92-9.
- Knudsen LE, Renneberg J. Genetisk testning og deltagelse i kliniske afprøvninger af lægemidler. *Ugeskr Læger* 1999;161:5038.
- GCP-direktivet http://europa.eu.int/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexplus!prod!CELEXnumdoc&lg=da&numdoc=32001L0020 /sept. 2004.
- Møldrup C. Farmakokinetikkens betydning for den primære sundhedssektor. *Ugeskr Læger* 2002;164:3333-7.
- Den centrale videnskabetiske komité's hjemmeside. www.cvk.im.dk /sept. 2004.
- Redegørelse om biobanker. www.im.dk/publikationer/biobanker/biobanker.pdf /sept. 2004.
- Rapport fra Nuffield Council on Bioethics. www.nuffieldbioethics.org/pharmacogenetics /sept. 2004.
- Register over lægemidler udpeget til sjældne sygdomme af COMP. EU-kommissionens hjemmeside: <http://pharmacos.eudra.org/F2/register/orphreg.htm> /sept. 2004.

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 definatoriske 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