

## Farmakogenetik i Danmark

En fremtid med skræddersyet medicin vil betyde øget brug af gentest

**Delte meninger om farmakogenetikens potentiale**

>

**Billigere eller dyrere?**

>

**Nye etiske dilemmaer**

>

**Farmakogenetiske tests er allerede en realitet i Danmark. Nogle ser det som første skridt på vejen mod skræddersyet behandling, tilpasset det enkelte menneskes genetiske profil. Andre taler om overdrevne forventninger.**

**Den rigtige pille i den rigtige mund kan spare det danske sundhedsvæsen for store udgifter til medicin og behandling af bivirkninger. Men ingen kender prisen på fremtidens farmakogenetiske produkter - eller de mulige nye behandlinger. Det kan blive nødvendigt at prioritere.**

**Udbredt brug af farmakogenetiske tests kan betyde, at flere får adgang til patientens genetiske data. Et andet etisk dilemma er, om patienter skal nægtes behandling, fordi deres genetiske profil viser, at de ikke vil have tilstrækkelig gavn af den.**

*Dette BIOSAM Informerer rapporterer fra BioForums konference "Skræddersyet medicin - farmakogenetikens fremtid i Danmark", som blev afholdt af BIOSAM den 31. oktober 2003 på Nationalmuseet i København.*

Farmakogenetik er ikke en ny videnskab. Siden begyndelsen af 1950'erne er der blevet forsket i sammenhængen mellem genetiske forskelle og kropens evne til at omsætte medicin. Hvad er årsagen til, at enkeltpersoner, familier og hele befolkningsgrupper reagerer så forskelligt på præcis den samme medicin?

I først omgang kunne forskere blot konstatere, at det skyldtes forskelle i det arvebiologiske materiale. Siden er det lykkedes at identificere nogle af de genetiske forskelle, som har indflydelse på, hvordan vi reagerer over for fremmede stoffer i lægemidler. Og med det humane genomprojekt og den øgede viden om DNA håber man, at behandlingen en dag helt kan tilpasses det enkelte menneskes genetiske profil. Man taler her om skræddersyet medicin.

Det betyder, at patienten kan få den korrekte behandling fra starten af – uden at skulle døje med alvorlige og i nogle tilfælde dødelige bivirkninger, og det offentlige kan spare millioner af kroner. I hvert fald i teorien. For som det fremgik af BIOSAM-konferencen den 31. oktober 2003 om farmakogenetik, er meningene delte, både når det drejer sig om

den praktiske anvendelse af farmakogenetikken, de økonomiske perspektiver og etikken.

### Gener og andre faktorer

En del medicin nedbrydes ved hjælp af de såkaldte CYP-enzymmer. De findes i leveren og påvirkes af bestemte genetiske variationer, så medicinen omsættes for hurtigt eller for langsomt. Variationer i genet for CYP2C9 har således stor indflydelse på, hvordan det blodfortyndende stof, warfarin, virker. Det har også vist sig, at variationer i genet for CYP2D6 har betydning for, hvordan man omsætter Paroxetin, der anvendes mod svære depressioner og lignende lidelser.

- Men fordi noget er genetisk, er det ikke sikkert, at man skal bruge den viden i praksis, siger Kim Brøsen, Afdeling for Klinisk Farmakologi, Odense Universitetshospital, hvor han i årevis har beskæftiget sig med farmakogenetik. Faren ved alene at se på det genetiske er, at man inddeler patienterne i grove kategorier, og at resultaterne kan være vildledende. Selv om en gentest peger på, at patienten er hurtig til at omsætte medicinen, kan hun eller han i prak-

BIOSAM behandler spørgsmål knyttet til den bioteknologiske udvikling. BIOSAM er et samarbejdsorgan mellem eksisterende råd og komitéer.

BIOSAM udgøres af repræsentanter for Den Centrale Videnskabetiske Komité Det Etiske Råd Det Dyreetiske Råd Dyreforsøgstilsynet Teknologirådet

BIOSAMs sekretariat Teknologirådet Antonigade 4 DK-1106 København K Tel. 33 32 05 03 biosam@tekno.dk www.biosam.dk

Abonnement Gratis pr. e-mail Tilmeldning på biosam@tekno.dk Tidligere nyhedsbreve findes på www.biosam.dk

ISSN: 1602-043X

sis være en "langsom omdanner", fordi nogle stoffer samtidig hæmmer det enzym, der omsætter medicinen. Dertil kommer alle de andre faktorer, som har indflydelse på, hvordan kroppen reagerer over for fremmede stoffer. Derfor er det vigtigt at være opmærksom på, at effekten af en behandling aldrig alene er bestemt af et enkelt gen eller grupper af gener - men resultatet af det indbyrdes samspil imellem flere gener og af et samspil mellem gener, miljø og konstitution.

## Hvad er farmakogenetik?

Farmakogenetik er en videnskab, der beskriver genetiske faktorer indflydelse på, hvordan lægemidler virker i organismen. Det er den klassiske definition, som også flere forskere tog udgangspunkt i på BIOSAMs konference om farmakogenetik.

Andre forskere definerer farmakogenetik mere bredt. Ifølge dem handler det også om generens indflydelse på selve sygdommen og udviklingen af medicin, som er målrettet mod de gener, der er skyld i sygdommen (drug design). Nogle kalder også dette for farmakogenomik. Der er altså ikke fuldstændig enighed om definitionerne - hverken herhjemme eller internationalt.

## CYP-tests i Danmark

I modsætning til flere andre forskere er Kim Brøsen derfor skeptisk over for den praktiske anvendelse af farmakogenetiske tests. Og selv om Odense Universitetshospital i mere end ti år har tilbudt screening for CYP2D6 som led i den medicinske psykiatrisbehandling, har kun få fynske læger benyttet sig af tilbudet.

På Skt. Hans Hospital er man mere optimistisk. Her er over 100 patienter blevet screenet for CYP2D6 og CYP2C19, siden tilbudet blev indført i sommeren 2003. Testen må kun foretages af speciallæger, som er blevet grundigt instrueret, mens patienter informeres i form af personlige samtaler med lægen, genetisk rådgivning, artikler og foredrag. Screenings-tilbudet er godkendt af hospitalets lokale lægemiddelkomité, men har ikke været behandlet i det videnskabetiske komitéssystem, hvilket flere af konferencens deltagere kritiserede.

I forhold til fremtidsperspektiverne går Anders Børghlum fra Institut for Human Genetik, Århus Universitet, skridtet videre. Ifølge ham handler farmakogenetik ikke kun om generens indflydelse på, hvordan vi reagerer på en bestemt medicin - men også om generens indflydelse på selve sygdommen. Den viden kan bruges til at klassificere sygdomme, stille mere sikre prognoser, behandle dem og ikke mindst udvikle mere målrettet medicin. Som eksempler nævner han sygdomme som hypertrofisk kardiomyopati, (en hjertekarsygdom, hvor man har fundet de samme genvarianter i flere af de ramte familier), Alzheimers sygdom og visse former for

brystkræft og tyktarmskræft. Farmakogenetikken vil også føre til nye behandlingsmuligheder for de store folkesygdomme, som kun delvist skyldes genetiske forandringer, og det vil vi ifølge Anders Børghlum se væsentligt flere eksempler på i løbet af de næste 5-10 år.

## Genetiske variationer

Genetiske variationer er små forandringer i DNA. De kaldes SNP - udtales "snips" - som står for single nucleotide polymorphism. Variationerne opstår, når et af de fire nukleotider i DNA (A, T, C eller G) er ændret, hvilket kan have indflydelse på, hvordan organismen reagerer over for et fremmed stof eller en sygdom. I kølvandet på det humane genomprojekt er man flere steder i gang med at kortlægge SNP. Foreløbig har man opdaget over 1,8 mio. variationer, men der menes at være over 6 mio.

## Farmakogenetik - set fra erhvervslivets vinkel

Udviklingen vil dog også afhænge af medicinalvareindustrien. Mange nye lægemidler er i dag blot forbedret udgave af noget, der allerede findes. Forbedringerne er ofte så marginale, at det kræver et meget stort statistisk materiale og mange forsøgspersoner at bevise, at der rent faktisk er tale om et fremskridt. Derfor vil det være en fordel for producenterne, hvis man ved hjælp af en test allerede på forhånd kunne udelukke de forsøgspersoner og patienter, som ikke kan tåle medicinen.

Generelt er medicinalindustrien dog stadig afventende. Ifølge Peter Falck, Novo Nordisk, skal forskerne kunne sandsynliggøre, at analyserne rent faktisk har en forudsigende værdi, hvis farmakogenetikken skal bruges til andet end et forskningsværktøj. Samtidig vil de nye muligheder for mere præcis diagnostik og behandling føre til en stratificering - altså en opdeling af patienterne i flere mindre grupper og dermed mindre markeder.

- Det kan naturligvis få negative konsekvenser for lægemiddelindustrien, men vi er samtidig en del af et samfund, der sætter rammerne for, hvordan vi kan agere. Firmaerne må acceptere, at der sker en stratificering af patientmaterialet og indordne deres fremtidige forretningsmodel derefter, siger Peter Falck. Han understreger desuden behovet for at få diskuteret de etiske og samfundsmæssige aspekter af farmakogenetik, så forventningerne hos patienter og industri stemmer overens.

En tredje medspiller er de firmaer, som fremstiller de farmakogenetiske tests. Det vil bl.a. sige de micro-arrays eller DNA-chips, som kan analysere tusindvis af genetiske variationer samtidig. Nogle mener, at sådanne tests ligefrem kan blive et krav fra myndighederne, når der skal udleveres meget dyr medicin.

BIOSAM behandler spørgsmål knyttet til den bioteknologiske udvikling. BIOSAM er et samarbejdsorgan mellem eksisterende råd og komitéer.

BIOSAM udgøres af repræsentanter for Den Centrale Videnskabetiske Komité Det Ethiske Råd Det Dyreetiske Råd Dyreforsøgstilsynet Teknologirådet

BIOSAMs sekretariat Teknologirådet Antonigade 4 DK-1106 København K Tel. 33 32 05 03 biosam@tekno.dk www.biosam.dk

Abonnement Gratis pr. e-mail Tilmeldning på biosam@tekno.dk Tidligere nyhedsbreve findes på www.biosam.dk

ISSN: 1602-043X

## **USA: Vejledning om farmakogenetiske tests**

Den 3. november 2003 udsendte de amerikanske sundhedsmyndigheder, FDA, et udkast til en vejledning om farmakogenetiske tests. Formålet er at opmuntre firmaer og forskere til at anvende farmakogenetiske tests i forbindelse med udvikling af medicin. De opfordres til at informere FDA om resultaterne, så myndighederne har et bedre grundlag at lovgive ud fra. FDA har afholdt en række møder og workshops om farmakogenetik - senest den 13.-14. november 2003, hvor emnet var farmakogenetikens rolle i udvikling af medicin, udviklingen af genetiske tests og det nye forslag fra FDA.

Læs mere på

[www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2003/NEW00969.html](http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2003/NEW00969.html)

## **England: Anbefalinger fra Nuffield Council**

Engelske Nuffield Council on Bioethics offentliggjorde den 23. september en rapport med anbefalinger om de etiske og lovgivningsmæssige spørgsmål farmakogenetik rejser. Rapporten ser bl.a. på, hvordan man tilgodeser udvikling af effektiv medicin til små sygdomsgrupper, og anbefaler at anvende orphan drug regulativet eller anden lovgivning med samme type incitamenter. Der er også anbefalinger om brug af informeret samtykke og håndtering af den viden om en persons genetiske profil, som farmakogenetiske tests frembringer. Om at sundhedspersonale skal uddannes i at bruge og kommunikere resultater fra farmakogenetiske tests, og om at EMEA (European Medicines Evaluation Agency) og FDA bør udarbejde retningslinier som sikrer udvikling af farmakogenetiske tests af høj kvalitet.

Læs mere på

[www.nuffieldbioethics.org/pharmacogenetics](http://www.nuffieldbioethics.org/pharmacogenetics)

## **Dyrere eller billigere?**

Farmakogenetik kan betyde, at man rykker tættere på idealet om den rigtige pille i den rigtige mund. Ifølge Arne Rolighed, Kræftens Bekæmpelse, er det kun 1/3 af al den medicin, der udskrives, som reelt gør gavn. Det vil altså kunne betale sig at opprioritere et område, som medfører en mere korrekt medicinering.

Netop det er et af de centrale argumenter i debatten om de økonomiske aspekter af farmakogenetik, selv om det er vanskeligt at sætte tal på. Et forsigtigt gæt fra Kristian Ebbensgaard, Amtsrådsforeningen, er, at amterne måske kan spare mellem en tredjedel til en fjerdedel af udgifterne til medicin, fordi man kan undgå at udskrive medicin til de patienter, som alligevel ikke har gavn af den. Men det kan også blive en bombe under medicinbudgetterne, hvis den farmakogenetiske viden viser sig at kunne bruges til forebyggende behandling lang tid før, sygdommen overhovedet viser sig.

## **Villigheden til at betale – og prioritere**

Prisen for selve behandlingen fastsættes af medicinalfirmaerne, og den pris afhænger i høj grad af, hvor meget samfundet er villig til at betale, siger Dorte Gyrd-Hansen, Institut for Sundhedstjenesteforskning på Syddansk Universitet. Hun mener, at man fra samfundets side bør signalere over for industrien, at man ikke vil betale de høje priser - og at firmaernes forskning bør kanaliseres over i en mere omkostningsbesparende produktion. Hun sætter desuden spørgsmålstejn ved, om medicinalindustrien overhovedet har incitament til at udvikle farmakogenetiske produkter, når det vil medføre, at målgruppen bliver mindre. Samtidig vil det, at man kanalisere pengene ét sted hen i systemet, komme til at koste et andet sted, og det kan gå ud over de svageste patientgrupper. Derfor er der behov for en prioriteringsdiskussion. Ifølge Dorte Gyrd-Hansen og flere andre prioriteres der allerede i dag, når fx Medicintilskuds-nævnet anbefaler, hvilke behandlinger der skal ydes støtte til, og når ældre rykkes bagest i køen på de medicinske afdelinger. Arne Rolighed opponerede og sagde, at selve behandlingen er lægens ansvar, og det skal politikerne ikke blande sig i. Han mener ikke, at der er nogen eksempler på, at en gavnlig behandling er blevet bortprioriteret – medmindre den er blevet erstattet af en anden og lige så god behandling.

## **Offentlig eller private initiativer?**

I dag finansierer det offentlige kun omkring 1/6 af sundhedsforskningen i Danmark, men mange af konferencens eksperter fandt, at farmakogenetik er et for vigtigt område til at overlade til industrien. Offentligt finansieret forskning kan i højere grad sikre en udvikling, der tilgodeser de svage grupper. Det kan dog også ske i form af lovgivning, hvilket orphan drugs – medicin til sjældne sygdomme – er et godt eksempel på.

I 2000 udstedte EU en orphan drugs-lovgivning, der giver særlige fordele til de firmaer, som udvikler medicin til små patientgrupper. Og det kan allerede mærkes. Omkring halvdelen af de lægemidler, som det europæiske lægemiddelagentur godkendte sidste år, var til sjældne sygdomme. Lovgivningen forpligter desuden medlemslandene til at tage initiativer til at støtte forskning og udvikling i orphan drugs, selv om det ifølge Terkel Andersen, Eurordis, endnu ikke er sket i Danmark.

Hvad angår farmakogenetikens fremtid, vil man fra amtspolitisk side i første omgang nøjes med at følge udviklingen. Kristian Ebbensgaard vil på den ene side nødt til overlade den etiske side til industrien, men ser på den anden side ikke en fare i at lade industrien finansiere forskningen. Hvis folk vil have skræddersyede behandlinger, vil det også komme – vandet vil løbe i karret, uanset hvem der fylder det i, siger han.

BIOSAM behandler spørgsmål knyttet til den bioteknologiske udvikling. BIOSAM er et samarbejdsorgan mellem eksisterende råd og komitéer.

## **BIOSAM udgøres af**

### **repræsentanter for**

Den Centrale Videnskabetiske Komité  
Det Ethiske Råd  
Det Dyreetiske Råd  
Dyreforsøgstilsynet  
Teknologirådet

## **BIOSAMs sekretariat**

Teknologirådet  
Antonigade 4  
DK-1106 København K  
Tel. 33 32 05 03  
biosam@tekno.dk  
www.biosam.dk

## **Abonnement**

Gratis pr. e-mail  
Tilmeldning på  
biosam@tekno.dk  
Tidligere nyhedsbreve findes på  
www.biosam.dk

ISSN: 1602-043X

## Ny viden – nye udfordringer

En farmakogenetisk test vil typisk være en blodprøve, som undersøges for en bestemt genetisk variation. På den måde adskiller den sig ikke væsentligt fra andre typer gentests – heller ikke hvad angår de etiske aspekter. Det kan være i forhold til opbevaring og beskyttelse af det genetiske materiale: Skal fx politiet have adgang til prøverne, når de skal opklare et mord?

Et af de nye problemer kan imidlertid være, at det bliver sværere at beskytte de genetiske data. For ifølge Claus Møldrup, Danmarks Farmaceutiske Universitet, vil der ske en større spredning af informationerne, hvis det bliver almindeligt at få taget en gentest, når der udskrives medicin. Selvom testen ikke giver et billede af hele patientens genom, kan resultaterne over en årrække give en viden, som forsikringsselskaber og andre udenforstående vil være interesserede i.

Fleere oplægsholdere var også inde på den manglende viden om farmakogenetik og gentest – ikke mindst hos de læger, der rådgiver patienterne i forhold til gentest. Der er behov for at efteruddanne lægerne og opgradere de eksisterende medicinuddannelser, så fremtidens læger er bedre rustet til de både etiske og behandlingsmæssige udfordringer, farmakogenetikken vil føre med sig. Eller som Kristian Ebbensgaard udtrykker det:

- Hvordan skal man fortælle fru Hansen, at man på grund af hendes genprofil hverken vil eller kan behandle hendes sygdom – men at fru Olsen ved siden af kan blive helbredt?

## Etikken som glasur

En anden holdning er, at farmakogenetiske tests ikke adskiller sig væsentligt fra andre tests, der tages som led i behandlingen. En kolesteroltest eller en blodtryksmåling indeholder også oplysninger, der kan få stor indflydelse på patientens liv. Det er heller ikke en viden, som forsikringsselskaberne har adgang til i dag. Eller er der tale om genetisk exceptionisme - altså det at genetisk information er så forskellig fra andre helbredsoplysninger, at der skal laves nye etiske regler? Og skal det i så fald blot overlades til etikkerne, mens forskerne og lægerne skal koncentrere sig om det rent behandlingsmæssige?

Det mener Jacob Dahl Rendtorff, Institut for Samfundsvidenskab og Erhvervsøkonomi, RUC, ikke. - Etikken skal integreres i alle aspekter af udviklingen og ikke blot trækkes henover som en slags glasur, siger han. Det gælder både i forhold til forskning og praksis, og derfor er det vigtigt at få formuleret nogle værdier eller et særligt etisk kodeks. Det skal bl.a. beskytte genetisk information og sikre, at der også udvikles medicin til de svageste grupper. Jacob Dahl Rendtorff mener desuden, at farmakogenetikken kan medføre et medicineret sygdomsbegreb. Sygdom vil i alt for høj grad blive forbundet med medicinsk behandling, selv om der måske er

større behov for at sætte ind på andre fronter - fx i form af en personlig samtale eller rådgivning. Det er paradoksalt, siger han, at vi først med farmakogenetikken er begyndt at tale om personlig og individualiseret behandling.

## Oplægsholdere på konferencen:

- ❖ Kim Brøsen, Odense Universitetshospital, afd. for Klinisk Farmakologi
- ❖ Anders Børghlum, Århus Universitet, Institut for Human Genetik
- ❖ Thomas Werge, Forskningsinstituttet, Sct. Hans Hospital
- ❖ Claus Møldrup, Danmarks Farmaceutiske Universitet
- ❖ Christian Meisler Jørgensen, praktiserende læge
- ❖ Dorthe Gyrd-Hansen, Syddansk Universitet, Institut for Sundhedstjenesteforskning
- ❖ Kristian Ebbensgaard, formand for Amtsrådsforeningen
- ❖ Karl-Johan Pluzek, DakoCytomation
- ❖ Mogens Kruhøffer, Aros Applied Technologies
- ❖ Arne Rolighed, Kræftens Bekæmpelse
- ❖ Terkel Andersen, Dansk Bløderforening
- ❖ Per Falck, Novo Nordisk A/S
- ❖ Søren Holm, Klinisk Bioetik, Manchester University
- ❖ Jacob Rendtorff, Institut for Samfundsvidenskab og Erhvervsøkonomi, RUC

## Planlægningsgruppe for konferencen:

- ❖ Mette Rasmussen, Den Centrale Videnskabetiske Komité
- ❖ Gert Bruun Petersen, Den Centrale Videnskabetiske Komité
- ❖ Thomas G. Jensen, Etisk Råd
- ❖ Torben Klein, koordinator for BIOSAM og formand for Teknologirådet
- ❖ Claus Møldrup, Danmarks Farmaceutiske Universitet
- ❖ Karsten Vig Jensen, Dyreforsøgstilsynet

Dette nr. af BioSam Informerer er skrevet af freelance journalist Anne Birkelund.

Redaktør: Ida Leisner

## De sidste tre numre fra BIOSAM informerer er:

- 12 BIOSAM beretning 2001-2002
- 13 Alternative metoder til dyreforsøg
- 14 Medicin i spildevand

BIOSAM behandler spørgsmål knyttet til den bioteknologiske udvikling. BIOSAM er et samarbejdsorgan mellem eksisterende råd og komitéer.

## BIOSAM udgøres af repræsentanter for

Den Centrale Videnskabetiske Komité  
Det Etiske Råd  
Det Dyreetiske Råd  
Dyreforsøgstilsynet  
Teknologirådet

## BIOSAMs sekretariat

Teknologirådet  
Antonigade 4  
DK-1106 København K  
Tel. 33 32 05 03  
biosam@tekno.dk  
www.biosam.dk

## Abonnement

Gratis pr. e-mail  
Tilmeldning på  
biosam@tekno.dk  
Tidligere nyhedsbreve findes på  
www.biosam.dk

ISSN: 1602-043X