



## Hva er farmakogenetikk, og spiller det noen praktisk rolle i behandlingen av epilepsi?

Löscher W, Klotz U, Zimprich F, Schmidt D

*The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy.*

*Epilepsia 2008; published online ahead of print*

**Bakgrunn:** Farmakogenetikk er et fagområde som tar utgangspunkt i hvordan arveegenskaper kan forutsi legemidlers effekt og bivirkninger. Her gis en oversikt over hvilken rolle farmakogenetikk kan spille i dagens behandling av epilepsi.

**Absorpsjon:** Genetiske variasjoner som påvirker antiepileptikas opptak i tarm er lite kjent.

**Distribusjon:** Overekspresjon av transporthemmere (Permeabilitet glykoprotein, P-gp) kan redusere passasjen gjennom blod-hjerne-barrieren. Dette kan være en av årsakene til resistens mot antiepileptika. Man har forsøkt å gi tillegg av P-gp hemmere, men dette har foreløpig ikke fått klinisk praktisk gjennombrudd.

**Målorganet:** Ved en rekke genetiske epilepsier er de molekylære mekanismene avdekket, for eksempel mutasjoner i Na-kanaler (SCNA1) ved bl.a. Dravet syndrom (Severe myoclonic epilepsy in infancy). Dette har foreløpig ikke ført til noen mekanistisk målrettet behandling, men kan kanskje forklare at Na-blokkere slik som lamotrigin kan forverre tilstanden fordi inhiberende internevroner blir ytterligere svekket. Det er også påvist mutasjoner som påvirker GABA-erge reseptorer, og vi kan håpe at fremtiden vil bringe nye legemidler med spesifikke syndromrettede effekter.

**Metabolisme:** Genetiske variasjoner av CYP 450 isoenzymer kan påvirke serumkonsentrasjonen av antiepileptika. Dette har størst betydning for fenytoin som metaboliseres via CYP 2C9 og C19, særlig når begge enzymene er affisert, noe som er sjelden i den kaukasiske befolkningen.

**Bivirkninger:** Stevens Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse utløst av karbamazepin er vanligere i den asiatiske befolkningen enn hos oss. En assosiert polymorfisme av HLA-B 15 kan være gjenstand for testing (se neste artikkel).

**Konklusjon:** Mekanistiske overveielser og genetiske markører kan ligge til grunn for medikamentvalget hos enkelte pasienter. Det vil nok ta tid før denne type individualisert medisin får betydning for større pasientgrupper.

**Egne kommentarer:** Ved noen tilstander kan nye farmakogenetiske erkjennelser være avgjørende for en vellykket epilepsibehandling. Det finnes flere eksempler enn de som er trukket frem i artikkelen, f. eks. autosomal dominant nattlig frontallappsepilepsi (ADNFLE) med mutasjoner i nikotinerge acetylcholinreseptorer. Nikotin har vist seg å redusere anfallstendensen. Valproat kan kanskje ha uheldige virkninger ved Rett syndrom fordi enzymhemning muligens kan forverre effekten av selve mutasjonen. Ved Angelman syndrom påvirker genfeilen funksjonen i GABA-A reseptoren. Mutasjoner i gener som koder for natriumkanaler (SCNA1) kan gi ulike fenotyper, og det forskes nå på legemidler som kan påvirke disse defektene. Mitokondriesykdommer, særlig med såkalte POLG-mutasjoner, kan disponere for valproatindusert levernekrose.

**Eylert Brodtkorb**