



TFD-KFÇG
TÜRK FARMAKOLOJİ DERNEĞİ
KLİNİK FARMAKOLOJİ ÇALIŞMA GRUBU
www.tfd.org.tr/kfcg



e-Bülten
e-Bülten

TFD-KFÇG ELEKTRONİK BÜLTENİ

Sayı: 2008-05 Mayıs 2008

Baş Editör:

Prof. Dr. Şule Oktay
sule.oktay@kappa-crt.com.tr

Teknik Editör:

Prof. Dr. Öner Süzer
osuzer@istanbul.edu.tr

Bilimsel Editör:

Doç. Dr. Ahmet Akıcı
ahakici@yahoo.com

İdari Editör:

Uzm. Dr. Ümit Uğurlu
umitugurlu@ttnet.net.tr

Bülten hakkındaki görüşlerinizi ve görmek istediğiniz konuları ebulten@tfd.org.tr adresine yazabilirsiniz.



Elektronik bültenimizin Mayıs 2008 sayısına vermiş olduğu destekten dolayı Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği'ne teşekkür ederiz.



Farmakogenetik Bilgiyi Uygulamakta Gecikiyoruz

Prof. Dr. Semra Şardaş

Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Toksikoloji Anabilim Dalı, İstanbul

İlaç etkililiğini maksimuma çıkarabilme, oluşabilecek toksisiteyi en aza indirmeye, kişinin genetik yapısına göre ilaç/doz seçimi pek çok ilaç tedavisini ilgilendirmekle birlikte, onkoloji bilimi gibi dar terapötik indeksi ve toksik özelliği olan çok sayıda terapötik ajanın kullanıldığı alanda farmakogenetik bilgiye ihtiyaç ve bu bilginin klinikte uygulanabilir hale gelmesi daha da önem arz etmektedir. Zira, ilaç kullanımında bireyler arasında görülen ilaç yanıtı, toksisite ve kinetik farklılıkların genetik temelini araştıran farmakogenetik ve ilaç aktivitesi üzerine genom fonksiyonunu araştıran farmakogenomik bilgiden artık günümüzde onkoloji alanında yararlanan, hatta zorunlu hale getirilen ülke örneklerinin sayısı artmaktadır. Hastanın, gereksiz yüksek doz ilaç alarak advers etkilere maruz kalması, düşük doz ilaç alarak etkili olmayan tedavi görmesinin ya da o hastada etkili olmayacak bir ilacın kullanılmasını ancak farmakogenetik bilgiyi uygular hale geldiğimizde engelleyebiliriz.

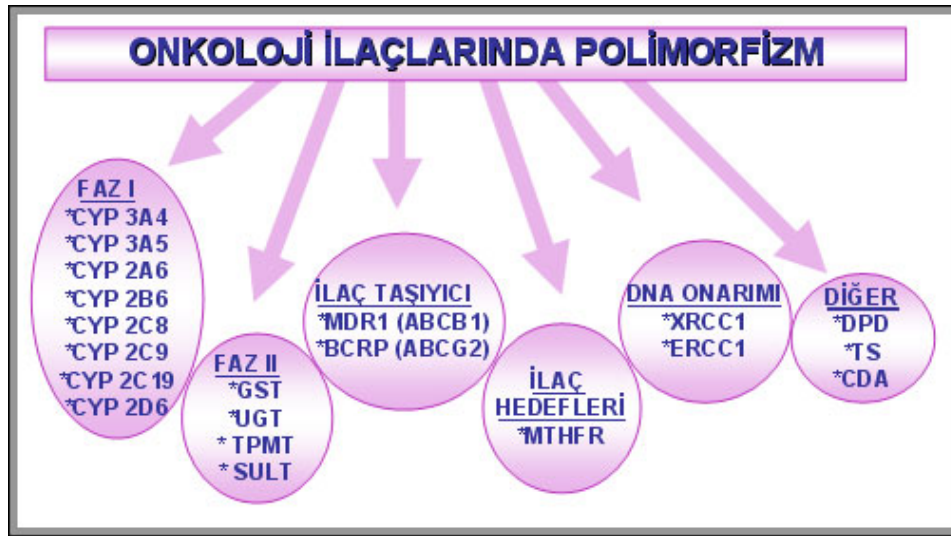
Genetik polimorfizm, toplumdaki bireylerin DNA dizilerinde %1'den fazla sıklıkta görülen değişikliklerdir. İnsan genomundaki genetik farklılığın %90'dan fazlasını tek nükleotid polimorfizmlerinin (Single Nucleotide Polymorphisms-SNPs) meydana getirdiğini, insan genomundaki en yaygın DNA farklılığını SNP'lerin oluşturduğu gerçeği insan genom projesi ile kabul görmüştür. Bugün için tedavi dozunda hastaların karşılaştığı "adverse drug reactions (ADR)" (advers ilaç reaksiyonları) ile genetik polimorfizmin klinik önemi daha da netleşmiştir.

Polimorfizm, sadece ciddi ADR oranını artırmakla kalmayıp, aynı zamanda hastanın mevcut tedavisini de güçleştirmektedir. İlaç ile ilgili uygulamalarda ortaya çıkan ve önemli halk sağlığı sorunu olan advers etkiler hemen her ülkenin uğraştığı sağlık problemlerinin başında gelmektedir. Örneğin 1998 yılında yayımlanmış, 1966-1996 yıllarını kapsayan bir meta analiz çalışmasına göre, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl 1,5-2 milyon kişinin ADR nedeniyle hastanelere başvurduğu ve ADR'lere bağlı ölümlerin tüm ölüm nedenleri arasında 4. ve 6. sıralarda yer aldığı bildirilmiştir. Eylül 2007'de yayımlanmış bir diğer çalışmada ise, ABD Gıda ve İlaç Otoritesi-FDA'ya 1998-2005 yılları arası rapor edilen ADR vakaları değerlendirilmiştir. 1998 yılında 34966 olan ADR sayısının, 2005 yılında 89842'ye ulaştığı, ciddi ADR vaka rapor sayılarında ise 2.6 kat artış gözlemlendiği ve ölümcül ADR vakalarının 5519'den 15107'ye ulaşarak 2.7 kat artış gösterdiği bildirilmiştir. ADR tedavi masraflarının sağlık ekonomisine büyük çaplı yük getirdiği bilinmektedir. ABD'de ADR'lerin tedavisi için yapılan harcamaların yılda 30-130 milyar dolara ulaştığı ve bugün için yaygın olan hastalıklara yapılan harcamaların (diyabet 45 milyar dolar, obezite 70 milyar dolar kardiyovasküler hastalıklar 99 milyar dolar) üzerinde olduğu bildirilmektedir.

"İlaçları suçlamayın, problemi önce genlerinizde arayın" (Dr.Wendell Weber) sloganıyla da vurgulandığı gibi bu konuda gerçeğin uygulanmasında belirsizlik yaşanmaya devam ediyor. Daima etkili ve güvenli tedaviden yana olan hekimlerimiz, farklı kongre ve toplantı ortamında farmakogenetik ile ilgili son derece haklı oldukları soruları kulaklarımızda çınlıyor. Bu testlerin temini, yorumu kimlere ait? Farmakogenetik testlerin sağlanmasından kim sorumlu olacak? Hasta bu testi belirli polimorfik genler için hayatında bir kere yaptıracak ve o gün için kullanacağı ilaca ait bilginin yanı sıra hastaya verilecek raporda aynı geni kullanan diğer ilaçların ve ksenobiyotiklerin listesi, etkileşimlere bağlı bilgiler, polimorfik geni etkileyebilecek ilerde kullanacağı tüm ürünlere dair bilgiyi içeren kapsamlı rapor sunulacak. Dolayısı ile bu kapsamlı sonuç raporunu kimler hazırlayacak? Klinikte deneyimli genetik, farmakoloji ve toksikoloji uzmanının işbirliği ile hazırlanması gereken sonuç raporunu Türkiye de hazırlayabilen kurum/kuruluş var mı? Hastanın kanı bu amaca yönelik kurulmuş ve rapor deneyimi olan yurt dışı laboratuvarlara gönderilmeye devam mı edilecek? Hastaya ekstra maddi külfet yükleyen bu testlerin geri ödemesi söz konusu olacak mı? Bu uygulamayı başarı ile yürüten ülkeler örnek alınıyor mu? Polimorfizm gösteren bireylerin aile fertlerinin de taranması gerekmeyecek mi? **Dolayısı ile artık şimdiye kadar araştırma amacıyla farklı kuruluşlarda yapılan veya yaptığımız/yayınladığımız bazı farmakogenetik testlerin validasyonu, takım ruhu ile çalışmaların başlaması ve bilgi niteliğinde yazdığımız bu tip yazıların sonucunda ülkemizde farmakogenetik konusunda bir konsensüs**

oluşturmakta ve hastayı doğru yönlendirmekte gecikmiyor muyuz?

Yukarıda onkoloji ilaçlarına değinildiği için sadece bu grup ilaçları ilgilendiren polimorfizm örnekleri aşağıda Şekil1'de şematize edilmiştir. Bu önemli genetik polimorfizmler içinden TPMT örneği için ciddiyeti ve aciliyetini tekrar hatırlatması açısından Şekil 2'de sunulmuştur.

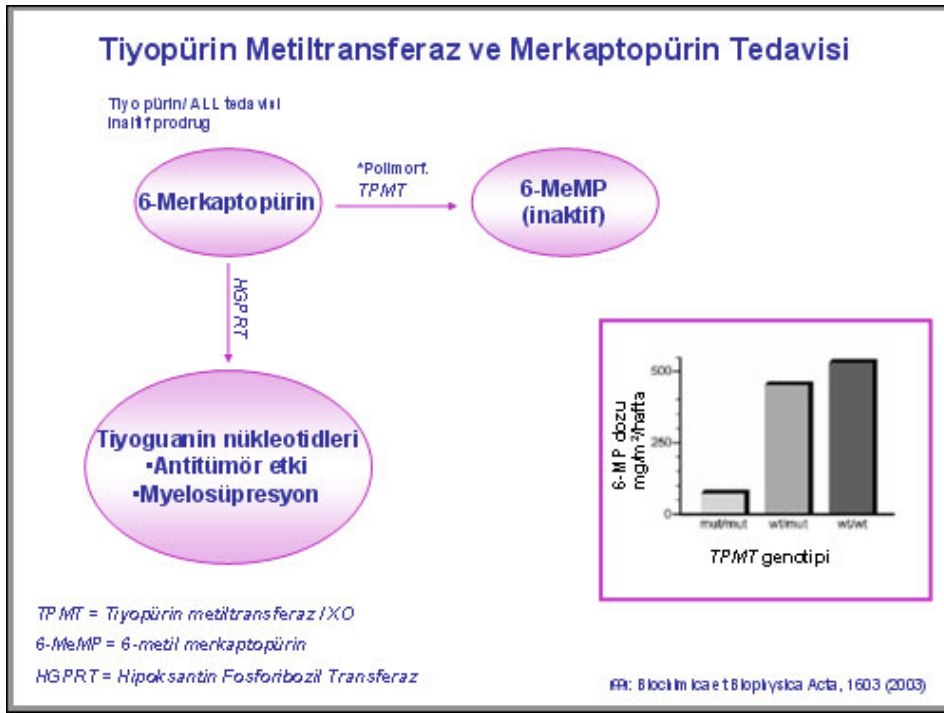


Şekil 1: Onkoloji ilaçlarının metabolizmasında rol alan önemli yolların polimorfizm örnekleri.

Thiopürin -S-metiltransferaz (TPMT) örneği;

Merkaptopürinlerin terapötik etkinliğinden ve toksisitesinden sorumlu olan TPMT genindeki polimorfizimlerdir. TPMT geni 6 no'lu kromozomda p22.3 lokasyonunda yer almaktadır. Tiopürinlerin etkililiği/toksisitesi ile ilişkili olan bu genin tanımlanmış olan 13 alelinden özellikle 3 tanesi (TPMT*2, TPMT*3A, TPMT*3C) enzim aktivitesinin predispozisyonundan sorumludur. Bu kişilerde merkaptopürin tedavisinden sonra çok miktarda tioguanin nükleotidleri (TGN) birikir. Bu da miyeloid baskılanmasına neden olur ve bu kişilerde standart tedavi dozunun 10 kat azaltılması gerekir. Çocuklarda akut lenfoblastik lösemi tedavisinde kullanılan 6-merkaptopürin (6-MTP), akut myeloblastik lösemi tedavisinde kullanılan 6-tioguanin, solid organ transplantasyonunda, romatizmal hastalıklarda ve dermatolojik hastalıklarda immünsupresif olarak kullanılan azatioprin TPMT enzimi katalizörlüğünde metabolize olmaktadır. Özellikle ön ilaç formundaki ilaçların aktif metabolite enzimatik aktivasyonunu gerçekleştiren enzimdir. Sitotoksik etkilerini DNA'ya tioguanin nükleotidi (TGN) vererek sağlarlar. 6-MTP metabolizmasında aşağıdaki yollar önemlidir. Hipoksantin guanin fosforibozil transferaz (HGPRT) 6-MTP'in aktivasyonunu 6-TGN'e katalizler (tiopürinler sitotoksik aktivite kazanır). Ksantin oksidaz, 6-MTP'ı inaktive eder (oksidasyonla tiyoürik asit oluşur). TPMT ise, 6-MTP'ı inaktive ederek (S-metilasyonla) aktif ilaç TGN formasyonundan kurtulur.

TPMT genetik polimorfizminin klinik önemi; yetersiz TPMT aktivitesi ile tiopürin toksisitesinde artış sekonder kanser gelişimi, yüksek TPMT aktivitesinde ise terapötik etkide düşüş söz konusudur. TPMT eksikliği olan hastaların tiopürinlerin konvansiyonel dozları ile tedavi edildiklerinde ciddi hematopoetik toksite riskine sahip oldukları gösterilmiştir. Ayrıca, heterozigot mutant TPMT alleleline sahip bazı romatizma hastalarında azotiopürin tedavisi sırasında, lökopeni oluştuğu bildirilmiştir. Öte yandan ALL hastalarında TPMT genotiplerinin yaklaşık 150€ olduğu, buna karşılık TPMT genetik predispozisyonuna bağlı oluşabilecek advers etkinin tedavi maliyetinin ise, hastaya 2100€'ya ulaştığı göz önüne alındığında, konunun sağlık ekonomisine sunduğu faydaların anlaşılması daha kolay olacaktır. Diğer başka avantajlarının yanı sıra, potansiyel ekonomik sonuçlarının da hekimlerin farmakogenetik test yaptırma taleplerinde göz önünde bulundurulması yararlı olacaktır.



Şekil 2: Merkaptopürin tedavisinde genetik polimorfizmin şematize edilmesi.

Kaynak:

- Swen JJ et al. Pharmacogenetics: from bench to byte. Clin Pharmacol Ther. 2008 May;83(5):781-7.
- Fujita K, Sasaki Y. Pharmacogenomics in drug-metabolizing enzymes catalyzing anticancer drugs for personalized cancer chemotherapy.
- Curr Drug Metab. 2007 Aug;8(6):554-62.

Ekler:

- Prof. Dr. Semra Şardaş - CV