

# GENETIKK OG KLINISK RESPONS AV ANTITROMBOTISKE LEGEMIDLER

Espen Molden, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

Antitrombotisk behandling er aktuelt hos mange pasienter med hjerte-/kar-sykdom. Klopidogrel og warfarin er blant de mest brukte antitrombotiske legemidlene. Tall fra Reseptregisteret viser at nærmere 30 000 personer ble behandlet med klopidogrel i 2009, mens tilsvarende tall var ca. 90 000 for warfarin (1).

I likhet med mange andre legemidler blir klopidogrel og warfarin omsatt via metaboliserende enzymer innen cytokrom P450 (CYP)-familien. Flere av disse enzymene utviser genetisk betinget variasjon i funksjon (fenotype), noe som medfører store hastighetsforskjeller i metabolisme fra person til person. Dette gjelder blant annet CYP-enzymene som er hovedansvarlige for metabolismen av klopidogrel og warfarin. Denne artikkelen gir en kortfattet oversikt over sammenhengen mellom genetisk variasjon i CYP-metabolisme og klinisk respons av klopidogrel og warfarin med utgangspunkt i relevante kliniske studier. Avslutningsvis presenteres noen praktiske innspill og råd når det gjelder klinisk bruk av gentesting med fokus på hjertepasienter.

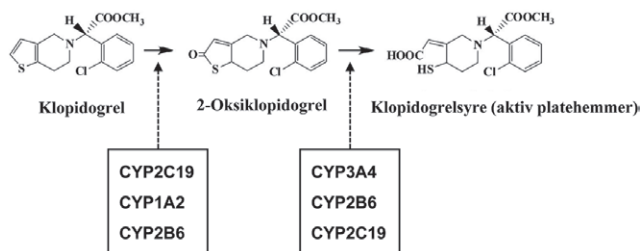
## Genetikk og respons av klopidogrel

Klopidogrel er en såkalt promedisin som må aktiveres via CYP-enzymene i lever for å utøve blodplatehemmende effekt. Bioakti-

veringen av klopidogrel skjer i to trinn (figur 1) (2). Det er flere enzymer involvert i bioaktiveringen av klopidogrel, men enzymet CYP219 er kvantitativt viktigst og ansvarlig for nærmere to tredjedeler av den totale CYP-medierte bioaktiveringen av klopidogrel (2).

Enzymaktiviteten av CYP2C19 er sterkt genetisk betinget, og en vesentlig andel av befolkningen bærer variantalleler som koder for ikke-fungerende metabolisme (ofte kalt "defekte" alleler). Hvor ofte disse variantallelene forekommer, varierer mellom ulike etniske grupper (3). Forekomsten av defekte CYP2C19-alleler er størst i asiatiske befolkningsgrupper med en frekvens på rundt 40 % (3). Til sammenligning er frekvensen av defekte CYP2C19-alleler rundt 20 % i befolkningsgrupper av hvit europeisk avstamning (kaukasiere) (3). Dette betyr at rundt 4-5 % av hvit europeisk befolkningen er homozygote bærere av defekte CYP2C19-alleler, dvs. at de har totalt fraværende enzymaktivitet (på engelsk betegnet som "poor metabolizers"). Tilsvarende er andelen som bærer heterozygot defekte CYP2C19-alleler ca 30 %. Sistnevnte gruppe har en reduksjon i enzymaktivitet på ca. 50 % sammenlignet med personer uten mutasjon.

Siden CYP2C19 er sentral i aktiveringen av klopidogrel, er det etter hvert mange studier som har undersøkt hypotesen om at blodplatehemming og klinisk effekt av klopidogrel er nedsatt hos personer med defekte CYP2C19-alleler. Gjennomgående viser disse studiene at risiko for kardiovaskulære hendelser ved klopidogrelbehandling er større hos personer som har defekte CYP2C19-variantalleler (4-7). Generelt synes betydningen av gene-

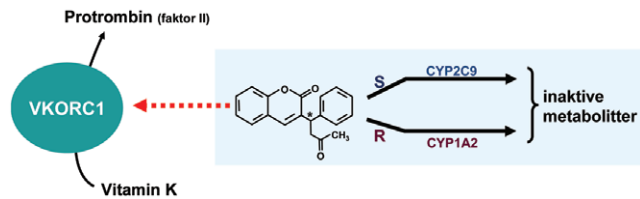


Figur 1. CYP-enzymene involvert i bioaktivering av klopidogrel til blodplatehemmende metabolitt (2).

tisk variasjon i aktivering av klopido­drel å være i størst hos pasien­ter med innsatt stent. Store studier har vist at relativ risiko for kardiovaskulære hen­delse­r ligger i størrelsesområde 2-3 ganger høyere hos pasien­ter med genetisk redusert evne til å aktivere klopido­drel via CYP2C19 (5, 7, 8).

Det bør nevnes at en av de siste studiene som har undersøkt sammen­hengen mellom genetikk og effekt av klopido­drel, den såkalte CURE-studien, ikke fant en signifikant betydning av genetisk variasjon i CYP2C19 på kliniske endepunkter (4). En mulig forklaring til det manglende samsvaret mellom dette funnet og resulta­tene fra alle de tidligere studiene på feltet er lavere andel av pasien­ter med stent i CURE-studien sammenlignet med tidligere studier, hhv. ca 20 % og 70 % (4). Sannsynligvis er genetisk variasjon i CYP2C19-aktivering av klopido­drel mest relevant blant pasien­ter med stent, siden denne undergruppen har den største potensielle gevinsten av klopido­drelbehandling.

CYP2C19 er det viktigste CYP-enzymet i bioaktiveringen av klopido­drel, men nylig ble det rapportert at et alternativt enzym fra en annen klasse av oksidaser, såkalt paraoksygenase-1, også spiller en sentral rolle i aktiveringen av klopido­drel. I likhet med CYP2C19 er aktiviteten av paraoksygenase-1 genetisk betinget. En fersk studie rapporterte om en drøyt 10 ganger økt risiko for stent-trombose hos personer med homozygote bærere av en bestemt mutert variant av genet som koder for paraoksygenase-1 (9). Dette indikerer at genotyping av paraoksygenase-1 vil være minst like relevant som CYP2C19 ved behandling med klopido­drel, men foreløpig er ikke genetisk analyse av paraoksygenase-1 tilgjengelig i klinisk praksis. Det er også behov for flere studier som kan bekrefte betydningen av genetisk variabel paraoksygenase-1-aktivitet for effekten av klopido­drel.



Figur 2. Metabolisme og antitrombotisk virkningsmekanisme av warfarin (S-warfarin ca. 5 ganger mer potent enn R-warfarin)

## Genetikk og respons av warfarin

Warfarin er en vitamin K-antagonist som reduserer dannelsen av flere koagulasjonsfaktorer, men nedsatt produksjon av faktor 2/protrombin regnes som viktigst (figur 2). Mens promedisinen klopido­drel aktiveres via CYP2C19, blir den mest potente warfarinformen, S-warfarin, inaktivert via et annet CYP-enzym som utviser genetisk betinget variasjon i fenotype, nemlig CYP2C9 (3). Det hyppigste variantallelene av CYP2C9 koder for betydelig redusert, men ikke defekt, enzymaktivitet (3). Studier har vist at eliminasjonshastigheten av S-warfarin er om lag 50-80 % redusert hos personer som bærer disse variantallelene (10). Dosebe­hovet av warfarin for å oppnå terapeutisk INR har blitt vist å være tilsvarende redusert hos denne undergruppen av pasien­ter, som utgjør ca. 30 % av hvit europeisk befolkning (10).

Rutinemessig titrering av doseringen mot INR-respons bidrar til å optimalisere koagulasjonshemmende effekt og begrense risiko for blødningsbivirkninger av warfarin. Ved atrieflimmer og venetrombose ligger terapeutisk område av INR mellom 2 og 3. For pasien­ter med mekanisk mitralklaffprotese eller eldre aortaklaffproteser ligger terapeutisk INR-område noe høyere, fra 2,5 til 3,5. Risiko for blødninger øker kraftig når man kommer over dette INR-området (11). En metaanalyse har vist relativ risiko for alvorlige blødninger er drøyt 20-doblet når INR-verdien kommer over 5 (11).

Til tross for bruk av INR-monitore­ring i kvalitetssikring av warfarinbehandlingen, rapporteres det årlig i Norge om 40-50 fatale warfarinblødninger med forhøyede INR-verdier (12). En nylig studie fra Diakon­hjemmet sykehus i Oslo viste at hyppighe­ten av personer med variant-genotype av

CYP2C9 er omtrent dobbelt så høy blant pasienter med INR over 5 sammenlignet med pasienter i terapeutisk INR-område (10). Dette funnet er i tråd med flere andre internasjonale studier som viser at risiko for alvorlig blødning er 2-3 ganger høyere hos pasienter med mutasjon i CYP2C9-genet (13). Et viktig poeng med studien som ble gjennomført ved Diakonhjemmet sykehus, er at to tredjedeler av pasientene med INR over 5 var i vedlikeholdsfasen av warfarin-behandlingen (10), dvs. at de hadde passert den initiale dosestabiliseringsfasen. Dette viser at mutasjon i CYP2C9-genet predisponerer for høy INR-verdi i hele behandlingsløpet med warfarin, ikke bare i oppstartsfasen.

Når det gjelder pasienter som trenger spesielt høye warfarindoser for å oppnå terapeutisk INR-verdi, vil ikke dette kunne forklares av genetisk variasjon i CYP2C9-metabolisme. Det finnes imidlertid genvarianter av vitamin K-epoksid-reduktase-kompleks 1 (VKORC1), det farmakodynamiske angrepspunktet for warfarin, som kan forklare unormalt høyt dosebehov for å oppnå terapeutisk INR-verdi. Enkelte laboratorier utfører genetisk analyse av VKORC1 i tillegg til CYP2C9

## Klinisk bruk av gentesting

Rutineanalyser av pasienters evne til å omsette legemidler via genetisk variable CYP-enzym (CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6) er tilgjengelig fra Haukeland universitetssykehus, St. Olavs hospital, Oslo universitetssykehus og Diakonhjemmet sykehus. Analysene er basert på en enkel blodprøve, og de ulike laboratoriene har stort sett det samme spekteret av mutasjoner inkludert i sine metoder. Svartid og grad av fortolkning av prøvesvaret kan imidlertid variere noe mellom laboratoriene.

Prisen for en genetisk CYP-test følger definerte NAV-takster. Ettersom det er snakk om flere separate mutasjonsanalyser, blir totalkostnaden større enn for ordinære laboratorietester. Totalkostnaden for testing av de hyppigste og mest relevante CYP-mutasjonene ligger p.t. på ca. 1000 kroner, men vil være mindre ved rekvirering av enkeltzymer. For eksempel vil kostnaden ved rekvirering av kun CYP2C19 ved oppstart av klopidogrel være ca. 300

kroner. Dersom en gentest rekvireres på inneliggende pasienter, belastes den enkelte sykehusavdeling for kostnaden, såfremt ikke annet er avtalt ved det enkelte sykehus. Når testen rekvireres poliklinisk eller fra allmennpraksis, dekkes kostnaden via NAV, på samme måte som for andre biokjemiske analyser.

Enkelte studier har forsøkt å estimere "kost-nytte"-effekten av farmakogenetisk testing. Utfallet av denne typen evalueringer er imidlertid svært avhengig av hvilke variable som legges til grunn for det økonomiske regnestykket, og resultatene fra slike "kost-nytte"-studier er derfor sprikende. Ettersom selve analysekostnaden til en gentest er en engangsinvestering (genene endrer seg ikke gjennom livet), mens testens nytteverdi kan høstes gjennom resten av pasientenes livsløp for et spekter av ulike legemidler, vil også tidsperspektivet være avgjørende for den økonomiske evalueringen. Den reelle "kost-nytte"-effekten av farmakogenetisk testing er altså vanskelig å anslå, men resultater fra kliniske studier levner liten tvil om at den potensielle nytteverdien rent medisinsk er stor ved oppstart av antitrombotisk behandling med klopidogrel eller warfarin. I tillegg til alle de studiene som har vist en sammenheng mellom mutasjonsforekomst og klinisk utfall, understøttes dette av en nylig publisert studie der rutinemessig innføring av CYP-testing ved oppstart av warfarin reduserte antallet blødningshendelser med 30 % (14).

Rent praktisk kan en blodprøve til gentesting tas samtidig med at man starter opp antitrombotisk behandling med warfarin eller klopidogrel. Dersom det påvises CYP2C9-mutasjoner hos en pasient som har startet opp med warfarin, vil det være fornuftig å ha en ekstra tett INR-oppfølgning - gjerne i form av hjemmemålinger. Når det gjelder klopidogrel, vil det ved påvisning av defekte CYP2C19-mutasjoner være fornuftig å endre behandlingen fra klopidogrel til prasugrel eller ticagrelor, ettersom disse ikke er avhengig av aktivering *in vivo* for å utøve blodplatehemmende effekt (6-7).

En rekke legemidler mot psykiatriske og somatiske sykdommer metaboliseres via CYP-enzym. Et analysesvar fra en farmakogenetisk CYP-test kan derfor brukes for individuell tilpasning av legemiddelvalg og

dosering for mange ulike legemidler. Innen hjerte-/kar-området er det verdt å merke seg metoprolol som et annet legemiddel enn klopidogrel og warfarin der genetisk variabel CYP-metabolisme er vist å ha stor betydning for klinisk respons.

Etter gjennomgått hjerteinfarkt vil mange pasienter få behandling med både metoprolol og klopidogrel, og noen vil også ha – eller senere få – behov for warfarin. Således kan akutt hjerteinfarkt anses å være en god indikasjon for å rekvirere en farmakogenetisk CYP-analyse. Dette støttes av det faktum at det amerikanske legemiddelverket (FDA) anbefaler gentesting ved oppstart av både klopidogrel (15) og warfarin (16). For å oppnå full nytteverdi av en farmakogenetisk CYP-analyse er det imidlertid viktig at det enkelte laboratorium sender ut "brukervennlige" prøvesvar, samt at informasjonen fra analysen følger pasientene gjennom alle nivåer i helsevesenet, slik at svaret også kan brukes til framtidig optimalisering av annen legemiddelbehandling. Det er også viktig å være klar over at genetiske forhold kan overstyres av miljøfaktorer, som eksempelvis legemiddelinteraksjoner.

## Konklusjon

Det foreligger solid klinisk dokumentasjon som viser en betydelig sammenheng mellom klinisk respons og genetisk variasjon i CYP-metabolisme av klopidogrel og warfarin. Analyse av pasienters CYP-genotyp ved en enkelt blodprøve er tilgjengelig ved flere norske sykehus, og det bør vurderes om en farmakogenetisk analyse bør være standard etter gjennomgått hjerteinfarkt eller når behandling med aktuelle medikamenter for øvrig er indisert.

## Referanser

1. [www.reseptregisteret.no](http://www.reseptregisteret.no).
2. Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos* 2010; 38: 92-9
3. [www.cyp450.no](http://www.cyp450.no).
4. Pare G, Mehta SR, Yusuf S et al. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment. *N Engl J Med* 2010; 363: 1704-14
5. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360: 363-75
6. Varenhorst C, James S, Erlinge D et al. Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel but not prasugrel in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009; 30: 1744-52
7. Wallentin L, James S, Storey RF et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010; 376: 1320-8
8. Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 554-62
9. Bouman HJ, Schomig E, van Werkum JW et al. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy. *Nat Med* 2010; 17: 110-6
10. Molden E, Okkenhaug C, Ekker Solberg E. Increased frequency of CYP2C9 variant alleles and homozygous VKORC1\*2B carriers in warfarin-treated patients with excessive INR response. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 525-30
11. Oake N, Jennings A, Forster AJ et al. Anti-coagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *Cmaj* 2008; 179: 235-44
12. [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no).
13. Limdi NA, Veenstra DL. Warfarin pharmacogenetics. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 1084-97
14. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE et al. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2804-12
15. [www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm204256.htm](http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm204256.htm).
16. [www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01684.html](http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01684.html). ■