

Kardiovaskulær farmakogenetik

Reservelæge Ole Ahlehoff & overlæge Peter Riis Hansen

Gentofte Hospital, Kardiologisk Afdeling P

Farmakogenetikken omhandler betydningen af genetiske forskelle for virkningerne af medicin og er dermed den centrale disciplin mhp. udvikling af individuel, skræddersyet farmakologisk terapi. Feltet er i hastig udvikling, specielt pga. teknologiske fremskridt inden for metoder til undersøgelse af associationen mellem genetiske markører og komplekse fænotypiske træk som f.eks. lægemiddeleffekter. De genetiske markører er ofte enkeltnukleotidpolymorfier (*single nucleotide polymorphisms*, SNP'er), som man tidligere har udforsket enkeltvis med fokus på varianter i udvalgte kandidatgener, man mente havde betydning for sygdom eller f.eks. lægemiddeleffekt. Disse resultater har oftest ikke kunne gentages i efterfølgende uafhængige undersøgelser, hvilket naturligvis underminerer validiteten af fundene. Det humane genom indeholder > 10 millioner SNP'er, og genetiske associationsstudier er i de seneste par år blevet revolutioneret ved *genome-wide association studies* (GWAS), som muliggør sondering af associationen imellem 100.000-vis af SNP'er, der er fordelt over hele genomet, og sygdomme, lægemiddeleffekter mv. på en gang vha. *microarrays*. Sondering kan gennemføres uden behov for kausale hypoteser a priori [1, 2]. Der er store forventninger til individualiseret medicin, ikke mindst inden for kardiologien hvor patienterne i dag ofte udsættes for en bred behandling med evidensbaseret terapi. Ved medicininduceret langt QT-syndrom er de identificerede gener for kongenit langt QT-syndrom f.eks bragt i spil som mulige risikomarkører, idet subkliniske bærere af sådanne gener antagelig er disponerede til at udvikle langt QT og arytmier ved eksponering for visse typer af medicin. Der er i de seneste år kommet en række spændende data mht. farmakogenetiske aspekter ved behandling med betablokkere, statiner og warfarin, hvorfor vi har fundet det relevant at give en kort aktuel status på området.

Betablokkere

Betablokkere udgør en hjørnesten inden for kardiovaskulær farmakoterapi med anvendelsesområder ved f.eks. iskæmisk hjertesygdom, hypertension og hjertesvigt. Eksperimentelle resultater tyder på, at SNP'er i gener for β_1 -, β_2 - og β_3 -adrenerge receptorer (ADRB1, -2 og -3) påvirker bl.a. den cellulære β -receptorekspression og den intracellulære katekolamininducerede signaltransduktion. Ved iskæmisk hjertesygdom er effekterne af SNP'er i ADRB på kliniske endepunkter kun sparsomt belyst, men der er fundet øget mortalitet hos patienter med udvalgte ADRB2-varianter f.eks. hos patienter,

som blev udskrevet med betablokkere efter indlæggelse med akut koronarsyndrom [3]. Ved hypertension findes der i litteraturen også signaler vedrørende betydningen af ADRB-varianter for effekten af betablokkere, og da mange betablokkere metaboliseres via leverens cytokrom P450 (CYP)-system, har der været fokus på associationer mellem visse CYP-genvarianter (specielt mht. CYP2D6), som kan udpege *poor* eller *extensive metabolizer*-fænotyper mht. visse betablokkere, og præparaternes effekter samt tolerabilitet, men disse ofte modstridende resultater har foreløbig ingen klinisk relevans. Ved hjertesvigt er såvel spontanforløb som mortalitetsgevinst ved behandling med betablokkere hos patienter med hjertesvigt i nogle, men ikke alle undersøgelser, fundet associeret til varianter i ADRB. Specielt er den mortalitetsreducerende effekt af betablokkeren bucindolol ved hjertesvigt fundet knyttet til en variant i ADRB1, som findes hos ca. halvdelen af den amerikanske befolkning [4]. Bucindolol markedsføres ikke aktuelt, men det har vakt opmærksomhed, at *US Food and Drug Administration* (FDA) i efteråret 2008 accepterede at påbegynde behandling af en ansøgning om markedsføringstilladelse for bucindolol med tilhørende gentest til anvendelse ved svært hjertesvigt. Nedregulering af β -receptormedieret signalering ved hjertesvigt (»desensibilisering«) kan forårsages af katekolamininduceret øget ekspression af G-protein-koblede receptorkinaser, der afkobler signalvejen via fosforylering af ADRB. Det har derfor for nylig også vakt interesse, at en SNP i genet for en receptorkinase, der optræder ca. ti gange hyppigere hos sorte end hos hvide (ca. 40% versus 5%) i USA, kan

Faktaboks

Farmakogenetik omhandler betydningen af genetiske forskelle for virkningerne af medicin.

De målbare genetiske markører er ofte enkeltnukleotidpolymorfier.

Man kan i dag rutinemæssigt kortlægge 100.000-vis af genmarkører, der er fordelt over hele genomet.

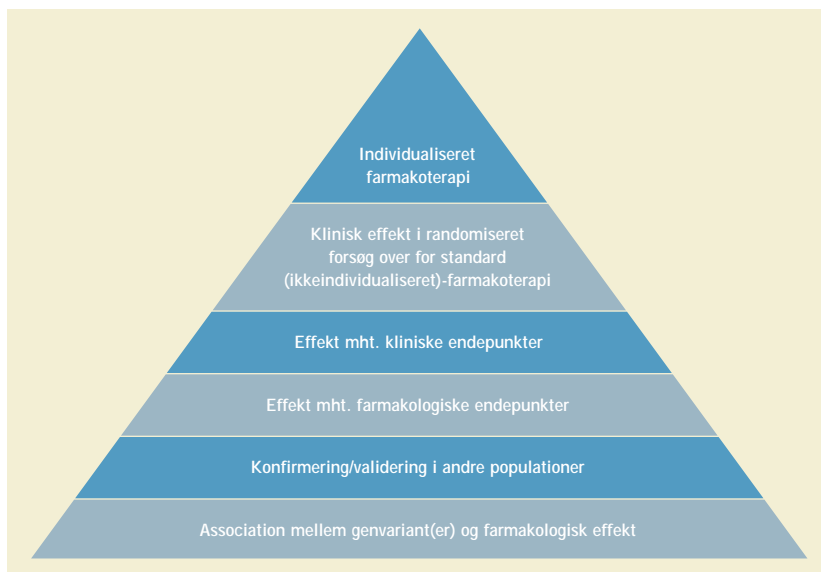
Inden for den kardiovaskulære farmakogenetik er der i de seneste år kommet lovende resultater mht. betablokkere, statiner og warfarin.

Resultaterne afventer klinisk validering i randomiserede forsøg, men de kan betyde et gennembrud for individuel, skræddersyet kardiovaskulær medicin.

Integrering af patientens genomiske information i de fremtidige behandlingsalgoritmer tegner til at blive en spændende klinisk udfordring.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Figur 1. Farmakogenetik: fra associationsstudier til individualiseret farmakoterapi.



medføre »genetisk betablokade« og derved muligvis bidrage til, at sorte patienter med hjertesvigt ikke synes at have gavn af betablokkere [5].

Statiner

Statinerne er overordentligt effektive ved iskæmisk hjertesygdom, og selv om de generelt er veltålt, kan de bl.a. forårsage muskeltoksicitet, dvs. fra let myalgi eller muskelsvaghed (formentlig få procent af patienterne) over regulær myopati med eller uden stigning i plasmakreatinkinase (0,01-0,1%) til uhyre sjældne tilfælde med rhabdomyolyse. Som bekendt metaboliseres flere statiner – f.eks. simvastatin – via CYP3A4, hvilket kan medføre interaktioner med andre præparater, der hæmmer CYP3A4 (amiodaron, verapamil, erythromycin mv.). Ligeledes synes genvarianter i CYP, eller i f.eks. generne for visse apolipoproteiner, *cholesterol ester transfer protein*, *angiotensin converting enzyme* og interleukin-6, også at kunne modulere statineffekterne, men hidtil belyste associationer kan kun forklare en lille del af den observerede variation i behandlingsrespons [6]. Statinerne hæmmer 3-hydroxy-3-metylglutaryl coenzym A-reduktase (som katalyserer et tidligt trin i biosyntesen af kolesterol), og for nylig er en SNP i genet for dette enzym fundet associeret til nedsat lipidsænkende effekt af simvastatin, specielt hos sorte [7]. Det første resultat af GWAS inden for kardiovaskulær farmakogenetik fremkom i år, da man ved sammenligning af matchede kontroller med patienter, som havde fået myopati under behandling med 80 mg simvastatin daglig, fandt myopatien stærkt associeret til en SNP i SLCO1B1, som koder for en aniontransportør (OATP1B1), der regulerer leverens optag af statiner [8]. Associationen blev verificeret i en stor population af patienter, der var behandlet med 40 mg simvastatin daglig, og ca. 60% af tilfældene med myopati var associeret til genvarianten, ligesom

risikoen for myopati hos individer med varianten i homozygot form var 18 gange forøget [8]. Prævalensen af denne SNP er ca. 15% i befolkningen, og skønt risikoen for myopati som anført er lav, kan belysning af varianten ikke mindst få betydning hos patienter, hvor der overvejes samtidig behandling med statin og andre hæmmere af CYP f.eks. amiodaron.

Warfarin

Den orale vitamin K-antagonist warfarin er velkendt antikoagulationsbehandling ved f.eks. atrieflimren, dyb venøs trombose eller tilstedeværende klapprotese. Risikoen for blødningskomplikationer søges minimeret ved måling af *international normalised ratio* (INR), som har et smalt terapeutisk vindue. To gener synes at have særlig betydning for warfarins effekter, hvoraf det ene (CYP2C9) er involveret i metabolismen og det andet (VKORC1) i virkningsmekanismen af warfarin. Genet for CYP2C9 udviser betydelig polymorfi og hos europæere er CYP2C9 × 1 det hyppigste allel, mens allelerne CYP2C9 × 2 og CYP2C9 × 3, der begge medfører lavere metabolisk aktivitet over for warfarin, har frekvenser i befolkningen på ca. 12% og 8%. Bærere af sidstnævnte alleler, dvs. ca. 40% af den europæiske befolkning, har derfor sædvanligvis behov for en reduceret dosis warfarin. Genet for VKORC1, som er et enzym, der regulerer regenerering af reduceret vitamin K, udviser også hyppige polymorfier, der er stærkt associerede til responsen på warfarin. En regressionsmodel med polymorfierne i CYP2C9 og VKORC1, samt køn, alder og højde/vægt, kan således forklare > 50% af variationen i warfarineffekten og kan anvendes i en dosisalgorithm [9]. På denne baggrund godkendte FDA i 2007, at der i det amerikanske produktresumé for warfarin blev tilføjet en advarsel om, at patienter med disse genvarianter har forlænget elimination af warfarin og kræver nedsat dosering, ligesom man godkendte

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

en kommercielt tilgængelig gentest til identifikation af genvarianterne. Foreløbige undersøgelser tyder på, at en sådan farmakogenetisk målrettet dosisalgorithm for warfarin medfører en mere stabil dosering under antikoagulationsbehandling sammenlignet med almindelig praksis, men resultater mht. blødninger og andre kliniske endepunkter afventes [10].

Konklusion

Man kan i dag rutinemæssigt generere en individuel genetisk profil af hundredetusinder af funktionelle polymorfier, der potentielt kan inddrages ved udvikling af individuel skræddersyet farmakologisk terapi. Mens den kliniske betydning af genetiske forskelle i metabolismen af medicin længe har været kendt, er der inden for kardiovaskulær farmakogenetik i de seneste år kommet en række andre spændende resultater, og målrettet farmakogenetisk screening nærmer sig hastigt klinikken i relation til behandling med betablokkere, statiner og warfarin. Kardiovaskulære sygdomme er dog overordentlig komplekse fænotyper, og integrering af farmakogenetisk information i den fremtidige behandlingsstrategi rummer spændende nye udfordringer.

Korrespondance: Peter Riis Hansen, Kardiologisk Afdeling P, Gentofte Hospital, DK-2900 Hellerup. E-mail: prh@dadlnet.dk

Antaget: 4. december 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Cambien F, Tiret L. Genetics of cardiovascular disease: From single mutations to the whole genome. *Circulation* 2007;116:1714-24.
2. McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR et al. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat Rev Genet* 2008;9:356-69.
3. Lanfear DE, Jones PG, Marsh S et al. β_2 -adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving β -blocker therapy after an acute coronary syndrome. *JAMA* 2005;294:1526-33.
4. Liggett SB, Miale-Perez J, Thaneemit-Chen S et al. A polymorphism within a conserved β_1 -adrenergic receptor motif alters cardiac function and beta-blocker response in human heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:11288-93.
5. Liggett SB, Cresi S, Kelly RJ et al. A GRK5 polymorphism that inhibits β -adrenergic receptor signalling is protective in heart failure. *Nature Med* 2008;14:510-7.
6. Schmitz G, Schmitz-Madry A, Ugoasai P. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of cholesterol-lowering therapy. *Curr Opin Lipidol* 2007;18:164-73.
7. Krauss RM, Mangravite LM, Smith JD et al. Variation in the 3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A reductase gene is associated with racial differences in low-density lipoprotein cholesterol response to simvastatin. *Circulation* 2008;117:1537-44.
8. The SEARCH Collaborative Group. SLC01B1 variants and statin-induced myopathy – a genome-wide study. *New Engl J Med* 2008;359:789-99.
9. Waldelius W, Pirmohamed M. Pharmacogenetics of warfarin: Current status and future challenges. *Pharmacogenomics J* 2007;7:99-111.
10. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM et al. Randomised trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation* 2007;116:2563-70.

Mindre dentoalveolær kirurgi på patienter i antitrombotisk behandling

Overlæge Jørn Dalsgaard Nielsen,
tandlæge Camilla Amtoft Lætgaard,
specialtandlæge Søren Schou &
overtandlæge Simon Storgård Jensen

Rigshospitalet, Finsencentret, Hæmatologisk Klinik 4,
Aarhus Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet,
Odontologisk Institut, Afdeling for Kæbekirurgi og
Oral Patologi, og
Glostrup Hospital, Kæbekirurgisk Afdeling

I Danmark er forbruget af antitrombotiske midler gennem de årrække steget med ca. 10% årligt. I dag får knapt en halv million danskere eller ca. 9% af befolkningen antitrombotiske midler. Ca. 80.000 får vitamin K-antagonister (VKA) og andre antikoagulantia, mens resten får trombocytæmmende midler, hvoraf ca. 370.000 behandles med acetylsalicylsyre (ASA). Antitrombotisk behandling udgør et problem ved invasive procedurer, idet opretholdelse af behandlingen i nogle situa-

tioner kan medføre blødningskomplikationer, mens pausering af behandlingen er forbundet med øget risiko for tromboemboliske komplikationer. Dette dilemma giver jævnligt anledning til diskussion mellem lægen, som har ordineret behandlingen for at forebygge tromboser, og den, som skal udføre indgrebet og står med risikoen for blødningskomplikationer. Blødningskomplikationer giver langt sjældnere end tromboemboliske komplikationer anledning til invaliderende eller letale følger (**Figur 1**) [1]. Ved kirurgiske indgreb på patienter i antitrombotisk behandling bør man derfor acceptere en lidt højere blødningsrisiko ved indgrebet snarere end at risikere en tromboembolisk komplikation ved pausering af behandlingen.

Formålet med nærværende artikel er at vurdere behovet for pausering af antitrombotisk behandling i forbindelse med mindre dentoalveolære kirurgiske indgreb (MDK). Ved MDK forstås i denne sammenhæng kirurgisk parodontalbehandling af 1-6 tænder, ekstraktion af 1-3 tænder, kirurgisk fjernelse af retineret rod eller tand, denudering af retineret tand, kirurgisk