

behov for forskning som kan evaluere nytteverdien i større målestokk (10).

Ziaullah Kamal

Merete Gulbrandsen Nordstad
meretegulbrandsen.nordstad@lds.no
Hjertesviktpoliklinikken
Lovisenberg Diakonale Sykehus
0440 Oslo

Espen Molden

Psykofarmakologisk avdeling
Diakonhjemmet Sykehus

Oppgitte interessekonflikter: Espen Molden har mottatt undervisningshonorar fra MSD, Astra-Zeneca og Novartis, som markedsfører angiotensin II-reseptorantagonister. De andre forfatterne har ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Overlack A. ACE inhibitor-induced cough and bronchospasm. Incidence, mechanisms and management. *Drug Saf* 1996; 15: 72–8.
2. Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 1227–46.
3. Sanderson S, Emery J, Higgins J. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGENet systematic review and meta-analysis. *Genet Med* 2005; 7: 97–104.
4. Molden E. Variability in cytochrome P450-mediated metabolism of cardiovascular drugs: clinical implications and practical attempts to avoid potential problems. *Heart Drug* 2004; 4: 55–79.
5. Yasar U, Forslund-Berggren C, Tybring G et al. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 89–98.
6. Spigset O. Cytokrom P-450-systemet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 3296–8.

7. Dagens Medicin. www.dagensmedicin.dk/nyheder/2005/11/30/hs-vil-genteste-alle-nye-psy/ (25.6.2007).
8. Dagens Medicin. hwww.dagensmedicin.dk/nyheder/2005/04/22/rigshospitalet-vil-redde-li/ (25.6.2007).
9. Kirchheiner J, Fuhr U, Brockmoller J. Pharmacogenetics-based therapeutic recommendations--ready for clinical practice? *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 639–47.
10. Kirchheiner J, Seeringer A. Clinical implications of pharmacogenetics of cytochrome P450 drug metabolizing enzymes. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1770: 489–94.

Manuskriptet ble mottatt 25.6. 2007 og godkjent 28.10. 2007. Medisinsk redaktør Odd Terje Brustugun.

Kommentar

Farmakogenetikk i praksis

Denne kasuistikken illustrerer på en foretrefelig måte hvordan genetiske varianter i enzymer som metaboliserer legemidler, kan føre både til bivirkninger og til manglende legemiddeleffekt, med potensielt alvorlige konsekvenser. Selv om genotyping for å forutsi legemiddelrespons ikke er blitt den suksessen som mange trodde for 10–15 år siden, viser kasuistikken at genotyping noen ganger kan forklare og løse vanskelige kliniske problemstillinger.

Ziaullah Kamal og medarbeideres artikkel er også et viktig bidrag i debatten om hvorvidt det for noen legemidler vil være formålstjenlig å ta i bruk genotyping rutinemessig for å forutsi rett dose før behandlingsstart. Dette diskuteres blant annet for warfarin. Hos den aktuelle pasienten fikk heldigvis ikke den høye INR-verdien noen konsekvenser i form av blødning, men det er vist at personer med inaktiverende CYP2C9-mutasjoner har en firedoblet risiko for å få alvorlige blødninger hvis man ikke tar hensyn til genotypen ved valg av warfarindose (1).

I en rutinegentest før start av warfarinbehandling vil trolig ikke bare CYP2C9 inngå, men også vitamin K-epoksidreduktasekompleks-1 (VKORC1), som er målenzymet for warfarin. Her finnes det mutasjoner som både kan forklare warfarinresistens og som kan øke følsomheten for warfarin, noe som kommer i tillegg til den variabiliteten som skyldes CYP2C9. Hvis en person er homozygot for den inaktiverende CYP2C9-mutasjonen *3, som den aktuelle pasienten var, trengs i gjennomsnitt bare 15–20 % av vanlig standarddose for å oppnå terapeutisk INR-verdi (2). Hvis en pasient har

VKORC1-genotypen -1639 AA, trengs bare halve dosen av det en pasient med genotypen GG trenger (2). Samlet forklarer disse to genvariantene dermed en dosevariasjon på 10–15 ganger mellom ulike individer. Farmakologisk modellering viser at en 70-åring med den genkombinasjonen som forekommer oftest, *1/*1 (gir normal CYP2C9-aktivitet) og -1639 GG, i gjennomsnitt må behandles med 7,7 mg warfarin daglig for å oppnå en INR på 2,5. Til sammenlikning trenger en 70-åring med genotypene *3/*3 og AA bare i gjennomsnitt 0,6 mg/d for å oppnå samme INR-verdi (2). Hvis denne siste personen får en dose på 5 mg/d, vil INR trolig havne rundt 7–8. Det er nylig publisert prospektive, randomiserte studier som demonstrerer nytten av genotyping for å tilpasse warfarindoseringen før behandlingsstart (3). Amerikanske legemiddelmyndigheter har tatt konsekvensene av denne kunnskapen og nylig endret preparatomtalen for warfarin slik at det nå blir gitt informasjon om de mulighetene som finnes for å genotypes før behandlingsstart (4). Europeiske legemiddelmyndigheter har ennå ikke tatt dette skrittet.

Det finnes doseringsalgoritmer som ikke bare tar hensyn til genotype, men også en rekke andre forhold som påvirker effekten av warfarin. En slik algoritme, som tar hensyn både til alder, etnisk opprinnelse, genotype, interagerende legemidler og en rekke andre faktorer, er fritt tilgjengelig på Internett (5). Bruk av denne algoritmen vil redusere den totale interindividuelle variabiliteten i INR-respons ned til omtrent halvparten. Algoritmen kan også brukes hos pasienter der genotypen er ukjent, men vil da

være mindre treffsikker. Det er all grunn til å tro at systematisk bruk av slike algoritmer vil redusere risikoen for over- og underdosering og dermed øke sikkerheten ved behandling med warfarin.

Olav Spigset

olav.spigset@legemidler.no
Avdeling for klinisk farmakologi
St. Olavs Hospital
7006 Trondheim

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ et al. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999; 353: 717–9.
2. Hamberg A-K, Dahl M-L, Barban M et al. A PK-PD modell for predicting the impact of age, CYP2C9, and VKORC1 genotype on individualization of warfarin therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 529–38.
3. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM et al. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation* 2007; 116: 2563–70.
4. FDA approves updated Warfarin (Coumadin) prescribing information. www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01684.html (21.7.2008).
5. Warfarin dosing. www.warfarindosing.org (21.7.2008).

Manuskriptet ble mottatt 30.1. 2008 og godkjent 21.2. 2008. Medisinsk redaktør Odd Terje Brustugun.