



Niclas Eriksson.

Niclas Eriksson tar med oss på en resa som börjar i North Dakota, går över råttgift och landar i ett statistiskt race. Historien om att förutsäga lämplig dos av det blodförtunnande läkemedlet Waran.

Farmakogenetiskt styrd läkemedelsbehandling

Effekten av ett läkemedel kan variera från person till person, någon kan få allvarlig biverkan medan det för någon annan inte har effekt alls. Skillnaden kan bero på en hel del olika faktorer och när vi blandar in genetik så är vi inne på ämnet farmakogenetik. Jag disputerade i år på en avhandling med fokus på farmakogenetikens yttersta mål, att skraddarsy läkemedelsbehandling på individnivå för att göra en behandling säkrare och mer effektiv. I mitt fall handlade det om att försöka förbättra behandlingen med läkemedlet Waran genom att förutsäga en patients dosbehov innan läkemedlet sätts in.

Innan vi går in på vad jag gjort under min forskarutbildning så tänkte jag berätta lite om historiken kring Waran, varför vi behandlar med Waran och hur Waranbehandling går till.

Historien om Waran, eller warfarin som den aktiva substansen heter, började på 1920-talet i områden omkring North Dakota i norra USA. Det som hände var att kor fick allvarliga invärtes blödningar som ibland ledde till att de dog. Det visade sig senare att blödningarna orsakades av att boskapen

ätit av möjligt sötklöver och sjukdomen kallades sedermera för sötklöversjukdomen. Forskare blev tidigt intresserade av att ta reda på vilket ämne som orsakade blödningarna och 1939 lyckades Karl Link och hans forskargrupp extrahera det blodförtunnande ämnet (antikoagulantian) dicumarol från möjligt sötklöver

och skapa en syntetisk identisk produkt. Följande år förfinades dicumarol till en mer potent substans som fick namnet warfarin. Warfarin hade perfekta egenskaper för användning som råttgift då det är smaklöst och det krävs flera doser innan råttorna förblöder men det dröjde inte länge innan man insåg den kliniska nyttan för patienter. 1954 fanns warfarin tillgängligt på marknaden och det sägs att president Dwight D. Eisenhower var en av de första som behandlades med läkemedlet efter en hjärtinfarkt. För den som vill fördjupa sig mer i historiken rekommenderar jag Karl Links genomgång från 1959 [1].

Waran är en antikoagulantia som används bland annat för att minska risken för blodproppar hos riskpatienter. En stor grupp av patienter som har ökad risk för blodproppar, som i sin tur kan leda till stroke, är de med hjärtsjukdomen förmaksflimmer. Risken för stroke för obehandlade patienter med förmaksflimmer varierar beroende på antalet bakomliggande riskfaktorer och ligger någonstans mellan 1,2 till 8,0 % per patientår [2]. Vid behandling med Waran minskar risken för stroke med 64 % per patientår jämfört med placebo vilket

motsvarar en absolut riskreduktion på 2,7 % per patientår [3]. Trots denna nytta så kan Waran, som många andra läkemedel, ge biverkningar. En ganska självklar sådan, då Waran påverkar koagulationen, är ökad risk för blödningar och det är också den vanligaste biverkan. Risken för allvarlig blödning under Waranbe-

handling är omkring 3 % per patientår [4]. Inom kategorin allvarliga blödningar är hjärnblödning den farligaste med en risk på omkring 0,8 % per patientår [4].

Dosbehovet av Waran för att uppnå önskad effekt är individuellt, därför övervakas effekten av Waran med regelbundna provtagningar där blodets koagulationsförmåga mäts på skalan international normalized ratio (INR). Ett INR-värde på 1 motsvarar normal koagulationstid för en frisk person och ett värde på 2 motsvarar fördubblad koagulationstid. Normalt behandlas patienter med målet att uppnå ett INR-värde mellan 2 och 3. Vid INR-värden under 2 minskar den trombocytskyddande effekten av läkemedlet och vid INR över 3 ökar blödningsrisken. Den vanligaste dosen som behövs för att uppnå INR 2 – 3 är omkring 5 mg om dagen. I den kategorin hamnar omkring 40 % av patienterna men dosbehovet varierar kraftigt och vissa behöver bara 1,25 mg om dagen medan andra kan behöva mer än 10 mg om dagen.

I Sverige startas Waranbehandling med 10 mg första dagen, 7,5 mg andra dagen och 5 mg den tredje dagen. På morgonen dag fyra mäts INR-värdet och dosen justeras efter svaret. Resultatet kan då bli, för de som har lågt dosbehov, att de blir överkoagulerade (INR > 3 och ökad risk för blödning) samt tvärtom för de som har högt dosbehov. Det är därför prediktion av Warandos är ett intressant ämne. Waran toppar år efter år läkemedelsverkets lista över inrapporterade allvarliga biverkningar i Sverige och jag gissar att det är så även i övriga länder där det används. En minskad mängd

feldoseringar skulle teoretiskt kunna minska risken för allvarliga blödningar, främst under de inledande veckorna av behandling.

För min del började forskningen kring Waran med en konsultation i slutet av 2004. Det var första gången jag kom i kontakt med farmakogenetik och jag skulle göra några enkla beräkningar av ett par genetiska markörer mot dos. Problemet var bara att resultatet såg lite för bra ut för att vara sant. Det gick till och med så långt så jag blev tvungen att fråga forskaren i fråga om hon hade "råkat sortera data i Excel på ett lite för bra sätt", utan att för den delen antyda någonting om forskningsfusk. Det vi såg var att en genetisk markör förklarade omkring 30 % av variationen (R²) i dosbehovet av Waran. Tillsammans med två andra tidigare kända genetiska varianter som påverkar dosbehovet kunde vi förklara över 40 % av variationen, bara med genetik. Det ena ledde till det andra och några år senare hade jag påbörjat min forskarutbildning. Målet var att utreda vilka genetiska markörer samt andra kliniska faktorer som påverkar dosbehovet av Waran med speciellt fokus på prediktion.

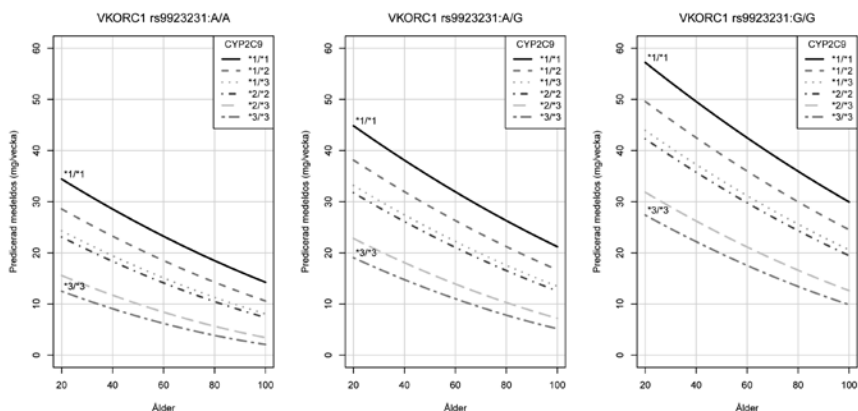
Vad är då en genetisk markör? Om man jämför två människor så är deras DNA över hela genom till ~99,9 % identiskt, den lilla del som skiljer sig kan beskrivas med olika genetiska markörer varav en variant kallas för single nucleotide polymorfism (SNP). Om man är statistiker men inte kan någonting alls om genetik så kan man tänka sig en SNP som vilken variabel som helst som man

kan mäta på människan och som kan ha tre diskreta nivåer. Dessa kallas för genotyper. Att analysera en SNP mot ett utfall behöver inte vara svårare än att analysera vilken annan diskret variabel som helst mot ett utfall, man klarar sig alltså ganska långt utan att krångla till det.

Min avhandling med titeln "On the Prediction of Warfarin Dose" innehåller fem artiklar, två av dessa försöker reda ut vilka gener som har effekt på dosbehovet av Waran och de har väldigt olika genetisk design. Den ena studien är en kandidatgenstudie och den andra en helgenomstudie. I en kandidatgenstudie analyserar man markörer inom en gen med hypotesen att just den genen skulle kunna ha effekt på ett visst utfall medan man i en helgenomstudie undersöker variation över hela genom. Fördelen med en helgenomstudie är att det inte krävs någon mer precis hypotes än "Vi tror att det finns minst en gen som har effekt på utfallet". Som statistiker innebär utvecklingen att gå från kandidatgenstudier (1-1000 statistiska test) till helgenomstudier (över en miljon test), alltså ett tydligt problem med multipla test och det pågår en hel del forskning inom området. Kortfattat beskrivet är resultatet av dessa två arbeten att det finns två gener, VKORC1 samt CYP2C9, som är intressanta då det handlar om prediktion av Warandos.

Det största arbetet med att ta fram en prediktionsmodell gjordes inom ett internationellt konsortium som kallades the international warfarin pharmacogenetics consortium (IWPC). Gruppen bestod av 21 forskargrupper från hela världen och alla bidrog med data vilket resul-

terade i data från totalt 5700 patienter. Det primära målet med gruppen var att ta fram en prediktionsmodell för Warandos baserat på ett stort datamaterial innehållande flera etniciteter. Upplägget var ett "statistiskt race" där forskargrupperna fick använda sin favoritmetod för att skatta en prediktionsmodell. Detta gjordes på 80 % av data som valdes som träningsdata och den vinnande modellen validerades senare med de kvarstående 20 procenten av materialet. Bland metoderna som användes fanns bland annat support vector regression (SVR), multivariate adaptive regression splines och lasso. Jag valde att arbeta med linjär regression med målet att skatta en så enkel modell som möjligt. Motiveringen bakom målet med enkelhet är för min del ganska givet, en enkel modell är lättare att förstå och förmedla än en krånglig modell. Man får inte glömma bort att målet med en prediktionsmodell är att den faktiskt skall användas och det spelar ingen roll hur bra modellen är om den är så komplex att den bara används av en mindre skara människor. Det visade sig i slutändan att modellerna skapade med SVR samt linjär regression fungerade lika bra och bättre än alla andra. Den linjära modellen valdes som slutgiltig modell med motiveringen att den var lättare att förstå och kommunicera än SVR-modellen. Förklaringsgraden för prediktionsmodellen i valideringsdata var 43 % och jag har senare validerat modellen i ett annat oberoende material på cirka 1000 patienter där den förklarade 51 % av variabiliteten i dos. Modellen innehåller variablerna ålder, längd, vikt, etnicitet, interagerande läkemedel samt



Figur 1. Predicerade veckodoser av Waran. Se också sista sidan.

Referenser

1. Link KP. The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation*. 1959 Jan;19(1):97-107.
2. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*. 2001 Jun 13;285(22):2864-70.
3. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 19;146(12):857-67.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139-51.
5. Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, Lee MT, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med*. 2009 Feb 19;360(8):753-64.
6. Eriksson N, Wadelius M. Prediction of warfarin dose: why, when and how? *Pharmacogenomics*. 2012 Mar;13(4):429-40.

»»» FARMAKOGENETISKT STYRD LÄKEMEDELSBEHANDLING

en SNP i genen VKORC1 och två SNP:er i genen CYP2C9. I Figur 1 kan man se predicerad veckodos från modellen uppdelad på de genetiska markörerna samt ålder. Till forskargruppens lycka fick vi under 2009 arbetet publicerat i *New England Journal of Medicine* [5]. Att artikeln sedan dess har citerats omkring 400 gånger är ett tydligt bevis på att farmakogenetiken kring Waran har varit ett hett ämne de senaste åren.

Just nu pågår det flera stora studier som jämför farmakogenetiskt styrd Waranbehandling med klinisk praxis. En av studierna har jag själv varit inblandad i, det är en europeisk studie som utförs i sex olika länder. I studien används modellen som jag utvecklade tidigare för att predicera dosen för de patienter som randomiseras till farmakogenetiskt styrd behandling. Studien beräknas vara klar till sommaren. Primärt utfall i studien är andel av tiden under behandling som patienterna ligger inom INR 2 – 3 under de första tre månaderna.

Framtiden för farmakogenetiskt styrd Waranbehandling beror till stor del på resultatet av de pågående kliniska studierna samt efterföljande hälsoekonomiska utvärderingar [6]. För min del fortsätter den farmakogenetiska forskningen, dels på Waran, men även på nya läkemedel inom det kardiovaskulära området och jag spår en ljus framtid för individualiserad medicin.

NICLAS ERIKSSON
UPPSALA CLINICAL
RESEARCH CENTER (UCR)