

Farmakogenetik ger säkrare warfarinbehandling

■ Warfarin metaboliseras huvudsakligen av det mikrosomala leverenzymet CYP2C9. Förutom den naturliga allelen *1, finns i den vita befolkningen ytterliga två frekventa varianter, *2 och *3 med allelfrekvensen 11 och 7 procent och med sänkt enzymatisk aktivitet med 30 respektive 80 procent. Några tidigare publicerade studier har visat att varianterna är förenade med ett behov av lägre warfarindos. Indirekta bevis har även förts fram för ökad blödningsrisk hos patienter med de variantalellerna.

Den aktuella studien var retrospektiv, men författarna har vidtagit flera åtgärder för att objektivisera bedömningen. En kohort med tvåhundra patienter med komplett information om warfarinbehandling inkluderades, och data extraherades utan kännedom om CYP2C9-mutationen. De flesta var behandlade på indikationen förmaksflimmer. De primära effektmått var tid till terapeutiskt INR-värde, frekvens av INR-värden över 4,0 och tid till stabil warfarindosering. Allvarliga och livshotande blödningar utgjorde sekundärt effektmått. Man jämförde patienter med enbart den naturliga allelen (*1/*1) med patienter med en variant i ena eller båda allellerna.

Den dagliga underhållsdosen av warfarin var lägre hos patienter med variant genotyp, även i heterozygot form, enligt följande: *1/*1 5,6 mg; *1/*2 4,9 mg; *1/*3 3,3 mg; *2/*2 4,1 mg; *2/*3 2,3 mg och *3/*3 1,6 mg. Patienter med minst en variantallel löpte ökad risk för höga INR-värden, och det tog längre tid

att uppnå stabil warfarindosering hos dem. Frekvensen allvarliga och livshotande blödningar hos *1/*1-patienterna var 4,9 respektive 0,7 per 100 patientår, och hos patienter med variant genotyp 10,9 respektive 1,6 per 100 patientår. Risken för blödning var framför allt stor under de första 3 månadernas behandling. För denna period var hazard ratio för blödning 3,94 (95 procents konfidensintervall 1,3–12,1).

Författarna konkluderar att CYP2C9-genotypen är associerad till såväl underhållsdosen av warfarin, tidsåtgång till stabil dosering och frekvensen hyperteapeutiska INR-värden som till blödningskomplikationer. Dessa resultat gäller enbart för den vita rasen. Afrikanska amerikaner och kineser har högre prevalens av andra polymorfier än de ovan nämnda.

Man kan spekulera i att analys av CYP2C9-genotyp skulle kunna ge säkrare warfarinbehandling genom att de med variant genotyp då kan observeras noggrannare och ges lägre doser från början. Dock är dosvariationen inom varje genotyp ganska stor. Författarna rekommenderar att en randomiserad studie genomförs, där ena hälften av patienter som ska ställas på warfarin får genotypen analyserad och sköts i enlighet med resultatet, medan övriga omhändertas enligt rutin. Endast på detta sätt kan man avgöra om genotypanalys kan medverka till reduktion av blödningsfrekvensen. De föreslår också att patienter med variant genotyp skulle kunna kom-

ma i första hand för omställning till anti-koagulation med orala, direkta trombinhämmare, när de blir tillgängliga för förskrivning. Dessa medel förefaller inte behöva monitoreras med blodanalyser.

I Sverige pågår en stor studie som utgår från Huddinge Universitetssjukhus, och i vilken man analyserar CYP2C9-genotypen tillsammans med ett stort antal andra riskfaktorer för blödning hos patienter med warfarinbehandling. Detta är viktigt, eftersom blödningar även förekommer hos dem med den naturliga genotypen. Om vi enligt optimistiska prognoser redan om ett par år har tillgång till orala trombinhämmare, och de visar sig vara så effektiva och säkra som preliminära studiedata visar samt priset blir överkomligt, kommer sannolikt majoriteten av alla med behov av antikoagulation att byta till den nya medicinen. Under dessa omständigheter har CYP2C9-genotypen inte någon betydelse, eftersom trombinhämmarna inte metaboliseras i levern.

Sam Schulman

medico.lingual@telia.com

Higashi MK, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002;287:1690-8

Vad vet unga vuxna som haft barncancer om sin tidigare diagnos och behandling?

■ En dramatisk förbättring av överlevnaden vid barncancer under de senaste årtiondena medför att fler unga vuxna riskerar att drabbas av följderna av sin tidigare sjukdom och dess behandling.

Man genomförde en 3–5 minuter lång telefonintervju med 635 personer, ca 5 procent av alla deltagare i Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). Svaren rörande diagnos och behandling jämfördes med uppgifterna i patienternas journaler.

Endast 74 procent kunde ge korrekt svar i allmänna ordalag på alla frågor, medan ingen kunde ge en detaljerad redovisning för samtliga delar av sjukhistorien. När man hjälpte deltagarna med ett flertal diagnosalternativ kunde 72

procent ange exakt diagnos och ytterligare 19 procent rätt diagnos utan detaljer. 94 procent svarade rätt huruvida de hade erhållit kemoterapi. Endast 1/3 av dem som fått doxorubicin mindes detta. Strålbehandling angavs rätt av 89 procent av deltagare, medan 70 procent kunde ange rätt strålningsfält. Bara 2/3 av dem, som genomgått splenektomi angav detta.

Bristande kunskap om den tidigare sjukdomen är desto mer påfallande som intervjuade personer deltog i CCSS och därför borde representera en motiverad och kunnig grupp. Undersökningen är mycket intressant eftersom långtidsuppföljning efter barncancer i Sverige fort-

farande är i sin linda. Studien understryker vikten av tillgång till relevant medicinsk dokumentation då man uppenbarligen inte kan förlita sig på patientanamnesen.

Stanislaw Garwicz

Stanislaw.Garwicz@pedi.lu.se

Kadan-Lottick NS, et al. Childhood cancer survivors' knowledge about their past diagnosis and treatment: Childhood Cancer Survivor Study. *JAMA* 2002;287(14):1832-9