



Dansk Cardiologisk Selskab

www.cardio.dk

Kardiovaskulær Farmakogenetik

- et holdningspapir fra Dansk Cardiologisk Selskab

DCS holdningspapir
2016 . Nr. 4

Kardiovaskulær Farmakogenetik

– et holdningspapir fra Dansk Cardiologisk Selskab

DCS holdningspapir 2016 Nr. 4

Udgivet maj 2016 af:
Dansk Cardiologisk Selskab

Dansk Cardiologisk Selskab
Vognmagergade 7, 3. sal
DK-1120 København K
dcs@dadlnet.dk

Copyright ©: Dansk Cardiologisk Selskab.

Indholdet af denne vejledning må anvendes, herunder kopieres i forsknings, undervisnings, planlægnings- og informationsøjemed. Dette forudsætter, at Dansk Cardiologisk Selskab nævnes som kilde, samt at der ikke i forbindelse med brugen tages afgifter eller gebyrer. Anden mangfoldiggørelse, herunder specielt anvendelse af vejledningens tekst og data i markedsføringsøjemed samt kopiering eller elektronisk mangfoldiggørelse, kræver forudgående skriftlig tilladelse fra selskabet.

Layout: Birger Gregers, Frederiksberg



Kommissorium

Viden inden for feltet farmakogenetik er i disse år hastigt voksende. I kardiologien har der været fokus på farmakogenetik som årsag til dosis- og effektvariation og bivirkninger inden for en lang række væsentlige områder såsom behandling med antikoagulantia, blodpladehæmmere, statiner og ved erhvervet langt QT. Den amerikanske lægemiddelkomite (FDA) har siden 2011 eksempelvis rekommanderet håndteringen af farmakogenetik i f.eks. warfarinbehandling. Fremtidens danske kardiologer forventes således i stigende grad at møde resultater og behandlingsrekommandationer inden for farmakogenetikken i den kardiologiske hverdag.

Danskt Cardiolgisk Selskab ønsker et holdningspapir, som forklarer basale mekanismer indenfor farmakogenetik samt beskriver farmakogenetikens resultater og rolle i farmakologisk behandling med særligt fokus på behandling med antikoagulantia, blodpladehæmmere og statiner ift. erhvervet langt QT.

Skrivegruppens sammensætning

Peter Weeke (sekretær), Ib Christian Klausen, Henning Bundgaard og Jacob Tfelt-Hansen (formand), DCS arbejdsgruppen arvelige hjertesygdomme

Gunnar Gislason og Christian Torp-Petersen DCS arbejdsgruppen Kardiovaskulær Farmakoterapi

Erik Lerkevang Grove, DCS arbejdsgruppen akut kardiologi

Kim Brøsen Dansk selskab for klinisk farmakologi

Torben Falck Ørntoft, Dansk selskab for klinisk biokemi og Dansk Selskab for Molekylær Medicin

Flemming Skovby og Mette Nyegaard, Dansk Selskab for Medicinsk Genetik

Anders Fink-Jensen, Dansk Psykiatrisk Selskab

Henrik Berg Rasmussen, Dansk Selskab for Genetisk Epidemiologi

Christina Rostrup Kruuse, Dansk Selskab for Neurologi

Anbefalinger

På baggrund af eksisterende data indenfor den kardiovaskulære farmakogenetik er der ikke tilstrækkelig evidens for, at man skal undersøge patienters genetiske sammensætning, inden man påbegynder behandling med medicin, som er påvirket af farmakogenetikken såsom clopidogrel, simvastatin, warfarin eller QT-forlængende farmaka. Det anbefales imidlertid, at man i situationer, hvor patienters genetiske sammensætning er kendt inden behandlingsstart, tager denne information til efterretning og evt. justerer dosis eller alternativt benytter et andet præparat med samme effekt men med forskellig virkningsmekanisme eller farmakokinetik.

I Danmark foretages mange genetiske undersøgelser hovedsageligt i forskningsregi, og vi anbefaler, at genetiske data gøres tilgængelige på nationalt plan, mhp. at benytte disse både klinisk og forskningsmæssigt.

Introduktion

Det har i mange år været kendt, at der kan være stor variation i virkning og bivirkningsprofilen hos forskellige patienter på trods af identiske doser af medicin. Der eksisterer altså en betydelig inter-individuel variation ift. dosis og virkning, hvilket bl.a. kan tilskrives individuelle karakteristika som f.eks. højde, vægt, nyre- eller leverfunktion. Individualiseret terapi på baggrund af bl.a. ovenstående patientkarakteristika benyttes allerede i daglig praksis.

Et af de overordnede mål indenfor farmakogenetikken er at individualisere medicindosis på baggrund af unikke patientkarakteristika inklusiv den underliggende genetiske sammensætning, fremfor en mere generisk tilgang som eksempelvis: "one size fits all". Dette er vigtigt, da vi i dag ved, at koncentrationen af et givent stof kan have stor betydning, især ved en lille forskel på den koncentration, der giver effekt, og den koncentration der er toksisk; et såkaldt lavt terapeutisk index. Klassiske eksempler på farmaka med lavt terapeutisk index i kardiologien er digoxin og warfarin. I forbindelse med kortlægningen af det humane genom i 2003 (Human Genome Project Organisation, HUGO) er vores viden om både de kodende og ikke-kodende dele af det hu-

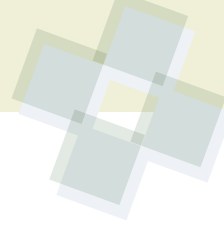
mane genom eksploderet, inklusiv hvorledes genetisk variation kan influere på farmakas virkninger og bivirkningsprofiler.

Disciplinen farmakogenetik har gennem årene fået flere navne såsom præcisionsmedicin og personlig medicin. I den ideelle verden vil en genetisk analyse være udført før opstart af en given behandling, således at lægen i tillæg til de normalt anvendte variable med rådgivning fra farmakogenetikken kan initiere den bedste og mest bivirkningsfrie medicinske behandling.

Nomenklatur og begreber

Siden HUGO i april 2003 er der kommet flere reviderede udgaver i takt med teknologiske landvindinger indenfor DNA afkodning. Den seneste udgave af referencegenomet (GRCh38.p5) blev publiceret i september 2015. Sammenholdt med den første udgave, hvor der var mere end 150.000 "huller", er der nu mindre end 250 huller – således er kortlægningen af det humane genom blevet mere nøjagtig.

En afvigelse fra det humane referencegenom kalder vi en genetisk variant (i.e. mutation). Nomenklaturen kan dog til tider være flydende, og benævnelserne genetisk variant, *single nucleotide polymorphism* (SNP) og mutation bruges i flæng. Som udgangspunkt arbejder man med punktmutationer, andre "mindre" varianter og strukturelle varianter, som kan være erhvervede (soma-tiske mutationer, som ofte er vævsspecifikke) eller medfødte (germ-line mutationer). Sidstnævnte er det hyppigst forekommende. Punktmutationer er afvigelser fra referencegenomet på en enkelt baseposition, hvor f.eks. et "T" kan blive udskiftet med et "A". Afhængigt af effekten af denne punktmutation på proteinniveau kan man igen underindele den genetiske variant iht. den effekt, som den medfører: typisk enten nedsat (*loss-of-function*) eller øget (*gain-of-function*) aktivitet af proteinet. Andre mindre varianter udgøres af f.eks. mikrosatelitter (i.e. små gentagelser af DNA), hvorimod strukturelle varianter er større og udgøres af mere komplekse ændringer på omkring 1000 nukleotider f.eks. deletioner eller duplikationer af større stykker af DNA. Principperne bag genetiske varianter er vist i Tabel 1 og Figur 1.

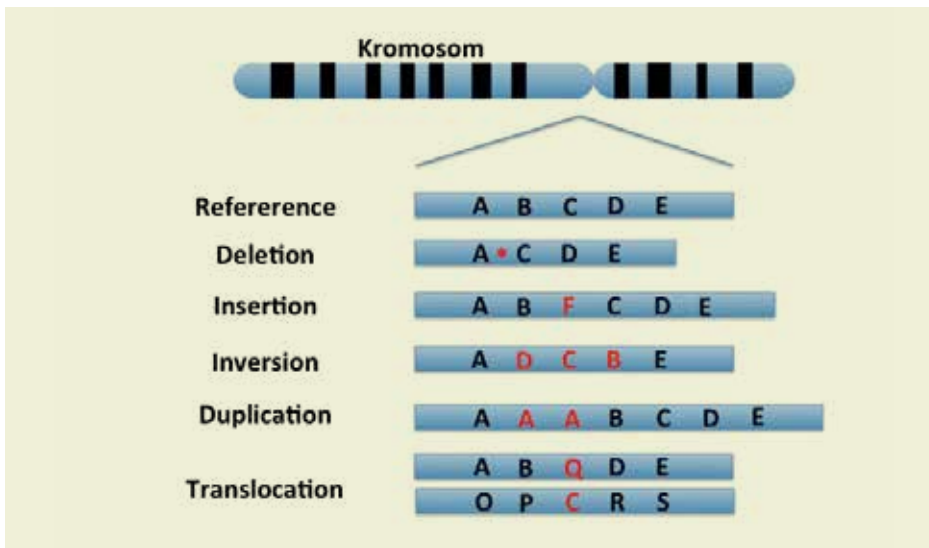


Tabel 1

	Reference	Typer af Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)			
		Silent	Nonsense	Missense	
DNA	TTC	TTT	ATC	TCC	
mRNA	AAG	AAA	UAG	AGG	Transkription
Protein	Lys	Lys	STOP	Arg	Translation

Lys = lysin, Arg=arginin

Figur 1



Bogstaverne i figuren kan repræsentere aminosyrer eller blokke af DNA. Strukturelle varianter er typisk defineret som DNA ændringer på >1000 nukleotider

Farmakokinetik og Farmakodynamik

Overordnet kan medicin have en gavnlige effekt, en neutral effekt, eller en skadelig effekt. Man kan således tale om et virkningspektrum. Måden hvorved dette spektrum manifesterer sig afhænger af hvorledes medicinen interagerer med kroppen, f.eks. via specifikke receptorer, som kan findes på en celleoverflade, inde i en celle, eller i den kardiovaskulære cirkulation. Individuel variabilitet ift. medicins virkning kan således skyldes faktorer, som har en indvirkning på mængden af medicin, der når frem til en receptor på en given celle; dette kaldes *farmakokinetik*. Farmakokinetikken kan groft opdeles i elementer, der modulerer måden, hvorved medicin absorberes, distribueres, metaboliseres eller elimineres i kroppen. En anden måde, hvorved man kan se et individuelt respons på medicin, kan skyldes en opregulering eller genetisk forårsaget ændring af overfladereceptorer, som forårsager et ændret medicinrespons. Variabilitet som

følge af medicinfølsomhed benævnes *farmakodynamik*. Farmakokinetikken og farmakodynamikkens principper er fundamentale for forståelsen af medicins virkning og er således essentielle i vores stræben imod målet om personlig medicin fremfor den traditionelle "one size fits all".

Warfarin

Warfarin består af to former (enantiomerer), hvor den aktive form (S-enatiomer), metaboliseres af det hepatiske cytochrom P450 enzym: CYP2C9. Til dato er særligt to genændringer i CYP2C9 med tab af funktionen af enzymet til følge (loss-of-function varianter) associeret med en nedsat evne til at metabolisere warfarin. Patienter med den genetiske variant rs1799853 har således ca. 30% nedsat enzymaktivitet, mens en anden genetisk variation, rs1057910, har ca. 90% nedsat enzymaktivitet sammenlignet med det normale enzym (i.e. vildtype).¹ Bærere af begge varianter (rs1799853 og rs1057910)

har fået påvist en øget blødningstendens og har derfor behov for en lavere warfarindosis.²⁻⁴

Warfarin interagerer også direkte med Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) proteinet, som er vigtigt for enzymatisk aktivering af vitamin K, som er essentiel for dannelsen af flere koagulationsfaktorer (II, VII, IX og X). To hyppige varianter (rs9923231 og rs9934438) i VKORC1 har vist sig at medføre et nedsat dosisbehov hos warfarinbehandlede patienter.⁵⁻⁸ Til sammen kan varianter i VKORC1 og CYP2C9 forklare omkring 35-40% af variationen i warfarindosis. Ved at supplere modellen med patientkarakteristika kan man forklare 50-60% af variabiliteten.⁹ I 2013 blev 2 randomiserede interventionsstudier publiceret, det amerikanske COAG trial og det europæiske EU-PACT trial.^{10, 11} Begge studier undersøgte, hvorvidt genotype-vejledt warfarinbehandling havde en indvirkning på tid til stabil INR. Helt specifikt undersøgte COAG studiet en klinisk algoritme + genotypebestemmelse vs. klinisk algoritme uden genotypebestemmelse, men fandt ingen klinisk effekt af informationen fra genotypebestemmelsen.¹¹ EU-PACT studiet undersøgte en klinisk algoritme + genotypebestemmelse vs. konventionel behandling og fandt en positiv effekt af den kombinerede kliniske og genetiske algoritme.¹⁰ Foreneligt hermed konkluderede en nyligt publiceret meta-analyse, at genotypevejledt dosering forbedrede tiden i terapeutisk interval, men ikke havde effekt på kliniske endepunkter.¹² Til sammenligning viste et nyligt studie af det randomiserede ENGAGE AF-TIMI 48 interventionsstudie, at warfarinbehandlede patienter med atrieflimren, som også var bærere af mutationer i VKORC1 og CYP2C9 havde større risiko for både større (OR=3.21; CI:1.99-5.18) og mindre (OR=3.69; CI:2.25-6.06) klinisk relevante blødningskomplikationer sammenlignet med ikke-bærere (i.e. vild-type) indenfor 90 dage efter warfarin opstart.¹³ Da hverken EU-PACT eller COAG studierne havde tilstrækkelig styrke til at evaluere hårde kliniske endepunkter, er det ikke endeligt afklaret, om genotype-vejledt warfarinbehandling har en plads i den kliniske hverdag. Dog forventes det at adskillige pågående randomiserede interventionsstudier vil afklare dette i nær fremtid.



På baggrund af bl.a. ovenstående viden har den amerikanske Food and Drug Administration (FDA) revideret warfarins indlægsseddel i 2010, således at anbefalet startdosis er afhængig af tilstedeværelsen af ovenstående genetiske varianter. Lignende tilføjelser til indlægssedlen er ikke lavet i Danmark.

På baggrund af eksisterende litteratur har *the Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium* (CPIC) lavet guidelines for, hvorledes warfarinbehandling kan håndteres ved tilstedeværelsen af ovenstående varianter.¹⁴ Information om den bedste algoritme, som tager højde for både kliniske og genetiske faktorer findes på www.warfarindosing.org.

Statin

Statinbehandling er en hjørnesten i moderne kardiologi i primær og sekundær forebyggelse af aterosklerotisk sygdom.¹⁵

Den hyppigst forekommende bivirkning ved statinbehandling er myopati (1-5%), hvor der i sjældne tilfælde (ca. 1/1.000.000) ses rhabdomyolyse, som er forbundet med en mortalitet på ca. 10%.¹⁶ Bivirkninger ses dog hyppigst hos patienter, som er i højdosis simvastatin (>40 mg/dag) behandling og i mindre grad ved behandling med atorvastatin. Andre risikofaktorer for myopati er variation i *SLCO1B1*. Dette gen koder for den hepatiske influxmembrantransporter, som er vigtig for statinoptag i levercellerne. Heterozygote og homozygote bærere af missense (nedsat funktion) varianten rs4149056 i *SLCO1B1* har henholdsvis 4 og 17 gange øget risiko for at udvikle myopati under simvastatinbehandling sammenlignet med ikke-bærere.¹⁷ Andre studier har vist, at bærere af rs4149056 i *SLCO1B1* også har nedsat simvastatin *compliance*, muligvis pga. myopati.¹⁸ Undersøgelser af statin-induceret myopati er lavet på baggrund af højdosis simvastatin (>40mg) som ikke mere anbefales i guidelines. Derudover er myopati en både en relativ benign og ikke akut bivirkning som også er dosis afhængig. Derfor vurderes en systematisk genetisk screening forud for simvastatin opstart ikke indiceret.

Clopidogrel

Clopidogrel er et prodrug, som kræver hepatiske bioaktivering via multiple CYP'er (primært *CYP2C19*) for at blive omdannet til den farmakologisk aktive form. Clopidogrel virker som en irreversibel adenosin difosfat (ADP) receptor antagonist, som blokerer for den ADP-inducerede trombocyttaggregation.¹⁹ Adskillige studier har fundet evidens for, at genetisk variation i *CYP2C19* (hovedsageligt den hyppige loss-of-function allel *CYP2C19*2* [rs4244285]), som slukker for den enzymatiske aktivitet af *CYP2C19*, har en effekt på kardiovaskulær sygdom blandt patienter i behandling med clopidogrel.^{20,21} Bærere af *CYP2C19*2* har således en nedsat evne til at omdanne clopidogrel til den aktive form (*poor responders*)²²⁻²⁴ og som konsekvens heraf en nedsat hæmning af trombocyttaggregationen²⁵⁻²⁸, hvilket medfører øget risiko for kardiovaskulære komplikationer.^{23,29-32} Den største risiko findes blandt *CYP2C19*2* bærere, som også er blevet PCI behandlet, hvor risikoen for in-stent trombose er øget med en faktor 2-4 på trods af clopidogrelbehandling.³¹

På baggrund af ovenstående fund har FDA revideret clopidogrels indlægsseddel i 2010, således at der findes en "boxed warning" for homozygote bærere af *CYP2C19*2* ved clopidogrelbehandling. Lignende tilføjelser til indlægssedlen er ikke lavet i Danmark. Der findes ikke tilstrækkeligt belæg for at gennemføre rutinescreening af *CYP2C19*2* status forud for behandling med clopidogrel.³³ Eksempler på forebyggende genotypering af *CYP2C19*2* blandt hospitaliserede patienter har vist, at 19% er bærere af en *CYP2C19*2* mutation (heterozygote) og 2,7% er bærere af to (homozygote) og hos disse patienter kan anden antitrombotisk behandling overvejes.^{34,35}

Erhvervet langt QT syndrom

QT-intervallet måles på et elektrokardiogram og repræsenterer varigheden af den ventrikulære depolarisering og efterfølgende repolarisering. Et forlænget QT-interval øger risikoen for den maligne polymorfe ventrikulære takykardi, *torsades de pointes* (TdP). Fænotypisk ligner erhvervet langt QT syndrom den kongenitte form, og tidligere

studier har vist, at førstegradsslægtninge til probander med erhvervet langt QT syndrom har en abnorm forlængelse af QT-intervallet, når de udsættes for det QT-forlængende antiarytmikum quinidine.³⁶ Erhvervet langt QT syndrom opstår hos 1-3% af patienter, som modtager QT-forlængende medicin, f.eks. antiarytmika, visse makrolider og antipsykotika.³⁷ En oversigt over QT-forlængende medicin findes her: www.qt4drugs.org (kun adgang med registrering).

Fleere studier har vist, at der er en genetisk komponent ift. risikoen for at udvikle erhvervet langt QT syndrom inkl. en overrepræsentation af varianter blandt patienter med erhvervet langt QT syndrom i de gener, som er kendt fra den medfødte form af langt QT syndrom (LQT1-13).^{36,38-42} Et genetisk studie med 207 patienter med erhvervet langt QT syndrom fandt den lav-frekvente D85N (ca. 1%) missense SNP i *KCNE1* der foranledigede en odds ratio på 9,0 for at udvikle erhvervet langt QT syndrom.⁴³ Et nyligt exom sekventeringsstudie har bekræftet denne association (OR=13,6) og samtidigt vist, at 11% af patienter, som udvikler erhvervet langt QT syndrom, også er bærere af denne ellers lav-frekvente D85N mutation.⁴¹ D85N varianten er også blevet identificeret blandt patienter med kongenit langt QT syndrom, omend den er for hyppig i baggrundsbefolkningen til at forårsage de medfødte former for langt QT syndrom.⁴⁴

D85N varianten i *KCNE1* genet er associeret til forlænget QT interval og TdP, men der er flere forhold der taler imod en systematisk screening forud for opstart med potentielt QT forlængende farmaka: i) det er en relativ sjælden genetisk variant, ii) der foreligger endnu ikke data fra randomiserede studier, iii) QT intervallet er en uperfekt prædiktør for risikoen for at udvikle TdP, og iv) screening vil ikke sikkert kunne udelukke risiko for TdP.⁴⁵

Perspektiver

Et af de overordnede mål inden for farmakogenetikken er at skræddersy den medicinske behandling ud fra viden om den enkelte patients genetiske sammensætning. Det vil samtidig give håb om en bedre forståelse af den molekylære sygdomsprofil, herunder en bedre evne til at adskille sygdomsgrupper på



et molekylært niveau og hermed muliggøre en mere præcis behandling, der potentielt vil være mere effektiv og med færre bivirkninger. Perspektiverne indenfor farmakogenetikken er således betydelige.

I hvor høj grad et lægemiddelrespons vil kunne forudsiges hos en patient afhænger af de involverede genetiske varianters effektstørrelse. Ved en stor effektstørrelse vil man med få genmarkører eller blot en enkelt være i stand til prædikere et behandlingsudfald (f.eks. abacavir-induceret hypersensitivitet hos HIV patienter, som er bærere af HLA-B*57:01)⁴⁶. I fald mange gener, hver med en lille effektstørrelse, er involveret (polygen), skal der således kortlægges adskillige gener og etableres en genetisk profil for den enkelte patient for at opnå en sikker prædiction af et lægemiddelrespons.

Det er essentielt, at der kommer større fokus på et nationalt samarbejde, hvis vi vil forstå og ikke mindst implementere farmakogenetikken i den daglige klinik. Mulighederne for at Danmark kan være foregangsland på dette punkt er store med tanke på de unikke og veludviklede nationale registre, der koblet med lokale data (f.eks. e-journaler) med stor fordel kan bruges til præcist at vurdere virkninger og mulige bivirkninger ved medicinsk behandling. Med et større nationalt samarbejde indgår også deling af viden og ekspertise, mulighed for nationale studier, ligesom udvalgte data hurtigt og sikkert vil kunne leveres tilbage til klinikerne med håbet om mere præcis og effektiv behandling for den enkelte patient.

Faktabox

- Viden om den genetiske sammensætning i den danske befolkning vokser hastigt
- Genetisk variation hos det enkelte individ påvirker stoffers farmakokinetiske og farmakodynamiske profil og herved også virknings- og bivirkningsprofilen
- Guidelines, som inkorporerer farmakogenetisk viden, findes for 35 forskellige farmaka inklusiv warfarin og clopidogrel
- Der er til dato beskrevet over 700 farmakogenetiske associationer

Nyttige links

<https://www.pharmgkb.org> - The pharmacogenomics knowledgebase er en farmakogenetisk informationsressource, der løbende evaluerer mulige klinisk vigtige interaktioner imellem medicin og genetisk variation (i.e. farmakogenetiske forhold)

<http://www.pgrn.org> - The Pharmacogenomics Research Network er et netværk af amerikanske institutioner, som arbejder for at identificere og forstå medicin-genetik interaktioner

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/> - dbSNP indeholder samtlige katalogiserede "korte" genetisk varianter registreret inkl. rs-nummer

<http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home> - the Database of Genomic Variants er et katalog over strukturelle varianter i det human genom

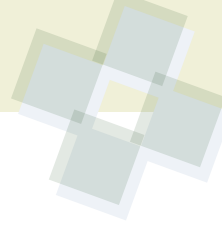
<https://www.ebi.ac.uk/gwas/home> - Genome-Wide Association Studies catalog indeholder samtlige publicerede genotype-fænotype korrelationer med en p-værdi <1.0 x 10⁻⁵ identificeret ved GWAS. Siden vedligeholdes af the National Human Genome Research Institute (NHGRI) og the European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI)

Referencer

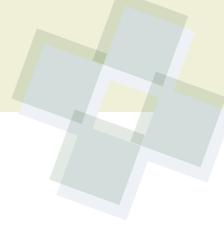
1. Kim MJ, Huang SM, Meyer UA, Rahman A, Lesko LJ. A regulatory science perspective on warfarin therapy: a pharmacogenetic opportunity. *J Clin Pharmacol* 2009;**49**(2):138-46.
2. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999;**353**(9154):717-9.
3. Cooper GM, Johnson JA, Langae TY, Feng H, Stanaway IB, Schwarz UI, Ritchie MD, Stein CM, Roden DM, Smith JD, Veenstra DL, Rettie AE, Rieder MJ. A genome-wide scan for common genetic variants with a large influence on warfarin maintenance dose. *Blood* 2008;**112**(4):1022-7.
4. Lindh JD, Holm L, Andersson ML, Rane A. In-

fluence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements--a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;**65**(4):365-75.

5. Ross KA, Bigham AW, Edwards M, Gozdzik A, Suarez-Kurtz G, Parra EJ. Worldwide allele frequency distribution of four polymorphisms associated with warfarin dose requirements. *J Hum Genet* 2010;**55**(9):582-9.
6. Wadelius M, Chen LY, Lindh JD, Eriksson N, Ghorri MJ, Bumpstead S, Holm L, McGinnis R, Rane A, Deloukas P. The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting. *Blood* 2009;**113**(4):784-92.
7. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, Conzelmann E, Hortnagel K, Pelz HJ, Lappégard K, Seifried E, Scharrer I, Tuddenham EG, Muller CR, Strom TM, Oldenburg J. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004;**427**(6974):537-41.
8. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, Blough DK, Thummel KE, Veenstra DL, Rettie AE. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *The New England Journal of Medicine* 2005;**352**(22):2285-93.
9. Scott SA, Edelmann L, Kornreich R, Desnick RJ. Warfarin pharmacogenetics: CYP2C9 and VKORC1 genotypes predict different sensitivity and resistance frequencies in the Ashkenazi and Sephardi Jewish populations. *Am J Hum Genet* 2008;**82**(2):495-500.
10. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, Jorgensen AL, Toh CH, Nicholson T, Kesteven P, Christerson C, Wahlstrom B, Stafberg C, Zhang JE, Leathart JB, Kohnke H, Maitland-van der Zee AH, Williamson PR, Daly AK, Avery P, Kamali F, Wadelius M, Group E-P. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med* 2013;**369**(24):2294-303.
11. Kimmel SE, French B, Kasner SE, Johnson JA, Anderson JL, Gage BF, Rosenberg YD, Eby CS, Madigan RA, McBane RB, Abdel-Rahman SZ, Stevens SM, Yale S, Mohler ER, 3rd, Fang MC, Shah V, Horenstein RB, Limdi NA, Muldowney JA, 3rd, Gujral J, Delafontaine P, Desnick RJ, Ortel TL, Billett HH, Pendleton RC, Geller NL, Halperin JL, Goldhaber SZ, Caldwell MD, Califf RM, Ellenberg JH, Investigators C. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med* 2013;**369**(24):2283-93.
12. Belle-Cote EP, Hanif H, D'Aragon F, Eikelboom JW, Anderson JL, Borgman M, Jonas DE, Kimmel SE, Manolopoulos VG, Baranova E, Maitland-van der Zee AH, Pirmohamed M, Whitlock RP. Genotype-guided versus standard vitamin K antagonist dosing algorithms in patients initiating anticoagulation. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2015;**114**(4):768-77.



13. Mega JL, Walker JR, Ruff CT, Vandell AG, Nordio F, Deenadayalu N, Murphy SA, Lee J, Mercuri MF, Giugliano RP, Antman EM, Braunwald E, Sabatine MS. Genetics and the clinical response to warfarin and edoxaban: findings from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015;**385**(9984):2280-7.
14. Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gage BF, Scott SA, Stein CM, Anderson JL, Kimmel SE, Lee MT, Pirmohamed M, Wadelius M, Klein TE, Altman RB. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2011;**90**(4):625-9.
15. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Gadsboll N, Buch P, Friberg J, Rasmussen S, Kober L, Stender S, Madsen M, Torp-Pedersen C. Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;**27**(10):1153-8.
16. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2003;**289**(13):1681-90.
17. Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M, Collins R. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genome-wide study. *The New England journal of medicine* 2008;**359**(8):789-99.
18. Voora D, Shah SH, Spasojevic I, Ali S, Reed CR, Salisbury BA, Ginsburg GS. The SLCO1B1*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;**54**(17):1609-16.
19. Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, Hagihara K, Farid NA, Okazaki O, Ikeda T, Kurihara A. 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**(1):92-9.
20. Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol* 2001;**52**(4):349-55.
21. Wurtz M, Lordkipanidze M, Grove EL. Pharmacogenomics in cardiovascular disease: focus on aspirin and ADP receptor antagonists. *J Thromb Haemost* 2013;**11**(9):1627-39.
22. Kim KA, Park PW, Hong SJ, Park JY. The effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel: a possible mechanism for clopidogrel resistance. *Clin Pharmacol Ther* 2008;**84**(2):236-42.
23. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *The New England journal of medicine* 2009;**360**(4):354-62.
24. Umemura K, Furuta T, Kondo K. The common gene variants of CYP2C19 affect pharmacokinetics and pharmacodynamics in an active metabolite of clopidogrel in healthy subjects. *J Thromb Haemost* 2008;**6**(8):1439-41.
25. Fontana P, Hulot JS, De Moerloose P, Gaussem P. Influence of CYP2C19 and CYP3A4 gene polymorphisms on clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *J Thromb Haemost* 2007;**5**(10):2153-5.
26. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, Payne CD, Farid NA, Ernest CS, 2nd, Lachno DR, Salazar D, Winters KJ. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007;**5**(12):2429-36.
27. Frere C, Cuisset T, Morange PE, Quilici J, Camoin-Jau L, Saut N, Faille D, Lambert M, Juhan-Vague I, Bonnet JL, Alessi MC. Effect of cytochrome p450 polymorphisms on platelet reactivity after treatment with clopidogrel in acute coronary syndrome. *The American journal of cardiology* 2008;**101**(8):1088-93.
28. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB, Damcott CM, Pakyz R, Tantry US, Gibson Q, Pollin TI, Post W, Parsa A, Mitchell BD, Faraday N, Herzog W, Gurbel PA. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2009;**302**(8):849-57.
29. Simon T, Verstyuyt C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Meneveau N, Steg PG, Ferrieres J, Danchin N, Becquemont L. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *The New England journal of medicine* 2009;**360**(4):363-75.
30. Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JB, Silvain J, Payot L, Brugier D, Cayla G, Beygui F, Bensimon G, Funck-Brentano C, Montalescot G. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009;**373**(9660):309-17.
31. Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, Cannon CP, Danchin N, Giusti B, Gurbel P, Horne BD, Hulot JS, Kastrati A, Montalescot G, Neumann FJ, Shen L, Sibbing D, Steg PG, Trenk D, Wiviott SD, Sabatine MS. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2010;**304**(16):1821-30.
32. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Chialda LE, Pahl A, Valina CM, Stratz C, Schmiebusch P, Bestehorn HP, Buttner HJ, Neumann FJ. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;**51**(20):1925-34.
33. Holmes DR, Jr., Dehmer GJ, Kaul S, Leifer D, O'Gara PT, Stein CM. ACCF/AHA Clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *Circulation* 2010;**122**(5):537-57.
34. Scott SA, Sangkuhl K, Gardner EE, Stein CM, Hulot JS, Johnson JA, Roden DM, Klein TE, Shuldiner AR. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2011;**90**(2):328-32.
35. Weeke P, Roden DM. Applied pharmacogenomics in cardiovascular medicine. *Annu Rev Med* 2014;**65**:81-94.
36. Kannankeril PJ, Roden DM, Norris KJ, Whalen SP, George AL, Jr., Murray KT. Genetic susceptibility to acquired long QT syndrome: pharmacologic challenge in first-degree relatives. *Heart Rhythm* 2005;**2**(2):134-40.
37. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *The New England journal of medicine* 2004;**350**(10):1013-22.
38. Paulussen AD, Gilissen RA, Armstrong M, Doevenans PA, Verhasselt P, Smeets HJ, Schulze-Bahr E, Haverkamp W, Breithardt G, Cohen N, Aerssens J. Genetic variations of KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, and KCNE2 in drug-induced long QT syndrome patients. *J Mol Med (Berl)* 2004;**82**(3):182-8.
39. Ramirez AH, Shaffer CM, Delaney JT, Sexton DP, Levy SE, Rieder MJ, Nickerson DA, George AL, Jr., Roden DM. Novel rare variants in congenital cardiac arrhythmia genes are frequent in drug-induced torsades de pointes. *Pharmacogenomics J* 2012. doi:10.1038/tpj.2012.14.
40. Yang P, Kanki H, Drolet B, Yang T, Wei J, Viswanathan PC, Hohnloser SH, Shimizu W, Schwartz PJ, Stanton M, Murray KT, Norris K, George AL, Jr., Roden DM. Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes. *Circulation* 2002;**105**(16):1943-8.
41. Weeke P, Mosley JD, Hanna D, Delaney JT, Shaffer C, Wells QS, Van Driest S, Karnes JH, Ingram C, Guo Y, Shyr Y, Norris K, Kannankeril PJ, Ramirez AH, Smith JD, Mardis ER, Nickerson D, George AL, Jr., Roden DM. Exome Sequencing Implicates an Increased Burden of Rare Potassium Channel Variants in the Risk of Drug-Induced Long QT Interval Syndrome.



- Journal of the American College of Cardiology 2014;**63**(14):1430-7.
42. Itoh H, Sakaguchi T, Ding WG, Watanabe E, Watanabe I, Nishio Y, Makiyama T, Ohno S, Akao M, Higashi Y, Zenda N, Kubota T, Mori C, Okajima K, Haruna T, Miyamoto A, Kawamura M, Ishida K, Nagaoka I, Oka Y, Nakazawa Y, Yao T, Jo H, Sugimoto Y, Ashihara T, Hayashi H, Ito M, Imoto K, Matsuura H, Horie M. Latent genetic backgrounds and molecular pathogenesis in drug-induced long-QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;**2**(5):511-23.
43. Kaab S, Crawford DC, Sinner MF, Behr ER, Kannankeril PJ, Wilde AA, Bezzina CR, Schulze-Bahr E, Guicheney P, Bishopric NH, Myerburg RJ, Schott JJ, Pfeufer A, Beckmann BM, Martens E, Zhang T, Stallmeyer B, Zumhagen S, Denjoy I, Bardai A, Van Gelder IC, Jamshidi Y, Dalageorgou C, Marshall V, Jeffery S, Shakir S, Camm AJ, Steinbeck G, Perz S, Lichtner P, Meitinger T, Peters A, Wichmann HE, Ingram C, Bradford Y, Carter S, Norris K, Ritchie MD, George AL, Jr., Roden DM. A large candidate gene survey identifies the KCNE1 D85N polymorphism as a possible modulator of drug-induced torsades de pointes. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;**5**(1):91-9.
44. Nishio Y, Makiyama T, Itoh H, Sakaguchi T, Ohno S, Gong YZ, Yamamoto S, Ozawa T, Ding WG, Toyoda F, Kawamura M, Akao M, Matsuura H, Kimura T, Kita T, Horie M. D85N, a KCNE1 polymorphism, is a disease-causing gene variant in long QT syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;**54**(9):812-9.
45. Yang T, Chun YW, Stroud DM, Mosley JD, Knollmann BC, Hong C, Roden DM. Screening for acute IKr block is insufficient to detect torsades de pointes liability: role of late sodium current. *Circulation* 2014;**130**(3):224-34.
46. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, Jagel-Guedes E, Rugina S, Kozyrev O, Cid JF, Hay P, Nolan D, Hughes S, Hughes A, Ryan S, Fitch N, Thorborn D, Benbow A, Team P-S. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;**358**(6):568-79.