Determinanti genetiche della risposta iniziale al warfarin

Data 23 novembre 2008
Categoria cardiovascolare

La variabilità iniziale nella risposta dell'INR al warfarin è stata maggiormente associata alla variabilità genetica di VKORC1, piuttosto che di CYP2C9.

La somministrazione di warfarin presenta delle difficoltà a causa di una stretta finestra terapeutica e di un'ampia variabilità interindividuale della risposta e, quindi, del dosaggio richiesto. Pertanto, come indice di risposta terapeutica è necessario monitorare il tempo di protrombina e l'International Normalized Ratio (INR); in particolare, valori di INR <2 sono associati ad un aumento del rischio di tromboembolismo e valori >4 ad un aumento del rischio di sanguinamento.
Le differenze interindividuali di risposta sono attribuite a polimorfismi genetici dell'enzima principalmente responsabile del metabolismo del warfarin, il citocromo P450 2C9 (CYP2C9), e del target del farmaco, l'enzima vitamina K epossido-reduttasi (VKORC1). Infatti, la stessa FDA, nell'agosto del 2007, ha modificato la scheda tecnica del warfarin riportando che la dose iniziale dovrebbe essere minore nei pazienti con varianti genetiche degli enzimi CYP2C9 e/o VKORC1.

Scopo dello studio, condotto in tre reparti del Vanderbilt University Medical Center (Nashville, USA), tutti coinvolti nelle procedure di anticoagulazione (la Cardiologia, il Centro per l'Artrite e le Protesi d'Anca e la Farmacia), è stato valutare l'effetto di polimorfismi genetici di CYP2C9 e VKORC1 nelle fasi iniziali della terapia anticoagulante. Sono stati inclusi pazienti di età >= 18 anni che hanno iniziato una terapia con warfarin tra il luglio 2002 ed il luglio 2004. Criteri di esclusione sono stati diagnosi di cancro e necessità di chemioterapia, ed alcolismo.
I farmaci concomitanti sono stati suddivisi in due gruppi: quelli che potevano potenziare, e quelli che potevano attenuare gli effetti anticoagulanti del warfarin; l'amiodarone, a causa dei suoi marcati effetti, è stato considerato separatamente. Tutti i pazienti sono stati seguiti dalla prima data di uso del warfarin alla fine del follow-up o alla fine del trattamento al Vanderbilt University Medical Center, definita come mancata registrazione di INR nella cartella clinica da più di 60 giorni.

Per i 297 pazienti inclusi nello studio, sono stati accertati il genotipo CYP2C9 (CYP2C9*1, *2 e *3), gli aplotipi VKORC1 (A e non-A), le caratteristiche cliniche, la risposta alla terapia (sulla base dell'INR), ed eventuali sanguinamenti. Gli outcome primari sono stati il tempo per il primo INR nel range terapeutico e il tempo per il primo INR >4; inoltre, sono stati valutati: il tempo durante il quale l'INR era sopra il range terapeutico, l'andamento di INR nel tempo, il dosaggio di warfarin (mg/die) durante le settimane 1 e 2 e dal giorno 29 alla fine del follow-up, e gli eventi di sanguinamento (in accordo ai criteri del Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study).

La popolazione, età media 61 anni, presentava un INR prefissato tra 1,8 e 3,5 (da 2 a 3 nel 69% dei pazienti); il dosaggio medio iniziale del warfarin è stato di 4,8 ± 0,8 mg; il follow-up medio è stato di 43 giorni. La frequenza dell'aplotipo A di VKORC1 è stata 32,6% (129 eterozigoti e 32 omozigoti), ed è risultata più alta tra la popolazione bianca (34,3%; p=0,006). Le frequenze alleliche per le varianti di CYP2C9 sono state: per *2 il 12,0%, e per *3 il 4,8%; le frequenze genotipche sono state: 69,4% per *1/*1 (wilde type); 26,9% per *1/*2 o *1/*3; 3,7% per *2/*2, *3/*3 o *2/*3 con una frequenza significativamente diversa su base etnica (p=0,005).

I pazienti con un aplotipo A/A di VKORC1 hanno mostrato una diminuzione del tempo per il primo INR nel range terapeutico (p=0,02) e del primo INR >4 (p=0,003) rispetto a quelli con aplotipo non-A/non-A. Inoltre, i pazienti con aplotipo A/A hanno avuto valori di INR al di sotto di quelli terapeutici per un tempo maggiore rispetto a quelli non-A/non-A (18,8% vs 9,1%; p=0,029). La risposta media alla terapia misurata come INR è risultata significativamente influenzata dall'aplotipo di VKORC1 durante le prime 2 settimane (p<0,001 sia per la settimana 1 che 2). Al contrario, il genotipo CYP2C9 non è risultato predittivo del tempo necessario per ottenere il primo INR nel range terapeutico (p=0,57); tuttavia, i portatori delle varianti alleliche *2 e *3 hanno raggiunto un primo INR >4 più velocemente dei wilde type (p=0,03). Entrambi, il genotipo CYP2C9 e l'aplotipo VKORC1, hanno avuto una influenza significativa sulla dose di warfarin dopo le prime 2 settimane. La comparsa di gravi sanguinamenti non è stata significativamente influenzati dagli aplotipi VKORC1 o genotipi CYP2C9.

La variabilità iniziale nella risposta dell'INR al warfarin è stata maggiormente associata alla variabilità genetica di VKORC1, piuttosto che di CYP2C9.

Commento

L'editoriale di accompagnamento evidenzia che l'applicazione della farmacogenomica applicata alla terapia con warfarin è di interesse e coinvolge diversi gruppi di ricerca sia clinici che pre-clinici. Lo conferma la costituzione dell'International Pharmacogenetics Consumption (che comprende anche ricercatori appartenenti al Pharmacogenetics Research Network - PGRN) che ha lo scopo di realizzare un interscambio di dati genetici e clinici per sviluppare un "consensus model" di somministrazione del farmaco. Inoltre, il Collaborative Cardiovascular Drug Safety and Biomarker Research

Program, una partnership tra il Critical Path Institute e la University of Utah supportata dall'FDA, sta valutando test genetici per la loro capacità di predire dosaggi più sicuri ed efficaci di warfarin. Il National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) ha sviluppato un "web-based tool", gratuito, per stimare la dose iniziale di warfarin da somministrare ai pazienti(www.warfarindosing.org).
L'editorialista conclude che lo studio di Schwarz et al, mette in luce l'importanza della variabilità genetica nell'influenzare il metabolismo e la risposta al warfarin.
Le variazioni genetiche alla base della risposta al warfarin sono state oggetto anche di un altro studio, di Caraco Y et al, pubblicato nel 2008.
Lo studio è stato condotto tra l'ottobre 2001 e l'agosto 2006 nella Divisione di Medicina del Hadassah University Hospital (Gerusalemme, Israele) allo scopo di valutare se la conoscenza a priori del genotipo CYP2C9 possa migliorare la terapia con warfarin. I pazienti (n=191), omogenei per caratteristiche demografiche ed anamnestiche, sono stati randomizzati a ricevere warfarin o in base ad un algoritmo validato (gruppo controllo, n=96), o in base ad un algoritmo aggiustato sulla base del genotipo CYP2C9 (gruppo studio, n=95). Gli end point primari sono stati: il tempo richiesto per raggiungere un INR nel range terapeutico (primo INR >2), quello per ottenere una anticoagulazione stabile e il tempo trascorso all'interno del range terapeutico; gli end point secondari sono stati: il numero di giorni passati al di fuori del range terapeutico, la somma delle deviazioni dal range desiderato, la comparsa di sanguinamento o tromboembolismo.
Il primo INR terapeutico e l'anticoagulazione stabile sono stati raggiunti nel gruppo in studio vs gruppo controllo rispettivamente con 2,73 e 18,1 giorni di anticipo ($p<0,001$). La maggiore velocità di anticoagulazione iniziale è stata ottenuta nel gruppo in studio con un dosaggio giornaliero più alto del 28% ($p<0,001$). Infine, i pazienti del gruppo in studio persistevano nel range terapeutico più a lungo (80,4% vs 63,4%; $p<0,001$) e hanno avuto una più bassa incidenza (3,2% vs 12,5%; $p<0,02$) di sanguinamenti minori.

Lo studio conclude che una terapia con warfarin guidata dal genotipo CYP2C9 è più efficace e sicura. Caraco et al. non studiano i polimorfismi a carico del VKORC1, ma ne sottolineano l'opportunità per dosare il warfarin secondo algoritmi che comprendano anche tali variabili, insieme a fattori dell'ospite ed influenze ambientali. Questo alla luce della multifattorialità alla base delle variazioni interindividuali nella risposta al warfarin.

Tutto ciò è particolarmente interessante anche alla luce dei risultati - in buona parte deludenti - del primo trial clinico randomizzato pubblicati da Anderson et al. nel Novembre scorso (Circulation 2007; 116: 2563-70). Il trial, condotto su pazienti in terapia iniziale con warfarin standard o "genotipo-guidata", non ha raggiunto l'end point primario di una riduzione della percentuale di INR "fuori-range". L'ottimizzazione di una terapia anticoagulante personalizzata, come conclude l'editoriale di Scurin, rimarrà quindi un area attiva di ricerca clinica e farmacologica ancora per qualche tempo.

Dottoressa Arianna Carolina Rosa

Riferimentibibliografici

1) Schwarz UI et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. N Engl J Med 2008; 358: 999-1008.
2) Scurin SB & EG Nabel Pharmacogenomics - Ready for prime time. N Engl J Med 2008; 358: 1061-63.
3) Caraco Y et al. CYP2C9 genotype-guided warfarin prescribing enhances the efficacy and safety of anticoagulation: a prospective randomized controlled study Clin Pharmacol Ther 2008; 83: 460-70.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco
della Società Italiana di Farmacologia -
[url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]