

## **VKORC1 and CYP2C9 genotype and patient characteristics explain a large proportion of the variability in warfarin dose requirement among children**

Tina T. Biss, Peter J. Avery, Leonardo R. Brandaõ, et al.

Institute of Cellular Medicine and School of Mathematics and Statistics, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, United Kingdom; The Hospital for Sick Children, Toronto, ON; et al.

*Blood*, 19 January 2012, Vol. 119, No. 3, pp. 868–873.

Antikoagulační terapie se užívá narůstající měrou u dětí v léčbě a prevenci tromboembolických příhod. Warfarin zůstává nejčastěji užívanou látkou při dlouhodobé antikoagulaci u této skupiny pacientů. Perorální antikoagulační terapie u dětí je komplikovaná četnými faktory, včetně variabilní odpovědi v souvislosti s věkem, komplexem zdravotních problémů, frekvencí interkurentních nemocí, výživou a kontrolou antikoagulační léčby. Studie u dospělých ukázaly, že požadovaná dávka warfarinu je ovlivněna demografickými a genetickými faktory. Zahnují polymorfismus jednotlivých nukleotidů (single nukleotide polymorphism, SNPs) v genech pro vitamin K-epoxid reduktázu (*VKORC1*) a pro cytochrom P450 *CYP2C9* a v menší míře jiných genů, které se vztahují k metabolismu a cyklu vitamínu K, jako je gen pro cytochrom P450 *CYP4F2*. Farmakogenomický přístup k dávkování warfarinu přinesl možnost zlepšit účinnost a bezpečnost terapie. To vedlo k navržení algoritmu pro dávkování warfarinu podle farmakogenetických podkladů u dospělých pacientů. Pro dětské pacienty nebyl dosud takový přístup vyvinut a vyzkoušen.

**Předmětem** práce je vyhodnocení účinků genetických, klinických a demografických faktorů na udržovací dávku warfarinu v rámci průřezové multicentrické studie u dětí se stabilizovanou antikoagulací.

**Soubor, metody a výsledky.** Vyšetřované děti pocházely ze 4 velkých pediatrických nemocnic Království Velké Británie (Birmingham, Newcastle upon Tyne, Glasgow) a Toronto. Do studie zařazeny děti a dospívající osoby do 18 let, které byly na antikoagulační léčbě alespoň 3 měsíce po zahájení warfarinu s INR v pásmu 2,0–3,0 nebo 2,5–3,5. Kritériem pro stabilitu bylo, že neměly změnu v dávce warfarinu alespoň při 3 následných měřeních INR v minimálním období 4 týdnů. Celkově mezi dubnem 2009 a prosincem 2010 bylo do studie zařazeno 120 dětí s mediánem věku 11 roků (rozmezí 1–18 roků) a mediánem trvání warfarinové terapie 49 měsíců (rozmezí 3–199 měsíců). Medián denní dávky warfarinu byl 3,4 mg (rozmezí 0,5–12,5 mg). Charakteristika pacientů podle věku, pohlaví, etnického původu, indikace a cílového pásma INR je uvedena tabulkou, stejně jako podrobná genotypová charakteristika (*VKORC1*, *CYP2C9*, *CYP4F2*). Dále byla ana-

lyzována vazba na jiné variabilní faktory (výška a váha, tělesný povrch, index tělesné hmotnosti BMI, věk) metodou Pearsonova korelačního testu. Závislost klinických a demografických dat byla zpracována vícenásobnou regresní analýzou. **Výsledky.** Analýza ukázala: I když vyšetření genotypu *CYP4F2* nepřispělo k dávkovacímu modelu, bylo 72,4 % variability v požadované dávce warfarinu v závislosti na výšce pacienta, polymorfismu v genu *VKORC1* a *CYP2C9* a indikaci pro warfarin. Autoři srovnali také prediktivní význam získaných dat s nedávno publikovaným algoritmem pro dávkování warfarinu založeném na farmakogenetice u velkého souboru (n = 4043) geograficky a etnicky rozličných dospělých pacientů (IWPC, International Warfarin Pharmacogenetics Consortium). Zjistili těsnou a vysoce signifikantní korelaci mezi aktuální udržovací dávkou warfarinu a prediktivní udržovací dávkou podle IWPC algoritmu. Tento algoritmus konzistentně nadhodnocoval dávku warfarinu u souboru vyšetřených dětí, v průměru  $1,5 \pm 1,4$  mg/den. Podobný podíl individuální variability v dávce warfarinu je vysvětlován genetickými faktory u dětí při srovnání s dospělými pacienty, i když u dětí byla výška nejsilnějším predikčním faktorem. V diskusi je vysloven názor, že zbylých běžně nevysvětlených 27,4 % individuální variability v požadované dávce warfarinu u dětí může být způsobeno rozdíly v obsahu vitamínu K ve výživě.

**Závěr.** Farmakogenomický přístup k dávkování warfarinu může přispět ke zlepšení účinnosti a bezpečnosti warfarinové terapie u dětí. Algoritmus však musí vycházet z dat získaných u dětských pacientů, jestliže potenciální přínos má být realizován.

*Poznámka referujícího.* Recentní publikace o algoritmu podle návrhů IWPC pro individualizovanou iniciální a udržovací léčbu warfarinem: P J Avery, A Jorgensen, A K Hamburg, et al. A Proposal for Individualized Pharmacogenetics-Based Warfarin Initiation Dose Regimen for Patients Commencing Anticoagulation Therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2011; 90(5): 701–706.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.