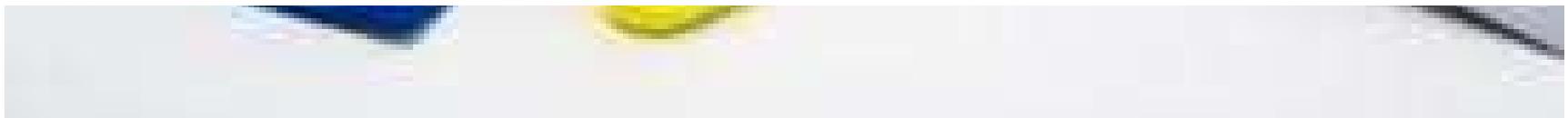




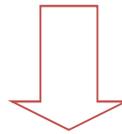
# **FARMACOGENETICA**

**dei farmaci che agiscono sulla  
coagulazione del sangue**

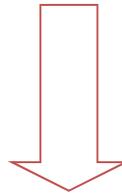


# Farmacogenetica dei farmaci che agiscono sulla coagulazione

**INTRODUZIONE**



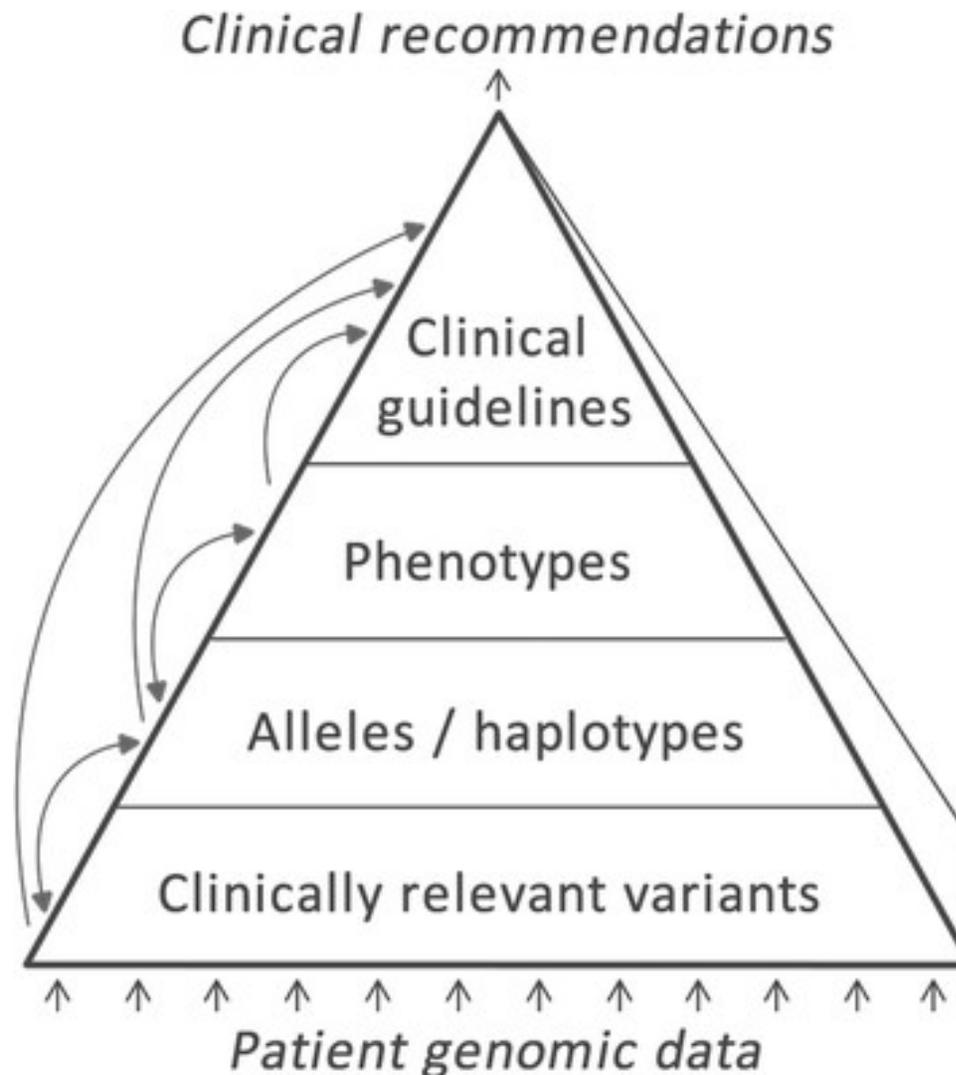
**FARMACI**



**PRINCIPALI EVIDENZE FARMACOGENETICHE**

# TERAPIE PERSONALIZZATE

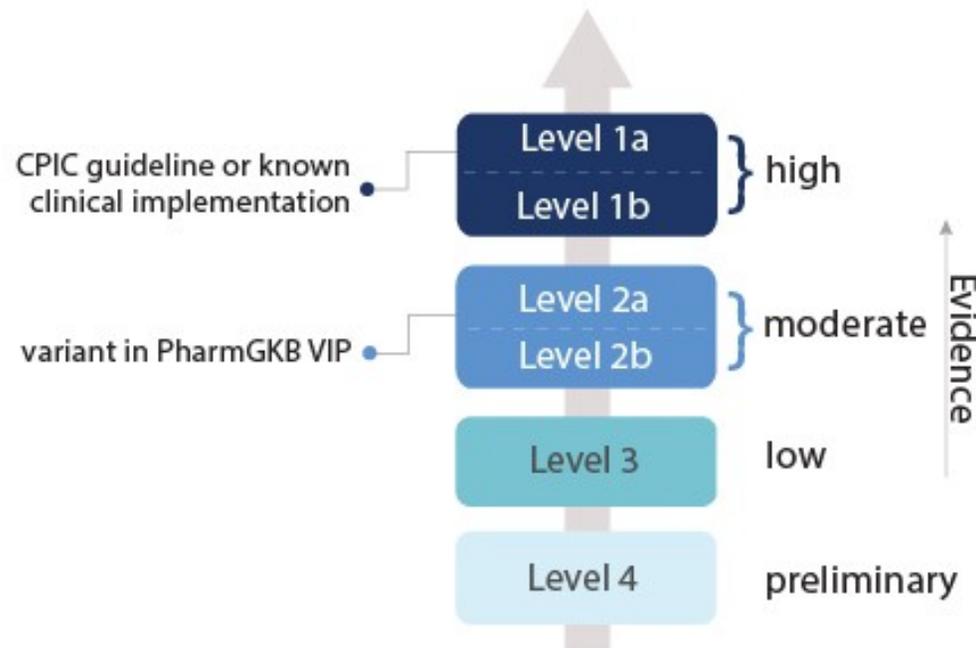
## RUOLO DEGLI STUDI FARMACOGENETICI



# Farmacogenetica dei farmaci che agiscono sulla coagulazione



“A very important aspect of PharmGKB is the **level of evidence assigned to every clinical annotation**. The level of evidence is a measure of confidence in the association as determined by the PharmGKB curators based on **several criteria, including replication of the association, P value (after correction for multiple-hypothesis testing, if applicable), and odds ratio, if available.**”



# PharmGkB

## “Clinical Annotation Levels of Evidence”

### Level 1A

Annotation for a variant-drug combination in a ***CPIC or medical society-endorsed PGx guideline***, or implemented at a PGRN site or in another major health system.

### Level 1B

Annotation for a variant-drug combination where the ***preponderance of evidence*** shows an association. ***The association must be replicated in more than one cohort with significant p-values, and preferably will have a strong effect size.***

### Level 2A

Annotation for a variant-drug combination that qualifies for level 2B where the ***variant is within a VIP (Very Important Pharmacogene) as defined by PharmGKB***. The variants in level 2A are in known pharmacogenes, so functional significance is more likely.

### Level 2B

Annotation for a variant-drug combination with ***moderate evidence*** of an association. **The association must be replicated but there may be some studies that do not show statistical significance, and/or the effect size may be small.**

# PharmGkB

## “Clinical Annotation Levels of Evidence”

### Level 3

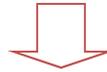
Annotation for a variant-drug combination based on a *single significant (not yet replicated) study or annotation for a variant-drug combination evaluated in multiple studies but lacking clear evidence* of an association.

### Level 4

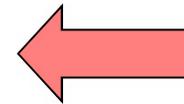
Annotation based on a *case report, non-significant study or in vitro, molecular or functional assay evidence only*.

# FARMACI

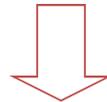
Vaso danneggiato



Piastrine aggregate

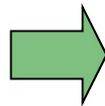


**ANTIAGGREGANTI  
PIASTRINICI**

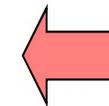


Tappo emostatico primario

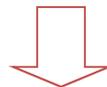
**PROCOAGULANTI**



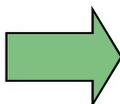
Attivazione locale dei fattori  
plasmatici della coagulazione



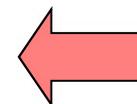
**ANTICOAGULANTI**



**ANTIFIBRINOLITICI**



Coagulo di fibrina che rinforza  
l'aggregato piastrinico

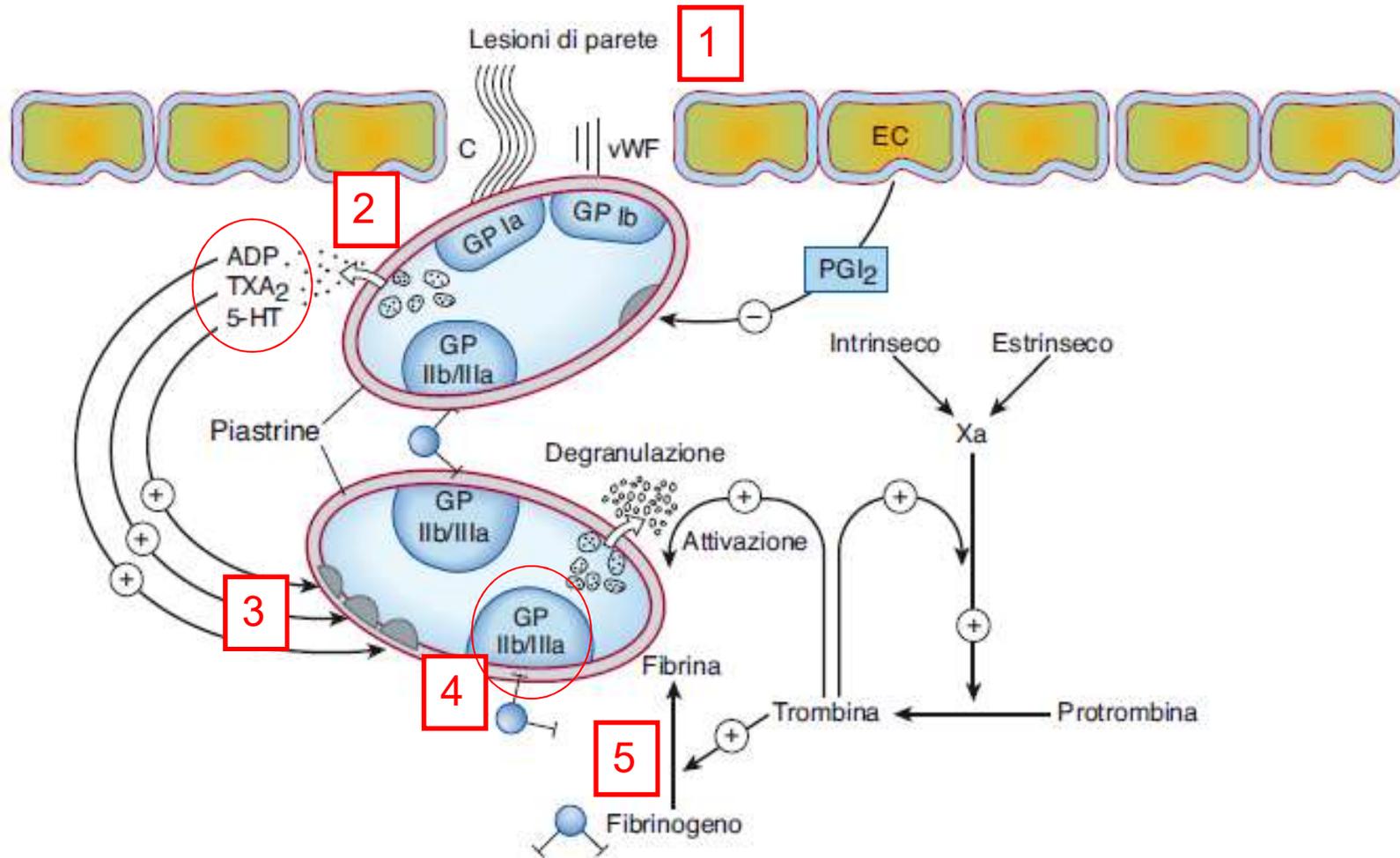


**FIBRINOLITICI  
(ospedalieri)**

**ATTIVATORI  
COAGULAZIONE**

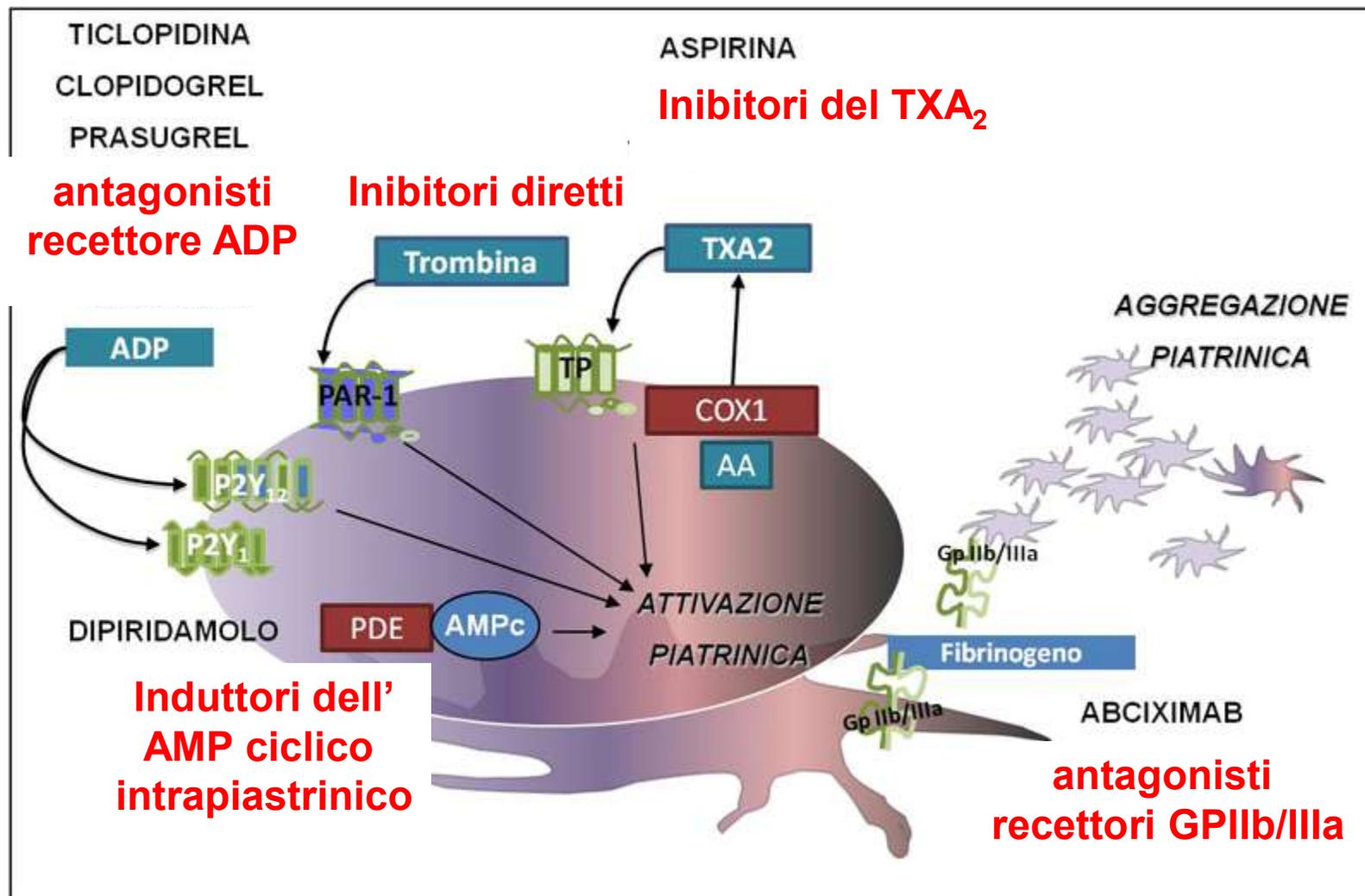
**INIBITORI  
CAOGULAZIONE**

# Adesione e attivazione piastrinica

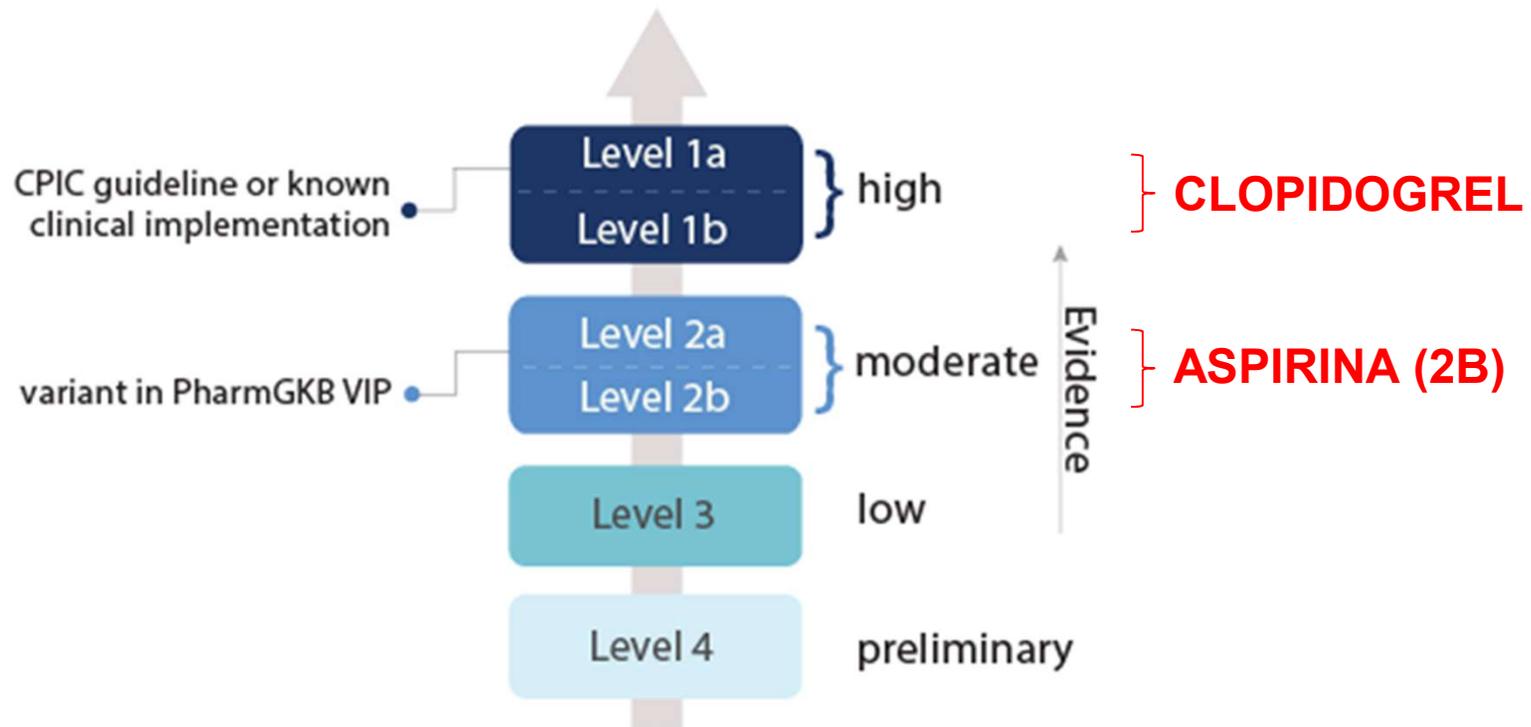


**Figura 34-1.** Formazione del trombo in sede di parete vasale danneggiata (EC, cellula endoteliale) e ruolo delle piastrine e dei fattori della coagulazione. Tra i recettori di membrana piastrinici vi sono il recettore glicoproteico (GP) Ia che lega il collagene (C), Ib che lega il fattore von Willebrand (vWF) e IIb/IIIa che lega il fibrinogeno ed altre macromolecole. La prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), ad azione antiaggregante piastrinica, viene rilasciata dall'endotelio. Tra le sostanze aggreganti rilasciate a seguito della degranulazione piastrinica vi sono l'ADP, il TXA<sub>2</sub> e la 5-HT. La formazione del fattore Xa è esemplificata nella fig. 34-2. (Ridisegnata e riprodotta, previo consenso, da Simmons ML, Decker JW: New directions in anticoagulant and antiplatelet treatment [Editorial], *Br Heart J* 1995; 74:337).

# ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI



# ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI



# ANTAGONISTI del RECETTORE per ADP

Alta concentrazione di ADP nei granuli piastrinici

Il rilascio è stimolato da trombina e collagene

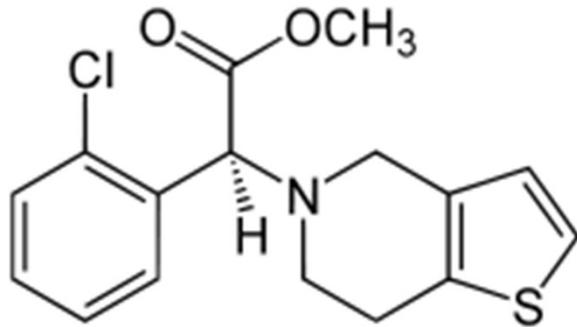
L'ADP agisce su due differenti recettori metabotropici purinergici:

- recettore **P2Y1** associato a Gq: mobilizzazione di calcio e aggregazione reversibile;
- recettore **P2Y12** associato a Gi ( $\downarrow$ cAMP): amplificazione di aggregazione e secrezione

L'aumento di calcio e l'inibizione di cAMP causano **il cambiamento conformazionale della glicoproteina IIb/IIIa e ne inibiscono il legame con il fibrinogeno**

# ANTAGONISTI del RECETTORE per ADP

*Tienopiridina*



Capostipite: **TICLOPIDINA**

- *neutropenia*  
(1% dei pazienti)
- *trombocitopenia*  
(0,2% di cui 50% muore)

**CLOPIDOGREL**

- *grande variabilità individuale*
- *effetti rari sulle cellule ematiche*

**PRASUGREL**

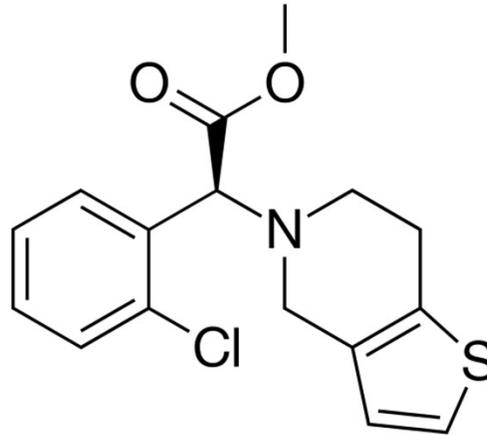
- *esordio d'azione più rapido*
- *minore variabilità individuale*

**Inibizione irreversibile e selettiva del recettore P2Y<sub>12</sub> per l'ADP**

**TICAGRELOR**

**Inibizione reversibile e selettiva del recettore P2Y<sub>12</sub> per l'ADP**

# CLOPIDOGREL

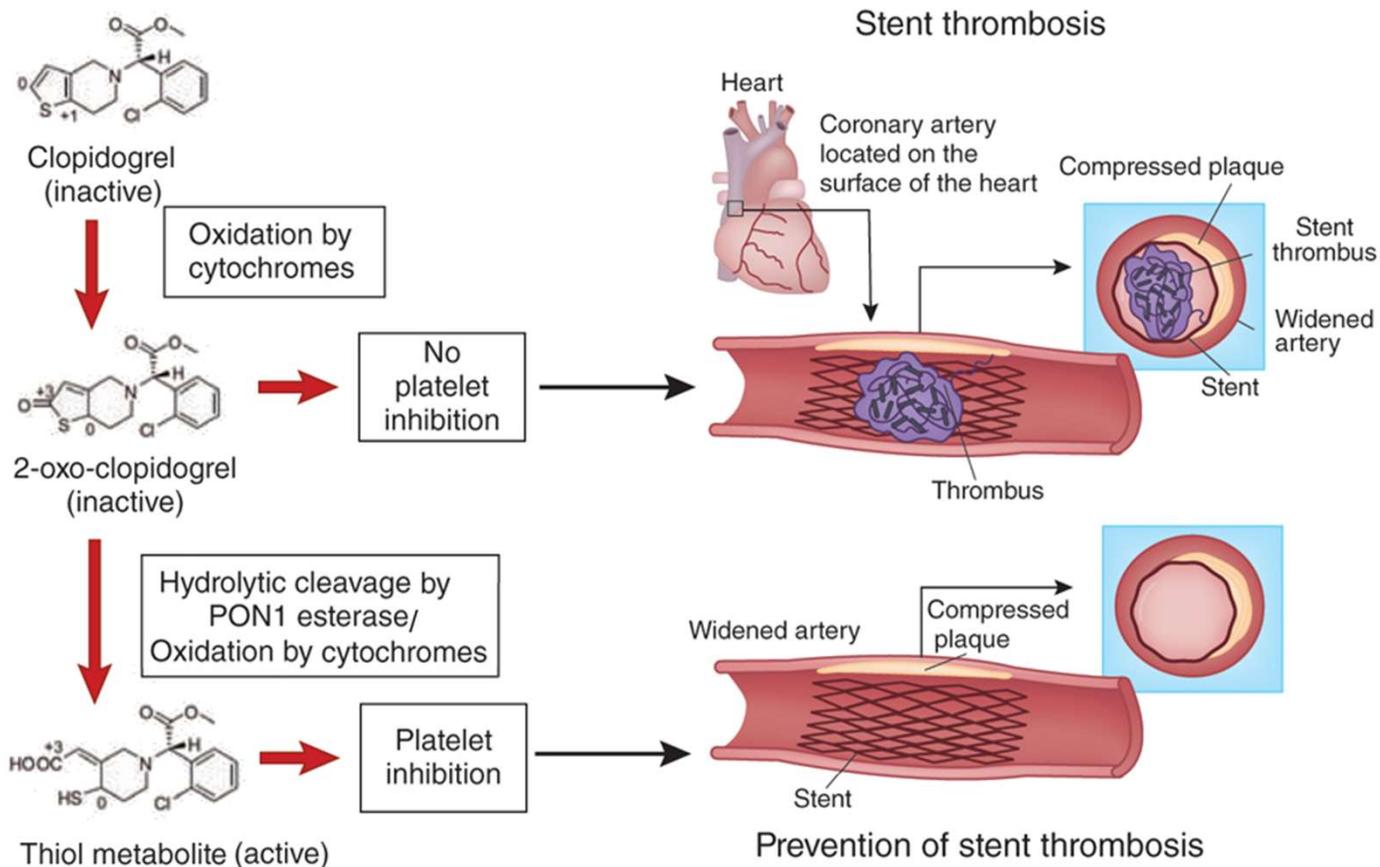


## Prevenzione di eventi di origine aterotrombotica

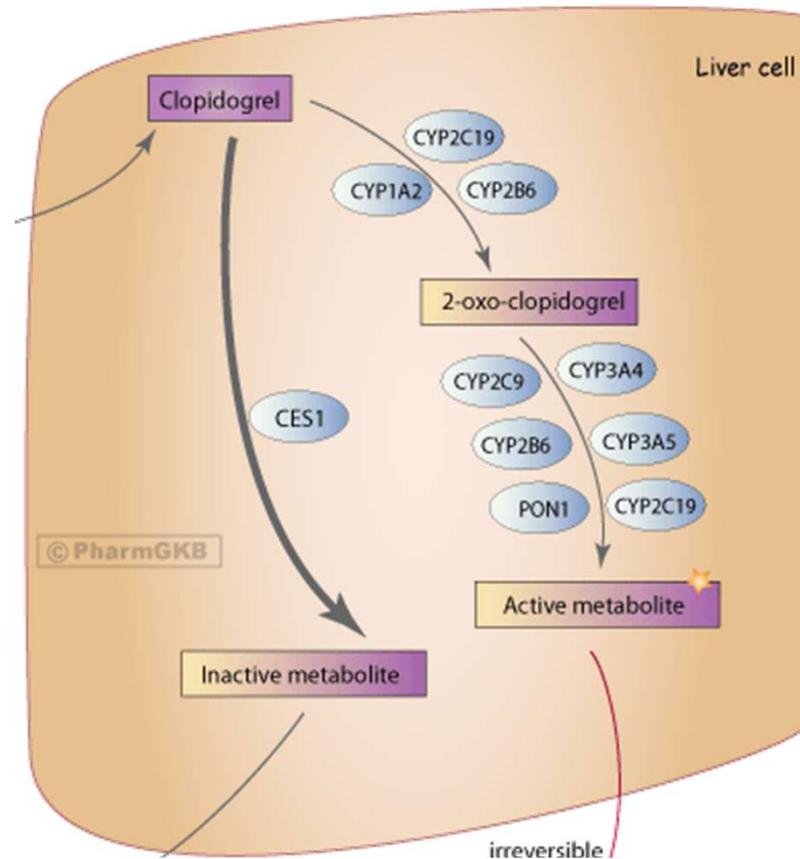
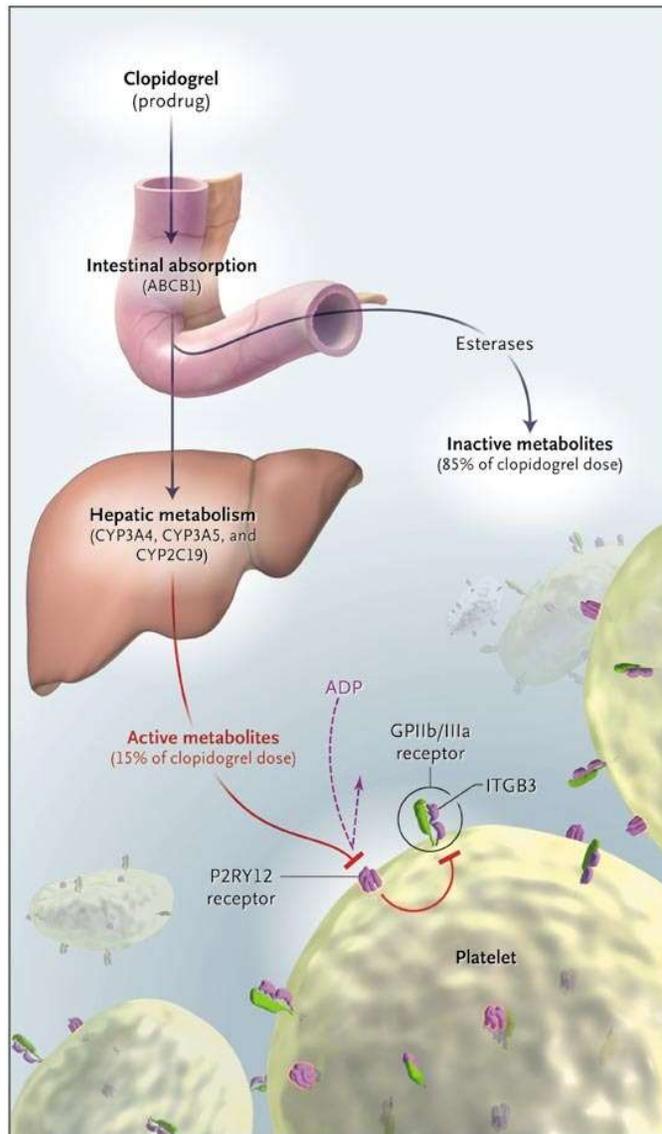
- Pazienti adulti affetti da infarto miocardico (da pochi giorni fino a meno di 35), ictus ischemico (da 7 giorni fino a meno di 6 mesi) o arteriopatia obliterante periferica comprovata.
- Pazienti adulti affetti da sindrome coronarica acuta
- **Trattamento combinato clopidogrel e aspirina (effetti additivi).** prevenzione di eventi di origine aterotrombotica e tromboembolica, incluso l'ictus nei pazienti adulti con fibrillazione atriale che possiedono almeno un fattore di rischio per eventi vascolari, non idonei ad un trattamento a base di antagonisti della vitamina K (AVK) e che possiedono un basso rischio di sanguinamento.

# CLOPIDOGREL

## Passaggi essenziali del metabolismo del Clopidogrel



# CLOPIDOGREL



<https://www.pharmgkb.org/chemical/PA449053>

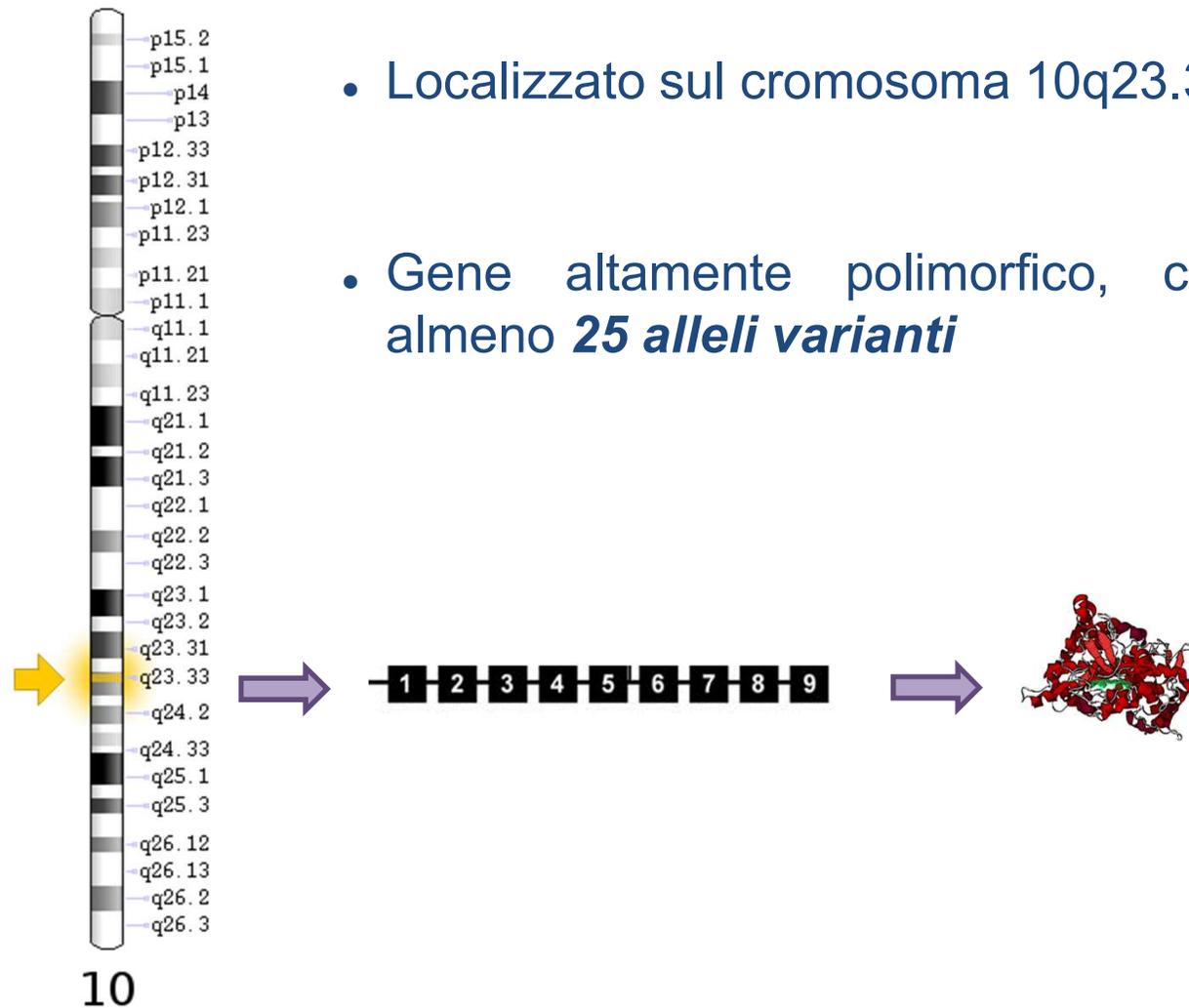
# CYP2C19: l'enzima



Enzima mediante *reazioni di funzionalizzazione* su un gran numero di farmaci:

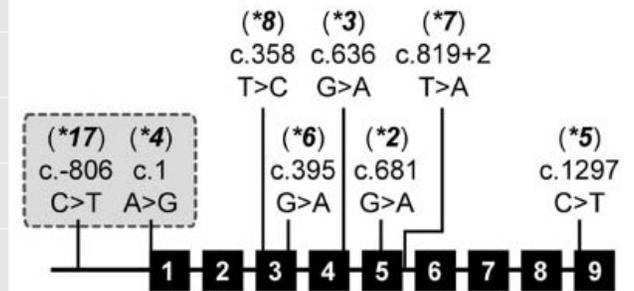
- clopidogrel
- Antidepressivi
- Benzodiazepine
- Mefenitoina
- Inibitori di pompa  $H^+$  (e.g. Omeprazolo)

# CYP2C19: gene

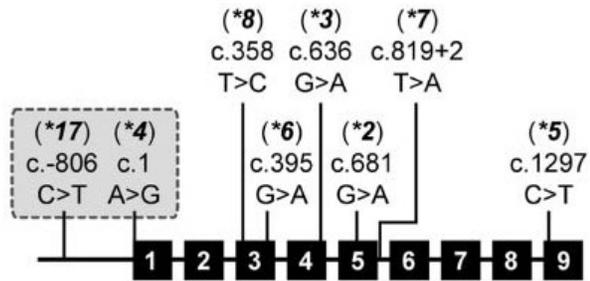


# CYP2C19: varianti alleliche

Allele	SNP avente maggior frequenza	Effetto funzionale
*1 (wt)	Nessuna	Attività normale
→ *2	G <sub>681</sub> →A (codificante)	Difetto di splicing
→ *3	G <sub>636</sub> →A (codificante)	W212X
*4	A <sub>1</sub> →G (codificante)	M1V
*5	C <sub>1297</sub> →T (codificante)	R433W
*6	G <sub>395</sub> →A (codificante)	R123Q
*7	+2T <sub>819</sub> →A (intronic)	Difetto di splicing
*8	T <sub>358</sub> →C (codificante)	W120R
→ *17	C <sub>-806</sub> →T (promotore)	Incrementata espressione

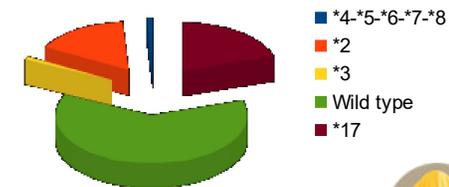


# CYP2C19: frequenze alleliche

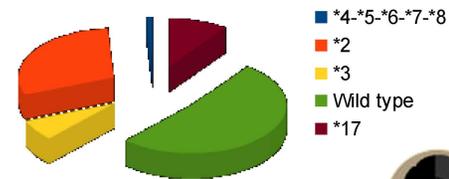


Allele	Frequenza allelica
*1 (wt)	
*2	~15% popolazione caucasica e africana; ~30% popolazione asiatica
*3	<1% in Caucasians and Africans; 2-9% in Asians
*4	< 1%
*5	< 1%
*6	< 1%
*7	< 1%
*8	< 1%
*17	~3-21%

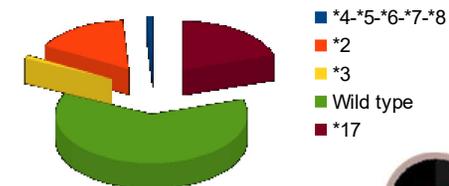
Popolazione caucasica



Popolazione asiatica

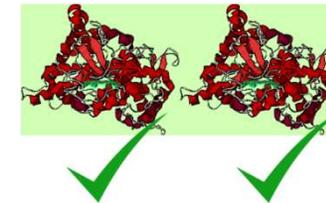
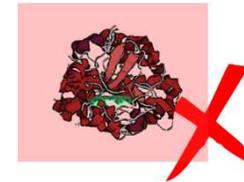
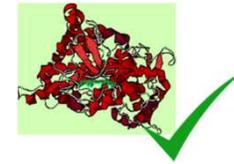
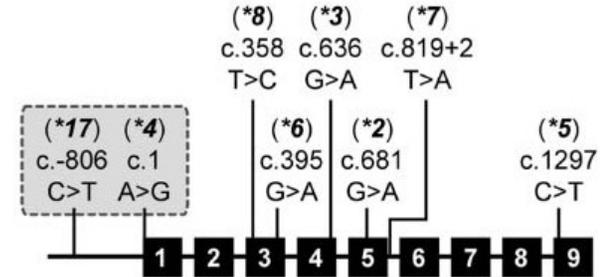


Popolazione africana



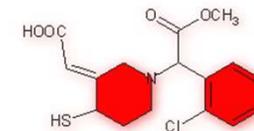
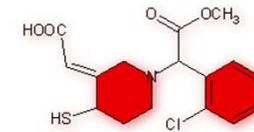
# CYP2C19: LOF e GOF

Allele	Status funzionale dell'enzima espresso
*1 (wt)	Funzionale, attivo
*2 - *3 - *4 *5 - *6 - *7 - *8	LOF, attività diminuita o perduta
*17	GOF, attività incrementata



# CYP2C19: fenotipo farmacogenetico

Fenotipo atteso	Esempi di genotipo
<b>UM</b> (metabolizzatore ultrarapido)	*17/*17 - *1/*17
<b>EM</b> (metabolizzatore rapido)	*1/*1
<b>IM</b> (metabolizzatore intermedio)	*1/*2 - *1/*3 - <b>17/*2*</b>
<b>PM</b> (metabolizzatore lento)	*2/*2 - *2/*3 - *3/*3

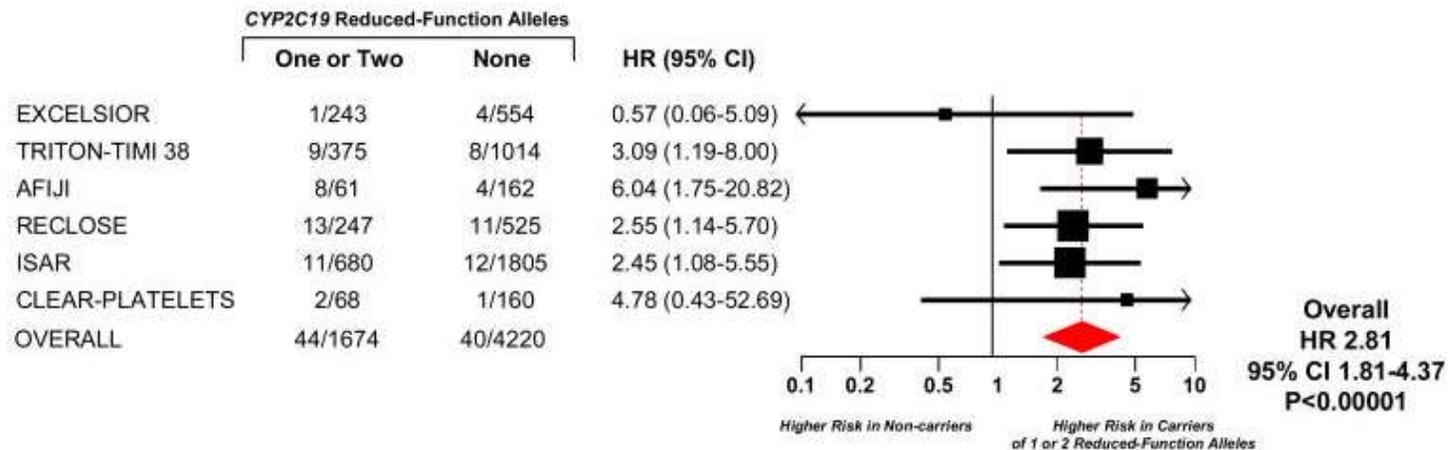


The frequencies of CYP2C19 PMs are:  
 ~2–5% among Caucasians and Africans  
 ~15% in Asians

## Variabilità genetica e risposta farmacologica

Pazienti omozigoti ed eterozigoti per CYP2C19\*2 hanno una ridotta attività dei metaboliti del clopidogrel e una superiore attività di aggregazione piastrinica rispetto agli omozigoti per \*1.

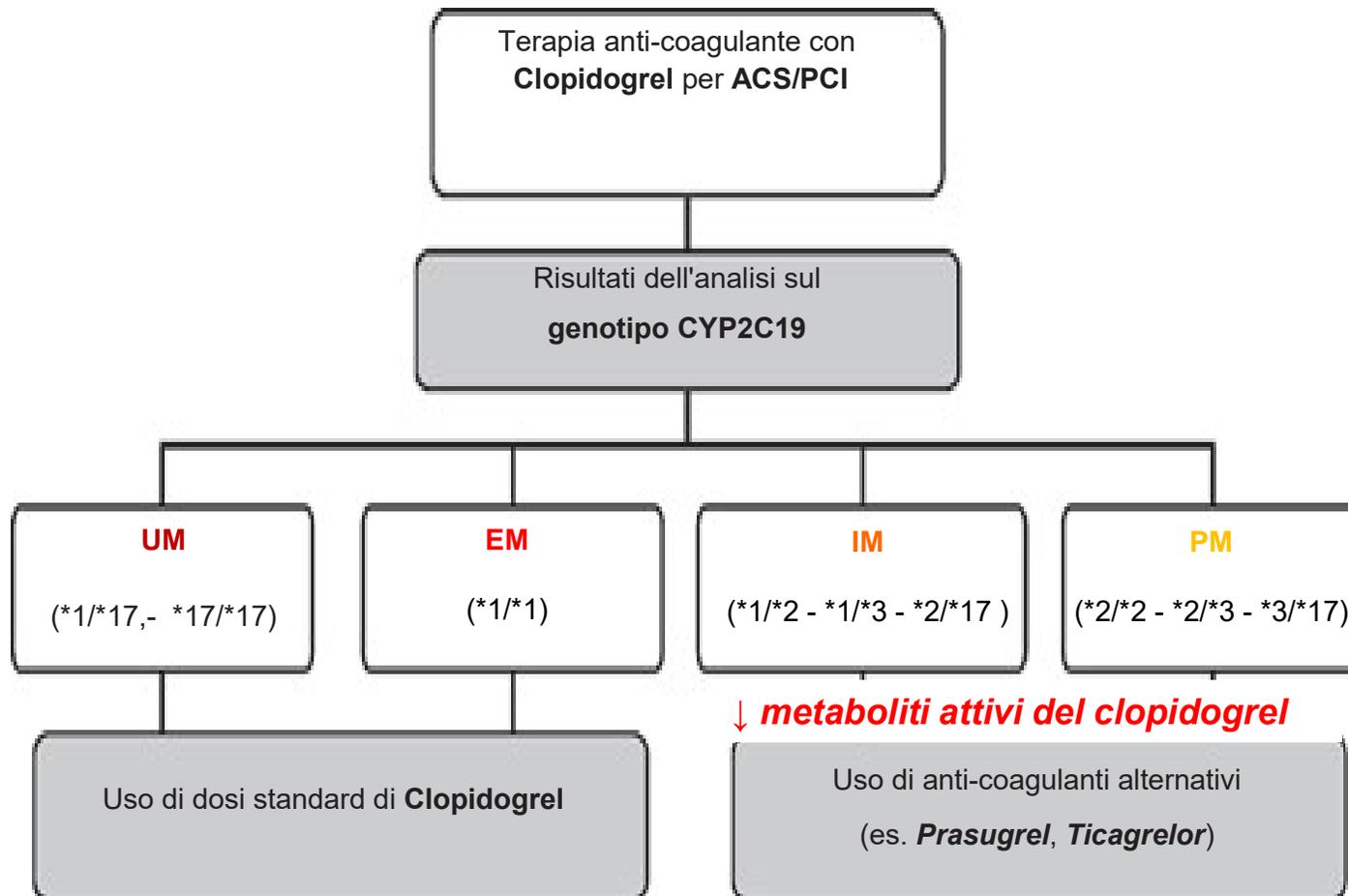
**Meta-analysis** Among patients treated with clopidogrel, hazard ratios are reported for stent thrombosis among carriers of one or two



# CYP2C19- CLOPIDOGREL CPIC guidelines

Patients affected by coronary syndromes (ACSs) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI)

## Uso terapeutico del Clopidogrel a seconda del genotipo CYP2C19

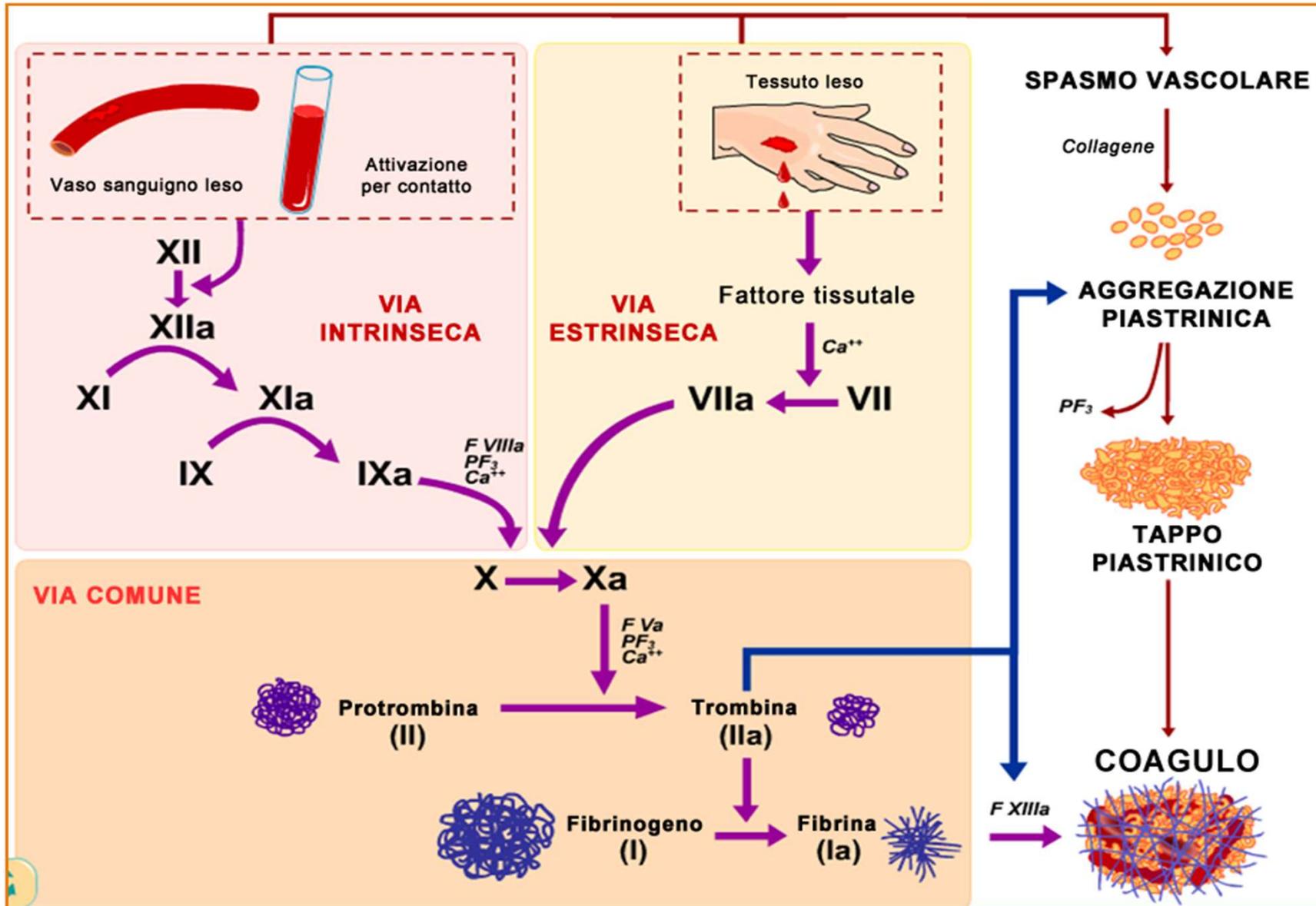


**Farmaci alternativi al  
Clopidogrel  
nella terapia anti-piastrinica  
in pazienti ACS-PCI**

**ANTIPLATELET DRUG COMPARISON CHART**

Drug	Clopidogrel (Plavix®)	Prasugrel (Effient®)	Ticagrelor (Brilinta®)
<b>Indications</b>	- ASA intolerance or failure - 1° and 2° prevention of stroke and MI (+/- ASA) - ACS (+ ASA) - PCI (+ ASA) - PVD	- With ASA, for treatment of ACS in patients treated with PCI <b>Contraindicated if:</b> age > 75 years; <b>OR</b> wt < 60 kg; <b>OR</b> history of stroke <b>NON-FORMULARY</b>	- With ASA, for treatment of ACS See BCHA restrictions below <sup>1</sup>
<b>Dose and Duration</b>	Load: 300-600 mg Maintenance: 75 mg daily  Duration: ACS: up to 1 year BMS: minimum 30 days DES: minimum 1 year	Load: 60 mg Maintenance: 10 mg daily  Duration: up to 1 year	Load: 180 mg Maintenance: 90 mg BID  Duration: up to 1 year
<b>Class</b>	Second generation thienopyridine (Prodrug)	Third-generation thienopyridine (Prodrug)	Cyto-pentyl-triazolo-pyrimidine
<b>Mechanism of Platelet Inhibition</b>	Irreversible inhibitor of P2Y <sub>12</sub> component of ADP receptor (preventing ADP binding and activation of platelets)	Irreversible inhibitor of P2Y <sub>12</sub> component of ADP receptor (preventing ADP binding and activation of platelets)	Reversibly modifies P2Y <sub>12</sub> component of ADP receptor (preventing ADP binding and activation of platelets)
<b>Oral Bioavailability</b>	> 50% (active metabolite)	> 78% (active metabolite)	30-42%
<b>Peak Effect</b>	6 hours (after load)	4 hours (after load)	2 hours (after load)
<b>Half-life (active metabolite)</b>	0.5 hrs	7 hrs (range 2-15 hrs)	9 hrs (range 6.7-9.1 hrs)
<b>Elimination</b>	Esterases; Metabolism by CYP-450 enzymes	Esterases; Metabolism by CYP-450 enzymes	Metabolism by CYP-450 enzymes
<b>CYP Metabolism</b>	CYP2C19	CYP3A4, CYP2B6	CYP3A4/5
<b>When to Hold Dose Prior to Surgery</b>	5-7 days	7 days	5 days

# CASCATA della COAGULAZIONE



# FARMACI ANTICOAGULANTI

- Farmaci ad assunzione orale

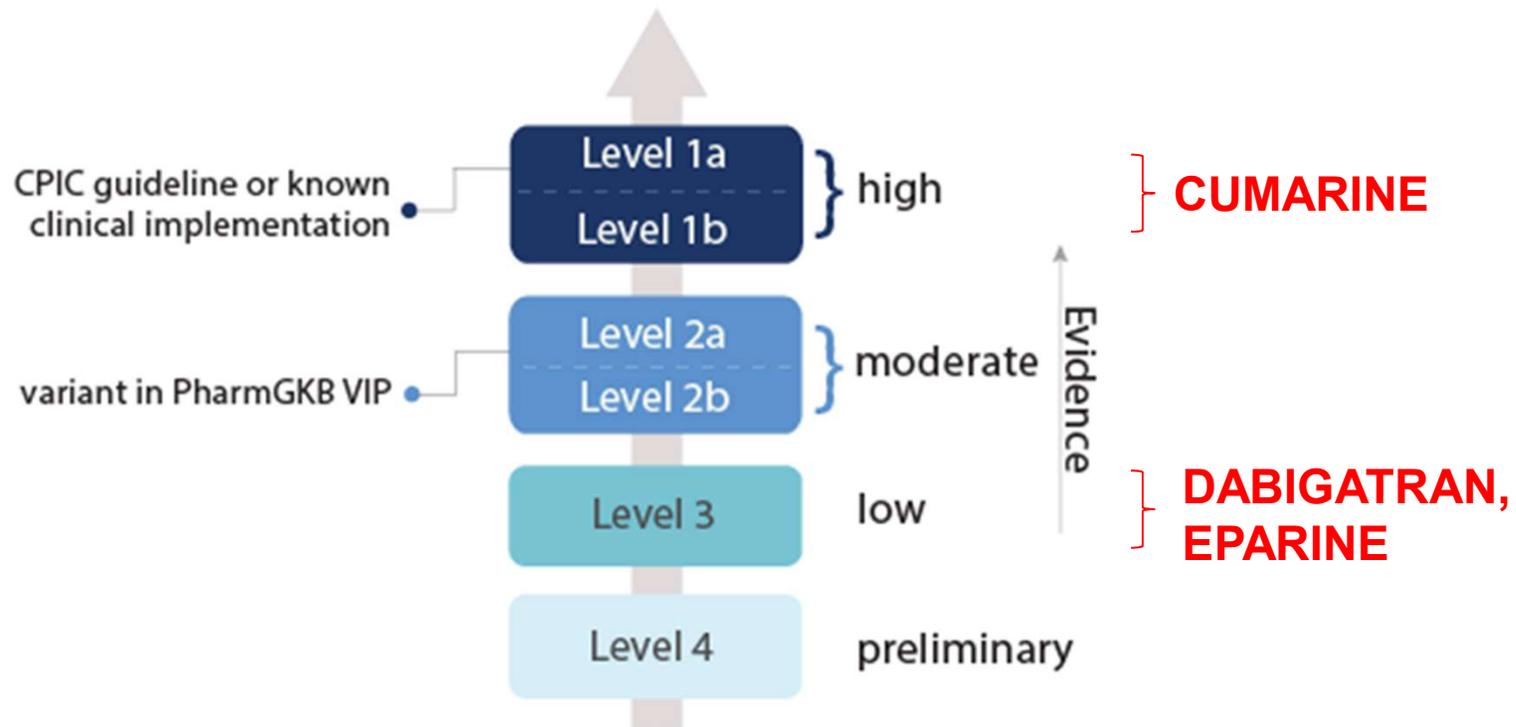
**Antagonisti della vitamina K (Cumarine)**

**Anticoagulanti diretti (NOAC: dabigatran, Rivaroxaban))**

- Farmaci ad assunzione parenterale

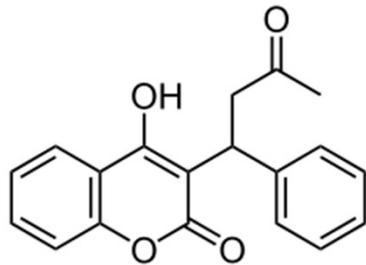
**Eparine a diverso peso molecolare**

# ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

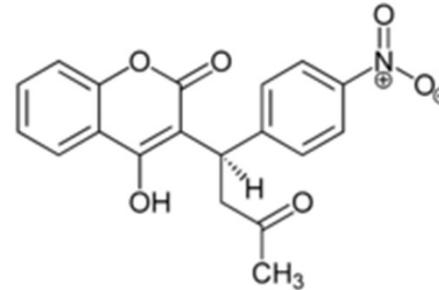


# CUMARINE

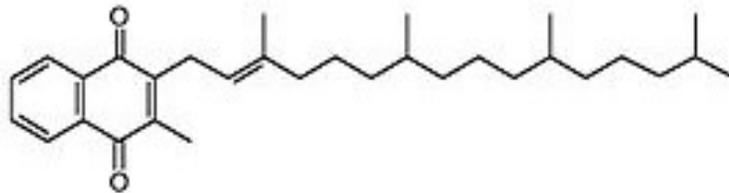
- Warfarin (Coumadin®)



- Acenocumarolo (Sintrom®)



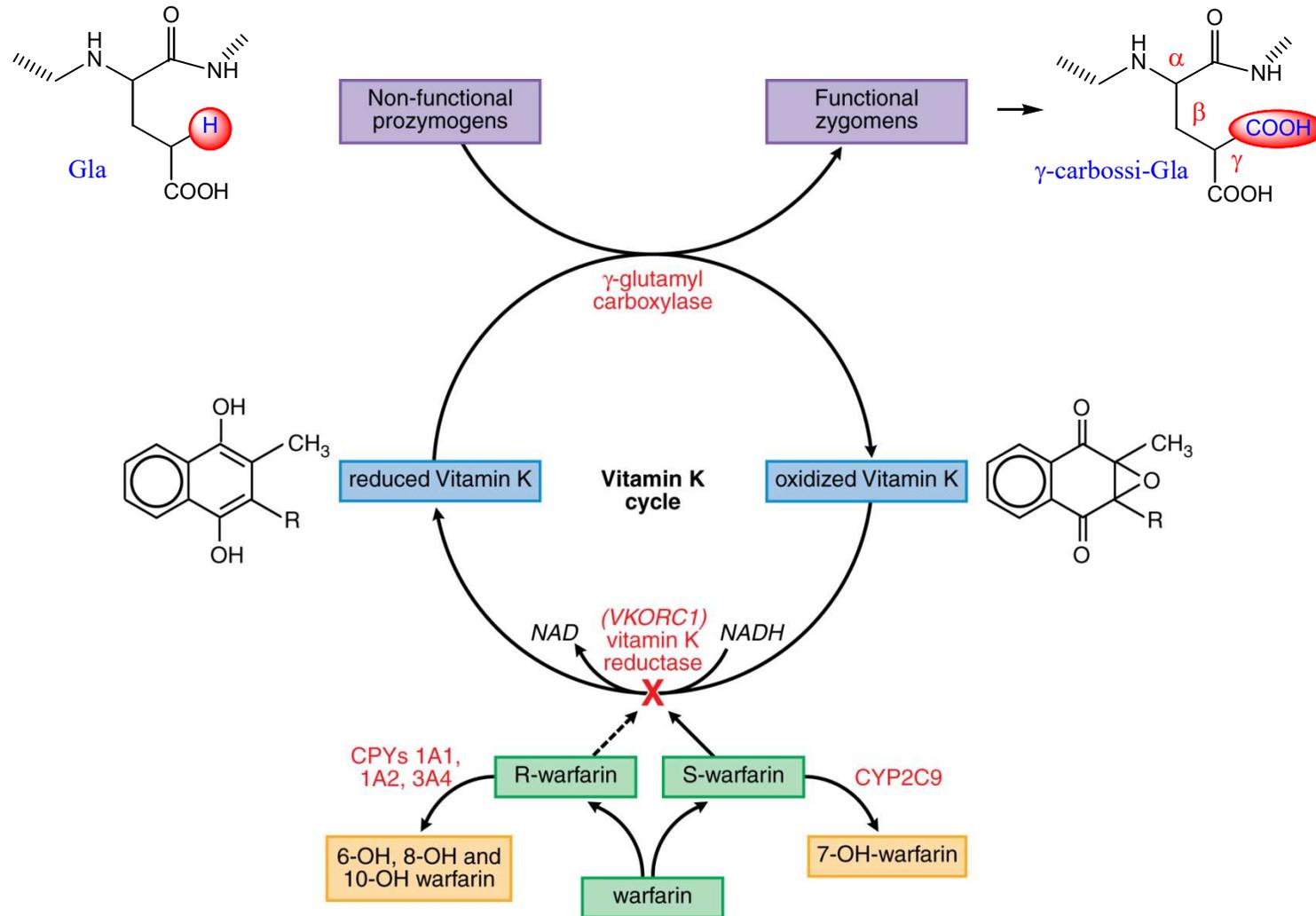
- Vitamina K



- E' evidente una analogia strutturale tra le cumarine e la parte naftochinonica della **Vitamina K**

# CICLO della VITAMINA K

## MECCANISMO d'AZIONE delle CUMARINE



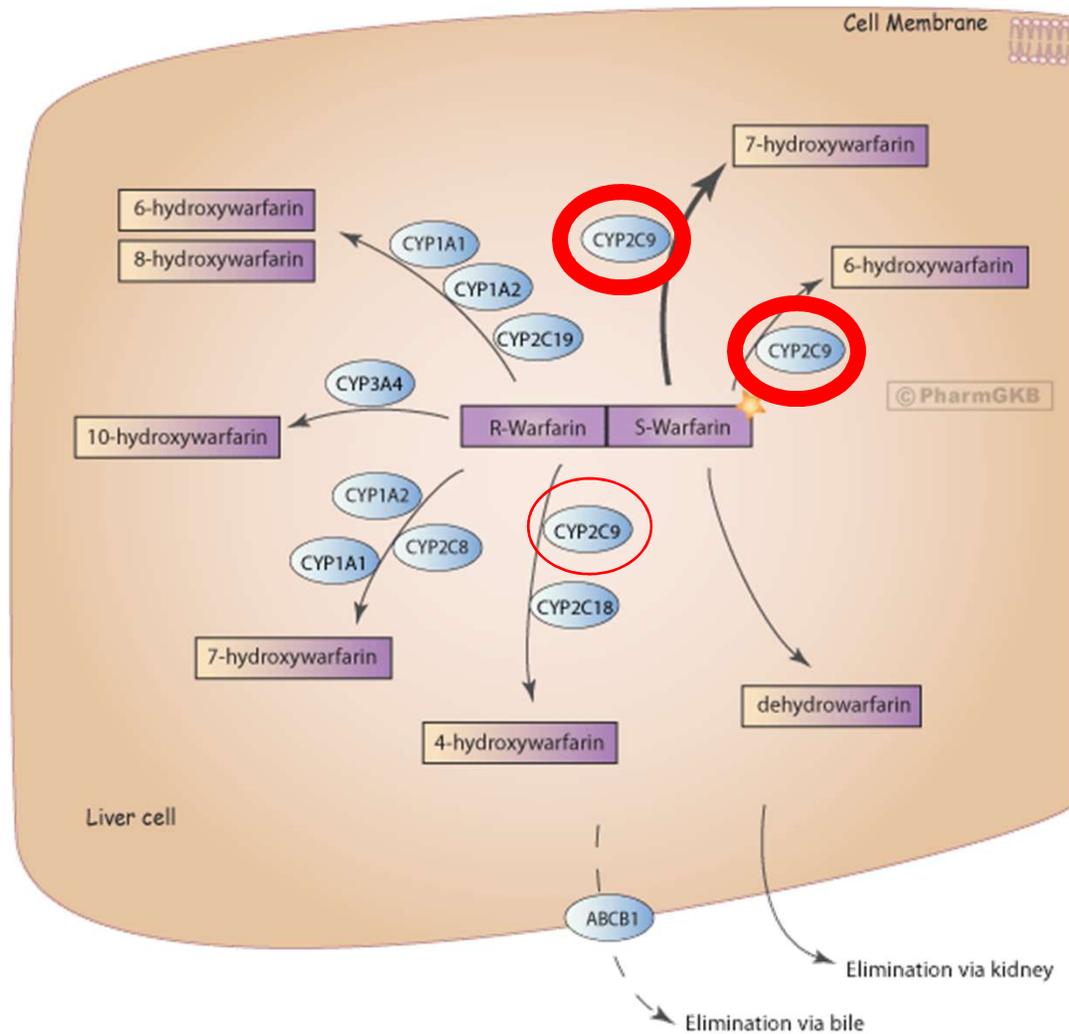
# WARFARIN

- Meccanismo d'azione: Antagonista della vitamina K
- Azione farmacologica: Anticoagulante orale, prevenzione delle malattie tromboemboliche.
- Dosaggio complicato in quanto l'indice terapeutico e' piccolo ed il farmaco è soggetto a numerose interazioni
- grande variabilità interindividuale di risposta

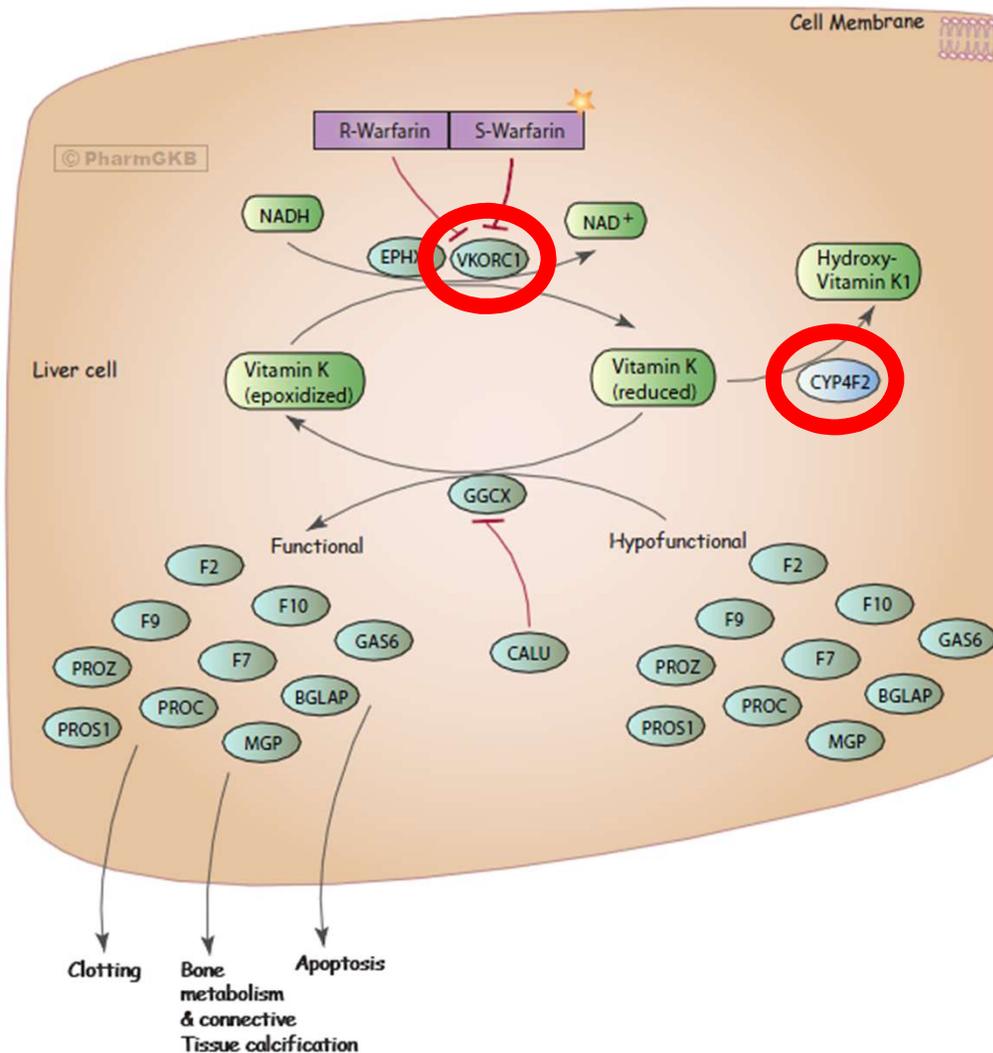
**Tempo di protrombina / International Normalized Ratio  
= indice farmacodinamico per la warfarina**

- Range di normalità: 0,8 – 1,2
- Durante il trattamento anticoagulante si vuole che rimanga fra 2 e 3
- Per valori di INR maggiore, c'è un aumento del rischio di emorragia

# FARMACOCINETICA WARFARIN



# FARMACODINAMICA WARFARIN



Vitamin K-epoxide reductase complex (VKORC) sfrutta NADH per ridurre Vit K epossido.

CYP4F2 catabolizza l'eccesso di Vit K ridotta.

# CYP2C9: varianti alleliche

- 60 varianti alleliche conosciute (<http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c9.htm>)

Mutazioni del gene CYP2C9 investigate				
CYP2C9 Allele	Esone/introne	Mutazione	Effetto sulla Proteina	Effetto sull'attività enzimatica
*1		Nessuna (wild type)	Nessuno	Normale
*2	3	430C>T	R144C	Attività diminuita
*3	7	1075A>C	I359L	Attività diminuita
*4	7	1076T>C	I359T	Attività diminuita
*5	7	1080C>G	D360E	Attività diminuita
*6	5	818delA	frameshift	Nessuna Attività
*8	3	449G>A	R150H	Attività diminuita
*9	5	752A>G	H251R	
*10	5	815A>G	E272G	
*11	7	1003C>T	R335W	Attività diminuita
*14	3	374 G-A	R125H	Attività diminuita
*18	7	1075A>C	I359L	Attività diminuita

30-40%  
60-80%

- *CYP2C9*\*2 (rs1799853),\*3 (rs1057910) sono comuni negli Europei
- *CYP2C9*\*5,\*6,\*8,\*11 sono comuni negli Afro-Americani

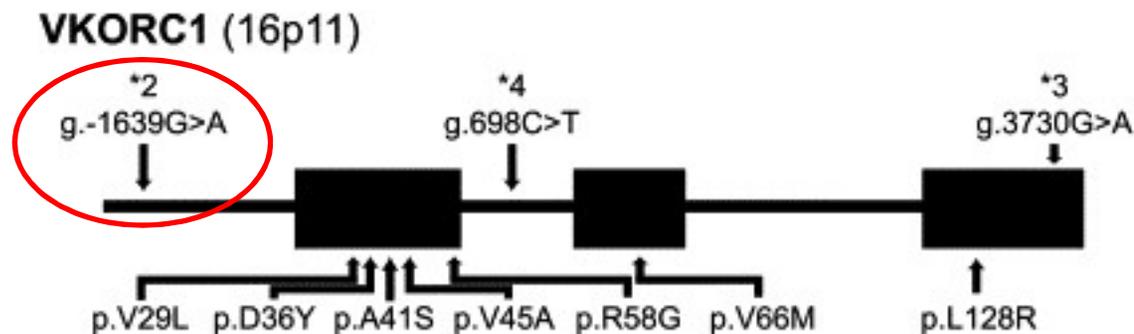
# VKORC1: varianti alleliche

-1639G>A (rs9923231) altera il sito di legame di un fattore di trascrizione (E-box consensus)

Yuan, H.Y. *et al.*

Comune variante non-coding associata alla sensibilità alla warfarina e alla necessità di dose inferiore.

Minore espressione della proteina.



Rare varianti coding non-sinonime conferiscono resistenza alla warfarina.

# CYP4F2: varianti alleliche

c.1297G>A (p.V433M, rs2108622, *CYP4F2*\*3) riduce l'attività enzimatica (in 3 coorti caucasici)

L'allele variante *CYP4F2* (rs2108622, V433M) è associate in modo modesto ad un aumento della dose di warfarin somministrata ai pazienti europei e asiatici

Due meta-analisi:

- 30 studi con 9470 pazienti: “As compared with CC-homozygotes, T-allele carriers required an 8.3% (95% confidence interval (CI): 5.6-11.1%;  $P < 0.0001$ ) higher mean daily coumarin dose than CC homozygotes to reach a stable international normalized ratio (INR). This polymorphism is associated with interindividual variability in response to coumarin drugs, but with a low effect size that is confirmed to be lower than those contributed by *VKORC1* and *CYP2C9* polymorphisms.

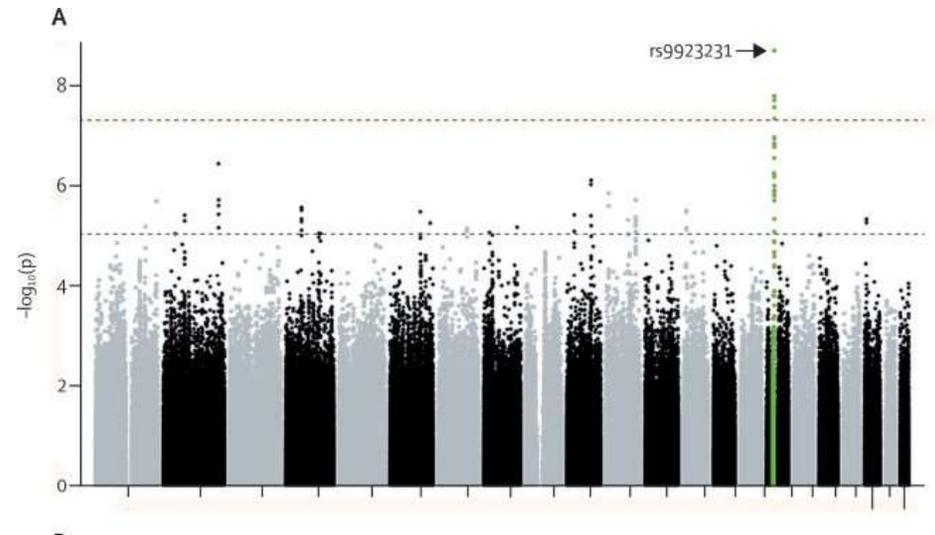
*Danese et al., Clin Pharmacol Ther. 2012 Dec;92(6):746-56.*

# rs12777823 e warfarina negli afro-americani

rs12777823, SNP (G>A) nel cromosoma 10 localizzato nel cluster dei geni *CYP2C*  
Ruolo funzionale sulla warfarina non noto

Studio GWAS su pazienti afroamericani intrattamento cronico con dosi stabili di warafarin. Fenotipo considerato: dose settimanale

- Discovery cohort di 533 pazienti



- Validato nello stesso studio nella coorte di replicazione di 432 pazienti
- **Individui eterozigoti per l'allele A in rs12777823 richiedono una riduzione della dose pari 6.92 mg/settimana, gli omozigoti 9.34 mg/settimana.**

# Farmacogenetica del DOSAGGIO DEL WARFARIN

Clin Pharmacol Ther. 2011 Oct;90(4):625-9. doi: 10.1038/clpt.2011.185. Epub 2011 Sep 7.

## Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing.

Johnson JA<sup>1</sup>, 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.

**Table 1 Recommended daily warfarin doses (mg/day) to achieve a therapeutic INR based on CYP2C9 and VKORC1 genotype using the warfarin product insert approved by the US Food and Drug Administration**

VKORC1: -1639G>A	CYP2C9*1/*1	CYP2C9*1/*2	CYP2C9*1/*3	CYP2C9*2/*2	CYP2C9*2/*3	CYP2C9*3/*3
GG	5-7	5-7	3-4	3-4	3-4	0.5-2
GA	5-7	3-4	3-4	3-4	0.5-2	0.5-2
AA	3-4	3-4	0.5-2	0.5-2	0.5-2	0.5-2

Reproduced from updated warfarin (Coumadin) product label.

# Algoritmo per selezionare la dose

← → ↻ 🏠 ⓘ www.warfarindosing.org/Source/Home.aspx

## WARFARINDOSING

[www.WarfarinDosing.org](http://www.WarfarinDosing.org)

Welcome to **WarfarinDosing.org**, a free Web site to help doctors and other clinicians begin warfarin therapy by estimating the therapeutic dose in patients new to warfarin. This site is supported by the Barnes-Jewish Hospital at Washington University Medical Center, the NIH, and donations. Estimates are based on clinical factors and (when available) genotypes of two genes: *cytochrome P450 2C9 (CYP2C9)* and *vitamin K epoxide reductase (VKORC1)*.

Recommendations on this Web site are based on data from over 1000 patients. Once information is entered onto the next page, the initial estimate of therapeutic dose explains 53% of the variability in a warfarin dose. If you return to the Web site and enter an INR value after 3 and/or 4 warfarin doses, the dose refinement is even more accurate.

- > [Warfarin Dosing](#)
- > [Clinical Trial](#)
- > [Outcomes](#)
- > [Hemorrhage Risk](#)
- > [Patient Education](#)
- > [Contact Us](#)
- > [References](#)
- > [Glossary](#)
- > [About Us](#)

User:  
Patient:  
[Version 3.0](#)  
Build : May 14, 2016

### Initial Information

Is this patient new to WarfarinDosing.org?

New patient     Existing patient

[Click here](#) to go to Clinical Trial Home.

Warfarin doses taken so far\*:

[> CONTINUE](#)

\*Required

- > [Warfarin Dosing](#)
- > [Clinical Trial](#)
- > [Outcomes](#)
- > [Hemorrhage Risk](#)
- > [Patient Education](#)
- > [Contact Us](#)
- > [References](#)
- > [Glossary](#)
- > [About Us](#)

User:  
Patient:  
[Version 3.0](#)  
Build : May 14, 2016

### Required Patient Information

Age:  Sex:  Ethnicity:

Race:

Weight:  lbs or  kgs

Height: ( feet and  inches) or ( cms)

Smokes:  Liver Disease:

Indication:

Baseline INR:  Target INR:   Randomize & Blind

Amiodarone/Cordarone® Dose:  mg/day

Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor:

Any azole (eg. Fluconazole):

Sulfamethoxazole/Sepra/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim:

### Genetic Information

VKORC1-1639/3673:

CYP4F2 V433M:

GGCX rs11676382:

CYP2C9\*2:

CYP2C9\*3:

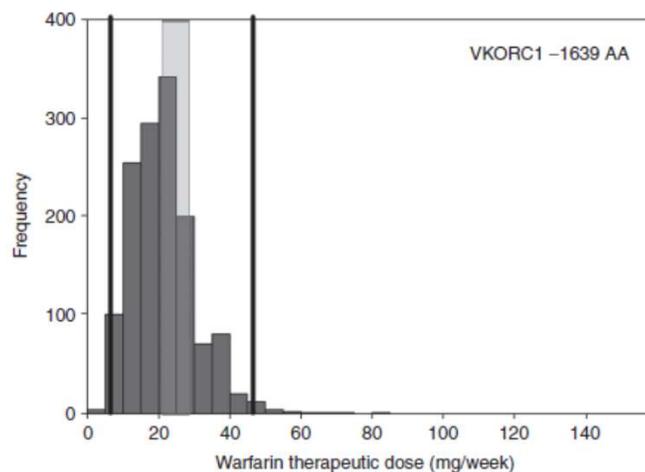
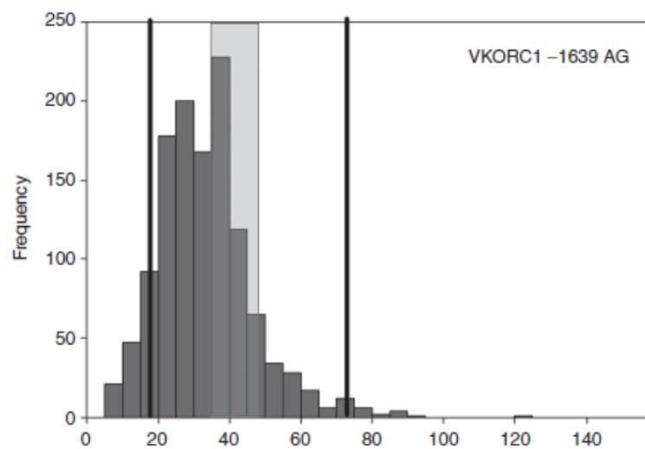
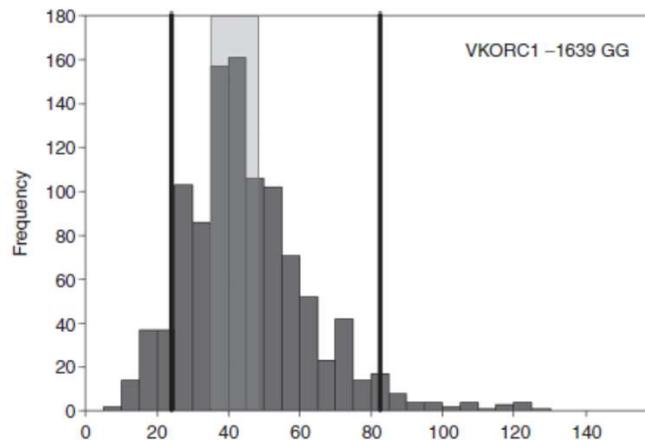
CYP2C9\*5:

CYP2C9\*6:

[Accept Terms of Use](#)

**> ESTIMATE WARFARIN DOSE**

- Select-
- Atrial fibrillation
- Cardioembolic stroke
- Deep venous thrombosis
- Heart failure/cardiomyopathy
- Heart valve replacement
- Hip fracture
- Hip replacement
- Knee replacement
- Myocardial infarction
- Other
- Pulmonary embolism
- Pulmonary hypertension



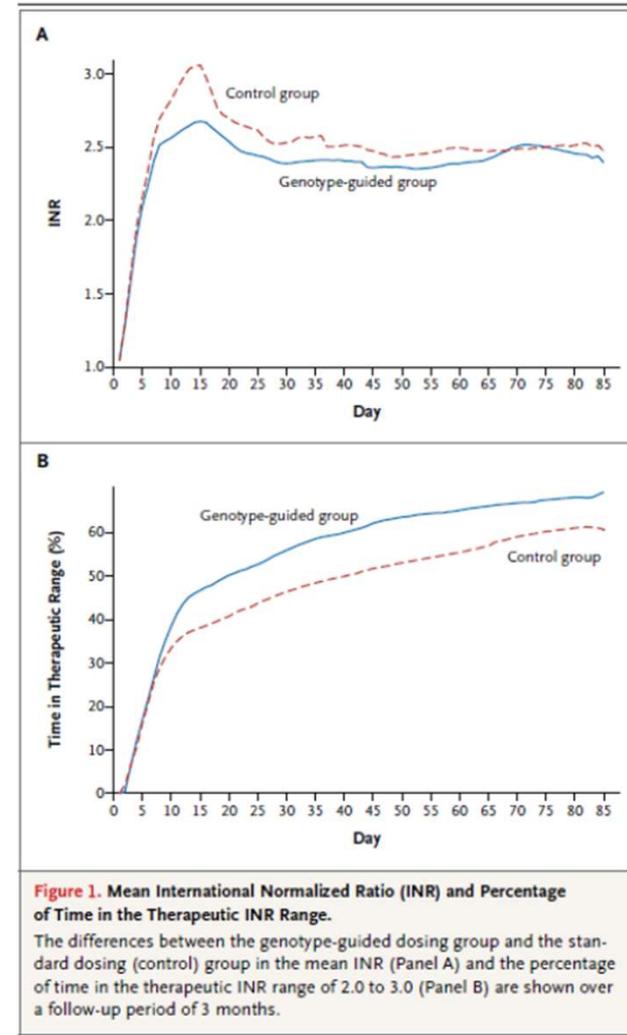
**Figure 2** Frequency histograms of stable therapeutic warfarin doses in mg/week, stratified by *VKORC1* -1639G>A genotype in 3,616 patients recruited by the International Warfarin Pharmacogenetics Consortium (IWPC) who did not carry the *CYP2C9*\*2 or \*3 allele (i.e., coded as \*1\*1 for US Food and Drug Administration (FDA) table and algorithm dosing). The range of doses within each genotype group recommended on the FDA table and algorithm dosing) is shown via the shaded rectangle. The range of doses predicted using the IWPC dosing algorithm in these 3,616 patients is shown by the solid lines.

# Farmacogenetica della warfarina

- Due studi clinici prospettici recenti hanno confrontato il dosaggio con un approccio convenzionale in confronto a quello basato sul genotipo *CYP2C9 / VKORC1* (nel 2013)
- Uno studio clinico prospettico recente ha confrontato il dosaggio con un approccio convenzionale in confronto a quello basato sul genotipo *CYP2C9 / VKORC1 / CYP4F2* (nel 2017)

# Studio prospettico europeo (EUPACT)

- Studio multicentrico, randomizzato e controllato in pazienti con fibrillazione atriale e tromboembolismo venoso.
- 226 pazienti con dosaggio guidato dal genotipo *CYP2C9\*2*, *CYP2C9\*3*, and *VKORC1 (-1639G→A)* ;
- 228 pazienti con standard care.
- L'esito primario considerato era il tempo percentuale trascorso nel range terapeutico di INR 2-3 nelle prime 12 settimane di trattamento.
- INR migliore (7%) nei pazienti con dosaggio guidato dal genotipo =Maggior tempo in range terapeutico
- no «over-shoot» nell'effetto

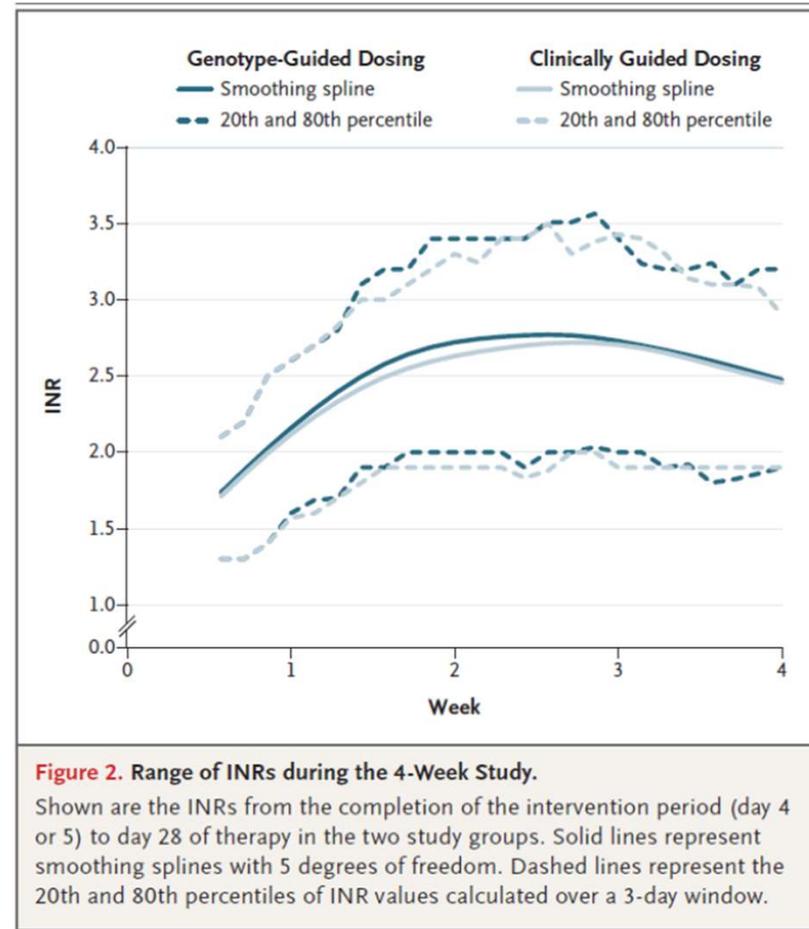


(67,4%)

(60,3%)

# Studio prospettico: americano (COAG)

- 514 pazienti con dosaggio guidato dal genotipo;
- 501 pazienti con standard care
- L'esito primario considerato era il tempo percentuale trascorso nel range terapeutico di INR 2-3 dal 4°-5° giorno di trattamento al 28° giorno.
- Nessuna differenza di INR tra i pazienti con dosaggio guidato da genotipo e quelli con dosaggio guidato clinicamente.



# Differenze dei risultati fra i due studi

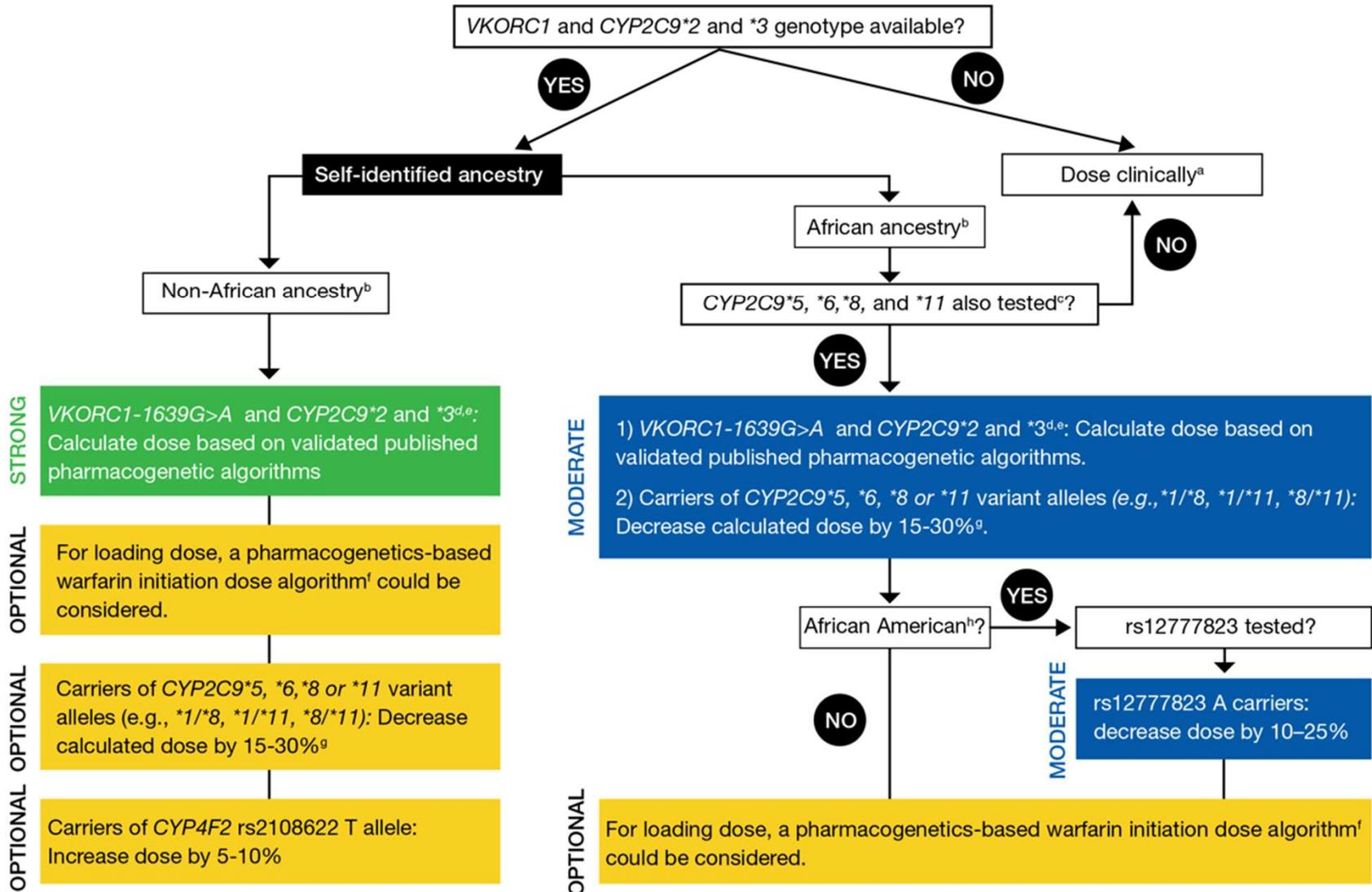
- Dose di carico: S-warfarina ha un'emivita di 18-35 ore, si raggiunge quindi lo steady state in 90 – 175 ore (5 emivite) = EUPACT prevede una dose di carico, COAG no.
- I risultati delle genotipizzazioni non erano disponibili al giorno 1 in COAG (genotyping point-of-care method per EUPACT)
- Differenze etniche: EUPACT = 97% caucasici, CAOG = 30% afro-americani in cui gli SNPs significativi per CYP2C9 sono differenti.
- COAG utilizzano un algoritmo clinico non validato e mai testato prima.

# Studio prospettico: americano (GIFT)

- Studio multicentrico, randomizzato e controllato per la prevenzione del tromboembolismo venoso profondo in pazienti (<65 anni) sottoposti ad artoplastica del ginocchio o dell'anca
  - 831 pazienti con dosaggio guidato dal genotipo *VKORC1-1639G>A*, *CYP2C9\*2*, *CYP2C9\*3*, and *CYP4F2 V433M*;
  - 819 pazienti con standard care
- Esiti primari CLINICI: gravi emorragie,  $INR \geq 4$ , tromboembolismo venoso o morte
- I pazienti con dosaggio guidato da genotipo e quelli con dosaggio guidato clinicamente avevano un rischio ridotto di eventi avversi gravi.
  - 87 patients (10.8%) in the genotype-guided group vs 116 patients (14.7%) in the clinically guided warfarin dosing group met at least 1 of the end points
  - 2 vs 8 for major bleeding
  - 56 vs 77 for INR of 4 or greater
  - 33 vs 38 for venous thromboembolism
  - there were no deaths.

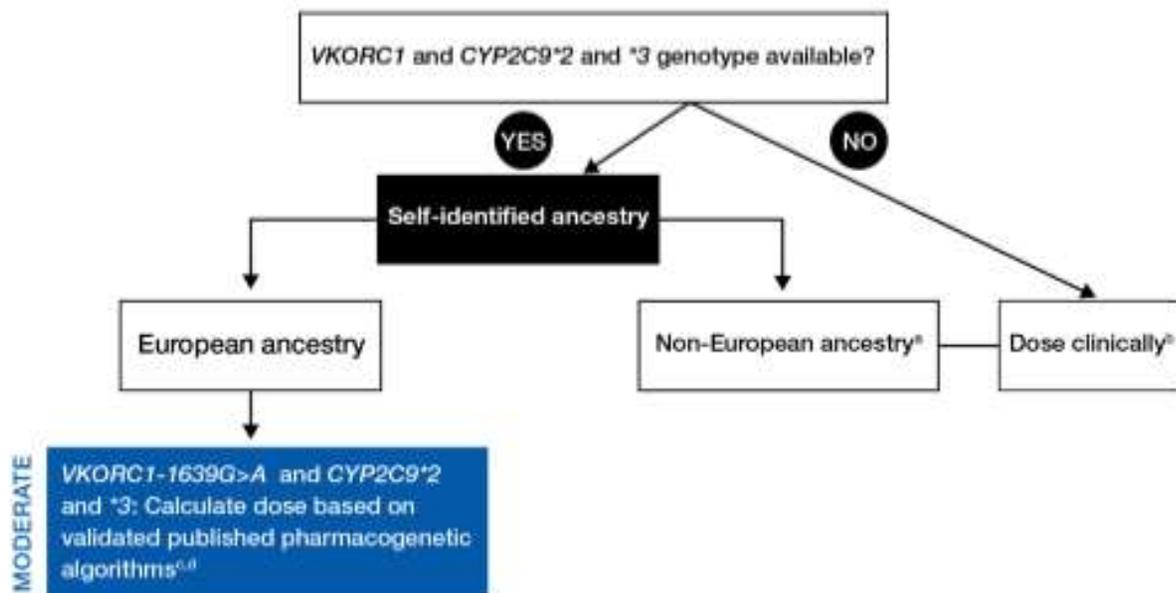
# CPIC linee guida per il warfarin

## Pazienti adulti



# CPIC linee guida per il warfarin

## Pazienti pediatrici



**Figure 3. Dosing recommendations for Warfarin dosing based on genotype for pediatric patients**

<sup>a</sup>Data strongest for European ancestry populations and consistent in most Japanese studies.

<sup>b</sup>“Dose clinically” means to dose without genetic information, which may include use of a clinical dosing algorithm or standard dose approach

<sup>c</sup>Validated published pediatric pharmacogenetic algorithms include Hamberg *et al.*(42) and Biss *et al.*(41)

<sup>d</sup>No studies in children included *CYP2C9*\*5, \*6, \*8, or \*11 genotyping.