

Kurzinformation

zur humangenetischen Untersuchung

Cumarin-Sensitivität bzw. -Resistenz (MIM ID #122700)

(Mutationen im VKORC1-Promotor und in den drei Exons des VKORC1-Gens (MIM ID #608547) sowie in Exons 3 und 7 des CYP2C9-Gens (MIM ID #601130))

Seit den 50iger Jahren werden Cumarine wie z. B. Warfarin (Coumadin®) und Phenprocoumon (z. B. Falithrom®, Marcumar®) weltweit als orale Antikoagulantien zur Therapie und Prophylaxe einer Thrombembolie eingesetzt. Die Verwendung dieser kostengünstigen Medikamente ist aber durch den engen therapeutischen Bereich und hohe interindividuelle Unterschiede in der Wirksamkeit kompliziert. Dennoch bleiben diese Vitamin K-Antagonisten das Mittel der Wahl insbesondere in der lebenslangen Antikoagulationstherapie.

Das Risiko einer Blutungskomplikation bzw. einer Venenthrombose ist vor allem innerhalb der ersten fünf Wochen nach Beginn einer Therapie sehr hoch. Das Blutungsrisiko soll 10-17 % betragen, das Risiko einer größeren Blutung 2-5 %. Insgesamt ist die Wahrscheinlichkeit einer Hämorrhagie um das Zehnfache höher als im zwölften Monat der Behandlung. Um dieses Blutungsrisiko zu minimieren, werden schon seit langem Alter, Geschlecht, Gewicht, ethnische Herkunft, Leberfunktion und Vitamin K-Zufuhr bei der Festlegung der initialen Dosis berücksichtigt. Darüberhinaus ist insbesondere zu Beginn eine häufige Bestimmung der INR notwendig, um eine Überdosierung rechtzeitig zu erkennen.

Warfarin wird nach Gabe komplett absorbiert und, an Albumin gebunden, zur Leber transportiert, wo es durch Enzyme des Cytochrom P450-Systems metabolisiert wird. Dabei wird das S-Enantiomer des Warfarins durch CYP2C9 zu 6- und 7-Hydroxy-Warfarin umgewandelt und in die Galle ausgeschieden, während R-Warfarin durch CYP1A1, CYP1A2 und CYP3A4 in einen inaktiven Alkohol überführt wird, der über den Urin ausgeschieden wird. S-Warfarin ist der potentere Vitamin K-Antagonist. Er hemmt die Vitamin K-abhängige γ -Carboxylierung von Glutamy-Seitenketten des Prothrombins, der Gerinnungsfaktoren VII, IX und X sowie der Proteine C und S. Dadurch verhindert Warfarin die Zunahme negativer Ladungen und die Wechselwirkung mit Membran-Phospholipiden. Auch S- und R-Phenprocoumon werden zum Teil über CYP2C9 verstoffwechselt. Wesentlichster Unterschied zum Warfarin ist jedoch die deutlich längere Halbwertszeit von 172 bzw. 156 Stunden im Vergleich zu 32 bzw. 43 Stunden für die jeweiligen S- und R-Enantiomere.

Mutationen des CYP2C9-Gens beeinflussen die Metabolisierung dieser Cumarine. Patienten, die einen der beiden von Exons 3 und 7 kodierten Arginin₁₄₄→Cystein- (Allel CYP2C9*2; Prävalenz unter Weißen ca. 13 %) und Isoleucin₃₅₉→Leucin- (Allel CYP2C9*3; Prävalenz unter Weißen etwa 7 %) Austausche allein oder in Kombination aufweisen, benötigen eine niedrigere Dosis. Darüberhinaus konnte ein G→A-Nukleotidaustausch an Position -1639 im Promotor des VKORC1-Gens als weitere wesentliche Determinante einer Cumarin-Sensitivität identifiziert werden. Die von diesem Gen kodierte Vitamin K-Epoxid-Reduktase-Komplex-Untereinheit 1 ist ein 163 Aminosäuren langes Transmembran-Protein des endoplasmatischen Retikulums, das vor allem in der Leber, aber auch im Herzmuskel und im Pankreas synthetisiert wird. Der VKOR-Multiprotein-Komplex reduziert Vitamin K-2,3-Epoxid zu Vitamin K-Hydrochinon, einen für die posttranslationelle γ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren essentiellen Kofaktor. Cumarine inhibieren diesen VKOR-Komplex. Homozygotie für das -1639A- oder VKORC1*2-Allel führt zu einer rund 50 %igen Reduktion der mRNA- und Protein-Synthese, Heterozygotie (Genotyp G/A) zu einer Abnahme um etwa 25 %. Darüberhinaus sind Aminosäure-Austausche in der Protein-kodierenden Region des VKORC1-Gens beschrieben, die auf Grund der dadurch mehr oder weniger stark eingeschränkten Enzymaktivität zu einer teilweisen bis kompletten Cumarin-Resistenz oder aber zu einer kombinierten Defizienz der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren Typ 2 (VKCFD2) führen.

Durchschnittliche Erhaltungsdosis (mg/Tag) anhand des kombinierten VKORC1-/CYP2C9-Genotyps*:

	Warfarin			Phenprocoumon		
	VKORC1	VKORC1	VKORC1	VKORC1	VKORC1	VKORC1
CYP2C9	G/G	G/A	A/A	G/G	G/A	A/A
*1/*1	6,94	4,94	2,95	2,95	2,24	1,53
*1/*2	5,75	4,09	2,44	2,51	1,91	1,3
*1/*3	4,52	3,22	1,92	2,44	1,85	1,27
*2/*2	4,57	3,25	1,94	2,06	1,57	1,07
*2/*3	3,34	2,38	1,42	2	1,52	1,04
*3/*3	2,12	1,51	0,9	1,94	1,47	1,01

*modifiziert nach Stehle et al. 2008. Clin. Pharmacokinet. 47: 565-594

Material: 0,5 - 2 ml EDTA-Blut (normaler Postversand)

Methode: Die genomische DNA des Patienten wird aus einer EDTA-Blutprobe isoliert. Anschließend werden ein Teil der Promotor-Region des VKORC1-Gens auf Chromosom 16p11.2 sowie die Exons 3 und 7 des CYP2C9-Gens auf Chromosom 10q24 mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und sequenziert. Im Falle einer Cumarin-Resistenz werden die drei Exons des VKORC1-Gens analysiert.

Zeitdauer: ca. zwei Wochen