

AMB 2008, 42, 43

Genetisch bedingte Unterschiede bei der Wirkung oraler Antikoagulanzen - Beginn des Zeitalters der Pharmakogenetik?

Die Wirkung oraler Antikoagulanzen (OAK) auf die Blutgerinnung ist sehr variabel und schwer voraussagbar. Manche Patienten benötigen nur 2-3 Tabletten eines Vitamin-K-Antagonisten pro Woche, während andere mehr als 7 benötigen. Darüber hinaus kann ein Patient, der über lange Zeit stabil mit der INR eingestellt war, plötzlich ohne erkennbaren Grund einen deutlich höheren oder geringeren OAK-Bedarf entwickeln.

Die Gründe für diese intra- und interindividuellen Wirkungsunterschiede von OAK sind vielfältig. Neben der zugeführten Dosis wird die Arzneimittelwirkung ganz wesentlich durch pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften des Patienten bestimmt. Diese werden durch viele extrinsische und intrinsische Faktoren geprägt (z.B. Ernährungs- und Flüssigkeitszustand, altersbedingte Veränderungen der Kompartimente, Begleiterkrankungen, Komedikation, Konsum von Noxen etc.). Darüber hinaus besteht eine genetische Varianz bei den Enzymen, die am Stoffwechsel von Arzneimitteln beteiligt sind (Transportproteine, Zytochrome) aber auch bei Verteilung und Menge der Zielmoleküle. Die Forschung auf diesem Gebiet wird als Pharmakogenetik bezeichnet (s. 1). Man erhofft sich mit Hilfe individueller pharmakogenetischer Daten zukünftig eine maßgeschneiderte *Therapie* durchführen zu können. Außerdem sollen *Vorhersagen* über die individuelle Wirkung eines Arzneimittels möglich werden, was zu erhöhter Therapiesicherheit führen könnte.

Durch die Identifizierung der kodierenden Gene und kommerziell erhältliche Gensonden ist es nun möglich, individuelle Genvarianten mit klinischen Effekten zu korrelieren. Bislang ist der klinische Wert dieser neuen Methodik aber noch wenig klar und die Kosten immens. Am Beispiel des Vitamin-K-Antagonisten Warfarin wurde nun die mögliche Bedeutung solcher pharmakogenetischer Testungen untersucht (2). Es wurden bei 297 Patienten, die neu auf Warfarin eingestellt wurden, prospektiv die Gene von CYP2C9 und VKORC1 charakterisiert und mit der späteren Stabilität der INR-Einstellung korreliert. Das Zytochrom P450 Isoenzym 2C9 ist primär an der Phase-I-Metabolisierung von Warfarin beteiligt. Es ist bekannt, dass Patienten mit einer bestimmten Variante des CYP2C9 Gens eine längere

Einstellungsphase und niedrigere Erhaltungsdosen benötigen und zu Blutungskomplikationen durch zu starke Antikoagulation neigen. Die Vitamin-K-Epoxid-Reduktase (VKORC1) reduziert Vitamin-K-Epoxid in sein wirksames Molekül und ist pharmakologischer Angriffspunkt der OAK. Bestimmte Haplotypen dieses Enzyms sind mit einem geringeren Bedarf an OAK assoziiert.

Ergebnisse: Die wichtigsten Gründe für die Antikoagulation waren bei 40% der Patienten Gelenkersatz, bei 36% Vorhofflimmern und bei 13% Thromboembolie. Die Ziel-INR betrug bei 70% der Patienten 2-3. Das mittlere Alter war 61 Jahre, 46% waren Frauen und 90% europäischer Herkunft. Die Ergebnisse der molekularbiologischen Untersuchungen sind in Tab. 1 wiedergegeben. Es wird ersichtlich, dass es deutliche ethnische Unterschiede im Genmuster gibt.

Patienten mit dem VKORC1 Haplotyp A/A (Homozygote) hatten einen geringeren Warfarin-Bedarf als die übrigen Haplotypen (Tagesdosis nach 29 Tagen: 3,6 mg vs. 4,4 mg bei Non-A/A bzw. 5,6 mg bei Non-A/Non-A). Außerdem erreichten sie die therapeutische INR schneller als die übrigen Patienten (im Median nach 7 Tagen vs. 11 bzw. 15 Tagen; $p = 0,02$). Insgesamt lagen in dem medianen Beobachtungszeitraum von 43 Tagen doppelt so viele der Homozygoten für die Allele A oberhalb der therapeutischen INR als die anderen beiden Patientengruppen (18,8% vs. 9,1%; $p = 0,02$).

Anders bei den CYP2C9 Genotypen: hier fand sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Schnelligkeit der INR-Einstellung. Allerdings gerieten die Patienten aus der kleinen Gruppe mit den Genotypen *2/*2 oder *3/*3 oder *2/*3 ($n = 11$) nach 28 Tagen häufiger in den Bereich der kritischen $INR > 4$ (72% vs. 46%) und hatten einen geringeren Tagesbedarf an Warfarin (3,3 mg vs. 4,3 mg von *1/*2 oder *1/*3 und 5,1 mg von *1/*1).

Insgesamt traten in diesen ersten sechs Wochen unter OAK 13 Blutungen bei 12 Patienten auf, davon acht schwerwiegende und fünf geringere Blutungen. Die Patienten mit Blutungen waren älter (Median 71 Jahre) und hatten eine höhere INR (Median 3,7; Spanne: 1,7-12,3). Die Zahlen sind zu klein, um statistische Auswertungen zu machen. Die Subgruppen mit dem VKORC1-Haplotyp A/A (6,5%)

und dem CYP2C9-Genotyp *1/*1 (18%) waren aber überproportional bei den Blutungskomplikationen vertreten.

Fazit: Bestimmte genetische Varianten der Enzyme Zytochrom P450 2C9 und der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase erhöhen die Empfindlichkeit auf Warfarin. Diese Patienten benötigen geringere Dosen OAK und haben möglicherweise auch ein höheres Blutungsrisiko. Ob die genetische Testung in Zukunft vor Therapiebeginn sinnvoll und vor allem kosteneffektiv ist, ist aber noch völlig offen, weil auch viele andere Faktoren (Plasmaeiweißbindung, Komedikation, Ernährung etc.) die Wirkung von OAK beeinflussen.

Literatur

1. AMB 2005, **39**, 57.
2. Schwarz, U.I., et al.: N. Engl. J. Med. 2008, **358**, 999.

Tabelle 1

Häufigkeit von CYP2C9-Genotypen und VKORC1-Haplotypen bei 294 US-Amerikanern

Genetische Varianten	Alle (n = 294)	Weißer (n = 264)	Afroamerikaner (n = 28)
CYP2C9-Genotyp			
*1/*1	69,4%	66,7%	96,4%
*1/*2 oder *1/*3	26,9%	29,2%	3,6%
*2/*2 oder *3/*3 oder *2/*3	3,7%	4,2%	0%
VKORC1-Haplotyp			
Non-A/non-A	45,6%	43,2%	72,4%
Non-A/A	43,6%	45,1%	27,6%
A/A	10,8%	11,7%	0%