

Orale Antikoagulation: erbliche Unterschiede in der Cumarinsensitivität

Adriana Méndez, Martin Hergersberg, Saskia Brunner-Agten, Andreas R. Huber

Zentrum für Labormedizin, Kantonsspital Aarau

Quintessenz

- Cumarine werden weltweit seit rund 50 Jahren zur Prophylaxe und Therapie venöser und arterieller Thrombosen eingesetzt. Die Einstellung der oral antikoagulierten Patienten ist aufgrund der grossen Inter- und Intrapatientenvariabilität sehr schwierig. Wichtige Einflussfaktoren sind Alter, Einnahme von Vitamin-K-haltigen Nahrungsmitteln, Komorbiditäten, akute Erkrankungen, Komedikationen, Darmflora-beeinflussende Faktoren und Therapiedauer. In jüngster Zeit hat man erkannt, dass genetische Faktoren eine wesentliche Rolle spielen.
- Hohe Cumarinsensitivität wird als eine gut eingestellte oAK unter niedriger Cumarindosis definiert. Der Polymorphismus *CYP2C9*3* ist für den eingeschränkten Metabolismus von Warfarin und Acenocoumarol verantwortlich, weshalb Patienten, die diesen Genotyp haben, in der Regel niedrigere Cumarindosen brauchen. Zudem neigen sie zu Überantikoagulation und Blutungskomplikationen. Im Fall von Polymorphismen im *VKORC1*-Gen, z.B. bei Patiententrägern des *VKORC1*2*-Polymorphismus, ist der Tagesbedarf von Warfarin ebenfalls niedrig.
- Eine Coumarin-Resistenz ist mit einem höheren Coumarin-Tagesbedarf vergesellschaftet. Verantwortlich sind hier andere Polymorphismen, wie das homozygote Vorliegen von Nicht-*VKORC1*2*- und Wildtyp-*CYP2C9*-Allelen oder heterozygote Mutationen im *VKORC1*-Gen.
- Die Sicherheit oral antikoagulierter Patienten kann durch stabile und in therapeutischem Bereich verlaufende INR-Werte gewährleistet werden. Diese Stabilität könnte gezielt durch die Gabe von niedrigen Vitamin-K-Dosen, welche allerdings als solche in der Schweiz nicht erhältlich sind, erreicht werden.
- Ein grosser Teil der Variabilität im Ansprechen auf orale Antikoagulantien ist nicht voraussehbar, und deshalb sind INR Kontrollen essentiell, speziell auch, wenn ein neues zusätzliches Medikament verschrieben wird.

Summary

Oral anticoagulation: inherited differences in coumarin sensitivity

- *For the last 50 years or so, coumarins have been used worldwide for the prevention and treatment of venous and arterial thromboembolism. Control of orally anticoagulated patients is rendered very difficult by wide inter- and inpatient variability. Important influential factors are age, consumption of foodstuffs containing vitamin K, comorbidities, acute diseases, comedication, factors affecting the intestinal flora and duration of treatment. Very recently it has been realised that genetic factors play an essential role.*
- *High coumarin sensitivity is defined as well controlled OAC at a low coumarin dose. CYP2C9*3 polymorphism is responsible for limited metabolism of warfarin and acenocoumarol, which is why patients with this genotype usually need lower coumarin doses. They are also prone to overanticoagulation and bleeding com-*

Einleitung

Die orale Antikoagulation (oAK) wird zur Prophylaxe und Therapie venöser und arterieller Thrombosen verwendet. Seit den 1960er Jahren werden Cumarine wie Marcoumar® (Phenprocoumon), Sintrom® (Acenocoumarol) und Coumadin® (Warfarin) eingesetzt. Bei uns hat sich vor allem Marcoumar® durchgesetzt. Es erlaubt stabilere Spiegel aufgrund der längeren Halbwertszeit, besonders bei länger anhaltenden Indikationen. Infolge der grossen Inter- und Intrapatientenvariabilität ist bei Therapiebeginn eine engmaschige Überwachung der Wirkung mittels INR (International Normalized Ratio) wichtig. Kontrollen sind nötig wegen des engen therapeutischen Fensters und des damit verbundenen Risikos für Blutungen und/oder erneute Thrombosen. Diese negativen Ereignisse treten vor allem in den ersten Wochen bis Monaten nach Einleitung einer oAK auf. Neben der Morbidität und Mortalität fallen auch die hohen Kosten ins Gewicht. Infolgedessen ist es wesentlich, die verschiedenen Einflussfaktoren wie Einnahme von Vitamin-K-haltigen Nahrungsmitteln, Komorbiditäten, akute Erkrankungen, Komedikationen, die Darmflora beeinflussende Faktoren und die Therapiedauer zu kennen. In jüngster Zeit wurde evident, dass auch genetische Faktoren eine wesentliche Rolle spielen können, insbesondere Polymorphismen in den Genen *VKORC1* und *CYP2C9*.

Hinzu kommt, dass in 40% der Fälle die Einflussfaktoren nicht eindeutig identifiziert werden können (Tab. 1 , Abb. 1 )

Wirkungsmechanismus von Vitamin K auf die Hämostase

Das Vitamin K wurde 1929 von Henrik Dam erstmals beschrieben und als Vitamin K bzw. «Koagulations-Vitamin» bezeichnet.

Vitamin K ist der Co-Faktor für die γ -Carboxylierung von Glutamat-Aminosäuren in Vitamin-K-abhängigen Proteinen (Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X, Regulationsproteine C, S und Z sowie weitere). Die Synthese und die Carboxylierung

lications. In the case of polymorphisms in the VKORC1 gene, e.g., in carriers of VKORC1*2 polymorphism, the daily warfarin requirement is likewise low.

- Coumarin resistance is associated with a higher daily coumarin requirement. This is due to other polymorphisms such as homozygous non-VKORC1*2 and wildtype CYP2C9 alleles, or to heterozygous mutations in the VKORC1 gene.
- The safety of orally anticoagulated patients can be ensured by stable INR values within the therapeutic range. This stability can be achieved by targeted administration of low vitamin K doses, although these are not available as such in Switzerland.
- Variability in response to oral anticoagulation is in large part unpredictable, and hence INR monitoring is essential, especially if an additional new drug is prescribed.

Tabelle 1. Auflistung der wichtigsten Einflussfaktoren auf die orale Antikoagulation.

Gruppe	Faktoren
Vitamin-K-haltige Nahrungsmittel	Grünkohl, Spinat, Broccoli, Frühlingszwiebeln, Erbsen, Spargel, Grüntee, Kaffee, Leber, Milch, Käse, fermentierte Sojaprodukte, Kopfsalat
Alter, Komorbidität und akute Erkrankungen	– Zunahme der Sensitivität mit zunehmendem Alter (ältere Patienten brauchen i. d. R. eine kleinere Dosis) – Lebererkrankungen (Leberzirrhose, unklare Transaminasen-Erhöhung) – Kardiovaskuläre Erkrankungen (Herzinsuffizienz) – renale Insuffizienz – akutes Fieber, Diarrhoe
Komedikation	– Hemmer der CYP (z.B. Amiodarone) – Induktoren der CYP (z.B. HMG-CoA-Reduktase- Inhibitor) – Hemmer der intestinalen Vitamin-K-Produktion (Antibiotika wie z.B. Sulfonamide, Metronidazole) – Antimykotikum (Ketoconazol, Fluconazole, Itraconazole usw.)
Pharmakogenetik	v. a. VKORC1- und CYP2C9-Polymorphismen. Asiaten brauchen eine niedrige, Afrikaner eine hohe Cumarindosis

der Gerinnungsfaktoren finden in den Leberparenchymzellen statt. Im Blut binden die carboxylierten Proteine Kalzium. Dies ist für die Bindung an negativ geladenen Phospholipidoberflächen, wie jene von Thrombozyten, notwendig. Die Behandlung mit oralen Antikoagulantien basiert letztlich auf der hepatischen Produktion von unvollständig carboxylierten und decarboxylierten Proteinen mit reduzierter Gerinnungsfähigkeit, daher der Name «protein induced by vitamin K antagonists» (PIVKA).

Die Carboxylierung erfolgt durch das Enzym γ -Glutamyl-Carboxylase, welches ausser dem Propeptid eines Gerinnungsfaktors drei Kofaktoren benötigt: reduziertes Vitamin K₁ (K₁H₂ oder Hydrochinon), CO₂ und O₂. Bei der Reaktion wird K₁H₂ in Vitamin-K₂-Epoxid oxidiert, indem es eines der Sauerstoffatome bindet. Das Epoxid wird durch die Vitamin-K₁-Epoxid-Reduktase (VKOR) in zwei Schritten zuerst in Vitamin-K₁-Chinon und dann in Vitamin K₁H₂ reduziert (Abb. 2 ). Der Wirkungsmechanismus von Cumarinen beruht auf der Inhibition der VKOR durch die Bindung eines Cumarinmoleküls. Dadurch wird die Reduktion von Vitamin-K-Epoxid zu Vitamin-K-Hydrochinon gehemmt. In der Folge kann die Carboxylierung der Vitamin-K-abhängigen Pro-

teine nur verlangsamt stattfinden. Dies führt zu einer verminderten Produktion der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren.

Die Aktivität von VKOR wurde erstmals 1970 beschrieben. Die Klonierung des Gens, welches das Enzym kodiert, wurde 2004 durchgeführt [1]. Das Gen wird als Vitamin-K-Epoxid-Reduktase-Complex 1 (VKORC1) bezeichnet. Mutationen in diesem Gen bewirken zwei klinisch verschiedene erbliche Gerinnungsstörungen: autosomal-rezessiv vererbte Verminderung aller Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (Mutationen hemmen die Recycling des Vitamin K) und autosomal-dominant vererbte Warfarinresistenz (Mutationen hemmen die Bindung von Warfarin an den VKOR-Komplex). Andere Veränderungen in der DNA-Sequenz des VKORC1-Gens haben einen starken Einfluss auf die notwendige Cumarin-/Warfarindosis im Verlauf einer oAK.

Das Vitamin K kann auch durch einen alternativen Weg mit der sogenannten DT-Diaphorase reduziert werden. Allerdings findet dieser Prozess nicht physiologisch statt, sondern nur nach Gabe von hohen Vitamin-K-Dosen bzw. in Fällen einer Cumarinintoxikation.

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Cumarinen

Im Folgenden werden die Pharmakokinetik (Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Exkretion des Medikamentes) und die Pharmakodynamik (Wirksamkeit) der oralen Antikoagulantien näher beschrieben.

Nach der oralen Einnahme wird das Cumarin an Albumin gebunden. Das freie Cumarin wird von der Leber aufgenommen und durch Cytochrom-P450-Hydroxylasen metabolisiert. Die Cytochrom-P450-Hydroxylasen (CYP) sind eine grosse Gruppe von Enzymen, die exogene Verbindungen hydroxylieren. Die zahlreichen verschiedenen CYP-Enzyme haben sehr unterschiedliche Substratspezifitäten und werden von Genen codiert, die den gleichen Namen tragen wie die von ihnen kodierten Enzyme. Der Abbauprozess bestimmt die Halbwertszeit der verschiedenen Cumarine und damit die Dauer der biologischen Aktivität. Für Warfarin (Coumadin®) beträgt die Halbwertszeit rund 24–58 Stunden, für Acenocoumarol (Sintrom®) rund 1,8–6,6 Stunden, für Phenprocoumon (Marcoumar®) etwa 110–130 Stunden. Cumarine sind ein Gemisch der S- und R-Enantiomere, die eine unterschiedliche dreidimensionale Struktur aufweisen. Diese Strukturunterschiede haben eine unterschiedliche biologische Aktivität und Unterschiede in der Metabolisierbarkeit durch unterschiedliche CYP zur Folge. Die S-Enantiomere weisen gegenüber den R-Enantiomeren einen zirka fünffach höheren antikoagulatorischen Effekt auf und werden hauptsächlich durch das hepatische CYP-450-Isoenzym

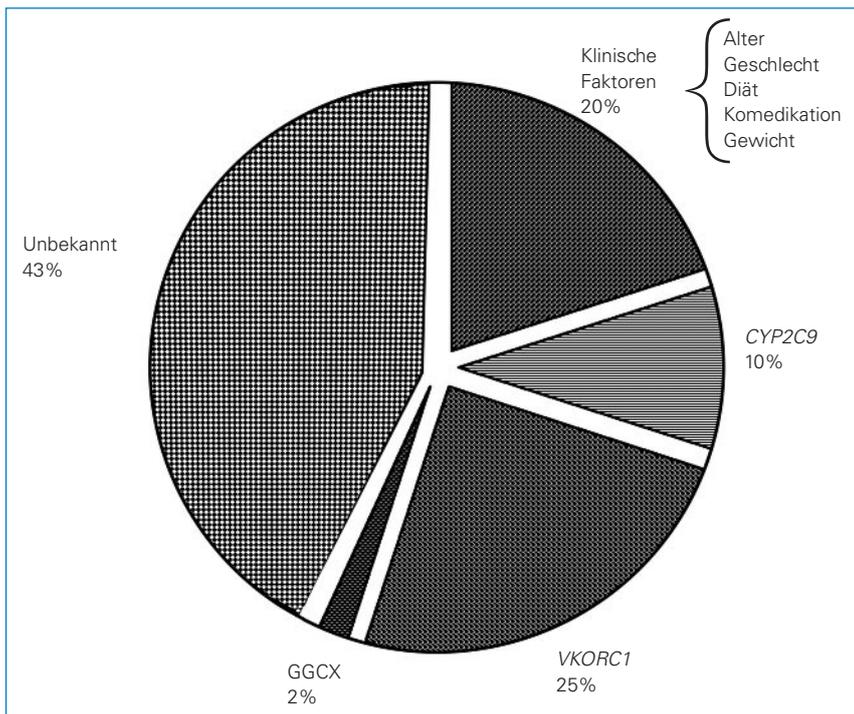


Abbildung 1
Die prozentuale Verteilung der verschiedenen Einflussfaktoren auf die oAK sieht folgendermassen aus: In rund 20% der Fälle sind klinische Faktoren verantwortlich, in weiteren 37% sind Polymorphismen des *CYP2C9* und *VKORC1* sowie der GGX (γ -Glutamyl-Carboxylase) als Ursache zu sehen. In 43% der Fälle allerdings sind die Einflussfaktoren nicht identifizierbar. Gemäss Rettie, et al. (nicht publiziert).

CYP2C9 abgebaut. Für den Abbau von R-Enantiomeren sind andere *CYP* verantwortlich. Der antikoagulatorische Effekt der oralen Antikoagulantien ist darüber hinaus von der Halbwertszeit der Gerinnungsfaktoren abhängig. Die Halbwertszeit des Faktors VII ist mit sechs Stunden die kürzeste, die des Faktors II mit 60 Stunden die längste, die der Faktoren IX und X beträgt 24 bzw. 36 Stunden. Die Auswirkung der globalen Hemmung der Synthese von verschiedenen Faktoren mit verschiedenen Halbwertszeiten ist komplex und erklärt die notwendige Überwachung mit engmaschigen INR-Bestimmungen. Die Qualität der INR-Bestimmung (ausgeführt durch Spitallabor, Praxislabor oder den Patienten) spielt ebenfalls eine Rolle. Auf kritische Faktoren wie Blutentnahme, Technik, Probenmaterial, venöse, kapilläre und apparative Hilfsmittel sei hier nicht eingegangen.

Pharmakogenetische Einflussfaktoren der oAK

Wie oben erwähnt, können verschiedene Einflussfaktoren (Alter, Komorbidität usw.) die therapeutische Dosis der Cumarine bei oral antikoagulierten Patienten beeinflussen. Genetische Faktoren können einen verstärkenden oder hemmenden Einfluss auf die Pharmakokinetik sowie Pharmakodynamik der Cumarine haben. Einerseits beeinflussen Varianten (Allele) des *VKORC1*-Gens das Wirkungsziel der Cumarine (Pharmakodynamik), andererseits beeinflussen Allele des *CYP2C9*-Gens den Abbau eines grossen Teils des Medikamentes (Pharmakokinetik). Wie im Folgenden erläutert, ergibt sich bei Allelen des *VKORC1*-Gens und des *CYP2C9*-Gens mit reduzierter Aktivität eine erniedrigte Cumarindosis (= hohe Cumarinsensitivität). Umgekehrt wird bei *VKORC1*-Allelen mit verminderter Cumarin-Bindungsfähigkeit und *CYP2C9*-Allelen mit erhöhter enzymatischer Aktivität (= Cumarinresistenz) eine erhöhte Dosis nötig.

Hohe **Cumarinsensitivität** wird als eine gut eingestellte oAK unter niedriger Cumarindosis definiert. Von den beschriebenen zahlreichen verschiedenen *CYP*-Genen und dem *VKORC1*-Gen sind unterschiedliche Sequenzvarianten (Polymorphismen) beschrieben worden. Im *CYP2C9*-Gen sind bisher 30 verschiedene Polymorphismen bekannt, die für 30 unterschiedliche Aminosäuresequenzen (Allele) dieses Enzyms codieren [2]. Die Allele werden mit *CYP2C9*2* bis *CYP2C9*30* bezeichnet. Einige dieser Allele haben eine eingeschränkte Enzymaktivität im Vergleich zum Wildtyp-Allel *CYP2C9*1*. *CYP2C9*2* und *CYP2C9*3* sind Punktmutationen in der Aminosäureposition 144 bzw. 359. Die Allele weisen eine restliche Enzymaktivität von 12% (*CYP2C9*2*) und 5% (*CYP2C9*3*) auf und haben einen verringerten Abbau von Warfarin und Acenocoumarol zur Folge. Die Allele sind in europä-

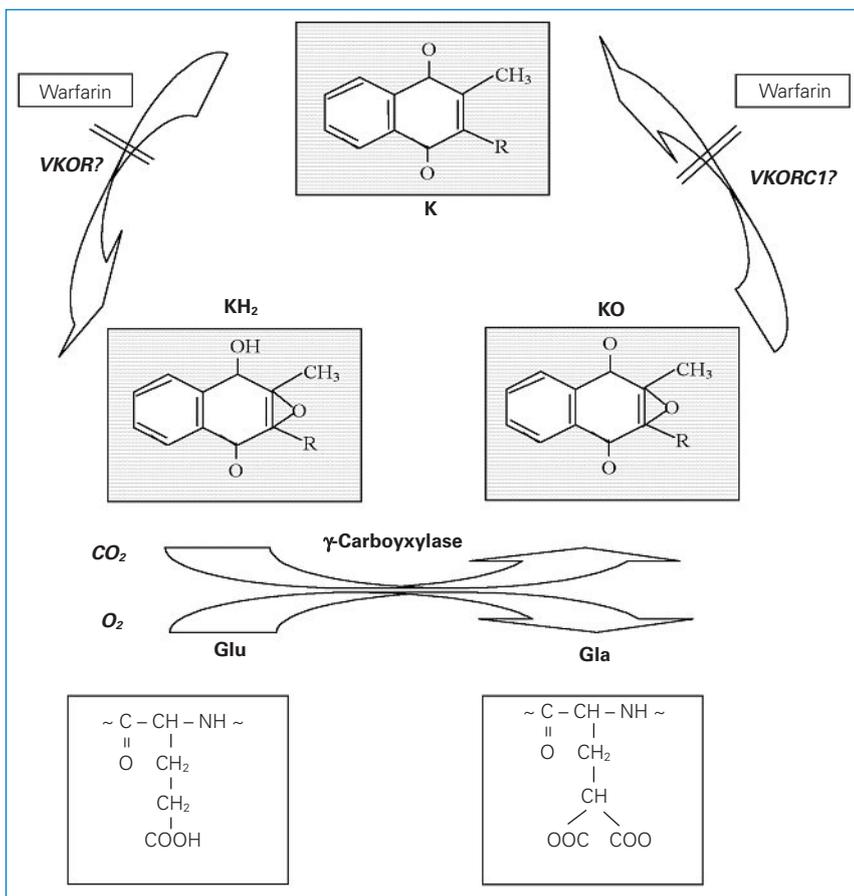


Abbildung 2
Schematische Darstellung des Vitamin-K-Zyklus.

Tabelle 2. Dosierung von Warfarin gemäss Cytochrom-P450-Genotypus (nach Taube [3]).

Polymorphismus	Patientenanteil (%)	Dosis (mg p.o.p.d.)
*1*1 Wildtyp	70	5,0
*1*2 heterozygot	19	4,3
*1*3 heterozygot	9	4,1
*2*3 Compound-heterozygot	1	3,0
*2*2 homozygot	0,5	3,0

Tabelle 3. Dosierung von Warfarin gemäss VKORC1-Genotypus (nach Rieder [5]).

Haplotyp	Dosis (mg p.o.p.d.)
Gruppe A/A	2,7 ± 0,2
Gruppe A/B	4,9 ± 0,2
Gruppe B/B	6,2 ± 0,3

ischstämmigen (sog. kaukasischen) Populationen häufig (*CYP2C9**2 bis zu 20%, *CYP2C9**3 bis zu 10%). Wie oben beschrieben, werden S-Warfarin und S-Acenocoumarol hauptsächlich über den Weg des *CYP2C9*-Stoffwechsels abgebaut, weshalb Mutationen in diesem Gen zu erheblichen Veränderungen der Pharmakokinetik dieser beiden Cumarine führen können. Die therapeutischen Konsequenzen ergeben sich darüber hinaus aus der erwähnten ca. 5fach erhöhten therapeutischen Wirksamkeit der beiden S-Enantiomere. Für Phenprocoumon sind diese vererbten Unterschiede von untergeordneter Bedeutung, da *CYP2C9* beim Metabolismus dieses Medikaments nur eine begrenzte Rolle spielt.

Taube et al. [3] haben in insgesamt 561 Patienten die verschiedenen Polymorphismen des *CYP2C9* untersucht und festgestellt, dass je nach *CYP2C9*-Genotyp (Kombination von zwei verschiedenen oder identischen *CYP2C9*-Allelen) die notwendige Warfarindosis unterschiedlich war (Tab. 2). Die therapeutische Dosis der Gerinnungsinhibitoren wird schneller erreicht, und die Homozygotie für dieses Allel korreliert mit einer beobachteten niedrigeren Dosis (i. d. R. zwischen 1,5 mg oder weniger p.o.p.d.). Zudem neigen die Patienten zu Überantikoagulation und Blutungskomplikationen [4]. Bei Patienten unter Langzeit-Antikoagulation zeigte die Studie, dass der Genotyp nichts über die Stabilität des INR voraussagen konnte.

Genetische Variationen im *VKORC1*-Gen können ebenfalls das Ansprechen auf Cumarine beeinflussen. Rieder et al. [5] haben eine retrospektive Studie bei 186 Patienten unter Langzeit-Antikoagulation durchgeführt, bei denen verschiedene Polymorphismen im *VKORC1*-Gen untersucht wurden. Die Allele von Polymorphismen, die innerhalb oder in der Nähe eines Gens liegen, werden gemeinsam über viele Generationen vererbt. Gemeinsam auf einem DNA-Strang vererbte Gruppen von Allelen vieler Polymorphismen heissen Haplotypen. In Populationsstudien wird in der Regel festgestellt, dass die Allele von zahlreichen nebeneinander liegenden Polymorphismen in wenigen

unterschiedlichen Haplotypen gemeinsam vererbt werden. Die Beschreibung von Haplotypen ist eine biologisch vorgegebene Möglichkeit, den Zusammenhang zwischen genetischer Variabilität und klinischem Erscheinungsbild übersichtlich darzustellen. In der obgenannten Publikation werden zwei Gruppen von Haplotypen (A und non-A bzw. B) beschrieben und nach einer Korrelation mit der empirisch bestimmten therapeutischen Warfarindosis gesucht. Die Warfarindosis, besonders die Erhaltungsdosis, weist je nach Haplotypgruppe signifikante Unterschiede auf (Tab. 3).

Die *VKORC1*-Haplotypen konnten alleine rund 25% der Dosisstreuung in den Gruppen erklären. Es gibt experimentelle Hinweise, dass der biologische Effekt der Haplotypengruppe A von einem Polymorphismus bestimmt wird, der die Menge der RNA des *VKORC1*-Gens beeinflusst. Bei Haplotypen A wird 30–50% weniger RNA des *VKORC1*-Gens und damit entsprechend weniger *VKORC1*-Protein gebildet. Dadurch lässt sich erklären, warum bei diesem Genotyp eine geringere Menge Warfarin ausreicht, um die enzymatische Aktivität von *VKORC1* zu beeinflussen und einen therapeutischen Effekt zu erzielen. Das Allel, das den beschriebenen Effekt auf die Expression des *VKORC1*-Gens erzielt, wird *VKORC1**2 genannt. Populationen asiatischer Herkunft tragen überwiegend Haplotypen der Gruppe A. Das bietet eine biologische Erklärung für die seit langem bekannte niedrigere klinisch effektive Warfarindosis in diesen Bevölkerungsgruppen. Umgekehrt erklärt das häufigere Vorliegen von Haplotypen der Gruppe B bei afrikanischstämmigen Bevölkerungsgruppen die in diesen Populationen oft höhere notwendige Warfarindosis.

Schwarz et al. [4] haben den Einfluss von genetischen Faktoren auf das Ansprechen auf Warfarin bei Therapiebeginn untersucht. Hier handelt es sich um eine der wenigen bisher vorliegenden prospektiven Studien zu diesem Thema. Die oben beschriebenen Genotypen des *CYP2C9*-Gens und die Haplotypgruppen des *VKORC1*-Gens (A und non-A) wurden bei einem Kollektiv von 297 Patienten geprüft. Ebenfalls miteinbezogen wurden die klinischen Eigenschaften, das Ansprechen auf die Therapie (INR) und das Blutungsrisiko. Dabei haben sie festgestellt, dass das *VKORC1*-Gen einen grösseren Einfluss auf das initiale Therapieansprechen hatte als das *CYP2C9*-Gen und dass das Vorhandensein eines *VKORC1*-A-Haplotyps mit einem schnelleren Ansprechen auf Warfarin assoziiert ist. Eine Assoziation zwischen erhöhtem Blutungsrisiko bei Therapiebeginn und den Polymorphismen konnte ausgeschlossen werden.

Im Fall von Polymorphismen im *VKORC1*-Gen, beispielsweise bei Trägern des *VKORC1**2-Polymorphismus, liegt der Tagesbedarf von Warfarin bei <1 mg p.o.p.d.

Es wäre nun zu erwarten, dass die Kombination beider Polymorphismen mit einem noch geringeren Dosisbedarf an Cumarin einhergeht.

Sconce EA, et al. [6] konnten in einem Kollektiv von 297 Patienten feststellen, dass Patienten mit kombinierten Polymorphismen (homozygoten *VKORC1**2 und *CYP2C9**3) einen Tagesbedarf zwischen 0,5 und 1,0 mg p.o.p.d haben.

In der Literatur wurden andere seltene Mutationen beschrieben, welche für eine Coumarinsensitivität verantwortlich sind, nämlich die Ala-10Thr- und die Ala-10Val-Mutationen im Propeptid-Segment des Faktors IX. Diese sind kürzlich auch für die Schweizer Bevölkerung beschrieben worden [7]. Als **Coumarinresistenz** wird der Zustand bezeichnet, der mit einem höheren Coumarintagesbedarf vergesellschaftet ist. Verantwortlich sind hier Polymorphismen, wie das homozygote Vorliegen von Nicht-*VKORC1**2- und Wildtyp-*CYP2C9*-Allelen oder heterozygote Mutationen im *VKORC1*-Gen [4].

Ausblick

Faktoren wie Alter, Komorbidität, Komedikation, Gewicht, Raucherstatus und die Einnahme von Vitamin-K-haltigen Nahrungsmitteln beeinflussen die oAK. Auch die genetisch bedingten Faktoren sind, wie oben erwähnt, zu berücksichtigen. Kosten und Nutzen einer solchen Diagnostik müssen jedoch abgewogen werden. Bisher sind nur wenige randomisierte Studien durchgeführt worden, die den Nutzen einer solchen Untersuchung zeigen konnten. Zurzeit wird der Test nur von wenigen spezialisierten Zentren angeboten, deshalb ist dieser zumindest in der Schweiz auch nur beschränkt erhältlich.

Damit das Risiko einer Rethrombose oder einer Blutung vermindert werden kann, sollten alle zur Verfügung stehenden Mittel zum Einsatz kommen. Bisher sind verschiedene Dosisalgorithmen entwickelt worden, die neben den bekannten Faktoren (Alter, Geschlecht, Gewicht, aktueller und angestrebter INR, Komedikation) auch die *VKORC1*- und *CYP2C9*-Genpolymorphismen für die Ermittlung der nötigen Warfarindosis berücksichtigen (<http://www.warfarindosing.org/Source/Home.aspx>).

Es ist bekannt, dass die Einnahme von Vitamin K über die Nahrung ebenfalls Einfluss auf die Stabilität der oAK hat. Schurgers LJ, et al. haben 12 gesunde Probanden untersucht, die während 13 Wochen Acenocoumarol eingenommen haben. Sie stellten fest, dass die Gabe einer niedrigen Dosis von Vitamin K₁ (100 µg p.o. täglich) die oAK nicht beeinträchtigt. Sconce et al. [8] haben diese Beobachtung in einer Case-Control-Studie überprüft. Sie verglichen 26 oral antikoagulierte Patienten mit stabilem und nichtstabilem INR. Dabei stellten sie fest, dass diejenigen mit instabilem INR weniger Vitamin-K-haltige Nahrungsmittel aufnahmen als solche mit stabilem INR. Mit der Hypothese, dass durch die Vitamin-K-Gabe stabilere Verläufe der INR-Werte bei Patienten un-

ter oAK erzielt werden konnten, haben sie später ein Patientenkollektiv von 70 Teilnehmern in einer randomisierten Doppelblind-Studie untersucht. Die Patienten, welche regelmässig 150 µg p.o.p.d. Vitamin K eingenommen hatten, zeigten stabilere INR-Werte. Man kann daraus schliessen, dass diese eigentlich einfache und günstige Massnahme die Sicherheit von oral antikoagulierten Patienten erhöhen, d.h. das Risiko einer schwerwiegenden Blutung reduzieren kann. Leider ist eine galenische Form mit solch niedriger Vitamin-K-Dosierung in der Schweiz nicht erhältlich.

Es stellt sich nun die Frage, wann und bei wem genetische Abklärungen durchgeführt werden sollten. Ob hier eine Risikostratifizierung der Patienten, welche Coumarine einnehmen müssen, sinnvoll ist, konnte bisher noch nicht gezeigt werden. Allerdings könnten genetische Untersuchungen bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren in Erwägung gezogen werden, obschon hierfür bisher keine klinischen Evidenzen vorliegen.

Die Frage, welche Risikofaktoren in welchem Masse entscheidend sind, können wir zum heutigen Zeitpunkt noch nicht beantworten. Die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA (Federal Food and Drug Administration) hat im Jahre 2007 verlangt, dass in der Information zu einem Coumarin-Medikament der bedeutende Einfluss der *VKORC1*- und *CYP2C9*-Genpolymorphismen beschrieben wird [9]. Eine kürzlich erschienene Studie hat gezeigt, dass es im *VKORC1*-Gen in Abhängigkeit von der untersuchten Population noch weitere Polymorphismen gibt, die Warfarinsensitivität bzw. -resistenz beeinflussen. Die Konzentration auf die bisher hauptsächlich untersuchten *VKORC1*- und *CYP2C9*-Genpolymorphismen würde demnach in manchen Fällen wichtige Faktoren übersehen. In den soeben erschienen Richtlinien des American College of Chest Physicians wird deshalb zurzeit noch davon abgesehen, die Genotypisierung bei der oAK zu empfehlen [10]. Es ist daher im Moment noch der Erfahrung des/der behandelnden Arztes/Ärztin überlassen, wann diese Untersuchungen veranlasst werden sollten. Sobald neue Erkenntnisse und Studien vorliegen, können diese Richtlinien befolgt werden.

Sicher ist die Gabe von kleinen Vitamin-K-Dosen (100 bis max. 150 µg p.o.p.d) eine einfache und kostengünstige zusätzliche Massnahme, welche die Sicherheit der oral antikoagulierten Patienten erhöht. Wie bereits erwähnt, sind solche kleine Dosen in der Schweiz jedoch nicht erhältlich.

Danksagung

Unser besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. B. Lauterburg, Institut für Klinische Pharmakologie, Universität Bern, für das Review und die wertvollen Anregungen zu dieser Publikation.

Literatur

- 1 Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, Conzelmann E, Hörtnagel K, Pelz HJ, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature*. 2004;427:537–41.
- 2 Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med*. 2005;352:2211–21.
- 3 Taube J, Halsall D, Baglin T. Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment. *Blood*. 2000;96:1816–9.
- 4 Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, Li C, Dudek SM, Frye-Anderson A, et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med*. 2008;358(10):999–1008.
- 5 Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2285–93.
- 6 Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, Avery P, Monkhouse L, King BP, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood*. 2005;106:2329–33.
- 7 Ulrich S, Brand B, Speich R, Oldenburg J, Asmis L. Congenital hypersensitivity to vitamin K antagonists due to FIX propeptide mutation at locus -10: a (not so) rare cause of bleeding under oral anticoagulant therapy in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2008;138(7–8):100–7.
- 8 Sconce E, Khan T, Mason J, Noble F, Wynne H, Kamali F. Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. *Thromb Haemost*. 2005;93(5):872–5.
- 9 <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/009218s105lblv2.pdf>
- 10 Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther MM, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:160S–98S.

Korrespondenz:

Prof. Andreas R. Huber
Chefarzt
Zentrum für Labormedizin
Kantonsspital Aarau
Tellstrasse
CH-5001 Aarau
andreas.huber@ksa.ch