



Laborarztpraxis

am Universitätsklinikum Rostock

Laborinformation 01/2009

VKORC1*2

Der Einzel-Nukleotid-Polymorphismus der Vitamin-K-Epoxidreduktase und pharmakogenetisch basierte Cumarintherapie

Die Therapie mit Cumarinderivaten zur Prävention des Myokardinfarktes, der Venenthrombose und des Schlaganfalls geht mit einem zweifach erhöhten Risiko für Hämorrhagien einher, besonders zu Beginn der Therapie. Mit Hilfe der Genotypisierung des Single Nucleotide Polymorphism (SNP) G1639A (auch bezeichnet als VKOR 3673, Haplotyp A oder Haplotyp *2) im Promotorbereich des Gens Vitamin-K-Epoxide Reductase Complex subunit 1 (VKORC1) besteht die Möglichkeit, Anlageträger zu identifizieren, die durch eine Cumarinresistenz auffallen. Es wird angenommen, dass sich mit dieser genetischen Prädisposition 24% der Cumarinresistenzen erklären lassen. Die genetische Prädisposition bedingt eine Verminderung des Enzyms Vitamin-K-Epoxid-Reduktase (Zielmolekül der Cumarine), welche zu einer inadäquaten Reduktion des Vitamin-K-Epoxids zu Vitamin-K- Hydrochinon führt. Dieses ist das Substrat für die Vitamin-K abhängige Carboxylase, das die, Carboxyglutaminsäure für die Synthese der Gerinnungsfaktoren X, IX, VII und II bereitstellt.

Retrospektive Untersuchungen haben gezeigt, dass Patienten mit dem VKORC1*2 Haplotyp unter oraler Antikoagulation mit Cumarinen deutlich niedrigere Dosen des Antikoagulanz als Nichtanlageträger bekamen (28% weniger pro VKORC1*2-Allel) und dass der Patientenanteil aus der Gruppe mit VKORC1*2, der außerhalb des therapeutischen Intervalls der INR lag, deutlich größer war als in der Gruppe der Nichtanlageträger.

Daneben existieren weitere SNP's im Gen VKORC1 (z.B. 6853 G>C, 1173 C>T) und im Gen für Cytochrom P450 (CYP2C9*2, CYP2C9*3), deren Korrelation mit der täglich verabreichten Cumarindosis in kaukasischen Populationen bereits gezeigt werden konnte. Aus der Summe dieser genetischen Prädispositionen und weiteren Faktoren, wie Rauchen, Körpergröße und Körperoberfläche versucht man derzeit, Algorithmen für die individuelle Startdosis von Cumarinderivaten abzuleiten.

Indikation: Bei Verdacht auf Cumarinresistenz, individuelle Dosisanpassung der oralen Antikoagulation

Material: 500 µl EDTA-Blut

Literatur (Auswahl):

Gage B F: Pharmacogenetics-Based Coumarin Therapy. Hematology 2006; Am Soc Hematol Educ Program Book: 467-473

Montes R, Ruiz de Gaona E, Martinez-Gonzales MA et al.: The c.-1639G>A polymorphism of the VKORC1 gene is a major determinant of the response to acenocoumarol in anticoagulated patients. Br J Haematol 2006; 133:183-187

Geisen C, Watzka M, Sittlinger K et al. VKORC1 haplotypes and their impact on the inter-individual and inter-ethnic variability of oral anticoagulation. Thromb Haemost. 2005; 94: 773-779

www.WarfarinDosing.org