

**Diagnostische Information Februar 2009****Marcumar® und Coumadin® - Abhängigkeit der Dosierung vom Genotyp**

Die benötigte Dosis von oralen Antikoagulanzen wie Phenprocoumon (Marcumar®) oder Warfarin (Coumadin®) ist individuell stark unterschiedlich. So haben das Alter, Geschlecht, Body Mass Index und Ernährung einen Einfluss auf die Dosis. Etwa 50 % der Unterschiede sind genetisch bedingt.

**VKORC1-Mutation:**

Die Antikoagulanzen hemmen die Vitamin K-Reduktase (Vitamin K-Reduktasekomplex Subunit 1; VKORC1) und verhindern damit das Recycling von Vitamin K in der Leber. Unter Therapie entstehen inaktive Vitamin K-abhängige Gerinnungsfaktoren. Für das VKORC1-Gen ist ein sehr häufiger Polymorphismus beschrieben (1173C>T; Allelfrequenz 40% in der kaukasischen Population), der mit einer verringerten Aktivität einhergeht. Da bei der Konstellation VKORC1 1173T weniger Vitamin K zur Verfügung steht, wird auch eine geringere Menge an Antikoagulanzen benötigt. So benötigen homozygote Träger (1173TT) nur ungefähr die halbe Dosis an Phenprocoumon oder Warfarin wie Patienten mit dem Genotyp 1173CC.

**Cytochrom P450 2C9:**

Der Abbau der Antikoagulanzen erfolgt hauptsächlich durch das Cytochrom P450 2C9 (CYP2C9). In der kaukasischen Bevölkerung gibt es 2 Allele des CYP2C9 Gens, die für eine geringere CYP2C9-Aktivität verantwortlich sind (CYP2C9\*2 und \*3). Etwa 40 % der kaukasischen Bevölkerung besitzen entweder eine oder zwei dieser Enzymvarianten. Das Wildtyp-Allel (volle Funktionalität) wird mit \*1 bezeichnet. Patienten mit defektem CYP2C9 benötigen aufgrund des langsameren Abbaus eine geringere Dosis des Medikaments. Da CYP2C9 beim Abbau von Warfarin einen höheren Anteil hat als beim Abbau von Phenprocoumon, ist der Effekt der \*2-\*3-Allele bei Warfarin stärker ausgeprägt.

**Marcumar® - Erhaltungsdosis in Tabletten (je 3 mg Phenprocoumon) pro Woche\*:**

VKORC1 CYP2C9	C/C	C/T	T/T
*1/*1	7	5	3,5
*1/*2	6	4,5	3
*1/*3	5,5	4,5	3
*2/*2	5	3,5	2,5
*2/*3	4,5	3,5	2,5
*3/*3	4,5	3,5	2,5

**Coumadin® - Erhaltungsdosis in Tabletten (je 5 mg Warfarin) pro Woche\*:**

VKORC1 CYP2C9	C/C	C/T	T/T
*1/*1	9,5	7	4
*1/*2	8	5,5	3,5
*1/*3	6,5	4,5	2,5
*2/*2	6,5	4,5	2,5
*2/*3	4,5	3,5	2
*3/*3	3	2	1,5

\*nach Stehle et al. (2008). Die Genotypisierung kann die Überprüfung des Dosierungserfolgs mit Hilfe der Prothrombinzeit nicht ersetzen.

**Methode:** real-time PCR mit Schmelzpunktsbestimmung genotypspezifischer Sonden

**Material:** Abstrich von der Wangenschleimhaut ohne Transportmedium oder 3 ml EDTA-Blut

**Anforderung:** Marcumar/Warfarin-Dosierung (Gentest) VKORC1, CYP2C9\*2/\*3 auf Überweisungsformular Muster 06 (gelber Schein)

**Literatur:** Stehle et al. (2008) Clin Pharmacokinet 47:565-594

**Für Rückfragen:** PD Dr. S. Kösel, Durchwahl 089/450 917-469  
Dr. S. Burggraf, Durchwahl 089/450 917-463