

Aus der Abteilung Allgemeinmedizin  
(Prof. Dr. med. M. M. Kochen, MPH, FRCGP)  
im Zentrum Innere Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Genetische Marker bei hausärztlichen Patienten mit oraler  
Antikoagulation**

INAUGURAL - DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät  
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Stephan Hess**

aus

Braunschweig

Göttingen 2004

**D e k a n:**                    **Prof. Dr. med. M. Droese**

**I. Berichterstatter:**     **Prof. Dr. med. M. M. Kochen, MPH, FRCGP**

**II. Berichterstatter/in:** **Prof. Dr. H. Bickeböller**

**III. Berichterstatter/in:**

**Tag der mündlichen Prüfung: 02. Juni 2004**

## **Inhalt**

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>Stand der Forschung</b>	<b>2</b>
<b>2.1.</b>	<b>Klinische Pharmakologie der Cumarinderivate</b>	<b>2</b>
2.1.1.	Cumarinderivate	2
2.1.2.	Wirkungsmechanismus	2
2.1.3.	Pharmakokinetik	3
2.1.4.	Arzneimittelinteraktionen	4
<b>2.2.</b>	<b>Therapie mit Cumarinderivaten</b>	<b>5</b>
2.2.1.	Nationale Unterschiede	5
2.2.2.	Indikationen und Kontraindikationen einer oralen Antikoagulation	5
2.2.3.	Blutungsrisiko	6
<b>2.3.</b>	<b>Ansätze zur Optimierung der Therapiesicherheit</b>	<b>6</b>
<b>2.4.</b>	<b>Pharmakogenetik</b>	<b>8</b>
2.4.1.	Definition	8
2.4.2.	Pharmakogenetik der oralen Antikoagulanzen	8
2.4.2.1.	Das Cytochrom-P450-System und dessen genetische Varianten	8
2.4.2.2.	Bedeutung von CYP2C9 für die orale Antikoagulation	9
<b>3.</b>	<b>Fragestellung und Ziel</b>	<b>11</b>
<b>4.</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>12</b>
<b>4.1.</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>12</b>
<b>4.2.</b>	<b>Praxen und Patienten</b>	<b>12</b>
<b>4.3.</b>	<b>Dokumentationsbogen</b>	<b>13</b>
<b>4.4.</b>	<b>Blutproben</b>	<b>14</b>
<b>4.5.</b>	<b>Durchführung der Untersuchung</b>	<b>15</b>
<b>4.6.</b>	<b>Datenanalyse</b>	<b>15</b>
<b>4.7.</b>	<b>Datenschutz und Genehmigung durch die Ethik-Kommission</b>	<b>17</b>

<b>5.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>18</b>
<b>5.1.</b>	<b>Teilnahme</b>	<b>18</b>
5.1.1.	Ärzte	18
5.1.2.	Patienten	18
<b>5.2.</b>	<b>Phenprocoumonverbrauch</b>	<b>22</b>
<b>5.3.</b>	<b>Arzneimittelunverträglichkeiten</b>	<b>23</b>
<b>5.4.</b>	<b>Blutungskomplikationen</b>	<b>25</b>
5.4.1.	Häufigkeit von Blutungen	25
5.4.2.	Blutungen pro Genotyp	26
5.4.3.	Multivariate Analyse von Prädiktoren einer Blutung	27
5.4.4.	Diagnostischer Wert der Genotypisierung	27
<b>6.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>29</b>
<b>6.1.</b>	<b>Diskussion der Methodik</b>	<b>29</b>
6.1.1.	Studiendesign und Teilnehmer	29
6.1.2.	Datenerhebung	30
<b>6.2.</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse</b>	<b>32</b>
6.2.1.	Chronische Begleiterkrankungen und Begleitmedikation	32
6.2.2.	Genotypen	33
6.2.3.	Phenprocoumonverbrauch im Verhältnis zum Genotyp	33
6.2.4.	Arzneimittelunverträglichkeitsreaktionen im Verhältnis zum Genotyp	34
6.2.5.	Blutungskomplikationen	34
6.2.6.	Blutungskomplikationen im Verhältnis zum Genotyp	35
6.2.7.	Sinn eines Screenings	36
<b>6.3.</b>	<b>Schlussfolgerung</b>	<b>38</b>
<b>7.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>39</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>41</b>
<b>9.</b>	<b>Anhang</b>	<b>55</b>

<b>Anhang 1: Anschreiben</b>	<b>56</b>
<b>Anhang 2: Antwortschreiben</b>	<b>57</b>
<b>Anhang 3: Dokumentationsbogen</b>	<b>58</b>
<b>Anhang 4: Patientenliste</b>	<b>59</b>
<b>Anhang 5: Patienteninformation</b>	<b>60</b>
<b>Anhang 6: Begleitmedikation</b>	<b>61</b>

## 1. Einleitung

Cumarinderivate werden aufgrund ihrer gerinnungshemmenden Wirkung zur Langzeitprophylaxe von arteriellen oder venösen Thromben eingesetzt. Die größte Schwierigkeit in der Therapie mit Antikoagulanzen liegt darin, die optimale Dosierung zu finden und Blutungskomplikationen zu vermeiden. Wird eine zu geringe Dosis gewählt, besteht keine ausreichende Wirkung im Sinne der Indikation; ist die Dosierung zu hoch gewählt, droht eine zu starke Herabsetzung des Gerinnungssystems mit Blutungszwischenfällen. Für den behandelnden Arzt ist es oftmals schwierig, für jeden Patienten die individuell richtige Dosis zu finden.

Ein neuer Ansatz zur Optimierung der Antikoagulationstherapie könnte in der Nutzung von genetischen Informationen liegen. Die Pharmakogenetik untersucht die Unterschiede in der Wirkung von Medikamenten und das Auftreten von Nebenwirkungen in Abhängigkeit von genetischen Variationen. In einer britischen Studie aus dem Jahr 1999 zeigte eine britische Arbeitsgruppe, dass Antikoagulationspatienten in Spezialambulanzen mit varianten Allelen des Cytochrom-P-450-2C9 (CYP2C9) geringere Warfarindosen für eine ausreichende Antikoagulation benötigten als Patienten mit Wildtypallelen (Aithal et al. 1999). Die Patienten mit niedrigeren Dosierungen wiesen zudem ein erhöhtes Risiko für Blutungszwischenfälle auf. In Deutschland wird hauptsächlich Phenprocoumon zur oralen Antikoagulation eingesetzt, und die Therapie wird, anders als in Großbritannien, von Hausärzten überwacht.

Mit der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob die Ergebnisse der britischen Arbeit von Aithal und Kollegen auf deutsche Verhältnisse „übertragbar“ sind, d. h. ob genetische Varianten des CYP2C9 auch bei Phenprocoumonpatienten eine Auswirkung auf Blutungskomplikationen und den Antikoagulationsbedarf haben. Ein weiteres Ziel war es zu untersuchen, ob eine genetische Diagnostik varianter Allele (Screening) im Rahmen der hausärztlichen Versorgung durchführbar und sinnvoll ist und ob dadurch Patienten mit niedrigerem Dosisbedarf und ggf. erhöhtem Blutungsrisiko bereits vor Therapiebeginn identifiziert werden können.

## **2. Stand der Forschung**

### **2.1. Klinische Pharmakologie der Cumarinderivate**

#### **2.1.1. Cumarinderivate**

Die Wirkung von Cumarinderivaten wurde erstmals 1924 von Schofield beschrieben (Reuter 1995). Er berichtete über eine hämorrhagische Diathese bei Rindern, die nach dem Verzehr von Süßklee auftrat. 1939 entdeckte man das Abbauprodukt 4-Hydroxycumarin (Dicoumarol) als Auslöser der Gerinnungsstörung (Reuter 1995). Die Cumarinderivate werden chemisch klassifiziert in Monocoumarole mit einem 4-Hydroxy-Cumarin-Ringsystem mit Substitution in Stellung 3 und Dicoumarole, die zwei über eine CH-Brücke miteinander verbundene 4-Hydroxy-Cumarin-Ringsysteme besitzen (Loew 2001). Phenprocoumon, Warfarin und Acenocoumarol sind Monocoumarole. Zu den Dicoumarolen gehören Dicoumarol und Tromexan.

Da zur oralen Antikoagulation hauptsächlich Monocoumarole verwendet werden, beziehen sich alle weiteren Ausführungen auf diese Substanzen, sofern nichts anderes angegeben ist. Insbesondere wird auf den in Deutschland überwiegend verwendeten Wirkstoff Phenprocoumon eingegangen.

#### **2.1.2. Wirkungsmechanismus**

Cumarinderivate greifen in der Leber in die Bildung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X ein (Lüllmann et al. 1996; Hirsh 1991). Dies erfordert einen intakten Vitamin-K-Epoxid-Zyklus, der das während der Gerinnungsfaktorsynthese entstehende Vitamin-K-2,3-Epoxid wieder zu Vitamin K reduziert und erneut der Gerinnungsfaktorsynthese zuführt. Cumarinderivate hemmen die Epoxid-Reduktase und damit die Regeneration des Vitamin K, das dann zur Faktorsynthese fehlt (Cuthbert 1999).

### 2.1.3. Pharmakokinetik

Oral aufgenommene Monocoumarole werden im oberen Gastrointestinaltrakt resorbiert und sind bereits eine Stunde nach Aufnahme im Plasma nachweisbar. Phenprocoumon erreicht maximale Plasmaspiegel nach 2,25 Stunden (Haustein und Huller 1994). Gleichzeitige Nahrungsaufnahme kann die Geschwindigkeit, nicht aber das Ausmaß der Resorption von Monocoumarolen vermindern (Wiebke 1988). Die volle Wirkung tritt nach 2-3 Tagen ein, da die vorhandenen Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren im Plasma erst verbraucht werden müssen (Cuthbert 1999; Haustein 1999; Barthels und Poliwoda 1998). Phenprocoumon wird in hohem Maße (ca. 99 %) an Albumin gebunden, wodurch sich ein erhöhtes Risiko für Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten mit starker Plasmaalbuminbindung ergibt (Reuter 1995).

Cumarinderivate werden zu ca. 15% unverändert renal eliminiert, ansonsten in der Leber durch das Isoenzym CYP2C9 des Enzymsystems Cytochrom P-450 (CYP) metabolisiert (Heimark und Trager 1985; He et al. 1999; Loew 1996). Nach Absetzen der Antikoagulanzen ist eine Normalisierung der Gerinnung abhängig von der Halbwertszeit des verwendeten Cumarinderivats, sowie von der Vitamin-K-Zufuhr und individuellen Faktoren, wie Ernährung und Gesundheitszustand des Patienten. Die Wirkdauer von Phenprocoumon beträgt 7-10 Tage, von Warfarin 4-5 Tage und von Acenocoumarol 1-3 Tage. Allerdings gibt es große individuelle Unterschiede in der Abbaugeschwindigkeit (Hirsh et al. 1995). Mögliche Ursachen für die hohe Variabilität des Cumarinmetabolismus sind:

- Zusätzlicher Vitamin-K-Mangel oder veränderte Verfügbarkeit von Vitamin K durch Änderung der Ernährungsgewohnheiten (Barthels und Poliwoda 1998; Bie-salski 1995; Hirsh 1991)
- Krankheiten mit Auswirkung auf die Vitamin-K-Resorption oder Einschränkung der Leberfunktion bzw. Synthese des Prothrombinkomplexes wie z. B. Herzinsuffizienz, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, etc. (Hirsh 1991; Barthels und Poliwoda 1998)
- Alter (in höherem Alter ist der Bedarf geringer, da die Konzentration der Gerinnungsfaktoren und die Albuminkonzentration bei älteren Patienten niedriger sind)



als bei jüngeren Patienten (Gelman und Rumack 1995; Gurwitz et al. 1991; Wynne et al. 1996))

- Arzneimittelinteraktionen (Harder und Thürmann 1996)
- Genetische Varianten (Polymorphismen) des CYP2C9 mit unterschiedlicher metabolischer Aktivität (Aithal et al. 1999).

#### **2.1.4. Arzneimittelinteraktionen**

Während einer Therapie mit Cumarinderivaten kann es durch eine Begleittherapie mit anderen Medikamenten zu einer Abschwächung oder einer Verstärkung der Antikoagulation kommen. Besonders hoch ist das Risiko bei Therapiebeginn mit neuen Medikamenten und beim Absetzen von Arzneien, die lange in Kombination mit Cumarinderivaten eingenommen wurden (Harder und Thürmann 1996). Dabei können folgende Interaktionsmechanismen eine Rolle spielen (Harder und Thürmann 1996; Hirsh 1991):

- Beeinträchtigung der enteralen Absorption (z. B. durch Antibiotika wie Streptomycin, Neomycin; Laxanzien wie Lactulose),
- Beschleunigung der Metabolisierung (Enzyminduktion z. B. durch Barbiturate oder Chemotherapeutika wie Rifampicin),
- Hemmung der Metabolisierung (z. B. durch Thyreostatika, Phenytoin, Allopurinol, CSE-Hemmer),
- Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung (z. B. durch CSE-Hemmer, Cotrimoxazol, Phenylbutazon, Sulfasalazin)
- Verstärkung des Umsatzes der Gerinnungsfaktoren (z. B. durch Thyreoglobulin, Testosteron, Nandrolon).

Die große Interaktionsbreite von Cumarinderivaten mit anderen Arzneimitteln und die Beeinflussung des Wirkstoffspiegels durch Begleiterkrankungen erschweren die Einstellung des Patienten auf Phenprocoumon. Gerade bei älteren Patienten kann dies problematisch sein, da mit steigendem Alter die Inzidenz von chronischen Krankheiten und somit die Anzahl der Begleitmedikamente zunimmt (Schellevis et al. 1994; Veehof et al. 2000; Bardel et al. 2000).

## **2.2. Therapie mit Cumarinderivaten**

### **2.2.1. Nationale Unterschiede**

In den angloamerikanischen Ländern und in Skandinavien setzt man zur oralen Antikoagulation überwiegend Warfarin ein, während in Westeuropa meist Acenocoumarol und in Deutschland fast ausschließlich Phenprocoumon verwendet wird (Murray W 2000; He et al. 1999; Haustein 1999; Thijssen et al. 1988). Im Jahr 2003 lag Marcumar® mit dem Wirkstoff Phenprocoumon in Deutschland in der Verordnungshäufigkeitsrangliste auf Platz 38 mit 1,8 Mio. Verordnungen und einem Umsatz von 33,1 Mio. Euro (Schwabe 2003).

In den Niederlanden oder in Großbritannien werden Antikoagulationspatienten von Zentren oder Spezialambulanzen betreut, die an Krankenhäuser angeschlossen sind (Taube et al. 2000; Aithal et al. 1999; van der Meer et al. 1997; Cannegieter et al. 1995). In Deutschland hingegen überwachen Hausärzte die Behandlung mit Antikoagulanzen, nachdem die Ersteinstellung in der Regel im Krankenhaus erfolgt ist.

### **2.2.2. Indikationen und Kontraindikationen einer oralen Antikoagulation**

Cumarinderivate werden bei einer Vielzahl von Erkrankungen eingesetzt, bei denen eine Hemmung der Blutgerinnung erforderlich ist. Häufige Indikationen sind z. B. Prävention venöser Thromboembolien, systemische Embolien bei Patienten mit prothetischem Herzklappenersatz oder Vorhofflimmern und Prävention von cerebralen ischämischen Insulten und Herzinfarkt (Hirsh 1991; Haustein 1999).

Die Gabe von Antikoagulanzen ist kontraindiziert bei Erkrankungen, die mit einer erhöhten Blutungsneigung oder einem hohen Blutungsrisiko einhergehen (Jaenecke 1996; Kemkes-Matthes 1994):

- Hämorrhagische Diathesen (angeborener Faktorenmangel, Koagulopathien, Thrombopenien und Thrombopathien);
- floride Magen- und Darm-Ulzera;
- schwere Leberfunktionsschäden;
- arterielle Hypertonie (>200/100 mmHg);

- frischer Apoplex bzw. Zustand nach hämorrhagischem Insult;
- Hirnarterienaneurysmen;
- Paraproteinämien;
- Glaskörperblutungen und
- Schwangerschaft (Gefahr einer retroplazentaren Blutung bzw. Embryopathie).

### **2.2.3. Blutungsrisiko**

Das Hauptrisiko einer oralen Antikoagulation mit Cumarinderivaten sind Blutungskomplikationen. Die Häufigkeit variiert in der Literatur von 10 – 17 Blutungen pro 100 Patientenjahre für alle Arten von Blutungen und 2 – 5 schwere Blutungskomplikationen pro 100 Patientenjahre (Hirsh 1991; Fihn et al. 1993; Landefeld und Beyth 1993; Levine et al. 1995; van der Meer et al. 1993, 1996 und 1997; Palareti et al. 1996; Gitter et al. 1995; Hollowell et al. 2003). Intrakranielle Blutungen sind die häufigste tödliche Komplikation einer Antikoagulation (van der Meer et al. 1993). Am Anfang der Therapie, also während der Einstellungs- oder Dosisfindungsphase, besteht ein besonders hohes Risiko für Blutungen. Mit der Dauer einer Langzeitantikoagulation steigt auch das kumulierte Risiko (Levine et al. 1995 und 2001; Gurwitz et al. 1988). Für schwere Blutungskomplikationen konnten folgende Risikofaktoren identifiziert werden (Beyth et al. 1998; Palareti et al. 1996; Van der Meer et al. 1993):

- höheres Lebensalter (über 70 Jahre)
- Anamnese von gastrointestinalen Blutungen
- cerebraler Insult
- Begleiterkrankungen wie Myokardinfarkt, Niereninsuffizienz oder Diabetes mellitus.

### **2.3. Ansätze zur Optimierung der Therapiesicherheit**

In der Vergangenheit wurden viele Versuche unternommen, die Antikoagulationstherapie zu verbessern bzw. sicherer zu machen. Beyth et al. (1998) versuchten Kriterien zu erarbeiten, nach denen man Antikoagulationspatienten in bestimmte Risikogruppen für Blutungskomplikationen einordnen konnte (siehe oben) (Beyth et al.

1998). Mit Hilfe dieses Modells und unter der Hypothese, dass eine engere Überwachung die Sicherheit erhöht, sollten Risikopatienten identifiziert und so der Therapieverlauf von Beginn der Behandlung an besonders sorgfältig überwacht werden. Da das Blutungsrisiko mit der Intensität der oralen Antikoagulation korreliert, versuchte man durch niedrigere Dosierungen und Zielbereiche die Blutungshäufigkeit zu reduzieren, ohne den Nutzen der Therapie einzuschränken (Beyth 2001; Murray W 2000; Kearon et al. 1999; Cannegieter et al. 1995; Saour et al. 1990). Eine „Low-dose“-Therapie mit niedriger Warfarindosis bzw. Ziel-INR 1,5 – 2,0 konnte zwar das Risiko einer Thrombenbildung bei Patienten mit Vorhofflimmern oder einer Beinvenenthrombose im Vergleich zu einer Placebokontrollgruppe vermindern, allerdings bestand auch hier ein erhöhtes Blutungsrisiko (Edvardsson et al. 2003; Ridker et al. 2003). Ein Vergleich der pharmakokinetischen Eigenschaften und der Wechselwirkungen der einzelnen Cumarinderivate zeigte, dass Substanzen mit längerer Halbwertszeit gleichmäßigere Wirkstoffspiegel erzielen als Wirkstoffe mit kürzerer Halbwertszeit (Haustein 1999). In einer deutschen Arbeit, in der die Wechselwirkungen verschiedener Medikamente mit Antikoagulanzen anhand mehrerer Studien ausgewertet wurden, zeigten Harder und Thürmann (1996), dass Phenprocoumon weniger anfällig für Wechselwirkungen ist als Warfarin, woraus die Autoren auf eine höhere Therapiesicherheit schlossen. Um die vielen Fakten, die bei einer Cumarintherapie zu berücksichtigen sind, besser zu überblicken und um die Patienten möglichst optimal und risikoarm einzustellen, wurden Computerprogramme entwickelt, die den behandelnden Arzt bei seinen Entscheidungen unterstützen sollen (Fitzmaurice et al. 1996 und 1998).

Trotz dieser Ansätze, die Therapie mit Cumarinderivaten sicherer zu gestalten, ist es nach wie vor schwer, Patienten optimal einzustellen und Blutungskomplikationen zu vermeiden. Die 1999 erschienene Studie von Aithal et al. wies erstmals auf die Möglichkeit hin, genetische Informationen zur Optimierung einer Therapie mit Cumarinderivaten zu nutzen (Aithal et al. 1999).

## **2.4. Pharmakogenetik**

### **2.4.1. Definition**

Die Pharmakogenetik ist ein Teilgebiet der Pharmakologie, das sich mit der Analyse genetischer Polymorphismen und deren Einfluss auf Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Arzneimitteln befasst. Variante Gene bzw. Allele eines Enzyms können zu Veränderungen im Metabolismus von Wirkstoffen führen. Daraus können Gefahren für eine Arzneimitteltherapie resultieren, wie z. B. Wirkungsverlängerungen, Wirkungsverstärkungen bis hin zu Intoxikationen durch eingeschränkte Metabolisierungsfunktion von Enzymen, aber auch Verstärkung von Arzneimittelinteraktionen oder Abschwächung der Wirkung eines Arzneimittels durch beschleunigten Abbau (Wolf et al. 2000).

Mit Hilfe von Erkenntnissen der Pharmakogenetik kann versucht werden, Arzneimitteltherapien besser und sicherer zu gestalten, indem künftig eine individuelle „Therapie nach Maß“ (in Bezug auf das genetische Muster des jeweiligen Patienten) erstellt wird.

Gerade in der hausärztlichen Versorgung sind viele Anwendungen für Pharmakogenetik denkbar (Emery und Hayflick 2001; Wolf et al. 2000). Es steht jedoch noch nicht endgültig fest, inwieweit man genetische Informationen zur Verbesserung von hausärztlichen Therapien nutzen kann und in welchem Maße genetische Untersuchungen auf Allelpolymorphismen unter den Bedingungen der hausärztlichen Versorgung durchführbar sind (Holtzman und Marteau 2000).

### **2.4.2. Pharmakogenetik der oralen Antikoagulanzen**

#### **2.4.2.1. Das Cytochrom-P450-System und dessen genetische Varianten**

Unter „Cytochrom P450“ versteht man eine Gruppe von Enzymen, die hauptsächlich in der Leber, aber auch in Lunge, Darm, Niere, Haut und der Plazenta zu finden sind. Diese Enzyme sind an der Metabolisierung einer Vielzahl von Arzneimitteln beteiligt,

indem sie ein Atom aus molekularem Sauerstoff auf ihr Substrat übertragen (Rendic und Di Carlo 1997). Phenprocoumon ist ebenso wie Warfarin Substrat des Cytochrom-P450 2C9 (CYP2C9) (Lipp 1999; He et al. 1999). Beide Wirkstoffe haben allerdings aufgrund ihrer molekularen Struktur unterschiedliche Rezeptorbindungseigenschaften am Enzym CYP2C9 (He et al. 1999). Von dem Enzym CYP2C9 sind sechs Alleltypen (CYP2C9 \*1, \*2, \*3, \*4, \*5, \*6) beschrieben (Yasar 2002). Zu den Allelen CYP2C9\*4, \*5 und \*6 gibt es bisher aber kaum Untersuchungen, so dass nur wenig über deren Metabolisierungseigenschaften und Vorkommen in der Bevölkerung bekannt ist (Yasar 2002). Für die Allele CYP2C9\*2 ist in der europäischen Bevölkerung eine Prävalenz von 10-14% und für CYP2C9\*3 eine Prävalenz von 7-10% angegeben (Yasar 2002; Scordo et al. 2001; Yasar et al. 1999).

#### **2.4.2.2. Bedeutung von CYP2C9 für die orale Antikoagulation**

Die genetischen Varianten des Cytochrom-P-450-Systems haben Einfluss auf den Metabolismus von Medikamenten (Lipp 1999). Die genetischen Polymorphismen bewirken eine mehr oder weniger deutliche Verlangsamung des Warfarinabbaus (Rendic und Di Carlo 1997; Kaminsky et al. 1993; Aithal et al. 1999). Träger der Genotypen CYP2C9\*2/\*3 und CYP2C9\*3/\*3 wiesen eine stark verringerte Aktivität des Enzyms auf und können als „langsame Metabolisierer“ bezeichnet werden (Brockmöller et al. 2000; Verstuyft et al. 2003). Sie sind während einer Therapie mit Warfarin besonders für Blutungskomplikationen gefährdet (Ogg et al. 1999; Steward et al. 1997). Bei Patienten mit dem Genotyp CYP2C9\*1/\*3 konnte eine signifikante Abnahme der Substratmetabolisierungsrate beobachtet werden, während bei der Allelkombination CYP2C9\*1/\*2 die Aktivität des Enzyms nicht so stark beeinträchtigt war (Brockmöller et al. 2000). Brockmöller et al. (2000) weisen jedoch darauf hin, dass die funktionelle Klassifikation des CYP2C9 noch nicht vollständig abgeschlossen ist und noch viele Fragen offen sind. Sie konnten außerdem zeigen, dass Polymorphismen des Cytochrom P450 eine entscheidende Rolle bei Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Wirkstoffen spielen, die durch dieses Enzymsystem verstoffwechselt werden (Brockmöller et al. 2000). Aithal et al. (1999) berichteten von einem Zusammenhang zwischen Polymorphismen des CYP2C9 und dem Warfarinverbrauch bei antikoagulierten Patienten. In dieser Arbeit selektierten die Untersucher im Vorfeld der Studie Warfarinpatienten einer britischen

der Studie Warfarinpatienten einer britischen Antikoagulationsambulanz, die weniger als 1,5 mg Warfarin pro Tag verbrauchten. Bei diesen „Niedrigverbrauchern“ wurde der Genotyp bestimmt. Es fiel auf, dass Patienten mit den varianten Allelen CYP2C9\*2 und CYP2C9\*3 zur Antikoagulation geringere Dosen Warfarin benötigten als Patienten mit Homozygotie für den Wildtyp CYP2C9\*1 (Aithal et al. 1999; Furuya et al. 1995). Weiterhin stellten sie fest, dass bei den „Niedrigverbrauchern“ häufiger Probleme während der Einstellungsphase auftraten. Die Patienten mit niedrigem Warfarinverbrauch besaßen zudem im Vergleich zu Patienten mit durchschnittlichem Warfarinverbrauch ein signifikant erhöhtes Risiko für schwere Blutungskomplikationen (Aithal et al. 1999). Die Untersucher gaben allerdings nicht an, ob ein direkter Zusammenhang zwischen den Allelpolymorphismen und einem erhöhten Blutungsrisiko bestand (Aithal et al. 1999). Taube et al. (2000) konnten einen Zusammenhang zwischen niedrigerem Warfarinverbrauch und varianten Allelen des CYP2C9 bestätigen. Margaglione et al. (2000) demonstrierten bei Warfarinpatienten einer italienischen Antikoagulationsambulanz ein dreifach erhöhtes Blutungsrisiko bei Trägern mit variantem CYP2C9-Allel im Vergleich zu Trägern des Wildtyps. Higashi et al. bestätigten, dass Patienten mit einem varianten Allel ein gegenüber Wildtypträgern signifikant erhöhtes Risiko für lebensbedrohliche Blutungskomplikationen haben. Die Autoren gaben ein hazard ratio (HR) von 2,39 (95% KI: 1,18 – 4,86) für lebensgefährdende Blutungszwischenfälle, sowie ein HR von 3,94 (95% KI: 1,29 – 12,06) für ein erhöhtes Blutungsrisiko bei varianten Genotypträgern während der Einstellungsphase auf Warfarin an (Higashi et al. 2002).

### **3. Fragestellung und Ziel**

Mit der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob eine Genotypisierung des CYP2C9 in hausärztlichen Praxen durchführbar und interpretierbar ist. Es sollte überprüft werden, ob bei unselektierten Phenprocoumonpatienten variante Allele des CYP2C9 als „genetische Risikomarker“ für ein erhöhtes Blutungsrisiko und einen geringeren Phenprocoumonverbrauch geeignet sind.

Im positiven Fall könnte ein „genetisches Screening“ vor dem Beginn einer Antikoagulationsbehandlung Risikopatienten identifizieren. Dem behandelnden Arzt wäre durch die Allelbestimmung schon frühzeitig bekannt, ob der Patient über einen normalen oder eingeschränkten Metabolismus von Phenprocoumon verfügt. Bei einer eingeschränkten Abbaugeschwindigkeit könnte die Therapie bereits mit einer niedrigeren Phenprocoumondosis als üblich eingeleitet und hierdurch möglicherweise das Komplikationsrisiko gesenkt werden. Für den weiteren Therapieverlauf könnte der Arzt eine strengere Therapiekontrolle planen, eventuelle Arzneimittelinteraktionen besser berücksichtigen und gegebenenfalls Medikamente, die mit Phenprocoumon um das Enzym CYP2C9 konkurrieren, durch nicht konkurrierende ersetzen.

Die Fragen der Studie lauteten:

- 1. Haben genetische CYP2C9-Varianten einen klinisch relevanten Einfluss auf den Metabolismus von Phenprocoumon?**
- 2. Können anhand von Allelmutationen des CYP2C9 Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko unter einer Phenprocoumontherapie identifiziert werden?**
- 3. Haben Allelmutationen des CYP2C9 eine Vorhersagekraft bezüglich eines geringeren Phenprocoumonverbrauchs?**
- 4. Ist die Bestimmung des CYP2C9 als „Risikomarker“ in der hausärztlichen Praxis durchführbar bzw. umsetzbar?**



## **4. Material und Methoden**

### **4.1. Studiendesign**

Für diese Untersuchung wurde ein Querschnittsdesign gewählt, um zu sehen, ob die Risikomarkierung der Fall-Kontroll-Studie von Aithal und Kollegen auf die Verhältnisse deutscher Allgemeinarztpraxen übertragbar ist (Aithal et al. 1999). Außerdem bot sich eine Querschnittstudie an, da in Deutschland eine andere Versorgungsstruktur als in Großbritannien besteht. Während es in Großbritannien spezielle Zentren für Antikoagulationspatienten gibt, werden diese in Deutschland von Hausärzten betreut, so dass hier nicht ohne weiteres eine ausreichende Anzahl von „Fällen“ für eine Fall-Kontroll-Studie zur Verfügung steht. In unserer Querschnittstudie sollte bei allen Antikoagulationspatienten aus allgemeinärztlichen Praxen und der kardiologischen Ambulanz der Göttinger Universitätsklinik eine CYP2C9-Genotypisierung durchgeführt, sowie eine Anamnese zum bisherigen Therapieverlauf erhoben werden.

### **4.2. Praxen und Patienten**

Für die Studie wurden Fachärzte für Allgemeinmedizin im Stadtgebiet Göttingen sowie lehrbeauftragte Fachärzte für Allgemeinmedizin aus der näheren Umgebung eingeladen. Aufgrund der kurzen Entfernung zum Institut für Humangenetik war so gewährleistet, dass die Proben noch am Tag der Entnahme dort eintrafen und für die Genotypisierung verwertbar waren.

Im Juli 1999 startete die Studie zunächst in der kardiologischen Ambulanz des Zentrums Innere Medizin der Universität Göttingen und in zwei Praxen von Lehrbeauftragten der Abteilung Allgemeinmedizin im näheren Umfeld von Göttingen. Nachdem die Durchführung in der Ambulanz und in den zwei Praxen problemlos war, wurden vom 18.10.1999 bis zum 22.10.1999 alle 23 Lehrärzte im Göttinger Stadtgebiet mit einem Informationsbrief (siehe Anhang 1) angeschrieben. Mittels einer beigefügten Rückantwort (Anhang 2) sollten sie mitteilen, ob sie Interesse an der Teilnahme hätten. Im Zeitraum vom 25.10.1999 bis zum 08.11.1999 erreichten die Abteilung 12 Rückantworten, in denen 8 Praxen ihre Teilnahme an der Studie zusagten und 4

Praxen die Teilnahme ablehnten. Daraufhin wurde mit den Interessenten jeweils ein Termin für ein persönliches Gespräch vereinbart, in dem der Ablauf der Studie näher erläutert wurde und auch die Materialien zur Durchführung der Studie (Patientendokumentationsbogen (Anhang 3), Kodierungsliste für die Arztpraxis (Anhang 4) und Blutentnahmemonovetten) überreicht wurden. Bei den übrigen Praxen, die sich in dem oben angegebenen Zeitraum nicht gemeldet hatten, wurde in der Zeit vom 08.11.1999 bis zum 19.11.1999 nochmals telefonisch nachgefragt, ob sie Interesse hätten, an der Studie teilzunehmen. Hierdurch konnten noch 4 Praxen zur Teilnahme an der Studie gewonnen werden, so dass 12 von den insgesamt 23 angeschriebenen Lehrärzten (52 %) an der Studie teilnahmen.

Die Ärzte sollten alle Patienten ihrer Praxis bzw. der kardiologischen Ambulanz bitten, an der Studie teilzunehmen, die zum Zeitpunkt der Erhebung Phenprocoumon einnahmen. Einschlusskriterien waren Volljährigkeit (Mindestalter 18 Jahre) und die Einnahme eines Präparates mit dem Wirkstoff Phenprocoumon. Die Anzahl der Phenprocoumonpatienten pro Praxis wurde mit Hilfe der Praxis-EDV bestimmt.

Bei den Patienten aus der kardiologischen Ambulanz des Zentrums Innere Medizin handelte es sich um Patienten, die wegen Herzerkrankungen (u.a. Herzrhythmusstörungen, Kardiomyopathien, Z. n. Herzinfarkt oder Herzklappenfehlern bzw. Herzklappenersatz) in regelmäßigen Abständen zu ambulanten Kontrollen in die kardiologische Ambulanz des Klinikums kamen. Während dieser Kontrollen wurden die antikoagulierten Patienten, analog zu den Patienten in den Allgemeinarztpraxen, von den Ambulanzärzten gebeten, an der Studie teilzunehmen.

### **4.3. Dokumentationsbogen**

Jeder Dokumentationsbogen enthielt eine Kodierungsnummer. Diese Nummer kennzeichnete auch die jeweils zugehörige Blutmonovette (matched pairs; einfach verblindet), so dass später eine anonyme und zugleich sichere Zuordnung der Blutprobe zum jeweiligen Dokumentationsbogen gewährleistet war.

Der Dokumentationsbogen (Anhang 3) war als matched-pair-Dokumentationsbogen angelegt. Im oberen Abschnitt sollten die Patienten Auskunft über Alter, Geschlecht, Anzahl der Geschwister und Kinder und ob die Eltern noch leben oder bereits verstorben waren (ggf. Todesursache) geben. Weiterhin wurden Fragen zur Indikation und Dauer der Antikoagulationstherapie, Häufigkeit von INR-Kontrollen und Selbstkontrollen gestellt. In offenen Fragen wurde nach Auftreten, Lokalisation, Zeitpunkt und Schweregrad (harmlos, ernsthaft, lebensbedrohlich) von Blutungen sowie nach Arzneimittelunverträglichkeiten (auch in der direkten Verwandtschaft) gefragt. Im unteren Abschnitt des Dokumentationsbogens sollte der behandelnde Arzt bzw. die Praxisassistentin Indikation und Dauer der Antikoagulationstherapie sowie weitere chronische Krankheiten bzw. Dauermedikamente dokumentieren. Durch dieses Verfahren sollte eine möglichst vollständige Dokumentation gewährleistet werden. Die jeweiligen Phenprocoumondosen der Patienten und die entsprechenden INR-Zielbereiche wurden den Antikoagulationspässen der Patienten oder den Patientenakten der Praxis entnommen.

#### **4.4. Blutproben**

Im Rahmen einer routinemäßigen INR-Kontrolle wurde den Patienten durch die Praxismitarbeiter einmalig 9 ml Blut (EDTA-Monovette) zusätzlich abgenommen. Die Dokumentationsbögen und die zugehörige Monovette wurden mit einer Codierungsnummer beschriftet und durch den Labortransportservice der Praxen oder durch den Doktoranden am Tag der Abnahme in das Institut für Humangenetik geliefert. Die Blutmonovette war nur mit der Codierungsnummer beschriftet und enthielt keine weiteren Patientendaten, die Genotypisierung erfolgte somit verblindet.

Im Institut für Humangenetik wurde die DNA aus den Blutproben mit einer Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) extrahiert und die CYP2C9 Allele nach der von Stubbins et al. beschriebenen Prozedur typisiert (Stubbins et al. 1996; Daly et al. 1996). Das CYP2C9\*2 Allel wurden mit der Endonuklease Avall bestimmt, und zur Identifizierung des Allels CYP2C9\*3 wurde die Endonuklease Nsil verwendet (Wang et al. 1995). Proben, bei denen die Restriktionsfragmentlängen-Polymorphismen (RFLPs) nicht eindeutig waren, wurden doppelt überprüft.

#### **4.5. Durchführung der Untersuchung**

Die Studie fand von Juli 1999 bis Juli 2000 statt. Die Patienten wurden von den Ärzten angesprochen und zur Teilnahme an der Studie eingeladen, wenn sie zu einer Routinekontrolle die Praxis aufsuchten.

Die Dokumentationsbögen wurden von den Patienten und den Ärzten bzw. dem Praxispersonal ausgefüllt. In den Fällen, in denen die Patienten z. B. aus Alters- oder Krankheitsgründen den Dokumentationsbogen nicht selbst ausfüllen konnten, wurden sie vom Arzt, dem Praxispersonal oder dem Doktoranden der Abteilung Allgemeinmedizin unterstützt. In Praxen, in denen die Dokumentation einen nicht zu bewältigenden Mehraufwand für den Arzt bzw. das Praxispersonal darstellte, wurden die Patientendaten in Zusammenarbeit mit dem Doktoranden aus der Abteilung für Allgemeinmedizin erfasst. In diesen Fällen wurden auch die in der Praxis gespeicherten Computerdaten des Patienten zur Vervollständigung herangezogen.

Die Verlaufsbögen der Antikoagulationstherapie (Phenprocoumonausweise) oder Praxisdokumentationen der Gerinnungswerte wurden (soweit vorhanden) in der Praxis kopiert und an den Dokumentationsbogen angeheftet.

Nach Beendigung der Datenerhebung holte der Doktorand die Dokumentationsbögen wieder ab. Die Dokumentation der Patientendaten dauerte bis Oktober 2000, da viele Patienten ihre Phenprocoumonausweise zum Zeitpunkt der Blutentnahme nicht mit sich führten und erst später in den Praxen vorlegten. In der Zeit von Juli bis Oktober 2000 wurden zudem unstimmmige Dokumentationsbögen in den jeweiligen Praxen überprüft und fehlende Daten ergänzt.

#### **4.6. Datenanalyse**

Die Angaben aus den Dokumentationsbögen wurden in das Statistikprogramm SAS Version 8.1 (SAS INSTITUTE INC. (1999-2000)) eingegeben. Hierfür wurden die Indikationen für eine Antikoagulation, die Angaben zu den Blutungslokalisationen und weitere chronische Krankheiten nach der „International Classification for Primary Care“ (ICPC) verschlüsselt (Lamberts et al. 1993). Zusätzlich eingenommene oder als

unverträglich angegebene Arzneimittel wurden nach dem Anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC) Code kodiert (Schwabe 1995). Die restlichen Angaben des Dokumentationsbogens (Praxis- und Patientenummer, Alter, Geschlecht, Anzahl der Geschwister und Kinder, Selbstkontrolle, INR-Kontrollintervalle) konnten ohne vorherige Codierung in SAS übernommen werden.

Für jeden Patienten wurde der durchschnittliche Phenprocoumonverbrauch pro Tag bzw. pro Woche bestimmt. Zur Berechnung dienten die zuletzt dokumentierten 6 INR-Werte im therapeutischen Bereich. Die Einteilung der Patienten in drei therapeutische INR-Zielbereiche erfolgte in Anlehnung an eine weit verbreitete Leitlinie (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 1999):

Einstellungsgruppe 1 (INR-Bereich 1,5 – 2,5):

- Zustand nach Myokardinfarkt und arterieller Verschlusskrankheit
- Kardiomyopathie
- Cerebraler ischämischer Insult

Einstellungsgruppe 2 (INR-Bereich 2,0 – 3,0):

- Behandlung bzw. Rezidivprophylaxe bei tiefer Venenthrombose und/oder Lungenembolie
- Prophylaxe arterieller Thromboembolien bei Vorhofflimmern oder Herzklappenfehlern

Einstellungsgruppe 3 (INR-Bereich 3,0 – 4,5):

- Thromboembolieprophylaxe nach
  - Herzklappenersatz mit mechanischer Prothese
  - rezidivierenden, systemischen Embolien

Patienten, bei denen der Verlauf der Antikoagulationstherapie überhaupt nicht oder nur sehr lückenhaft dokumentiert war, wurden im SAS-Datensatz besonders gekennzeichnet. Für diese Patienten konnte kein durchschnittlicher INR-Wert und Phenprocoumonverbrauch bestimmt werden. Die Ergebnisse der Genotypisierung wurden ebenfalls in SAS übernommen. Hierbei erfolgte einerseits eine Einteilung in homozy-

gote Wildtypträger und Träger varianter Allele, andererseits eine Eingruppierung nach Genotypen und Kennzeichnung von \*3 Allelträgern.

Die Analyse der Daten erfolgte mit Hilfe der elementary data analysis und Regressions-Funktionen von SAS: Neben einfachen und relativen Häufigkeiten wurden in monovariaten Untersuchungen, basierend auf 2x2 Kontingenztabellen, Odds ratios (OR) und 95%-Konfidenzintervalle (95% KI) berechnet, um Zusammenhänge zwischen Blutungen und Allelpolymorphismen, Blutungen und Kodiagnosen, Blutungen und Komedikationen, sowie Blutungen und Phenprocoumonverbrauch zu untersuchen. Die Bedeutung von varianten Allelen unter Einfluss anderer Faktoren für das Blutungsrisiko wurde mit Hilfe von multivariaten logistischen Regressionsmodellen untersucht, unter Einbeziehung der Variablen Geschlecht, Alter (< 60 Jahre oder 60 Jahre und älter), INR-Zielbereich, Arzneimittelunverträglichkeiten, Begleitmedikation und CYP2C9\*3-Trägerstatus.

#### **4.7. Datenschutz und Genehmigung durch die Ethik-Kommission**

Auf der Vorderseite des Dokumentationsbogens (Anhang 3) war eine kurze Patienteninformation (Anhang 5) zur näheren Erläuterung für die Patienten im Sinne eines „informed consent“ abgedruckt. Auf dem Dokumentationsbogen sollten die Patienten zuerst ihr Einverständnis zu der Teilnahme geben. Sie wurden mündlich vom Arzt, dem Praxispersonal oder dem Doktoranden darüber informiert, dass ihr Name nicht in die spätere Auswertung mit eingeht, sondern dass die Blutproben und Dokumentationsbogendaten anonym weiterbearbeitet werden. Eine Ergebnismitteilung erfolgte an den behandelnden Arzt und nicht direkt an die Patienten.

Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission der Universität Göttingen genehmigt.

## **5. Ergebnisse**

### **5.1. Teilnahme**

#### **5.1.1. Ärzte**

Von den 25 angeschriebenen Praxen sagten 14 (56 %) ihre Teilnahme an der Studie zu. Zwei Ärzte konnten trotz mehrfacher Versuche nicht erreicht werden. Die verbliebenen 9 Praxen begründeten ihre Absagen telefonisch oder schriftlich wie folgt:

- kein Interesse an der Studie (5)
- zu viel Arbeit in der eigenen Praxis (2)
- keine geeigneten Patienten (2)

Zur Auswertung gelangten die Daten aus 12 Praxen (48 %), da aus zwei Praxen auch nach wiederholter Nachfrage keine Dokumentationsbögen und Blutproben eingingen.

Weiterhin gingen die Daten von 48 Antikoagulationspatienten aus der kardiologischen Ambulanz des Zentrums Innere Medizin der Universitätsklinik Göttingen mit in die Studie ein.

#### **5.1.2. Patienten**

Die 12 teilnehmenden Praxen und die kardiologische Ambulanz des Zentrums Innere Medizin schlossen insgesamt 188 Patienten in die Studie ein. Auswertbar waren 185 Dokumentationsbögen (98,4 %), 3 Patienten erfüllten die zuvor gestellten Aufnahmekriterien nicht:

- ein Patient war nicht volljährig (< 18 Jahre)
- 2 Patienten nahmen Warfarin ein.

Die Anzahl der teilnehmenden Patienten pro Praxis lag zwischen 2 und 31. Fünf von den insgesamt 12 teilnehmenden Praxen schlossen alle ihre Phenprocoumonpatienten

ten (100%) ein. In den anderen 7 Praxen wurden nicht alle Patienten rekrutiert, da Patienten nicht an der Studie teilnehmen wollten, während des Erhebungszeitraums nicht in den Praxen vorstellig wurden oder von den Praxen versehentlich nicht berücksichtigt wurden. Die mittlere Ausschöpfungsrate betrug 70,2 % der anhand der EDV identifizierten Phenprocoumonpatienten (137 Teilnehmer von 195 möglichen Patienten). In der kardiologischen Ambulanz wurden 48 Patienten rekrutiert. Über die Anzahl potenziell geeigneter Patienten kann keine Aussage gemacht werden. Die Ausschöpfungsrate der teilnehmenden Praxen ist in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1:** Anzahl der Phenprocoumonpatienten und Studienteilnehmer in den Hausarztpraxen

Praxiscode	Phenprocoumon-	Teilnehmer	
	Patienten	n	%
	n	n	%
Praxis 1	3	2	67
Praxis 2	7	3	43
Praxis 3	13	3	23
Praxis 4	4	4	100
Praxis 5	11	7	64
Praxis 6	9	9	100
Praxis 7	9	9	100
Praxis 8	11	11	100
Praxis 9	28	18	64
Praxis 10	29	20	69
Praxis 11	40	20	50
Praxis 12	31	31	100
<b>Summe</b>	<b>195</b>	<b>137</b>	

Etwas mehr Männer (105 Patienten; 57,8 %) als Frauen (80 Patienten; 43,2 %) nahmen an der Studie teil. Das Alter der Patienten lag zwischen 20 und 101 Jahren. Der Altersmedian betrug 64 Jahre, die 25 %-Quartile lag bei 55 Jahren, die 75 %-Quartile bei 73 Jahren.



Die Indikationen der Antikoagulationstherapie sind in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2:** Indikation der Phenprocoumontherapie  
(bezogen auf n=185 Patienten; Mehrfachnennungen möglich)

Erkrankung	Patientenanzahl	Prozent
Arrhythmie	49	27,4
Herzklappenvitien/Z. n. Herzklappenersatz	48	26,8
Kardiomyopathie/Herzinsuffizienz	28	15,6
Beinvenenthrombose	27	15,1
AVK/KHK	17	9,5
Lungenembolie	10	5,6
Apoplex	4	2,2
Gerinnungsstörung	1	0,6
Varizen	1	0,6
<b>Summe</b>	<b>185</b>	<b>100</b>

Die Therapiedauer variierte zwischen weniger als einem Jahr und 35 Jahren, der Durchschnitt betrug 5,6 Jahre (95% KI: 4,8 bis 6,6 Jahre). Bei 2 Patienten ließ sich die Einnahmedauer nicht mehr ermitteln.

Von 185 Patienten kontrollierten 14 Patienten (7,6 %) ihren INR-Wert selbstständig zu Hause, 170 Patienten (91,9 %) suchten zur INR-Bestimmung immer die Praxis ihres Hausarztes auf. Ein Patient machte keine Angaben zum Kontrollmodus seiner Therapie. Der Abstand zwischen den Kontrollen betrug zwischen einer und 8 Wochen. Vier Patienten machten keine Angaben zur Kontrollhäufigkeit. Der Durchschnitt lag bei 2,8 Wochen (95% KI: 2,6 bis 3,0 Wochen). Die meisten Patienten kamen im Abstand von 2 Wochen (49 Fälle, 27,1 %) oder 4 Wochen (46 Fälle, 25,4 %) zur Überprüfung ihrer Einstellung in die Praxen.

Die überwiegende Mehrheit (86,0 %) der Patienten litt neben der „Indikationskrankheit“ an weiteren chronischen Erkrankungen. Im Durchschnitt wiesen die Patienten neben der „Indikationsdiagnose“ 2,6 „Kodiagnosen“ auf (95% KI: 2,3 – 2,9). Die häufigsten chronischen Begleiterkrankungen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

**Tabelle 3:** Häufigste chronische Begleiterkrankungen  
(bezogen auf n=185 Patienten, Mehrfachnennungen möglich)

Erkrankung	Anzahl Patienten	Prozent
Hypertonie	73	39,5
Koronare Herzkrankheit	47	25,4
Diabetes mellitus	44	23,8
Fettstoffwechselstörungen	44	23,8
Herzinsuffizienz	33	17,8
Arthritis	19	10,3
Andere	34	18,4

163 Patienten (88,1 %) nahmen neben Phenprocoumon zusätzliche Medikamente ein, durchschnittlich 3,6 Präparate (95% KI: 3,3 – 3,9). Die am häufigsten zusätzlich verordneten Medikamentengruppen zeigt Tabelle 4.

**Tabelle 4:** Häufigste Begleitmedikationen  
(bezogen auf n=185; Mehrfachnennungen möglich)

Medikation	Anzahl Patienten (n)	Prozent
Diuretika	92	49,7
Digitalis	81	43,8
ACE-Hemmer	81	43,8
Beta-Blocker	51	27,6
Koronarmittel	47	25,4
Lipidsenker	35	18,9
Calciumantagonisten	33	17,8
Allopurinol	26	14,0
Orale Antidiabetika	17	9,2

Eine vollständige Übersicht der Begleitmedikationen ist im Anhang 6 dargestellt.

Zur Familienanamnese gaben 23 Patienten (12,4 %) an, dass ihre Eltern noch leben, 100 Patienten (54,0 %) berichteten, dass ihre Eltern bereits verstorben seien und 62 Patienten (33,5 %) beantworteten die Frage nicht. Über das Auftreten von Arzneimittelunverträglichkeiten in ihrer Familie berichteten nur 5 (2,7 %) von 185 Patienten.

Von den übrigen Patienten verneinten 115 Patienten (62,2 %) Arzneimittelunverträglichkeiten in der Familie und 46 Patienten (24,9 %) waren solche Ereignisse im familiären Umfeld unbekannt. In 19 Fällen (10,3 %) blieb die Frage unbeantwortet. Die Angaben zur Familienanamnese waren sehr unpräzise und daher für weitergehende Berechnungen nicht auswertbar. Viele Patienten konnten keine genaue Angabe zu Todesursachen oder zu familiären Erkrankungen machen, da ihnen Details unbekannt waren.

Bei 179 Patienten (96,7 %) wurde der Genotyp für das Enzym CYP2C9 bestimmt. Bei 6 Patienten (3,2 %; 4 Klinikpatienten und 2 Praxispatienten) konnte der Genotyp nicht ermittelt werden, da die Blutprobe nicht im Institut für Humangenetik ankam. 132 Patienten (73,7 %) waren homozygot für das Wildtypallel CYP2C9\*1/\*1, 47 Patienten (26,3 %) wiesen variante Allele auf. Die genaue Verteilung der ermittelten Genotypen ist in der Tabelle 5 wiedergegeben.

**Tabelle 5:** Häufigkeit der verschiedenen Genotypen (n=179 Patienten)

Genotyp	Patientenanzahl (n)	Prozent
*1/*1	132	73,7
*1/*2	32	17,9
*1/*3	14	7,8
*2/*3	1	0,6
Summe	179	100

## 5.2. Phenprocoumonverbrauch

Wie im Material- und Methodenkapitel beschrieben, wurden die Patienten ihrer Erkrankung entsprechend in 3 INR-Zielbereichgruppen unterteilt. Für die Studienpopulation ergab sich nach diesem Schema folgende Verteilung:

- Zielgruppe 1 (INR 1,5 – 2,5): 23 Patienten (12,4 %)
- Zielgruppe 2 (INR 2,0 – 3,0): 117 Patienten (63,2 %)
- Zielgruppe 3 (INR 3,0 – 4,5): 45 Patienten (24,3 %).

Bei 150 Studienteilnehmern (81,1 %) konnte der mittlere Phenprocoumonbedarf für eine indikationsgerechte Einstellung bestimmt werden. Von 35 Patienten (18,9 %) lagen nicht genug Dosierungsangaben vor. Die Phenprocoumondosis lag bei den Probanden zwischen 4,5 mg/Woche (Minimum) und 38,2 mg/Woche (Maximum). Der Mittelwert betrug 15,3 mg Phenprocoumon pro Woche. Der mittlere Phenprocoumonbedarf pro Woche der einzelnen Genotypgruppen ist in Tabelle 6 dargestellt.

**Tabelle 6:** Durchschnittlicher Phenprocoumonbedarf der verschiedenen Genotypen

<u>Genotyp</u>	<u>mittl. Verbrauch (mg/Woche)</u>	<u>95%-Konfidenzintervall</u>
*1/*1	15,29	14,13 - 16,45
*1/*2	16,02	13,53 - 18,51
*1/*3	13,29	10,45 - 16,13
*2/*3	keine Angabe	keine Angabe

Zur Klärung, ob die Genotypen CYP2C9 \*1/\*3 und \*2/\*3 mit einem geringeren Phenprocoumonbedarf im Vergleich zu Patienten mit den Genotypen CYP2C9 \*1/\*1 und \*1/\*2 assoziiert sind, wurde das Odds Ratio mit 95% Konfidenzintervallen bestimmt. Es bestand kein signifikanter Mehrverbrauch (OR 2,5; 95% KI: 0,8 bis 7,9).

### 5.3. Arzneimittelunverträglichkeiten

Von 185 Patienten berichteten 27 (14,6 %) von Arzneimittelunverträglichkeiten, wie z. B. Exanthem, Atemnot oder Diarrhö. Allerdings konnten 13 Patienten den Wirkstoff nicht genauer bezeichnen. Ein Patient erklärte, dass es nach der Einnahme eines „Schmerzmittels“ bei ihm zu Unverträglichkeitsreaktionen kam. Tabelle 7 stellt die Angaben zu unverträglichen Arzneimitteln zusammen.

**Tabelle 7:** Arzneimittelunverträglichkeiten und Wirkstoffe (bezogen auf n=185 Patienten)

Wirkstoff	Summe	Prozent
Ohne Wirkstoffangabe	13	7,03
Penicillin/Antibiotika allg.	6	3,24
Acetylsalicylsäure (ASS)	5	2,70
Diclofenac	2	1,08
Losartan	1	0,54
<b>Summe</b>	<b>27</b>	<b>14,6</b>

Die Angaben einer Arzneimittelunverträglichkeit (AUR) wurden den Genotypen gegenübergestellt, um zu sehen, ob eine Häufung bei Trägern varianter Allele im Vergleich zu den Wildtypträgern vorlag. Hierbei ergab sich folgende Verteilung (Tabelle 8):

**Tabelle 8:** Häufigkeit der Angabe von Arzneimittelunverträglichkeiten bei den verschiedenen Genotypen (n=179 Patienten)

Genotyp	Patientenanzahl n	Arzneimittelunverträglichkeitsreaktionen			
		n	%	OR	95%-KI
*1/*1	132	18	14	1	
*1/*2	32	6	19	1,45	0,52 - 4,0
*1/*3 + *2/*3	15	3	20	1,57	0,40 - 6,11

Das Odds ratio, dass bei \*3-Allelträgern eine Arzneimittelunverträglichkeit auftrat, betrug 1,6 (95% KI: 0,4 bis 6,1). Die Wahrscheinlichkeit, dass bei den Genotypen CYP2C9 \*1/\*3 und \*2/\*3 im Verhältnis zu dem Wildtyp \*1/\*1 und dem Genotyp CYP2C9 \*1/\*2 eine Arzneimittelunverträglichkeitsreaktion auftrat, war somit nicht signifikant erhöht.

## 5.4. Blutungskomplikationen

### 5.4.1. Häufigkeit von Blutungen

Von Blutungen unter der Antikoagulationstherapie berichteten insgesamt 35 Patienten (18,9 %). Am häufigsten trat Nasenbluten (Epistaxis) auf, gefolgt von Blutungen des Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes. Die genaue Verteilung ist in Tabelle 9 dargestellt.

**Tabelle 9:** Aufteilung der Blutungslokalisationen auf die Patienten (n=185)

Lokalität 134.a1 B47 58 0 12.02319 1977 578.0603 Tm(e Pati)Tj112 /B61747 0 0 12.0231xis21866 5

Patienten mit Blutungskomplikationen hatten einen signifikant geringeren Phenprocoumonverbrauch (12,58 mg/Woche; 95% KI: 10,92 – 14,23) als Patienten ohne Blutungskomplikationen (15,90 mg/Woche; 95% KI: 14,80 – 17,00).

Um zu prüfen, ob ein Zusammenhang zwischen Blutungskomplikationen und zusätzlichen chronischen Begleiterkrankungen oder der Begleitmedikation besteht, wurden auch hierfür die Odds ratios mit 95 % KI berechnet. Zwischen Blutungskomplikationen und Begleitmedikation bestand kein signifikanter Zusammenhang (Odds ratio 1,5; 95% KI: 0,4 – 5,5). Ebenso bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Blutungskomplikation und weiteren chronischen Begleiterkrankungen (Odds ratio 1,3; 95% KI: 0,4 – 4,1).

#### 5.4.2. Blutungen pro Genotyp

Es wurde geprüft, ob variante Allele des CYP2C9 mit dem Auftreten von Blutungen unter einer Phenprocoumontherapie assoziiert sind. Dabei zeigte sich folgende Verteilung (Tabelle 10):

**Tabelle 10:** Häufigkeit von Blutungskomplikationen bezogen auf die verschiedenen Genotypen (n=179 Patienten)

Genotyp	Patientenanzahl n	Blutungskomplikationen des Genotyps			
		n	%	OR	95%-KI
*1/*1	132	26	20	1	
*1/*2	32	3	9	0,35	0,10 - 1,24
*1/*3 + *2/*3	15	6	40	3,1	1,02 - 9,40

Es zeigte sich, dass Träger des Allels \*3 im Vergleich zu Patienten mit den Genotypen CYP2C9 \*1/\*1 und \*1/\*2 ein 3-fach erhöhtes Risiko (Odds Ratio 3.1; 95% KI: 1,02-9,40) für Blutungskomplikationen aufwiesen.

### 5.4.3. Multivariate Analyse von Prädiktoren einer Blutung

Risikofaktoren für eine Blutung wurden mittels einer multivariaten Analyse (logistische Regression) unter Einbeziehung der Variablen Geschlecht, Alter (< 60 Jahre oder 60 Jahre und älter), INR-Zielbereich, aufgetretene Arzneimittelunverträglichkeiten, Begleitmedikation und CYP2C9\*3-Trägerstatus durchgeführt. Signifikante Prädiktoren einer Blutung waren \*3-Trägerstatus (OR 3,64; 95% KI 1,08 – 12,26), die Angabe von Arzneimittelunverträglichkeiten (OR 3,57; 95% KI: 1,34 – 9,51) und ein Alter über 60 Jahre (OR 3,37; 95% KI: 1,12 – 10,20). Die anderen Variablen hatten keinen signifikanten Einfluss (Geschlecht: OR 1,34; 95% KI 0,6 – 3,0; INR-Zielbereich: OR 0,7; 95% KI 0,31 – 1,52; Begleitmedikation: OR 1,32; 95% KI 0,26 – 6,8).

### 5.4.4. Diagnostischer Wert der Genotypisierung

Vor dem Hintergrund einer Blutungsprävalenz von 19% in der Gesamtstichprobe wurde der diagnostische Wert der Genotypisierung zur Vorhersage von Blutungen bestimmt (Sackett et al. 1997). Weitere Details zeigen die Tabellen 11 und 12.

**Tabelle 11:** \*3 CYP2C9 -Trägerstatus als diagnostischer Indikator für Blutungskomplikationen

		Blutungskomplikationen		
		Aufgetreten	Nicht aufgetreten	Gesamt
<b>Positiver Test:</b>	<b>*3 Polymorphismus</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>15</b>
<b>Negativer Test:</b>	<b>Wildtyp oder *1/*2</b>	<b>29</b>	<b>135</b>	<b>164</b>
<b>Gesamt</b>		<b>35</b>	<b>144</b>	<b>179</b>



**Tabelle 12:** Testcharakteristika des \*3 Allels als ein diagnostischer Indikator für Blutungskomplikationen

---

Sensitivität	17%
Spezifität	94%
Positiv prädiktiver Wert	40%
Negativ prädiktiver Wert	82%
Blutungsprävalenz	19%
Pre-test odds	0,25
Likelihood ratio eines positiven Tests	2,74
Post-test odds	0,68
Post-test Wahrscheinlichkeit	40%
Number needed to treat/test	5

---



---

Demnach erleiden vier von zehn Patienten mit einem \*3-Polymorphismus eine Blutungskomplikation, bei positivem Testergebnis (d. h. \*3-Trägerstatus) steigt die Blutungswahrscheinlichkeit im Vergleich zur „Grundprävalenz“ auf das Doppelte.

## 6. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob variante Allele des CYP2C9 bei Phenprocoumonpatienten aus Allgemeinpraxen und einer kardiologischen Ambulanz mit einem erhöhten Blutungsrisiko oder einem geringeren Phenprocoumonverbrauch assoziiert sind. Weiterhin sollte geklärt werden, ob eventuell ein „Screeningverfahren“ für variante Allele des CYP2C9 sinnvoll ist, um Risikopatienten schon frühzeitig identifizieren zu können und ob dieses „Screening“ im täglichen Praxisalltag eines Allgemeinarztes durchführbar ist.

Bei 18,9 % der Patienten kam es im Verlauf der Antikoagulationstherapie zu Blutungskomplikationen, 2,2 % davon waren lebensbedrohlich. Von 179 untersuchten Patienten trugen 26,3 % der Patienten variante Allele. Träger des seltenen \*3-Allels wiesen eine 3-fach erhöhte Blutungswahrscheinlichkeit gegenüber homozygoten Wildtypträgern auf, der positive Vorhersagewert betrug 40 %. Mit einem Screening vor Therapiebeginn wäre es offenbar möglich, Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko zu identifizieren. Inwieweit das jedoch eine Therapie mit oralen Antikoagulanzen sicherer machen würde, muss in weiteren Studien untersucht werden.

### 6.1. Diskussion der Methodik

#### 6.1.1. Studiendesign und Teilnehmer

Ziel war es zu prüfen, ob die von Aithal et al. gezeigte Assoziation von einem niedrigen Warfarinverbrauch und erhöhtem Blutungsrisiko bei varianten Allelen des CYP2C9 auf deutsche Verhältnisse (Antikoagulation mit Phenprocoumon bei unselektierten hausärztlichen Patienten) übertragbar ist (Aithal et al. 1999). Die Studie wurde als Querschnittstudie angelegt. Durch das Querschnittsdesign kann jedoch in Bezug auf die teilnehmenden Ärzte und Patienten ein Selektionsbias eingetreten sein, da nicht alle angeschriebenen Ärzte sowie potentiell in Frage kommende Patienten zur Teilnahme an der Studie gewonnen werden konnten. Von den 12 teilnehmenden Praxen gelang es nur in 5 Praxen, alle Phenprocoumonpatienten für die Studie zu erfassen. In den übrigen 7 Praxen lag die Teilnehmerrate zwischen 43 %

und 69 %. Die Gründe hierfür lagen darin, dass Patienten während der Rekrutierungszeit nicht in der Praxis vorstellig wurden, aus Versehen von den Praxen nicht berücksichtigt wurden oder die Teilnahme ablehnten. Diese Gründe sind mit anderen Arbeiten aus dem Bereich der Allgemeinmedizin vergleichbar und lassen sich für hausärztliche Studien nie völlig ausschließen (Bell-Seyer und Moffett 2000; Wilson et al. 2000). Weiterhin kann es durch das gewählte Verfahren dazu gekommen sein, dass Träger von Polymorphismen (sozusagen „Hochrisikopatienten“) seltener erfasst wurden und evtl. unterrepräsentiert sind, weil bei ihnen frühzeitig Komplikationen im Zusammenhang mit der Antikoagulationstherapie auftraten, die zum Tod oder zum Ausweichen auf Therapiealternativen führten.

### **6.1.2. Datenerhebung**

Bis auf einige Ausnahmen, bei denen der Doktorand dem Patienten beim Ausfüllen des Dokumentationsbogens behilflich war, bestand kein direkter Kontakt zwischen den Untersuchern und den teilnehmenden Patienten. Das hatte zur Folge, dass zu einem späteren Zeitpunkt eine Präzisierung der Angaben in vielen Fällen nicht mehr möglich war. Um dieses Problem gering zu halten, wurde durch die Zerteilung des Dokumentationsbogens (matched-pairs) versucht, die Angaben des Patienten durch den Arzt zu vervollständigen bzw. zu präzisieren. Der behandelnde Arzt sollte Angaben (Indikation, Therapieverlauf, chronische Begleiterkrankungen und Dauermedikamente) gegebenenfalls mit Hilfe seiner Aufzeichnungen und Praxis-EDV vervollständigen und somit den Erinnerungs-Bias (Recall-Bias) verringern.

Um den Patienten und den Ärzten das Beantworten des Dokumentationsbogens zu erleichtern, wurde versucht, mit möglichst wenigen, aber präzisen Fragen ein Maximum an notwendigen Informationen zu erhalten. Bei zu komplexen Fragen war zu befürchten, dass Patienten sowie teilnehmende Ärzte den Dokumentationsbogen nicht bearbeiten oder hierdurch zusätzlich Fehler auftreten. Bei einem zu langen Dokumentationsbogen bestand das Risiko, dass insgesamt weniger Teilnehmer die Fragen beantwortet hätten, diese dann aber sehr motiviert gewesen wären, wodurch Selektionseffekte auftreten könnten. Weiterhin würde durch einen zu komplexen Dokumentationsbogen bei inkorrekt oder ungenauer Beantwortung aufgrund von Er-

innerungslücken ein „recall-bias“ verstärkt. Deshalb wurden die Patienten auch lediglich gefragt, ob es während ihrer Therapie zu Blutungskomplikationen gekommen sei; Details wie Häufigkeit und Zeitpunkt wurden nicht erfragt. Daher konnte die Prävalenz von Blutungskomplikationen nicht auf Patienten- bzw. Therapiejahre bezogen werden. Die Einschätzung des Schweregrades von Blutungskomplikationen war subjektiv. Von den 35 Patienten, die mindestens einen Blutungszwischenfall erlitten hatten, machten nur 26 Patienten eine Angabe zum Schweregrad der Komplikation. Von Interesse für diese Arbeit war jedoch weniger die genaue Bestimmung des Blutungsschweregrades, sondern vielmehr, ob es während der Therapie überhaupt zu Blutungszwischenfällen kam und ob ein Zusammenhang mit den varianten Allelen bestand. Eine ausschließliche Berücksichtigung schwerer Blutungen war mit dieser Querschnittsstichprobe aufgrund der geringen Fallzahlen nicht realisierbar. Auch die Angaben zu Arzneimittelunverträglichkeiten waren subjektive Angaben des Patienten; Einzelheiten zur Art und Symptomatik der Unverträglichkeit sind nicht bekannt. Es konnte nicht ausgeschlossen werden, dass ein Patient eine Arzneimittelunverträglichkeit für Acetylsalicylsäure oder Heparin angab, weil ihn sein behandelnder Arzt zu Beginn der Antikoagulationsbehandlung darauf hingewiesen hatte, dass es bei diesen beiden Wirkstoffen zu Wechselwirkungen mit Phenprocoumon kommen kann. Möglicherweise wurden zum Teil auch banale Reaktionen (Diarrhö, zufälliger Virusinfekt, etc.) als Unverträglichkeit bezeichnet.

Die Fragen zur Familienanamnese (Todesursache der Eltern, Arzneimittelunverträglichkeiten im familiären Umfeld) konnten nicht ausgewertet werden, da sie unpräzise beantwortet wurden und viele Patienten hier überhaupt keine Angaben gemacht hatten.

Ein weiteres methodisches Problem lag in der Dokumentation von Therapiedetails in den „Phenprocoumonausweisen“ oder Patientenakten. In vielen Fällen waren die Einträge lückenhaft, so dass nur bei 150 Patienten (81,1 %) der durchschnittliche Dosisbedarf bestimmt werden konnte. Bei den übrigen 18,9 % waren nicht genügend INR-Werte bzw. Dosierungen dokumentiert. Die Dokumentationsqualität variierte zwischen den einzelnen Praxen: In manchen Praxen waren alle INR-Werte und Dosisänderungen lückenlos beschrieben. In anderen Praxen wurden die INR-Werte den Patienten nur telefonisch mitgeteilt und die Dosisänderungen nicht dokumentiert. In

diesen Fällen war eine Rekonstruktion des Therapieverlaufs nur noch schwer möglich. Bei der Mehrheit der Studienteilnehmer fehlten Informationen über die Einstellungsphase: In der Regel begann die Therapie während eines Klinikaufenthaltes, und der Verlauf der Einstellung wurde nicht immer in den Patientenausweisen notiert bzw. dem Hausarzt mitgeteilt. Dem Hausarzt war oft nur die Dosis zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung bekannt. Schwierigkeiten bei der Dosisfindung in der Einstellungsphase konnten aus diesen Gründen rückblickend nicht erkannt werden.

In den Niederlanden, England oder Italien werden Therapien mit oralen Antikoagulanzen von speziellen Zentren durchgeführt, wodurch häufiger eine einheitliche und vollständige Dokumentation für Studienzwecke zur Verfügung steht (Taube et al. 2000; Margaglione et al. 2000; Aithal et al. 1999; van der Meer et al. 1997; Canegietter et al. 1995). Dadurch war es den Autoren vergleichbarer Arbeiten möglich, genauere Angaben über den Warfarinverbrauch und über Komplikationen während der Therapieeinstellungsphase zu machen.

Da diese Studie in Allgemeinarztpraxen mit verschiedenen Ärzten stattfand, waren Vorgehen und Therapieprotokolle unterschiedlich. Es war jedoch nicht Ziel dieser Arbeit, die Qualität der Dokumentation oder der hausärztlichen Behandlung zu untersuchen.

## **6.2. Diskussion der Ergebnisse**

### **6.2.1. Chronische Begleiterkrankungen und Begleitmedikation**

Zusätzlich zur Indikationskrankheit von Phenprocoumon litten 86,0 % der untersuchten Patienten an weiteren chronischen Erkrankungen. Diese hohe Polymorbidität ist typisch für ältere Patienten in allgemeinärztlichen Praxen (Schellevis et al. 1994; van den Akker et al. 1998; Veehof et al. 2000). Sie bedingt auch, dass die Patienten auf die Einnahme weiterer Medikamente nicht verzichten können. Auch aus anderen Studien ist bekannt, dass die Anzahl der einzunehmenden Arzneien mit dem Patientenalter ansteigt (Veehof et al. 2000; Bardel et al. 2000). Ältere bzw. polymorbide Patienten sind daher einer erhöhten Gefahr von Wechselwirkungen und einem erhöhten Risiko für Blutungskomplikationen ausgesetzt (Taube et al. 2000; Lipp 1999;

Harder und Thürmann 1996; Hirsh 1991). In der vorliegenden Studie konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen einer Blutungskomplikation und der Einnahme zusätzlicher Medikamente gezeigt werden.

### **6.2.2. Genotypen**

Die Untersuchung der Genotypen zeigte, dass 73,3 % der Studienteilnehmer homozygot für das Wildtypallel CYP2C9 \*1/\*1 waren, 26,3 % waren Träger von varianten Allelen. Diese Verteilung ist vergleichbar mit anderen Studien. Stubbins und Kollegen (1996) fanden bei der Untersuchung von 100 britischen Personen eine ähnliche Genotyphäufigkeit wie in der vorliegenden Arbeit (Stubbins et al. 1996). In ihrer Studie waren 79 % Träger des Wildtypallels CYP2C9 \*1, 12,5 % waren Träger des Allels CYP2C9 \*2, und 8,5 % trugen das seltenere Allel CYP2C9 \*3 (Stubbins et al. 1996). Aithal et al. (1999) hatten in den Kontrollgruppen ihrer Studie eine vergleichbare Verteilung und auch Taube et al. (2000) fanden in ihrer Studie eine Genotypverteilung, die mit den bisher aufgeführten vergleichbar ist (Aithal et al. 1999; Taube et al. 2000). Eine etwas andere Allelverteilung trat in einer Arbeit von Margaglione und Mitarbeitern auf (Margaglione et al. 2000). Allerdings gibt es in der Genotypverteilung des CYP2C9 auch rassenspezifische bzw. kontinentale Unterschiede (Goldstein und de Morais 1994; Kalow und Bertilsson 1994). In einer chinesischen Studie fanden Wang und Kollegen (1995) eine andere Allelverteilung als in den europäischen Studien (Wang et al. 1995). Ihre Untersuchung ergab bei 98 % der Teilnehmer das Wildtypallel CYP2C9\*1; 2 % waren Träger von CYP2C9\*3. Personen mit den Allelen CYP2C9\*2 wurden in dieser Arbeit nicht gefunden (Wang et al. 1995).

### **6.2.3. Phenprocoumonverbrauch im Verhältnis zum Genotyp**

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Aithal et al. (1999), Taube et al. (2000) und Margaglione et al. (2000) hatten in unserer Studie Patienten mit den Genotypen CYP2C9\*1/\*3 und \*2/\*3 keinen signifikant niedrigeren Phenprocoumonverbrauch im Vergleich zu Patienten mit den Genotypen CYP2C9\*1/\*1 und \*1/\*2 (Aithal et al. 1999; Taube et al. 2000; Margaglione et al. 2000).

Die unterschiedlichen Resultate zwischen der vorliegenden Arbeit und der von Aithal et al. (1999) durchgeführten Untersuchung sind möglicherweise auf die verschiedenen Studienansätze zurückzuführen. Während Aithal et al. (1999) in einer Fall-Kontroll-Studie vor Studienbeginn Patienten für eine „Low-dose-group“ selektionierten, die einen Tagesverbrauch von weniger als 1,5 mg Warfarin pro Tag (30 % der Wirkstoffmenge einer Tablette) hatten, wurden in der vorliegenden Querschnittstudie alle antikoagulierten Patienten miteinbezogen.

#### **6.2.4. Arzneimittelunverträglichkeitsreaktionen im Verhältnis zum Genotyp**

27 Patienten berichteten von unerwünschten Arzneimittelreaktionen auf andere Medikamente als Phenprocoumon. Das Risiko, dass bei den Trägern des Allels \*3 im Verhältnis zu dem Wildtyp CYP2C9\*1/\*1 und dem Genotyp CYP2C9\*1/\*2 eine unerwünschte Arzneimittelreaktion auftrat, war nicht signifikant erhöht. Auffällig ist aber, dass 2 Patienten über Unverträglichkeitsreaktionen im Zusammenhang mit der Einnahme von Diclofenac klagten, das ebenfalls von dem Isoenzym CYP2C9 verstoffwechselt wird (Morin et al. 2001; Miners und Birkett 1998; Goldstein und de Morais 1994). Beide Patienten waren Träger des Genotyps CYP2C9\*1/\*1 und hatten einen durchschnittlichen Phenprocoumonverbrauch zwischen 1,5 – 3,0 mg/d. Eine weitere Patientin beschrieb eine Unverträglichkeit gegenüber Losartan, das ebenfalls Substrat von CYP2C9 ist (Lipp 1999). Bei dieser Patientin mit einem durchschnittlichen Phenprocoumonverbrauch  $\leq$  1,5 mg/d und dem Genotyp CYP2C9\*1/\*2 kam es unter der Therapie mit Phenprocoumon zu Hämaturien und zu Epistaxis.

#### **6.2.5. Blutungskomplikationen**

Bei 18,9 % der Patienten kam es während des Therapieverlaufs mindestens einmal zu einem Blutungszwischenfall. Diese Blutungsprävalenz entspricht den Literaturangaben (Beyth 2001). Dabei wurde in der Auswertung nicht nach leichten, mittleren und schweren bzw. lebensbedrohlichen Blutungskomplikationen differenziert. Hinsichtlich der Therapiedauer zwischen den Patienten mit Blutungskomplikationen und den Patienten ohne Blutungskomplikationen bestand kein signifikanter Unterschied.

Neben dem CYP2C9-Genotyp können noch andere Faktoren das Blutungsrisiko beeinflussen. So können die Blutungen auch durch eine mangelnde Resorption von Vitamin K verursacht sein (Fontana et al. 1999). Einseitige Diäten oder eine Umstellung der Ernährungsgewohnheiten können Schwankungen des Vitamin-K-Haushalts bzw. der Wirkung von Phenprocoumon bedingen (Biesalski 1995; Hirsh et al. 2001). Details der Ernährung sind jedoch schwer valide zu erheben. Durch die „gemischte“ allgemeinärztliche Querschnittstichprobe sollte eine Selektion von Patienten mit ungewöhnlichen Ernährungsgewohnheiten jedoch unwahrscheinlich sein. Auch die Produktion von nicht funktionsfähigen Gerinnungsfaktoren darf als Ursache von Blutungen nicht außer Acht gelassen werden. So sind die Teilnehmer der vorliegenden Studie nicht speziell auf Störungen des Faktors IX überprüft worden, durch die es ebenfalls zu einer Erhöhung des Blutungsrisikos kommen kann (Oldenburg et al. 1997; Chu et al. 1996). Ebenfalls wichtig ist die Patientencompliance und die Qualität der ärztlichen Therapieeinstellung (Van der Meer et al. 1997; Urquhart 1996 und 1994; Kumar et al. 1989). Bei der untersuchten Anzahl von Praxen und Patienten waren Compliance und Behandlungsqualität sicherlich variabel. Das Ziel dieser Studie lag jedoch nicht darin, die Güte der Phenprocoumonbehandlung oder der Patientencompliance zu beurteilen, sondern die eingangs genannten Hypothesen an einem nicht selektierten allgemeinmedizinischen Patientenkollektiv zu untersuchen.

#### **6.2.6. Blutungskomplikationen im Verhältnis zum Genotyp**

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Träger des varianten Allels \*3 ein dreifach höheres Risiko für eine Blutungskomplikation unter einer Phenprocoumontherapie haben. Das Ergebnis ist vergleichbar mit dem von Margaglione et al. für CYP2C9\*3 Allelträger demonstrierten dreifach erhöhtem Blutungsrisiko unter einer Warfarintherapie (Margaglione et al. 2000). Abweichend von der vorliegenden Arbeit beschrieben sie aber auch ein 3-fach erhöhtes Risiko für Träger mit dem Allel CYP2C9\*2 (Margaglione et al. 2000). Aithal et al. stellten fest, dass Patienten mit einem sehr geringen Warfarinverbrauch ein erhöhtes Risiko für ernsthafte und lebensbedrohliche Blutungskomplikationen und die Prävalenz varianter Allele haben (Aithal et al. 1999). In dieser Veröffentlichung wurde jedoch keine direkte Assoziation zwischen Genotyp und Blutungen gezeigt, so dass keine Parallele zu der vorliegenden Arbeit gezogen werden kann. Ein Vergleich der Zahlen wird auch dadurch er-



schwert, dass Aithal und Mitarbeiter die Blutungszwischenfälle pro Patientenjahre angeben. Aufgrund der unvollständigen Angaben des Blutungszeitpunktes konnte in der vorliegenden Studie das Blutungsrisiko nicht pro Patientenjahre berechnet werden.

Der Vorschlag, bei Antikoagulationspatienten, die variante CYP2C9 Allele tragen, anstatt Warfarin Phenprocoumon einzusetzen, sollte daher nochmals kritisch überdacht werden (Mannucci 1999). Auch der Vitamin-K-Antagonist Acenocoumarol scheint keine risikoärmere Alternative gegenüber Warfarin oder Phenprocoumon zu sein (Verstuyft et al. 2001 und 2003; Thijssen und Ritzen 2003; Andre-Kerneis et al. 2003).

#### **6.2.7. Sinn eines Screenings**

Variante CYP2C9 Allele haben eine Bedeutung sowohl für eine Phenprocoumon- als auch für eine Warfarintherapie, mit einer Risikoerhöhung vergleichbarer Größenordnung. Die Sensitivität eines „genetischen Tests“ bezüglich des Blutungsrisikos ist mit 17 % sehr niedrig, während die Spezifität mit 94 % hoch ist. Patienten mit einer CYP2C9 \*3 Genkonstellation haben eine (post-test) Blutungswahrscheinlichkeit von 40 %, so dass ein Screening auf \*3 Allelvarianten im Vorfeld einer Antikoagulationsbehandlung mit Phenprocoumon durchaus sinnvoll erscheinen könnte. Die Bestimmung des Genotyps ist ohne großen Aufwand möglich, und hinsichtlich der Kosten ist davon auszugehen, dass die Verfahren bei steigender Nachfrage immer günstiger werden. Den Patienten könnte nach der Bestimmung ihres Genotyps ein Pass, ähnlich einem Allergiepass, ausgestellt werden, oder die Ergebnisse des Tests werden ebenfalls im Phenprocoumonpass festgehalten (Brockmöller et al. 2000). Mit Hilfe dieses Passes könnten überflüssige Doppelbestimmungen vermieden werden.

Bei identifizierten „Hochrisikopatienten“ könnte die Therapie von vornherein mit engmaschigeren Kontrollintervallen und niedrigeren Anfangsdosen begonnen werden, um gefährliche Hyperkoagulationen zu vermeiden. Ridker et al. (2003) gaben an, dass in einigen Fällen bereits eine „low-intensity“ Warfarintherapie zur Prophylaxe von venösen Thromboembolien ebenso wirkungsvoll ist wie herkömmliche Therapie-

regime (Ridker et al. 2003). Eine andere Möglichkeit zur Risikominimierung könnte auch in der Kombination einer „Low-dose“ Therapie von Warfarin in Kombination mit Acetylsalicylsäure liegen (Edvardsson et al. 2003). Es ist allerdings noch nicht geklärt, ob diese Ansätze bei allen Antikoagulationspatienten möglich sind oder auf bestimmte Indikationen beschränkt bleiben müssen. Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass die untersuchten Patienten trotz „Low-dose“ Therapie immer noch ein signifikant erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen hatten (Ridker et al. 2003; Edvardsson et al. 2003). Es bleibt in weiteren Studien zu überprüfen, ob durch die Bestimmung des Genotyps die Komplikationsrate gesenkt werden und die Kosten einer Antikoagulationstherapie reduziert werden könnten bzw. der Test kosteneffizient ist. Im Fall von CYP2C9\*3/\*3 Genotypen ist eventuell sogar abzuwägen, ob eine sichere Therapie (überhaupt) möglich ist (Taube et al. 2000; Andre-Kerneis et al. 2003). Eine Bestimmung des Genotyps wäre für ältere Patienten von Vorteil, die unter weiteren chronischen Begleiterkrankungen leiden. Die Gefahr von Wechselwirkungen mit Phenprocoumon ließe sich besser einschätzen und der Allgemeinarzt könnte gefährdete Patienten mit größerer Sorgfalt überwachen sowie den Einsatz weiterer Medikamente kritischer planen. Dies gilt besonders im Hinblick auf Medikamente, die ebenfalls von CYP2C9 verstoffwechselt werden. Eine andere Möglichkeit für eine Risikoreduktion bei Patienten, die einen Genotyp mit erhöhtem Risiko für Blutungszwischenfälle tragen, könnte die INR-Selbstkontrolle sein. Durch diese „intensivierte Therapie“ könnte ein gut geschulter Patient, ähnlich wie bei einer intensivierten Insulintherapie, frühzeitig eine fehlerhafte Einstellung erkennen und ggf. nach (telefonischer) Rücksprache mit seinem behandelnden Arzt darauf reagieren (Murray und Greaves 2003). Allerdings muss bei Selbstkontrollen darauf geachtet werden, dass mit den unterschiedlichen zur Verfügung stehenden Geräten unter Verwendung gleicher Testseren bzw. INR-Bestimmungen vergleichbare Werte gemessen werden, da es sonst zu Fehlbeurteilungen kommen kann (Murray und Greaves 2003).

Unklar ist allerdings bisher, ob die genannten Ansätze einer optimierten Betreuung wirklich Vorteile bringen bzw. in welchem Bereich das „Optimum“ an Überwachung liegt. Zur Beantwortung dieser Frage sind weitere Studien nötig.

### 6.3. Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit wurde anhand einer Querschnittstichprobe allgemeinärztlicher Phenprocoumonpatienten gezeigt, dass das variante \*3-Allel des wirkstoffabbauenden Isoenzym CYP2C9 mit einem gesteigerten Blutungsrisiko während einer Antikoagulationsbehandlung einhergeht. Anhand dieser Ergebnisse kann man sagen, dass es durchaus sinnvoll sein kann, Patienten vor Beginn einer oralen Antikoagulationsbehandlung mit Phenprocoumon auf \*3-Trägerstatus hin zu testen. Klinische Konsequenzen (strengere Indikationskriterien einer Phenprocoumontherapie, vorsichtiger Therapieeinleitung und Einstellung des Zielbereichs, strengere Therapiekontrollregime oder Selbstkontrolle durch den Patienten) bzw. die Nutzung eines Screenings auf variante Allele des CYP2C9 müssen in weiteren Studien untersucht werden.

Für die Zukunft wäre die Durchführung einer prospektiven Kohortenstudie interessant, in der geprüft wird, ob eine Genotypisierung vor Therapiebeginn (Screening) das Blutungsrisiko im Vergleich zu „nicht gescreenten Patienten“ verringern kann.

## 7. Zusammenfassung

**Hintergrund:** Patienten mit oraler Antikoagulation mit Warfarin, die variante Allele des wirkstoffabbauenden Enzyms Cytochrom-P450-2C9 (CYP2C9) aufweisen, benötigen zur Therapie geringere Warfarindosierungen als homozygote Wildtypträger und haben ein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen.

In Deutschland ist Phenprocoumon das am häufigsten verordnete Antikoagulanz. Phenprocoumon wird ebenso wie Warfarin vom CYP2C9 metabolisiert, bindet aber an einem anderen Rezeptor am Enzym. In Deutschland werden Patienten mit oraler Antikoagulation von Hausärzten betreut.

**Fragestellung:** Können variante Allele des CYP2C9 als Risikomarker für Blutungskomplikationen und einen geringeren Dosisbedarf bei einer Antikoagulation mit Phenprocoumon dienen?

**Methoden:** In einer Querschnittstudie wurden 185 Phenprocoumonpatienten aus 12 Allgemeinarztpraxen und der kardiologischen Ambulanz der Universitätsklinik Göttingen auf variante Allele des CYP2C9 untersucht. Die Patienten und Ärzte beantworteten in einem standardisierten Dokumentationsbogen Fragen zur Indikation, Arzneimittelunverträglichkeit, Therapiedauer und -einstellung und zu Blutungskomplikationen. Außerdem wurden die bisherigen INR-Daten dokumentiert, und im Rahmen einer Routinekontrolle erfolgte eine Blutabnahme zur CYP2C9-Genotypisierung.

**Ergebnisse:** 18,9 % der untersuchten Patienten berichteten über Blutungskomplikationen im Zusammenhang mit ihrer Phenprocoumontherapie. Bei 26,3 % der Patienten traten variante Allele des CYP2C9 (Genotyp \*1/\*2: 17,9 %; Genotyp \*1/\*3: 7,8 % und Genotyp \*2/\*3: 0,6 %) auf. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen varianten Allelen und einem geringeren Phenprocoumonverbrauch konnte nicht festgestellt werden. Patienten mit dem Allel \*3 hatten ein 3-fach erhöhtes Risiko (OR 3,10; 95 % KI: 1,02 – 9,40) für Blutungskomplikationen mit einem positiven Vorhersagewert von 40% bei einer Spezifität von 94 % und einer Sensitivität von 17 %.

**Schlussfolgerungen:** Das CYP2C9\*3-Allel ist ein „Risikomarker“ für Blutungen bei Phenprocoumonpatienten. Durch ein Screening könnten Patienten mit einem von 19 % auf 40 % erhöhten Risiko vor Beginn einer Therapie identifiziert werden. Klinische Konsequenzen (strengere Indikationskriterien einer Phenprocoumontherapie, vorsichtiger Therapieeinleitung und Einstellung des Zielbereichs, strengere Therapiekontrollregime oder Selbstkontrolle durch den Patienten) bzw. die Nutzung eines Screenings auf variante Allele des CYP2C9 müssen in weiteren Studien untersucht werden.

## 8. Literaturverzeichnis

Aithal G P; Day C P; Kesteven P J L; Daly A K (1999):

Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications.

Lancet 353: 688 - 689 u. 717 – 719

Andre-Kerneis E; Leroy-Matheron C; Gounault-Heilmann M (2003):

Early overanticoagulation with acenocoumarol due to a genetic polymorphism of cytochrome P 450 CYP2C9.

Blood Coagul Fibrinolysis 14: 761 - 764

Bardel A; Wallander M A; Svardsudd K (2000):

Reported current use of prescription drugs and some of its determinants among 35 to 65-year-old women in mid-Sweden: A population-based study.

J Clin Epidemiol 53: 637 – 643

Barthels M; Poliwoda H:

Überwachung der Cumarintherapie.

In: Barthels M; Poliwoda H (Hrsg.): Gerinnungsanalysen, 6. Auflage

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1998, 167 - 174

Bell-Seyer S E; Moffett J A (2000):

Recruiting patients to randomized trials in primary care: principles and case study.

Fam Pract 17: 187 - 191

Beyth R J (2001):

Hemorrhagic complications of oral anticoagulant therapy.

Clin Geriatr Med 17: 49 – 56

Beyth R J; Quinn L M; Landefeld C S (1998):

Prospective Evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin.

Am J Med 105: 91 – 99

Biesalski H K:

Vitamine.

In: Biesalski H K; Fürst V; Kasper H; Kluthe R; Pöler W; Puchstein C; Stählein H B (Hrsg.): Ernährungsmedizin.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1995, 94 - 144

Brockmöller J; Kirchheimer J; Meisel C; Roots I (2000):

Pharmacogenetic diagnostics of cytochrome P450 polymorphisms in clinical drug development and in drug treatment.

Pharmacogenomics 1: 125 – 151

Cannegieter S C; Rosendaal F R; Wintzen A R; van der Meer F J M; Vandenbroucke J P; Briet E (1995):

Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves.

N Engl J Med 333: 11 - 17

Chu K; Wu S; Stanley T; Stafford D; High K (1996):

A mutation in the propeptide of factor IX leads to warfarin sensitivity by a novel mechanism.

J Clin Invest 98: 1619 - 1625

Cuthbert R J G:

Monitoring antithrombotic therapy.

In: Uprichard C G; Gallagher K P (Hrsg.): Antithrombotics (Handbook of experimental pharmacology)

Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 1999, 129 – 155

Daly A K; Steen V M; Fairbrother K S; Idle J R (1996):

CYP2D6 multiallelism.

Methods Enzymol 272: 199-210

Edvardsson N; Juul-Moller S; Omblus R; Pehrsson K (2003):  
Effects of low-dose warfarin and aspirin versus no treatment stroke in a medium-risk patient population with atrial fibrillation.

J Intern Med 254: 95 - 101

Emery J; Hayflick S (2001):

The challenge of integrating genetic medicine into primary care.

BMJ 322: 1027 - 1030

Fihn S D; McDonell M; Martin D; Henikoff J; Vermes D; Kent D; White R H (1993):

Risk factors for complications of chronic anticoagulation: a multicenter study.

Ann Intern Med 118: 511 - 520

Fitzmaurice D A; Hobbs F D R; Murray J A (1996):

Monitoring oral anticoagulation in primary care.

BMJ 312: 1431 - 1432

Fitzmaurice D A; Hobbs F D; Murray E T (1998):

Primary care anticoagulant clinic management using computerized decision support and near patient International Normalized Ratio (INR) testing: routine data from a practice nurse - led clinic.

Fam Pract 15: 144 – 146

Fontana S; Zeerleder S; Lämmle B (1999):

Entgleiste orale Antikoagulation mit sehr hohen INR-Werten und schlechtem Ansprechen auf perorales Vitamin K – Cholestase als mögliche Ursache.

Ther Umsch 56: 477 – 480

Furuya H; Fernandez Salguero P; Gregory W; Taber H; Steward A; Gonzalez F J; Idle J R (1995):

Genetic polymorphism of CYP2C9 and its effect on warfarin maintenance dose requirement in patients undergoing anticoagulation therapy.

Pharmacogenetics 5: 389 – 392



Gelman C; Rumack B H:  
Drugdex Information System.  
Micromedex Inc., Englewood, Colorado 1995

Gitter M J; Jaeger T M; Petterson T M; Gersh B J; Silverstein M D (1995):  
Bleeding and thromboembolism during anticoagulant therapy: a population-based  
study in Rochester, Minnesota.  
Mayo Clin Proc 70: 725 - 733

Goldstein J A; de Morais S M (1994):  
Biochemistry and molecular biology of the human CYP2C9 subfamily.  
Pharmacogenetics 4: 285 - 299

Gurwitz J H; Goldberg R J; Holden A; Knapic N; Ansell J (1988):  
Age-related risks of long-term oral anticoagulant therapy.  
Arch Intern Med 148: 1733 - 1736

Gurwitz J H; Avorn J; Ross-Degnan D; Ansell J (1991):  
Age-related changes in warfarin pharmacodynamics.  
Clin Pharmacol Ther 49: 166

Harder S; Thürmann P (1996):  
Clinically important drug interactions with anticoagulants.  
Clin Pharmacokinet 30: 416 – 444

Haustein K O (1999):  
Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral anticoagulants, especially  
phenprocoumon.  
Semin Thromb Hemost 25: 5 – 11

Haustein K O; Huller G (1994):  
Pharmacokinetics of phenprocoumon.  
Int J Clin Pharmacol Ther 32: 192 – 197

He M; Korzekwa K R; Jones J P; Rettie A E; Trager W F (1999):  
Structural forms of phenprocoumon and warfarin that are metabolized at the active site of CYP2C9.

Arch Biochem Biophys 372: 16 – 28

Heimark L D; Trager W F (1985):

Stereoselective metabolism of conformational analogues of warfarin by beta-naphthoflavone-inducible cytochrome P-450.

J Med Chem 28: 503 – 506

Higashi M K; Veenstra D L; Kondo L M; Wittkowsky A K; Srinouanprachanh S L;

Farin F M; Rettie A E (2002):

Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy.

JAMA 287: 1690 - 1698

Hirsh J (1991):

Oral anticoagulant drugs.

N Engl J Med 324: 1865 – 1875

Hirsh J; Dalen J E; Deykin D; Poller L; Bussey H (1995):

Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range.

Chest 108: 231s – 246s

Hirsh J; Dalen J E; Anderson D R; Poller L; Bussey H; Ansell J; Deykin D (2001):

Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range.

Chest 119: 8s – 21s

Hollowell J; Ruigomez A; Johansson S; Wallander M A; Garcia-Rodriguez L A (2003):

The incidence of bleeding complications associated with warfarin treatment in general practice in the United Kingdom.

Br J Gen Pract 53: 312 – 314

Holtzman N A; Marteau T M (2000):

Will genetics revolutionize medicine?

N Engl J Med 343: 141 - 144

Jaenecke J:

Kontraindikationen für Antikoagulanzen.

In: Jaenecke J (Hrsg.): Antikoagulanzen- und Fibrinolysetherapie, 5. neubearbeitete und erweiterte Auflage

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1996, 202 - 204

Kalow W; Bertilsson L (1994):

Interethnic factors affecting drug response.

Adv Drug Res 25: 1 - 53

Kaminsky L S; De Morais S M; Faletto M B; Dunbar D A; Goldstein J A (1993):

Correlation of human cytochrom P450 2C substrate specificities with primary structure: warfarin as a probe.

Mol Pharmacol 43: 234 – 239

Kearon C; Gent M; Hirsh J; Weitz J; Kovacs M J; Anderson D R; Turpie A G; Green D; Ginsberg J S; Wells P; MacKinnon B; Julian J A (1999):

A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism.

N Engl J Med 340: 901 - 907

Kemkes-Matthes B:

Orale Antikoagulantien.

In: Hach-Wunderle V; Neuhaus K L (Hrsg.): Thrombolyse und Antikoagulation in der Kardiologie.

Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1994, 39 - 45

Kumar S; Haigh J R; Rhodes L E; Peaker S; Davies J A; Roberts B E; Feely M P (1989):

Poor compliance is a major factor in unstable outpatient control of anticoagulant therapy.

Thromb Haemost 62: 729 - 732

Lamberts H; Wood M; Hofmans-Okkes I:

The international classification of primary care in the European Community.

Oxford Medical Publications, New York 1993

Landefeld C S; Beyth R J (1993):

Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction and prevention.

Am J Med 95: 315 – 328

Levine M N; Raskob G; Landefeld S; Hirsh J (1995):

Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment.

Chest 108: 276S- 290S

Levine M N; Raskob G; Landefeld S; Kearon C (2001):

Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment.

Chest 119: 108S- 121S

Lipp H P (1999):

Klinische Bedeutung der Cytochrom-P450-Isoenzyme bei Arzneimittelinteraktionen.

Krankenhauspharmazie 20: 465 – 475

Loew D:

Venöse und arterielle Thromboseprophylaxe.

In: Rietbrock N H; Staib A H; Loew D (Hrsg.): Klinische Pharmakologie

3. überarbeitete und erweiterte Auflage, Steinkopf, Darmstadt 1996, 334 - 358

Loew D:

Thrombembolie.

In: Rietbrock N H; Staib A H; Loew D (Hrsg.): Klinische Pharmakologie

4. vollständig überarb. und aktualisierte Auflage, Steinkopf, Darmstadt 2001, 228 - 243

Lüllmann H; Mohr K; Ziegler A; Wirth J:

Antithrombotika.

In: Taschenatlas der Pharmakologie.

3. überarbeitete und erweiterte Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1996, 142 – 150

Mannucci P M (1999):

Genetic control of anticoagulation.

Lancet 353: 688 – 689

Margaglione M; Colaizzo D; D`Andrea G; Brancaccio V; Ciampa A; Grandone E; Di Minno G (2000):

Genetic modulation of oral anticoagulation with warfarin.

Thromb Haemost 84: 775 – 778

Miners J O; Birkett D J (1998):

Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism.

Br J Clin Pharmacol 45: 525 - 538

Morin S; Lorient M A; Poirier J M; Tenneze L; Beaune P H; Funck-Brentano C; Jaillon P; Becquemont L (2001):

Is diclofenac a valuable CYP2C9 probe in humans?

Eur J Clin Pharmacol 56: 793 - 797

Murray E T; Greaves M (2003):  
INRs and point of care testing.  
BMJ 327: 5 - 6

Murray W (2000):  
Targeting oral anticoagulation.  
Clin Pharmacol Ther 68: 4 – 5

Ogg M S; Brennan P; Meade T; Humphries S E (1999):  
CYP2C9\*3 allelic variant and bleeding complications.  
Lancet 354: 1124

Oldenburg J; Quenzel E; Harbretcht U; Fregin A; Kress W; Muller C R; Hertfelder H J; Schwaab R; Brackmann H H; Hanfland P (1997):  
Missense mutations at ALA-10 in the factor IX propeptide: an insignificant variant in normal life but a decisive cause of bleeding during oral anticoagulant therapy.  
Br J Haematol 98: 240 - 244

Palareti G; Leali N; Coccheri S; Poggi M; Manotti C; D`Angelo A; Pengo V; Erba N; Moia M; Ciavarella N; Devoto G; Berrettini M; Musolesi S (1996):  
Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study.  
Lancet 348: 423 – 429

Rendic S; Di Carlo F (1997):  
Human cytochrome P450 enzymes: a status report summarizes their reactions, substrates, inducers, and inhibitors.  
Drug Metab Rev 29: 413 – 580

Reuter H D:  
Mittel zur Behandlung von Anämien, zum Blutersatz, zur Behandlung von Hämostasestörungen und zur Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes.  
In: Pharmakologie und Toxikologie, 4. Auflage (Hrsg.): Estler C-J; Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 1995, 338 – 339

Ridker P M; Goldhaber S Z; Danielson E; Rosenberg Y; Eby C S; Deitcher S R; Cushman M; Moll S; Kessler C M; Elliott C G; Paulson R; Wong T; Bauer K A; Schwartz B A; Miletich J P; Bounameaux H; Glynn R J (2003):

Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism.

N Engl J Med 348: 1425 - 1434

Sackett D L; Richardson W S; Rosenberg W; Haynes R B:

Evidence-based medicine.

Churchill Livingstone, New York 1997

Saour J N; Sieck J O; Mamo L A R; Gallus A S (1990):

Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves.

N Engl J Med 322: 428 - 432

SAS Institute Inc. SAS/STAT. User`s guide, Version 8, Vol. 3, SAS Inst. Inc., Cary, NC 1999

Schellevis F G; Van de Lisdonk E H; Van der Velden J; Hoogbergen S H; Van Eijk J T; Van Weel C (1994):

Consultation rates and incidence of intercurrent morbidity among patients with chronic disease in general practice.

Br J Gen Pract 44: 259 – 262

Schwabe U:

Anatomisch – therapeutisch chemischer Code.

Wissenschaftliches Institut der AOK, Bonn 1995

Schwabe U:

Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer.

In: Schwabe U; Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungsreport 2003.

Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 2003, 265 - 278

Scordo M G; Aklillu E; Yasar Ü; Dahl M L; Spina E; Ingelman-Sundberg M (2001): Genetic polymorphism of cytochrom P4502C9 in a Caucasian and black African population.

Br J Clin Pharmacol 52: 447 - 450

Scottish Intercollegiate Guidelines Network:

Antithrombotic therapy. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland):

SIGN publication, Edinburgh 1999, 36

[http://www.guideline.gov/VIEW/full\\_text.asp?guideline=002133](http://www.guideline.gov/VIEW/full_text.asp?guideline=002133) (accessed on 30 December 2002)

Steward D J; Haining R L; Henne K R; Davis G; Rushmore T H; Trager W F; Rettie A E (1997):

Genetic association between sensitivity to warfarin and expression of CYP2C9\*3.

Pharmacogenetics 7: 361 – 367

Stubbins M J; Harries L W; Smith G; Tarbit M H; Wolf C R (1996):

Genetic analysis of the human cytochrome P450 CYP2C9 locus.

Pharmacogenetics 6: 429 – 439

Taube J; Halsall D; Baglin T (2000):

Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment.

Blood 96: 1816 – 1819

Thijssen H H; Ritzen B (2003):

Acenocoumarol pharmacokinetics in relation to cytochrome P450 2C9 genotype.

Clin Pharmacol Ther 74: 61 – 68

Thijssen H H; Hamulyak K; Willigers H (1988):

4-Hydroxycoumarin oral anticoagulants: Pharmacokinetics-response relationship.

Thromb Haemost 60: 35-38



Urquhart J (1994):

Partial compliance in cardiovascular disease: risk implications.

Br J Clin Pract 73: 2 - 12

Urquhart J (1996):

Patient non-compliance with drug regimens: measurement, clinical correlates, economic impact.

Eur Heart J 17: 8 - 15

Van den Akker M; Buntinx F; Metsemakers J F M; Roos S; Knottnerus J A (1998):

Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases.

J Clin Epidemiol 51: 367 – 375

Van der Meer F J M; Rosendaal F R; Vandenbroucke J P; Briet E (1993):

Bleeding complications in oral anticoagulant therapy.

Arch Intern Med 153: 1557 – 1562

Van der Meer F J M; Rosendaal F R; Vandenbroucke J P; Briet E (1996):

Assessment of a bleeding risk index in two cohorts of patients treated with oral anti-coagulants.

Thromb Haemost 76: 12 - 16

Van der Meer F J M; Briet E; Vandenbroucke J P; Sramek D I; Versluijs M H P M;

Rosendaal F R (1997):

The role of compliance as a cause of instability in oral anticoagulant therapy.

Br J Haematol 98: 893 – 900

Veehof L; Stewart R; Haaijer-Ruskamp F; Jong B M (2000):

The development of polypharmacy. A longitudinal study.

Fam Pract 17: 261 – 267

Verstuyft C; Morin S; Robert A; Lorient M A; Beaune P; Jaillon P; Becquemont L (2001):

Early acenocoumarol overanticoagulation among cytochrome P 450 2C9 poor metabolizers.

Pharmacogenetics 11: 735 - 737

Verstuyft C; Robert A; Morin S; Lorient M A; Flahault A; Beaune P; Funck-Brentano C; Jaillon P; Becquemont L (2003):

Genetic and environmental risk factors for oral anticoagulant overdose.

Eur J Clin Pharmacol 11: 739 - 745

Wang S L; Huang J D; Lai M D; Tsai J J (1995):

Detection of CYP2C9 polymorphism based on the polymerase chain reaction in Chinese.

Pharmacogenetics 5: 37 – 42

Wiebke D (1988):

Phenprocoumon.

Dtsch Apoth Ztg 128: 2310 – 2312

Wilson S; Delaney B C; Roalfe A; Roberts L; Redman V; Wearn A M; Hobbs F D R (2000):

Randomised controlled trials in primary care: case study.

BMJ 321: 24 - 27

Wolf C R; Smith G; Smith R L (2000):

Science, medicine, and the future: Pharmacogenetics.

BMJ 320: 987 - 990

Wynne H A; Kamali F; Edwards C; Lang A; Kelly P (1996):

Effect of ageing upon warfarin dose requirements: A longitudinal study.

Age Ageing 25: 429 – 431

Yasar Ü:

Cytochrome P450 2C9 polymorphism: Interindividual differences in drug metabolism and phenotyping methodology.

Med. Dissertation Karolinska Institutet at Huddinge University Hospital, Stockholm, Sweden 2002

Yasar Ü; Eliasson E; Dahl M L; Johansson I; Ingelman-Sundberg M; Sjöqvist F (1999):

Validation of methods for CYP2C9 genotyping: frequencies of mutant alleles in a Swedish population.

Biochem Biophys Res Commun 254: 628 – 631

## 9. Anhang

# Anhang 1: Anschreiben Georg-August-Universität Göttingen

Zentrum Innere Medizin

## Abteilung Allgemeinmedizin

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP

Allgemeinmedizin, Postfach 37 42/43, 37070 Göttingen

Dr. med. XY  
Facharzt für Allgemeinmedizin  
Landstr. 27

37000 Göttingen



56

Humboldtallee 38  
37073 Göttingen  
Telefon: (05 51) 39 - 26 38  
Zentrale: 39 - 0  
Telex: 96 703  
Telefax: (05 51) 39 95 30

19.10.1999

Sehr geehrter Herr Kollege XY,

die Abteilung Allgemeinmedizin der Universität Göttingen führt eine Studie mit dem Thema „Genetische Marker bei hausärztlichen Patienten mit oraler Antikoagulation“ durch. Wir würden uns freuen, wenn Sie uns bei dieser Studie unterstützen würden:

Ziel dieser Arbeit ist es, die möglichen Risiken einer oralen Antikoagulation mit Marcumar näher zu erforschen. Dazu soll bei allen Ihren Marcumar-Patienten im Rahmen einer Routine-Blutabnahme auch eine einmalige Blutuntersuchung durchgeführt werden: Gesucht wird nach Allelmutationen des Cytochrom-P-450 Gens, die den Metabolismus des Marcumar beeinflussen. Die Untersuchung dieser Blutprobe wird vom Institut für Humangenetik der Universität Göttingen (Prof. Engel ) im Auftrag unserer Abteilung durchgeführt. Zusätzlich sollen alle Marcumarpatienten einen einseitigen Fragebogen ausfüllen.

Ergebnisse der Untersuchung teilen wir Ihnen selbstverständlich mit.

Bitte teilen Sie uns baldmöglichst mit, ob Sie an der Teilnahme interessiert sind: Faxen Sie den beiliegenden Antwortbogen zurück, oder benutzen Sie den Freiumschlag. Für Rückfragen oder zusätzliche Informationen stehen wir Ihnen gerne jederzeit zur Verfügung (Tel. 0551-39-8360 oder -2638.)

Mit vielem Dank für Ihr Interesse und freundlichen Grüßen

Dr. med. Eva Hummers-Pradier

Cand. med. Stephan Hess

## Anhang 2: Antwortschreiben

Universität Göttingen  
Abteilung Allgemeinmedizin  
Frau Dr. med. Eva Hummers-Pradier  
Humboldtallee 38

37073 Göttingen

Tel.-Nr.: 0551-39-8360 oder 39-2638

Fax-Nr.: 0551-39-9530

- Ich bin an der Studie „Genetische Marker bei hausärztlichen Patienten mit oraler Antikoagulation“ interessiert und würde daran teilnehmen.
- Ich möchte nicht teilnehmen.

-----

Arztstempel

### Anhang 3: Dokumentationsbogen

<b>ANTIKOAGULATIONS-STUDIE</b>
<b>Dokumentationsbogen</b>
<b>Patienten-Nummer:</b>

Name..... Vorname..... Alter (Jahre)..... weiblich männlich  
 Anzahl Schwestern..... Anzahl Brüder..... Anzahl Kinder.....

Leben Eltern? ja nein (falls nein woran verstorben?.....)

Grund der Marcumar-Einnahme (Erkrankung):..... Selbstkontrolle?.....

Marcumar-Einnahme seit: 19..... Quick/INR-Kontrollen alle..... Wochen

Sind **bei Ihnen** jemals *Blutungen* (z.B. *Nase-Mund/Blase/Magen-Darm/Gehirn/Haut*) aufgetreten?  
 (Bitte Einzelheiten, Zeitpunkt und Schweregrad harmlos/ernsthaft/lebensbedrohlich nennen)

.....  
 .....

Sind **bei Ihnen** jemals *Arzneimittel-Unverträglichkeiten* aufgetreten?

(Bitte Einzelheiten nennen.....)

.....

Sind **bei Ihren Eltern, Ihren Geschwistern bzw. Ihren Kindern** jemals *Arzneimittel-Un-*  
*verträglichkeiten* aufgetreten?(Bitte Einzelheiten nennen.....)

.....

---

**ab hier wird der Bogen von Mitarbeiterinnen der Praxis ausgefüllt!**

<b>Bitte alle Verlaufsbögen - mit Marcumar-Dosierung und INR-Werten - kopieren und dem Dokumentationsbogen anheften</b>
---

Indikation für Marcumar.....

Marcumar-Einnahme seit: 19..... Quick/INR-Kontrollen alle.... Wochen Selbstkontr.?.....

Bestehen weitere chron. Krankheiten? (PC entnehmen).....

.....

Werden neben Marcumar weitere Dauermedikamente eingenommen? (PC entnehmen)

.....

---

Bitte diesen Dokumentationsbogen nach bzw. zusammen mit dem Patienten ausfüllen und in der Praxis ablegen (Patienten-Nr. nicht vergessen!!)

10 ml EDTA-Blut mit Pat-Nr. (nicht Name!) des Doku-Bogens - per Labortransport an Prof. Dr. W. Engel,  
 Inst. f. Humangenetik, Heinrich-Düker-Weg 12, 37073 Göttingen (Blut muß am selben Tag ankommen!)

**Anhang 4: Patientenliste**  
**Patientenliste-Marcumarstudie**

Praxis: \_\_\_\_\_

Praxiskürzel: \_\_\_\_\_

Patient	Patienten-Nr.
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	
8.	
9.	
10.	
11.	
12.	
13.	
14.	
15.	



## **Anhang 5: Patienteninformation**

Liebe Patientin, lieber Patient,

unsere Praxis nimmt an einer Untersuchung zur Arzneimittelsicherheit der Universität Göttingen teil, bei der wir um Ihre Mitarbeit bitten.

Bei dieser Studie wird untersucht, ob Patienten eine Erbanlage besitzen, die für eine sehr schnelle oder sehr langsame „Verarbeitung“ von Medikamenten im Körper (in diesem Fall Marcumar) verantwortlich ist. Die Information - die Sie auf Wunsch natürlich persönlich erhalten - kann für Ihre jetzige Therapie, aber auch für künftige Arzneimittelbehandlungen ausserordentlich wichtig sein, weil dann z.B. bestimmte Medikamenten-Kombinationen vermieden werden müssen.

Wir bitten Sie, im Rahmen der heutigen Laborkontrolle der Abnahme von 10ml Blut zuzustimmen und die Fragen auf der nächsten Seite zu beantworten (bei weiterem Platzbedarf Rückseite des Dokumentationsbogens benutzen).

Bei Problemen helfen Ihnen unsere Arzthelferinnen gerne weiter.

Sollten Sie an der Studie nicht teilnehmen wollen, entstehen Ihnen selbstverständlich keinerlei Nachteile. Ihre Daten werden unter Beachtung des Bundesdatenschutzgesetzes anonym ausgewertet.

**Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!**

**Anhang 6: Begleitmedikation**

(bezogen auf n=185; Mehrfachnennungen möglich)

Medikation	Anzahl Patienten (n)	Prozent
Diuretika	92	49,7
Digitalis	81	43,8
ACE-Hemmer	81	43,8
Beta-Blocker	51	27,6
Koronarmittel	47	25,4
Lipidsenker	35	18,9
Calciumantagonisten	33	17,8
Allopurinol	26	14,0
Orale Antidiabetika	17	9,2
Gastrointestinale Ulkustherapeutika	13	7,0
Schilddrüsentherapeutika	13	7,0
Insulin	10	5,4
Alpha-Blocker	9	4,9
NSAR	9	4,9
Mineralstoffpräparate	8	4,3
Kortikoide	7	3,8
Sedativa / Hypnotika	7	3,8
Vitaminpräparate	7	3,8
Acetylsalicylsäure	6	3,2
AT-II-Rezeptorantagonisten	6	3,2
Hormonpräparate	6	3,2
Theophyllin	6	3,2
Laxantia	4	2,2
Durchblutungsfördernde Mittel	3	1,6
Urologika	3	1,6
Immunsuppressiva	2	1,1

## Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP, für die freundliche Überlassung des Themas der Dissertation und die stete Hilfe in kritischen Situationen beim Erstellen dieser Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. Eva Hummers-Pradier für die ausgezeichnete Betreuung und die vielen wichtigen Anregungen.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. Wolfgang Engel, Herrn Priv.-Doz. Dr. Ibrahim M. Adham und Herrn Dr. Thomas Papke aus dem Institut für Humangenetik der Universität Göttingen für die Durchführung der Genotypisierungen und Frau Sabine Buth, Frau Susanne Herlt und Frau Ulrike Lenz für die DNA-Analysen.

Ebenfalls danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Burkert Pieske und Frau Dr. Friederike Schulze aus der Abteilung Kardiologie und Pulmologie der Universität Göttingen für die Rekrutierung der Patienten aus der kardiologischen Fachambulanz der Universität Göttingen.

Mein besonderer Dank gilt den im Folgenden aufgeführten Ärzten und ihrem Praxisteam: Frau Dr. Uta Annweiler, Herrn Dr. Eckhardt Bekedorf, Frau Dr. Marita Beneke, Herrn Dr. Karl-Michael Hoepfner, Herrn Dr. Wolfgang Keske, Frau Eva Krupa, Frau Dr. Claudia Levin, Herrn Dr. Michael Petzoldt, Herrn Dr. Christoph Schröter, Herrn Dipl. Phys. Wolfgang Schulz, Herrn Dr. Claus Slotty, Herrn Dr. Axel Trümner, Herrn Dr. Peter H. Wand und Herrn Dr. Georg Bernhard Wüstenfeld.

Der Ärztlichen Partnerschaftsgesellschaft Wagner, Stibbe, Kast, Bispink & Partner, Göttingen, möchte ich für die Übernahme des Transports von Blutproben aus einigen Praxen danken.

Schließlich danke ich allen Patienten, die sich bereit erklärt haben, an der Untersuchung teilzunehmen.

## **Curriculum Vitae**

Am 02.10.1974 wurde ich als erster Sohn von Uwe und Ilse Hess, geb. Schuma-  
cher, in Braunschweig geboren. Von 1981 bis 1987 besuchte ich die Grundschule  
und Orientierungsstufe Lindenbergersiedlung in Braunschweig und anschließend  
das Gymnasium Kleine Burg in Braunschweig, wo ich 1994 mein Abitur ablegte.

Anschließend leistete ich von 1994 bis 1995 meinen Zivildienst im Städtischen  
Klinikum Salzdahlumer Straße in Braunschweig ab.

Im Herbst 1995 begann ich zunächst das Studium der Rechtswissenschaften an  
der Georg-August-Universität Göttingen und wechselte im Frühjahr 1996 zum  
Studium der Humanmedizin an derselben Universität. Dieses schloss ich im Mai  
2003 nach dem praktischen Jahr im Fritz-König-Stift in Bad Harzburg mit dem drit-  
ten Staatsexamen ab.

Seit Oktober 2003 arbeite ich als Arzt im Praktikum in der Inneren Abteilung der  
Robert-Koch Klinik Leipzig.