



TROMNIBUS

33e jaargang
nummer 3
december 2005

MEDISCH

Het genotype: een nieuwe parameter voor de instelling van cumarinetherapie?

Y. Chahid, MSc student¹, Drs. B.P. Brassé, ziekenhuisapotheker i.o.², Drs. T. Schalekamp, apotheker¹, Drs. P.C. Zwarts-Westerhout, arts³, Dr. E.M. van Wijk, klinisch chemicus⁴, Prof.dr. A.C.G. Egberts, hoogleraar klinische farmaco-epidemiologie, ziekenhuisapotheker^{1,2}

¹ Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht, Utrecht,

² Ziekenhuisapothek Midden-Brabant, Tilburg, ³Trombosedienst Midden-Brabant, Tilburg,

⁴ Klinisch Chemisch Hematologisch Laboratorium, Tilburg

Correspondentie: B.P. Brassé, tel.: 013-4655691, E-mail: bbrasse@zamb.tsz.nl

De dosering die nodig is om bij patiënten die acenocoumarol gebruiken het gewenste therapeutische effect te bereiken, kan enorm variëren. Hoewel men dit verschijnsel al sinds de jaren '60 probeert te verklaren, is er pas de laatste jaren grote vooruitgang geboekt^{1,2}

Orale anticoagulantia van het cumarinetype hebben een smalle therapeutische breedte én een grote intra- en interindividuele variabiliteit. Deze variabiliteit kan deels worden verklaard door factoren zoals leeftijd, gewicht, voeding, geneesmiddelinteracties en co-morbiditeit². De belangrijkste complicatie bij het gebruik van cumarinederivaten is het optreden van ernstige bloedingen, veelal als gevolg van overantistolling. Incidentiecijfers lopen uiteen, maar variëren tussen twee en vijf per 100 patiëntjaren³⁻⁵. Uitschieters, gedefinieerd als $INR > 6$, komen in de eerste maand van cumarinetherapie relatief vaak voor^{6,7}. Aangetoond is dat de kans op uitschieters kan worden verkleind door bij het bepalen van de dosis rekening te houden met de leeftijd⁸. Met toenemende leeftijd neemt de gevoeligheid voor cumarines namelijk toe.

De laatste jaren is veel onderzoek verricht naar de invloed van genetische factoren op cumarine dosisbehoefte en bloedingsrisico. In dit artikel wordt de invloed van mutaties in de genen die coderen voor de enzymen cyto-

chrom P450 2C9 (CYP2C9) en vitamine K epoxide reductase (VKOR) op de behandeling met acenocoumarol beschreven. De werking van cumarines is gebaseerd op blokkade van VKOR en het enzym CYP2C9 is voor een groot deel verantwoordelijk voor het metabolisme van de cumarines. Het bezit van één of meer mutaties in deze genen is geassocieerd met een verlaagde dosisbehoefte van cumarinederivaten.



Inhoud

Medisch

- Het genotype: een nieuwe parameter voor de instelling van cumarinetherapie?

Y. Chahid, MSc student et al

45

- Vitamine K en Antistollingstherapie
E.K. Rombouts, F.J.M. van der Meer

50

Wetenschap

- Secundaire plaatjesactivatie

prof.dr. J.W.N. Akkerman

53

Vacature

- lid van de commissie interacterende medicatie cumarines

57

Verpleegkundige rubriek

- FRÍO-tas biedt slechts schijnzekerheid bij het koel houden van de teststrips voor het zelfmanagement

C.J. Reurings

Dr. J.H. Hens

58

RELAC

- Stabiliteitsbewaking van CoaguChek teststroken

A.M.H.P. van den Besselaar,

M.M.C.L. Hoekstra

60

Colofon

Redactie

dr. A.M.H.P. van den Besselaar, *biochemicus*

dr. K. Hamulyák, *internist*

drs. A. Horikx, *apotheker*

dr. F.J.M. van der Meer, *internist*

O.D.M. Paauwe-Insinger

Wetenschappelijk eindredacteur

prof. dr. J.W.N. Akkerman, *biochemicus*

Redactieadres

Bureau Federatie van Nederlandse Trombosediensten
Postbus 200, 2250 AE Voorschoten

Sluitingsdatum kopij
volgende nummer: 27-02-2006

ISSN: 1380-2232

Begrippen in de farmacogenetica

Farmacogenetica is de wetenschap die de invloed van genen op de werking en bijwerkingen van geneesmiddelen bestudeert. De erfelijke aanleg van elk organisme ligt vast in de volgorde van de nucleïnezuren van het DNA. Een **gen** is een stukje DNA dat een erfelijke factor vertegenwoordigt. De genetische informatie in een gen, dat verantwoordelijk is voor een bepaalde eigenschap, wordt het **genotype** genoemd. Het fenotype is de uiterlijke weergave van het genotype, en wordt mede bepaald door omgevingsfactoren.

Mutaties in een gen worden veroorzaakt door het tussenvoegen, ontbreken of substitueren van nucleïnezuren. De eenvoudigste vorm van mutaties zijn "single-nucleotide polymorfisms" (SNP's). Bij een SNP is er slechts 1 nucleïnezuur vervangen door een andere nucleïnezuur. Mutaties in een gen kunnen grote gevolgen hebben voor de genexpressie of voor de functionaliteit van het eiwit waarvoor het gen codeert.

De verschillende vormen van een gen worden **allelen** genoemd. Het meest voorkomende allel, het **wildtype**, wordt aangeduid met *1, de mutaties met *2, *3 etc. Het is ook mogelijk om de nucleïnezuren aan te geven van de (gemuteerde) genlocaties, bijvoorbeeld **6484TT**, **6484TC**. Wanneer tenminste 1 allel, anders dan het wildtype, meer dan 1% in een populatie voorkomt, spreekt men over **polymorfisme**. Omdat bij de mens alle chromosomen in tweevoud voorkomen, zijn er ook 2 genen die voor hetzelfde eiwit coderen. Als een persoon 2 identieke allelen heeft, spreekt men over een **homozygoot**. Als de allelen verschillend zijn, betreft het een **heterozygoot**^{9,10}.

CYP2C9

Het cytochroom P450 enzymstelsel is een verzameling enzymen die vele geneesmiddelen metaboliseert. Het CYP2C9 is één lid binnen de familie van CYP-enzymen. Het gen dat codeert voor CYP2C9 kent vele polymorfismen. Er zijn meer dan 20 verschillende varianten van dit gen (allelen) bekend¹¹. Het CYP2C9*1/*1 genotype, ook wel het wildtype genoemd, komt bij ongeveer 65% van de Nederlandse populatie voor. De meest voorkomende polymorfismen, CYP2C9*2 en CYP2C9*3, zijn geassocieerd met een verhoogde gevoeligheid voor cumarinederivaten. Draggers van de variant allelen *2 en/of *3 hebben een grotere stijging van de INR bij cumarinetherapie dan wildtypen. Dit zijn de belangrijkste variant allelen, die respectievelijk bij 18-25% en 8-18% van de Nederlanders voorkomen^{3, 6, 7, 12, 13}.

Van het racemisch toegediende acenocoumarol wordt S-acenocoumarol alleen door CYP2C9 afgebroken. Bij het metabolisme van R-acenocoumarol zijn meerdere enzymen betrokken¹⁴. Normaliter is het zwakker werkzame R-acenocoumarol verantwoordelijk voor het therapeutisch effect, omdat S-acenocoumarol zeer snel wordt afgebroken¹⁵.

Het bezit van één of meer van de hierboven genoemde mutaties in het CYP2C9-gen leidt tot de aanmaak van een minder goed functionerend CYP2C9 enzym. Hierdoor wordt de afbraak van S-acenocoumarol vertraagd, resulterend in een verhoogd antistollend effect¹⁶. Patiënten met één of meer CYP2C9*2 en/of CYP2C9*3 allelen hebben daardoor een lagere dosisbehoefte^{15,17}.

In tabel 1 zijn de resultaten van enkele onderzoeken naar het effect van CYP2C9 op de aceno-

coumarol onderhoudsdosering weergegeven. Rekenend met gewogen gemiddelden kan uit tabel 1 worden afgeleid dat de acenocoumarol dosisbehoefte van dragers van het CYP2C9*2 allel (*1/*2 en *2/*2) 84% van de dosisbehoefte van wildtypen (*1/*1) bedraagt. Draggers van het CYP2C9*3 allel (*1/*3, *2/*3 en *3/*3) hebben een behoeftedosis van ongeveer 70% ten opzichte van wildtypen.

Behalve de dosisbehoefte, wordt ook het bleedingsrisico door polymorfisme van CYP2C9 beïnvloed. Zo is bij dragers van zowel CYP2C9*2 als CYP2C9*3 een verhoogde kans op bloedingen vastgesteld³. Tevens toont onderzoek aan dat dragers van het CYP2C9*3 allel een minder "stabiele instelling" (tijd binnen de therapeutische INR-range) bereiken, die bovendien later wordt bereikt^{6,18}.

Ondanks de vele associaties tussen het CYP2C9-genotype en het effect van acenocoumarol, blijkt uit recente onderzoeken dat slechts 14% van de interindividuele variabiliteit in dosisbehoefte hiermee kan worden verklaard^{21,22}. Met andere woorden: het merendeel van de variabiliteit in respons op acenocoumarol wordt veroorzaakt door overige, nog onbekende, factoren.

Vitamine K epoxide reductase

Zoals bekend, worden de stollingsfactoren II, VII, IX en X, evenals proteïne C, proteïne S en proteïne Z, in de vitamine K cyclus gecarboxyleerd. In deze cyclus wordt vitamine K door het enzym vitamine K epoxide reductase (VKOR) gerecycled door omzetting van de epoxide naar de hydroquinon vorm (figuur 1). Door binding aan VKOR blokkeren cumarinederivaten de recycling van vitamine K epoxide, en daarmee de carboxylering van stollingsfactoren²³.



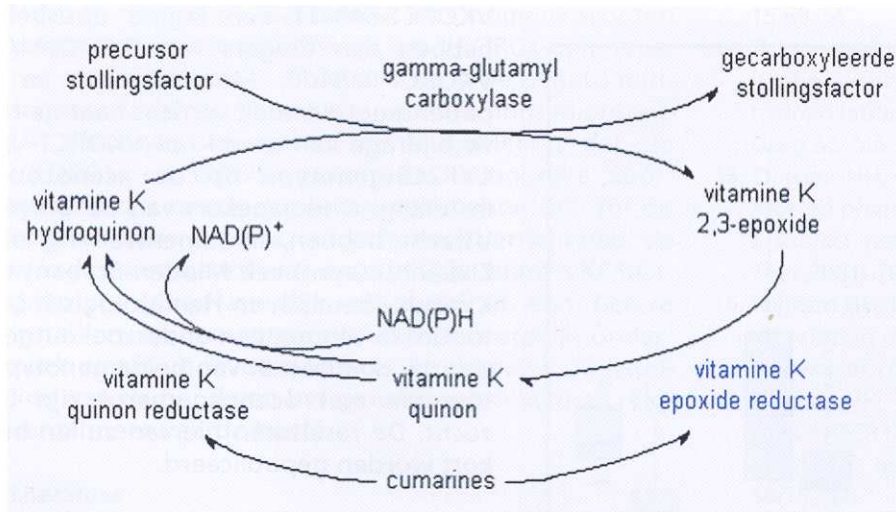
Onderzoek	CYP2C9-genotype					
	*1/*1	*1/*2	*2/*2	*1/*3	*2/*3	*3/*3
Tassies (2002) ¹⁸ n=325	17,1 n=169	14,4 † n=90	17,0 n=7	11,0 † n=48	12,4 † n=11	n=0
Spreafico (2003) ¹⁹ n=59	12,3 n=36	11,8 n=8	18,0 n=1	5,3 † n=8	8,9 † n=2	3,2 † n=1
Visser (2004) ⁷ n=754	17,9 n=526	15,5 † n=159	13,1 † n=15	13,9 † n=46	11,8 † n=8	n=0
Schalekamp (2004) ⁶ n=195	17,6 n=126		17,4 n=35		14,0 †	n=34
Mark (2005) ²⁰ n=430	20,3 n=276		14,7 † n=90		13,4 †	n=64

n = aantal patiënten, † = P < 0,05 ten opzichte van *1/*1

Tabel 1.

Acenocoumarol onderhoudsdosis (mg/week) bij verschillende CYP2C9 genotypen.

Diverse studies laten zien dat dragers van *2 en *3 variant allelen van CYP2C9 een verlaagde acenocoumarol onderhoudsdosis gebruiken ten opzichte van dragers van het wildtype (*1/*1).



Figuur 1.

Schematische weergave van de vitamine K cyclus.

De enzymen vitamine K epoxide reductase en vitamine K quinon reductase zorgen voor de recycling van vitamine K. Het werkingsmechanisme van cumarines berust op inhibitie van vitamine K epoxide reductase en vitamine K quinon reductase.

Ook VKOR wordt gecodeerd door een gen (VKORC1), waarvan meerdere varianten bekend zijn. De meeste onderzoeken naar de relatie tussen het VKORC1-gen en cumarinegevoeligheid zijn uitgevoerd met warfarine. Aangetoond is dat verschillende mutaties in dit gen kunnen correleren met wisselende gevoeligheid voor (dosisbehoefte van) warfarine^{24,25}. De single nucleotide polymorphisms (SNP's) die zich bevinden op de genlocaties 381, 3673, 6484, 6853 en 7566 van VKORC1 zijn hier voorbeelden van^{2,22,26-29}.

Deze vijf mutaties samen komen gekoppeld bij 46% van de Europeanen voor³⁰.

De verhoogde gevoeligheid voor warfarine kan mogelijk worden verklaard door een verminderd afschrijven van het VKORC1-gen in mRNA. Hierdoor wordt minder VKOR gevormd, hetgeen resulteert in minder gecarboxyleerde stollingsfactoren door een inefficiëntere recycling van vitamine K. In het leverweefsel

van patiënten met verschillende genotypen zijn grote verschillen in mRNA gemeten, wat deze hypothese ondersteunt. Dragers van het 6484TT-genotype hebben slechts 1/3 van de hoeveelheid mRNA van de 6484CC-dragers in hun lever²⁷.

Er is slechts één patiëntenonderzoek gepubliceerd waarin is gekeken naar het VKORC1-genotype bij behandeling met acenocoumarol. Dit betreft een case-control studie naar de invloed van VKORC1-genotype op bloedingen³¹.



De resultaten toonden geen verschil in het bloedingsrisico. Uit nadere analyse blijkt dat de dosisbehoefte wel afhankelijk is van het VKORC1-genotype (tabel 2)³¹.

Onderzoek	VKORC1-genotype		
	TT	CT	CC
Reitsma (2005) ³¹ n=135	11,9 (9,1 – 14,7) n=23	16,1 (14,7 – 17,5) n=57	22,4 (20,3 – 24,5) n=55

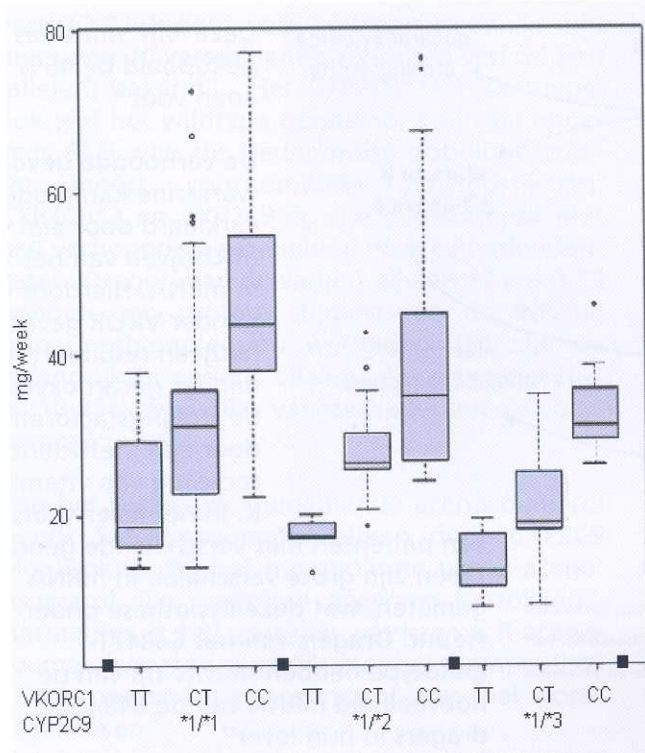
n = aantal patiënten

Tabel 2.

Acenocoumarol onderhoudsdosis (mg/week; 95% betrouwbaarheidsinterval) bij verschillende VKORC1 genotypen.

Combinatie genotypen

Bij patiënten is de invloed van polymorfismen in zowel het VKORC1- als het CYP2C9-gen op cumarine dosisbehoefte tot op heden alleen voor warfarine bestudeerd^{2,26,27,29}. Uit analyses blijkt dat het VKORC1-genotype een drie keer grotere invloed heeft op de dosisbehoefte dan het CYP2C9-genotype^{2,27}. Patiënten met mutaties in beide genen gebruiken de laagste onderhoudsdosering (figuur 2)^{2,27-29}. Nog onduidelijk is het of hier sprake is van een additief of synergistisch effect.



Figuur 2. De warfarine onderhoudsdosis van stabiel ingestelde patiënten uitgezet tegen het CYP2C9- en VKORC1-genotype.

Per drie kolommen worden verschillende CYP2C9-genotypen weergegeven (het wildtype, *1/*2 en *1/*3 genotype voor respectievelijk de eerste, tweede en derde set van drie kolommen). Binnen elke set van drie staan de kolommen voor de verschillende VKORC1-genotypen (TT, TC en CC voor respectievelijk de eerste, tweede en laatste kolom). Zowel het CYP2C9- als het VKORC1-genotype zijn significant van invloed op de warfarine onderhoudsdosis (figuur afkomstig uit Wadelius et al, met toestemming van Nature Publishing Group)³.

Voor acenocoumarol is de relatieve bijdrage van zowel het VKORC1- als het CYP2C9-genotype op de respons in slechts één vrijwilligersonderzoek bekeken²². In dit onderzoek werd bij 222 gezonde vrijwilligers zowel vóór als 24 uur na een éénmalige toediening van een standaard hoeveelheid acenocoumarol de INR bepaald. Uit de resultaten hiervan bleek de INR verandering bij dragers van CYP2C9*1/*3 én VKORC1-6484TT vijf keer groter te zijn dan bij dragers van CYP2C9*1/*1 én VKORC1-6484CC²². Terugredenerend kan worden gesteld dat dragers van CYP2C9*1/*3 én VKORC1-6484TT een lagere dosisbehoefte hebben dan dragers van CYP2C9*1/*1 én VKORC1-6484CC. Momenteel is er geen patiëntenonderzoek verricht naar de relatieve bijdrage van zowel het VKORC1- als het CYP2C9-genotype op de acenocoumarol instelling. Onderzoekers van de Universiteit Utrecht hebben, in samenwerking met de Ziekenhuisapotheek Midden-Brabant en het Klinisch Chemisch en Hematologisch Laboratorium te Tilburg, een onderzoek uitgevoerd waarbij de effecten van beide genotypen op therapie met acenocoumarol zijn onderzocht. De resultaten hiervan zullen binnenkort worden gepubliceerd.

Over de invloed van het CYP2C9-genotype op de behandeling met fenprocoumon is eerder in dit blad geschreven³². In een recent gepubliceerde studie van Nederlandse bodem is bovendien aangetoond dat het VKORC1-genotype van invloed is op de fenprocoumon dosisbehoefte en het bloedingsrisico³¹. Deze resultaten moeten worden bevestigd in studies met grotere patiëntaantallen. De gezamenlijke en relatieve invloed van het CYP2C9- en het VKORC1-genotype op de dosisbehoefte van fenprocoumon is nog niet bekend.

Toekomstperspectief

Ongeveer de helft van de variabiliteit in dosisbehoefte van warfarine kan door factoren als leeftijd, lichaamsgewicht, geneesmiddelinteracties, VKORC1- en CYP2C9-genotype worden verklaard².



Binnenkort zullen de resultaten bekend zijn van de relatieve invloed van VKORC1- én CYP2C9-genotype op de acenocoumarol dosisbehoefte. De verwachting is dat deze factoren, in combinatie met leeftijd en geneesmiddelinteracties, ook de helft van de acenocoumarol variabiliteit zullen verklaren. Er is echter meer aanvullend onderzoek vereist om de totale variabiliteit van cumarinederivaten te kunnen verklaren^{2,13,23,33}.

Interessant is de vraag of de bepaling van het genotype vooraf resulteert in een betere instelling van de cumarinetherapie. Mogelijk wordt daarmee ook het bloedingsrisico verlaagd. Sommige wetenschappers zijn van mening dat vooraf bepalen van genotypen geen zin heeft, omdat de International Normalized Ratio (INR) een betrouwbare monitoringsparameter is, waarmee patiënten voldoende veilig kunnen worden getitreerd tot de gewenste onderhoudsdosis¹⁶. Echter, in de onlangs gepubliceerde richtlijnen voor warfarine worden er opstartdoses geadviseerd, die voor patiënten met het CYP2C9*3 én VKORC1-6484TT genotype te hoog zijn, waardoor deze patiënten aan een verhoogd bloedingsrisico worden blootgesteld²⁷. Mogelijk kan met voorkennis van het genotype winst worden behaald door het bloedingsrisico te reduceren. Deze winst kan mogelijk worden geboekt door het CYP2C9- en het VKORC1-genotype, net als de leeftijd, te incorporeren in de geautomatiseerde doseerprogramma's van trombosediensten. Uit retrospectief onderzoek is gebleken dat de VKORC1- en CYP2C9-genotypen belangrijke voorspellers zijn van de warfarine dosisbehoefte²⁹. Tot op heden is geen prospectief onderzoek verricht naar de vraag of voorkennis van het CYP2C9- en/of VKORC1-genotype daadwerkelijk resulteert in een betere instelling op een cumarine. Zolang dergelijk onderzoek niet is uitgevoerd, is het niet duidelijk of instelling aan de hand van het genotype een klinisch relevante meerwaarde heeft.

Literatuur

- Breed WP, van Hooff JP, Haanen C. A comparative study concerning the stability of the anticoagulant effect of acenocoumarol and phenprocoumon. *Acta Med Scand* 1969; 186:283-8.
- Wadelius M, Chen LY, Downes K, et al. Common VKORC1 and GGCX polymorphisms associated with warfarin dose. *Pharmacogenomics J* 2005; 5:262-70.
- Visser LE, van Schaik RH, van Vliet M, et al. The risk of bleeding complications in patients with cytochrome P450 CYP2C9*2 or CYP2C9*3 alleles on acenocoumarol or phenprocoumon. *Thromb Haemost* 2004; 92:61-6.
- van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briet E. Assessment of a bleeding risk index in two cohorts of patients treated with oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 1996; 76:12-6.
- van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briet E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993; 153:1557-62.
- Schalekamp T, van Geest-Daalderop JH, de Vries-Goldschmeding H, Conemans J, Bernsen MJ M, de Boer A. Acenocoumarol stabilization is delayed in CYP2C93 carriers. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75:394-402.
- Visser LE, van Vliet M, van Schaik RH, et al. The risk of overanticoagulation in patients with cytochrome P450 CYP2C9*2 or CYP2C9*3 alleles on acenocoumarol or phenprocoumon. *Pharmacogenetics* 2004; 14:27-33.
- van Geest-Daalderop JH, Hutten BA, Sturk A, Levi MM. Age and first INR after initiation of oral anticoagulant therapy with acenocoumarol predict the maintenance dosage. *J Thromb Thrombolysis* 2003; 15:197-203.
- Maitland-van der Zee AH, De Boer A. Farmacogenetica: geneesmiddelentherapie aangepast aan het genotype van de patiënt? *Geneesmiddelenbulletin* 2003; 37:25-30.
- Conemans JMH. Farmacogenetica: een nieuw vak. Genotypering nuttig bij farmacotherapie. *Pharmaceutisch Weekblad* 1999; 134:830-34.
- <http://www.imm.ki.se/cypalleles/cyp2c9.htm> 22-06-2005.
- Schalekamp T, Oosterhof M, van Meegen E, et al. Effects of cytochrome P450 2C9 polymorphisms on phenprocoumon anticoagulation status. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76:409-17.
- Visser LE, Trienekens PH, De Smet PA, et al. Patients with an ApoE epsilon4 allele require lower doses of coumarin anticoagulants. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15:69-74.
- Thijssen HH, Flinois JP, Beaune PH. Cytochrome P4502C9 is the principal catalyst of racemic acenocoumarol hydroxylation reactions in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2000; 28:1284-90.
- Thijssen HH, Drittij MJ, Vervoort LM, de Vries-Hanje JC. Altered pharmacokinetics of R- and S-acenocoumarol in a subject heterozygous for CYP2C9*3. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70:292-8.
- Thijssen HH, Ritzen B. Acenocoumarol pharmacokinetics in relation to cytochrome P450 2C9 genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74:61-8.
- Thijssen HH, Verkooijen IW, Frank HL. The possession of the CYP2C9*3 allele is associated with low dose requirement of acenocoumarol. *Pharmacogenetics* 2000; 10:757-60.
- Tassies D, Freire C, Pijoan J, et al. Pharmacogenetics of acenocoumarol: cytochrome P450 CYP2C9 polymorphisms influence dose requirements and stability of anticoagulation. *Haematologica* 2002; 87:1185-91.
- Spreafico M, Peyvandi F, Pizzotti D, Moia M, Mannucci PM. Warfarin and acenocoumarol dose requirements according to CYP2C9 genotyping in North-Italian patients. *J Thromb Haemost* 2003; 1:2252-3.
- Mark L, Marki-Zay J, Paragh G, Katona A. Retrospective analyses of acenocoumarol doses and bleeding complications in patients with wild type or variant cytochrome P450 CYP2C9 alleles. *Thromb Haemost* 2005; 93:396-7.
- Morin S, Bodin L, Lorient MA, et al. Pharmacogenetics of acenocoumarol pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75:403-14.
- Bodin L, Verstuyft C, Tregouet DA, et al. Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocoumarol sensitivity. *Blood* 2005; 106:135-40.

23. Loebstein R, Vecsler M, Kurnik D, et al. Common genetic variants of microsomal epoxide hydrolase affect warfarin dose requirements beyond the effect of cytochrome P450 2C9. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77:365-72.
24. Li T, Chang CY, Jin DY, Lin PJ, Khvorova A, Stafford DW. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. *Nature* 2004; 427:541-4.
25. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004; 427:537-41.
26. D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anti-coagulant effect of warfarin. *Blood* 2005; 105:645-9.
27. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005; 352:2285-93.
28. Yuan HY, Chen JJ, Lee MT, et al. A novel functional VKORC1 promoter polymorphism is associated with inter-individual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity. *Hum Mol Genet* 2005; 14:1745-51.
29. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood* 2005; 106:2329-33.
30. <http://pga.gs.washington.edu/data/vkorc1> 22-06-2005.
31. Reitsma PH, Heijden JF, Groot AP, Rosendaal FR, Buller HR. A C1173T Dimorphism in the VKORC1 Gene Determines Coumarin Sensitivity and Bleeding Risk. *PLoS Med* 2005; 2:e312.
32. Schalekamp T. Acenocoumarol en fenprocoumon: wat voor sommigen te weinig is, is voor anderen teveel. *Tromnibus* 2005; 33:8-13.
33. Wadelius M, Sorlin K, Wallerman O, et al. Warfarin sensitivity related to CYP2C9, CYP3A5, ABCB1 (MDR1) and other factors. *Pharmacogenomics J* 2004; 4:40-8.

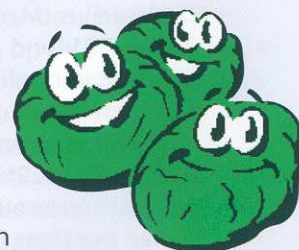
Vitamine K en Antistollingstherapie

E.K. Rombouts, F.J.M. van der Meer

Afdeling Hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum

Alle artsen, verpleegkundigen en patiënten die te maken hebben met orale antistollingsmiddelen kennen de moeilijkheden die deze behandeling soms met zich meebrengt. Patiënten die al een tijd antistollingsmiddelen gebruiken, kunnen opeens een veel hogere of lagere dosering nodig hebben. En sommige mensen zijn maar niet stabiel in te stellen. Een slecht ingestelde antistolling kan ernstige gevolgen hebben. Wanneer de INR te laag is, is het risico van trombose of embolieën verhoogd. En bij een te hoge INR neemt de kans op, soms ernstige, bloedingen sterk toe⁽¹⁾.

Eén van de oorzaken van schommelingen in de INR is een wisselende inname van vitamine K in het dieet. Aan patiënten die antistollingsmiddelen gebruiken wordt dan ook vaak geadviseerd de vitamine K inname constant te houden^(2;3). Dit zal voor de meeste patiënten een onmogelijke opgave zijn. In de laatste paar jaar is veel onderzoek gedaan aan de hand waarvan een praktisch advies kan worden gegeven. Dit onderzoek zullen wij hier kort bespreken. Daarnaast bespreken we een studie waarin wordt onderzocht of de antistolling stabielier wordt als patiënten dagelijks een minidosering vitamine K innemen.



Vitamine K

Antistollingsmiddelen werken door het hergebruik van vitamine K te remmen, waardoor een tekort van dit vitamine ontstaat. Vitamine K is nodig voor de productie van een aantal stollings-eiwitten. Nadat deze eiwitten zijn gemaakt worden ze nog 'af' gemaakt, waarbij op specifieke plaatsen carboxylgroepen worden toegevoegd. Hiervoor is vitamine K nodig.

Bij mensen die antistollingsmiddelen gebruiken en dus een tekort aan vitamine K hebben verschijnen stollingsfactoren in het bloed die nog niet 'af' zijn. Het gevolg is een vertraagde bloedstolling. De minimale hoeveelheid vitamine K die een volwassen persoon gemiddeld zou moeten innemen is 90 µg per dag voor vrouwen en 120 µg per dag voor mannen⁽⁴⁾.