

## 1. Einleitung

### 1.1. Cumarine

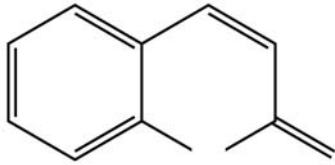


Abb. 1: Strukturformel Cumarin

Cumarine (s. Abb. 1) sind Riechstoffe, die in vielen Pflanzen als Glykoside enthalten sind. Aus faulendem Süßklee entsteht das Bishydroxycumarin, das Dicumarol.

Cumarine sind Vitamin K-Antagonisten. Sie verdrängen Vitamin K bei der Synthese der Gerinnungsfaktoren, wodurch es zu einer Gerinnungshemmung kommt.

In Gegenwart der Cumarine werden in der Leber nur inkomplette, minimal gerinnungsaktive Vorstufen der Faktoren des Prothrombinkomplexes (protein induced by Vitamin K absence; PIVKA) gebildet.

Die Cumarinderivate wirken nicht direkt, sondern erst nach Eingriff in den Gerinnungsfaktorenstoffwechsel und werden somit oft auch als indirekte Antikoaganzien bezeichnet.

Zielenzym der Vitamin K-Antagonisten ist der Vitamin K-Epoxidreduktasekomplex 1 (VKORC1).

Cumarine weisen antiödematöse und antiphlogistische Eigenschaften auf.

Charakteristisch für die Cumarinderivate ist eine geringe therapeutische Breite, weshalb Begleitmedikamente als eine Herausforderung im Bezug auf exakte Dosierung und gefährliche Nebenwirkungen gesehen werden müssen.

Therapeutische Bedeutung haben vor allem die Cumarinderivate Phenprocoumon (Marcumar®), Warfarin (Coumadin®) und Acenocoumarol (Sintrom®).

Während Warfarin, das erstmals 1944 synthetisiert wurde (Ikawa et al, 1944) und somit das älteste Antikoaganz mit den meisten Studien ist, in den USA, Großbritannien und in Skandinavien große Anwendung findet, werden Phenprocoumon in Deutschland und Acenocoumarol vor allem in Frankreich als Therapeutika eingesetzt.

Die Vitamin K-Antagonisten werden alle durch Enzyme des hauptsächlich in der Leber lokalisierten Cytochrom P450 metabolisiert. Es entstehen größtenteils inaktive,

hydroxylierte Metabolite, die mit den Faeces oder renal ausgeschieden werden (He et al, 1999; Thijssen et al, 2000; Kaminsky et al, 1997; de Vries et al 1993).

Cumarine sind zu 90% an Plasmaproteine gebunden.

Die Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt beträgt zwischen 36 und 48 Stunden. Bei wiederholten Einzelgaben kann es bei den Cumarinderivaten zu einer Anhäufung der Substanzen (Kumulation) kommen. Alle Cumarinderivate weisen diese Kumulation auf, Phenprocoumon von ihnen am stärksten.

Die Halbwertszeit der Cumarinderivate weist deutliche Unterschiede auf. So beträgt sie bei Acenocoumarol mit 8 Stunden ein Viertel der Halbwertszeit von Warfarin (ca. 35-45 h). Phenprocoumon weist mit 5-9 Tagen die längste Halbwertszeit dieser drei 4'-Hydroxycumarine auf (Heimark et al, 1987; Jacques, 1965).

Vergleicht man die chemische Strukturformel der Cumarinderivate Warfarin (s. Abb. 2) und Phenprocoumon (s. Abb. 3), so ist zu erkennen, dass beide Cumarinderivate ein einzelnes chirales Zentrum, den Cumarinkern, aufweisen.

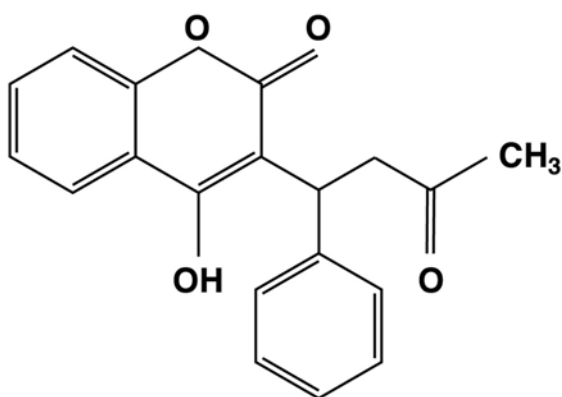


Abb. 2: Strukturformel Warfarin

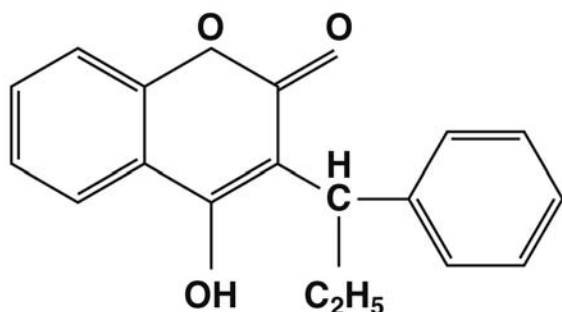


Abb. 3: Strukturformel Phenprocoumon

Bezogen auf ihre Struktur besitzen sie somit eine hohe Ähnlichkeit. Ihr einziger Unterschied ist die Ethylseitenkette des Phenprocoumons, die anstelle der Acetylseitenkette bei Warfarin besteht.

Die Dicumarolderivate liegen als Racemate aus zwei Enantiomeren, dem R(+)-Enantiomer und dem S(-)-Enantiomer, vor (s.1.2.).

Da Dicumarolderivate nach oraler Gabe unterschiedlich resorbiert werden, müssen sie individuell dosiert werden. Die Prothrombinzeit (Synonym: Quick-Wert), die das intrinsische System umgeht, ist die am häufigsten verbreitete Methode zur Überwachung der Cumarintherapie. Aufgrund der unterschiedlichen, weltweit nicht vergleichbaren Thromboplastine, wurde ein international vergleichbarer Standardwert erarbeitet, die International Normalized Ratio (INR). An sie wird die Dosierung des Phenprocoumons angepasst und in der Regel Werte zwischen 2-3 angestrebt (Ansell et al, 2001; Hirsh et al, 2001).

Die antikoagulative Therapie mit Vitamin K-Antagonisten gestaltet sich nicht nur wegen der engen therapeutischen Breite häufig schwierig. Nicht selten zeigen sich unvorhersehbar auftretende Nebenwirkungen oder eine insuffiziente Antikoagulation.

## 1.2. Phenprocoumon

Der Vitamin K-Antagonist Phenprocoumon zählt zur Indikationsgruppe der Antikoagulation. Phenprocoumon wird seit über 40 Jahren in der Therapie von Thrombosen und Embolien sowie bei Langzeitbehandlungen von Herzinfarkten verwendet.

Phenprocoumon liegt als Racemat aus zwei Enantiomeren, dem R(+)-Enantiomer und dem S(-)-Enantiomer vor, wobei das S-Enantiomer das aktivere Enantiomer ist.

Racemate sind Gemische aus zwei Enantiomeren, die sich zueinander wie Bild und Spiegelbild verhalten und als chiral bezeichnet werden.

Obwohl Racemate durch identische physikochemische Eigenschaften charakterisiert sind, können sie pharmakodynamische und pharmakokinetische Unterschiede aufweisen. Als bekanntestes Beispiel sei Thalidomid zu erwähnen, wo das R-Isomer die gewünschten Therapieeffekte erzielte, das S-Isomer hingegen fruchtschädigende Wirkungen besaß.

Phenprocoumon hemmt in der Leber die Bildung von aktiven Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX und X) und von Protein C und S aus inaktiven Precursor-Proteinen. Für diese Aktivierung ist Vitamin K von größter Bedeutung. Der Vitamin K-Epoxid-Reduktase-

Komplex 1 (VKORC1) ist das Enzym, auf das Phenprocoumon gezielt einwirkt. Vitamin K oxidiert zum inaktiven Vitamin K-2,3-Epoxid und wird anschließend wieder zum nativen Vitamin K reduziert (Vitamin K-Epoxid-Zyklus). Durch die Hemmung der enzymatischen Reduktion von Epoxid zu Vitamin K durch Phenprocoumon wird somit der Vitamin K-Epoxid-Zyklus unterbrochen. Kürzlich wurden Untereinheiten im Intron 1 des VKORC1 identifiziert, die aufgrund von Mutationen mit Resistenzen einhergehen können (Li et al, 2004; Rost et al, 2004).

Bei Phenprocoumoneinnahme resultiert eine verminderte Regeneration von biologisch wirksamem Vitamin K sowie eine Zunahme der inaktiven Vorstufen der Gerinnungsproteine (PIVKA) in Plasma und in der Leber. Phenprocoumon hemmt ferner die Vitamin K abhängigen Carboxylierungsreaktionen in anderen Organen, wie z.B. in der Plazenta, in den Nieren oder im Knochen.

### **Pharmakokinetik:**

Die Elimination von Phenprocoumon erfolgt zum überwiegenden Teil durch Metabolisierung, wie z.B. durch Hydroxylierungs- und Konjugationsreaktionen in der Leber. Nach Glukuronidierung und Sulfatierung werden die Metabolite hauptsächlich renal ausgeschieden, so dass bei eingeschränkter Niereninsuffizienz mit einer Dosisminderung gerechnet werden muss.

Ein Teil der unkonjugierten Muttersubstanz durchläuft den enterohepatischen Kreislauf und wird mit den Faeces ausgeschieden.

Weniger als 15% des Phenprocoumons werden unverändert im Urin ausgeschieden. Phenprocoumon besitzt eine niedrige hepatische Extraktionsrate (Clearance) von weniger als 1ml/min.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 6,5 Tage.

Im Plasma ist Phenprocoumon zu 99% an Plasmaproteine, in erster Linie an Albumin, gebunden. Diese Plasmaeiweißbindung ist unter anderem der Grund für die Wechselwirkung mit anderen Pharmaka.

Das Verteilungsvolumen von Phenprocoumon beträgt ca. 100-150 ml/kg.

Die maximale gerinnungshemmende Wirkung von Phenprocoumon erfolgt erst nach ca. 2-3 Tagen, da die Kinetik des pharmakologischen Effekts von der Halbwertszeit der Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren beeinflusst wird.

**Nebenwirkungen:**

Als Hauptnebenwirkungen sind Blutungen im Sinne von Mikrohämaturie, Hämatomen, Nasen- und Zahnfleischbluten bekannt.

Seltener treten schwerwiegende Blutungen (cardial, pulmonal, cerebral etc.) auf. Des Weiteren sind allergische Hautreaktionen und Hautnekrosen sowie Leberparenchymschäden beschrieben worden.

**Kontraindikationen:**

Kontraindikationen für eine Phenprocoumontherapie sind wie bei allen anderen Vitamin K-Antagonisten Erkrankungen, die mit einer erhöhten Blutungsbereitschaft einhergehen sowie Erkrankungen, bei denen der Verdacht auf Läsionen im Gefäßsystem besteht (z.B. Ulzera des Magen-Darm-Traktes, Apoplexien und Aneurysmen).

Da Phenprocoumon die Plazentaschranke passiert und so zu fetalen Hämorrhagien führen kann sowie die Einnahme mit dem potentiellen Risiko kindlicher Missbildungen behaftet ist (fetales Warfarin-Syndrom), ist Phenprocoumon während der Schwangerschaft absolut kontraindiziert.

**Wechselwirkungen:**

Wechselwirkungen im Cumarinstoffwechsel mit anderen Pharmaka werden durch Wirkverstärkung (Induktion) bzw. Hemmung (Inhibition) des Cytochrom P450-Systems verursacht.

Aufgrund der bereits oben erwähnten geringen therapeutischen Breite von Phenprocoumon, ist es von größter Bedeutung, sich der Wechselwirkungen zu Begleitmedikamenten bewusst zu sein, besonders derer, die auch über das Cytochrom P450-System verstoffwechselt werden.

### 1.3. Das Cytochrom P450-System

Cytochrom P450 (CYP P450)-Proteine sind membranständige Proteine, die physiologischerweise wichtige Stoffe in Mikroorganismen, Pflanzen und Tieren metabolisieren. Innerhalb aller Arten geht man bis heute von mindestens 481 CYP-Genen sowie 22 Pseudogenen aus (Nelson et al, 1996).

Das humane CYP P450 erkennt und metabolisiert diverse Xenobiotika, so z.B. Medikamentenmoleküle, Umwelt- und Giftstoffe (Anzenbacher et al, 2001).

Für einige CYP P450-Isoformen wurden polymorphe Varianten beschrieben, die individuelle Unterschiede in der Medikamentenmetabolisierung zeigen (s. u.).

Die Cytochrom P450-Enzyme befinden sich in den Membranen des endoplasmatischen Retikulums der Leber. Sie werden als Monooxygenasen bezeichnet. Die Cytochrom P450-Enzyme besitzen eine Doppelfunktion, da sie Substrate oxidieren und gleichzeitig Sauerstoff reduzieren.

### **1.3.1. Die Subfamilie 2C**

Die Enzyme des Cytochrom P450-Systems wurden auf Basis von Homologien ihrer Aminosäurefrequenzen in Familien und Subfamilien unterteilt. Um eine gewisse Zuordnung dieser Cytochrome zu gewährleisten, wurde eine international gültige Nomenklatur entwickelt.

Als Cytochrom bezeichnet man eine Gruppe von Proteinen mit einer > 40%igen Identität ihrer Aminosäurefrequenz. Diese Cytochrome werden in der gleichen Genfamilie zusammengefasst und mit einer nachstelligen arabischen Ziffer bezeichnet, z.B. CYP2. Die zu einer Genfamilie gehörenden Enzyme unterscheiden sich durch ihre Struktur, Substratspezifität und z.B. den Expressionsort voneinander.

Die menschliche Subfamilie 2C, die einen Anteil von 18-30% aller humanen CYP-Enzyme ausmacht (Shimada et al, 1994) umfasst die vier Mitglieder 2C8, 2C9, 2C18 und 2C19 (Goldstein et al, 1994; Romkes et al, 1991). Obwohl sie sich erheblich in ihrer Substratspezifität voneinander unterscheiden, weisen die vier unterschiedlichen Mitglieder eine Homologie ihrer Aminosäurefrequenzen von > 82% auf (Gonzales et al, 1990). Die 2C-Subfamilie ist auf dem Chromosom 10 (Region 10q24.2) lokalisiert (Mehann et al, 1988) und metabolisiert ca. 20% der klinisch verwendeten Arzneimittel. Auf den Arzneimittelmetabolismus bezogen haben die Enzyme CYP2C9 und CYP2C19 die größte Bedeutung (Goldstein et al, 1994; Shimada et al, 1994).

Eine aktuelle Liste der bekannten Cytochrom-P450-Gene ist unter <http://www.imm.ki.se/CYPalleles/> zu finden.

### 1.3.1.1. Das Enzym CYP2C9

Das Cytochrom CYP2C9, das der CYP2-Subfamilie angehört, besteht aus 490 Aminosäuren und ist hauptsächlich in der Leber des menschlichen Organismus lokalisiert. Es gehört zu den wichtigsten arzneimittelmetabolisierenden Enzymen im menschlichen Organismus und macht den hauptsächlichsten Anteil aller CYP2C-Isoenzyme aus.

Das CYP2C9 besitzt ein Gewicht von ~55.6 kDa.

Nach Erkenntnissen, dass Substanzen mit einer engen therapeutischen Breite über das CYP2C9 verstoffwechselt werden, gewinnt das Enzym immer mehr an Bedeutung.

Die Aktivität von CYP2C9 ist neben der Enzyminduktion und -hemmung zum großen Teil durch genetische Polymorphismen beeinflussbar.

Die Aktivität scheint durch ansteigendes Alter nicht beeinflussbar zu sein (Loi et al, 1988) und auch existieren keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich der Metabolisierung (de Morais et al, 1994).

Durch Enzyminduktion kann es nach ein- oder mehrmaliger Xenobiotikagabe zur vermehrten Neubildung von metabolisierenden Enzymen kommen, so dass eine Wirkungsabschwächung bzw. eine verkürzte Wirkungsdauer des Xenobiotikums bzw. anderer Substanzen resultiert.

Für das CYP2C9-Enzym und andere Proteine der CYP2-Familie sind sechs Substraterkennungsfrequenzen (SRS) bekannt. Anhand einiger Studien ist gezeigt worden, dass bereits minimale Änderungen der SRS, wie z.B. der Tausch einer Aminosäure, zu Beeinflussungen in der Substratmetabolisierung kommen kann.

Nach 1964 und 1979 angenommenen genetischen Polymorphismen für das CYP2C9 (Scott et al, 1979; Kutt et al, 1964) wurde 1994 durch DNA-Sequenzierung erstmals von drei funktionell wichtigen CYP2C9-Varianten, CYP2C9\*1, CYP2C9\*2 und CYP2C9\*3, berichtet (de Morais et al, 1994). Demnach existieren drei natürlich vorkommende Allele des CYP2C9 im menschlichen Organismus. Der Wildtyp CYP2C9\*1 ist durch Arginin an Codon 144 sowie Isoleukin an Codon 359 gekennzeichnet. Neben dem Wildtyp sind in der kaukasischen Bevölkerung die Varianten CYP2C9\*2 und \*3 häufig vertreten.

Im Falle von CYP2C9\*2 (Arg<sub>144</sub>Cys) kommt es aufgrund eines 430C>T Polymorphismus zu einem Aminosäureaustausch von Arginin durch Cystein und im Falle von CYP2C9\*3 (Ile<sub>359</sub>Leu) von Isoleukin durch Leukin (Bhasker et al, 1997; Inoue et al, 1997; Stubbins et al, 1996).

Bei CYP2C9\*2 kommt es durch den Arg/Cys-Austausch im Codon 144 bei zahlreichen Substraten in vitro zu einer Abnahme von  $V_{max}$  und demnach laut Crespi et al vermutlich zu einer Beeinträchtigung in der Reduktasebindung (Crespi et al, 1997).

CYP2C9\*2-Genotypen zeigen eine geringere Hydroxylierungsaktivität von z.B. S-Warfarin und Phenytoin, weshalb CYP2C9\*2 für Blutungen unter Warfarintherapie verantwortlich gemacht wird (Aithal et al, 1999).

Unterschiede des CYP2C9\*1-Enzyms und des CYP2C9\*2-Enzyms bei anderen CYP2C9-Substraten sind jedoch nicht festgestellt worden (Shon et al, 2002; Miners et al, 1998; Furuya et al, 1995).

CYP2C9\*3/\*3-Träger zeigen für die meisten CYP2C9-Substrate eine 5-10fache Reduktion der oralen Clearance (Kirchheiner et al, 2002; Kidd et al, 1999; Steward et al, 1997; Stubbins et al, 1996; Sullivan-Klose et al, 1996).

CYP2C9\*3 weist in vitro eine reduzierte Hydroxylaseaktivität und somit auch eine reduzierte Clearance für CYP2C9-Substrate, wie z.B. Phenytoin, Diclofenac und S-Warfarin auf (Miners et al, 2000; Yamazaki et al, 1998; Sullivan-Klose et al, 1996; Rettie et al, 1994). Als klinische Folge können z.B. erhöhte Blutungsgefahren oder Thrombosen zu verzeichnen sein (Ileiri et al, 2000; Sullivan-Klose et al, 1996; Rettie et al, 1994).

Neben den drei beschriebenen natürlich vorkommenden CYP2C9-Allelvarianten ist in den letzten Jahren über weitere Allelvarianten berichtet worden. So wurde unter anderem über das seltene in der japanischen Bevölkerung vorkommende CYP2C9\*4, mit einer Ile<sub>359</sub>Thr Mutation, welches unter anderem für eine verminderte Aktivität bei der Oxygenierung von Diclofenac in vitro verantwortlich gemacht wird, berichtet (Ileiri et al, 2000; Imani et al, 2000).

Bei Afroamerikanern der USA wurde 2001 von Dickmann et al eine weitere Allelvariante, CYP2C9\*5 (Asp<sub>360</sub>Glu) beschrieben, deren Verbreitung zwischen 0,2-1,1% variiert (Strom et al, 2000). Individuen dieser CYP2C9\*5-Allelvariante scheinen eine höhere Michaelis-Menten-Konstante ( $K_m$ ) für die 7'-Hydroxylierung von S-Warfarin aufzuweisen (Dickmann et al, 2001).

Nullallele, wie sie unter anderem beim CYP2C19 und CYP2D6 beschrieben werden, sind bisher für das CYP2C9 nicht berichtet worden.

Für die CYP2C9-Allelvarianten besteht eine ethnische Häufigkeitsverteilung (He et al, 1999). 82% der kaukasischen Bevölkerung weisen den Wildtyp CYP2C9\*1 (Arg144/Ile359) auf, wohingegen 11% der Kaukasier die CYP2C9\*2-Allelvariante und nur 7% die CYP2C9\*3-Allelvariante aufweisen.



Wie Inoue et al 1997 zeigten, ist die CYP2C9\*2-Allelvariante bisher weder in der chinesischen, noch in der japanischen Bevölkerung beschrieben worden und auch in der afroamerikanischen Bevölkerung zeigte sich lediglich ein Vorkommen von ca. 1% (Sullivan-Klose et al, 1996). Wie aus Tabelle 1 ersichtlich erfolgte die Umverteilung zugunsten des Wildtyps:

<b>Allel</b>	<b>Frequenz in afroamerikanischer Population</b>	<b>Frequenz in asiatischer Population</b>
CYP2C9*1	0.985	0.974
CYP2C9*2	0.01	0.0
CYP2C9*3	0.005	0.026

**Tab. 1: Allelfrequenz der Allele des CYP2C9 in der afroamerikanischen und asiatischen Bevölkerung**  
(Sullivan-Klose et al, 1996)

Unter den verschiedenen CYP2C9-Allelvarianzen wurde die Variante CYP2C9\*3 in allen ethnischen Bevölkerungsgruppen (z.B. Kaukasier, Afroamerikaner, Asiaten) beobachtet, jedoch mit unterschiedlichem Verteilungsmuster. So ist die Variante bei den Kaukasiern und kanadischen Ureinwohnern (Canadian Native Indians) mit 6-10%, bei der asiatischen Bevölkerung 1,7-5% und mit 0,5-1,5% bei der afroamerikanischen Bevölkerung vertreten (Takahasi et al, 2001).

Die drei natürlich vorkommenden Allele CYP2C9\*1, \*2 und \*3 können durch Vererbung in den unterschiedlichsten Formen miteinander kombiniert werden und in Bezug auf ihre Aktivität deutliche Unterschiede aufweisen (s. Tabelle 2).

Je nach Aktivität unterteilt man in die Schnellmetabolisierer (extensive metabolizers, EM), die Intermediärmetabolisierer (intermediate metabolizers, IM) und die Langsammetabolisierer (slow metabolizers, SM oder auch poor metabolizers, PM).

Die Schnellmetabolisierer bilden mit 62% den größten Anteil in der europäischen Bevölkerung, während die Intermediärenmetabolisierer mit 35% und die Langsammetabolisierer mit 3% deutlich geringer vertreten sind (Aynacioglu et al, 1999).

<b>Genotyp</b>	<b>Anzahl aktiver Allele</b>	<b>Unterteilung</b>	<b>Aktivität</b>
CYP2C9*1/*1	2	EM	Schnellmetab.
CYP2C9*1/*2	2	IM	Intermediärmetab.
CYP2C9*1/*3	2	IM	Intermediärmetab.
CYP2C9*2/*2	2	IM	Intermediärmetab.
CYP2C9*2/*3	2	SM	Langsammetab.
CYP2C9*3/*3	2	SM	Langsammetab.

EM: extensive metabolizer; IM: intermediate metabolizer; SM: slow metabolizer  
**Tab. 2: Allelkombinationsmöglichkeiten der CYP2C9-Allele und ihre vorhersehbare Aktivität**  
 (Brockmöller, Kirchheiner, Meisel, Roots, 2000)

Sowohl slow metabolizer (SM), als auch intermediate metabolizer (IM) besitzen eine reduzierte Enzymaktivität des CYP2C9, so dass CYP2C9-Substrate bei Individuen dieser Genotypen deutlich langsamer als beim Wildtyp eliminiert werden.

CYP2C9\*3/\*3-Träger weisen z.B. eine 5-10fach reduzierte orale Clearance der meisten CYP2C9-Substrate auf (Kirchheiner et al, 2002; Kidd et al 1999; Steward et al, 1997; Stubbins et al, 1996; Sullivan-Klose et al, 1996), so dass es nach Einnahme zu einer Zunahme der Substratswirkungsdauer bzw. –stärke kommen kann.

### 1.3.1.2. Das Enzym CYP2C19

Trotz eines 1%igen Anteils an allen menschlichen CYP-Enzymen (Inoue et al, 1997), hat das CYP2C19-Enzym in der Verstoffwechslung einen großen Stellenwert. Der genetische Polymorphismus von CYP2C19 wurde 1984 erstmals von Kupfer und Preisig beschrieben, die die Allelvarianzen CYP2C19\*1, CYP2C19\*2 und CYP2C19\*3 benannten (Kupfer et al, 1984).

Heute sind 11 verschiedene Allele bekannt.

Bei den CYP2C19-Varianten \*2-\*18 handelt es sich um inaktive Formen des Enzyms, wobei in der kaukasischen Bevölkerung \*2 und \*3 am häufigsten vorkommen und CYP2C19\*2 die wichtigste Varianz in Kaukasiern ist.

### 1.3.2. Das Enzym CYP2D6

1977 wurde der CYP2D6-Polymorphismus von Mahgoub et al als erster Polymorphismus beschrieben (Mahgoub et al, 1977).

CYP2D6 ist an der Verstoffwechslung von Medikamenten beteiligt und ferner wird ein Zusammenhang von Krebsleiden und CYP2D6 vermutet (Nebert et al, 1997).

Bis dato sind mehr als 40 verschiedene Allelvarianten des CYP2D6-Enzyms bekannt.

Bei CYP2D6 ist hervorzuheben, dass im Gegensatz zu dem bisher aufgeführten Enzym CYP2C9 eine weitere Gruppe existiert, die als Ultrarapid Metabolizer (UM) bezeichnet werden. Ca. 2-3% der Bevölkerung weisen diesen Phänotyp auf, der besonders für fehlende therapeutische Wirksamkeit verantwortlich gemacht wird.

## 1.4. Fragestellung

In der Literatur gibt es bereits zahlreiche Studien, die den Einfluss genetischer Polymorphismen des Enzyms CYP2C9 auf die Pharmakokinetik von Warfarin untersuchten. Warfarin ist das erste Cumarinderivat, bei dem eine Beeinflussung der Pharmakokinetik durch genetische Polymorphismen des CYP2C9-Enzyms beschrieben wurde und sich somit Nebenwirkungen teilweise erklären lassen.

Mittlerweile zeigen auch Acenocoumarolstudien eine Beeinflussung durch CYP2C9.

Zu Phenprocoumon gibt es bis dato noch keine pharmakokinetischen Studien.

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss genetischer Polymorphismen des Enzyms CYP2C9 auf die Pharmakokinetik von Phenprocoumon anhand einer klinischen Studie zu untersuchen.

Die Untersuchungen erfolgten an insgesamt 28 gesunden Probanden (24 männliche, 4 weibliche Probanden), die in 6 Gruppen unterschiedlicher Genotypen des CYP2C9-Enzyms (CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*2, CYP2C9\*1/\*3, CYP2C9\*2/\*2, CYP2C9\*2/\*3 und CYP2C9\*3/\*3) unterteilt wurden.

Hauptzielgröße ist die Messung genetisch bedingter Unterschiede in der Pharmakokinetik von Phenprocoumon.

Der Hauptparameter stellt die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (area under the curve, AUC) dar.

Als pharmakokinetische Nebenparameter sind Eliminationshalbwertszeit, Clearance und Resorptionszeit bzw. -verzögerung zu sehen.

Um unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen zu reduzieren bzw. zu vermeiden, wird seit längerem die Genotypisierung von Patienten vor Therapiebeginn diskutiert. In dieser Studie soll diskutiert werden, ob sich ein Vorteil für eine prätherapeutische CYP2C9-Genotypisierung mit Phenprocoumon ergibt.

In dieser Studie wurden die Probanden neben der Genotypisierung von CYP2C9 auch für die Enzyme CYP2C8 und CYP2C19 genotypisiert, um somit Langsammetabolisierer dieser Enzymvarianten auszuschließen.

Ferner sollte der Einfluss von CYP2D6 auf die Biotransformation von Phenprocoumon untersucht werden, so dass die vorliegende Studie um 2 Probanden des CYP2D6-Genotyps erweitert wurde, die bei den anderen Genotypen den Wildtyp aufwiesen (s. 2.1.).