

Varfariinin yksilölliseen annostukseen liittyvien VKORC1- ja CYP2C9-geenivarianttien tutkimus

Tutkimus	20496	B –VarfaD	Varfariinin yksilölliseen annostukseen liittyvien VKORC1- ja CYP2C9-geenivarianttien tutkimus
Tiedustelut	Molekyyligenetiikan laboratorio, puh (09) 471 74339 sihteeri tai (09) 471 75905 lääkäri tai sähköpostilla: molgenlab@hus.fi		
Lähete	HUSLAB Molekyyligenetiikan lähete, tai verkkolähete osoitteesta www.huslab.fi		
Indikaatiot	Varfariinilääkehoidon farmakogenetiikkaan perustuvan yksilöllisen annostelun optimointi, erityisesti hoitoa aloitettaessa. CYP2C9-tutkimus voidaan tehdä erillisenä tutkimuksena eri indikaatiolla.		
Näyte	5ml (lapset 3ml) verta EDTA-putkeen. Näyte toimitetaan osoitteella: HUSLAB, Näytteiden vastaanotto, Meilahden sairaala, PL 340, 00029 HUS.		
Menetelmä	Monistetun DNAn syklinen minisekvensointi.		
Tekstiheys	Noin kerran kahdessa viikossa.		
Yleistä	<p>Varfariinahoitoa käytetään pääasiassa ehkäisemään tai hoitamaan veren liiallisesta hyytymisestä aiheutuvia verisuonitukoksia. Näitä ovat distaaliset (ala- ja yläraajojen) ja sentraaliset (esim. mesenteriaali-, porta- ja sinus-) laskimotromboosit tai niiden embolisaatiot (kuten keuhkoembolia, aivo-, ylä- ja alaraajavaltimoiden tukokset). Lisäksi sydämen eteisvärinä, vaikeisiin sydänsairauksiin ja tekoläppiin liittyy suurentunut paikallinen hyytymän muodostus ja embolisaatoriski, jota estetään antikoagulaatiohoidolla.</p> <p>Hoidossa käytettävä varfariini on kahden enantiomeerin, S- ja R-varfariinin, raseeminen seos. Antikoagulaatiovaikutuksen aiheuttaa pääasiallisesti S-varfariini, jonka puhdistuma ja antikoagulaation voimakkuus riippuvat vahvasti maksan sytokromi P450 (CYP) 2C9-entsyymin aktiivisuudesta. CYP2C9:ää koodaavassa geenissä tunnetaan kaksi yleistä toiminnallisesti tärkeää varianttialleelia: CYP2C*2 (nukleotidivariaatio eksonissa 3) ja CYP2C9*3 (nukleotidivariaatio eksonissa 7). Suomalaisessa väestössä näiden alleelien esiintymisfrekvenssit ovat n. 12 % ja 7 %.</p> <p>K-vitamiini epoksidireduktaasin alayksikkö 1 (VKORC1) on keskeinen tekijä veren hyytymistekijöiden synteessin säätelyssä. Tätä proteiinia koodaavalla geenialueella tunnetaan mm. polymorfiset kohdat -1639G>A ja 1173C>T, jotka liittyvät varfariinin lääkkeelliseen tehoon veren hyytymisen estossa. VKORC1 -1639A- ja 1173T-alleelien esiintymisfrekvenssiksi valkoihoisessa väestössä on arvioitu noin 40%.</p>		
Tulkinta	<p>Tutkimus kattaa kaksi K-vitamiinin metaboliaan vaikuttavaa VKORC1-alleelia, -1639A ja 1173T, joiden on todettu liittyvän keskimääräistä pienempään varfariinin annostarpeeseen (keskimäärin 22% pienempi heterotsygooteilla ja 43 % pienempi homotsygooteilla henkilöillä), sekä CYP2C9-välitteiseen lääkeainemetaboliaan vaikuttavat yleisimmät polymorfiset alleelit: CYP2C9*1 (Arg¹⁴⁴Ile³⁵⁹), CYP2C9*2 (Cys¹⁴⁴Ile³⁵⁹) ja CYP2C9*3 (Arg¹⁴⁴Leu³⁵⁹). Näistä alleelit CYP2C9*2 ja CYP2C9*3 edustavat proteiineja, joiden entsyymiaktiivisuus on alentunut. Perinnöllisesti hidasta metaboliaa johtaa potilailla keskimääräistä pienempään lääkeaineannostarpeeseen. On todettu, että varfariiniannostarve on n. 20 % keskimääräistä pienempi CYP2C9*2-alleelin kantajilla ja n. 30-40 % pienempi CYP2C9*3-alleelin kantajilla. CYP2C9*2- ja *3-alleelien kantajilla</p>		

näyttää olevan myös lisääntynyt riski saada verenvuotoja varfariinihoidon alkuvaiheessa. On muistettava, että geneettisten tekijöiden lisäksi varfariinin annostarpeeseen ja vuotoriskiinkin voivat vaikuttaa huomattavasti monet muut yksilötekijät, kuten lääkeaineyhteisvaikutukset, potilaan ikä, sukupuoli, paino ja sairaudet.

Edellä mainittujen VKORC1-alleelien on yhdessä varfariinimetaboliaan liittyvän CYP2C9*3-alleelin, potilaan iän ja pituuden kanssa todettu vaikuttavan potilaan päivittäisen varfariiniannoksen määräytymiseen n. 50 %:n osuudella. Varfariinin annostukseen vaikuttavista genotyyppeistä ja muista tekijöistä saa lisätietoa web-osoitteesta www.warfarindosing.org.

Huomautuksia Näyte ei saa jäätyä. Tarvittaessa näytteen voi säilyttää jääkaapissa 1-3 päivää. Tutkimuksesta annetaan erillinen kirjallinen lausunto.

Allekirjoitukset	Juha Kolehmainen vs. erikoislääkäri HUSLAB Molekyyligenetiikan laboratorio puh. (09) 471 75905	Arto Orpana apulaisylikemisti HUSLAB Molekyyligenetiikan laboratorio puh. (09) 471 74309	Sirpa Kivirikko erikoislääkäri, vastuuyksikön päällikkö Molekyyligenetiikan laboratorio puh. (09) 471 75905
-------------------------	---	---	--

Jakelu

- Laboratoriojakelu
- HUS-piirin sairaaloiden laboratoriot
- Espoon, Helsingin ja Vantaan perusterveydenhuollon ylilääkärit
- Peijaksen sairaalan lääkärit
- Jorvin sairaalan ylilääkärit ja osastot
- Porvoon ylilääkärit
- Lohjan yli- ja apulaisylikemistit
- HUSLABin intranet-sivut
- HUSLABin Internet-sivut
- HUSin kliiniset toimialat
- Ulkopuoliset asiakkaat
- Molekyyligenetiikan laboratorion asiakkaat