

CYP2C19 Medikamentenstoffwechsel: Molekulargenetischer Nachweis von Mutationen im CYP2C19-Gen

Das Enzym Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19) ist im Stoffwechsel verschiedener Medikamente beteiligt; je nach Medikament entweder in dessen Aktivierung vom Prodrug zu pharmakologisch aktiven Metaboliten, oder in dessen Abbau. Zu den durch CYP2C19 metabolisierten Medikamenten gehören unter anderem der Plättchenaggregationshemmer Clopidogrel, trizyklische Antidepressiva, Protonenpumpeninhibitoren und das Antimykotikum Voriconazol. Clopidogrel wird durch CYP2C19 in seinen pharmakologisch aktiven Metaboliten umgewandelt. Patienten mit reduzierter CYP2C19-Aktivität haben deswegen eine geringere Wirkung von Clopidogrel unter Standarddosen und eine alternative Therapie (z.B. mit Prasugrel) wird empfohlen. Trizyklische Antidepressiva, Protonenpumpeninhibitoren und Voriconazol werden durch CYP2C19 abgebaut. Patienten mit erhöhter CYP2C19-Aktivität haben deswegen bei diesen Medikamenten ein erhöhtes Risiko einer reduzierten oder mangelnden Wirkung der Therapie.

Im *CYP2C19*-Gen gibt es zwei gut beschriebene Varianten, welche zu einer reduzierten Enzymaktivität führen (*2; c.681G>A; rs4244285 und *3; c.636G>A; rs4986893), sowie eine Variante im Promotor des Gens, welche zu einer erhöhten Genexpression und somit einer erhöhten Enzymaktivität führt (*17; c.-806C>T; rs12248560). Basierend auf diesen Varianten können Patienten je nach Genotyp in „ultrarapid metabolizers“ (UM; stark erhöhter Stoffwechsel), „rapid metabolizers“ (RM; erhöhter Stoffwechsel), „normal metabolizers“ (NM; normaler Stoffwechsel), „intermediate metabolizers“ (IM; reduzierter Stoffwechsel) und „poor metabolizers“ (PM; stark reduzierter Stoffwechsel) eingeteilt werden. In Europäischen Patienten kommen v.a. die *2 Variante und die *17 Variante häufig vor mit Trägerfrequenzen von jeweils 25-30%. Die Variante *3 ist primär in Asiatischen Patienten relevant mit einer Trägerfrequenz von >10%, während diese Variante in Europäischen Patienten selten ist (Trägerfrequenz <1%).

Referenzen

Lima et al. (2020) Clin Pharmacol Ther doi:10.1002/cpt.2015
Hicks et al. (2015) Clin Pharmacol Ther 98(2):127-34.
Hicks et al. (2017) Clin Pharmacol Ther 102(1):37-44.
Scott et al. (2013) Clin Pharmacol Ther 94(3):317-23

Eine Zusammenstellung der **aktuellen klinischen Leitlinien** und **Arzneimittelinformationen** zu Medikamenten, für welche der *CYP2C19*-Genotyp relevant ist, und Hilfen zur Interpretation der Testresultate können unter dem Link <https://www.pharmgkb.org/gene/PA124> eingesehen

Analyse: Molekulargenetische Untersuchung der *CYP2C19*-Varianten *2, *3, *17 mittels *Allelic Discrimination Assay*. Nach Isolierung der genomischen DNA wird mittels real-time Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) die Region des Gens um die Mutationen amplifiziert. Dabei werden mittels *TaqMan*®-Sonden gleichzeitig das mutierte und das unmutierte Allel detektiert und so der Genotyp bestimmt.

Indikation: Abschätzung der Wirkung oder Dosis bei Therapie mit *CYP2C19*-metabolisierten Medikamenten (siehe klinischen Leitlinien).

Methode: *TaqMan*®-Genotypisierung, aus DNA (aus Vollblut)
Proben: 2 ml EDTA Blut oder DNA
Versand: am Entnahmetag ungekühlt per A-Post
Frequenz: 1 mal pro Woche

Testresultat:

- **CYP2C19 „Normal Metabolizer“:** Kein Hinweis auf eine genetisch bedingte reduzierte oder erhöhte *CYP2C19*-Aktivität. Keine Therapieänderung oder Dosisanpassung indiziert.

- **CYP2C19 „Intermediate Metabolizer“:** Eine Genkopie einer mit reduzierter *CYP2C19* Aktivität assoziierten Genvariante vorhanden. Reduzierter Stoffwechsel von *CYP2C19*-metabolisierten Medikamenten. Ggf. Dosisanpassung indiziert (je nach Medikament, gemäss klinischen Leitlinien).

- **CYP2C19 „Poor Metabolizer“:** Beide Genkopien tragen eine mit reduzierter *CYP2C19*-Aktivität assoziierte Genvariante. Stark reduzierter Stoffwechsel von *CYP2C19*-metabolisierten Medikamenten. Ggf. Dosisanpassung oder alternative Therapie indiziert (je nach Medikament, gemäss klinischen Leitlinien).

- **CYP2C19 „Rapid Metabolizer“:** Die mit erhöhter *CYP2C19*-Aktivität assoziierte Genvariante ist in heterozygoter Form vorhanden. Beschleunigter Stoffwechsel von *CYP2C19*-metabolisierten Medikamenten. Ggf. Dosisanpassung oder Überprüfung des Medikamentenspiegels indiziert (je nach Medikament, gemäss klinischen Leitlinien).

- **CYP2C19 „Ultrarapid Metabolizer“:** Die mit erhöhter *CYP2C19*-Aktivität assoziierte Genvariante ist auf beiden Genkopien vorhanden (homozygot). Beschleunigter Stoffwechsel von *CYP2C19*-metabolisierten Medikamenten. Ggf. Dosisanpassung oder Überprüfung des Medikamentenspiegels indiziert (je nach Medikament, gemäss klinischen Leitlinien).

Auskunft / Voranmeldung: Tel: 031 632 29 69

Inselspital, Zentrum für Labormedizin, Clinical Genomics, Freiburgstrasse, CH-3010 Bern, www.zlm.insel.ch/fachgebiete/pharmacogenomics

Prof. Dr. med. Martin Fiedler, Zentrumsleiter und verantwortlicher Laborleiter Pharmakogenetik, Telefon: +41 31 63 2 22 01, E-mail: martin.fiedler@insel.ch
Prof Dr. phil. nat. Carlo Largiadèr, akademischer **Fachverantwortlicher Pharmakogenetik**, Telefon: +41 31 632 95 45, E-mail: carlo.largiader@insel.ch