

## **CYP2C9 Medikamentenstoffwechsel: Molekulargenetischer Nachweis von Mutationen im CYP2C9-Gen**

Das Enzym Cytochrom P450 2C9 (CYP2C9) ist im Stoffwechsel verschiedener Medikamente beteiligt. Zu den durch CYP2C9 metabolisierten Medikamenten gehören unter anderem Cumarin-Derivate (z.B. Warfarin, Phenprocoumon), Phenytoin, nicht-steroidale Entzündungshemmer (z.B. Ibuprofen, Celecoxib) und Sisonimod. Die Aktivität des Enzyms wird durch mehrere genetische Varianten beeinflusst, so dass Patienten mit bestimmten Genotypen eine reduzierte CYP2C9-Aktivität aufweisen. Patienten mit reduzierter CYP2C9-Aktivität benötigen unter Cumarin-basierter Antikoagulation eine tiefere Dosis, um einen therapeutisch wirksamen Spiegel aufrechtzuerhalten. Ebenso ist eine reduzierte CYP2C9-Aktivität mit einer erhöhten Medikamentenkonzentration von Phenytoin und Celecoxib im Blut assoziiert und kann deswegen zu einem erhöhten Risiko unerwünschter Nebenwirkungen führen.

Im *CYP2C9*-Gen gibt es zwei häufige Varianten, welche zu einer reduzierten (\*2; c.430C>T, p.Arg144Cys; rs1977853) oder stark reduzierten (\*3; c.1075A>C, p.Ile359Leu; rs1057910) Enzymaktivität führen. Träger dieser Varianten werden je nach Genotyp in „normal metabolizers“ (NM; normaler Stoffwechsel), „intermediate metabolizers“ (IM; reduzierter Stoffwechsel) und „poor metabolizers“ (PM; stark reduzierter Stoffwechsel) eingeteilt. In Europäischen Patienten kommen die beiden Varianten mit einer Trägerfrequenz von 20%-35% für \*2 und 9-18% für \*3 häufig vor. Zusammengenommen haben so etwa 30-40% der Patienten Europäischer Herkunft eine genetische bedingte reduzierte CYP2C9-Aktivität, wovon 1-2% eine stark reduzierte CYP2C9-Aktivität haben („poor metabolizers“).

**In den Arzneimittelinformationen der EMA und FDA ist vor einer Therapie mit Sisonimod eine Bestimmung des CYP2C9-Genotyps vorgeschrieben.** In heterozygoten Trägern der \*3 Variante wird eine Dosisreduktion; in homozygoten Trägern eine Alternativtherapie empfohlen. Zudem wird in Patienten mit „intermediate“ oder „poor metabolizer“ Genotyp gemäss klinischen Leitlinien bei Therapien mit Phenytoin und bestimmten nicht-steroidalen Entzündungshemmern eine reduzierte Dosis und bei einer Therapie mit Phenprocoumon eine häufigere Überprüfung der Blutgerinnungswerte (INR) empfohlen.

### **Referenzen**

Theken et al. (2020) Clin Pharmacol Ther doi:10.1002/cpt.1830  
Karnes et al. (2020) Clin Pharmacol Ther doi:10.1002/cpt.2008  
Johnson et al. (2017) Clin Pharmacol Ther 102(3):397-404.  
EMA Arzneimittelinformationen zu Sisonimod  
FDA Arzneimittelinformationen zu Celecoxib

**Analyse:** Molekulargenetische Untersuchung der *CYP2C9*-Varianten \*2 und \*3 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*<sup>®</sup>-Sonden gleichzeitig das mutierte und das unmutierte Allel detektiert und so der Genotyp bestimmt. Die seltenen *CYP2C9*-Varianten \*11 und \*12 können auf Anfrage mit untersucht werden.

**Indikation:** Abschätzung der Therapiewirkung oder Dosis bei Therapie mit *CYP2C9*-metabolisierten Medikamenten (siehe klinischen Leitlinien).

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

### **Testresultat:**

- **CYP2C9 „Normal Metabolizer“:** Kein Hinweis auf eine genetisch bedingte reduzierte CYP2C9-Aktivität. Keine Dosisanpassung indiziert.

- **CYP2C9 „Intermediate Metabolizer“:** Es liegen entweder eine Genvariante mit *normaler Enzymaktivität* und eine mit *reduzierter* oder *stark reduzierter Enzymaktivität* assoziierte Genvariante vor oder zwei Genvarianten mit *reduzierter Enzymaktivität*. Reduzierter Stoffwechsel von *CYP2C9*-metabolisierten Medikamenten. Ggf. Dosisanpassung oder häufigere Überprüfung der Gerinnungswerte (INR) indiziert (je nach Medikament, gemäss klinischen Leitlinien).

- **CYP2C9 „Poor Metabolizer“:** Beide Genkopien tragen eine mit *reduzierter* oder *stark reduzierter* CYP2C9-Aktivität assoziierten Genvariante. Stark reduzierter Stoffwechsel von *CYP2C9*-metabolisierten Medikamenten. Ggf. Dosisanpassung oder häufigere Überprüfung der Gerinnungswerte (INR) indiziert (je nach Medikament, gemäss klinischen Leitlinien).

Eine Zusammenstellung der **aktuellen klinischen Leitlinien** und **Arzneimittelinformationen** zu Medikamenten, für welche der *CYP2C9*-Genotyp relevant ist, und Hilfen zur Interpretation der Testresultate können unter dem Link <https://www.pharmgkb.org/gene/PA126> eingesehen werden.

**Auskunft / Voranmeldung: Tel: 031 632 29 69**

**Inselspital**, Zentrum für Labormedizin, Clinical Genomics, Freiburgstrasse, CH-3010 Bern, [www.zlm.insel.ch/fachgebiete/pharmacogenomics](http://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