

CYP2D6 Medikamentenstoffwechsel: Molekulargenetischer Nachweis von Mutationen im CYP2D6-Gen

Das Enzym Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) ist im Stoffwechsel zahlreicher Medikamente beteiligt. Zu den durch CYP2D6 metabolisierten Medikamenten gehören unter anderem gewisse Schmerzmittel (z.B. Codein, Tramadol), Antidepressiva (z.B. Amitriptylin) und das Antiöstrogen Tamoxifen. Die Aktivität des Enzyms wird durch verschiedene genetische Varianten beeinflusst, so dass Patienten mit bestimmten Genotypen eine reduzierte oder erhöhte CYP2D6-Aktivität aufweisen.

Die Auswirkungen dieser variablen CYP2D6-Aktivität unterscheiden sich je nach Medikament. Insbesondere muss differenziert werden, ob das CYP2D6-Enzym in der **Aktivierung** eines Medikaments (von einem pharmakologisch inaktiven Prodrug zu einem pharmakologisch aktiven Molekül) oder in dessen **Abbau** (Stoffwechsel von pharmakologisch aktiven zu inaktiven Metaboliten) beteiligt ist.



Konsequenzen für **Prodrugs mit Aktivierung durch CYP2D6**:

- Patienten mit *reduzierter CYP2D6 Aktivität* haben bei gewissen Medikamenten ein erhöhtes Risiko einer *reduzierten oder mangelnden therapeutischen Wirkung*, da weniger aktiver Wirkstoff gebildet wird.
- In Patienten mit *erhöhter CYP2D6 Aktivität* kann auf Grund einer erhöhten Bildung des aktiven Metaboliten eine *verstärkte Wirkung* auftreten und es kann zu *unerwünschten Nebenwirkungen* kommen.

Medikamente: opioide Schmerzmittel (Codein, Tramadol), Tamoxifen u.A.



Konsequenzen für **Medikamente mit Abbau durch CYP2D6**:

- In Patienten mit *reduzierter CYP2D6 Aktivität* werden gewisse Medikamente langsamer abgebaut, was unter Standarddosen zu einem erhöhten Medikamentenspiegel und einem *erhöhten Risiko unerwünschter Nebenwirkungen* führen kann.
- In Patienten mit *erhöhter CYP2D6 Aktivität* werden gewisse Medikamenten schneller abgebaut, was zu einem erhöhten Risiko einer *reduzierten oder mangelnden therapeutischen Wirkung* unter Standarddosen führen kann.

Medikamente: trizyklische Antidepressiva (z.B. Amitriptylin), selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI, z.B. Fluvoxamin, Paroxetin), Ondansetron, Metoprolol, Risperidon, Haloperidol u.A.

Genetische CYP2D6-Varianten

Im *CYP2D6*-Gen gibt es zahlreiche Varianten, welche zu einer unterschiedlichen Enzymaktivität führen. Dies beinhaltet:

- Varianten in der proteincodierenden Region, welche zu einem **inaktiven Enzym** führen: *3, *6, *7, *8, *15
- Varianten in der proteincodierenden Region, welche zu einem Enzym mit **reduzierter Aktivität** führen: *9, *10, *17, *29, *41
- Varianten, welche durch **inkorrektes Gen-Splicing** zu einem **inaktiven Enzym** führen: *4, *11
- Eine **Deletion** des kompletten *CYP2D6*-Gens, welche dazu führt, dass **kein CYP2D6-Enzym** produziert werden kann: *5
- **Genduplikationen** (mehrere Kopien einer *CYP2D6*-Variante auf dem gleichen Chromosom) von Genvarianten, welche für ein aktives CYP2D6-Enzym codieren und eine **erhöhte CYP2D6-Aktivität** zur Folge haben: *1xN, *2xN
- **Genduplikationen** (mehrere Kopien einer *CYP2D6*-Variante auf dem gleichen Chromosom) von Genvarianten, welche für ein inaktives CYP2D6-Enzym codieren und deshalb zu **keiner erhöhten Enzymaktivität** führen: *4xN
- Varianten mit **normaler CYP2D6 Enzymaktivität**: *1, *2, *35

Je nach Genotyp werden Patienten im Bezug auf den **CYP2D6-basierten Medikamentenstoffwechsel** klassifiziert als:

- **„Normal Metabolizer“** (NM; normaler Stoffwechsel):
 - 2 Genvarianten mit *normaler Enzymaktivität*
 - 1 Genvariante mit *normaler Enzymaktivität* und 1 Genvariante mit *reduzierter Enzymaktivität*
- **„Intermediate Metabolizer“** (IM; reduzierter Stoffwechsel)*:
 - 1 Genvariante mit *normaler Enzymaktivität* und ≥ 1 Genvariante *ohne Enzymaktivität*
 - 2 Genvarianten mit *reduzierter Enzymaktivität*
 - 1 Genvariante mit *reduzierter Enzymaktivität* und ≥ 1 Genvariante *ohne Enzymaktivität*
- **„Poor Metabolizer“** (PM; stark reduzierter Stoffwechsel):
 - Ausschliesslich Genvarianten *ohne Enzymaktivität* vorhanden
- **„Ultrarapid Metabolizers“** (UM; erhöhter Stoffwechsel):
 - >2 Genkopien mit *normaler Enzymaktivität* vorhanden
 - 2 Genkopien mit *normaler Enzymaktivität* und 1 Genkopie mit *reduzierter Enzymaktivität*

Metabolizer	Genvarianten (Anzahl), assoziierte Enzymaktivität		
	normal	reduziert	inaktiv
Ultrarapid (UM)*	≥ 2	0-1	0
Normal (NM)	2	0-1	0
Normal (NM)	1	1	≥ 0
Intermediate (IM)*	1	0	≥ 1
Intermediate (IM)*	0	2	≥ 0
Intermediate (IM)	0	1	≥ 1
Poor (PM)	0	0	≥ 2

*Die hier verwendete Klassifikation ist eine vereinfachte Darstellung der standardisierten CYP2D6 Genotyp-Phänotyp Klassifikation des Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC; www.cpicpgx.org) und der Dutch Pharmacogenomics Working group (DPWG). Patienten mit nur 1 Genvariante mit normaler Enzymaktivität oder mit 2 Genvarianten mit reduzierter Enzymaktivität wurden in früheren Klassifikationen z.T. auch als „Normal Metabolizers“ eingeteilt.

Häufigkeit: In der Europäischen Bevölkerung sind ca. 5%-10% Träger eines PM-Genotyps und ca. 2-3% Träger eines UM-Genotyps.

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

Methode: Sanger Sequenzierung und *allelspezifische PCR*, aus DNA (aus Vollblut), Details siehe unten
Proben: 2 ml EDTA-Blut oder DNA
Versand: am Entnahmetag ungekühlt per A-Post
Frequenz: 1 mal pro Woche

Analyse: Molekulargenetische Untersuchung des *CYP2D6*-Gens mittels *Sanger Sequenzierung*. Nach Isolierung der genomischen DNA wird mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) die Region des gesamten *CYP2D6*-Gens amplifiziert. Anschliessend werden mittels Sanger-Sequenzierung die relevanten Genregionen untersucht. Die Anwesenheit einer Deletion oder Duplikation des gesamten Gens wird mittels einer Deletions- resp. Duplikations-spezifischen PCR untersucht, welche nur in Trägern der entsprechende Genvariante ein Amplifikat generiert. Die Anwesenheit oder Abwesenheit des allelspezifischen Amplifikats wird mittels Agarose-Gelelektrophorese detektiert.

Referenz: Sistonen et al. Clin Chem (2005) 51(7):1291–5.

Detektierte *CYP2D6*-Genvarianten (Allele): *1, *2, *3, *4, *5, *6, *7, *8, *9, *10, *11, *15, *17, *29, *35, *41, *1xN, *2xN, *4xN

Es werden alle mit einer reduzierten oder erhöhten *CYP2D6*-Aktivität assoziierten Genvarianten nachgewiesen, welche in Europäern mit einer Allelfrequenz von $\geq 1\%$ vorkommen, sowie einige seltenere Allele.

Untersuchte Sequenzvarianten:

Name	HGVS	Protein	Allel(e)
31G>A	c.31G>A	V11M	*35
100C>T	c.100C>T	P34S	*4, *10
138insT	c.137_138insT	LR	*15
883G>C	c.181-1G>C	SD	*11
1023C>T	c.320C>T	T107I/N	*17
1659G>A	c.406G>A	V136M	*29
1661G>C	c.408G>C	V136=	*2, *4, *8, *10, *11, *17, *29, *35, *41
1707T>del	c.454delT	LR	*6
1758G>A	c.505G>T	G169R/X	*8
1846G>A	c.506-1G>A	SD	*4
2549A>del	c.775delA	LR	*3
2615del>AAG	c.841_843delAAG	K281del	*9
2850C>T	c.886C>T	R296C	*2, *8, *11, *17, *29, *41
2935A>C	c.971A>C	H324P	*7
2988G>A	c.985+39G>A	SD	*41
3183G>A	c.1012G>A	V338M	*29
4180G>C	c.1457G>C	S486T	*2, *4, *8, *10, *11, *17, *29, *35, *41
Deletion (gesamtes Gen)			*5
Duplikation (gesamtes Gen)			*1xN, *2xN, *4xN

SD = Splicing-Defekt

LR = Leseraster-Verschiebung in der Protein-Translation

Quelle: <https://www.pharmgkb.org/page/cyp2d6RefMaterials>

Nomenklatur/Definition der Allele:

<https://www.pharmvar.org/gene/CYP2D6>

Indikation:

Abschätzung der Therapiewirkung oder Dosis bei Therapie mit *CYP2D6*-metabolisierten Medikamenten (siehe klinischen Leitlinien).

Testresultat:

- ***CYP2D6* „Normal Metabolizer“.** Kein Hinweis auf eine genetisch bedingte reduzierte oder erhöhte *CYP2D6*-Aktivität. Keine Dosisanpassung oder Therapieänderung indiziert.
- ***CYP2D6* „Intermediate Metabolizer“.** Es liegt ein mit reduzierter *CYP2D6*-Aktivität assoziierter Genotyp vor. Reduzierter Stoffwechsel (reduzierte Prodrug-Aktivierung oder reduzierter Abbau) von *CYP2D6*-metabolisierten Medikamenten. Ggf. Dosisanpassung oder Alternativtherapie indiziert (je nach Medikament, gemäss klinischen Leitlinien).
- ***CYP2D6* „Poor Metabolizer“.** Ausschliesslich mit inaktivem *CYP2D6*-Enzym assoziierte *CYP2D6*-Genvarianten vorhanden. Stark reduzierter Stoffwechsel (reduzierte Prodrug-Aktivierung oder reduzierter Abbau) von *CYP2D6*-metabolisierten Medikamenten. Ggf. Dosisanpassung oder Alternativtherapie indiziert (je nach Medikament, gemäss klinischen Leitlinien).
- ***CYP2D6* „Ultrarapid Metabolizer“.** Es liegt mindestens eine *CYP2D6*-Genduplikation einer Variante mit normaler Enzymaktivität vor und somit ein mit erhöhter *CYP2D6*-Aktivität assoziierter Genotyp. Erhöhter Stoffwechsel von *CYP2D6*-metabolisierten Medikamenten (erhöhte Prodrug-Aktivierung oder erhöhter Abbau). Ggf. Dosisanpassung oder Alternativtherapie indiziert (je nach Medikament, gemäss klinischen Leitlinien).

Eine Zusammenstellung der **aktuellen klinischen Leitlinien** und **Arzneimittelinformationen** zu Medikamenten, für welche der *CYP2D6*-Genotyp relevant ist, und Hilfen zur Interpretation der Testresultate können unter dem Link <https://www.pharmgkb.org/gene/PA128> eingesehen werden.

Referenzen

- Goetz et al. (2018) Clin Pharmacol Ther 103(5):770–7.
Hicks et al. (2015) Clin Pharmacol Ther 98(2):127-34.
Hicks et al. (2017) Clin Pharmacol Ther 102(1):37-44.
Caudle et al. (2020) Clin Transl Sci. 2020 13(1):116–24.

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