

Algemene achtergrondtekst Farmacogenetica - CYP2D6

Laatst gewijzigd: 21 februari 2020

Begrippen in de farmacogenetica

Het **genotype** is de erfelijke informatie over een bepaalde eigenschap van een individu. Deze informatie bevindt zich in de genen, in het dna dat bestaat uit nucleotiden. Het deel van het dna met informatie voor één specifieke erfelijke eigenschap wordt **gen** genoemd. Het dna is verdeeld in chromosomen die meestal in paren voorkomen. Een persoon heeft van een gen over het algemeen twee kopieën (**allelen**), één op elk van de chromosomen van een chromosomenpaar.

Het **fenotype** geeft aan wat de uiteindelijke verschijningsvorm van een bepaald genotype is. Dit kan de functionaliteit van een eiwit (bijvoorbeeld het enzym of de receptor) betreffen, maar ook de verschijningsvorm van een ziekte. Het fenotype vloeit voort uit het genotype dat men bezit, de mate van expressie van het desbetreffende gen en de combinatie met omgevingsfactoren bijvoorbeeld comediatie, voeding en ziekte toestanden.

Van dna dat codeert voor een eiwit kunnen variaties bestaan in de bevolking. Variaties kunnen er toe leiden dat allelen coderen voor niet of minder actieve eiwitten. De eenvoudigste vorm van variaties zijn '**single-nucleotide polymorphisms**' (**SNP's**), waarbij een bepaald deel van een gen slechts in één nucleotide verschilt. Als een genvariant bij ten minste 1% van de bevolking voorkomt, spreekt men van een genetisch **polymorfisme**. **Wildtype** is de benaming voor het meest voorkomende actieve allel. Voor een bepaald allel kan sprake zijn van verschillende polymorfismen.

Veranderde metabole capaciteit en klinische gevolgen

Cytochroom-P450-enzymen, waartoe het isoenzym CYP2D6 behoort, zijn betrokken bij het metabolisme van veel geneesmiddelen. CYP2D6 metaboliseert ongeveer 25% van de geneesmiddelen. CYP2D6 is verantwoordelijk voor een groot scala aan metaboliseringsreacties, zoals aromatische hydroxylering, N-demethylering, O-demethylering en benzyhydroxylering [1].

Variaties in het gen dat codeert voor CYP2D6 kunnen leiden tot een verlaagde of afwezige enzymactiviteit. De aanwezigheid van duplicaties van genen kan juist leiden tot een verhoogde enzymactiviteit.

Op basis van de aanwezige metabole capaciteit van het CYP2D6 kan de populatie in vier fenotypes worden opgedeeld:

- poor metaboliser (PM), sterk verlaagde of afwezige metabole capaciteit;
- intermediate metaboliser (IM), verlaagde metabole capaciteit;
- extensive metaboliser (EM), 'normale' metabole capaciteit;
- ultrarapid metaboliser (UM), verhoogde metabole capaciteit.

Binnen elke groep bestaat ook nog een grote variatie in de metabole capaciteit.

Het verschil in metabole capaciteit kan therapeutische consequenties hebben wanneer de plasmaspiegel gerelateerd is aan het effect of het optreden van bijwerkingen. Een aanpassing van de standaarddosering of de keuze voor een ander geneesmiddel kan dan nodig zijn.

Omdat het genotype slechts voor een deel de metabole capaciteit bepaalt zijn adviezen voor dosisaanpassing op basis van het genotype niet meer dan een handvat om de gewenste plasmaconcentratie te bereiken. Voor stoffen waarvoor monitoring gebruikelijk is en plasmaspiegel en effect of bijwerkingen gerelateerd zijn, kan therapeutische drug monitoring (TDM) nuttig zijn om de dosering te optimaliseren.

Genotypering

Bij genotypering wordt het genotype vastgesteld. Het geeft aan welke allelen van het gen voor CYP2D6 het geteste individu bezit. Elk allel heeft een naam die bestaat uit een ster (*) en een nummer, een voorbeeld van een mogelijk CYP2D6 genotype is CYP2D6*1/*3.

Voor CYP2D6 bestaan zeer veel variaties, er zijn wel meer dan 80 verschillende allelvarianten geïdentificeerd/beschreven in de literatuur. Een aantal hiervan is in tabel 1 weergegeven, ook de functionaliteit is

hierin opgenomen. Bij genotypering wordt meestal gescreend op slechts de meest voorkomende allelvarianten. Hierdoor kan het voorkomen dat het gerapporteerde genotype afwijkt van het werkelijke genotype.

Tabel 1. CYP2D6-allelen, metabole capaciteit en gendosis (genactiviteitsscore) [1- 4, 16]

metabole capaciteit	gendosis (genactiviteitsscore)	allelnummer
toegenomen functionaliteit	≥ 2	*1 duplicatie(2-13x) *2 duplicatie (2-13x) *35 duplicatie
volledig functioneel	1	*1 (= wild-type, wt) *2 *33 *35 *39
verminderd functioneel	0,5	*9 (ook duplicatie) *10 (ook duplicatie) ^a *14 *17 (ook duplicatie) *29 (ook duplicatie) *41 (ook duplicatie)
volledig disfunctioneel (nulallelen)	0	*3 t/m *8 (*3, *4 en *6 ook duplicatie) *11 t/m *13 *15 *18 t/m *21 *31 *36 (ook duplicatie) *38 *40 *42 *114

^a Omdat *10 sterk verminderd functioneel is, heeft een internationale werkgroep waaraan de KNMP Werkgroep Farmacogenetica deelnam, besloten om gendosis 0,25 toe te kennen aan *10 in plaats van gendosis 0,5. De KNMP Werkgroep Farmacogenetica heeft besloten om deze wijziging geleidelijk door te voeren. De wijziging zal worden doorgevoerd bij een update van bestaande risicoanalyses en bij nieuwe risicoanalyses. Als de wijziging is doorgevoerd in alle risicoanalyses, zal de wijziging ook worden opgenomen in de algemene achtergrondtekst en in de genotype-fenotypevertaaltabel van CYP2D6.

Vertaling genotype naar fenotype

Wanneer het genotype van een individu vastgesteld is en men wil weten wat de metabole capaciteit voor CYP2D6 is, moet het genotype naar het fenotype 'vertaald' worden. Voor de interpretatie van het genotype is binnen Nederland consensus bereikt door de consensuswerkgroep Vertaaltabel, waarin ziekenhuisapothekers, klinisch chemici, het KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum en een vertegenwoordiger van Roche Diagnostics zitting hebben genomen.

De uitkomst van deze consensus is weergegeven in tabel 3. Deze vertaaltabel is gehanteerd bij het opstellen van de adviezen. Bij studies waarin genotypes niet of afwijkend van deze tabel vertaald zijn, is voor het berekenen van de dosisaanpassing indien mogelijk deze tabel toegepast. Een volledige tabel met het voorspelde fenotype per allelcombinatie is te vinden op www.knmp.nl.

Tabel 2. Vertaaltabel CYP2D6

Genotype (uitgedrukt in allelactiviteit (gendosis))	fenotype	gendosis (totale genactiviteits-score) van het fenotype
0 – 0	PM	0
0 – 0,5 0,5 – 0,5 0 – 1 n x 0 – 1	IM	0,5-1,0 ^a
0,5 – 1 1 – 1 2 x 1 – 0	EM	1,5-2,5 ^a

$2 \times 1 - 0,5$ $n^{23} \times 0,5 - 1$ $n^{24} \times 0,5 - 0,5$		
$n' \times 1 - 0$ $n' \times 1 - 0,5$ $n \times 1 - 1$ $n'' \times 0,5 - 1$	UM	$\geq 3^{a,b}$

$$n \geq 2$$

$$n' \geq 3$$

$$n'' \geq 4$$

$$n^{23} = 2-3$$

$$n^{24} = 2-4$$

allelactiviteit/gendosis 0 = volledig disfunctioneel allel

allelactiviteit/gendosis 0,5 = verminderd functioneel allel

allelactiviteit/gendosis 1 = volledig functioneel allel

^a Omdat *10 sterk verminderd functioneel is, heeft een internationale werkgroep waaraan de KNMP Werkgroep Farmacogenetica deelnam, besloten om gendosis 0,25 toe te kennen aan *10 in plaats van gendosis 0,5. Omdat de internationale werkgroep verder heeft besloten de gendosisondergrenzen van de fenotypes zo aan te passen, dat deze wijziging niet leidt tot een andere genotype-fenotype-indeling voor het merendeel van de genotypes met *10, leidt dit tot wijziging van de gendosisgrenzen voor IM naar 0,25-1,0, voor EM naar 1,25-2,5 en voor UM naar $\geq 2,75$. De KNMP Werkgroep Farmacogenetica heeft besloten om deze wijzigingen geleidelijk door te voeren. De wijzigingen zullen worden doorgevoerd bij een update van bestaande risicoanalyses en bij nieuwe risicoanalyses. Als de wijzigingen zijn doorgevoerd in alle risicoanalyses, zullen de wijzigingen ook worden opgenomen in de algemene achtergrondtekst en in de genotype-fenotypevertaaltabel van CYP2D6.

^b De internationale werkgroep heeft ook besloten om gendosis 2,5 te verplaatsen van EM naar UM. Dit betekent echter dat er voor genotypes met een volledig actief allel, een verminderd actief allel en een duplicatie (bijvoorbeeld $(*1/*41) \times N$) moet worden bepaald welk allel is gedupliceerd. Duplicatie van het volledig actieve allel levert namelijk gendosis 2,5 (dus UM), terwijl duplicatie van het verminderd actieve allel gendosis 2 (dus EM) oplevert. Op dit moment wordt in Nederland nog niet bepaald/gerapporteerd welk allel is gedupliceerd en is het in Nederland daarom nog niet mogelijk om dit onderscheid te maken. Om deze reden is besloten om te wachten met invoeren van deze wijziging totdat het gedupliceerde allel wel door het merendeel van de Nederlandse genotyperingslaboratoria wordt gerapporteerd.

Fenotypering

Bij fenotypering wordt het fenotype vastgesteld, dit houdt in: het meten of schatten van de activiteit van het CYP2D6-enzym. Hierbij wordt de metabole capaciteit bepaald met behulp van stoffen die uitsluitend door CYP2D6 worden gemetaboliseerd. De ratio tussen de moederstof en de metaboliet (metabole ratio, MR), is een maat voor het fenotype. Door het beschikbaar komen van steeds betere technieken voor genotypering is de plaats van fenotypering beperkt. Met fenotypering kan alleen onderscheid worden gemaakt tussen PM enerzijds en de andere fenotypes (EM+IM+UM) anderzijds. Genotypering maakt het ook mogelijk om IM en UM te onderscheiden van EM.

Stoffen die veelvuldig gebruikt zijn om het fenotype vast te stellen zijn debrisoquine, dextromethorfan en sparteïne. De volgende grenswaarden van de metabole ratio's worden hiervoor gehanteerd [1]:

debrisoquine: EM+IM+UM = MR < 12,6, PM = MR \geq 12,6

dextromethorfan: EM+IM+UM = MR < 0,3, PM = MR \geq 0,3

sparteïne: EM+IM+UM = MR < 20, PM = MR \geq 20

Etnische variatie in prevalentie fenotypes en allelfrequentie

De frequentie van voorkomen van de verschillende CYP2D6-allelen alsmede van de verschillende fenotypes varieert sterk tussen etnische groeperingen.

Globaal genomen komen bij het Europees Kaukasische ras de functionele allelen veelvuldig voor, met een frequentie van 71%. Volledig disfunctionele allelen komen met een frequentie van 26% voor, voornamelijk *4.

In de Aziatische bevolking daarentegen is de frequentie van functionele allelen lager, ca. 50%, en de prevalentie van het verminderd functionele allel *10 hoog (41%) waardoor nauwelijks PM's voorkomen maar wel veel IM's.

In Afrikanen en Afrikaans-Amerikanen is de frequentie van functionele allelen ook rond de 50%, beide groepen kennen een frequentie van verminderd functionele allelen van 35%, voornamelijk *17. Afrikaans-Amerikanen hebben een twee keer zo hoge frequentie van disfunctionele allelen als Afrikanen (14.5% vs. 6.3%). De variatie

in verminderd functionele en disfunctionele allelen is bij Afrikanen en Afrikaans-Amerikanen veel groter dan bij Aziaten. Zie ook tabel 2. [11]

Tabel 3. Etnische variatie in prevalentie fenotypes^a en allelfrequentie [6-15]

ras	land	prevalentie fenotype (%)				allelfrequentie (%)							
		PM	IM	EM	UM	*3	*4	*5	*6	*9	*10	*17	*41
Kaukasisch		5-10	10-40 ^a	70-80	5-10	1-2	20	2-7	1	1-2	1-2		8-20
	Nederland	5.4-9	10	80	1-2	0-1.8	18.4	5	0-0.4	1	3	0	10
	Spanje				7-10								
Aziatisch		1-2					< 1	4-6			41		
Afrikaans		0-20					2	4				24	
	W-Afrika (Ghana en Gambon)						7						
	N-Afrika (Ethiopië)				20-30						8.6	3-9	
	Afrikaans-Amerikaans						7.5	6.2				22	

^a Afhankelijk van vertaling van genotype naar fenotype, daarom lopen percentages sterk uiteen.

Literatuur

1. Metabolic Drug Interactions. Editors: Rene H Levy, Kenneth E Thummel, William F Trager, Philip D Hansten and Michel Eichelbaum. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. ISBN: 0-7817-1441-9. Hoofdstuk 8, 87-94: CYP2D6 door Ulrich M Zanger and Michel Eichelbaum.
2. Dalen P, Dahl ML, Ruiz MLB et al. 10-Hydroxylation of nortriptyline in white persons with 0, 1, 2, 3, and 13 functional CYP2D6 genes. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:444-52.
3. Kvist EE, Al-Shurbaji, Dahl MJ et al. Quantitative Pharmacogenetics of Nortriptyline. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:869-77.
4. Zanger UM, Raimundo S and Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2004; 369: 23-37.
5. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004;9:442-73.
6. Tamminga WJ, Wemer J, Oosterhuis B, Weiling J, Wilffert B, de Leij LF, de Zeeuw RA, Jonkman JH. CYP2D6 and CYP2C19 activity in a large population of Dutch healthy volunteers: indications for oral contraceptive-related gender differences. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:177-84.
7. Tamminga WJ, Wemer J, Oosterhuis B, de Zeeuw RA, de Leij LF, Jonkman JH. Related Articles, The prevalence of CYP2D6 and CYP2C19 genotypes in a population of healthy Dutch volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;57:717-22.
8. Raimundo S, Fischer J, Eichelbaum M, Griese EU, Schwab M, Zanger UM. Elucidation of the genetic basis of the common 'intermediate metabolizer' phenotype for drug oxidation by CYP2D6. *Pharmacogenetics* 2000;10:577-81.
9. Sachse C, Brockmoller J, Bauer S, Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 1997;60:284-295.
10. Masimirembwa C, Hasler JA. Genetic polymorphism of drug metabolising enzymes in African populations: implications for the use of neuroleptics and antidepressants. *Brain Res Bull* 1997;44:561-571.
11. Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics* 2002; 3:229-243.
12. Akillu E, Persson I, Bertilsson L, Johansson I, Rodrigues F, Ingelman-Sundberg M. Frequent distribution of ultrarapid metabolizers of debrisoquine in an Ethiopian population carrying duplicated and multiduplicated functional CYP2D6 alleles. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;278:441-6.
13. McLellan RA, Oscarson M, Seidegard J, Evans DA, Ingelman-Sundberg M. Frequent occurrence of CYP2D6 gene duplication in Saudi Arabians. *Pharmacogenetics* 1997;7:187-91.
14. Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2004;369:23-37.
15. Van Schaik RHN, Van Fessem MAC, Schenk PW, Lindemans J. CYP2D6-genotypen in de Nederlandse populatie, bepaald met de Roche AmpliChip CYP450. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2006;31:234-5.
16. <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2D6>