

## Cytochrom P450 CYP2D6

<b>Einheit</b>	
<b>Formular</b>	6.1
<b>Material</b>	EDTA-Blut
<b>Mindestmenge</b>	1 ml
<b>Probengewinnung</b>	DNA-Isolation
	Für die Durchführung genetischer Untersuchungen ist nach dem Gendiagnostikgesetz (2010) die schriftliche Einwilligung des Patienten nach vorheriger Aufklärung durch den Arzt verpflichtend.
<b>Methode</b>	DNA-Sequenzierung und Realtime-PCR, Fluorimetrie Zum Nachweis der Allele *3, *4, *6, *8, *9, *10 und *12 werden Sequenzierungen durchgeführt, für das Allel *5 und CYP2D6-Genduplikationen eine Realtime-PCR (Gendosis-PCR). Weitere seltene Allele, die den PM-Phänotyp verursachen, können mit diesem Test nicht nachgewiesen werden.
<b>Störfaktoren</b>	
<b>Umrechnungsfaktor</b>	
<b>Frequenz</b>	Bei Bedarf
<b>Ergebnisverfügbarkeit</b>	2 Wochen nach Probeneingang
<b>Indikation</b>	Fehlende Medikamentenwirkung, starke Nebenwirkungen, Medikamentendosisanpassung
<b>Hinweise</b>	Das Gen Cytochrom P450 CYP2D6 spielt als Phase 1 Enzym in der Leber eine wichtige Rolle bei der Verstoffwechslung von ca. 20-30% aller klinisch verwendeten Medikamente. Beispiele sind z.B. Tamoxifen, Codein, verschiedene Psychopharmaka, Neuroleptika und Betablocker. Die Stoffwechselrate bzw. die Enzymaktivität wird z.T. erheblich durch den Genotyp beeinflusst. Derzeit sind über 80 verschiedene CYP2D6-Allele bekannt; wobei grundsätzlich vier verschiedene Phänotypgruppen unterschieden werden können:

Übersicht der häufigsten von uns untersuchten CYP2D6 Geno- und Phänotypen

Allele	Genotypen (Beispiele)	Phänotyp	Enzymaktivität
*1	*1/*1; (*1/*3; *1/*4)	Extensive Metabolizer (EM)	normal
*9, *10	*10/*10	Intermediate Metabolizer	reduziert

	(*1/*3; *1/*4)	(IM)	
*3, *4, *5, *6, *8, *12	*3/*3, *4/*4, *4/*5, *5/*5, *6/*6	Poor Metabolizer (PM)	keine
*1XN, *2XN	Genduplikationen	Ultraschnell Metabolizer (UM)	erhöht

Die Genotypen \*1/3 und \*1/4 werden je nach Medikament und Studienlage dem EM oder IM Typ zugeordnet, das funktionstüchtige Allel \*1 neutralisiert weitgehend den negativen Effekt der Allele \*3 und \*4.

Der PM-Phänotyp ist mit einer Häufigkeit von ca. 8% bei Kaukasiern vertreten und wird in etwa 96% der Fälle durch die Präsenz der Allele CYP2D6\*3, CYP2D6\*4, CYP2D6\*5 und CYP2D6\*6 bestimmt.

Genduplikationen, z.B. der voll funktionstüchtigen Allele CYP2D6\*1XN und CYP2D6\*2XN führen zum UM-Phänotyp, während Duplikationen inaktiver Allele z.B. des CYP2D6\*4 zu keiner gesteigerten Enzymaktivität und somit zum IM- oder PM-Phänotyp führen.

Die Allelhäufigkeit kann bei verschiedenen ethnischen Gruppen stark variieren. So tritt z.B. bei Asiaten das Allel CYP2D6\*10 mit 41% besonders häufig auf und kann somit unterschiedliche interethnische Medikamentenwirkungen erklären.

Patienten mit einem UM-Phänotyp können häufig unter normaler Medikamentendosierung keine ausreichenden Wirkspiegel aufbauen und benötigen dementsprechend deutlich höhere Medikamentendosierungen, die bei Patienten mit EM-Phänotyp bereits zu unerwünschten Nebenwirkungen führen könnten. Im Gegensatz dazu werden bei Patienten mit PM-Phänotyp entsprechende Medikamente nicht schnell genug abgebaut, reichern sich somit im Organismus an und können nicht erwünschte z.T. schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen.

Anders verhält es sich bei sogenannten „Prodrugs“, wie z.B. dem Tamoxifen, das bei der Behandlung von Östrogen-Rezeptor-positiven Brustkrebskrankungen als Standard-Therapie eingesetzt wird. Tamoxifen wird erst im Körper vor allem durch CYP2D6 enzymatisch zum wirksamen Metaboliten Endoxifen umgewandelt. Somit können Patientinnen mit PM-Phänotyp häufig keinen ausreichend hohen Endoxifenspiegel aufbauen, was zu einem schlechteren Ansprechen auf die Therapie führen kann.

Derzeit wird die Auswirkung des PM-Genotyps auf das klinische Outcome einer Tamoxifentherapie kontrovers diskutiert. Zwei neuere Studien, die 2010 auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium vorgestellt wurden fanden, im Gegensatz zu mehreren älteren Studien, keinen Zusammenhang zwischen Outcome und dem CYP2D6-Genotyp.

Einer Stellungnahme des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, 2010) nach, erscheint es derzeit nicht angebracht die genetische Testung des CYP2D6-Genotyps als routinemäßige Untersuchung vor Tamoxifentherapie durchzuführen. Weiterhin empfiehlt die Behörde auch weiterhin die Verschreibung von CYP2D6-Inhibitoren (z. B. Paroxetin, Fluoxetin) zu vermeiden. Diese Medikamente können ebenfalls den Effekt des PM-Metabolizer hervorrufen.

Um ein mögliches Therapieversagen vorzubeugen erscheint es ratsam bei Patientinnen mit PM-Genotyp und zu niedrigem Endoxifenspiegel eine kontrollierte Dosisanpassung durchzuführen oder aber alternative Therapien mit z.B. Aromatase-Hemmern in Betracht zu ziehen.

Übersicht aller derzeit bekannten Cytochrom P450 Varianten im Internet unter <http://www.cypalleles.ki.se/>

Zusammenstellung aller bekannten CYP2D6-Substrate im Internet unter <http://www.drug-interactions.com>

Stellungnahme des BfArM zur Tamoxifentherapie:

<http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2010/tamoxifen-cyp2d6.html>

Literatur:

Seeringer A & Kirchheiner J (2008): CYP2D6-, CYP2C9- und CYP2C19-basierte Arzneimitteldosisanpassungen – Wann sind sie sinnvoll?. Internist. 49:877-883.  
Punglia RS. et al. ( 2008): Pharmacogenomic variation of CYP2D6 and the choice of optimal adjuvant endocrine therapy for postmenopausal breast cancer: a modeling analysis. J. Natl. Cancer Inst. 100: 642-8.  
Goetz MP. Et al. (2008): Tamoxifen pharmacogenomics: the role of CYP2D6 as a predictor of drug response. Clin. Pharmacol. Ther. 83: 160-6.

**Ansprechpartner** Dr. Hartmut Schmidt

**GOÄ**

Auf Anfrage

**GOÄ-Punkte**

Auf Anfrage

**EBM**

Auf Anfrage