

CYP2C9

Bepaling

CYP2C9 genotypering

Varianten: *2 (430C>T), *3 (1075A>C), *4 (1076T>C), *5 (1080C>G), *6 (818delA), *11 (1003C>T)

Klinische informatie

Ongeveer 3-5% van de blanke bevolking is een CYP2C9 trage metaboliseerder (poor metaboliser: PM) door de aanwezigheid van twee variant allelen. De belangrijkste varianten zijn *2 en *3, beiden coderend voor een verminderd actief CYP2C9 (<https://www.pharmvar.org/>). Heterozygoten (1 actief en 1 verminderd actief/1 inactief allel) vertonen een intermediair metabolisme (IM). Het *4 (1076T>C) allel is tot op heden enkel binnen 1 Japanse studie gevonden. De *5 (1080C>G) en *6 (818delA) allelen komen met name bij de Afrikaanse populatie voor. Het *4 ((1076T>C), *5 (1080C>G) en *11 (1003C>T) allel zijn gerelateerd aan een verminderde CYP2C9 activiteit. Het *6 (818delA) allel codeert voor een inactief enzym.

Betrokken geneesmiddelen (o.a.)

Acenocoumarol, diclofenac, ibuprofen, fenprocoumon, fenytoïne, glipizide, naproxen, tolbutamide, warfarine (zie ook www.drug-interactions.com).

Methode

Duplo analyse (QuantStudio en INFINITI (CE-IVD)) op *2 (430C>T), *3 (1075A>C), *4 (1076T>C), *5 (1080C>G), *6 (818delA), *11 (1003C>T).

Materiaal

EDTA-bloed (4 mL). Opslag in koelkast (max. 5 dagen), verzenden kan bij kamertemperatuur. DNA isolatie ook mogelijk uit wangslimvlies. DNA wangslimvliesafname kit wordt op verzoek (aangekruist op aanvraagformulier) verstuurd naar adres van patiënt.

Uitkomst van de test

Metabolisme	Allel combinatie
Normaal	2 actieve allelen
Intermediair	1 actief en 1 verminderd actief/1 inactief allel
Traag	2 verminderd actieve allelen, 2 inactieve allelen, 1 verminderd actief allel en 1 inactief allel

De vertaling naar normaal, intermediair en traag metabolisme is een veralgemenisering van het effect op de enzymactiviteit, gebaseerd op de omzetting van een standaard substraat. Voor niet alle geneesmiddelen zal dit onderscheid even sterk aanwezig zijn. De invoer van een CYP2C9 farmacogenetica contra-indicatie in het Apotheek Informatie Systeem (AIS) berust op basis van genotype en niet voorspeld fenotype. Raadpleeg KNMP-Kennisbank, apotheker en/of klinisch farmacoloog.

Referentiewaarden

Nederland*: 2-4% traag, 25-35% intermediair, 61-73% normaal metabolisme

Afrikanen**: 1-3% traag, 18-28% intermediair, 69-81% normaal metabolisme

Aziaten**: 0-5% traag, 6-33% intermediair, 62-94% normaal metabolisme

*KNMP Congres

**PharmGkB: <https://www.pharmgkb.org/page/cyp2c9RefMaterials>

Gen	Chr	SNP	rs-nummer	Allel*	Activiteit*	SNP freq. Caucasianers				SNP freq. Afrikanen				SNP freq. Aziaten			
						MAF**	wt	het	hom	MAF**	wt	het	hom	MAF**	wt	het	hom
CYP2C9	10	430C>T	rs1799853	*2	verminderd	10%	79%	21%	<0,1%	<0,1%	-	-	-	<0,1%	-	-	-
		1075A>C	rs1057910	*3	verminderd	5,8%	89%	11%	<0,1%	<0,1%	-	-	-	4,4%	91%	8,9%	<0,1%
		1076T>C	rs56165452	*4	verminderd ^{&}	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		1080C>G	rs28371686	*5	verminderd ^{&}	<0,1%	-	-	-	1,7%	-	-	-	<0,1%	-	-	-
		818delA	rs9332131	*6	inactief	<0,1%	-	-	-	0,8%	-	-	-	<0,1%	-	-	-
		1003C>T	rs28371685	*11	verminderd [#]	2,3%	95%	5%	<0,1%	1,3%	97%	3%	<0,1%	<0,1%	-	-	-

Bron: *Cytochrom P450 allelen nomenclatuur (<https://www.pharmvar.org/gene/CYP2C9>); **dbSNP; [#]Blaisdell et al. 2004, Tai et al. 2005, Rettie et al. 2006, Allabi et al. 2012; [&]Niinuma et al. 2014.

Interpretatie en consequenties voor therapie

De sterkte van het effect op het metabolisme is geneesmiddelfafhankelijk. Voor doseringsaanpassingen op basis van genotype: informeer bij apotheker of raadpleeg KNMP kennisbank.

Gevoeligheid en beperkingen

Afwijkend metabolisme als gevolg van zeldzamere DNA varianten kan niet 100% worden uitgesloten.

Bepalingsfrequentie

2 keer per week (start analyse maandag- en woensdagochtend).

Literatuur:

1. Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. Br J Clin Pharmacol. 2001 Oct;52(4):349-55. Review.
2. Becker ML, Visser LE, Trienekens PH, Hofman A, van Schaik RH, Stricker BH. Cytochrome P450 2C9 *2 and *3 polymorphisms and the dose and effect of sulfonylurea in type II diabetes mellitus. Clin Pharmacol Ther. 2008 Feb;83(2):288-92.
3. Visser LE, van Vliet M, van Schaik RH, Kasbergen AA, De Smet PA, Vulto AG, Hofman A, van Duijn CM, Stricker BH. 2004. The risk of overanticoagulation in patients with cytochrome P450 CYP2C9*2 or CYP2C9*3 alleles on acenocoumarol or phenprocoumon. Pharmacogenetics 2004 Jan;14(1):27-33
4. Swen JJ, Wilting I, de Goede AL, Grandia L, Mulder H, Touw DJ, de Boer A, Conemans JM, Egberts TC, Klungel OH, Koopmans R, van der Weide J, Wilffert B, Guchelaar HJ, Deneer VH. Pharmacogenetics: from bench to byte. Clin Pharmacol Ther. 2008 May;83(5):781-7.