

# CYP2D6

## Bepaling

CYP2D6 genotypering

Varianten: \*2, \*3, \*4, \*5, \*6, \*7, \*8, \*9, \*10, \*12, \*14,\*17, \*29, \*41, genamplificatie en hybrides

## Klinische informatie

CYP2D6 is verantwoordelijk voor de omzetting van circa 25% geneesmiddelen, waaronder antidepressiva, antipsychotica, bètablokkers en pijnmedicatie. 5-10% van de Kaukasische bevolking heeft geen CYP2D6 activiteit (poor metabolizers, PMs). Dit is erfelijk bepaald, en wordt veroorzaakt door genetische polymorfismen in het CYP2D6 gen. Standaarddoseringen van geneesmiddelen kunnen dan resulteren in te hoge plasmaspiegels, met mogelijk toxiciteit. Wanneer CYP2D6 betrokken is bij de activering van een geneesmiddel (zoals codeïne, tramadol, tamoxifen) kunnen trage metaboliseerders juist een verminderde effectiviteit van therapie ervaren.

Er zijn inmiddels meer dan 140 variant allelen beschreven (<https://www.pharmvar.org/gene/CYP2D6>). Het overgrote deel van deze allelen kan worden onderverdeeld in actieve allelen (zoals \*1, \*2), verminderd actieve allelen (zoals \*9, \*10, \*41) en nul-allelen (zoals \*4, \*5, \*6, etc). Zie hieronder voor de vertaling van de combinatie van allelen (genotype) naar metabolisme (fenotype).

Metabolisme	Allel combinatie
Normaal	2 actieve allelen
Intermediair	1 actief en 1 inactief allel 1 verminderd actief allel en 1 inactief allel 2 verminderd actieve allelen
Traag	2 inactieve allelen
Ultrasnel	genamplificatie bij minimaal 2 actieve allelen

In het verleden zijn de normale metaboliseerders (NMs) ook wel extensieve metaboliseerders (EMs) genoemd in de literatuur. Inmiddels is men afgestapt van de term EM. Trage metaboliseerders worden ook wel poor metabolizers (PM) genoemd. De combinatie inactief allel/actief allel wordt bij afspraak in Nederland als “intermediair metabolisme” (IM) aangegeven, en niet als “normaal metabolisme” wat in sommige internationale publicaties tot 2019 nog wel werd gedaan. Inmiddels zijn op internationaal niveau consensus aanbevelingen gedaan en wordt, zoals reeds gehanteerd in Nederland, het metabolisme IM toegekend bij deze

combinatie. Ultra-snelle metabolisatoren (UMs), ongeveer 2% van de westerse bevolking, heeft een genamplificatie en daardoor drie of meer kopieën van het CYP2D6 gen met als gevolg een verhoogde CYP2D6 activiteit.

### Betrokken geneesmiddelen (o.a.)

Onder andere: amitriptyline, aripiprazol, atomoxetine, clomipramine, codeïne, desipramine, doxepine, flecainide, haloperidol, imipramine, metoprolol, mirtazapine, nortriptyline, paroxetine, pimozone, propafenon, venlafaxine, zuclopenthixol, tamoxifen, tramadol.

### Methode

Duplo analyse (QuantStudio, INFINITI (CE-IVD)) op \*2 t/m \*10, \*12, \*14, \*17, \*29, \*41, gen amplificatie en hybrides. Bij een heterozygote uitslag van het \*3, \*4, \*6, \*10, \*17, \*29 of \*41 allel in combinatie met 1 actief allel (\*1, \*2), in aanwezigheid van een genamplificatie, wordt een allel specifieke copy-number variation (CNV) analyse middels een digital droplet PCR (ddPCR) ingezet, wat in staat is om het geamplificeerde allel te identificeren, zodat een juiste uitslag kan worden gegenereerd. Per 1 april 2021 wordt bovendien aanvullend onderzoek verricht op de aanwezigheid van CYP2D7-2D6 (\*13) en CYP2D6-2D7 (categorie A en B) hybride structuren, middels TaqMan CNV analyse intron 2 en exon 9. Zulke hybriden komen naar schatting bij 2-13% van de populatie voor, en kan in een aantal gevallen een juiste vertaling naar voorspeld fenotype beïnvloeden.

### Materiaal

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

## Uitkomst van de test

De diverse combinaties van allelen kunnen worden vertaald, zoals aangegeven in de tabel, in traag (P=poor), intermediair (I=intermediair), normaal (E=extensive) en ultra-snel (U=ultra-rapid) metabolisme. I/E staat voor intermediair/extensive metabolisme.

Modified		*1	*2	*3	*4	*5	*6	*7	*8	*9	*10	*11	*14	*15	*17	*19	*20	*25	*26	*29	*30	*31	*35	*36	*40	*41	*1xN	*2xN	*4xN	*10xN	*17xN	*35xN	*41xN	
*1	actief	E	E	I/E	I/E	I/E	I/E	I/E	I/E	E	E	I/E	I/E	I/E	E	I/E	I/E	E	E	E	E	E	E	E	I/E	E	U	U	E	E	E	U	E	
*2	actief		E	I/E	I/E	I/E	I/E	I/E	I/E	E	E	I/E	I/E	I/E	E	I/E	I/E	E	E	E	E	E	E	E	I/E	E	U	U	E	E	E	U	E	
*3	inactief			P	P	P	P	P	P	I	I	P	P	P	I	P	P	N	N	I	N	N	E	I	P	I	E	E	P	I	I	E	I	
*4	inactief				P	P	P	P	P	I	I	P	P	P	I	P	P	N	N	I	N	N	E	I	P	I	E	E	P	I	I	E	I	
*5	inactief					P	P	P	P	I	I	P	P	P	I	P	P	N	N	I	N	N	E	I	P	I	E	E	P	I	I	E	I	
*6	inactief						P	P	P	I	I	P	P	P	I	P	P	N	N	I	N	N	E	I	P	I	E	E	P	I	I	E	I	
*7	inactief							P	P	I	I	P	P	P	I	P	P	N	N	I	N	N	E	I	P	I	E	E	P	I	I	E	I	
*8	inactief								P	I	I	P	P	P	I	P	P	N	N	I	N	N	E	I	P	I	E	E	P	I	I	E	I	
*9	minder actief									I	I	I	I	I	I	I	I	N	N	I	N	N	E	I	I	I	E	E	I	I	I	E	I	
*10	minder actief										I	I	I	I	I	I	I	N	N	I	N	N	E	I	I	I	E	E	I	I	I	E	I	
*11	inactief											P	P	P	I	P	P	N	N	I	N	N	E	I	P	I	E	E	P	I	I	E	I	
*12	inactief												P	P	I	P	P	N	N	I	N	N	E	I	P	I	E	E	P	I	I	E	I	
*14	inactief													P	I	P	P	N	N	I	N	N	E	I	P	I	E	E	P	I	I	E	I	
*17	minder actief														I	I	I	N	N	I	N	N	E	I	I	I	E	E	I	I	I	E	I	
*19	inactief															P	P	N	N	I	N	N	E	I	P	I	E	E	P	I	I	E	I	
*20	inactief																P	N	N	I	N	N	E	I	P	I	E	E	P	I	I	E	I	
*25	inactief																	N	N	N	N	N	E	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
*26	inactief																		N	N	N	N	E	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
*29	minder actief																				I	N	N	E	I	I	I	E	E	I	I	I	E	I
*30	inactief																				N	N	E	N	N	N	N	N	N	N	N	N	E	N
*31	inactief																					N	E	N	N	N	N	N	N	N	N	N	E	N
*35	actief																							E	E	I/E	E	U	U	E	E	E	U	E
*36	minder actief																							I	I	I	E	E	I	I	I	E	I	
*40	inactief																									P	I	E	E	P	I	I	E	I
*41	minder actief																										I	E	E	I	I	I	E	I

P = poor metabolizer  
 I = intermediate metabolizer  
 E = extensive metabolizer  
 U = ultrarapid metabolizer  
 N = not known  
 > Table, these combinations are referred to as E (extensive metabolisers)

Figuur 1.

De combinatie inactief allel/actief allel wordt bij afspraak in Nederland als “intermediair metabolisme” aangegeven, en niet als “normaal metabolisme” wat in sommige internationale publicaties tot 2019 nog wel werd gedaan.

## Referentiewaarden

Nederland\*: 5-10% traag, 35-45% intermediair, 42-58% normaal, 2-3% ultrasnel metabolisme  
 Afrikanen\*\*: 1-3% traag, 10-15% intermediair, 52-86% normaal, 3-30% ultrasnel metabolisme  
 Aziaten\*\*: 1-1.5% traag, 6-9% intermediair, 86-92% normaal, 1-3% ultrasnel metabolisme

\*KNMP Congres

\*\*Gaedigk et al. 2017 Genet Med



Gen	Chr	SNP	rs-nummer	Allel*	Activiteit*	SNP freq. Caucasiers				SNP freq. Afrikanen				SNP freq. Aziaten			
						MAF#	wt	het	hom	MAF#	wt	het	hom	MAF#	wt	het	hom
CYP2D6	22	2850C>T; 4180G>C	rs16947; rs1135840	*2	normaal	<b>26,9%</b>	-	-	-	20,1%	-	-	-	22,1%	-	-	-
		2549delA	rs35742686	*3	inactief	<b>4,1%</b>	-	-	-	0,23%	-	-	-	0,1%	-	-	-
		1846G>A	rs3892097	*4	inactief	<b>16%</b>	-	-	-	12%	-	-	-	6,0%	-	-	-
		gen deletie	-	*5	afwezig	3%	-	-	-	4,0%	-	-	-	<b>4,3%</b>	-	-	-
		1707delT	rs5030655	*6	inactief	<b>2%</b>	-	-	-	0,3%	-	-	-	0,1%	-	-	-
		2935A>C	rs5030867	*7	inactief	<0,1%	-	-	-	<0,1%	-	-	-	<b>0,9%</b>	-	-	-
		1758G>T	rs5030865	*8	inactief	<0,1%	-	-	-	<0,1%	-	-	-	<b>0,1%</b>	-	-	-
		2615_2617delAAG	rs5030656	*9	verminderd	<b>2,6%</b>	-	-	-	<0,1%	-	-	-	<0,1%	-	-	-
		100C>T	rs1065852	*10	verminderd	0,2%	-	-	-	3,2%	-	-	-	<b>33%</b>	-	-	-
		124G>A	rs5030862	*12	inactief	<0,1%	-	-	-	<b>0,2%</b>	-	-	-	<0,1%	-	-	-
		1758G>A	rs5030865	*14	verminderd	<0,1%	-	-	-	<0,1%	-	-	-	<b>1,6%</b>	-	-	-
		1023C>T; 2820C>T	rs28371716; rs16947	*17	verminderd	<0,1%	-	-	-	<b>20%</b>	-	-	-	<0,1%	-	-	-
		1659G>A; 2850C>T; 3183G>A; 4180G>C	rs61736512; rs16947; rs59421388; rs1135840	*29	verminderd	<0,1%	-	-	-	<b>9,2%</b>	-	-	-	<0,1%	-	-	-
		2988G>A	rs28371725	*41	verminderd	<b>9,3%</b>	-	-	-	1,8%	-	-	-	8,2%	-	-	-
genamplificatie	-	*XN	verhoogd	2,5%	-	-	-	<b>6,0%</b>	-	-	-	1,0%	-	-	-		

Bron: \*Cytochrom P450 allelen nomenclatuur (<https://www.pharmvar.org/gene/CYP2D6>); \*\*Minor Allel Frequentie (dbSNP)

## Gevoeligheid en beperkingen

De test detecteert 99% van alle genetisch veroorzaakte CYP2D6 PMs. Het niet vinden van een genetisch polymorfisme sluit een genetische oorzaak van een trage metaboliseerder niet 100% uit: er kunnen zeldzamere mutaties aanwezig zijn die niet worden getest, maar die kans is relatief klein.

## Bepalingsfrequentie

1 keer per week (start analyse maandagochtend).

## Literatuur

1. Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects. *Pharmacol Ther.* 2007 Dec;116(3):496-526.
2. Kirchheiner J, Seeringer A. Clinical implications of pharmacogenetics of cytochrome P450 drug metabolizing enzymes. *Biochim Biophys Acta.* 2007 Mar;1770(3):489-94.
3. Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2004 Jan;369(1):23-37.
4. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, Brockmüller J. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry.* 2004 May;9(5):442-73. Review.
5. 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.
6. Caudle KE, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Swen JJ, Haidar CE, Klein TE et al. Standardizing CYP2D6 Genotype to Phenotype Translation: Consensus Recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clin Transl Sci.* 2020 Jan;13(1):116-124.