

Nederlandse consensus: CYP2D6 genotype '1-0' ingedeeld als intermediaire metaboliseerder*

R.H.N. van SCHAIK^{1,2}, L. GRANDIA³, A. de GOEDE³, P.M. BET⁴, O. BEKERS⁵, H-J. GUCHELAAR⁶,
H.M.J. GOLDSCHMIDT⁷, M.M.C. MEIJER⁸, H. MULDER⁹, J. van der WEIDE^{2,10} en V.H.M. DENEER^{11,12}

Het aantal analyses van erfelijk materiaal om het metabolisme van geneesmiddelen te verklaren of te voorspellen (farmacogenetica) vertoont een sterke toename binnen de Nederlandse patiëntenzorg. Juiste presentatie en interpretatie van de uitkomsten van dergelijke genetische analyses zijn van belang. Algemene aanbevelingen geven aan om in ieder geval in de rapportage de exacte laboratoriumwaarnemingen weer te geven (bijvoorbeeld ten aanzien van het genotype voor *CYP2D6*: 1846AA) en een interpretatie hiervan. De uitslag dient bovendien ook snel en eenduidig te interpreteren te zijn door de clinicus (moet de dosering van een specifiek geneesmiddel worden verhoogd of verlaagd bij mijn patiënt?). Voor een goede en volledige rapportage kan voor het cytochroom P450 2D6 (*CYP2D6*) een uitslag op nucleotideniveau worden gegeven (bijvoorbeeld: 1846AA), een interpretatie van dit genotype naar specifieke variantallelen (in dit geval: *CYP2D6**4/*4) worden vermeld, en het uit deze variantallelen voorspelde fenotype (hier: traag metabolisme) worden genoemd. In totaal zijn er voor het *CYP2D6* op basis van genotype vier voorspelde fenotypes te onderscheiden: trage metaboliseerder ('poor metabolizer', PM), intermediaire metaboliseerder ('intermediate metabolizer', IM), normale metaboliseerder ('extensive metabolizer', EM) en ultra-snelle metaboliseerder (ultra-rapid metabolizer, UM).

Nu blijkt er in de literatuur geen eenduidige indeling te bestaan voor de patiënten die één actief en één inactief *CYP2D6*-allel (ook wel aangeduid als genactiviteit 1-0) hebben. Een aantal auteurs noemt deze groep

een intermediaire metaboliseerder, waaronder prof. Kirchheiner, een autoriteit op het gebied van doseeradviezen gebaseerd op *CYP2D6*-genotype (1), terwijl andere auteurs deze patiënten indelen als normale metaboliseerders (2). Ook de door de FDA goedgekeurde commerciële Roche *CYP450 AmpliChip*® (3) deelt de genactiviteit 1-0 in als een normale metaboliseerder. Voor een goede patiëntenzorg is echter uniformiteit in de vertaling van genotype naar fenotype van belang: situaties waarin iemand met een bepaald genotype in het ene ziekenhuis als een normale metaboliseerder wordt bestempeld en in het andere ziekenhuis als een intermediaire metaboliseerder zijn onwenselijk, zeker wanneer aan die indeling mogelijk klinische consequenties verbonden zijn. Het is daarom belangrijk dat er in ieder geval binnen Nederland consensus bestaat over de vertaling van genotype naar fenotype. Hiertoe zijn er in het kader van het project Farmacogenetica van het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers (WINAp), onderdeel van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie (KNMP), twee bijeenkomsten belegd met diverse deskundigen in een Consensuswerkgroep Vertaaltabel. In deze werkgroep hadden apothekers, klinisch farmacologen, klinisch chemici en een afgevaardigde van Roche Diagnostics Nederland zitting.

Consensus

Bij bestudering van de literatuur door de werkgroep is gebleken dat de invloed van het genotype op de farmacokinetiek per geneesmiddel (substraat) verschillend kan zijn. Voor bijvoorbeeld sparteïne, dextromethorfan en tramadol vertoont de farmacokinetiek bij *CYP2D6*-genactiviteit 0-1 veel overeenkomst met die van de genactiviteit 1-1 (4-7). Bij debrisoquine, doxepine, haloperidol en trimipramine daarentegen is er wel een duidelijk verschil met de farmacokinetiek tussen de genactiviteit 0-1 en de genactiviteit 1-1 (5, 8-11). Het advies van de *AmpliChip*® blijkt voornamelijk gebaseerd te zijn op studies met sparteïne en dextromethorfan, waaruit logischerwijs volgt dat de *AmpliChip*® de genactiviteit 0-1 heeft ingedeeld als een normale metaboliseerder. Anderen hebben de indeling gebaseerd op studies met doxepine, haloperidol en trimipramine, en dat zijn juist op de stoffen waarbij de genactiviteit 0-1 wél een verschil in farmacokinetiek laten zien ten opzichte van de genactiviteit 1-1 (1). De werkgroep heeft een overzicht gemaakt van wie welke genotype-fenotypevertaling hanteert, waarbij de literatuur, de Roche *AmpliChip*®, een telefonisch onderhoud met prof. Kirchheiner, en

*Een samenvatting van de bijeenkomsten van de 'KNMP/WINAp Vertaaltabel Consensuswerkgroep' betreffende de vertaling van genotype naar fenotype voor het cytochroom P450 2D6

Afd. Klinische Chemie Erasmus MC Rotterdam¹, Task Force Farmacogenetica NVKC², KNMP/WINAp Den Haag³, Ziekenhuisapotheek VU Medisch Centrum Amsterdam⁴, Klinische Chemisch Laboratorium Academisch Ziekenhuis Maastricht⁵, Afd. Klinische Farmacie en Toxicologie Leids Universitair Medisch Centrum⁶, Deltalab Poortugaal⁷, Roche Diagnostics Nederland BV⁸, Ziekenhuisapotheek Wilhelmina Ziekenhuis Assen⁹, Klinisch Chemisch Laboratorium Ziekenhuis Sint Jansdal Harderwijk¹⁰, Apotheek Sint Antonius Ziekenhuis Nieuwegein¹¹; voorzitter werkgroep¹²

Correspondentie: dr. R.H.N. van Schaik, Afd. Klinische Chemie, Erasmus MC Rotterdam
E-mail: r.vanschaik@erasmusmc.nl

de huidige praktijk in de Nederlandse ziekenhuizen in overweging werden genomen. De uitkomsten zijn vervolgens besproken in de consensuswerkgroep. Op basis van de verzamelde gegevens is het voorstel gedaan om de genactiviteit 0-1 in te delen als een intermediair-metaboliseerder-fenotype. De achtergrond hiervan is dat voor een aanzienlijk aantal stoffen dit genotype wel degelijk een afwijkende farmacokinetiek laat zien ten opzichte van normale metaboliseerders. Bovendien is een dergelijke indeling ook vanuit theoretisch oogpunt te prefereren, teneinde het ontbreken van een actief allel zichtbaar te maken in een eindbeoordeling, ook al zal dit niet voor alle geneesmiddelen direct klinische consequenties hebben.

Consensusafpraak in relatie tot recente ontwikkelingen
Onlangs is er in de literatuur ten aanzien van vertaling van genotype naar fenotype de semi-kwantitatieve gendosis (SGD) (12), ook wel door andere auteurs aangegeven als 'activity score' (AS), bijgekomen als maat voor CYP2D6-activiteit. Dit is een systeem waarbij het aantal actieve allelen wordt opgeteld: inactieve allelen (zoals *CYP2D6*4*) hebben een waarde 0, verminderd actieve ('decreased activity') allelen (zoals *CYP2D6*10*) een waarde 0,5 en actieve allelen (zoals *CYP2D6*1*) een waarde 1. In totaal kunnen er dan 7 groepen worden onderscheiden, met SGD-scores van 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5 en >2,5. Voordeel van deze benadering is dat het duidelijker is dat er bij de verschillende CYP2D6-genotypegroepen sprake is van een graduele overgang in enzymactiviteit; nadeel is dat het aantal groepen groter is dan bij het voorspelde fenotype. Wanneer deze mogelijke nieuwe indeling wordt vergeleken met de bijsluiter van de AmpliChip® test, is er een discrepantie voor de 1-0 patiënten (SGD-score 1). Bij de AmpliChip® wordt deze groep, zoals al eerder opgemerkt, geclassificeerd als normale metaboliseerders, terwijl de 0,5-0,5-patiënten (ook SGD=1) in diezelfde bijsluiter worden aangegeven als intermediaire metaboliseerders. Bij hantering van de nieuwe consensus volgt echter dat 1-0- en 0,5-0,5-patiënten beiden als intermediaire metaboliseerders worden aangemerkt, en is deze afspraak dus beter in overeenstemming met een eventuele indeling op basis van SGD-scores.

Tabel 1. Vertaling genotype – fenotype voor CYP2D6

Gen-activiteit *)	Voorspeld fenotype
1 – 1xn (genverdubbeling)	UM (ultrasnel metabolisme)
1 – 1	EM (normaal metabolisme)
1 – 0,5	EM (normaal metabolisme)
1 – 0	IM (intermediair metabolisme)
0,5 – 0,5	IM (intermediair metabolisme)
0,5 – 0	IM (intermediair metabolisme)
0 – 0	PM (traag metabolisme)

*) relatie tussen genactiviteit en allel:

Genactiviteit 0 (inactief allel)	*3 t/m 8, *11 t/m 16, *19 t/m 21, *38, *40, *42
Genactiviteit 0,5 (verminderd actief allel)	*9, *10, *17, *29, *36, *41
Genactiviteit 1 (actief allel) =	*1, *2, *33, *35

Hoe nu verder?

Het is van belang dat de nu bereikte consensus zo breed mogelijk bekend is bij de diverse belanghebbende beroepsgroepen. Deze consensus wordt daarom in het Pharmaceutisch Weekblad en in het Nederlands Tijdschrift voor Klinische Chemie en Laboratoriumdiagnostiek (NTKCL) gepubliceerd. Tevens is het voor leden van de NVZA na te zien op www.nvza.nl. Deze consensus staat in 2008 nog open voor op-/aanmerkingen en suggesties. Deze kunnen worden gestuurd naar Leonora Grandia (l.grandia@winap.nl).

Referenties

- 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; 9: 442-73.
- Luo HR, Gaedigk A, Aloumanis V, Wan YJ. Identification of CYP2D6 impaired functional alleles in Mexican Americans. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 797-802.
- AmpliChip CYP450 Test Roche Diagnostics: www.amplichip.com
- 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.
- Sachse C, Brockmüller J, Bauer S, Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 284-95.
- Gaedigk A, Bradford LD, Marcucci KA, Leeder JS. Unique CYP2D6 activity distribution and genotype-phenotype discordance in black Americans. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 76-89.
- Chou WH, Yan FX, Robbins-Weilert DK, Ryder TB, Liu WW, Perbost C, Fairchild M, Leon J de, Koch WH, Wedlund PJ. Comparison of two CYP2D6 genotyping methods and assessment of genotype-phenotype relationships. *Clin Chem* 2003; 49: 542-51.
- Dalén P, Dahl ML, Eichelbaum M, Bertilsson L, Wilkinson GR. Disposition of debrisoquine in Caucasians with different CYP2D6-genotypes including those with multiple genes. *Pharmacogenetics* 1999; 9: 697-706.
- Brockmüller J, Kirchheiner J, Schmider J, Walter S, Sachse C, Müller-Oerlinghausen B, Roots I. The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 438-52.
- Kirchheiner J, Meineke I, Müller G, Roots I, Brockmüller J. Contributions of CYP2D6, CYP2C9 and CYP2C19 to the biotransformation of E- and Z-doxepin in healthy volunteers. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 571-80.
- Kirchheiner J, Sasse J, Meineke I, Roots I, Brockmüller J. Effects of polymorphisms in CYP2D6, CYP2C9, and CYP2C19 on trimipramine pharmacokinetics. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 459-66.
- Steimer W, Zöpf K, Amelunxen S von, Pfeiffer H, Bachofer J, Popp J, Messner B, Kissling W, Leucht S. Allele-specific change of concentration and functional gene dose for the prediction of steady-state serum concentrations of amitriptyline and nortriptyline in CYP2C19 and CYP2D6 extensive and intermediate metabolizers. *Clin Chem* 2004; 50: 1623-33.