

# Cytochrom P450 2D6: vom Genotyp zur Dosis-Anpassung

M. Hersberger, K. M. Rentsch

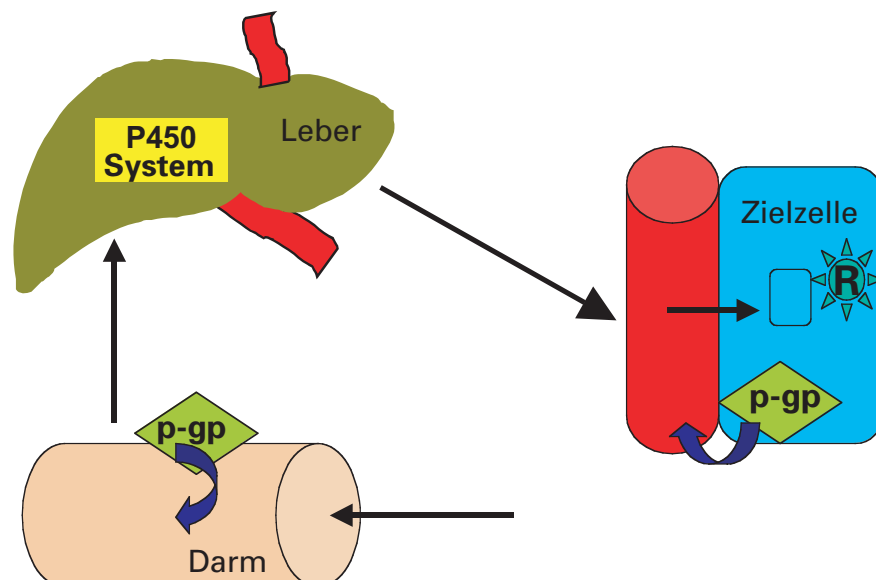
Für fast alle Medikamente sind Unterschiede in der Antwort auf eine Medikamententherapie zwischen verschiedenen Patienten die Regel und nicht die Ausnahme. Als Ursache für diese Variabilität kommen die Pathogenese, der Schweregrad der zu behandelnden Krankheit, Medikamenteninteraktionen sowie das Alter, der Ernährungszustand, die Leber- und Nierenfunktion und Begleiterkrankungen des Patienten in Frage. Trotz der Wichtigkeit dieser klinischen Variablen ist es heutzutage aber unbestritten, dass vererbte Unterschiede im Metabolismus, in der Verteilung der Medikamente, in Arzneimitteltransportern sowie genetische Polymorphismen in den Zielstrukturen der Medikamententherapie (z.B. Rezeptoren) einen noch grösseren Einfluss auf den Effekt und die

Toxizität einer Medikamententherapie haben können (Abb. 1).

Eine Vielzahl von Medikamenten-metabolisierenden Enzymen sind bekannt, die entweder verantwortlich sind für Modifikationen an den funktionellen Gruppen (Phase-I-Reaktionen) oder für die Konjugation mit endogenen Substituenten (Phase-II-Reaktionen). Die Phase I beinhaltet Enzymreaktionen, die Xenobiotika reduzieren, oxidieren und hydrolisieren, während in der Phase II Transferasen hydrophile Moleküle mit den Substraten verknüpfen. Die Cytochrom-P450-Monooxygenasen (CYP) bilden eine Superfamilie von miteinander verwandten Enzymen, die den Hauptmetabolisierungsweg der Phase-I-Reaktionen darstellen. Die CYP metabolisieren oxidativ endogene Sub-

## Abbildung 1.

Der Weg des Arzneimittels bei peroraler Verabreichung: vereinfachte Darstellung der Strukturen, die einem genetischen Polymorphismus unterliegen. Die Aufnahme der Medikamente im Darm wird über P-Glykoproteine reguliert, die als Arzneimitteltransporter ein Rücktransportsystem in der Darmwand darstellen. Im Darm findet auch schon eine erste CYP-abhängige Metabolisierung statt, bevor die Medikamente zur Leber gelangen. Das CYP-System der Leber ist ein ausgeprägtes Metabolisierungssystem und ist mit dem Darm für den First-pass-Effekt verantwortlich. Nach erfolgter Leberpassage werden Medikamente und Metabolite im Körper verteilt und gelangen passiv oder rezeptorvermittelt in die Zielzelle. P-Glykoprotein transportiert wiederum Medikamente aus den Zellen und vermindert die Wirkung der Medikamente auf intrazelluläre Rezeptoren. Sowohl für die P-Glykoproteine als auch für einige der CYP-Isoenzyme und für verschiedene Rezeptoren sind Polymorphismen bekannt, die die Pharmakokinetik der Medikamente beeinflussen.  
p-gp = P-Glykoprotein (z.B. MDR1), Arzneimitteltransporter; P450-System = Cytochrom-P450-Monooxygenasen (z.B. CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9); R = Rezeptoren.



Institut für Klinische Chemie,  
Universitätsspital Zürich

Korrespondenz:  
Dr. sc. nat. Katharina Rentsch  
Institut für Klinische Chemie  
Universitätsspital Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich

[rentsch@ikc.unizh.ch](mailto:rentsch@ikc.unizh.ch)

stanzen, Umweltschadstoffe und eine Vielzahl von Medikamenten. Die einzelnen Familien dieser Superfamilie werden durch eine arabische Zahl gekennzeichnet (z.B. CYP2). Die Familienzugehörigkeit ist durch eine mehr als 40prozentige Identität der Aminosäuresequenz der einzelnen Isoenzyme bedingt. Innerhalb einer Familie werden Enzyme mit mehr als 55prozentiger Identität in eine gemeinsame Subfamilie eingeteilt (z.B. CYP2D), während die einzelnen Isoenzyme mittels individueller Nummerierung bezeichnet werden (z.B. CYP2D6). Die Aktivität von CYP2D6 kann im Menschen durch Verabreichen von Modellschubstanzen wie Dextromethorphan, Spartein oder Debrisoquin ermittelt werden [1]. Verwendet wird heute für diese Phänotypisierung meist Dextromethorphan. Nach oraler Einnahme von Dextromethorphan kann im gesammelten Urin das Verhältnis zwischen der Ausgangssubstanz (Dextromethorphan) und dem Metaboliten (Dextrophan) ermittelt und damit die Metabolisierungsaktivität (MR) von CYP2D6 bestimmt werden.

Solche Phänotypisierungsstudien haben gezeigt, dass grosse interindividuelle Unterschiede in der Metabolisierungskapazität von CYP2D6 bestehen. Der grösste Teil der Bevölkerung metabolisiert Modellschubstanzen effizient und wird als «*enhanced metabolizer*» (EM) bezeichnet, während 5–10% der kaukasischen Bevölkerung [2] und 1–4% anderer Ethnien keine CYP2D6-Metabolisierung aufweisen und als «*poor metabolizers*» (PM) bezeichnet werden [3]. Beobachtet wird auch eine stark erhöhte Metabolisierungsrate von CYP2D6. Personen mit einem solchen Phänotyp werden als «*ultrarapid metabolizers*» (UM) bezeichnet. Die Verbreitung der UM zeigt ein europäisch-nordafrikanisches Nord-Süd-Gefälle. Während in Schweden etwa 1–2% der Bevölkerung einen UM-Phänotyp tragen, wurden in Deutschland 4%, in Spanien 7–10% und in der nordafrikanischen Bevölkerung 20–29% als UM phänotypisiert [4].

Der CYP2D6-Phänotyp wird durch die Kombination von je einem mütterlichen und einem väterlichen CYP2D6-Allel bestimmt. Die verschiedenen Allele werden über eine mit Stern versehene Nummer am Ende des Isoenzymnamens gekennzeichnet und werden kursiv geschrieben (CYP2D6\*1). Über 70 verschiedene CYP2D6-Allele wurden bisher entdeckt, die entweder für CYP2D6-Enzyme ohne Aktivität oder für Enzyme mit verminderter, normaler oder erhöhter Aktivität kodieren. Ähnlich der Phänotypisierung wurden diese als PM-, «intermediate metabolizer» (IM)-, EM- und UM-Allele benannt. In der kaukasischen Bevölkerung erklären die inaktiven PM-Allele CYP2D6\*3, CYP2D6\*4, CYP2D6\*5 und CYP2D6\*6 über 93% der PM-Phänotypen, weshalb sich die molekulare Diagnostik der PM meist auf diese vier Allele beschränkt [5]. Komplizierter wird es für die genetische Abklärung der phänotypischen UM. Eine Duplizierung und Multiplizierung von CYP2D6-Genkopien auf einem Allel wurde beschrieben, die zu erhöhter metabolischer Aktivität führte. Diese UM-Allele CYP2D6\*1X2 und CYP2D6\*2X2 erklären aber nur etwa 15–30% der phänotypischen UM, während die restlichen UM noch nicht genetisch erklärt werden konnten [6].

Die Anzahl aktiver CYP2D6-Genkopien im Chromosomensatz lässt auf den Phänotypen schliessen. Die Vererbung einer oder zweier aktiver CYP2D6-Genkopien führt zu einem EM-Phänotyp, wobei Personen mit nur einer aktiven Genkopie niedrigere CYP2D6-Enzymaktivitäten haben. Verschiedentlich wurden diese als «*intermediate metabolizer*» (IM) eingestuft, weil sie zum Teil niedrigere Medikamentendosierungen bedürfen. Die Vererbung von drei und mehr aktiven Genkopien führt zu einem UM-Phänotyp, während die Kombination von zwei inaktiven PM-Allelen einen PM-Phänotyp bewirkt [3].

Seit der Entdeckung des CYP2D6-Polymorphismus wurden ca. 100 Medikamente als Substrate für dieses Enzym identifiziert. Die klini-

**Tabelle 1. Medikamente, die über CYP2D6 metabolisiert werden (Auswahl).**

Betablocker	Antidepressiva	Neuroleptika	Verschiedene
Alprenolol	Amitriptylin	Haloperidol	Amphetamin
Carvedilol	Clomipramin	Olanzapin	Codein
Metoprolol	Desipramin	Risperidon	Dextromethorphan
Propranolol	Fluoxetin	Thioridazin	Methoxyamphetamin
<b>Antiarrhythmika</b>	Fluvoxamin	Zuclophenthixol	Tramadol
Amiodaron	Imipramin		
Flecainid	Mianserin		
Propafenon	Paroxetin		
	Venlafaxin		

sche Wertigkeit der polymorphen Metabolisierung hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab, z.B. ob die Muttersubstanz und deren Metaboliten eine äquipotente Aktivität haben, ob der CYP2D6-abhängige Metabolismus signifikant zur Elimination des Medikamentes beiträgt, ob die therapeutische Breite gross oder klein ist und ob andere metabolische Wege zur Elimination des Medikamentes zur Verfügung stehen. Betablocker sind zum Beispiel Substrate von CYP2D6. Falls Betablocker allein verabreicht werden, spielen die genetischen Polymorphismen keine Rolle, weil die therapeutische Breite gross ist und die unerwünschten Nebenwirkungen im allgemeinen mild sind. Im Gegensatz dazu können einige Neuroleptika und die trizyklischen Antidepressiva bei PM toxische Konzentrationen im Serum überschreiten und zu schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen führen. Eine Auswahl von Medikamenten, die über CYP2D6 metabolisiert werden, findet sich in der Tabelle 1 [4]. Der CYP2D6-Polymorphismus spielt aber nicht nur bei der Inaktivierung von Medikamenten eine Rolle, sondern auch bei der Aktivierung einiger Substanzen. Codein ist ein Beispiel für ein Medikament, das durch CYP2D6 als Analgetikum aktiviert wird. Erst durch die Metabolisierung zu Morphin hat Codein eine analgetische Wirkung. Bei «poor metabolizers» ist deshalb die Verabreichung von Codein als Analgetikum nicht indiziert. Eine ausgezeichnete Übersicht über die Substrate von CYP2D6 und andere CYP-450-Enzyme findet sich in einer von Dr. David Flockhart auf dem Internet präsentierten Zusammenfassung der wichtigsten Publikationen (<http://medicine.iupui.edu/flockhart>). Eine besondere Rolle spielt der CYP2D6-Polymorphismus in der Psychiatrie, da sehr viele Psychopharmaka über CYP2D6 metabolisiert werden. In zwei retrospektiven Studien wurde die Möglichkeit einer Assoziation zwischen der genetisch bestimmten Metabolisierungskapazität und dem Auftreten von akuten Neuroleptika-assoziierten Nebenwirkungen evaluiert [7, 8]. Die Zahl der PM war überrepräsentiert bei den Patienten, bei denen innerhalb des ersten Tages nach Beginn der Therapie mit Neuroleptika unerwünschte Wirkungen auftraten. Im Gegensatz dazu konnten zwischen denjenigen Patienten, die eine akute dystone Reaktion unter Neuroleptika-Therapie zeigten und Patienten ohne extrapyramidale Symptome, keine Unterschiede in der Prävalenz der PM festgestellt werden. Hier muss davon ausgegangen werden, dass pharmakodynamische Faktoren (z.B. Dopamin-Rezeptor – Funktion) eine wichtigere Rolle spielen als die pharmakokinetischen Variablen [7, 8].

Wenn zwei Medikamente gleichzeitig verabreicht werden, die in einem signifikanten Ausmass über das selbe CYP-Enzym metabolisiert

werden, dieses hemmen oder induzieren, kommt es zu einer Konkurrenz-Situation für dieses Enzym und die pharmakokinetischen Parameter können gegenüber der Verabreichung als Einzelsubstanz stark variieren. So sind einige Neuroleptika starke Inhibitoren der Metabolisierung von trizyklischen Antidepressiva. Wenn Substanzen dieser beiden Medikamentenklassen miteinander kombiniert werden, kann dies zu gefährlichen pharmakokinetischen Interaktionen führen. Ist der Patient zusätzlich ein PM für CYP2D6 oder CYP2C19, ist das Risiko für das Auftreten schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen noch höher. Im Jahr 2001 haben international renommierte Pharmakologen eine Arbeit publiziert, in der sie Genotyp-basierte Dosisempfehlungen für Antidepressiva beschreiben [10]. Sie haben Studien evaluiert und revidiert, in denen pharmakokinetische Parameter von Antidepressiva zwischen PM, IM, EM und UM verglichen wurden. 32 Antidepressiva, die in Europa, Kanada oder den USA zugelassen sind, wurden evaluiert und für 14 Medikamente wurden gezielte Dosis-Empfehlungen gemacht. Für die trizyklischen Antidepressiva wurde für PM von CYP2D6 und CYP2C19 generell eine Dosis-Reduktion um ca. 50% empfohlen, bei den selektiven Serotonin-reuptake-Hemmern waren die Unterschiede geringer [9].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass CYP2D6 ein polymorphes Enzym darstellt, das in einem hohen Prozentsatz der Bevölkerung mit einer eingeschränkten Aktivität exprimiert wird und eine grosse Zahl von Medikamenten metabolisiert. Bei Patienten, die trotz nachgewiesener Compliance bei Standarddosierungen von Medikamenten, die über CYP2D6 metabolisiert werden, keinen therapeutischen Erfolg zeigen, kann die Bestimmung des CYP2D6-Genotyps hilfreich sein (Erkennen von UM). Dasselbe gilt für Patienten, die unter Standarddosierung schwere unerwünschte Wirkungen entwickeln (Erkennen von PM).

## Literatur

- 1 Streetman DS, Bertino JS Jr, Nafziger AN. Phenotyping of drug-metabolizing enzymes in adults: a review of in-vivo cytochrome P450 phenotyping probes. *Pharmacogenetics* 2000;10:187-216.
- 2 Marez D, Legrand M, Sabbagh N, Guidice JM, Spire C, Lafitte JJ, et al. Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 gene in a European population: characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution. *Pharmacogenetics* 1997;7:193-202.
- 3 Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 2000;356:1667-71.
- 4 Bertilsson L, Dahl ML, Dalen P, Al Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:111-22.
- 5 Hersberger M, Marti-Jaun J, Rentsch K, Hanseler E. Rapid detection of the CYP2D6\*3, CYP2D6\*4, and CYP2D6\*6 alleles by Tetra-Primer PCR and of the CYP2D6\*5 allele by Multiplex-Long PCR. *Clin Chem* 2000;46:1072-7.
- 6 Lovlie R, Daly AK, Matre GE, Molven A, Steen VM. Polymorphisms in CYP2D6 duplication-negative individuals with the ultrarapid metabolizer phenotype: a role for the CYP2D6\*35 allele in ultrarapid metabolism? *Pharmacogenetics* 2001; 11:45-55.
- 7 Spina E, Ancione M, DiRosa AE, Meduri M, Caputi A. Polymorphic debrisoquine oxidation and acute neuroleptic induced adverse effects. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 41:467-70.
- 8 Spina E, Sturiale V, Valvo S, Ancione M, DiRose AE, Medurei M, et al. Debrisoquine oxidation phenotype and neuroleptics-induced dystonic reactions. *Acta Psychiatr Scand* 1992;86:364-6.
- 9 Kirchheiner J, Brosen K, Dahl ML, Gram LF, Kasper S, Roots I, et al. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104:173-92.