

NEU: ab Oktober 2023 im Labor

Molekulargenetische UGT1A1-Diagnostik bei Verdacht auf Morbus Meulengracht oder vor Einsatz von Irinotecan-haltigen Medikamenten

Der **Morbus Meulengracht** ist das häufigste hereditäre Hyperbilirubinämie-Syndrom und beruht auf Mutationen im UGT1A1-Gen, welches für das Enzym UDP-Glucuronyl-Transferase codiert. Bei nichthämolytischer, unkonjugierter Hyperbilirubinämie unklarer Genese ist zur Sicherung der Diagnose eines M. Meulengracht eine molekulargenetische Analyse des UGT1A1-Gens die Methode der Wahl.

Meist liegt bei Kaukasiern dem M. Meulengracht eine homozygote TA-Insertion von zwei Basen in der sogenannten TATA-Box der Promotorregion zugrunde. Dieses Allel wird als UGT1A1*28 oder „[TA]7-Allel“ bezeichnet und weist sieben TA-Repeats auf, im Gegensatz zum Wildtyp-Allel (UGT1A1*1 oder „[TA]6-Allel“).

In Asien wird häufig eine Mutation in Exon 1 gefunden, die zu einem Austausch von Glycin gegen Arginin im Codon 71 führt (UGT1A1*6). Die Häufigkeit für dieses Defizienz-Allel liegt beispielsweise in China und Korea bei 23%. Bei nicht Vorliegen von UGT1A1*28 und weiterbestehendem V.a. M. Meulengracht, insbesondere bei Patienten mit asiatischer Herkunft, sollte zusätzlich auf die Mutation UGT1A1*6 untersucht werden.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte empfiehlt **vor Beginn einer systemischen Therapie mit Irinotecan-haltigen Arzneimitteln**, eine UGT1A1-Genotypisierung durchzuführen. Hierfür wurde bereits 2022 eine neue Gebührenordnungsposition (32868) in den EBM aufgenommen. Der EBM fordert bei der UGT1A1-Genotypisierung obligat die Untersuchung der Allele UGT1A1*28 und UGT1A1*6.

Mit der Bestimmung des UGT1A1- Metabolisierungsstatus kann nachfolgend die Dosierung der Medikamente individuell angepasst werden, um das Risiko für schwere Nebenwirkungen (z. B. Neutropenie und Durchfall) zu reduzieren. Bei Homozygotie für das UGT1A1*28- bzw. das UGT1A1*6-Allel oder Compoundheterozygotie für beide Allele, sollte eine Reduktion der Anfangsdosis erwogen werden. Die Dosis kann in den nachfolgenden Zyklen je nach Verträglichkeit und Neutrophilenzahl erhöht werden. Bei heterozygoten Trägern der untersuchten Mutationen wird keine Dosisreduktion empfohlen.

Diagnostik bei V.a. M. Meulengracht

Indikation (bitte angeben): V.a. M. Meulengracht

UGT1A1-Genotypisierung (PCR und Sequenzierung): UGT1A1*28, ggf. UGT1A1*6 (EDTA-Vollblut und Einwilligung zu genetischen Untersuchungen nach GenDG)

Diagnostik bei onkologischen Patienten vor Therapiebeginn mit Irinotecan:

Indikation (bitte angeben): UGT1A1-Untersuchung vor Irinotecan-Gabe

UGT1A1-Genotypisierung (PCR und Sequenzierung): UGT1A1*28 und UGT1A1*6 (EDTA-Vollblut und Einwilligung zu genetischen Untersuchungen nach GenDG)

Freundliche Grüße

Labor Deutscher Platz MVZ GmbH