

Laborfachinformation

Empfehlungen für eine rationale Diagnostik

UDP-Glucuronyltransferase und Irinotecan-Therapie

Laborfachinformation

Empfehlungen für eine rationale Diagnostik

UDP-Glucuronyltransferase und Irinotecan-Therapie

Hintergrund

Irinotecan ist ein Zytostatikum, das zur Wirkstoffgruppe der Topoisomerase-I-Hemmer gezählt wird. Das Chemotherapeutikum ist u.a. indiziert zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalen Karzinom und wird auch Off-Label bei kleinzelligem Lungenkrebs angewendet.

UGT1A1- und Irinotecan

Irinotecan ist die weniger aktive Vorstufe (Prodrug) seines hauptsächlich wirksamen Metaboliten SN-38. Das Enzym **UDP-Glucuronyltransferase (UGT1A1)** ist entscheidend an der Inaktivierung des SN-38 beteiligt. Dabei finden sich in der Bevölkerung unterschiedliche UGT1A1-Varianten (Polymorphismen s. Tabelle), unter denen z.B. die Allele **UGT1A1*6** und ***28** jeweils zu einer herabgesetzten UGT1A1-Enzymaktivität führen, so dass der Detoxifikationsprozess für SN-38 nur noch eingeschränkt stattfindet. Insbesondere Patienten, die durch Homozygotie oder compound Heterozygotie der **UGT1A1*6** und ***28**-Allele langsame UGT1A1-Metabolisierer sind, haben durch die Akkumulation von SN-38 im Organismus ein **erhöhtes Risiko**, unter hohen Dosen von Irinotecan schwere, unerwünschte Nebenwirkungen, wie z.B. Myelosuppression und schlecht behandelbare Diarrhoe, zu entwickeln. Mittels molekulargenetischer Diagnostik ist eine Bestimmung des Genotyps möglich.

Im Rote-Hand-Brief zu Irinotecan- haltigen Arzneimitteln des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

von **Dezember 2021** wird darauf hingewiesen, dass eine geringere Irinotecan-Anfangsdosis bei Patienten mit herabgesetzter UGT1A1-Aktivität in Betracht gezogen werden sollte. Dies gilt für Patienten, denen Dosen von über 180 mg/m² Körperoberfläche verabreicht werden, oder die geschwächt sind. Primär wird die molekulargenetische Untersuchung auf die UGT1A1*28- und UGT1A1*6-Allele empfohlen, da beide zu einer herabgesetzten Enzymaktivität führen. Es ist darauf hinzuweisen, dass eine Irinotecan-Toxizität mit der Untersuchung nicht vollständig ausgeschlossen werden kann, da weitere Faktoren Einfluss auf die Verträglichkeit der Medikation haben.

Ergebnisinterpretation

Je nach individuell nachgewiesenem Genotyp werden die Patienten spezifischen Metabolisierungstypen zugeordnet (vgl. Positionspapier DGHO): Weitere Informationen und aktuelle Dosisempfehlungen finden sich in den verschiedenen Leitlinien zur Therapie mit Irinotecan (*Dean L. et al, Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2018*) und in der PharmGKB Datenbank.

Tabelle: Übersicht Metabolisierertypen UGT1A1 und Genotypbasierte Dosisempfehlungen nach Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) of the Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy (KNMP).

Phänotyp	Genotyp	Beschreibung	Empfehlung
Normaler Metabolisierertyp (NM)	UGT1A1 *1/*1	Der normale Metabolisierertyp entspricht dem Wildtyp und weist eine normale Enzymaktivität auf.	keine besonderen Empfehlungen
Intermediärer Metabolisierertyp (IM)	UGT1A1 *1/*28 UGT1A1 *1/*6	Der intermediäre Metabolisierertyp (IM) weist eine reduzierte Enzymaktivität auf. Da dieser in westlichen Populationen häufiger als der Wildtyp (*1/*1) vorkommt, ist die Dosierung weitgehend auf Patienten mit diesem Metabolisierertyp ausgerichtet. Eine Anpassung der Dosis ist daher nicht sinnvoll.	Keine Maßnahmen
Langsamer Metabolisierertyp (PM)	UGT1A1 *6/*6 UGT1A1 *28/*28 UGT1A1 *6/*28	Der langsame Metabolisierertyp (PM) weist eine deutlich reduzierte Enzymaktivität auf, daher ist die Umwandlung von Irinotecan in den inaktiven Metaboliten SN-38G stark herabgesetzt. Schwere, lebensbedrohliche unerwünschte Ereignisse treten bei Patienten mit diesem Metabolisierertyp häufiger auf.	Therapiebeginn mit reduzierter Standarddosis. Wenn der Patient diese Anfangsdosis verträgt, kann die Dosis in Abhängigkeit von der Neutrophilenzahl erhöht werden

Laborfachinformation

Empfehlungen für eine rationale Diagnostik

Aufgrund der primär nicht erfassten sehr seltenen weiteren Mutationen und anderer Einflüsse (z.B. Begleitmedikation, Alter, Geschlecht) ist nicht in jedem Fall eine spezifische Vorhersage möglich. Die therapeutischen Konsequenzen aus dem Aktivitätsscore müssen individuell auch vom klinischen Bild und möglichen Alternativen der Therapie abhängig gemacht werden.

Wenn bei initial unauffälliger Genetik unter Therapie Komplikationen auftreten, ist aus genetischer Sicht eine weitere Analyse des UGT1A1-Gens zur Aufdeckung seltenerer Mutationen empfohlen, z.B. das Allel UGT1A1*37.

Die UGT1A1-Genveränderungen sind erblich. Bei familiären Fällen von Tumorerkrankungen kann der Nachweis einer therapierelevanten Mutation daher auch für andere Familienmitglieder wichtig sein.

Darüber hinaus sind pathogene UGT1A1-Genveränderungen auch bzgl. autosomal-dominant und autosomal-rezessiv erblicher Hyperbilirubinämie, Crigler-Najjar Syndrom Typ I und II und autosomal-rezessiv erblichen Gilbert-Syndrom bekannt. Menschen mit UGT1A1-Mangel und nachgewiesener UGT1A1-Genveränderung sollten deshalb über mögliche Konsequenzen für die eigene Therapie und für die Familie informiert sein.

Literatur

Irinotecan (Handelsname Campto®, Camptosar®; Hersteller Pfizer)

Rote-Hand-Brief zu Irinotecanhaltigen Arzneimitteln: Arzneimitteltoxizität bei Patienten mit verringerter UGT1A1-Aktivität

Karas et al. 2021, JCO Oncol Pract 18:270 / Whirl-Carrillo et al. 2021, Clin Pharmacol Ther 110:563 / Dean L. 2018. In: Pratt V, McLeod H, Rubinstein W, et al., editors. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012) / Etienne-Grimaldi et al. 2015, Fundam Clin Pharmacol. 29:219 / Swen et al. 2011, Clin Pharmacol Ther 89:662 /

Dean L: Irinotecan Therapy and UGT1A1 Genotype. Medical Genetics Summary [Internet] Apr 4, 2018

Indikation

1. Geplante systemischer Tumorthherapie mittels Irinotecan
2. Bei auffälliger Familienanamnese hinsichtlich UGT1A1-Mutation.
3. UGT1A1-Mangel bzw. Hyperbilirubinämie (OMIM#237900)

ICD-Schlüssel

T88.7V: V.a. nicht näher bezeichnete unerwünschte Nebenwirkung eines Arzneimittels oder einer Droge

Analyse

Nachweis des UGT1A1*28- und UGT1A1*6-Allels (Promotorexpansion TA-repeats, c.211G>A (UGT1A1-GEN (OMIM* 191740), UGT1A1-Mangel bzw. Hyperbilirubinämie (OMIM#237900)

Anforderung

Irinotecan-Unverträglichkeit bei Darmkrebs

Analysemethode

Sanger-Sequenzierung

Untersuchungsmaterial

2 ml EDTA-Blut (kleines Blutbildröhrchen)

Untersuchungsdauer

1-2 Wochen

Probenversand

Direkte Blutabnahme oder per Bote/Post (ungekühlt)

Formulare

Einverständniserklärung des Patienten gemäß GenDG und:

Bei GKV-Versicherung Überweisungsschein Labor (Ü10)

Bei Privatversicherung/IGEL: Kostenübernahmeerklärung

Kosten

Bei Indikation GKV-Leistung nach EBM Ziffer 32868

Laborfachinformation

Empfehlungen für eine rationale Diagnostik

Allgemeine Hinweise: Grundsätzlich gilt lt. Gendiagnostikgesetz (GenDG) im Rahmen einer Analyse des UGT1A1-Gens bzgl. einer Stoffwechselstörung das Angebot einer (fachgebundenen) genetischen Beratung. Eine molekulargenetische UGT1A1-Diagnostik kann als wichtiger Bestandteil einer differenzierten onkologischen Therapie durch die behandelnde Ärztin/ den Arzt mit Einwilligung des Patienten veranlasst werden. Wenn eine relevante UGT1A1-Mutation festgestellt wurde, muss der Patientin/ dem Patienten eine genetische Beratung angeboten werden (Dokumentation empfohlen).

Alle Informationen und Begleitformulare zur Diagnostik finden Sie auch zum Download oder Ausdruck im Internet auf unserer Homepage. Die Labor-Fachinformationen können Sie auch als gedruckte Versionen über unser Sekretariat anfordern.

Bei Rückfragen und Anregungen stehen wir gern zur Verfügung.

Telefon +49-(0)40/30955-656 (Fax.: -235)

email: sekretariat-genetik@fennerlabor.de

homepage: <https://www.fennerlabor.de/>

Ansprechpartner



Dr. med. Ernst Krasemann

FA für Humangenetik

Tel.: +49(0)40/30955-430

Email: ekrasemann@fennerlabor.de



Dr. med. Ellen Jessen

FÄ für Humangenetik,

Psychosomatische Grundversorgung

Tel.: +49(0)40/30955-555

Email: ejessen@fennerlabor.de



Dr. med. Christiane Kling

FÄ für Allgemeinmedizin

FÄ für Humangenetik

Tel.: +49(0)40/30955-340

Email: ckling@fennerlabor.de



Dr. med. Ines Zuther

FÄ für Humangenetik

Tel.: +49(0)40/30955-255

Email: izuther@fennerlabor.de

Dr. med. Claus Fenner

Dr. med. Thomas Fenner

Dr. med. Caroline Fenner

Dr. med. Daniel Lehnhoff

Dr. med. Ernst Krasemann

Dr. med. Ines Fenner

Prof. Dr. med. Holger-Andreas Elsner

Prof. Dr. med. Jörg Steinmann

Dr. med. Carmen Lensing

PD Dr. med. Moritz Hentschke

Dr. med. Ellen Jessen

Dr. med. Christiane Kling

Dr. med. Claudia Schnabel

Dr. med. Silvia Stobbe

Ursula Kahlke

Dr. med. Romy Brauer

Dr. med. Ines Zuther

In Kooperation mit:

Dr rer. nat. Eckart Schnakenberg
Pharmako- und Toxikogenetik

Pathologie im Hause:

Praxis für Dermatologie und

Pathologie

Dr. med. Hans-Joachim Günzl