

## UGT1A1-Polymorphismus - Nachweis von UGT1A1-Mutationen bei Verdacht auf Morbus Gilbert- Meulengracht bzw. vor Irinotecan-Therapie

### Klinische Definition

Autosomal rezessiv vererbte Mutationen im UGT1A1-Gen können die Synthese der Bilirubin-UDP-Glukuronyltransferase auf rund 30% der Normwerte reduzieren. Das Enzym katalysiert normalerweise im glatten endoplasmatischen Retikulum der Leber die Bildung des wasserlöslichen Bilirubin-Diglukuronids („direktes Bilirubin“), das anschließend über die Gallengänge in den Darm ausgeschieden wird. Bei seiner Entstehung beim Abbau des roten Blutfarbstoffes Hämoglobin ist Bilirubin noch wasserunlöslich und kann als „indirektes Bilirubin“ nicht ausgeschieden werden. In Deutschland sind ca. 10-20% der Bevölkerung betroffen, da sie homozygot oder compound heterozygot für entsprechende Risikoallele sind (Hauptursache bei Kaukasieren: UGT1A1\*28 (TA) 6/7 -Polymorphismus rs3064744, in Asien häufig auch: UGT1A1\*6-Polymorphismus rs4148323). Von den hier beschriebenen Mutationen mit reduzierter UGT-Aktivität abzugrenzen ist das Crigler-Najjar-Syndrom mit vollständigem UGT1A1-Funktionsverlust, welches aufgrund der Schwere der Erkrankung gewöhnlich im Säuglingsalter auffällt und unbehandelt letal sein kann.

### Morbus Gilbert-Meulengracht

Die verminderte Bilirubin-Ausscheidung ist Ursache des Morbus Gilbert-Meulengracht (auch Morbus Meulengracht, Gilbert-Syndrom, Morbus Gilbert), einer gutartigen Besonderheit, die nicht als „Erkrankung“ im eigentlichen Sinne zu bezeichnen ist. Die einzigen Symptome sind, je nach Tagesverfassung, unterschiedlich hohe Bilirubinwerte, die an einer wechselnd stark ausgeprägten Gelbfärbung der Augen (Sklerenikterus) zu erkennen sein können. Vor allem in Zusammenhang mit Infektionen oder Fasten kann es zu verstärkter Gelbfärbung, gelegentlich sogar zu Unwohlsein, Übelkeit und einem unangenehmen Gefühl im Bereich der Leber kommen. Die Zahl klinisch manifester Fälle wird mit 2-12 % etwas geringer eingeschätzt als die Anzahl der von der genetischen Auffälligkeit betroffenen Personen. Die variable phänotypische Penetranz wird durch Umweltfaktoren wie Fettgehalt der Nahrung sowie Nikotin- und Alkoholgenuss erklärt. Zum Ausschluss einer anderen Erkrankung und Vermeidung sich ständig wiederholender diagnostischer Maßnahmen ist bei Verdacht auf Morbus Gilbert-Meulengracht eine molekulargenetische Untersuchung indiziert. Ein einfach heterozygoter Trägerstatus eines der UGT1A1-Polymorphismen oder ein negatives Ergebnis schließen einen M. Meulengracht nicht völlig aus, da im Gen weitere seltene Mutationen mit ähnlichem Effekt beschrieben sind.

### Irinotecan-Therapie

Zusätzlich von Bedeutung ist die Aktivität der Bilirubin-UDP-Glukuronyltransferase bei der Therapie mit dem Zytostatikum Irinotecan, einem häufig zur Krebstherapie eingesetzten Topoisomerase-I-Inhibitor. Im Körper wird Irinotecan in den aktiven Metaboliten SN-38 umgewandelt, der durch die Bilirubin-UDP-Glukuronyltransferase inaktiviert wird. Bei genetischen Varianten, die mit einer verminderten Aktivität des UGT-Enzyms einhergehen, steigt das Risiko einer Irinotecan-Toxizität, welche zu schwerer Neutropenie und Durchfall führen kann. Bei homozygoten oder compound heterozygoten Trägern entsprechender UGT1A1-Polymorphismen wird eine Reduktion der Irinotecan-Anfangsdosis empfohlen, insbesondere wenn Dosen von über 180 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche verabreicht werden, oder die Patienten geschwächt sind. Bei einfach heterozygoten Merkmalsträgern ist keine Dosisreduktion indiziert (Rote-Hand-Brief zu irinotecanhaltigen Arzneimitteln: Arzneimitteltoxizität bei Patienten mit verringerter UGT1A1-Aktivität). Eine UGT1A1-Genotypisierung vor Beginn einer Irinotecan-Therapie kann daher hilfreich sein, um Patienten mit einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen zu identifizieren.

### Indikation

Verdacht auf Gilbert-Meulengracht Syndrom oder eine CPT-11 (Irinotecan) Chemotherapie (vor der Behandlung).

### Material

2 ml EDTA-Blut (alternativ Citrat-Blut)

### Präanalytik

Ungekühlter Transport ungekühlt per Fahrdienst oder auf normalem Postweg.

Da es sich um eine genetische Untersuchung handelt, ist das Einverständnis des Patienten zwingend erforderlich.

Bei Beauftragung ist die Angabe erforderlich, ob die Untersuchung wegen eines Verdachts auf Morbus Gilbert-Meulengracht oder einer geplanten Irinotecan-Therapie angefordert wird.

### Methodik

Realtime-PCR und Schmelzkurvenanalyse

### Quellen

- M. Takano, T. Sugiyama: UGT1A1 polymorphisms in cancer: impact on irinotecan treatment. *Pharmacogenomics Pers Med.* (2017) 10: 61–68
- Rote-Hand-Brief zu irinotecanhaltigen Arzneimitteln: Arzneimitteltoxizität bei Patienten mit verringerter UGT1A1-Aktivität vom 21.12.2021: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2021/rhb-irinotecan.html>

