

**Irinotecan-Toxizität:
Molekulargenetischer Nachweis einer TA-Insertion
im *UGT1A1*-Promotor zur Bestimmung der
Initialdosis vor einer Irinotecan-Therapie**

UDP-Glucuronyltransferase (*UGT1A1*) ist entscheidend am enzymatischen Abbau von Irinotecan (Topoisomerase I Inhibitor) beteiligt. Durch Glucuronidierung wird der aktive Metabolit von Irinotecan, SN-38, in das inaktive SN-38G Molekül überführt und kann so hepatobiliär bzw. renal ausgeschieden werden. SN-38 hingegen verbleibt im Gastrointestinaltrakt und verursacht direkt eine zytotoxische Schädigung der Darmschleimhaut, was zu schwerer, langandauernder Diarrhoe führen kann. Es wurde gezeigt, dass der Expressionslevel von *UGT1A1* direkt mit den toxischen Nebenwirkungen von Irinotecan zusammenhängt.

Ein häufiger Polymorphismus im Promoter des *UGT1A1* Gens (*UGT1A1**28, 7 statt 6 TA-Repeats in der TATA-Box) ist bei Europäern mit einer reduzierten Enzymaktivität assoziiert. Homozygote *UGT1A1**28 Träger (ca. 11% in Europa) haben ein stark erhöhtes Risiko für Durchfall und Neutropenie bei Irinotecan-Therapie. Gemäss klinischen Leitlinien (siehe Box) ist insbesondere bei Therapien mit geplanten Irinotecan-Dosen von ≥ 180 mg/m² eine tiefere Initialdosis indiziert. Heterozygote *UGT1A1**28 Träger haben ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen, können aber normale Initialdosen tolerieren.

Referenzen

Etienne-Grimaldi et al. (2015) *Fundament Clin Pharmacol.* 29(3):219–37

DPWG pharmacogenomic guidelines (Feb 2020) verfügbar unter: <https://www.knmp.nl/downloads/pharmacogenetic-recommendations-february-2020.pdf>

Analyse: Nach Isolierung der genomischen DNA wird mittels PCR Amplifikation die Promoterregion des *UGT1A1* Gens amplifiziert und durch Sequenzierung die Anzahl TA-Repeats bestimmt.

Indikation: Bestimmung der Initialdosis vor Beginn einer Irinotecan-Therapie (siehe klinischen Leitlinien).

Methode: Sequenzierung, aus DNA (aus Vollblut)
Proben: 2 ml EDTA-Blut oder DNA
Versand: am Entnahmetag ungekühlt per A-Post
Frequenz: 1 mal pro Woche

Testresultat:

- Wildtyp: Die *UGT1A1**28 Variante ist nicht vorhanden. Kein Hinweis auf einen genetisch bedingten reduzierten Irinotecan-Abbau und keine Indikation für eine reduzierte Initialdosis.
- Mutiert heterozygot: Die *UGT1A1**28 Variante ist in heterozygoter Form vorhanden. Leicht erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen, keine Anpassung der Initialdosis indiziert.
- Mutiert homozygot: Beide Genkopien tragen die *UGT1A1**28 Variante. Erhöhtes Toxizitätsrisiko und reduzierte Initialdosis empfohlen.

Eine Zusammenstellung der **aktuellen klinischen Leitlinien** und **Arzneimittelinformationen** zu Medikamenten, für welche der *UGT1A1* Genotyp relevant ist, sowie Hilfen zur Interpretation der Testresultate können unter <https://www.pharmgkb.org/gene/PA420> eingesehen werden.

Auskunft / Voranmeldung: Tel: 031 632 29 69

Inselspital, Clinical Genomics Lab, Freiburgstrasse, CH-3010 Bern, <http://www.cgl.insel.ch/de/fachbereich-klin-chemie>

Prof. Dr. med. Martin Fiedler, Institutsdirektor und verantwortlicher Laborleiter Pharmakogenetik, Telefon: +41 31 63 2 22 01, E-mail: martin.fiedler@insel.ch
Prof Dr. phil. nat. Carlo Largiadèr, akademischer **Fachverantwortlicher Pharmacogenomics**, Telefon: +41 31 632 95 45, E-mail: carlo.largiader@insel.ch