

Parameter-Katalog

Humangenetik

Inhaltsverzeichnis

Gerinnungsstörungen:	Faktor V Leiden	2
	Prothrombin 20210G>A	3
	Faktor XIII V34L	4
	Fibrinogen gamma 10034C>T	5
	PAI1 4G/5G	6
	Hyperhomocysteinämie (MTHFR)	7
Stoffwechselerkrankungen:	Hered. Hämochromatose (HFE)	8
	Laktose-Intoleranz (LCT)	9
	Hered. Fruktoseintoleranz (ALDOB)	10
	α1-Antitrypsinmangel (SERPINA1)	11
	Mb. Wilson (ATP7B H1069Q)	12
Lipidstoffwechsel:	ApoB-100 R3500Q	13
	ApoE Typisierung	14
Osteoporose:	Kollagen 1A1 (COL1A1 Sp1)	15
Pharmakogenetik:	5-FU Toxizität (DPYD)	16
	Thiopurin-Toxizität (TPMT)	17
	Cumarin Sensitivität (VKORC1, CYP2C9)	18
	Clopidogrel-Resistenz (CYP2C19)	19
	Statin-Nebenwirkungen (SLCO1B1)	20
	Tamoxifen-Sensitivität (CYP2D6)	21
	Methotrexat Toxizität (MTHFR)	22
Autoimmunerkrankungen:	HLA-B27	23
	Zöliakie (HLA-DQA1, HLA-DQB1)	24
Diverse:	Altersbedingte Makuladegeneration (CFH) ...	25
	Fam. Mittelmeerfieber (MEFV)	26
Allgemeine Informationen	Einsenden von Proben	27

Das Labor Renner ist eine gemäß §68 des Gentechnikgesetzes bewilligte Einrichtung zur Durchführung von Genanalysen zu medizinischen Zwecken. Eine externe Qualitätskontrolle erfolgt durch regelmäßige Teilnahme an Ringversuchen folgender Institutionen: Österreichische Gesellschaft für Qualitätssicherung und Standardisierung medizinisch-diagnostischer Untersuchungen (ÖQUASTA), Deutsche vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL), Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien e.V. (INSTAND), European Molecular Genetics Quality Network (EMQN).

Univ.-Doz. Prof. Dr. Renner ist Mitglied der Österreichischen Gesellschaft für Gute Analysen- und Laborpraxis (GALP), der Österreichischen Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH), der Österreichischen Gesellschaft für Labormedizin und Klinische Chemie (ÖGLMKC), und der Österreichischen Gesellschaft für Molekulare Biowissenschaften und Biotechnologie (ÖGMBT).

Die Informationen zu den Genanalysen wurden nach bestem Wissen und Gewissen zusammengestellt. Dennoch können wir weder für die Vollständigkeit noch für die Richtigkeit dieser Informationen garantieren und lehnen daher jegliche Haftung für unmittelbare oder mittelbare Schäden aus der Benutzung dieser Informationen ab. Die Angaben ersetzen keinesfalls die persönliche Untersuchung, Beratung oder medizinische Behandlung durch einen Arzt.

Informationsblatt

Faktor V Leiden

- **Was ist Faktor V Leiden?**

Faktor V Leiden (benannt nach der Stadt Leiden in den Niederlanden) ist eine Variante des Blutgerinnungsfaktor V, bei der an Position 506 ein Arginin (R) durch Glutamin (Q) ersetzt ist. Als Folge davon wird eine Spaltstelle des Faktors V für aktiviertes Protein C verändert, der Faktor ist resistent gegen Spaltung durch aktiviertes Protein C (activated protein C resistance, aPCR).

- **Welche klinische Bedeutung hat Faktor V Leiden?**

Faktor V RR: Normaler Genotyp, kein Faktor V Leiden Allel (93% der Bevölkerung).

Faktor V RQ: Heterozygot für Faktor V Leiden (7% der Bevölkerung).
Heterozygote Träger von Faktor V Leiden haben ein etwa 7-mal höheres Risiko für eine tiefe venöse Thrombose. 10-15% der heterozygoten Träger von Faktor V Leiden entwickeln in ihrem Leben mindestens eine Thrombose.
Bei gleichzeitiger oraler Kontrazeption erhöht sich das Risiko auf das 40-fache.

Faktor V QQ: Homozygot für Faktor V Leiden (etwa 0,1% der Bevölkerung).
80-fach erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen. 70-80% der homozygoten Faktor V Leiden Träger entwickeln in ihrem Leben mindestens eine Thrombose. Bei gleichzeitiger oraler Kontrazeption erhöht sich das Risiko auf das >200-fache.

- **Wann sollte eine Untersuchung auf Faktor V Leiden durchgeführt werden?**

- Abklärung des Thromboserisikos bzw. der Thromboseursache, vor allem bei jungen Patienten, Patienten mit ungeklärter Thromboseursache ("spontane Thrombose"), oder rezidiven Thrombosen.
- Familien-Screening bei nachgewiesenem Faktor V Leiden.
- Abklärung der Ursache bzw. genetische Bestätigung für eine funktionell nachgewiesene aPC-Resistenz.

Zur Bestimmung des Thrombose-Risikos empfiehlt sich, gemeinsam mit der Faktor V Leiden Genanalyse auch eine Prothrombin 20210A Genanalyse durchführen zu lassen.

- **Wie kann eine Faktor V Leiden Genanalyse angefordert werden?**

Zur Anforderung einer Genanalyse reicht es, ein EDTA-Blut-Röhrchen mit dem ausgefüllten Anforderungsformular an das Labor Renner zu schicken. Eine Kühlung der Probe ist nicht notwendig. Das Ergebnis der Genanalyse wird Ihnen innerhalb weniger Tage schriftlich zugestellt.

Literatur:

Renner W, Köppel H, Hoffmann C, Schallmoser K, Stanger O, Toplak H, Wascher TC, Pilger E. Prothrombin G20210A, factor V Leiden, and factor XIII Val34Leu: common mutations of blood coagulation factors and deep vein thrombosis in Austria. *Thromb Res.* 2000;99:35-9.

Informationsblatt

Prothrombin 20210A

- **Was ist Prothrombin 20210A?**

Prothrombin 20210A ist eine Variante des Gens für den Blutgerinnungsfaktor II (Prothrombin), bei der an Nukleotid-Position 20210 ein G durch ein A ersetzt ist. Diese Genvariante ist mit erhöhten Prothrombin-Plasmaspiegeln verbunden.

- **Welche klinische Bedeutung hat Prothrombin 20210A?**

Prothrombin 20210 GG: Normaler Genotyp, 97% der Bevölkerung.
Kein erhöhtes Thrombose-Risiko

Prothrombin 20210 GA: Heterozygot für Prothrombin 20210A. 3% der Bevölkerung.
3-fach erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen.

Prothrombin 20210 AA: Homozygot für Prothrombin 20210A. 0,01% der Bevölkerung.
Etwa 20-fach erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen.

Prothrombin 20210A ist nach Faktor V Leiden der zweithäufigste genetische Risikofaktor für venöse Thrombosen. Bei gemeinsamem Auftreten von Prothrombin 20210A und Faktor V Leiden wurde weiters eine signifikant erhöhte Rezidivrate für venöse Thrombosen beobachtet.

- **Wann sollte eine Untersuchung auf Prothrombin 20210A durchgeführt werden?**

- Abklärung des Thromboserisikos bzw. der Thromboseursache, vor allem bei jungen Patienten, Patienten mit ungeklärter Thromboseursache ("spontane Thrombose"), oder rezidiven Thrombosen.
- Familien-Screening bei nachgewiesenem Prothrombin 20210A.

In den meisten Fällen empfiehlt sich, gemeinsam mit der Prothrombin 20210A Genanalyse auch eine Faktor V Leiden Genanalyse durchführen zu lassen.

- **Wie kann eine genetische Untersuchung auf Prothrombin 20210A angefordert werden?**

Zur Anforderung einer Genanalyse reicht es, ein EDTA-Blut-Röhrchen mit dem ausgefüllten Anforderungsformular an das Labor Renner zu schicken. Eine Kühlung der Probe ist nicht notwendig. Das Ergebnis der Genanalyse wird Ihnen innerhalb weniger Tage schriftlich zugestellt.

Literatur:

Renner W, Köppel H, Hoffmann C, Schallmoser K, Stanger O, Toplak H, Wascher TC, Pilger E. Prothrombin G20210A, factor V Leiden, and factor XIII Val34Leu: common mutations of blood coagulation factors and deep vein thrombosis in Austria. *Thromb Res.* 2000;99:35-9.

Informationsblatt

Faktor XIII V34L

- **Was ist Faktor XIII V34L?**

Faktor XIII ist ein wichtiger Faktor in der Blutgerinnung, der für die Quervernetzung von Fibrin notwendig ist. Faktor XIII existiert in der europäischen Bevölkerung in 2 Varianten, die an Position 34 entweder ein Valin (V) oder ein Leucin (L) tragen. Die seltenere L Variante führt zu einem leichten Schutzeffekt gegenüber venösen Thrombosen, Herzinfarkt, Schlaganfall und peripherer arterieller Verschlusskrankheit.

- **Welche klinische Bedeutung haben die verschiedenen Faktor XIII Genotypen?**

F13 VV: Kein 34-L Allel vorhanden. 53% der Bevölkerung.
Ohne klinische Bedeutung.

F13 VL: Heterozygote Träger eines L-Allels. 39% der Bevölkerung.
Ohne klinische Bedeutung

F13 LL: Homozygote Träger des L-Allels. 8% der Bevölkerung.
Träger dieses Genotyps haben ein etwa 30% niedrigeres Risiko für venöse Thrombosen, Herzinfarkt oder Schlaganfall. Die klinische Manifestation einer koronaren Herzkrankheit (KHK) oder peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) ist in Patienten mit diesem Genotyp um durchschnittlich 5 Jahre später als bei der übrigen Bevölkerung.

- **Wann sollte eine Untersuchung auf Faktor XIII V34L durchgeführt werden?**

- Bestimmung des Risikos für venöse Thrombosen, Herzinfarkt, Schlaganfall und PAVK.

Zur Bestimmung des Risikos für venöse Thrombosen empfiehlt sich, zusätzlich auch eine Faktor V Leiden sowie eine Prothrombin 20210A Genanalyse durchführen zu lassen.

- **Wie kann eine Faktor XIII V34L Genanalyse angefordert werden?**

Zur Anforderung einer Genanalyse reicht es, ein EDTA-Blut-Röhrchen mit dem ausgefüllten Anforderungsformular an das Labor Renner zu schicken. Eine Kühlung der Probe ist nicht notwendig. Das Ergebnis der Genanalyse wird Ihnen innerhalb weniger Tage schriftlich zugestellt.

Literatur:

Renner W, Köppel H, Hoffmann C, Schallmoser K, Stanger O, Toplak H, Wascher TC, Pilger E. Prothrombin G20210A, factor V Leiden, and factor XIII Val34Leu: common mutations of blood coagulation factors and deep vein thrombosis in Austria. *Thromb Res.* 2000;99:35-9.

Renner W, Brodmann M, Pabst E, Stanger O, Wascher TC, Pilger E. The V34L polymorphism of factor XIII and peripheral arterial disease. *Int Angiol.* 2002;21:53-7.

Weger M, Renner W, Stanger O, Schmut O, Deutschmann H, Wascher TC, Haas A. Role of factor XIII Val34Leu polymorphism in retinal artery occlusion. *Stroke.* 2001;32:2759-61.

Informationsblatt

Fibrinogen-gamma Polymorphismus (FGG 10034C>T)

- **Was ist Fibrinogen-gamma 10034C>T?**

Fibrinogen, die Vorstufe des Fibrins, setzt sich aus drei unterschiedlichen Untereinheiten zusammen, die als Alpha-, Beta- und Gamma-Kette bezeichnet werden. Von der Fibrinogen-gamma Untereinheit gibt es eine Sonderform, die als Fibrinogen-gamma-B (oder gamma') bezeichnet wird.

Das Gen für Fibrinogen-gamma (FGG) trägt an der Stelle 10034 einen C/T Polymorphismus, der stark beeinflusst, in welchem Verhältnis Fibrinogen-gamma und Fibrinogen-gamma-B hergestellt werden. Die 10034T Variante führt zu einem höheren Anteil an Fibrinogen-gamma-B, was ein erhöhtes Thrombose-Risiko zur Folge hat.

Die Fibrinogenspiegel insgesamt werden durch den FGG Polymorphismus nicht beeinflusst.

- **Welche Bedeutung haben die FGG 10034C>T Genotypen?**

Genotyp	Häufigkeit	Bedeutung
FGG 10034 CC :	60%	Wildtyp (normaler Genotyp). Kein erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen
FGG 10034 CT :	35%	Heterozygot für die FGG Mutation. Risiko für venöse Thrombosen etwa um 30% erhöht.
FGG 10034 TT :	5%	Homozygot für die FGG Mutation. Risiko für venöse Thrombosen doppelt so hoch wie für den CC Genotyp.

Nach derzeitigem Wissensstand hat der FGG 10034C>T Polymorphismus keinen Einfluss auf das Risiko für Herzinfarkt oder Schlaganfall.

- **Wie kann eine FGG Genanalyse angefordert werden?**

Zur Anforderung einer Genanalyse reicht es, ein EDTA-Blut-Röhrchen mit dem ausgefüllten Anforderungsformular an das Labor Renner zu schicken. Eine Kühlung der Probe ist nicht notwendig. Das Ergebnis der Genanalyse wird Ihnen innerhalb weniger Tage schriftlich zugestellt.

Literatur:

Grünbacher G, Weger W, Marx-Neuhold E, Pilger E, Köppel H, Wascher T, März W, Renner W. The fibrinogen gamma (FGG) 10034C>T polymorphism is associated with venous thrombosis. *Thromb Res.* 2007;121:33-6.

Uitte de Willige S, de Visser MC, Houwing-Duistermaat JJ, Rosendaal FR, Vos HL, Bertina RM. Genetic variation in the fibrinogen gamma gene increases the risk for deep venous thrombosis by reducing plasma fibrinogen gamma' levels. *Blood.* 2005;106:4176-83.

Informationsblatt

Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 (PAI-1)

- **Was ist der PAI-1 4G/5G Polymorphismus?**

Der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 (PAI-1) gehört zum Typ der Serin-Proteaseinhibitoren. Seine Hauptfunktion besteht in der Hemmung des gewebspezifischen Plasminogen-Aktivators, dem wesentlichsten proteolytischen Aktivator des Plasminogens. Eine erhöhte PAI-1-Aktivität im Plasma ist mit einer verminderten fibrinolytischen Aktivität assoziiert und kann damit das Risiko für Thrombosen erhöhen.

An der Stelle -675 vor Beginn des PAI-1 Gens (SERPINE1) können 4 oder 5 Guanosin-Nukleotide stehen und die Bindung von Transkriptionsfaktoren beeinflussen. Das Vorliegen des 4G-Genotyps führt zu einer vermehrten Transkription des Gens und damit zu einem erhöhten PAI-1 Spiegel. Das resultiert in Folge in einer verminderten fibrinolytischen Aktivität des Plasminogenaktivators.

- **Welche Bedeutung haben die PAI-1 4G/5G Genotypen?**

Die PAI-1-Genpromotorvariante 4G erhöht durch die erhöhte Transkriptionsaktivität das Thromboserisiko, falls zusätzlich weitere Risikofaktoren wie Faktor V-Leiden oder Lupus-Antikoagulantien vorhanden sind. Die Untersuchung sollte daher im Zusammenhang mit der Abklärung anderer Thrombose-Risikofaktoren, wie z.B. Faktor-V-Leiden-Mutation, durchgeführt und interpretiert werden.

Manche Studien haben weiters einen Zusammenhang zwischen der PAI-1 4G Variante und Abort in der Frühschwangerschaft beschrieben.

- **Mögliche Indikationen für eine PAI-1 Genanalyse:**

Thrombose-Neigung.

Rezidivierende, spontane und frühe Aborte.

Präeklampsie.

- **Wie kann eine PAI-1 Genanalyse angefordert werden?**

Zur Anforderung einer Genanalyse reicht es, ein EDTA-Blut-Röhrchen mit dem ausgefüllten Anforderungsformular an das Labor Renner zu schicken. Eine Kühlung der Probe ist nicht notwendig. Das Ergebnis der Genanalyse wird Ihnen innerhalb weniger Tage schriftlich zugestellt.

Literatur:

Tsantes AE et al. Association between the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and venous thrombosis. A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2007;97:907-13.

Fabbro D et al. Association between plasminogen activator inhibitor 1 gene polymorphisms and preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 2003;56:17-22.

Informationsblatt

MTHFR 677T und Homocystein

- **Was ist Homocystein?**

Homocystein ist ein Nebenprodukt des Aminosäure-Stoffwechsels und gilt als wesentlicher Risikofaktor für Atherosklerose und venöse Thrombosen, sowie Schwangerschaftskomplikationen. Erhöhte Homocystein-Werte sind sehr oft auf Vitamin-Mangel (Folsäure- bzw. Vitamin B12-Mangel) oder genetische Ursachen zurückzuführen.

Die häufigste genetische Ursache für erhöhte Homocystein-Werte ist eine vererbte Variante der MTHFR (Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase), bei der an Nukleotid-Stelle 677 ein T an Stelle eines C steht (MTHFR 677T). Bei dieser 677T Variante ist die Funktion der MTHFR stark eingeschränkt. Nach heutigem Wissensstand ist jedoch nur der homozygote 677 TT Genotyp mit Hyperhomocysteinämie assoziiert.

- **Welche klinische Bedeutung haben die MTHFR Genotypen?**

MTHFR 677 CC: Kein 677T Allel nachweisbar, 41% der Bevölkerung.
Keine relevante Funktionseinschränkung der MTHFR.

MTHFR 677 CT: Heterozygot für 677T. 47% der Bevölkerung.
Keine relevante Funktionseinschränkung der MTHFR.

MTHFR 677 TT: Homozygot für 677T: Etwa 12% der Bevölkerung.
Reduzierte Aktivität der MTHFR. Die Homocysteinwerte sind im Schnitt um etwa 10 µmol/l höher als bei der übrigen Bevölkerung.
Der Effekt dieses Genotyps tritt vor allem bei gleichzeitigem Folsäure-Mangel auf.

- **Wann sollte eine Untersuchung auf MTHFR 677T durchgeführt werden?**

- Abklärung von Risiko bzw. Ursache erhöhter Homocysteinwerte.
- Als Teil der Risiko-Abklärung für Gefäßkrankheiten.

- **Wie kann eine MTHFR Genanalyse angefordert werden?**

Zur Anforderung der Genanalyse reicht es, ein EDTA-Blut-Röhrchen mit dem ausgefüllten Anforderungsformular an das Labor Renner zu schicken. Eine Kühlung der Probe ist nicht notwendig. Das Ergebnis der Genanalyse wird Ihnen innerhalb weniger Tage schriftlich zugestellt.

Literatur:

Eldibany MM, Caprini JA. Hyperhomocysteinemia and thrombosis: an overview. Arch Pathol Lab Med. 2007;131:872-84.

Informationsblatt

Hereditäre Hämochromatose - HFE-Genanalyse

- **Was ist Hereditäre Hämochromatose?**

Hereditäre Hämochromatose ist die häufigste genetisch bedingte Erkrankung des Eisenstoffwechsels (Inzidenz 1:400). Unbehandelt kann die Hämochromatose zu Leberzirrhose und Lebertumoren, Diabetes bzw. zu Störungen der Herz- und Pankreasfunktion führen. Meist wird eine Hämochromatose erst im Erwachsenenalter diagnostiziert. Rechtzeitig erkannt, ist die Erkrankung jedoch gut behandelbar.

- **Was ist HFE C282Y bzw. HFE H63D?**

HFE ist das Gen für ein Protein, das eine noch nicht völlig geklärte Funktion im Eisenstoffwechsel erfüllt. Von diesem Gen sind zwei Varianten bekannt, die mit hereditärer Hämochromatose in Verbindung geracht werden: HFE C282Y ist eine Genvariante, bei der das Cystein (C) an Position 282 durch ein Tyrosin (Y) ausgetauscht ist. Bei HFE H63D ist das Histidin (H) an Position 63 durch Asparaginsäure (D) ersetzt.

- **Welche klinische Bedeutung haben HFE C282Y und HFE H63D?**

HFE 282 [YY]:

80 - 90% der Patienten mit hereditärer Hämochromatose sind homozygote Träger der HFE 282-Y Variante. Dieser Genotyp gilt derzeit als bester genetischer Marker für hereditäre Hämochromatose (The United Kingdom Haemochromatosis Consortium). Mindestens 70% der Männer und 40% der Frauen mit diesem Genotyp werden eine klinisch manifeste Hämochromatose entwickeln.

HFE 282 [CY] + HFE 63 [HD] (kombiniert Heterozygote):

4 - 5% der Patienten mit hereditärer Hämochromatose sind kombiniert Heterozygote, d.h. sie tragen den HFE 282 CY Genotyp und sind zusätzlich heterozygot für HFE H63D.

Für die übrigen Genotypen ist kein erhöhtes Risiko für hereditäre Hämochromatose bekannt.

- **Wann sollte eine HFE Genanalyse durchgeführt werden?**

Für folgende Personengruppen ist eine genetische Untersuchung auf Mutationen im HFE-Gen zu empfehlen:

- Personen mit erhöhter Transferrin-Sättigung und/oder erhöhten Ferritinwerten
- Verwandte ersten Grades von Personen mit bestätigter hereditärer Hämochromatose (Familienscreening);

- **Wie kann eine HFE Genanalyse angefordert werden?**

Zur Anforderung einer Genanalyse reicht es, ein EDTA-Blut-Röhrchen mit dem ausgefüllten Anforderungsformular an das Labor Renner zu schicken. Eine Kühlung der Probe ist nicht notwendig. Das Ergebnis der Genanalyse wird Ihnen innerhalb weniger Tage schriftlich zugestellt.

Literatur:

King C, Barton DE. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of Type 1 (HFE-related) hereditary haemochromatosis. BMC Med Genet. 2006;7:81.

Bomford A. Genetics of haemochromatosis. Lancet 2002;360:1673-81.

Informationsblatt

LCT Genanalyse - Laktose Intoleranz

- **Was ist Laktose Intoleranz?**

Patienten mit Laktose Intoleranz können Laktose (Milchzucker) nicht verdauen und bekommen beim Genuss von Milchprodukten Durchfall, Blähungen, Übelkeit und Bauchschmerz. Der häufigste Grund dafür ist ein genetisch bedingter Mangel des Enzyms *Laktase*, das für den Abbau von Milchzucker verantwortlich ist. Laktose Intoleranz tritt typischerweise erst ab einem Alter von rund 10 bis 20 Jahren auf, im Kindesalter werden Milchprodukte meist noch gut vertragen. Es wird geschätzt, dass etwa 15% der Österreicher an Laktose Intoleranz leiden.

- **Wie kann Laktose Intoleranz festgestellt werden?**

Seit wenigen Jahren ist die genetische Ursache für Laktose Intoleranz bekannt: An der Stelle -13910 vor dem *Laktase*-Gen (LCT) gibt es einen T>C Polymorphismus, der die Menge an gebildeter *Laktase* festlegt. Durch Bestimmung des LCT Genotyps (TT, TC, oder CC) kann daher die genetische Veranlagung des Patienten für Laktose Intoleranz untersucht werden.

- **Welche klinische Bedeutung haben die LCT -13910 Genotypen?**

LCT -13910 **TT**: Kein Hinweis auf genetische Laktose Intoleranz (40% der Bevölkerung).

LCT -13910 **TC**: Kein Hinweis auf genetische Laktose Intoleranz (45% der Bevölkerung).

LCT -13910 **CC**: Genetische Anlage für Laktose Intoleranz (15% der Bevölkerung).

- **Wann sollte eine genetische Untersuchung auf Laktose Intoleranz durchgeführt werden?**

- Verdacht auf Laktose Intoleranz (schlechte Verträglichkeit von Milchprodukten).

- Lang anhaltende Verdauungsstörungen unbekannter Ursache.

- **Wie sollte bei nachgewiesener Laktose Intoleranz weiter vorgegangen werden?**

Die zur Zeit wirksamste Maßnahme bei Laktose Intoleranz ist die Vermeidung von Produkten, die Milchzucker enthalten (Milchprodukte, Schokolade, Backwaren,...). Die Anpassung ist dabei individuell vorzunehmen, da manche Patienten z.B. Milch im Kaffee vertragen, aber andere bereits bei diesen geringen Mengen Durchfall bekommen.

Eine Reduzierung der Milcheinnahme verringert auch die Zufuhr von Calcium, welche zur Vermeidung einer Osteoporose wichtig ist. Dem Patienten sollten daher eventuell alternative Calciumquellen vorgeschlagen werden.

- **Wie kann eine Genanalyse auf Laktose Intoleranz angefordert werden?**

Zur Anforderung einer Genanalyse reicht es, ein EDTA-Blut-Röhrchen mit dem ausgefüllten Anforderungsformular an das Labor Renner zu schicken. Eine Kühlung der Probe ist nicht notwendig. Das Ergebnis der Genanalyse wird Ihnen innerhalb weniger Tage schriftlich zugestellt.

Literatur:

Hogenauer C, Hammer HF, Mellitzer K, Renner W, Krejs GJ, Toplak H. Evaluation of a new DNA test compared with the lactose hydrogen breath test for the diagnosis of lactase non-persistence. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005;17:371-6.

Obermayer-Pietsch BM, Bonelli CM, Walter DE, Kuhn RJ, Fahrleitner-Pammer A, Berghold A, Goessler W, Stepan V, Dobnig H, Leb G, Renner W. Genetic predisposition for adult lactose intolerance and relation to diet, bone density, and bone fractures. J Bone Miner Res. 2004;19:42-7.

Informationsblatt

Hereditäre Fruktose-Intoleranz (Fruktosämie, Aldolase-B-Mangel)

- **Was ist Hereditäre Fruktose-Intoleranz?**

Die hereditäre Fruktoseintoleranz ist eine angeborene Stoffwechselstörung, die durch eine mangelnde Aktivität des Enzyms *Fruktose-1-Phosphat-Aldolase* verursacht wird. Dieses Enzym ist am Fruktose-Abbau beteiligt, bei einem Mangel an Enzymaktivität kommt es zur Anhäufung von Fruktose-1-Phosphat in der Darmwand, Leber und Niere. Die Häufigkeit der hereditären Fruktose-Intoleranz wird in Mitteleuropa auf 1:20.000 geschätzt.

Symptome treten erst nach Aufnahme fruktose- oder saccharosehaltiger Nahrungsmittel auf, d.h. beim Säugling erstmals bei Übergang auf Beikost (Säfte, Früchte, Gemüse, Honig) während des Abstillens. Je jünger ein Kind und je größer die aufgenommene Fruktosemenge ist, desto schwerer ist die Symptomatik. Typische Zeichen sind gastrointestinale Beschwerden und Hypoglykämien mit Übelkeit, Erbrechen, Blässe, Schwitzen, Zittern, Lethargie und z.T. Krampfanfällen. Bei fortgesetzter Fruktosezufuhr kommt es beim Säugling zu Gedeihstörung, progredienter Leberfunktionsstörung (Hepatosplenomegalie, Ikterus, schwere Gerinnungsstörung, Ödeme und Aszites) und renal-tubulären Schäden. Bei der Labordiagnostik stehen Hypoglykämien und Befunde der Leberfunktionsstörung im Vordergrund. Chronische Folgen können Vergrößerung der Leber, Wachstumsstörungen, Leberzirrhose, Blutungen und Krämpfen sein. Nach Elimination der Fruktose aus der Nahrung tritt eine schnelle Verbesserung der klinischen Symptomatik und der Laborparameter ein.

Nicht zu verwechseln ist die hereditäre Fruktoseintoleranz mit der häufigeren und meist harmloseren Fruktose-Malabsorption, bei der die Aufnahme von Fruktose im Dünndarm gestört ist. Warum und wodurch diese Störung auftritt, ist noch nicht geklärt.

- **Was ist die genetische Ursache für die hereditäre Fruktose-Intoleranz?**

Verantwortlich für die hereditäre Fruktose-Intoleranz sind Mutationen im Gen "ALDOB", das die *Fruktose-1-Phosphat-Aldolase* codiert. Je nach Art der Mutation kann dabei die Enzymaktivität um 85 bis 100 Prozent vermindert sein.

- **Wie kann eine hereditäre Fruktose-Intoleranz genetisch nachgewiesen werden?**

Bei Verdacht auf hereditäre Fruktose-Intoleranz ist ein Stufenverfahren sinnvoll:

- I. Test auf Vorhandensein der Mutationen ALDOB A149P, A174D und N334K.
Mit diesem Test werden etwa 87% aller ALDOB Mutationen in Europa erfasst.
- II. Komplette ALDOB Genanalyse (Sequenzierung aller Exons und Exon/Intron Grenzen). Damit können auch seltene Mutationen erfasst bzw. ausgeschlossen werden.

- **Wie kann eine Genanalyse auf hereditäre Fruktose-Intoleranz angefordert werden?**

Zur Anforderung einer Genanalyse reicht es, ein EDTA-Blut-Röhrchen mit dem ausgefüllten Anforderungsformular an das Labor Renner zu schicken. Eine Kühlung der Probe ist nicht notwendig. Das Ergebnis der Genanalyse wird Ihnen schriftlich zugestellt. Die Dauer der Analyse beträgt wenige Tage (ALDOB A149P, A174D und N334K) bzw. 2-3 Wochen (komplette ALDOB Genanalyse).

Literatur:

Santer R, Rischewski J, von Weihe M, Niederhaus M, Schneppenheim S, Baerlocher K, Kohlschütter A, Muntau A, Posselt HG, Steinmann B, Schneppenheim R. The spectrum of aldolase B (ALDOB) mutations and the prevalence of hereditary fructose intolerance in Central Europe. *Hum Mutat* 2005;25:594.

Informationsblatt

Alpha-1-Antitrypsin Mangel (SERPINA1 Genotypen)

- **Was ist Alpha-1-Antitrypsin Mangel?**

Der Protease-Inhibitor Alpha-1-Antitrypsin (AAT) liegt in hoher Konzentration im Plasma vor und inhibiert Trypsin sowie die neutrophile Elastase. Bei Vorliegen eines AAT Mangels kommt es aufgrund eines gestörten Proteinexportes aus der Leber zu einer pathologischen Ansammlung von AAT in den Leberzellen und gleichzeitig zu einem Mangel an funktionsfähigem Inhibitor im Körpergewebe. Als Folge daraus führt die ungebremste Wirkung der Elastase zu Schädigungen der Lunge. Lungenemphysem, chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen etc. gehören zu den häufigsten durch einen AAT-Mangel verursachten Symptomen. Weiters kann die toxische Wirkung des akkumulierten AAT auf die Leberzellen zu Leberzirrhose bis hin zu Leberkarzinomen führen. Mit einer Häufigkeit von 1:2000 ist der AAT-Mangel eine der häufigsten potenziell tödlich verlaufenden Erbkrankheiten in Europa.

- **Was ist die Ursache für einen AAT Mangel?**

Hauptursache des AAT-Mangels sind zwei Mutationen im Gen für AAT, das als SERPINA1 Gen bezeichnet wird. Die wichtigste Mutation wird als Z-Allel (Glutaminsäure/Lysin Austausch an Position 342) und führt zu deutlich verringerten AAT-Spiegeln. Eine zweite Mutation, die als S-Allel (Glutaminsäure/Valin Austausch an Position 264) bezeichnet wird, führt nur zu einer leichten Verringerung des AAT-Spiegels und hat vermutlich nur eine geringe klinische Bedeutung. Zu beachten ist, dass das Risiko für Leber- und Lungenerkrankungen durch Rauchen zusätzlich stark erhöht wird.

- **Welche SERPINA1 Genotypen gibt es und wie ist ihre klinische Bedeutung?**

MM, **MS**, **SS**: Kein Z-Allel vorhanden. Normale oder nur geringfügig erniedrigte AAT Spiegel.

MZ, **SZ**: Heterozygote Träger eines Z-Allels. AAT-Spiegel etwa um 50% (MZ) bis 70% (SZ) erniedrigt.
Mäßig erhöhtes Risiko für AAT-Mangel-bedingte Lungen- und Lebererkrankungen.

ZZ: Homozygote Träger eines Z-Allels. AAT-Spiegel stark erniedrigt.
Etwa 1/4 der Betroffenen entwickeln unbehandelt im Laufe ihres Lebens eine Leberzirrhose, etwa 3/4 eine Lungenerkrankung.

- **Welche Therapie und Vorsorge Möglichkeiten gibt bei nachgewiesenem AAT Mangel?**

Eine der wichtigsten therapeutischen und prophylaktischen Maßnahmen ist die strikte Nikotinkarenz. Durch den Verzicht auf Zigaretten wird die Zahl der Entzündungszellen in der Lunge gering gehalten, was die Prognose von Personen mit AAT-Mangel deutlich verbessert. Als Vorsorgemaßnahme oder Therapie ist mittlerweile auch eine intravenöse Verabreichung von AAT möglich. Bei fortgeschrittener Organschädigung kann eine Lungen- oder Lebertransplantation indiziert sein.

- **Wie kann eine SERPINA1 Genanalyse angefordert werden?**

Zur Anforderung einer Genanalyse reicht es, ein EDTA-Blut-Röhrchen mit dem ausgefüllten Anforderungsformular an das Labor Renner zu schicken. Eine Kühlung der Probe ist nicht notwendig. Die Dauer der Analyse beträgt wenige Tage, das Ergebnis der Genanalyse wird Ihnen schriftlich zugestellt.

Literatur:

Fregonese L, Stolk J. Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. Orphanet J Rare Dis. 2008;3:16.

Informationsblatt

Morbus Wilson (ATP7B H1069Q Mutation)

- **Was ist der Morbus Wilson?**

Der Morbus Wilson ("Kupferspeicherkrankheit") ist eine genetische Erkrankung, bei der der Kupferstoffwechsel in der Leber gestört ist. In Folge kommt es zu einer verminderten Kupferausscheidung über die Galle und eine vermehrte Ansammlung von Kupfer in der Leber, dem Auge, dem Zentralnervensystem und anderen Organen. Die Krankheit ist durch Medikamente, welche den Kupferspiegel im Blut senken oder die Aufnahme des Kupfers verhindern, gut zu behandeln.

- **Welche Bedeutung hat die ATP7B H1069Q Mutation?**

ATP7B ist das Gen für das "Wilson-Protein", eine Kupfer-bindende ATPase. Die meisten Morbus Wilson tragen in beiden Kopien des ATP7B Gens eine Mutation. Derzeit sind mehr als 250 Mutationen bekannt, die sich auf die 21 Exone des Gens verteilen. Die in Europa weitaus häufigste Mutation ist ATP7B H1069Q, bei der ein Histidin (H) an der Stelle 1069 durch ein Glutamin (Q) ersetzt ist.

Die Diagnose von Morbus Wilson umfasst unter anderem eine Spaltlampenuntersuchung (Nachweis von Kayser-Fleischer-Ring) sowie die Messung von Coeruloplasmin im Serum, Kupfer im 24h-Sammelharn sowie Kupfergehalt der Leber.

Die genetische Bestimmung der ATP7B H1069Q Mutation hilft bei der Diagnosestellung, auf Grund der hohen Zahl an möglichen anderen Mutationen kann jedoch bei negativem Ergebnis die Diagnose Morbus Wilson nicht ausgeschlossen werden.

Mögliche Ergebnisse:

ATP7B HH: Keine ATP7B H1069Q Mutation nachweisbar.

ATP7B HQ: Heterozygot für die H1069Q Mutation.

ATP7B QQ: Homozygot für die H1069Q Mutation. Bei Trägern dieses Genotyps gilt die Diagnose Morbus Wilson als gesichert.

- **Wie kann eine ATP7B H1069Q Genanalyse angefordert werden?**

Zur Anforderung einer Genanalyse reicht es, ein EDTA-Blut-Röhrchen mit dem ausgefüllten Anforderungsformular an das Labor Renner zu schicken. Eine Kühlung der Probe ist nicht notwendig. Das Ergebnis der Genanalyse wird Ihnen innerhalb weniger Tage schriftlich zugestellt.

Literatur:

Ferenci, Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: Impact on genetic testing. Hum Genet. 2006;120:151-9.

Informationsblatt

ApoB 3500Q Mutation

- **Was ist ApoB-100?**

Apolipoprotein B-100 (ApoB-100) ist ein wesentlicher Bestandteil von LDL-Cholesterin. ApoB-100 spielt eine wichtige Rolle für die Struktur von LDL sowie die Bindung an LDL-Rezeptoren.

Eine genetische Variante von ApoB-100 trägt an der Stelle 3500 ein Glutamins (Q) statt eines Arginin (R), diese defekte Variante wird als ApoB-100 3500Q bezeichnet. Aus dieser genetischen Variante ergeben sich 3 verschiedene Genotypen:

APOB RR: "normales" ApoB-100 (keine 3500Q Mutation)

APOB RQ: heterozygote ApoB-100 3500Q Mutation (Häufigkeit etwa 1:500)

APOB QQ: homozygote ApoB-100 3500Q Mutation (extrem selten)

- **Welche klinische Bedeutung hat der ApoB Genotyp?**

Träger eines ApoB Defekts haben ein stark erhöhtes Risiko für eine Hypercholesterinämie. Die klinischen Konsequenzen sind gleich wie bei einer familiären Hypercholesterinämie (LDL-Rezeptor Defekt).

Unbehandelt haben Träger eines ApoB Defekts ein stark erhöhtes Risiko für Atherosklerose: Im Alter von 50 Jahren werden 40% der Männer bzw. 20% der Frauen mit ApoB Defekt eine koronare Herzkrankheit (KHK) entwickelt haben.

Nach derzeitigem Wissensstand kann dieses Risiko durch eine entsprechende cholesterinsenkende Therapie aufgehoben werden.

- **Wann sollte ein Test auf ApoB-100 Defekt durchgeführt werden?**

- Gestörter Fettstoffwechsel (Hyperlipidämie)
- Verdacht auf familiäre Hypercholesterinämie
- Familiäre Häufung von arteriellen Gefäßkrankheiten (z.B. Herzinfarkt, Schlaganfall, oder PAVK).

Bei Patienten mit nachgewiesenem ApoB-100 Defekt sollten deren Familienmitglieder (Geschwister, Kinder) ebenfalls auf diesen genetischen Marker untersucht werden. Bei Lipidwerten im Normbereich ist eine ApoB-100 Genanalyse nicht notwendig.

- **Wie kann eine ApoB 3500Q Genanalyse angefordert werden?**

Zur Anforderung einer Genanalyse reicht es, ein EDTA-Blut-Röhrchen mit dem ausgefüllten Anforderungsformular an das Labor Renner zu schicken. Eine Kühlung der Probe ist nicht notwendig. Das Ergebnis der Genanalyse wird Ihnen innerhalb weniger Tage schriftlich zugestellt.

Literatur:

Whitfield AJ, Barrett PH, van Bockxmeer FM, Burnett JR. Lipid disorders and mutations in the APOB gene. Clin Chem. 2004;50: 1725-32.

Informationsblatt ApoE Genetik

- **Was ist ApoE?**

Apolipoprotein E (ApoE) ist ein Bestandteil von Lipoproteinen im Blut. ApoE spielt eine wichtige Rolle im Fettstoffwechsel, aber auch im Bereich der Gerinnung, der Immunabwehr und des Schutzes vor Oxidationsprozessen.

Es gibt drei verschiedene ApoE Varianten, die als $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ und $\epsilon 4$ bezeichnet werden. Die Variante $\epsilon 3$ ist die häufigste Variante. Die möglichen Genotypen werden üblicherweise in folgende drei Gruppen zusammengefasst:

"Normaler" Genotyp:	3-3 (59% der Bevölkerung)
$\epsilon 4$ -Träger:	3-4 (23%), 4-4 (2%)
$\epsilon 2$ -Träger	2-3 (12%), 2-2 (1%), 2-4 (2%)

- **Welche klinische Bedeutung haben die verschiedenen ApoE Varianten?**

Träger eines $\epsilon 4$ Allels haben ein mäßig erhöhtes Risiko für Atherosklerose sowie ein erhöhtes Risiko für Hypercholesterinämie. Weiters ist bei diesen Personen das Risiko an Alzheimer zu erkranken etwa 40-fach erhöht.

Träger eines $\epsilon 2$ Allels haben ebenfalls ein leicht erhöhtes Risiko für Hyperlipidämie. Das Risiko für Alzheimer ist jedoch niedriger als in der übrigen Bevölkerung und die durchschnittliche Lebenserwartung ist erhöht.

- **Wann sollte eine ApoE-Typisierung durchgeführt werden?**

Indikationen für eine ApoE-Typisierung sind ein gestörter Fettstoffwechsel, familiäre Häufung von arteriellen Gefäßkrankheiten (z.B. Herzinfarkt, Schlaganfall, oder PAVK), oder eine familiäre Häufung von M. Alzheimer.

- **Wie kann eine ApoE-Typisierung angefordert werden?**

Zur Anforderung der Genanalyse reicht es, ein EDTA-Blut-Röhrchen mit dem ausgefüllten Anforderungsformular an das Labor Renner zu schicken. Eine Kühlung der Probe ist nicht notwendig. Das Ergebnis der Genanalyse wird Ihnen innerhalb weniger Tage zugestellt.

Literatur:

Song Y, Stampfer MJ, Liu S. Meta-analysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease. Ann Intern Med. 2004;141:137-47.

Mahley RW, Huang Y. Apolipoprotein E: from atherosclerosis to Alzheimer's disease and beyond. Curr Opin Lipidol. 1999;10:207-17.

Informationsblatt

COL1A1 Polymorphismus - Osteoporose-Risiko

- **Was ist Osteoporose?**

Osteoporose ist eine generalisierte Knochenerkrankung, die durch geringe Knochenmasse und eine gestörte Mikroarchitektur des Knochengewebes gekennzeichnet ist. Vor allem bei älteren Patienten und Frauen nach der Menopause führt Osteoporose zu einem erhöhten Frakturrisiko. Die Ursachen der Osteoporose sind vielfältig und umfassen neben einer Reihe von Umweltfaktoren (Ernährung, Kalziumaufnahme, Lebensstil) auch verschiedene genetische Faktoren.

- **Was ist COL1A1?**

COL1A1 ist das Gen für Typ-1 Kollagen, einen Hauptbestandteil des Knochens. Eine genetische Variation (Sp1-Polymorphismus) des COL1A1 Gens beeinflusst die Aktivität des Gens und damit auch die Knochendichte und das Frakturrisiko. Der Polymorphismus führt zu einem G→T Austausch an Position 2046 im ersten Intron des COL1A1 Gens und verändert eine Bindestelle des Transkriptionsfaktors Sp1. Das häufigere 2046-G Allel wird auch als „S“ Variante bezeichnet, während das seltenere 2046-T Allel auch als „s“ Variante bezeichnet wird.

- **Welche COL1A1 Genotypen gibt es?**

COL1A1 2046 **GG** (SS): Normaler Genotyp („Wildtyp“), 61% der Bevölkerung.
Kein erhöhtes Osteoporose-Risiko

COL1A1 2046 **GT** (Ss): Heterozygote Träger, 36% der Bevölkerung.
Mäßig erhöhtes Osteoporose-Risiko,
Risiko für Knochenbrüche etwa um 26% höher als bei GG Genotyp

COL1A1 2046 **TT** (ss): Homozygote Träger, 3% der Bevölkerung.
Erhöhtes Osteoporose-Risiko
Risiko für Knochenbrüche etwa um 78% höher als bei GG Genotyp

- **Wann sollte eine Bestimmung des COL1A1 Genotyps durchgeführt werden?**

Die Bestimmung des COL1A1 Genotyps dient der frühzeitigen Erkennung einer erblichen Veranlagung zur Osteoporose. Der Gentest ermöglicht es den Betroffenen, sich durch entsprechende Vorsorgemaßnahme vor dem erhöhten Risiko von Knochenbrüchen später im Leben zu schützen. Das Ergebnis des Gentests sollte immer im Zusammenhang mit weiteren Untersuchungen (z.B. Knochendichtemessungen) interpretiert werden.

- **Wie kann eine COL1A1 Genanalyse angefordert werden?**

Zur Anforderung einer Genanalyse reicht es, ein EDTA-Blut-Röhrchen mit dem ausgefüllten Anforderungsformular an das Labor Renner zu schicken. Eine Kühlung der Probe ist nicht notwendig. Die Dauer der Analyse beträgt wenige Tage, das Ergebnis der Genanalyse wird Ihnen schriftlich zugestellt.

Literatur:

Mann V, Ralston SH. Meta-analysis of COL1A1 Sp1 polymorphism in relation to bone mineral density and osteoporotic fracture. Bone. 2003;32:711-7.

Informationsblatt

DPYD Genetik und 5-FU Toxizität

- **Was ist DPYD?**

Die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPYD) ist ein wichtiges Enzym für den Abbau von 5-Fluoruracil (5-FU). 5-FU ist ein weitverbreitetes Chemotherapeutikum, das bei einer Vielzahl von malignen Krankheiten eingesetzt wird. Bei etwa 3-5% aller mit 5-FU behandelten Patienten kommt es zu toxischen Nebenwirkungen (Kardiotoxizität, neurologische Störungen, Mukositis), Ursache dafür ist eine erniedrigte Aktivität der DPYD. Normalerweise werden mehr als 80% des verabreichten 5-FU in kurzer Zeit metabolisiert, bei Patienten mit erniedrigter DPYD Aktivität finden sich stark erhöhte 5-FU Plasmaspiegel.

- **Welche klinische Bedeutung haben DPYD Mutationen?**

Etwa 2% der Bevölkerung sind heterozygote Träger einer DPYD-Mutation und haben daher ein erhöhtes Risiko für 5-FU Unverträglichkeit.

Homozygote Träger von DPYD-Mutationen bzw. Träger von 2 heterozygoten Mutationen sind sehr selten. In diesen Personen gilt eine 5-FU Therapie als kontraindiziert.

Bei dem Gen-Test auf 5-FU Unverträglichkeit werden die drei wichtigsten DPYD Mutationen (*2A, I560S, D949V) untersucht. Zu beachten ist, dass durch die Genanalyse seltenere DPYD Mutationen nicht erfasst werden. Bei einem negativen Ergebnis (keine *2A, I560S oder D949V Mutation nachweisbar) kann daher ein DPYD-Mangel nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden.

- **Wann sollte eine DPYD Genanalyse durchgeführt werden?**

- Zur Risikoabschätzung vor einer 5-FU Therapie.
- Zur Abklärung der molekularen Ursache einer aufgetretenen 5-FU Toxizität.

Bei heterozygoten Mutationsträgern sollte die individuelle 5-FU Pharmakokinetik bestimmt und eventuell eine reduzierte 5-FU Dosis festgelegt werden. Bei homozygoten Trägern ist eine 5-FU Therapie kontraindiziert.

- **Wie kann eine DPYD Genanalyse angefordert werden?**

Zur Anforderung der Genanalyse reicht es, ein EDTA-Blut-Röhrchen mit dem ausgefüllten Anforderungsformular an das Labor Renner zu schicken. Eine Kühlung der Probe ist nicht notwendig. Das Ergebnis der Genanalyse wird Ihnen innerhalb weniger Tage zugestellt.

Literatur:

Lazar A, Jetter A. Pharmakogenetik in der Onkologie: 5-Fluorouracil und die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase. Dtsch Med Wochenschr. 2008;133:1501-4.

Informationsblatt TPMT Genanalyse

- **Was ist TPMT?**

Die Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) ist das hauptverantwortliche Enzym für den Abbau von Thiopurinen. Diese Medikamentengruppe, zu der unter anderem Azathioprine (AZA), 6-Mercaptopurin und Thioguanin gehören, werden seit Jahren erfolgreich zur Behandlung von malignen und rheumatischen Erkrankungen, entzündlichen Darmerkrankungen sowie zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen von Organtransplantationen eingesetzt. Die TPMT Aktivität ist in etwa 11% der Europäer reduziert, völlige TPMT Defizienz wird mit einer Häufigkeit von 1:300 gefunden. Personen mit reduzierter TPMT Aktivität haben bei Standard-Dosierungen von Thiopurin-Medikamenten ein erhöhtes Risiko für toxische Nebenwirkungen wie Myelosuppression.

- **Was sind die Ursachen für eine verminderte TPMT Aktivität?**

Ursache für die unterschiedliche TPMT Aktivität ist genetisch bedingt und heute weitgehend aufgeklärt. Die „normale“ Variante des TPMT Gens (100% Aktivität) wird als TPMT*1 bezeichnet. Die in Europa am häufigsten vorkommenden defekten Genvarianten sind TPMT*2, TPMT*3A und TPMT*3C. Die Bestimmung des TPMT Genotyps ermöglicht eine individuell optimierte Dosierung von Thiopurinen.

- **Welche Bedeutung haben die TPMT Genotypen?**

Klasse	Häufigkeit	Genotypen (Beispiele)	Bedeutung
Keine TPMT Defizienz	89%	*1*1	Volle Aktivität.
Heterozygote Defizienz	11%	*1*2, *1*3A, *1*3C	Verminderte Aktivität
Homozygote Defizienz	0,3%	*3A*3A, *3A*3C, *3A*2A	Stark verringerte Aktivität

Bei verringerter TPMT Aktivität kann durch eine entsprechend niedrigere Dosierung der Medikation das Risiko von toxischen Nebenwirkungen deutlich verbessert werden.

- **Wann sollte eine genetische TPMT Typisierung durchgeführt werden?**

Vor der Therapie mit Thiopurinen (Thioguanin, Mercaptopurin, Azathioprin)

- **Wie kann eine genetische TPMT Typisierung angefordert werden?**

Zur Anforderung einer Genanalyse reicht es, ein EDTA-Blut-Röhrchen mit dem ausgefüllten Anforderungsformular an das Labor Renner zu schicken. Eine Kühlung der Probe ist nicht notwendig. Das Ergebnis der Genanalyse wird Ihnen innerhalb weniger Tage schriftlich zugestellt.

Literatur:

Wang L, Weinshilboum R. Thiopurine S-methyltransferase pharmacogenetics: insights, challenges and future directions. *Oncogene*. 2006;25:1629–38.

Informationsblatt

Pharmakogenetik von Cumarinen VKORC1 und CYP2C9

- **Was sind Cumarine?**

Der Begriff "Cumarine" umfasst in der Medizin eine Gruppe von Substanzen mit gerinnungshemmender Wirkung. Die wichtigsten Vertreter sind Phenprocoumon (Marcoumar®), Acenocoumarol (Sintrom®) und Coumadin (Warfarin®). Cumarine wirken als Vitamin K Antagonisten und hemmen die Bildung verschiedener Gerinnungsfaktoren. Die Dosierung von Cumarinen muss unter Kontrolle des INR Gerinnungswertes individuell eingestellt werden. Durch die hohe Variabilität der individuell benötigten Cumarin-Dosis kann es leicht zu einer Über- oder Unter-Dosierung kommen, die schwere Blutungen oder Therapieresistenz als Folge haben kann.

- **Welche Aufgabe haben VKORC1 und CYP2C9?**

Die Vitamin K-Epoxid-Reduktase (VKORC1) spielt eine wichtige Rolle für den Vitamin K Stoffwechsel und ist der eigentliche Angriffspunkt von Cumarinen. Ein genetischer Polymorphismus der Nähe des VKORC1 Gens (VKORC1 -1639G>A) hat einen starken Einfluss auf die individuelle Cumarin Dosis.

Das Cytochrom CYP2C9 ist für den Abbau von Cumarinen verantwortlich. Neben der normalen Variante des CYP2C9 Gens, die als CYP2C9*1 bezeichnet wird, sind in Europa auch zwei häufige Varianten mit verringerter Aktivität bekannt (CYP2C9*2 und CYP2C9*3). Träger dieser Varianten benötigen geringere Dosen von Cumarinen, um einen therapeutisch wirksamen Spiegel aufrechtzuerhalten.

- **Welche Bedeutung haben VKORC1 und CYP2C9 Genotypen bei der Cumarin-Therapie?**

Genotyp	Häufigkeit	Cumarin Dosierung
VKORC -1639 GG	38%	Höhere Dosierung
VKORC -1639 GA	43%	Normal
VKORC -1639 AA	19%	Niedrigere Dosierung

Träger der CYP2C9 *2 oder *3 Variante haben ein erhöhtes Blutungsrisiko unter Cumarin-Therapie und benötigen oft leicht reduzierte Cumarin-Dosierungen. Die CYP2C9 Genotypen spielen aber für Phenprocoumon (Marcoumar®) eine geringere Rolle als für Coumadin (Warfarin®).

- **Mögliche Indikationen für VKORC1 und CYP2C9 Genanalysen:**

Verdacht auf Therapieresistenz bzw. Überdosierung mit Cumarin.

Optimierung der individuellen Dosierung vor einer Cumarin-Therapie.

- **Wie kann eine VKORC1 und CYP2C9 Genanalyse angefordert werden?**

Zur Anforderung einer Genanalyse reicht es, ein EDTA-Blut-Röhrchen oder ein Citrat-Blut-Röhrchen mit dem ausgefüllten Anforderungsformular an das Labor Renner zu schicken. Eine Kühlung der Probe ist nicht notwendig. Das Ergebnis der Genanalyse wird Ihnen innerhalb weniger Tage schriftlich zugestellt.

Literatur:

Oldenburg J, Watzka M, Rost S, Müller CR. VKORC1: molecular target of coumarins. J Thromb Haemost. 2007;5:1-6.

Schalekamp T, Brassé BP, Roijers JF, van Meegen E, van der Meer FJ, van Wijk EM, Egberts AC, de Boer A. VKORC1 and CYP2C9 genotypes and phenprocoumon anticoagulation status: interaction between both genotypes affects dose requirement. Clin Pharmacol Ther. 2007;81:185-93.

Informationsblatt

Pharmakogenetik von Clopidogrel (Plavix®) CYP2C19-Genotypen

- **Was ist Clopidogrel?**

Clopidogrel ist ein häufig eingesetzter Thrombozyten-Aggregationshemmer und wird zur Sekundärprävention nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) sowie nach einer perkutanen Koronarintervention (PCI) und Stent-Implantation verabreicht. Darüber hinaus ist Clopidogrel zur Vorbeugung von atherothrombotischen Ereignissen angezeigt.

- **Was ist CYP2C19?**

Clopidogrel ist ein inaktives "Prodrug", das erst nach der Einnahme über das Cytochrom CYP2C19 in seine aktive Form umgewandelt werden muss. Vom CYP2C19-Gen existieren jedoch verschiedene defekte Varianten, die eine reduzierte oder fehlende CYP2C19-Aktivität zur Folge haben. Bei erniedrigter oder fehlender CYP2C19-Aktivität kann Clopidogrel im Körper nicht oder nur verlangsamt aktiviert werden, was zu einer erhöhten Rate an kardiovaskulären Ereignissen (z.B. Schlaganfall, Herzinfarkt, Stent-Thrombose) führt.

- **Welche Bedeutung haben CYP2C19 Genotypen für die Wirkung von Clopidogrel?**

Genotypen	Kategorie	Häufigkeit	Bedeutung
*1*1	Extensive Metabolizer	71%	Kein Hinweis auf reduzierte CYP219 Aktivität
*1*2, *1*3	Intermediate Metabolizer	26%	Erniedrigte CYP2C19 Aktivität. Schlechtes Ansprechen auf Clopidogrel-Therapie.
*2*2, *2*3, *3*3	Poor metabolizer	3%	Stark erniedrigte CYP2C19 Aktivität. Schlechtes Ansprechen auf Clopidogrel-Therapie.

Für betroffene Patienten kann eine Dosisanpassung oder der Umstieg auf eine andere Medikation (z.B. Prasugrel) in Erwägung gezogen werden.

CYP2C19-Varianten, die in der europäischen Bevölkerung sehr selten (<1%) zu finden oder deren Funktionalität noch ungeklärt ist, werden vom Test nicht umfasst.

- **Wie kann eine CYP2C19 Genanalyse angefordert werden?**

Zur Anforderung einer Genanalyse reicht es, ein EDTA-Blut-Röhrchen oder ein Citrat-Blut-Röhrchen mit dem ausgefüllten Anforderungsformular an das Labor Renner zu schicken. Eine Kühlung der Probe ist nicht notwendig. Das Ergebnis der Genanalyse wird Ihnen innerhalb weniger Tage schriftlich zugestellt.

Literatur:

Roskopf D, Meyer zu Schwabedissen HE, Kroemer HK, Siegmund W. Pharmakogenomik in der Praxis. Dtsch Med Wochenschr 2010;135:133-44.

Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. JAMA. 2009;302:849-57.

Informationsblatt

Nebenwirkung von Statin-Therapie SLCO1B1

- **Was sind Statine?**

Statine sind häufig verordnete Arzneimittel zur Lipidsenkung und in der Regel gut verträglich. In seltenen Fällen treten als Nebenwirkungen Myopathien auf, die meist von einem Anstieg der Kreatinkinase begleitet werden. Im ungünstigsten Fall entwickelt sich eine Rhabdomyolyse, die über ein Nierenversagen letal enden kann.

- **Was ist SLCO1B1?**

Zur Senkung des Cholesterolspiegels müssen Statine mit Hilfe des Aufnahmetransporters SLCO1B1 (andere Bezeichnung: OATP1B1) in Leberzellen aufgenommen werden. Eine genetische Variante des SLCO1B1, bei der ein Valin an Position 174 durch Alanin ersetzt wurde, führt zu einer fast vollständigen Hemmung der Transportfunktion. Diese genetische Variante wird als SLCO1B1 V174A oder auch als SLCO1B1*5 bezeichnet.

- **Welche Bedeutung haben SLCO1B1 Genotypen für die Statin-Therapie?**

SLCO1B1 V174A Genotyp	Häufigkeit	Bedeutung
VV	70%	Kein Hinweis auf reduzierte Transportfunktion.
VA	28%	Erniedrigte SLCO1B1 Transportfunktion. Etwa 4-fach erhöhtes Risiko für Myopathien unter Statin-Therapie.
AA	2%	Stark erniedrigte SLCO1B1 Transportfunktion. Etwa 16-fach erhöhtes Risiko für Myopathien unter Statin-Therapie.

- **Mögliche Indikationen für eine SLCO1B1 Genanalysen:**

Risikoabschätzung vor Therapie mit hohen Dosen von Statinen
Abklärung von Muskelbeschwerden unter Statin-Therapie

- **Wie kann eine SLCO1B1 Genanalyse angefordert werden?**

Zur Anforderung einer Genanalyse reicht es, ein EDTA-Blut-Röhrchen oder ein Citrat-Blut-Röhrchen mit dem ausgefüllten Anforderungsformular an das Labor Renner zu schicken. Eine Kühlung der Probe ist nicht notwendig. Das Ergebnis der Genanalyse wird Ihnen innerhalb weniger Tage schriftlich zugestellt.

Literatur:

Roskopf D, Meyer zu Schwabedissen HE, Kroemer HK, Siegmund W. Pharmakogenomik in der Praxis. Dtsch Med Wochenschr 2010;135:133-44.

Niemi M. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. Clin Pharmacol Ther. 2010;87:130-3.

Informationsblatt Tamoxifen-Sensitivität (CYP2D6 poor metabolizer)

- **Was ist Tamoxifen?**

Tamoxifen gehört zur Standard-Therapie bei der Behandlung von Östrogen-Rezeptor-positiven Brustkrebskrankungen. Der Wirkstoff wird als sogenanntes "Pro-Drug" verabreicht, das erst im Körper durch eine metabolische Aktivierung in den wirksamen Metaboliten Endoxifen umgewandelt wird.

Verantwortlich für die Aktivierung von Tamoxifen ist das Enzym CYP2D6, von dem es in der Bevölkerung verschiedene Varianten mit teilweise stark unterschiedlicher Aktivität gibt. Die normale Variante mit voller Aktivität wird als CYP2D6*1 bezeichnet, häufige Varianten mit fehlender Aktivität sind *3, *4 und *6. Je nach Vorhandensein von defekten Allelen werden können die CYP2D6 Genotypen als "extensive metabolizer" (EM) oder "poor metabolizer" (PM) zusammengefasst werden.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass "poor metabolizer" (PM) schlechter auf eine Tamoxifen-Therapie ansprechen. Ein CYP2D6 Gentest ermöglicht es, die Wirkung einer Tamoxifen-Therapie besser abzuschätzen und bei Patientinnen mit reduzierter CYP2D6-Aktivität alternative Therapien wie z.B. Aromatase-Hemmer in Betracht zu ziehen.

- **Welche klinische Bedeutung haben CYP2D6 Genotypen?**

Genotypen (Beispiele)	Klasse	Häufigkeit	Bedeutung
*1*1, *1*4, *1*6	Extensive Metabolizer (EM)	~ 92%	Kein Hinweis auf stark reduzierte CYP2D6 Aktivität
*4*4, *4*6, *3*4	Poor metabolizer (PM)	~ 8%	Stark reduzierte CYP2D6 Aktivität, Schlechteres Ansprechen auf Tamoxifen-Therapie

Der Test umfasst alle wichtigen CYP2D6 Allele mit fehlender Funktion (*3, *4, *6). Allele, deren Bedeutung für die Tamoxifen-Therapie derzeit noch nicht eindeutig geklärt ist (intermediate metabolizer, ultra-rapid metabolizer) werden vom Test nicht umfasst.

- **Wie kann eine CYP2D6 Genanalyse angefordert werden?**

Zur Anforderung einer Genanalyse reicht es, ein EDTA-Blut-Röhrchen mit dem ausgefüllten Anforderungsformular an das Labor Renner zu schicken. Eine Kühlung der Probe ist nicht notwendig. Die Dauer der Analyse beträgt wenige Tage, das Ergebnis der Genanalyse wird Ihnen schriftlich zugestellt.

Literatur:

Goetz MP, Kamal A, Ames MM. Tamoxifen pharmacogenomics: the role of CYP2D6 as a predictor of drug response. Clin Pharmacol Ther. 2008;83:160-6.

Informationsblatt

MTHFR 677T und Methotrexat-Toxizität

- **Was ist Methotrexat?**

Methotrexat (MTX) ist ein Medikament, das als Antagonist der zur B-Vitamingruppe gehörenden Folsäure wirkt und zur Behandlung verschiedener entzündlicher Erkrankungen sowie in der Tumorthherapie eingesetzt wird.

Unter MTX Therapie können unerwünschte Nebenwirkungen auftreten, diese hängen von der Dosierung und der Dauer der Behandlung ab. Typische Nebenwirkungen sind Appetitlosigkeit, Übelkeit, Brechreiz, gelegentlich Durchfall und ein vorübergehender Anstieg von Leberwerten (Transaminasen).

Pharmakologisch gibt es Interaktionen mit dem Folsäure-Stoffwechsel, vor allem mit dem Enzym Methyl-Tetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR). Eine genetische Variante der MTHFR (677-T) führt zu einer verminderten Enzymaktivität, mit 60% Restaktivität in der heterozygoten Form und 35% in der homozygoten Form. Die verminderte MTHFR Aktivität hat ein höheres Risiko für Toxizitäten unter MTX Therapie zur Folge. Vor allem bei Patienten, die den homozygoten MTHFR TT Genotyp tragen, können auf MTX-Gaben verstärkt Nebenwirkungen auftreten.

Durch die Bestimmung des MTHFR-Genotyps vor einer geplanten MTX-Therapie kann eine Risikoerhöhung für eine MTX-Toxizität erkannt werden und eine individuelle Dosis-anpassung durchgeführt werden.

- **Welche Bedeutung haben die MTHFR Genotypen für die MTX-Therapie?**

MTHFR 677 CC: Kein Hinweis auf reduzierte MTHFR-Aktivität, kein Hinweis auf erhöhtes Risiko für MTX-Toxizitäten.

MTHFR 677 CT: Heterozygot für die 677-T Variante.
Leicht reduzierte MTHFR-Aktivität,
leicht erhöhtes Risiko für MTX-Toxizitäten.

MTHFR 677 TT: Homozygot für die 677-T Variante.
Reduzierte MTHFR-Aktivität,
erhöhtes Risiko für MTX-Toxizitäten.

- **Wann sollte eine Untersuchung auf MTHFR 677T durchgeführt werden?**

- Risikoabschätzung vor einer MTX-Therapie.
- Abklärung von Toxizitäten unter MTX-Therapie.

- **Wie kann eine MTHFR Genanalyse angefordert werden?**

Zur Anforderung der Genanalyse reicht es, ein EDTA-Blut-Röhrchen mit dem ausgefüllten Anforderungsformular an das Labor Renner zu schicken. Eine Kühlung der Probe ist nicht notwendig. Das Ergebnis der Genanalyse wird Ihnen innerhalb weniger Tage schriftlich zugestellt.

Literatur:

Chiusolo P, Reddicono G, Casorelli I, Laurenti L, Sorà F, Mele L, Annino L, Leone G, Sica S. Preponderance of methylenetetrahydrofolate reductase C677T homozygosity among leukemia patients intolerant to methotrexate. *Ann Oncol.* 2002;13:1915-8.

Hider SL, Bruce IN, Thomson W. The pharmacogenetics of methotrexate. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1520-4.

Informationsblatt

HLA-B27

- **Was ist HLA-B27?**

Die HLA-Klasse I-Moleküle sind Oberflächenmoleküle, welche auf fast allen Körperzellen vorhanden sind und eine wichtige Rolle bei der Infektionsabwehr und der Unterscheidung des Immunsystems zwischen "fremd und eigen" spielen. Ähnlich wie die Blutgruppen bleiben sie bei jedem Menschen das ganze Leben gleich, sind aber von Individuum zu Individuum unterschiedlich.

Eine Variante des HLA-B Gens, HLA-B27, ist in Europa in etwa 6-13% aller gesunden Menschen zu finden. HLA-B27 spielt eine große Rolle bei der Einteilung der verschiedenen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und ist bei einzelnen rheumatischen Erkrankungen gehäuft zu finden. Beispiele für die Häufigkeit des HLA-B27-Nachweises bei verschiedenen Erkrankungen aus der Gruppe der seronegativen Spondarthritis:

- M. Bechterew: ca. 95%
- M. Reiter: ca. 80%
- Psoriasis-Spondarthritis: ca. 50%
- Spondarthritis bei M. Crohn: ca. 30%.

- **Wie kann HLA-B27 nachgewiesen werden?**

HLA-B27 kann serologisch (Nachweis des HLA-B27 Moleküls mit Antikörpern) oder molekulargenetisch (DNA-Test) erfolgen. Der DNA-Test hat den Vorteil, dass keine lebensfähigen Zellen nötig sind und der Probentransport dadurch deutlich erleichtert wird.

Mögliche Test-Ergebnisse sind "HLA-B27 negativ" oder "HLA-B27 positiv". Es ist zu beachten, dass ein HLA-B27 Test eine Ergänzung zu anderen diagnostischen Methoden ist und alleine nicht ausreicht, um beispielsweise die Diagnose von M. Bechterew zu sichern oder auszuschließen.

- **Wie kann eine HLA-B27 Genanalyse angefordert werden?**

Zur Anforderung einer Genanalyse reicht es, ein EDTA-Blut-Röhrchen mit dem ausgefüllten Anforderungsformular an das Labor Renner zu schicken. Eine Kühlung der Probe ist nicht notwendig. Das Ergebnis der Genanalyse wird Ihnen schriftlich zugestellt. Die Dauer der Analyse beträgt wenige Tage.

Literatur:

Ramos M, López de Castro JA. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthritis. Tissue Antigens. 2002;60:191-205.

Suhler EB, Martin TM, Rosenbaum JT. HLA-B27-associated uveitis: overview and current perspectives. Curr Opin Ophthalmol. 2003;14:378-83.

Informationsblatt Zöliakie-Genetik (HLA-DQA1, -DQB1)

- **Was ist Zöliakie?**

Die Zöliakie, bei Erwachsenen auch Sprue genannt, ist eine der häufigsten gastrointestinalen Erkrankungen und charakterisiert durch eine lebenslange Überempfindlichkeit gegen Klebereiweiß (Gluten) der Getreidesorten Weizen, Roggen, Gerste und Hafer. Die immunologische Intoleranz gegen Gluten führt zu einer chronischen Entzündung der Dünndarmschleimhaut und einem Abbau der Zotten. Als Folge davon kann es zu Malabsorption mit Durchfall und Gewichtsverlust kommen. Neben den klassischen Krankheitsverläufen treten vor allem im Erwachsenenalter atypische Verlaufsformen auf, die sich in unklaren abdominellen Symptomen, Haut-, Gelenkbeschwerden oder migräneartigen Kopfschmerzen äußern können. Eine intestinale Symptomatik kann dabei gänzlich fehlen.

- **Welche Rolle spielen HLA-DQ Genvarianten für die Zöliakie?**

Das HLA-DQ Molekül besteht aus zwei Untereinheiten, die von den Genen HLA-DQA1 und HLA-DQB1 kodiert werden. Von diesen existieren in der Bevölkerung eine Vielzahl unterschiedlicher Allele. Fast 100% aller Zöliakie Patienten tragen bestimmte HLA-DQA1 und/oder HLA-DQB1 Moleküle, bei Fehlen dieser Varianten kann eine Zöliakie praktisch ausgeschlossen werden. Diese Moleküle sind aber auch in der Mehrzahl der Gesunden zu finden, ein positiver Nachweis bedeutet daher lediglich, dass eine Zöliakie nicht ausgeschlossen werden kann.

- **Welche klinische Bedeutung hat der Nachweis von HLA-DQ2 bzw. HLA-DQ8?**

Negativ: Keine mit Zöliakie assoziierte HLA-DQA1 bzw. -DQB1 Allele nachweisbar.
Eine Zöliakie kann mit äußerst hoher Wahrscheinlichkeit (>99%) ausgeschlossen werden.

Positiv: Positiver Nachweis von mit Zöliakie assoziierten HLA-DQA1 bzw. -DQB1 Allelen.
Eine Zöliakie kann nicht ausgeschlossen werden. Eine gesicherte Diagnose von Zöliakie erfordert aber weitere Tests (z.B. Zöliakieserologie, Duodenalbiopsie).

- **Wie kann eine HLA-DQ Genanalyse angefordert werden?**

Zur Anforderung einer Genanalyse reicht es, ein EDTA-Blut-Röhrchen mit dem ausgefüllten Anforderungsformular an das Labor Renner zu schicken. Eine Kühlung der Probe ist nicht notwendig. Das Ergebnis der Genanalyse wird Ihnen schriftlich zugestellt. Die Dauer der Analyse beträgt wenige Tage.

Literatur:

Wolters VM. Genetic Background of Celiac Disease and Its Clinical Implications. Am J Gastroenterol 2008;103:190-5.

Informationsblatt

Komplement Faktor H (CFH) und Altersbedingte Makulardegeneration (AMD)

- **Was ist die Altersbedingte Makuladegeneration (AMD)?**

Die Makula ist in der Netzhaut des Auges die Stelle des schärfsten Sehens. Bei einer AMD gehen die Sehzellen der Makula allmählich zugrunde. Schreitet die Erkrankung fort, verlieren die Patienten die Fähigkeit, in der Mitte des Sehfeldes farbig und scharf zu sehen. Das Gesichtsfeld am Rand bleibt jedoch erhalten, so dass es weiterhin möglich ist, sich im Raum zu orientieren.

- **Was ist der Komplement Faktor H?**

Der Komplement Faktor H (CFH) ist ein Bestandteil des Komplementsystem, welches als Teil des menschlichen Immunsystems die Immunantwort gegen verschiedene Krankheitserreger steuert. Eine genetische Variante von CFH, bei der an Stelle 402 ein Tyrosin (Y) durch ein Histidin (H) ausgetauscht ist, ist stark mit dem Risiko für eine AMD verbunden.

- **Welche Bedeutung haben die CFH Genotypen?**

Genotyp	Häufigkeit	Bedeutung
CFH 402 YY :	63%	Normaler Genotyp. Kein erhöhtes Risiko für AMD
CFH 402 YH :	32%	Heterozygot für die CFH 402H Variante. Risiko für AMD etwa 4-fach erhöht.
CFH 402 HH :	5%	Homozygot für die CFH 402H Variante. Risiko für AMD etwa 12-fach erhöht.

- **Wie kann eine CFH Genanalyse angefordert werden?**

Zur Anforderung einer Genanalyse reicht es, ein Blut-Röhrchen (EDTA- oder Citrat-Blut) mit dem ausgefüllten Anforderungsformular an das Labor Renner zu schicken. Eine Kühlung der Probe ist nicht notwendig. Das Ergebnis der Genanalyse wird Ihnen innerhalb weniger Tage schriftlich zugestellt.

Literatur:

Wegscheider BJ, Weger M, Renner W, Steinbrugger I, März W, Mossböck G, Temmel W, El-Shabrawi Y, Schmut O, Jahrbacher R, Haas A. Association of complement factor H Y402H gene polymorphism with different subtypes of exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114:738-42.

Thakkinstian A, Han P, McEvoy M, Smith W, Hoh J, Magnusson K, Zhang K, Attia J. Systematic review and meta-analysis of the association between complement factor H Y402H polymorphisms and age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet*. 2006;15:2784-90.

Informationsblatt

Familiäres Mittelmeerfieber

MEFV Genanalyse

- **Was ist das familiäre Mittelmeerfieber?**

Das familiäre Mittelmeerfieber ist die häufigste Form von hereditären periodischen Fieberschüben. Neben den Fieberanfällen sind des Weiterem einseitige Pleuritis, Peritonitis, Muskel- und Gelenkschmerzen charakteristische Kennzeichen. Die Häufigkeit der Anfälle variiert von einmal wöchentlich bis einmal im Jahr. Die Krankheit manifestiert sich dabei oft schon im Kindesalter. Die Erkrankung ist vor allem bei Populationen aus dem östlichen Mittelmeerraum verbreitet, in Folge der Immigration tritt das Syndrom aber vermehrt auch in Mitteleuropa auf.

- **Was ist die Ursache für das familiäre Mittelmeerfieber?**

Ursache der Erkrankung sind Mutationen im MEFV Gen (auch als Marenstrin- oder Pyrin-Gen beschrieben) auf Chromosom 16p. Bisher wurden insgesamt 29 verschiedene Mutationen entdeckt, die sich vor allem in den Exons 2, 3, 5 und 10 finden. Die von der Gensequenz abgeleitete Proteinstruktur lässt vermuten, dass das Protein als regulatorischer Transkriptionsfaktor dient, der Entzündungsherde inhibiert. Ist das Protein verändert, könnte es evtl. nicht mehr in der Lage sein, eine vermehrte Stimulation der neutrophilen Granulozyten zu unterdrücken.

- **Wie erfolgt die Diagnose des familiären Mittelmeerfiebers?**

Eine Verdachtsdiagnose stellt sich auf verschiedene klinische Kriterien (Peritonitis, Pleuritis oder isoliertes Fieber). Für eine definitive Diagnose ist die molekulargenetische Analyse des MEFV Gens sinnvoll, mit der eindeutig Mutationen in diesem Gen nachgewiesen werden können. Die molekulargenetische Analyse umfasst die Exons 2, 3, 5 und 10 des MEFV Gens und schließt die 12 häufigsten Mutationen sowie alle Polymorphismen und seltenen Mutationen in diesen Exons ein.

- **Gibt es eine Therapie für das familiäre Mittelmeerfieber?**

Die Therapie des Mittelmeerfiebers erfolgt üblicherweise in Form des Mitosehemmstoffs Colchicin. Die lebenslange Einnahme führt zu einer günstigen Beeinflussung der Fieberschübe und verhindert ganz entscheidend Komplikationen und Folgeschäden wie z. B. ein Nierenversagen infolge systemischer Amyloideinlagerungen.

- **Wie kann eine MEFV Genanalyse angefordert werden?**

Zur Anforderung der Genanalyse reicht es, ein EDTA-Blut-Röhrchen mit dem ausgefüllten Anforderungsformular an das Labor Renner zu schicken. Eine Kühlung der Probe ist nicht notwendig. Die Dauer der Genanalyse beträgt etwa 2 Wochen, das Ergebnis wird schriftlich zugestellt.

Literatur:

Yepiskoposyan L, Harutyunyan A. Population genetics of familial Mediterranean fever: a review. Eur J Hum Genet. 2007;15:911-916.

Lamprecht P, Timmann C, Ahmadi-Simab K, Gross WL. Hereditäres periodisches Fieber. Internist (Berl). 2004;45:904-11.

Einsenden von Proben

- **Wie kann ich eine Genanalyse beim Labor Renner durchführen lassen?**

Für die Durchführung einer Genanalyse reicht es, ein Blut-Röhrchen (EDTA) mit dem ausgefüllten Anforderungsblatt an das Labor Renner einzusenden. Das Ergebnis wird Ihnen innerhalb weniger Tage zugestellt.

- **Was ist beim Einsenden der Probe zu beachten?**

Checkliste: Patient(in) über geplante Genanalyse informieren
 Anforderungsblatt ausfüllen und unterschreiben
 Blutröhrchen abnehmen und beschriften
 Blutröhrchen bruchsicher verpacken

Adresse: Labor Renner
 Schaftal 50
 8044 Kainbach bei Graz



- **Muss die Probe gekühlt werden?**

Eine Kühlung der Probe ist nicht notwendig, die Probe ist über mehrere Wochen bei Raumtemperatur stabil.

- **Kann ich eine Genanalyse durchführen lassen, wenn mein(e) Patient(in) bereits therapiert wird (z.B. Lipidsenker, Antikoagulation, orale Kontrazeptiva)?**

Ja, das Ergebnis der Genanalyse wird dadurch nicht beeinflusst.

- **Ich habe keine EDTA-Röhrchen - können auch andere Röhrchen für die Genanalyse eingeschickt werden?**

Ja, statt EDTA-Röhrchen können auch Citrat-Röhrchen oder Heparin-Röhrchen verwendet werden. Bereits geronnenes Blut (Röhrchen ohne Zusatz) oder Plasma kann jedoch nicht verwendet werden.

- **Wo bekomme ich weitere Informationen zur Interpretation des Ergebnisses der Genanalyse?**

Die Entscheidung über Diagnose und Therapie obliegt dem behandelnden bzw. anfordernden Facharzt, wobei üblicherweise neben dem Ergebnis der Genanalyse auch andere Faktoren berücksichtigt werden. Das Labor Renner ist bei der Interpretation der Genanalyse natürlich gerne behilflich und stellt Ihnen bei Bedarf jederzeit weitere Informationen zur Verfügung.