


SLCO1B1

SLCO1B1	vermindert \leftarrow \Rightarrow erhöht
*1B, *2, *3/*13 (rs72559745), *3/*13 (rs56061388), *5, *9, *11	
Abgeleiteter Phänotyp	rapid/normal Transporter (Vorsicht – erhöht)
Festgestellte Variationen	*1B HET

Therapiehinweis

Auf Grund der durchgeführten Untersuchung handelt es sich bei SLCO1B1 um einen rapid/normal Transporttyp.

Beschreibung der einzelnen Mutationen


*1B-HET:

Der Genotyp des Patienten für *1B (rs2306283) lautet A/G, der Patient besitzt also in einem Allel (heterozygot) eine Mutation von A (major allele) auf G (minor allele). Die funktionelle Auswirkung dieser Mutation wurde noch nicht ausreichend klinisch getestet, scheint aber den Transport von Statinen zu erhöhen [1].

[1] Kalliokoski, A., Neuvonen, P.J. & Niemi, M. SLCO1B1 polymorphism and oral antidiabetic drugs. Basic Clin Pharmacol Toxicol 107, 775-81 (2010).

Als Referenzsequenz für die genomische DNA wurde NG_011745.1 (Genbank Number), für die mRNA (kodierend) wurde NM_006446.4 (Genbank Number) und für die Star (*) Allel Nomenklatur und Phänotypbewertung wurde die CPIC-Guideline verwendet (<https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-simvastatin-and-slco1b1/>).

CYP2B6

CYP2B6	vermindert ← ⇒ erhöht
*6, *8, *16, *28	
Abgeleiteter Phänotyp	intermediate/normal Metabolizer (Vorsicht – vermindert)
Festgestellte Variationen	*6 HET

Therapiehinweis

Der Patient ist mit größter Wahrscheinlichkeit ein CYP2B6 intermediate/normal Metabolizer. Vorsicht ist geboten bei der Verschreibung/Gabe von Medikamenten, die über CYP2B6 metabolisiert werden: A) Sollte der Patient ein Prodrug einnehmen müssen, das durch CYP2B6 aktiviert wird (siehe Pocket-Guide), kann/muss mit einer verminderten Aktivierung und damit geringeren Wirkung gerechnet werden. B) Sollte der Patient ein Medikament einnehmen müssen, das über CYP2B6 abgebaut wird (siehe Pocket-Guide), kann/muss mit einem verringerten Abbau und damit erhöhtem Blutspiegel mit daraus folgenden Nebenwirkungen gerechnet werden. Medikamentenwahl/Dosierungsanleitung siehe Tabelle 1.


Beschreibung der einzelnen Mutationen

*6-HET:

Der Genotyp des Patienten für *6 (rs3745274) lautet G/T, der Patient besitzt also in einem Allel (heterozygot) eine Mutation von G (major allele) auf T (minor allele) in Position 516 (Referenz-Sequenz siehe unten). Diese Mutation führen zu einer Reduktion der CYP2B6 Enzymaktivität.

Als Referenzsequenz für die genomische DNA wurde NG_007929.1 (Genbank Number), für die mRNA (kodierend) wurde NM_000767.4 (Genbank Number) und für die Star (*) Allel Nomenklatur wurde die nomenclature von <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2B6> verwendet. Der Phänotyp des Patienten wurde vom Genotyp abgeleitet.

CYP2C8

CYP2C8	vermindert ← ⇒ erhöht
*2, *3 (with rs10509681), *3 (with rs11572080), *4, *5, *7, *8	
Abgeleiteter Phänotyp	normal Metabolizer (Normal)
Festgestellte Variationen	Wildtyp


Therapiehinweis

Der Patient ist mit größter Wahrscheinlichkeit ein CYP2C8 normal Metabolizer. Medikamentenwahl/Dosierungsanleitung siehe Tabelle 1.

Beschreibung der einzelnen Mutationen

Alle getesteten Mutationen entsprechen dem Wildtyp. Auf Grund der durchgeführten Untersuchungen ist der Patient ein „Normal Metabolizer“.

CYP2E1

CYP2E1	<i>vermindert</i> ← ⇒ <i>erhöht</i>
*2	
Abgeleiteter Phänotyp	normal Metabolizer (Normal)
Festgestellte Variationen	Wildtyp


Therapiehinweis

Der Patient ist mit größter Wahrscheinlichkeit ein CYP2E1 normal Metabolisierer. Medikamentenwahl/Dosierungsanleitung siehe Tabelle 1.

Beschreibung der einzelnen Mutationen

Alle getesteten Mutationen entsprechen dem Wildtyp. Auf Grund der durchgeführten Untersuchungen ist der Patient ein „Normal Metabolizer“.

CYP1A2

CYP1A2	vermindert ← ⇒ erhöht
*1C, *1F, *1K, *7	
Abgeleiteter Phänotyp	rapid/normal Metabolizer (Vorsicht – erhöht)
Festgestellte Variationen	*1F HET

Therapiehinweis

Der Patient ist mit größter Wahrscheinlichkeit ein CYP1A2 rapid/normal Metabolizer. Vorsicht ist geboten bei der Verschreibung/Gabe von Medikamenten, die über CYP1A2 metabolisiert werden: A) Sollte der Patient ein Prodrug einnehmen müssen, das durch CYP1A2 aktiviert wird (siehe Pocket-Guide), kann/muss mit einer erhöhten Aktivierung und damit einem erhöhten Blutspiegel des aktivierten Wirkstoffes mit entsprechender Wirkung/Nebenwirkung gerechnet werden. B) Sollte der Patient ein Medikament einnehmen müssen, das über CYP1A2 abgebaut wird (siehe Pocket-Guide), kann/muss mit einem erhöhten Abbau und damit einem verminderten Blutspiegel mit daraus folgender geringerer Wirkung gerechnet werden. Medikamentenwahl/Dosierungsanleitung siehe Tabelle 1.

Beschreibung der einzelnen Mutationen


*1F-HET:

Der Genotyp des Patienten für *1F (rs762551) lautet C/A, der Patient besitzt also in einem Allel (heterozygot) eine Mutation von C (major allele) auf A (minor allele) in Position -163 (Promoterregion von CYP1A2; Referenz-Sequenz siehe unten). Diese Mutation führt zu einer erhöhten Transkription von CYP1A2 durch Induktoren (siehe Pocket Guide). Es wurde auch gezeigt, dass die *1F (rs762551) Mutation zu einer höheren metabolischen Aktivierung von Pro-Carcinogenen [1] führt.

[1] Wang, H. et al. CYP1A2 rs762551 polymorphism contributes to cancer susceptibility: a meta-analysis from 19 case-control studies. BMC Cancer 12, 528 (2012).

Als Referenzsequenz für die genomische DNA wurde NC_000015 (Genbank Number), für die mRNA (kodierend) wurde NM_000761.4 (Genbank Number) und für die Star (*) Allel Nomenklatur wurde NC_000015.9 verwendet. Der Phänotyp des Patienten wurde vom Genotyp abgeleitet (<https://www.pharmvar.org/gene/CYP1A2>).

UGT1A1

UGT1A1	vermindert ← ⇒ erhöht
*6, *7, *27, *29, *60	
Abgeleiteter Phänotyp	intermediate/normal Metabolizer (Vorsicht – vermindert)
Festgestellte Variationen	*60 HET

Therapiehinweis

Der Patient ist mit größter Wahrscheinlichkeit ein UGT1A1 intermediate/normal Metabolisierer. Vorsicht ist geboten bei der Verschreibung/Gabe von Medikamenten, die über UGT1A1 metabolisiert werden: A) Sollte der Patient ein Prodrug einnehmen müssen, das durch UGT1A1 aktiviert wird (siehe Pocket-Guide), kann/muss mit einer verminderten Aktivierung und damit geringeren Wirkung gerechnet werden. B) Sollte der Patient ein Medikament einnehmen müssen, das über UGT1A1 abgebaut wird (siehe Pocket-Guide), kann/muss mit einem verringerten Abbau und damit erhöhtem Blutspiegel mit daraus folgenden Nebenwirkungen gerechnet werden. Medikamentenwahl/Dosierungsanleitung siehe Tabelle 1.


Beschreibung der einzelnen Mutationen

*60-HET:

Der Genotyp des Patienten für *60 (rs4124874) lautet T/G, der Patient besitzt also in einem Allel (heterozygot) eine Mutation von T (major allele) auf G (minor allele) in Position -3279 (Promoter Region von UGT1A1; Referenz-Sequenz siehe unten). UGT1A1 mit einer *60 Mutation ist nur eingeschränkt funktionsfähig.

Als Referenzsequenz für die genomische DNA wurde NG_033238.1 (Genbank Number), für die mRNA (kodierend) wurde NM_000463.2 (Genbank Number) und für die Star (*) Allel Nomenklatur wurde die Referenz von Guillemette (Guillemette C. Pharmacogenomics of human UDP-glucuronosyltransferase enzymes. The Pharmacogenomics Journal 3:136-158 2003 or <https://www.pharmgkb.org/gene/PA134865839#tabview=tab4&subtab=33>) verwendet. Der Phänotyp des Patienten wurde vom Genotyp abgeleitet.

UGT2B15

UGT2B15	vermindert ← ⇒ erhöht
*2	
Abgeleiteter Phänotyp	normal Metabolizer (Normal)
Festgestellte Variationen	Wildtyp


Therapiehinweis

Der Patient ist mit größter Wahrscheinlichkeit ein UGT2B15 normal Metabolisierer. Medikamentenwahl/Dosierungsanleitung siehe Tabelle 1.

Beschreibung der einzelnen Mutationen

Alle getesteten Mutationen entsprechen dem Wildtyp. Auf Grund der durchgeführten Untersuchungen ist der Patient ein „Normal Metabolizer“.

NAT2

NAT2	vermindert ← ⇒ erhöht
*5, *6, *7, *11, *12, *13, *14, *19	
Abgeleiteter Phänotyp	intermediate Metabolizer (Vorsicht – stark vermindert)
Festgestellte Variationen	*6 HET, *7 HET, *13 MUT

Therapiehinweis

Der Patient ist mit größter Wahrscheinlichkeit ein NAT2 intermediate Metabolisierer. Vorsicht ist geboten bei der Verschreibung/Gabe von Medikamenten, die über NAT2 metabolisiert werden: A) Sollte der Patient ein Prodrug einnehmen müssen, das durch NAT2 aktiviert wird (siehe Pocket-Guide), kann/muss mit einer verminderten Aktivierung und damit geringeren Wirkung gerechnet werden. B) Sollte der Patient ein Medikament einnehmen müssen, das über NAT2 abgebaut wird (siehe Pocket-Guide), kann/muss mit einem verringerten Abbau und damit erhöhtem Blutspiegel mit daraus folgenden Nebenwirkungen gerechnet werden. Medikamentenwahl/Dosierungsanleitung siehe Tabelle 1.

Beschreibung der einzelnen Mutationen

*6-HET:

Der Genotyp des Patienten für *6 (rs1799930) lautet G/A, der Patient besitzt also in einem Allel (heterozygot) eine Mutation von G (major allele) auf A (minor allele) in Position 590 (Referenz-Sequenz siehe unten). Daraus resultiert eine eingeschränkte Funktion von NAT2 (langsamer Acetylierer).

*7-HET:

Der Genotyp des Patienten für *7 (rs1799931) lautet G/A, der Patient besitzt also in einem Allel (heterozygot) eine Mutation von G (major allele) auf A (minor allele) in Position 857 (Referenz-Sequenz siehe unten). Daraus resultiert eine eingeschränkte Funktion von NAT2 (langsamer Acetylierer).

*13-MUT:

Die *13 Mutation (rs1041983) hat keine funktionelle Relevanz und dient nur der Haplotypen Bestimmung.

Als Referenzsequenz für die genomische DNA wurde X14672 (Genbank Number) verwendet. Für die Star (*) Allel Nomenklatur siehe (http://nat.mbg.duth.gr/Human%20NAT2%20alleles_2013.htm). Der Phänotyp des Patienten wurde vom Genotyp abgeleitet (http://nat.mbg.duth.gr/Human%20NAT2%20alleles_2013.htm).

Zusatzinformationen:

Weiterführende Informationen können auf der PharmGenetix Website www.pharmgenetix.com eingesehen werden. Diese Website enthält zusätzliche Informationen über Blocker und Aktivator von Enzymen und Transportern und mögliche alternative Medikamentenwahlen. Bitte beachten Sie, dass diese Informationsquellen unbeabsichtigte Fehler enthalten können, nicht vollständig sein müssen und nur als allgemeine Information für Gesundheitsexperten angesehen werden können. Sie entheben den verschreibenden Arzt/Ärztin daher nicht seiner Sorgfaltspflicht und Verschreibungsverantwortung. Jede medikamentöse Verschreibung bedarf einer gründlichen und gewissenhaften Wahl und einer entsprechenden Beobachtung des Patienten nach Gabe des Medikaments. Bitte kontaktieren Sie PharmGenetix (+43-501050-500; für die USA-Ostküste: ET + 6 Stunden) für weitere Informationen zu den pharmakogenetischen Tests.

Falls der Patient eine heterologe Bluttransfusion, allogene Zellen (Organe) oder eine Knochenmarkstransplantation bekommen hat, kann seine Blutprobe Spender-DNA enthalten. Dies kann zu einer Verfälschung des tatsächlichen Genotyps/Phänotyps führen. Die Blutprobe eines Patienten, der eine Bluttransfusion bekommen hat, zeigt erst nach etwa 6 Monaten wieder jene des Empfängers. Bei Patienten mit einer allogenen Transplantation (Gewebe, Knochenmark usw.) sollte für die pharmakogenetische Testung eine Blutprobe vor der Transplantation herangezogen werden. Bei Patienten mit einer Lebertransplantation zeigt die Analyse des Blutes nicht den korrekten, auf die Leber bezogenen, pharmakogenetischen Status des Patienten.

Der Phänotyp kann durch seltene/sehr seltene DNA-Varianten, die unbekannt sind oder nicht getestet wurden und/oder zu einem Allel-Drop-out führen können, verfälscht werden. Wenn das pharmakogenetische Testresultat nicht mit dem beobachteten klinischen Bild des Patienten übereinstimmt, kontaktieren Sie bitte PharmGenetix für eine weiterführende Beratung/Testung.

Lifestyle und Pharmakogenetik:

Bestimmte Nahrungsmittel sind in der Lage die Funktion von Enzymen/Transportern zu beeinflussen: z.B. Grapefruit blockiert CYP3A4/5; Sprosskohl, stark Gegrilltes und Rauchen aktivieren CYP1A2, Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Pocket-Guide von PharmGenetix.

Methode:

Für die oben angeführten Analysen wurden folgende Methoden, einzeln oder in Kombination, verwendet:

- Quantitative PCR,
- Endpunkt PCR,
- Endpunkt XL-PCR,
- digitale PCR,
- Sanger-Sequenzierung
- NGS

Quantitative PCR (qPCR) misst nur die angeführten SNPs und nicht alle bekannten und unbekannt SNPs im entsprechenden Gen. Bei der umfangreichen Analyse von CYP2D6 (comprehensive CYP2D6 cascade) werden alle möglichen SNPs erfasst. Die Liste der getesteten SNPs wird kontinuierlich nach dem Stand der Forschung erweitert. Der vom Genotyp abgeleitete Phänotyp muss mit dem tatsächlichen Phänotyp nicht unbedingt übereinstimmen, da epigenetische Phänomene und diätetische Komponenten diesen verändern können. In seltenen Fällen kann ein abgeleiteter "Normal Metabolizer" einem "Intermediate", "Poor" oder "Ultra-rapid Metabolizer" entsprechen. Für die Isolation der genomischen DNA (gDNA) aus Vollblut wurden automatisierte und standardisierte Methoden verwendet.