



## **Parameter-Katalog Humangenetik**

**2024**



Labor Renner  
Univ.-Doz. Prof. Dr. Wilfried Renner  
Schaftal 50, 8044 Kainbach bei Graz  
Tel +43 (0) 664 124 2483  
Fax +43 (0) 316 231123 7030  
[www.labor-renner.at](http://www.labor-renner.at) , [office@labor-renner.at](mailto:office@labor-renner.at)

**Impressum:**

Labor Renner - Univ.-Doz. Prof. Dr. Wilfried Renner  
Schaftal 50, 8044 Kainbach bei Graz  
Tel.: +43 (0) 664 1242483  
Fax: +43 (0) 316 231123 7030

office@labor-renner.at  
www.labor-renner.at

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) und der Österreichischen Gesellschaft für Labormedizin und Klinische Chemie (ÖGLMKC).

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.

## Inhaltsverzeichnis

Einsenden von Proben	.....	4
Gerinnungsstörungen:	F5 R534Q (Faktor V Leiden) .....	5
	F2 20210G>A (Prothrombin-Mutation) .....	6
	F13A1 V34L (Faktor XIII) .....	7
	FGG 10034C>T (Fibrinogen gamma) .....	8
	PAI1 4G/5G .....	9
	MTHFR 677C>T (Hyperhomocysteinämie) .....	10
Stoffwechselerkrankungen:	HFE H63D, C282Y (Hered. Hämochromatose) .....	11
	LCT -13910T>C (Laktose-Intoleranz) .....	12
	ALDOB 149, 174, 334 (Hered. Fruktoseintoleranz) .....	13
	SERPINA1 M/S/Z-Typ (α1-Antitrypsinmangel) .....	14
	PNPLA3 (Stratifikation bei Lebererkrankungen) ...	15
	ATP7B H1069Q (Mb. Wilson) .....	16
Lipidstoffwechsel:	APOB R3500Q .....	17
	APOE Typisierung .....	18
Pharmakogenetik:	DPYD (5-Fluoro-Uracil) .....	19
	TPMT (Thiopurine) .....	20
	VKORC1 (Cumarin Sensitivität) .....	21
	CYP2C9 (Siponimod, Ibuprofen ...) .....	22
	CYP2C19 (Clopidogrel, Mavacamten ...) .....	23
	SLCO1B1 (Statine) .....	24
	CYP2D6 (Tamoxifen, Codein ...) .....	25
	UGT1A1 (Irinotecan, Mb. Meulengracht) .....	26
Autoimmunerkrankungen:	HLA-B27 .....	27
	HLA-DQA1, HLA-DQB1 (Zöliakie) .....	28
Diverse:	CFH (Altersbedingte Makuladegeneration) .....	29
	Fam. Mittelmeerfieber (MEFV) .....	30
Genetischer Vaterschaftstest:	.....	31

## Einsenden von Proben

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

Für die Durchführung einer Genanalyse reicht es, ein kleines 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 bruchsticher 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.

## Informationsblatt

# F5 R534Q (Faktor V Leiden)

- Hintergrund**

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).

- Bedeutung der Faktor V Leiden Genotypen**

Genotyp	Häufigkeit	Bedeutung
F5 <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">RR</span> :	93%	Wildtyp (normaler Genotyp). Kein erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen
F5 <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">RQ</span> :	7%	Heterozygot für Faktor V Leiden Etwa 7-mal höheres Risiko für eine tiefe venöse Thrombose. 10-15% der heterozygoten Träger von Faktor V Leiden entwickeln in ihrem Leben eine Thrombose. Bei gleichzeitiger oraler Kontrazeption erhöht sich das Risiko auf das 40-fache.
F5 <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">QQ</span> :	0,1%	Homozygot für Faktor V Leiden. Etwa 80-fach erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen. 70-80% der homozygoten Faktor V Leiden Träger entwickeln in ihrem Leben eine Thrombose. Bei gleichzeitiger oraler Kontrazeption erhöht sich das Risiko auf das >200-fache.

- Mögliche Indikationen für eine Untersuchung auf Faktor V Leiden:**

- 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.

- 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 et al. 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.

Segal JB et al. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review. *JAMA.* 2009;301:2472-85.

## Informationsblatt

# F2 20210G>A (Prothrombin-Mutation)

- Hintergrund**

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.

- Bedeutung der F2 20210G>A Genotypen**

Genotyp	Häufigkeit	Bedeutung
F2 20210 <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">GG</span> :	97%	Wildtyp (normaler Genotyp). Kein erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen
F2 20210 <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">GA</span> :	3%	Heterozygot für Prothrombin 20210A. 3-fach erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen..
F2 20210 <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">AA</span> :	0,01%	Homozygot für Prothrombin 20210A. Etwa 20-fach erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen..

- Mögliche Indikationen für eine Untersuchung auf Prothrombin 20210A:**

- 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.

- 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 et al. 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.

Segal JB et al. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review. *JAMA.* 2009;301:2472-85.

## Informationsblatt

# F13A1 V34L (Faktor XIII)

- Hintergrund:**

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.

- Bedeutung der F13A1 Genotypen:**

Genotyp	Häufigkeit	Bedeutung
F13A1 <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">VV</span> :	53%	Wildtyp (normaler Genotyp). Ohne klinische Bedeutung.
F13A1 <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">VL</span> :	39%	Heterozygot für F13A1 34L. Ohne klinische Bedeutung..
F13A1 <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">LL</span> :	8%	Homozygot für F13A1 34L. Etwa 30% niedrigeres Risiko für venöse Thrombosen, Herzinfarkt oder Schlaganfall.

- Mögliche Indikationen für eine Untersuchung F13A1 V34L:**

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

- Wie kann eine F13A1 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 et al. 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 et al. The V34L polymorphism of factor XIII and peripheral arterial disease. *Int Angiol.* 2002;21:53-7.

Weger M et al. Role of factor XIII Val34Leu polymorphism in retinal artery occlusion. *Stroke.* 2001;32:2759-61.

## Informationsblatt

# FGG 10034C>T (Fibrinogen gamma)

- **Hintergrund:**

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.

- **Bedeutung der FGG 10034C>T Genotypen:**

Genotyp	Häufigkeit	Bedeutung
FGG 10034 <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">CC</span> :	60%	Wildtyp (normaler Genotyp). Kein erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen
FGG 10034 <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">CT</span> :	35%	Heterozygot für die FGG Mutation. Risiko für venöse Thrombosen etwa um 30% erhöht.
FGG 10034 <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">TT</span> :	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 et al. The fibrinogen gamma (FGG) 10034C>T polymorphism is associated with venous thrombosis. *Thromb Res.* 2007;121:33-6.

Uitte de Willige S et al. 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

# PAI1 (Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1)

- **Was ist der PAI1 4G/5G Polymorphismus?**

Die Hauptfunktion des Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 (PAI1) besteht in der Hemmung des gewebsspezifischen Plasminogen-Aktivators. Eine erhöhte PAI1-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.

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

- **Bedeutung der PAI1 4G/5G Genotypen:**

Genotyp	Häufigkeit	Bedeutung
PAI1 <b>4G/4G</b> :	30%	Dieser Genotyp kann ein Hinweis auf erhöhte PAI1 Spiegel sein.
PAI1 <b>4G/5G</b> :	50%	Dieser Genotyp kann ein Hinweis auf schwach erhöhte PAI1 Spiegel sein.
PAI1 <b>5G/5G</b> :	20%	Kein Hinweis auf erhöhte PAI-1 Spiegel.

- **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 677C>T (Hyperhomocysteinämie)

- Hintergrund:**

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.

- Bedeutung der MTHFR Genotypen:**

Genotyp	Häufigkeit	Bedeutung
MTHFR 677 <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">CC</span> :	41%	Kein 677T Allel nachweisbar. Keine relevante Funktionseinschränkung der MTHFR.
MTHFR 677 <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">CT</span> :	47%	Heterozygot für 677T. Keine relevante Funktionseinschränkung der MTHFR.
MTHFR 677 <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">TT</span> :	12%	Homozygot für 677T Reduzierte Aktivität der MTHFR. Der Effekt dieses Genotyps tritt vor allem bei gleichzeitigem Folsäure-Mangel auf.

- Mögliche Indikationen für eine MTHFR Genanalyse:**

- Abklärung 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.

Zarembka E et al. The Implication of a Polymorphism in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene in Homocysteine Metabolism and Related Civilisation Diseases. Int J Mol Sci. 2023;25:193.

## Informationsblatt

# HFE H63D, C282Y (Hered. Hämochromatose)

- Hintergrund;**

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.

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.

- Bedeutung der HFE Genotypen:**

Genotyp	Häufigkeit	Bedeutung
HFE 282 <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">YY</span> :	1:700	Etwa 80 - 90% der Patienten mit hereditärer Hämochromatose sind homozygote Träger der HFE 282Y Variante. Die Penetranz ist aber unvollständig, d.h. nicht alle Träger dieses Genotyps werden in ihrem Leben an Hämochromatose erkranken.
HFE 63 <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">HD</span> HFE 282 <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">CY</span> :	1:170	Compound heterozygot. Etwa 4 – 5% der Patienten mit hereditärer Hämochromatose sind kombiniert heterozygot für HFE 63 und 282. Die Penetranz ist gering, da nur 1-2 % der kombiniert heterozygoten Personen an Hämochromatose erkranken. Der Nachweis dieses Genotyps bei symptomatischen Patienten gilt als Bestätigung einer hered. Hämochromatose, wenn eine sekundäre Hämochromatose ausgeschlossen werden kann.

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

- Mögliche Indikationen für eine HFE Genanalyse:**

- Personen mit erhöhter Transferrin-Sättigung und/oder erhöhten Ferritinwerten
- Verwandte ersten Grades von Personen mit 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 -13910T>C (Laktose Intoleranz)

- **Hintergrund:**

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.

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.

- **Bedeutung der LCT Genotypen:**

Genotyp	Häufigkeit	Bedeutung
LCT -13910 <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">TT</span> :	40%	Negativ. Kein Hinweis auf genetische Laktose-Intoleranz.
LCT -13910 <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">TC</span> :	45%	Negativ (heterozygoter Genotyp). Kein Hinweis auf genetische Laktose-Intoleranz.
LCT -13910 <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">CC</span> :	15%	Positiv. Genetische Anlage für Laktose-Intoleranz.

- **Mögliche Indikationen für eine LCT Genanalyse:**

- Verdacht auf Laktose Intoleranz (schlechte Verträglichkeit von Milchprodukten).
- Lang anhaltende Verdauungsstörungen unbekannter Ursache.

- **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 et al. 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.

Anguita-Ruiz A et al. Genetics of Lactose Intolerance: An Updated Review and Online Interactive World Maps of Phenotype and Genotype Frequencies. Nutrients. 2020;12:2689.

## Informationsblatt

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

- **Hintergrund;**

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.

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.

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.

- **Genetischer Test auf hereditäre Fruktose-Intoleranz:**

Der Test umfasst die Mutationen ALDOB A149P, A174D und N334K. Mit diesem Test werden etwa 87% aller ALDOB Mutationen in Europa erfasst.

Seltene Mutationen werden nicht erfasst, ein negatives Ergebnis kann daher eine hereditäre Fruktose-Intoleranz nicht mit 100% Sicherheit ausschließen.

- **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 innerhalb weniger Tage schriftlich zugestellt.

### 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 SERPINA1 M/S/Z-Typ (Alpha-1-Antitrypsinmangel)

- Hintergrund:**

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.

Hauptursache des AAT-Mangels sind zwei Mutationen im SERPINA1 Gen. Die wichtigste Mutation wird als Z-Allel (E366K) bezeichnet und führt zu deutlich verringerten AAT-Spiegeln. Eine zweite Mutation, die als S-Allel (E288V) 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.

Die wichtigste therapeutische und prophylaktische Maßnahme bei nachgewiesenem AAT-Mangel 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.

- Bedeutung der SERPINA1 Genotypen:**

Genotyp	Häufigkeit	Bedeutung
<b>MM</b> , <b>MS</b> , <b>SS</b> :	96%	Kein Z-Allel vorhanden. Normale oder nur geringfügig erniedrigte AAT Spiegel.
<b>MZ</b> , <b>SZ</b> :	4%	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.
<b>ZZ</b> :	1:2500	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.

- 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

# PNPLA3 I148M (Lebererkrankungen)

- **Hintergrund:**

PNPLA3 ist das Gen für Adiponutrin, welches vor allem in Fett- und Leberzellen zu finden ist. Adiponutrin scheint eine Rolle beim Stoffwechsel und der Speicherung von Fett zu spielen, seine genaue Funktion ist jedoch noch ungeklärt.

Das PNPLA3 Gen liegt auf dem Chromosom 2 und trägt einen häufigen Polymorphismus, bei dem ein Isoleucin an Aminosäureposition 148 durch ein Methionin ersetzt ist (p.I148M, atC > atG, rs738409). Die Bestimmung dieser genetischen Variante ist ein wichtiges Hilfsmittel für die Risikoabschätzung bei PatientInnen mit alkoholischer oder nicht-alkoholischen Fettleber.

- **Bedeutung der PNPLA3 Genotypen:**

Genotyp	Häufigkeit	Bedeutung
II	53%	Normaler Genotyp ("Wildtyp").
IM	38%	Heterozygot für die 148-M-Variante. Erhöhtes Risiko für die Entstehung und Progression von Fettleber bzw. Leberzirrhose.
MM	9%	Homozygot für die 148-M-Variante. Deutlich erhöhtes Risiko für die Entstehung und Progression von Fettleber bzw. Leberzirrhose.

- **Wie kann eine PNPLA3 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:**

Stickel F, et al. PNPLA3 genetic variation in alcoholic steatosis and liver disease progression. Hepatobiliary Surg Nutr. 2015;4:152-60.



## Informationsblatt

# ATP7B H1069Q Mutation (Morbus Wilson)

- Hintergrund:**

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.

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.

- Bedeutung der ATP7B Genotypen:**

Genotyp	Häufigkeit	Bedeutung
ATP7B 1069 <b>HH</b> :	>99%	Keine ATP7B H1069Q Mutation nachweisbar.
ATP7B 1069 <b>HQ</b> :	1:500	Heterozygot für die H1069Q Mutation.
ATP7B 1069 <b>QQ</b> :	sehr selten	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 R3500Q

- **Hintergrund:**

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 Glutaminsäure (Q) statt eines Arginins (R), diese defekte Variante wird als ApoB-100 3500Q bezeichnet. Träger eines APOB Defekts haben ein stark erhöhtes Risiko für eine Hypercholesterinämie. Die klinischen Konsequenzen sind sehr ähnlich 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.

- **Bedeutung der APOB Genotypen:**

Genotyp	Häufigkeit	Bedeutung
APOB <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">RR</span> :	>99%	"Normales" ApoB-100 (keine 3500Q Mutation)
APOB <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">RQ</span> :	1:500	Heterozygote ApoB-100 3500Q Mutation
APOB <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">QQ</span> :	sehr selten	Homozygote ApoB-100 3500Q Mutation

- **Mögliche Indikationen für eine Untersuchung auf APOB R3500Q:**

- Gestörter Fettstoffwechsel (Hyperlipidämie), Verdacht auf familiäre Hypercholesterinämie
- Familiäre Häufung von arteriellen Gefäßkrankheiten (z.B. Herzinfarkt, Schlaganfall, oder PAVK).
- Erstgradige Verwandte von Personen mit nachgewiesenem ApoB-100 Defekt (Familien-Screening).

- **Wie kann eine APOB R3500Q 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 Typisierung

- **Hintergrund:**

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.

Träger eines  $\epsilon 4$  Allels haben ein mäßig erhöhtes Risiko für Atherosklerose sowie ein erhöhtes Risiko für Hypercholesterinämie. Weiters ist bei diesen Personen das Alzheimer-Risiko 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.

- **Bedeutung der APOE Genotypen:**

Genotyp	Häufigkeit	Bedeutung
APOE <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">33</span> :	59%	"Normale" Variante
APOE <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">34</span> :	23%	Träger eines $\epsilon 4$ Allels haben ein mäßig erhöhtes Risiko für Atherosklerose sowie ein erhöhtes Risiko für Hypercholesterinämie. Weiters ist bei diesen Personen das Alzheimer-Risiko erhöht.
APOE <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">44</span> :	2%	
APOE <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">23</span> :	12%	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.
APOE <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">24</span> :	2%	
APOE <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">22</span> :	1%	

- **Mögliche Indikationen für eine APOE-Typisierung:**

Gestörter Fettstoffwechsel, familiäre Häufung von arteriellen Gefäßkrankheiten (z.B. Herzinfarkt, Schlaganfall, oder PAVK), oder eine familiäre Häufung von Mb. 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

# DPYD (5-FU-Toxizität)

- **Hintergrund:**

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.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) empfiehlt, alle Patienten vor einer Therapie 5-FU, Capecitabin und Tegafur auf einen DPD-Mangel zu testen. Der genetische Test soll die vier häufigsten, genetischen DPYD-Varianten (\*2A, I560S, D949V, HapB3) umfassen. Auf Basis der Genotypen kann ein Aktivitäts-Score abgeleitet werden und eine eventuelle Dosis-Reduzierung erfolgen.

- **Bedeutung der DPYD Genotypen:**

Bei Personen mit DPYD-Mutationen ist je nach abgeleitetem Aktivitäts-Score eine Dosis-Reduzierung notwendig. Nähere Ausführungen dazu können dem Positionspapier der DGHO und ÖGH (Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) -Testung vor Einsatz von 5-Fluorouracil, Capecitabin und Tegafur, Juni 2020) entnommen werden.

Bei Personen ohne DPYD-Mutationen (Aktivitäts-Score 2) ist keine Dosis-Reduzierung notwendig.

- **Mögliche Indikationen für einen DPYD-Genestest:**

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

- **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:

Amstutz U et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. Clin Pharmacol Ther 103:210-216, 2018.

Innocenti F et al. All You Need to Know About DPYD Genetic Testing for Patients Treated With Fluorouracil and Capecitabine: A Practitioner-Friendly Guide. JCO Oncol Pract. 2020;16:793-798.

## Informationsblatt TPMT Genanalyse

- Hintergrund**

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.

Die 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.

- Bedeutung der TPMT Genotypen:**

Genotypen (Beispiele)	Häufigkeit	Bedeutung
*1*1	89%	Keine Hinweis auf reduzierte TPMT-Aktivität.
*1*2, *1*3A, *1*3C	11%	Verminderte TPMT-Aktivität (Heterozygote Defizienz).
*3A*3A, *3A*3C, *3A*2	0,3%	Stark verminderte TPMT-Aktivität (Homozygote Defizienz).

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

- Mögliche Indikationen für einen TPMT-Genetest:**

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

# VKORC1

## Pharmakogenetik von Cumarinen

- Hintergrund:**

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.

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.

- Bedeutung der VKORC1 Genotypen:**

Genotyp	Häufigkeit	Cumarin Dosierung
VKORC1 -1639 GG:	38%	Höhere Dosierung
VKORC1 -1639 GA:	43%	Normal
VKORC1 -1639 AA:	19%	Niedrigere Dosierung

- Mögliche Indikationen für eine VKORC1 Genanalyse:**

Verdacht auf Therapieresistenz bzw. Überdosierung mit Cumarin.  
Optimierung der individuellen Dosierung vor einer Cumarin-Therapie.

- Wie kann eine VKORC1 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

# CYP2C9 Pharmakogenetik

- Hintergrund:**

CYP2C9 gehört zur Gruppe der Cytochrome P450 und ist ein körpereigenes Enzym, das für den Stoffwechsel von verschiedenen Arzneimitteln von Bedeutung ist. Wichtige Substrate von CYP2C9 sind z.B. Ibuprofen, Diclofenac, Siponimod, Cumarinderivate oder Phenytoin.

Varianten im CYP2C9-Gen sind mit einer verminderten Enzymaktivität assoziiert, wobei das Vorliegen der Allele CYP2C9\*2 und CYP2C9\*3 die häufigste genetische Ursache für eine Enzymdefizienz darstellt. In der kaukasischen Bevölkerung liegt die Häufigkeit von "intermediate metabolizer" (heterozygote Defizienz) bei etwa 30%, die von "poor metabolizer" (homozygote Defizienz) bei etwa 4%. Je nach Medikament kann eine Anpassung der Dosis oder der Umstieg auf ein alternatives Medikament indiziert sein.

- Bedeutung der CYP2C9 Genotypen:**

Genotypen	Häufigkeit	Bedeutung
*1*1:	66%	Kein Hinweis auf reduzierte CYP2C9 Aktivität ("normal metabolizer")
*1*2, *1*3:	30%	Reduzierte CYP2C9 Aktivität (heterozygote Defizienz, "intermediate metabolizer")
*2*2, *2*3, *3*3:	4%	Stark erniedrigte CYP2C9 Aktivität (homozygote Defizienz, "poor metabolizer").

CYP2C9-Varianten, die in der europäischen Bevölkerung sehr selten (<1%) sind oder deren Funktionalität noch ungeklärt ist, werden vom Test nicht umfasst.

- Wie kann eine 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:**

Díaz-Villamarín X, et al. Pharmacogenetics of siponimod: A systematic review. *Biomed Pharmacother.* 2022;153:113536.

Sanguhl K, et al.. *PharmVar GeneFocus: CYP2C9.* *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110:662-676.

## Informationsblatt CYP2C19 Pharmakogenetik

- Hintergrund:**

Das Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19) ist ein Enzym, das am Stoffwechsel verschiedener Medikamente beteiligt ist. Zu den klinisch relevanten Substraten gehören unter anderem Clopidogrel, Mavacamten sowie verschiedene Antidepressiva und Protonenpumpeninhibitoren.

Verschiedene genetische Varianten von CYP2C19 können zu einer reduzierten Enzymaktivität (intermediate metabolizer, poor metabolizer) oder erhöhten Enzymaktivität führen. Je nach Medikament kann dadurch z.B. die Aktivierung (z.B. Clopidogrel) oder der Abbau (z.B. Mavacamten) beeinflusst werden, was eine Dosisanpassung oder den Umstieg auf ein anderes Medikament notwendig machen kann.

- Bedeutung der CYP2C19 Genotypen:**

Genotypen (Beispiele)	Häufigkeit:	Bedeutung:
*17*17:	5%	Stark erhöhte CYP2C19 Aktivität ("Ultrarapid metabolizer")
*1*17:	27%	Erhöhte CYP2C19 Aktivität ("rapid metabolizer")
*1*1:	41%	<b>"Normal metabolizer"</b>
*1*2, *1*3, *2*17:	25%	Erniedrigte CYP2C19 Aktivität. (heterozygote Defizienz, "intermediate metabolizer")
*2*2, *2*3, *3*3:	2%	Stark erniedrigte CYP2C19 Aktivität (homozygote Defizienz, "poor metabolizer").

CYP2C19-Varianten, die in der europäischen Bevölkerung sehr selten (<1%) sind 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:**

Castrichini M, et al. Pharmacogenetics of Antiplatelet Therapy. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2023;63:211-229.

Botton MR, et al. PharmVar GeneFocus: CYP2C19. Clin Pharmacol Ther. 2021;109:352-366.

## Informationsblatt

### SLCO1B1

### Nebenwirkung von Statin-Therapie

- **Hintergrund:**

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.

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.

- **Bedeutung der SLCO1B1 Genotypen:**

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 Genanalyse:**

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:**

Kee PS et al. Pharmacogenetics of Statin-Induced Myotoxicity. Front Genet. 2020;11:575678.

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



## Informationsblatt CYP2D6 Pharmakogenetik

- **Hintergrund:**

CYP2D6 ist ein Enzym, das eine entscheidende Rolle im Metabolismus vieler Medikamente spielt. In der Bevölkerung sind verschiedene Varianten mit teilweise stark unterschiedlicher Aktivität verbreitet. Die normale Variante mit voller Aktivität wird als CYP2D6\*1 bezeichnet, häufige Varianten mit fehlender oder reduzierter Aktivität sind z.B. \*3, \*4, \*6 und \*9. Je nach Vorhandensein von dieser Varianten können die CYP2D6 Genotypen in verschiedene Stoffwechsel-Klassen (normal, intermediate, poor) zusammengefasst werden.

Zu den von CYP2D6 metabolisierten Medikamenten gehören u.a. Antidepressiva (Fluoxetin, Paroxetin, Venlafaxin), Schmerzmittel (Codein, Tramadol), Antipsychotika (Risperidon, Aripiprazol), Betablocker (Metoprolol, Carvedilol), Tamoxifen, Antiarrhythmika (Flecainid, Propafenon) und Antiemetika (Ondansetron).

- **Bedeutung der SLCO1B1 Genotypen:**

Genotypen (Beispiele)	Klasse	Bedeutung
*1*1, *1*9:	Normal metabolizer	Kein Hinweis auf relevante Reduzierung der CYP2D6 Aktivität (Aktivitäts-Score 1,25 - 2,25)
*1*4, *1*4:	Intermediate metabolizer	Reduzierte CYP2D6 Aktivität (Aktivitäts-Score 0,25 – 1,0)
*4*4, *3*4:	Poor metabolizer	Keine relevante CYP2D6 Aktivität (Aktivitäts-Score 0)

- **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:**

Caudle KE et al. Standardizing CYP2D6 Genotype to Phenotype Translation: Consensus Recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. Clin Transl Sci. 2020;13:116-124.

## Informationsblatt UGT1A1\*28 Irinotecan-Toxizität

- Hintergrund:**

Irinotecan (Campto) wird als Chemotherapeutikum vor allem zur Behandlung von kolorektalen Tumoren und dem kleinzelligen Lungenkarzinom eingesetzt. Irinotecan muss dafür in der Leber in seinen aktiven Metabolit, SN-38, umgewandelt werden.

Das Enzym UDP-Glucuronosyltransferase (UGT1A1) ist verantwortlich für den Abbau von Irinotecan in eine wasserlösliche Zwischenstufe, die dann über die Niere ausgeschieden werden kann. Eine Variante des UGT1A1-Gens, UGT1A1\*28, führt zu einer geringeren Enzymaktivität und damit zu einem verzögerten Abbau von Irinotecan. Träger der UGT1A1\*28 Variante haben unter Irinotecan-Therapie ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen wie Neutropenie oder Diarrhoe.

Die UGT1A1\*28 Variante ist auch mit dem Vorliegen des Gilbert-Syndrom (Mb. Meulengracht) assoziiert. Das Gilbert-Syndrom ist durch erhöhte Bilirubinwerte im Serum gekennzeichnet, gilt aber als harmlos und erfordert keine Therapie.

- Bedeutung der UGT1A1 Genotypen:**

Genotyp	Klasse	Häufigkeit	Bedeutung
*1*1	Keine *28 Variante nachweisbar	43%	Kein Hinweis auf erhöhtes Risiko für Irinotecan-Nebenwirkungen.
*1*28	Heterozygot für UGT1A1*28	45%	Leicht erhöhtes Risiko für Irinotecan-Nebenwirkungen
*28*28	Homozygot für UGT1A1*28	12%	Erhöhtes Risiko für Irinotecan-Nebenwirkungen

- Mögliche Indikationen für eine UGT1A1 Genanalyse:**

Die Food and Drug Administration (FDA) empfiehlt in ihren Richtlinien die Bestimmung des UGT1A1-Genotyps vor Beginn einer Therapie mit Irinotecan und eine geringere Anfangsdosierung des Wirkstoffes bei Patienten dem homozygoten \*28\*28 Genotyp.

Bei Verdacht auf Morbus Meulengracht kann ebenfalls die Bestimmung des UGT1A1 Genotyps indiziert sein.

- Wie kann eine UGT1A1 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:**

Hulshof EC et al. Dutch pharmacogenetics working group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between UGT1A1 and irinotecan. Eur J Hum Genet. 2023;31:982-987.

## Informationsblatt

### HLA-B27

- **Hintergrund:**

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:**

Pathanapitoon K et al. Clinical Spectrum of HLA-B27-associated Ocular Inflammation. Ocul Immunol Inflamm. 2017;25:569-576.

Bowness P. HLA-B27. Annu Rev Immunol. 2015;33:29-48.

## Informationsblatt HLA-DQA1, HLA-DQB1 Zöliakie-Genetik

- **Hintergrund:**

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.

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 ein HLA-DQ2 und/oder ein HLA-DQ8 Molekül, 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-DQ Allele (DQ2 oder DQ8) nachweisbar.  
Eine Zöliakie kann mit äußerst hoher Wahrscheinlichkeit (>99%) ausgeschlossen werden.

Positiv: Positiver Nachweis von HLA-DQ2 und/oder HLA-DQ8.  
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:**

Espino L et al. The HLA complex and coeliac disease. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2021;358:47-83.

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 <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">YY</span> :	63%	Normaler Genotyp. Kein erhöhtes Risiko für AMD
CFH 402 <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">YH</span> :	32%	Heterozygot für die CFH 402H Variante. Risiko für AMD etwa 4-fach erhöht.
CFH 402 <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">HH</span> :	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 weiteren 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 Marenostri- oder Pysin-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.

## Genetischer Vaterschafts-Test

Durch einen Vergleich von bestimmten DNA-Merkmalen kann eine mögliche Vaterschaft genetisch untersucht werden. Bei dem angebotenen Vaterschafts-Test handelt es sich um eine privat veranlasste Untersuchung. Das Ergebnis ist nicht gerichtsverwertbar, da es keinen Identitätsnachweis der beteiligten Personen beinhaltet. Da sich das Ergebnis unserer Analyse (Vater/Nicht-Vater) von dem eines staatlich beauftragten Gutachtens im Ergebnis nicht unterscheidet, können Sie bei uns seriös und vor allem preiswert die Vaterschaft bestimmen lassen.

- **Methode**

Jeder Mensch verfügt über zwei vollständige Kopien der genetischen Informationen, je eine von der Mutter und vom Vater. An zahlreichen Stellen variiert die genetische Information von Mensch zu Mensch. Insbesondere gibt es Positionen in der DNA, an denen eine bestimmte DNA-Sequenz mehrere Male wiederholt ist. Die Anzahl der Wiederholungen ist für jeden Mensch verschieden.

Untersucht man daher die Anzahl der Wiederholungen für eine genügend hohe Anzahl solcher Merkmalspositionen für den vermeintlichen Vater und das Kind, so erhält man entweder an allen Positionen mindestens eine Übereinstimmung - dann liegt mit extrem hoher Wahrscheinlichkeit eine Vaterschaft vor - oder es gibt Unterschiede - dann liegt keine Vaterschaft vor.

Eine statistische Analyse mit moderner Software berechnet dann die exakte Wahrscheinlichkeit einer Vaterschaft aus den ermittelten Daten. Die möglichen Ergebnisse sind:

"VATERSCHAFT PRAKTISCH ERWIESEN" mit der Angabe des Wahrscheinlichkeitswertes für Ihre Vaterschaft. Wir garantieren Ihnen hier einen Wert von >99,9 %, meist liegt er weit darüber.

"VATERSCHAFT AUSGESCHLOSSEN" Eine Nicht-Verwandschaft mit dem Kind wird immer an mindestens 2 Markersystemen geprüft.

- **Andere Verwandtschafts-Tests**

Neben den Vaterschafts-Tests bieten wir auch andere Verwandtschaftsuntersuchungen an, z.B. Geschwistertests (Halbgeschwister oder Vollgeschwister) oder Großeltern/Enkel-Untersuchungen. Bitte kontaktieren sie uns vorab, wir beraten Sie gerne über die Möglichkeiten von erweiterten Verwandtschafts-Tests.

- **Proben Entnahme**

Ein kostenloses Abnahme-Set können Sie bei uns bestellen:

Email: [office@labor-renner.at](mailto:office@labor-renner.at), Tel.: +43 (0) 664 124 2483, Fax: +43 (0) 316 231123-7030.

Das Abnahme-Set besteht aus speziellen Stäbchen, mit denen Schleimhautzellen aus der Mundhöhle entnommen werden können. Eine Anleitung zur Probenabnahme und ein Auftragsformular werden mitgeliefert.

- **Einsenden der Proben**

Die Proben können mit dem mitgelieferten Rücksende-Kuvert an das Labor Renner eingesendet werden. Die Dauer der Analyse beträgt etwa 2 Wochen.

