

# UGT1A1

## Bepaling

Varianten: \*28 (TA7-repeat)

## Klinische informatie

Uridine glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) is betrokken bij de glucuronidering van geneesmiddelen, waaronder de actieve metaboliet van irinotecan, SN38. Er zijn diverse genetische polymorfismen gevonden, waarbij de UGT1A1\*28 variant geassocieerd is met een verminderde activiteit (ongeveer 70% lager). In de promoterregio van UGT1A1 wordt normaal een TA6-repeat gevonden. Echter, TA5, TA7 en TA8-repeats komen ook voor. Hoe langer de repeat, hoe lager de enzymatische activiteit. Deze groep patiënten heeft een hogere kans op ernstige neutropenie bij gebruik van standaarddoseringen irinotecan. Dit genetisch polymorfisme is tevens verantwoordelijk voor de ziekte van Gilbert (hoge bilirubine concentraties als gevolg van verminderde afbraak bilirubine door UGT1A1).

## Betrokken geneesmiddelen (o.a.)

Irinotecan

## Methode

Analyse (LightCycler) op \*28 (TA7-repeat)

## Materiaal

EDTA-bloed (4 mL). Opslag in koelkast (max. 5 dagen), verzenden kan bij kamertemperatuur. DNA isolatie ook mogelijk uit wangslimvlies. DNA wangslimvliesafname kit wordt op verzoek (aangekruist op aanvraagformulier) verstuurd naar adres van patiënt.

## Uitkomst van de test

Metabolisme	Allel combinatie
Normaal	(UGT1A1*1/*1)
Intermediair	(UGT1A1*1/*28)
Traag	(UGT1A1*28/*28)

## Referentiewaarden

Kaukasische bevolking: 10-15% traag metabolisme

UGT1A1*28	TA6/TA6	TA6/TA7	TA7/TA7
Caucasiërs	34%	55%	11%
Afrikanen *	26%	37%	19%
Aziaten	70%	28%	2%

\* 2% TA5/TA6, 4% TA5/TA7, 4% TA6/TA8, 6% TA7/TA8 en 2% TA8/TA8

## Interpretatie en consequenties voor therapie

Kans op toxiciteit voor normale metaboliseerders is 10%, voor intermediaire metaboliseerders 12.5% en trage metaboliseerders 50%. Bij trage metaboliseerders dient een lagere startdosering irinotecan overwogen te worden. Intermediaire metaboliseerders worden op een normale standaarddosering gestart.

(Bron: KNMP-Kennisbank, geraadpleegd 01-04-2020)

## Gevoeligheid en beperkingen

Afwijkend metabolisme als gevolg van zeldzamere DNA varianten kan niet 100% worden uitgesloten.

## Bepalingsfrequentie

Wekelijks.

## Literatuur

1. Ramchandani RP et al. The role of SN-38 exposure, UGT1A1\*28 polymorphism, and baseline bilirubin level in predicting severe irinotecan toxicity. J Clin Pharmacol 2007; 47:78-86.
2. Beutler E, Gelbart T, Demina A. 1998 Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? PNAS 95, 8170-8174.