

Frau
Dr. med. Erika Musterfrau
Paul-Ehrlich-Straße 23
72076 Tübingen

Patient	Mustermann, Max
Geschlecht	männlich
Patienten-ID	XXXXX
Probeneingang	01.01.1975
Material	EDTA-Blut
Befunddatum	XX.XX.XXXX

Befund molekulargenetische Diagnostik – Mustermann, Max (*01.01.1975)

Auftrag Vorsorge-Panel (Modul 01 - Modul 09)

Sehr geehrte Frau Dr. Musterfrau,

vielen Dank für die Anforderung einer molekulargenetischen Diagnostik.

ERGEBNISÜBERSICHT

Tumorerkrankungen (Modul 01)	Unauffällig
Herz- und Gefäßerkrankungen (Modul 02)	Unauffällig
Thrombosen und Gerinnungsstörungen (Modul 03)	Nachweis einer Variante im Gen F5
Eisen- und Kupferspeicherkrankheiten (Modul 04)	Unauffällig
Hypercholesterinämie (Modul 05)	Unauffällig
Glaukom (Modul 06)	Unauffällig
Maligne Hyperthermie (Modul 07)	Unauffällig
Pharmakogenetik (Modul 08)	Individuelle Wirkstoffhinweise
Diabetes (Modul 09)	Unauffällig

Mit Ausnahme der im Folgenden berichteten Variante konnte mit den von uns angewandten Methoden in keinem der übrigen Gene eine als pathogen oder wahrscheinlich pathogen eingestufte Variante nachgewiesen werden.

ERGEBNIS

- **Nachweis einer pathogenen Variante im Gen *F5*, die ein bekannter Risikofaktor für venöse Thromboembolien ist.**

Gen	Variante	Zygotie	Erbgang	MAF (%)	Bewertung
<i>F5</i>	c.1601G>A; p.Arg534Gln	het.	AD, AR	2,96	pathogen

Informationen zur Interpretation der Tabelle:

AD: Einzelne (heterozygote) Varianten in einem Gen können nur dann allein ursächlich für einen Phänotyp sein, wenn die assoziierte Erkrankung dem **autosomal dominanten** Erbgang folgt.

AR: Einzelne (heterozygote) Varianten in einem Gen können nicht allein ursächlich für einen Phänotyp sein, wenn die assoziierte Erkrankung dem **autosomal rezessiven** Erbgang folgt. Um ursächlich für den Phänotyp zu sein, sind im selben Gen mindestens zwei Varianten auf unterschiedlichen Allelen notwendig.

XL: X-chromosomal Erbgang

MAF: Die **minor allele frequency** gibt Auskunft über die Seltenheit einer Variante in der Bevölkerung. Tendenziell gilt, je seltener eine Variante auftritt, desto wahrscheinlicher ist sie pathogen und umgekehrt. Hierbei müssen die Prävalenz und der Erbgang der jeweiligen Erkrankung berücksichtigt werden.

Bewertung: Gelistet sind entsprechend der aktuellen Datenlage als pathogen oder wahrscheinlich pathogen eingestufte Varianten. **Prinzipiell können bei dieser Untersuchung Varianten nachgewiesen werden, die derzeit nicht eindeutig mit einer Erkrankung assoziiert sind. Eine Neubewertung der Ergebnisse kann gerne angefordert werden.**

INTERPRETATION

F5, c.1601G>A; p.Arg534Gln (het.), NM_000130.4, rs6025:

OMIM / Referenz	Phänotyp	Erbgang
227400	angeborener Faktor V-Mangel	AR
188055	Thrombophilie durch APC (aktiviertes Protein C)-Resistenz / Faktor-V-Leiden Thrombophilie	AD

Das Gen ***F5*** kodiert für den Faktor V, der ein essentieller Cofaktor bei der Blutgerinnung ist. Aktivierter Faktor V (Va) ist ein Cofaktor des aktivierten Faktor X (Xa) und ist an der Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin im Rahmen der Blutgerinnungskaskade beteiligt (GeneCards®). Pathogene Faktor V-Varianten können zu einer Resistenz gegenüber dessen Inhibitor, dem aktivierenden Protein C (APC) führen, die mit einer gesteigerten Aktivität der Gerinnungskaskade und dadurch mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) einhergeht, die sich am häufigsten als tiefe Beinvenenthrombosen (DVT) manifestieren (GeneReviews®: "Factor V Leiden Thrombophilia", Kujovich, 2010, PMID: 20301542).

Bei der bei Ihrem Ratsuchenden im heterozygoten Zustand nachgewiesenen ***F5*-Variante c.1601G>A; p.Arg534Gln** (auch als Faktor V-Leiden-Variante bekannt; in der Literatur auch als p.Arg506Gln bezeichnet) handelt es sich um den häufigsten Risikofaktor für venöse Thromboembolien. Die Häufigkeit in der europäischen Bevölkerung beträgt etwa 2,96 % (GnomAD). Der klinische Ausprägungsgrad der Faktor-V-Leiden Thrombophilie ist sehr variabel. So entwickeln viele heterozygote oder homozygote Anlageträger niemals eine Thrombose, einige haben jedoch wiederholt auftretende Thrombosen. Das relative Risiko für eine tiefe Venenthrombose ist bei heterozygoten, erwachsenen Trägern der Faktor V-Leiden-Variante drei- bis achtfach erhöht und kann durch zusätzliche prothrombotisch wirkende genetische Faktoren und/oder durch weitere Faktoren wie zunehmendes Alter, Schwangerschaft, Einnahme von oralen Kontrazeptiva („Pille“), längere Immobilisierung (z.B. bei/nach Operationen und Flugreisen), Rauchen, Flüssigkeitsmangel und Übergewicht zusätzlich ansteigen.

Nach aktuellem Kenntnisstand stellt die bei Ihrem Ratsuchenden im heterozygoten Zustand nachgewiesene Variante im Gen *F5* einen Risikofaktor für venöse Thromboembolien dar.

Varianten in nicht untersuchten Bereichen der analysierten kernkodierten Gene (z.B. Introns, untranslatierte Regionen (UTRs), Promotor oder Enhancer), in Bereichen mit multiplen Kopien hoher Sequenzhomologie, Repeat-Expansionen sowie Kopienzahlveränderungen einzelner Exons oder eines gesamten Gens können nicht sicher erfasst und somit nicht ausgeschlossen werden. Des Weiteren können Mosaik mit geringem Frequenzanteil nicht sicher erfasst und somit ebenfalls nicht ausgeschlossen werden. Varianten mit sehr niedrigem Heteroplasmiegrad, sowie Deletionen oder Duplikationen in der mtDNA können mit der von uns angewandten Methode nicht detektiert werden. Der Heteroplasmiegrad von Veränderungen in der mtDNA kann zwischen verschiedenen Geweben stark variieren (Wallace & Chalkia 2013; PMID: 24186072). Aus diesem Grund können pathogene Varianten in der DNA aus Leukozyten nicht nachweisbar sein, während sie in anderen Geweben krankheitsursächlich sein können. Varianten, die gemäß aktueller Datenlage als benigne, wahrscheinlich benigne oder als Varianten unklarer Signifikanz eingestuft werden, sind nicht aufgeführt.

Obwohl unwahrscheinlich, ist es außerdem möglich, dass sich aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse die Einschätzung der Pathogenität von Varianten zu einem späteren Zeitpunkt verändern könnte.

HUMANGENETISCHE RELEVANZ

Der Ratsuchende ist heterozygoter Träger einer pathogenen Variante im Gen **F5**, die auch für Verwandte relevant sein kann.

Wir weisen darauf hin, dass formalgenetisch jede Variante mit einer Wahrscheinlichkeit von jeweils 50 % weitervererbt werden kann.

EMPFEHLUNG

Wir empfehlen, dass sich der Ratsuchende im Rahmen einer genetischen Beratung vorstellt, um die Konsequenzen für den Ratsuchenden selbst und Familienangehörige ausführlich zu besprechen.

Aufgrund der nachgewiesenen pathogenen Variante im Gen **F5**, welche mit einem erhöhten Thromboserisiko einhergeht, empfehlen wir grundsätzlich auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr und Bewegung, regelmäßige sportliche Betätigung und die Vermeidung von Übergewicht zu achten. In Risikosituationen (z.B. lange Immobilisierung) sollten entsprechende prophylaktische Maßnahmen mit einem Internisten abgestimmt werden. Medikamentöse Maßnahmen zur Senkung des Thromboserisikos sollten gegebenenfalls unter Berücksichtigung des Stoffwechsels antithrombotischer Mittel (siehe pharmakogenetisches Ergebnis) mit einem Internisten/Hämatologen abgestimmt werden.

PHARMAKOGENETIK

Die Pharmakogenetik befasst sich mit der Untersuchung von häufigen Varianten in Genen, die bei der Wirkung von Arzneimitteln eine Rolle spielen. Die untersuchten Gene kodieren Enzyme des Medikamentenstoffwechsels, Medikamenten-Transportproteine und -Zielproteine, sowie Proteine, welche die Immunreaktion, u.a. auch auf Medikamente beeinflussen. Das Wissen um die pharmakogenetischen relevanten Veränderungen (PGx-Profil) lässt sich mit einem unterschiedlichen Ansprechen und/oder Verträglichkeit einer Vielzahl von Medikamenten assoziieren und ermöglicht somit eine individualisierte Behandlung. Die gelisteten Wirkstoffe stellen eine Momentaufnahme dar, Empfehlungen können sich verändern und/oder neue Wirkstoffe können hinzukommen oder wegfallen.

Derzeit gibt es zwei große Konsortien, die Richtlinien zu pharmakogenetisch relevanten Varianten herausgeben, DPWG (Dutch Pharmacogenetics Working Group) und CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium). Sofern die Konsortien unterschiedliche Einschätzungen zum Genotyp Ihres Ratsuchenden veröffentlicht haben, geben wir die Informationen getrennt an.

PGx Profil - pharmakogenetisch relevante Varianten

Genotyp	Konsortium	Auswirkungen auf den Medikamenten-Stoffwechsel
<i>ABCG2 421CC</i>	SONOGEN	normale Medikamenten-Wirksamkeit
<i>CACNA1S WT/WT</i>	SONOGEN	Normales Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen
<i>CYP2B6*1/*5</i>	SONOGEN	normaler Metabolismus
<i>CYP2C19*1/*2</i>	CPIC	langsamer Metabolismus
<i>CYP2C9*1/*1</i>	SONOGEN	normaler Metabolismus
<i>CYP2D6*1/*4A</i>	SONOGEN	langsamer Metabolismus
<i>CYP3A4*1/*1</i>	SONOGEN	normaler Metabolismus
<i>CYP3A5*3*3</i>	SONOGEN	normaler Metabolismus
<i>CYP4F2*1/*1</i>	SONOGEN	normaler Metabolismus
<i>DPYD*1/*1</i>	SONOGEN	normaler Metabolismus
<i>G6PD B</i>	CPIC	normaler Metabolismus
<i>HLA-A*02:01/*03:01</i>	SONOGEN	Normales Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen
<i>HLA-B*07:02/*27:05</i>	SONOGEN	Normales Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen
<i>IFNL3 rs12979860-CT</i>	CPIC	niedrige Medikamenten-abhängige Ansprechrate
<i>MT-RNR1 WT</i>	SONOGEN	Normales Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen
<i>NUDT15*1/*1</i>	CPIC	Normales Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen
<i>POR*28/*28</i>	SONOGEN	schneller Metabolismus
<i>RYR1 WT/WT</i>	SONOGEN	Normales Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen
<i>SLCO1B1*1a/*1a</i>	CPIC	normale Medikamenten-Wirksamkeit
<i>TPMT*1/*1</i>	CPIC	normaler Metabolismus
<i>UGT1A1*1/*1</i>	CPIC	normaler Metabolismus
<i>VKORC1-1639GG</i>	SONOGEN	normale Medikamenten-Wirksamkeit

Information zur Interpretation der Tabelle: Eine genetisch veränderte Aktivität von Leberenzymen kann eine verlangsamte oder beschleunigte Medikamentenverstoffwechslung (Metabolismus) bewirken. Ein beschleunigter Metabolismus kann zu einem unzureichenden Therapieansprechen bei einer Standarddosierung führen. Bei eingenommenen „Prodrugs“, bei denen der aktive Wirkstoff erst durch die Verstoffwechslung im Organismus entsteht, könnte es aufgrund eines hohen Medikamentenspiegels zu Nebenwirkungen kommen. Ein verlangsamter Metabolismus kann zu einem erhöhten Medikamentenspiegel führen, der zu Unverträglichkeiten oder einer Intoxikation führen kann. Bei eingenommenen „Prodrugs“, bei denen der aktive Wirkstoff erst durch die Verstoffwechslung im Organismus entsteht, könnte der therapeutische Effekt ausbleiben.

Die genetischen Faktoren Ihres Ratsuchenden können sich auf die Wirksamkeit oder Verträglichkeit von Arzneimitteln auswirken. Wir führen hier nur Empfehlungen auf, die eine klinische Relevanz aufweisen sowie auf gesicherten Daten beruhen:

Wirkstoff	relevante Gene	Empfehlung
Acenocoumarol	CYP2C9 CYP4F2 VKORC1	<ul style="list-style-type: none"> • Standard Erhaltungsdosis von 3-3,9 mg/Tag (21-27 mg/Woche). • Erwägen Sie eine höhere Anfangsdosis an Tag 1 und 2 (bis zu 5 mg/Tag). • Beachten Sie, dass andere Faktoren, wie klinische/demografische Faktoren, Medikamenteninteraktionen oder andere Gene die benötigte Acenocoumarol-Dosis beeinflussen können.
Amitriptylin	CYP2C19 CYP2D6	<ul style="list-style-type: none"> • Hoch dosiert (z.B. Depression): Erwägen Sie eine Reduzierung der empfohlenen Anfangsdosis um 25%. Verwenden Sie TDM zur Dosisanpassung. • Niedrig dosiert (z.B. neuropathischer Schmerz): Beginnen Sie die Therapie mit der empfohlenen Anfangsdosis, aber überwachen Sie engmaschig auf Nebenwirkungen
Aripiprazol	CYP2D6	<ul style="list-style-type: none"> • Folgen Sie der Dosierungsempfehlung der Fachinformation. • Achten Sie auf erhöhte Plasmakonzentrationen und ein erhöhtes Risiko von UAWs.
Atomoxetin Hydrochlorid	CYP2D6	<ul style="list-style-type: none"> • Beginnen Sie mit 40 mg/Tag. Wenn nach 2 Wochen kein klinisches Ansprechen und keine unerwünschten Nebenwirkungen vorliegen, erwägen Sie eine Dosiserhöhung auf 80 mg/Tag um sich einer Plasmakonzentration von 400 ng/ml zu nähern
Citalopram	CYP2C19	<ul style="list-style-type: none"> • Überschreiten Sie nicht folgende Tagesdosen: 30 mg als Tabletten oder 22 mg als Tropfen für Erwachsene bis 65 Jahre und 15 mg als Tabletten oder 10 mg als Tropfen für ältere Patienten.
Clomipramin	CYP2C19 CYP2D6	<ul style="list-style-type: none"> • Hoch dosiert (z.B. Depression): Erwägen Sie eine Reduzierung der empfohlenen Anfangsdosis um 25%. Verwenden Sie TDM zur Dosisanpassung. • Niedrig dosiert (z.B. neuropathischer Schmerz): Beginnen Sie die Therapie mit der empfohlenen Anfangsdosis, aber überwachen Sie engmaschig auf Nebenwirkungen.
Clopidogrel	CYP2C19	<ul style="list-style-type: none"> • Wählen Sie eine Alternative (z.B. Prasugrel, Ticagrelor), wenn keine Kontraindikation besteht.
Codein	CYP2D6	<ul style="list-style-type: none"> • Folgen Sie der Empfehlung der Fachinformation für die Dosierung auf Basis von Alter oder Gewicht. • Achtung vor reduzierter Wirksamkeit. • Bei Nicht-Anprechen, erwägen Sie alternative Analgetika wie Morphin oder ein Nicht-Tramadol.
Desipramin	CYP2D6	<ul style="list-style-type: none"> • Hoch dosiert (z.B. Depression): Erwägen Sie eine Reduzierung der empfohlenen Anfangsdosis um 25%. Verwenden Sie TDM zur Dosisanpassung. • Niedrig dosiert (z.B. neuropathischer Schmerz): Beginnen Sie die Therapie mit der empfohlenen Anfangsdosis, aber überwachen Sie engmaschig auf Nebenwirkungen.
Dexlansoprazol	CYP2C19	<ul style="list-style-type: none"> • Beginnen Sie mit der Standard Tagesdosis. • Erwägen Sie eine 50%ige Reduzierung der Tagesdosis bei chronischer Therapie (>12 Wochen) und nach Erreichen der Wirksamkeit.

		<ul style="list-style-type: none"> Überwachung der anhaltenden Wirksamkeit.
Doxepin	CYP2C19 CYP2D6	<ul style="list-style-type: none"> Hoch dosiert (z.B. Depression): Erwägen Sie eine Reduzierung der empfohlenen Anfangsdosis um 25%. Verwenden Sie TDM zur Dosisanpassung. Niedrig dosiert (z.B. neuropathischer Schmerz): Beginnen Sie die Therapie mit der empfohlenen Anfangsdosis, aber überwachen Sie engmaschig auf Nebenwirkungen.
Escitalopram Oxalat	CYP2C19	<ul style="list-style-type: none"> Überschreiten Sie nicht 75% der maximalen Tagesdosis: 15 mg für Erwachsene bis 65 Jahre und 7,5 mg für ältere Patienten.
Flecainid	CYP2D6	<ul style="list-style-type: none"> Verwenden Sie 75% der Standarddosis, führen Sie ein EKG durch und überwachen Sie die Plasmakonzentration.
Iloperidone	CYP2D6	<ul style="list-style-type: none"> Achten Sie auf eine erhöhte Exposition von Iloperidon.
Imipramin	CYP2C19 CYP2D6	<ul style="list-style-type: none"> Hoch dosiert (z.B. Depression): Erwägen Sie eine Reduzierung der empfohlenen Anfangsdosis um 25%. Verwenden Sie TDM zur Dosisanpassung. Niedrig dosiert (z.B. neuropathischer Schmerz): Beginnen Sie die Therapie mit der empfohlenen Anfangsdosis und überwachen Sie engmaschig auf Nebenwirkungen.
Lansoprazol	CYP2C19	<ul style="list-style-type: none"> Beginnen Sie mit der Standard Tagesdosis. Erwägen Sie eine 50%ige Reduzierung der Tagesdosis bei chronischer Therapie (>12 Wochen) und nach Erreichen der Wirksamkeit. Überwachung der anhaltenden Wirksamkeit.
Metoprolol	CYP2D6	<ul style="list-style-type: none"> Wenn eine allmähliche Senkung der Herzfrequenz erwünscht ist, oder im Falle einer symptomatischen Bradykardie: Erhöhen Sie die Dosis in kleineren Schritten und/oder verschreiben Sie nicht mehr als 50% der Standarddosis. Andere Indikationen: Standarddosis verwenden.
Nortriptylin	CYP2D6	<ul style="list-style-type: none"> Hoch dosiert (z.B. Depression): Erwägen Sie eine Reduzierung der empfohlenen Anfangsdosis um 25-40%. Verwenden Sie TDM zur Dosisanpassung. Niedrig dosiert (z.B. neuropathischer Schmerz): Beginnen Sie die Therapie mit der empfohlenen Anfangsdosis und überwachen Sie engmaschig auf Nebenwirkungen.
Omeprazol	CYP2C19	<ul style="list-style-type: none"> Beginnen Sie mit der Standard Tagesdosis. Erwägen Sie eine 50%ige Reduzierung der Tagesdosis bei chronischer Therapie (>12 Wochen) und nach Erreichen der Wirksamkeit. Überwachung der anhaltenden Wirksamkeit.
Pantoprazol	CYP2C19	<ul style="list-style-type: none"> Beginnen Sie mit der Standard Tagesdosis. Erwägen Sie eine 50%ige Reduzierung der Tagesdosis bei chronischer Therapie (>12 Wochen) und nach Erreichen der Wirksamkeit. Überwachung der anhaltenden Wirksamkeit.
Peginterferon Alfa-2a	IFNL3	<ul style="list-style-type: none"> Niedrige Ansprechrate bei Erstbehandlung. Ca. 60%ige Wahrscheinlichkeit für ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)

nach 24–48 Behandlungswochen. Prüfen Sie die Auswirkungen sorgfältig ehe Sie mit Therapiekombinationen, die PEG-Interferon-alfa und Ribavarin beinhalten, beginnen.

Peginterferon Alfa-2b	<i>IFNL3</i>	<ul style="list-style-type: none">• Niedrige Ansprechrate bei Erstbehandlung.• Ca. 60%ige Wahrscheinlichkeit für ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) nach 24–48 Behandlungswochen. Prüfen Sie die Auswirkungen sorgfältig ehe Sie mit Therapiekombinationen, die PEG-Interferon-alfa und Ribavarin beinhalten, beginnen.
Pimozide	<i>CYP2D6</i>	<ul style="list-style-type: none">• Verwenden Sie 80% der Standard Maximaldosis und überschreiten Sie nicht 16 mg/Tag.
Propafenon	<i>CYP2D6</i>	<ul style="list-style-type: none">• Passen Sie die Dosis mithilfe TDM an, führen Sie ein EKG durch und achten Sie auf Nebenwirkungen oder• Verabreichen Sie ein Alternativmedikament (z.B. Sotalol, Disopyramid, Chinidin, Amiodaron).
Ribavirin	<i>IFNL3</i>	<ul style="list-style-type: none">• Niedrige Ansprechrate bei Erstbehandlung.• Ca. 30-60%ige Wahrscheinlichkeit für ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) nach 24–48 Behandlungswochen. Prüfen Sie die Auswirkungen sorgfältig ehe Sie mit Therapiekombinationen, die PEG-Interferon-alfa und Ribavarin beinhalten, beginnen.
Tamoxifen	<i>CYP2D6</i>	<ul style="list-style-type: none">• Erwägen Sie eine alternative Hormontherapie wie Aromatasehemmer für postmenopausale Frauen oder Aromatasehemmer plus Unterdrückung der Eierstockfunktion bei prämenopausalen Frauen.• Wenn die Verwendung von Aromatasehemmern kontraindiziert ist, erwägen Sie die Anwendung einer höheren Tamoxifen-Dosis (40 mg/Tag).• Vermeiden Sie die gleichzeitige Anwendung von CYP2D6-Inhibitoren (schwach bis stark).
Tetrabenazin	<i>CYP2D6</i>	<ul style="list-style-type: none">• Folgen Sie der Dosierungsempfehlung der Fachinformation.
Thioridazine	<i>CYP2D6</i>	<ul style="list-style-type: none">• Wählen Sie ein alternatives Medikament, da Thioridazin kontraindiziert ist.
Tramadol	<i>CYP2D6</i>	<ul style="list-style-type: none">• Achtung vor reduzierter Wirksamkeit (Symptome unzureichender Schmerzlinderung).• Erwägen Sie eine Dosiserhöhung.• Ist die Wirkung noch immer unzureichend, wählen Sie ein Alternativmedikament – nicht Oxycodon oder Codein.
Trimipramin	<i>CYP2C19</i> <i>CYP2D6</i>	<ul style="list-style-type: none">• Hoch dosiert (z.B. Depression): Erwägen Sie eine Reduzierung der empfohlenen Anfangsdosis um 25%. Verwenden Sie TDM zur Dosisanpassung.• Niedrig dosiert (z.B. neuropathischer Schmerz): Beginnen Sie die Therapie mit der empfohlenen Anfangsdosis, aber überwachen Sie engmaschig auf Nebenwirkungen.
Venlafaxin	<i>CYP2D6</i>	<ul style="list-style-type: none">• Vermeiden Sie Venlafaxin oder• Reduzieren Sie die Dosis wenn Nebenwirkungen auftreten und überwachen Sie die Wirkung und Nebenwirkungen oder überprüfen Sie die Plasmakonzentrationen von Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin.

Voriconazol	CYP2C19	<ul style="list-style-type: none"> Überwachen Sie die Plasmakonzentration. Achten Sie auf ein erhöhtes Risiko von UAWs.
Warfarin	CYP2C9 CYP4F2 VKORC1	<ul style="list-style-type: none"> Berechnen Sie die Dosis mithilfe eines Warfarin-Dosieralgorithmus (z.B. http://www.warfarindosing.org) oder Verabreichen Sie die empfohlene Warfarin-Erhaltungsdosis: 4,6-6,8 mg/Tag (32-47,5 mg/Woche). Erwägen Sie eine höhere Anfangsdosis (bis zu 9 mg an Tag 1 und 2).
Zuclopenthixol	CYP2D6	<ul style="list-style-type: none"> Verwenden Sie 75% der Standarddosis.

PHARMAKOGENETISCHE EMPFEHLUNG

Sollte Ihrem Ratsuchenden einer der oben genannten Wirkstoffe verschrieben werden, sollte er bezüglich seiner genetischen Disposition Rücksprache mit dem behandelnden Arzt halten. Eine individuelle Arzneimitteltherapie sollte unter Berücksichtigung der genetischen Disposition sowie von Alter, Ernährungsgewohnheiten, gesundheitlicher Verfassung, Umwelteinflüssen und begleitenden therapeutischen Maßnahmen (Medikamentenwechselwirkungen) erfolgen. **Dosisanpassungen bei der Einnahme eines Arzneimittels sollten ausschließlich in Absprache mit dem behandelnden Arzt erfolgen.**

Für jede genetische Diagnostik wird eine genetische Beratung empfohlen. Bei einer prädiktiven genetischen Untersuchung ist eine genetische Beratung anzubieten.

Befund erstellt von: Wissenschaftler 1

Geprüft durch: Wissenschaftler 2

Mit freundlichen Grüßen

Dr. med. Dr. rer. nat. Saskia Biskup
Dr. med. Friedmar Kreuz, M.A.

Fachärztin/Facharzt für Humangenetik

ERGÄNZENDE INFORMATIONEN

Untersuchte Gene Die im Rahmen dieser Untersuchung angeforderten Module 01-09 beinhalten folgende Gene:

Modul 01: APC, ATM, AXIN2, BAP1, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDC73, CDH1, CDKN2A, CHEK2, DICER1, EPCAM, FH, FLCN, KIT, MEN1, MET, MLH1, MSH2, MSH6, NF1, NF2, PALB2, PDGFRA, PMS2, POLD1, POLE, PTCH1, PTEN, RAD51C, RAD51D, RB1, RET, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, STK11, TME127, TP53, TSC1, TSC2, VHL, WT1 (Tumorerkrankungen)

Modul 02: ACTA2, ACTC1, ACVRL1, ALPK3, BAG3, BMPR2, CALM1, CALM2, CALM3, CASQ2, COL3A1, DES, DSC2, DSG2, DSP, EMD, ENG, FBN1, FHL1, FLNC, GDF2, JUP, KCNH2, KCNK3, KCNQ1, LAMP2, LMNA, LOX, MYBPC3, MYH11, MYH7, MYL2, MYL3, MYLK, PKP2, PLN, PRKAG2, PRKG1, RBM20, RYR2, SCN5A, SMAD3, SMAD9, TBX4, TECRL, TGFB2, TGFB1, TGFB2, TME43, TNNC1, TNNT2, TPM1,

TTN, TTR (Herz- und Gefäßerkrankungen)

Modul 03: ADAMTS13, F10, F11, F12, F13A1, F13B, F2, F5, F7, F8 (komplexe intronische Rearrangements nicht beinhaltet), **F9, GF11B, GP1BA, GP1BB, GP6, GP9, HRG, ITGA2B, ITGB3, LMAN1, MCFD2, NBEAL2, PROC, PROS1, SERPINC1, SERPIND1, SERPINF2, VWF** (Thrombosen und Gerinnungsstörungen)

Modul 04: ATP7B, CP, GLRX5, HAMP, HFE, HJV, SLC40A1, TFR2 (Eisen- und Kupferspeicherkrankheiten)

Modul 05: APOB, LDLR, LDLRAP1, PCSK9 (Hypercholesterinämie)

Modul 06: CYP1B1, MYOC (Glaukom)

Modul 07: CACNA1S, RYR1 (Maligne Hyperthermie)

Modul 08: ABCG2, CACNA1S, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F2, DPYD, G6PD, HLA-A, HLA-B, IFNL3, MT-RNR1, NUDT15, POR, RYR1, SLCO1B1, TPMT, UGT1A1, VKORC1 (Pharmakogenetik)

Modul 09: GCK, HNF1A, HNF1B, HNF4A, PDX1 (Diabetes)

Mit der von uns angewendeten Methode können Varianten in homologen Regionen der Gene *PMS2* (NM_000535.7) und *TTN* (NM_133378.4) nicht abschließend beurteilt werden.

Methoden

Sequenzierung: Die kodierenden Bereiche sowie die angrenzenden Intronbereiche der kernkodierten Gene und weitere nicht kodierende, krankheitsrelevante Regionen sowie die vollständige mitochondriale DNA wurden mittels in-solution-hybridization Technologie angereichert und anschließend mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung auf dem Illumina NovaSeq6000 System analysiert. Mindestens eine seltene Variante wurde mittels herkömmlicher Sanger-Sequenzierung nachsequenziert und auf diese Weise in einem unabhängigen Ansatz durch eine zweite Methode bestätigt.

NGS basiertes CNV-Calling: (nicht anwendbar auf das mitochondriale Genom) CNVs (*copy number variations*) wurden auf Basis von Sequenzen, die eindeutig einer genomischen Position zugeordnet werden konnten, unter Verwendung einer intern entwickelten Methode basierend auf der Sequenzierungstiefe berechnet. Es wurden Referenzproben verwendet, um ein Modell der erwarteten Abdeckung zu erstellen, das sowohl mögliche Abweichungen im Laborprozess als auch Variation zwischen Proben generell widerspiegelt. Das *CNV-Calling* wurde durchgeführt, indem die normalisierte Abdeckung jeder Probe und deren Abweichung von der erwarteten Abdeckung berechnet wurden. Genomische Regionen werden als Variante bezeichnet, wenn sie signifikant von der erwarteten Abdeckung abweichen. Die Bezeichnung der nachgewiesenen Kopienzahlveränderungen erfolgt nach den Richtlinien der aktuellen ISCN. Balancierte Translokationen, uniparentale Disomien, sowie niedrigprozentige Mosaik können mit dieser Methode nicht erkannt werden. Regionen auf dem Y-Chromosom sowie die pseudoautosomalen Regionen können nicht mit hoher Genauigkeit erfasst werden. Das NGS-basierte CNV-Calling erlaubt keine Aussage über den Integrationsort von Duplikationen.

Bitte beachten Sie, dass die auf *Next-Generation Sequencing* basierende Detektion von Kopienanzahlveränderungen eine geringere Sensitivität/Spezifität aufweist als beispielsweise eine MLPA. Kopienzahlneutrale strukturelle Aberrationen können mit der durchgeführten Methode nicht detektiert werden (z.B. balancierte Translokationen und balancierte Inversionen). Sämtliche befundeten CNVs wurden, wenn möglich, mit Hilfe einer zweiten Methode validiert. Im Rahmen des Befundes nicht berichtete CNVs garantieren letztlich nicht das generelle Fehlen von CNVs.

Bioinformatik: Die Sequenzierdaten wurden mit Illumina bcl2fastq2 aufbereitet. Mitsequenzierte Adaptersequenzen wurden mit Skewer entfernt und die so erhaltenen Sequenzen durch den Burrows Wheeler Aligner gegen das humane Referenzgenom (hg19) aligniert. Sequenzen, die nicht eindeutig einer genomischen Position zugeordnet werden konnten, wurden entfernt, ebenso Sequenzduplikate, die wahrscheinlich auf die Amplifikation zurückzuführen sind. Anhand der verbleibenden Sequenzen hoher Qualität wurden Sequenzvarianten (Einzelnukleotidaustausche und kurze Insertionen/Deletionen) bestimmt. Diese wurden mit verschiedenen internen und externen Datenbanken annotiert.

Zusätzliche Untersuchungen: Eine Deletions- und Duplikationsanalyse wurde für die Gene *BRCA1* und *BRCA2* mittels MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*, MRC Holland) durchgeführt. Hierbei erfolgte die Quantifizierung im Vergleich zu einer Referenz-DNA.

Falls in einem Gen pathogene Veränderungen (z.B. SNV), die nicht auf einer abweichender Kopienzahl beruhen, vorliegen können, sind diese, sofern nicht mit variantenspezifischen Sonden abgedeckt, mit Hilfe einer MLPA nicht nachweisbar und können somit nicht ausgeschlossen werden.

Mittels MLPA kann die allelische Konfiguration von Kopienzahlen nicht ermittelt werden. Das Vorliegen einer Ungleichverteilung, z.B. zwei Kopien auf einem und keine Kopie auf dem anderen Allel, kann in seltenen Fällen zu falsch negativen Ergebnissen führen.

Die Daten zu dem Modul Pharmakogenetik wurden von einem externen Dienstleister, der SONOGEN AG (Zürich)

beurteilt. Die im Befund angegebene Tabelle stellt einen kommentierten Auszug dieser externen Analysen dar. Auf Verlangen senden wir gern den vollständigen Bericht an den beratenden Arzt.

Genetische Datenauswertung: Die Klassifizierung von Varianten basiert auf den ACMG/ACGS-2020v4.01 Richtlinien (Richards et al., 2015, PMID: 25741868, <https://www.acgs.uk.com/quality/best-practice-guidelines/>).

Bewertet werden nur Varianten (SNVs/Small Indels) mit einer Populationsfrequenz (MAF) < 1,5 % in der mitochondrialen DNA und innerhalb der kodierenden Regionen sowie in flankierenden intronischen Regionen (± 8 bp) der kernkodierten Gene und zusätzliche beschriebene Varianten (laut HGMD®). Populationsfrequenzen werden anhand öffentlicher Datenbanken (z.B. gnomAD, MITOMAP) sowie einer internen Datenbank ermittelt. Unsere Qualitätskriterien erfordern bei Nichterreichen einer informativen Sequenzierentiefe mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung eine lokale Re-Sequenzierung mittels herkömmlicher Sanger-Technologie.

Im vorliegenden Fall wurde mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung eine Sequenzierentiefe von min. 30X für 98,64 % der kodierenden Bereiche erreicht. Befundet werden nur SNVs, Small Indels, sowie größere Deletionen/Duplikationen, die entsprechend der aktuellen Datenlage als eindeutig pathogen oder wahrscheinlich pathogen bewertet werden. Für Gene, die ausschließlich mit dem autosomal-rezessiven Erbgang assoziiert sind, d.h. in denen eine (heterozygote) Anlageträgerschaft von pathogenen Varianten nicht mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert ist, werden einzelne heterozygote Varianten nicht berichtet.

Im Rahmen der pharmakogenetischen Auswertung (Modul 08) werden nicht alle bekannten Veränderungen eines Gens nachgewiesen und nur Varianten mit therapeutischer Relevanz bzw. Varianten für die "Dosing Guidelines" vorliegen, befundet.

Die Nomenklatur gefundener Varianten erfolgt nach den Richtlinien der HGVS, jedoch ohne Berücksichtigung der allelischen Zuordnung einzelner Varianten, da diese meist nicht bekannt ist.

Das Ergebnis dieser Diagnostik schließt nicht aus, dass für die Erkrankungen, die mit den untersuchten Modulen assoziiert sind, ein erhöhtes Erkrankungsrisiko vorliegen könnte.

Bei dieser Untersuchung können Varianten nachgewiesen werden, die derzeit nicht eindeutig mit einer Erkrankung assoziiert sind. Sollte für eine der in den Modulen 01-07 und 09 untersuchten Erkrankungen eine **auffällige Familienanamnese** vorliegen, könnte im Rahmen einer genetischen Beratung eine erweiterte Beurteilung unklarer Varianten in Betracht gezogen werden. Eine Neubewertung der Ergebnisse kann angefordert werden.

Die Probe hat die bei uns geltenden Qualitätskriterien nach Probeneingang und den jeweiligen analytischen Bearbeitungsschritten im Labor eingehalten.

Das oben beschriebene Verfahren wurde durch die CeGaT GmbH entwickelt und validiert (Laboratory developed test; LDT).

Bezüglich Mitteilung, Weitergabe und wissenschaftlicher Verwendung dieses Befundes gelten die Bestimmungen des GenDG.