

### Therapie eines Pankreaskarzinoms mit Irinotecan unter Berücksichtigung von UGT1A1

#### Lernziele

1. Supportive Therapie bei Diarrhoe
2. Metabolisierung von Irinotecan

#### ► Beschreibung der Arbeitsumgebung

Mit 15 Primariaten, über 50 Spezialambulanzen und rund 500 Betten ist das Kardinal Schwarzenberg Klinikum in Schwarzach im Pongau die zweitgrößte Klinik im Bundesland Salzburg. Als Schwerpunktkrankenhaus und zertifiziertes regionales Traumazentrum der „Versorgungsregion 52 Pinzgau-Pongau-Lungau“ versorgt es sowohl die rund 200.000 Einwohner der drei „Innergebirg“-Bezirke als auch die jährlich über 200.000 internationalen Touristen, die hier Urlaub machen. Im Jahr 2024 verzeichnete das Kardinal Schwarzenberg Klinikum 208.000 Patientenkontakte, mehr als 25.000 davon stationär. Das Klinikum ist Arbeitgeber für mehr als 1.500 Mitarbeiter und ein zentraler Wirtschaftsmotor für die Region.

Die Anstaltsapotheke vereint pharmazeutische Kompetenz mit patientenorientierter Versorgung. Zu den zentralen Aufgabenbereichen zählt der strategische Arzneimittelkauf, durch den eine wirtschaftliche und gleichzeitig qualitativ hochwertige Arzneimittelversorgung sichergestellt wird. Die Klinische Pharmazie bildet ein weiteres wichtiges Standbein: Apotheker arbeiten eng mit dem ärztlichen und pflegerischen Team auf Station zusammen, um die medikamentöse Therapie individuell zu optimieren. Zudem ist das Apothekenteam für die Zentrale Zubereitung von Zytostatika, die unter höchsten Sicherheits- und Qualitätsstandards erfolgt, sowie die Herstellung von patientenindividuellen Rezepturen und Defekturen in der eigenen Produktionsabteilung verantwortlich. So trägt die Apotheke tagtäglich dazu bei, die Versorgung von Patienten sicherer und effektiver zu gestalten.

#### ► Bewertung

Das Pankreaskarzinom ist eine äußerst aggressive Tumorerkrankung mit schlechter Prognose und oft erst spät gestellter Diagnose, da klinische Frühsymptome wie Gewichtsverlust oder unspezifische Oberbauchbeschwerden häufig fehlen. Die derzeit effektivste adjuvante Chemotherapie bei resezierbaren Tumoren ist das modifizierte FOLFIRINOX-Regime, das aus 5-FU, Oxaliplatin, Irinotecan und Calciumfolinat besteht und in der PRODIGE-24-Studie ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben im Vergleich zu Gemcitabin zeigte. Ein wesentlicher Bestandteil dieses Regimes ist Irinotecan, ein Topoisomerase-I-Inhibitor, der über das Enzym UGT1A1 inaktiviert wird. Patienten mit einem UGT1A1\*28-Polymorphismus (insbesondere homozygot) zeigen eine verminderte Enzymaktivität, was zu einer Akkumulation des aktiven Metaboliten SN-38 und damit zu einem erhöhten Risiko für schwere Nebenwirkungen wie Neutropenie und insbesondere therapielimitierende Diarrhoe führen kann. Daher kann eine genetische Testung auf UGT1A1 vor Therapiebeginn helfen, Hochrisikopatienten zu identifizieren und die Dosis individuell anzupassen.

## Therapie eines Pankreaskarzinoms mit Irinotecan unter Berücksichtigung von UGT1A1

### Literatur

1. Leitlinie Pankreaskarzinom. Onkopedia. 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/pankreaskarzinom/version-19092023T095831/@guideline/html/index.html>; Abruf am 28.07.2025.
2. S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 3.1. Leitlinienprogramm Onkologie. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. 2024. [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Pankreaskarzinom/Version\\_3/LL\\_Pankreaskarzinom\\_Langversion\\_3.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Pankreaskarzinom/Version_3/LL_Pankreaskarzinom_Langversion_3.1.pdf); Abruf am 28.07.2025.
3. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Langversion 2.0. Leitlinienprogramm Onkologie. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. 2024. [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/Version\\_2/LL\\_Supportive\\_Therapie\\_Langversion\\_2.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/Version_2/LL_Supportive_Therapie_Langversion_2.0.pdf); Abruf am 28.07.2025.
4. DNA Diagnostik Hamburg. (n.d.). UGT1A1-Genotypisierung – Gilbert-Meulengracht-Syndrom und Irinotecan-Verträglichkeit. <https://dna-diagnostik.hamburg/analysespektrum/ugt1a1-genotypisierung-gilbert-meulengracht-syndrom-und-irinotecan-vertraeglichkeit/>; Abruf am 28.07.2025.
5. Dean, L. Irinotecan therapy and UGT1A1 genotype. In Pratt, V. M., Scott, S. A., Pirmohamed, M. et al. (Hrsg.). *Medical Genetics Summaries [Internet]*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US). 2018. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK294473/pdf/Bookshelf\\_NBK294473.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK294473/pdf/Bookshelf_NBK294473.pdf); Abruf am 28.07.2025.
6. Brendel, K., Bekaii-Saab, T., Boland, P.M. et al. Population pharmacokinetics of liposomal irinotecan in patients with cancer and exposure–safety analyses in patients with metastatic pancreatic cancer. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2021;10(12):1550–1563. doi:10.1002/psp4.12725; Abruf am 01.09.2025
7. Su, Y.-Y., Chiang, N.-J., Chang, J. S., Wang, Y.-W. et al. The association between UGT1A1 polymorphisms and treatment toxicities of liposomal irinotecan. *ESMO Open*. 2023;8(1):100746. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100746>; Abruf am 01.09.2025.
8. Harada, K., Yamamura, T., Muto, O. et al. Correlation of UGT1A1 Gene Polymorphisms or Prior Irinotecan Treatment and Treatment Outcomes of Nanoliposomal-Irinotecan plus 5-Fluorouracil/Leucovorin for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Multicenter, Retrospective Cohort Study (HGCSG2101). *J. Clin Med*. 2023;12(4):1596. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36836140/>; Abruf am 01.09.2025.
9. Abdelrahim, M. et al. Impact of UGT1A1\*28 polymorphism on tolerability in patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma treated with NALIRIFOX. *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(4\_suppl):717. [https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.4\\_suppl.717](https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.717); Abruf am 01.09.2025.
10. Bossi, P. et al. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2018;29(4):iv126–iv142. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy104>; Abruf am 01.09.2025.
11. Nichetti, F. et al. NALIRIFOX, FOLFIRINOX, and gemcitabine with nab paclitaxel for metastatic pancreatic cancer: real world outcomes from a multicenter cohort. *JAMA Network Open*. 2024;7(1):e2350756. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.50756>; Abruf am 01.09.2025.
12. Conroy, T., Hammel, P., Hebbar, M. et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2018;379(25):2395–2406. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809775>; Abruf am 01.09.2025.
13. Takano, M., & Sugiyama, T. UGT1A1 polymorphisms in cancer: impact on irinotecan treatment. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2017;10:61–68. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S108656>; Abruf am 01.09.2025.

### ► Autorin

Mag. pharm. Alexandra Rohrmoser  
Anstaltsapothekerin Kardinal Schwarzenberg Klinikum  
5620 Schwarzach im Pongau  
Salzburg, Österreich

Eingereicht: Mai 2025

### Therapie eines Pankreaskarzinoms mit Irinotecan unter Berücksichtigung von UGT1A1

Patientin (V.H.): 69 Jahre, Größe 155 cm, Gewicht 59 kg, KOF: 1,57 m<sup>2</sup>

<b>Subjektive Daten/ Äußerungen (Gesamtschilderung)</b>	Subjektiv berichtete die Patientin seit Beginn der Therapie mit mFOLFIRINOX von rezidivierenden Durchfällen. Aufgrund dieser Beschwerden kam es zu einem verminderten Appetit, dadurch weniger Nahrungsaufnahme und Gewichtsverlust. Die Patientin fühlte sich schwach und müde.
<b>Objektive Daten (Anamnese)</b>	<p><b>ED 05/2024:</b> Patientin wird aufgrund von wiederkehrenden Koliken im Bereich des rechten Oberbauches aufgenommen. Zusätzlich kam es mehrmalig zu Durchfall und Erbrechen. Die Patientin war einen Monat zuvor in Behandlung aufgrund einer akuten Pankreatitis.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Abdomensonografie:</b> Sonografisches Bild einer Choledocholithiasis, die Genese sonografisch nicht darstellbar, jedoch bei bekannter Cholecystolithiasis mit multiplen schattengebenden Konkrementen sowie Sludge in erster lithogener Genese. Begleitende intrahepatische sowie extrahepatische Cholangiektasie. Kein Nachweis einer Cholecystitis.</li> <li>• <b>Endosonografie:</b> Suspekte, echoarme Raumforderung im Pankreaskopf mit einem Querdurchmesser von 22 mm, durch welche die Doppelstruktur der einliegenden Plastikendoprothese hindurchzieht. Durchführung von Feinnadelbiopsien.</li> <li>• <b>Mikroskopischer Befund:</b> Endosonografische Biopsien Raumforderung Pankreaskopf: Atypische Zellverbände, verdächtig auf duktales Adenokarzinom des Pankreas. Immunhistochemie zeigt die Tumorzellen positiv für CK7 und CA 19-9, negativ für S100P. Ki67 zeigt eine deutlich erhöhte Proliferationsrate, das p53 Expressionsmuster entspricht einem Wildtyp. Mittels Immunhistochemie lässt sich der V.a. ein duktales Adenokarzinom des Pankreas nicht erhärten, die hohe Proliferationsrate und nukleären Atypien sind jedoch weiterhin dafür verdächtig.</li> <li>• <b>CT-Thorax und Abdomen:</b> Ausgeprägtes zentrilobuläres Lungenemphysem. Keine suspekten pulmonalen Noduli. Aerobilie bei liegendem DHC-Stent. Inhomogenes, verdichtetes Pankreasparenchym im Caputbereich um den DHC-Stent mit geringer perifokaler Fettgewebsimbibierung und geringer Lymphadenopathie. Keine peripankreatische Gefäßarrosion. Keine ossären Sekundärblastome.</li> </ul> <p>Tumorboard-Vorstellung: primäre Operation des N. pankreas</p> <p><b>23.05.2024:</b> Pylorusershaltende Pankreaskopfresektion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mikroskopischer Befund: Pankreaskopf mit perineuralem Wachstum, Lymphgefäßeinbrüchen und drei regionären Lymphknotenmetastasen (3/5), lokal im Gesunden entfernt. G1 pT2 L1 Vo Pn1 pN1 (3/26), lokal Ro. Nebenbefundlich chronisch-fibrosierende Pankreatitis mit tryptischen Nekrosen und chronische Cholecystitis mit Cholesteatose (Stippchengallenblase) bei Cholecystolithiasis.</li> </ul> <p><b>06.06.2024:</b> postoperative Wiedervorstellung im Tumorboard: Empfehlung des Tumorboards → adjuvante Chemotherapie mit modifiz. FOLFIRINOX für 6 Monate (Prodige-24-Studie)</p> <p><b>06/2024:</b> Bestimmung DPD-Polymorphismus → kein Risikoallel nachweisbar</p>

### Therapie eines Pankreaskarzinoms mit Irinotecan unter Berücksichtigung von UGT1A1

#### 02.07.2024: Start der adjuvanten Therapie mit mFOLFIRINOX

- Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> (d1, d15) → Cave: Inkompatibel mit NaCl
- Irinotecan 150 mg/m<sup>2</sup> (d1, d15)
- Calciumfolinat 400 mg/m<sup>2</sup> (d1, d15)
- 5-Fluorouracil 2400 mg/m<sup>2</sup> in einer elastomeren Infusionspumpe (Easypump®) über 48 h (d1, d15) → Zyklus à 28 Tage
- antiemetische Begleitmedikation: 5-HT<sub>3</sub>- Antagonist und Dexamethason
- Wichtig: Irinotecan kann zu starken cholinergen Nebenwirkungen führen, weswegen eine prophylaktische Therapie mit Atropinsulfat 0,25 mg subkutan indiziert ist.

**30.07.2024:** Laborchemisch zeigt sich eine Neutropenie. Die Therapiefortsetzung wird um eine Woche verschoben. Es wird Zarzio® (Filgrastim) 30 Mio IE für 3 Tage subkutan verabreicht.

**06.08.2024 – Zyklus 2 Tag 1:** Aufgrund von Hämatoxizität erfolgt eine Dosisreduktion von 5-FU auf 75 %.

#### 20.08.2024 – Zyklus 2 Tag 15:

Bei PNP-Beschwerden wird die Dosis von Oxaliplatin auf 75 % reduziert. Bereits während des 2. Zyklus klagt die Patientin immer wieder über Durchfälle. Diese kann sie aber mit der Bedarfsmedikation (Loperamid) relativ gut behandeln.

#### 17.09.2024 – Zyklus 3 Tag 15:

- Bei immer wiederkehrenden Durchfällen wird eine Blutprobe ans Zentrallabor in Salzburg zur Bestimmung des UGT1A1-Polymorphismus versendet.
- Dosisreduktion von Irinotecan auf 75 %

#### 23.09.2024 – Ergebnis der Gen-Analyse:

- 2 Risikoallele nachweisbar: **homozygoter Genotyp UGT1A1 TA7/UGT1A1 TA7**

Kontaktaufnahme mit der Apotheke bezüglich Therapieänderung  
– ist ein **Wechsel auf liposomales Irinotecan möglich?**

#### Ärztliche Verordnungen

##### Aktuelle Chemotherapie (mFOLFIRINOX)

#### ÄVO

Oxaliplatin 100 mg  
Irinotecan 177 mg  
Calciumfolinat 630 mg  
5-Fluorouracil Easypump® 2830 mg für 48 h

##### Supportivtherapie

Atropin 0,5 mg/ml Amp. 0,25 mg s.c.  
  
Dexamethason 8 mg i.v. (d1, d15),  
p.o. (d3-4, d16-17)  
  
Ondansetron 8mg i.v. (d1, d15)

#### Therapieziele

Adjuvante Chemotherapie

Prophylaxe für cholinerge UAW  
(durch Irinotecan)  
Antiemetische Prophylaxe  
(bei verzögerter Übelkeit)

Antiemetische Prophylaxe

### Therapie eines Pankreaskarzinoms mit Irinotecan unter Berücksichtigung von UGT1A1

<p><b>Restliche Dauermedikation</b></p>	<p>Thyrex® (Levothyroxin) 100 µg ½-0-0</p> <p>Pantoprazol 40 mg 1-0-0</p> <p>Novalgin® (Metamizol) 500 mg bei Bedarf bis zu 3x täglich</p> <p>Kreon® (Pankreatin) 10.000 IE bei Bedarf</p> <p>Sucralan Btl. ® (Sucralfat) 1 g/5 ml bei Bedarf bis max. 4x/ Tag</p> <p>Ondansetron 8 mg bei Übelkeit bis max. 3x/ Tag</p> <p>Enterobene® (Loperamid) 2 mg bei Diarrhoe bis zu 3x täglich</p>	<p>Schilddrüsenersatzhormon bei Hypothyreose</p> <p>unklare Indikation</p> <p>Bedarfsmedikation bei Schmerzen</p> <p>Therapie einer exokrinen Pankreasinsuffizienz (unklare Dosierung)</p> <p>unklare Indikation</p> <p>Bedarfsmedikation bei Übelkeit</p> <p>Bedarfsmedikation bei Durchfall: Unverzögerlicher Beginn mit der Einnahme von 2 Kapseln Enterobene®. Für mindestens 12 Stunden alle 2 Stunden eine Kapsel Enterobene® einnehmen und bis weitere 12 Stunden nach dem letzten flüssigen Stuhlgang.</p>
<p><b>Analyse und Plan</b></p> <p><b>Medikationsüberprüfung</b></p> <p><u>Interaktionen</u></p>	<p><b>Analyse/Beurteilung</b></p> <p>Metamizol kann über eine CYP-Induktion zu verminderten Plasmaspiegeln von Irinotecan, Dexamethason, Loperamid, Ondansetron und Pantoprazol führen. Besonders die Interaktion mit Bestandteilen der Chemotherapie wird als relevant betrachtet.</p>	<p><b>Plan</b></p> <p>Die Patientin hat Metamizol auf der chirurgischen Abteilung nach der Operation bekommen und dieses lt. Arztbrief weitergenommen. Da sie jedoch über keine Schmerzen berichtet, wird Metamizol abgesetzt.</p>
<p><u>Indikationsüberprüfung</u></p>	<p>In dem letzten Arztbrief wurden der Patientin Sucralan® und Pantoprazol verordnet. Auf Nachfrage berichtet die Patientin, dass sie hin und wieder Probleme mit leichtem Sodbrennen hatte, jedoch keine starken Beschwerden. Nur bei stärkeren Beschwerden nahm sie einen Sucralan®-Beutel bei Bedarf. Die Indikation für Pantoprazol war jedoch nicht klar.</p>	<p>Vermutlich wurde es auch nach der Operation vergessen abzusetzen. Sucralan® bei Bedarf bleibt erhalten, Pantoprazol wird abgesetzt. Beim Absetzen von Pantoprazol kann es zu einem „Rebound-Phänomen“ kommen, das heißt, es kommt zu einer überschießenden Magensäuresekretion mit Symptomen. Um dieses Phänomen zu umgehen, wird ein schrittweises Reduzieren empfohlen. Die Patientin soll zunächst 20 mg alle 2 Tage nehmen, danach nur noch bei Beschwerden bzw. ganz absetzen.</p>

### Therapie eines Pankreaskarzinoms mit Irinotecan unter Berücksichtigung von UGT1A1

<p><u>Dosisüberprüfung</u></p>	<p>Im Arztbrief wurde die Dosierung von Kreon® bei Bedarf empfohlen.</p>	<p>Lt. Fachinformation soll Kreon® unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit während oder unmittelbar nach den Mahlzeiten eingenommen werden. Die richtige Dosierung ist abhängig vom Schweregrad der Erkrankung bzw. vom Fettgehalt des Essens. Die Dosierung soll individuell für jeden Patienten berechnet werden bzw. je nach Nahrungszufuhr angepasst werden. Der Patientin wird ein Gespräch mit den hausinternen Diätologinnen zur Einschulung bzgl. Berechnung des Kreon®-Bedarfs pro Mahlzeit bzw. zur individuellen Beratung empfohlen.</p>
<p><b>Diarrhoe</b></p>	<p>Irinotecan alleine, aber auch in der Kombination mit 5-FU und Oxaliplatin weist ein erhöhtes Risiko für das Entstehen einer Diarrhoe auf. Kommt es zu Durchfallstühlen, muss je nach Schweregrad die Dosierung angepasst werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CTCAE Grad 1: Erhöhung &lt; 4 Stühle pro Tag</li> <li>• CTCAE Grad 2: Erhöhung 4-6 Stühle pro Tag</li> <li>• CTCAE Grad 3: Erhöhung ≥ 7 Stühle pro Tag</li> <li>• CTCAE Grad 4: lebensbedrohliche Folgen</li> <li>• CTCAE Grad 5: Tod</li> </ul> <p>Bei Auftreten von Nebenwirkungen Grad 2-4 ist die Therapie zu pausieren. Erst nach angemessener Erholung (Zustand zumindest Grad 1) darf die Therapie wieder fortgesetzt werden. Wenn es zu einer Toxizität Schweregrad 3-4 kommt, muss die Dosierung von Irinotecan und gegebenenfalls von 5-FU um 15-20 % reduziert werden.</p> <p>Unter Irinotecan-Therapie kann es zum Auftreten eines akuten cholinergen Syndroms kommen. Die typischen Symptome umfassen früh einsetzende Diarrhoe, Schwitzen, Bauchkrämpfe, Miosis und Salivationen. Laut Fachinformation ist bei Auftreten dieser Symptome die Gabe von Atropinsulfat 0,25 mg s.c. indiziert. Um diese Nebenwirkung zu umgehen, wird bereits während der Therapie Atropinsulfat als Prophylaxe gegeben.</p>	
<p><u>Supportivtherapie &amp; Ernährung</u></p>	<p>Bei einer milden Diarrhoe können auch Supportivmaßnahmen mit den Patienten, wie folgt, besprochen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Nahrungsmittel:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Zu vermeiden: <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Fettreiches Essen</li> <li>▸ Kaffee, Alkohol</li> <li>▸ Starke Gewürze</li> <li>▸ Milch</li> </ul> </li> <li>o Zu bevorzugen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Weißbrot, Toast</li> <li>▸ Bananen, geriebener Apfel</li> <li>▸ Salzstangen</li> <li>▸ Leicht verdauliches Gemüse (gekocht, mild, Ballaststoffarm)</li> <li>▸ Joghurt</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• <u>Ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Kräutertee</li> <li>o Verdünnte Fruchtsäfte</li> <li>o Suppe</li> <li>o Orale Rehydratationslösung (z.B. Lytomed®: Heidelbeer-Elektrolyt-Lösung)</li> </ul> </li> </ul>	

### Therapie eines Pankreaskarzinoms mit Irinotecan unter Berücksichtigung von UGT1A1

	<ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Optifibre®:</u><ul style="list-style-type: none"><li>o Lösliche Ballaststoffe aus den Samen der Guarbohne</li><li>o Zur Unterstützung der Darmtätigkeit und des Aufbaus der Darmflora und der Dickdarmschleimhaut</li><li>o 3x täglich ein Messlöffel (eingerührt in Flüssigkeiten oder weiche Speisen)</li><li>o Wirksamkeit durch:<ul style="list-style-type: none"><li>▸ Reduktion der Diarrhoe-Dauer</li><li>▸ Reduktion der Anzahl an täglichen Stühlen</li><li>▸ Reduktion der Häufigkeit des Auftretens von Diarrhoe</li><li>▸ Kurzkettige Fettsäuren begünstigen die Wasser und Natriumresorption vom Darm ins Blut</li></ul></li></ul></li><li>• <u>Flohsamenschalen</u></li></ul>
<u>Medikamentöse Therapie</u>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Loperamid:<ul style="list-style-type: none"><li>o Mittel der ersten Wahl, bereits bei Schweregrad 1-2</li><li>o Bereits standardmäßig im Arztbrief bei Bedarf vermerkt</li><li>o Dosierung: initial 4 mg gefolgt von 2 mg alle 2-4 Stunden</li><li>→ Tagesmaximaldosis: 16 mg</li></ul></li><li>• Kommt es unter dieser Therapie zu keiner Besserung der Symptome, können folgende Medikamente eingesetzt werden:<ul style="list-style-type: none"><li>o Octreotid: initial 100 µg 3-mal täglich s.c. → Dosierung kann bei Nichtansprechen nach 24 Stunden auf 500 µg/Tag gesteigert werden</li><li>o Tinctura opii: 5-15 Tropfen, 3-4x täglich: Aufgrund der oralen Anwendung wird im Klinikum Schwarzach bevorzugt Tinctura opii angewendet.</li></ul></li></ul>
<b>UGT1A1 – Polymorphismus: Therapieanpassung</b>	<p>Irinotecan, ein Topoisomerase-I-Inhibitor, ist ein Prodrug und wird im Körper durch Carboxylesterasen zu seinem aktiven Metaboliten SN-38 umgewandelt, nachdem es über passive Diffusion in die Leberzelle aufgenommen wurde. SN-38 wird dann durch das Enzym UGT1A1 deaktiviert zu SN-38-Glucuronid (SN-38G) und ausgeschieden. Im Darm kommt es durch die β-Glucuronidase zu einer erneuten Aktivierung von SN-38G zu SN-38. Ca. 33 % werden über den Stuhl und 22 % über den Urin ausgeschieden.</p> <p>Bei Patienten, die verringerte Aktivität im UGT1A1 Gen aufweisen, kann es zu einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen kommen. Durch den Gen-Polymorphismus wird die Inaktivierung von SN-38 verringert und dadurch werden höhere Konzentrationen des aktiven Metaboliten erreicht.</p> <p>Im Fall der Patientin handelt es sich um einen homozygoten Genotyp UGT1A1 TA7/7. Dieser Genotyp kommt in der europäischen Gesellschaft zu ca. 8 % vor. Bei solch einer Mutation kommt es zu einer Verlängerung einer Abfolge von sechs TA-Nukleotiden auf 7 TA-Nukleotide. Bei einer homozygoten Verlängerung wird die Bildung von UGT1A1 stark erniedrigt. Es wird keine standardmäßige Testung auf UGT1A1 empfohlen, jedoch bei vermehrtem Auftreten von Nebenwirkungen ist solch eine Gen-Analyse sehr aussagekräftig. Laut Fachinformation treten viele dieser Nebenwirkungen erst bei hoher Dosierung auf und es wird keine Dosisanpassung zu Beginn empfohlen. Eine Dosisreduktion wird je nach Toxizitätsgrad durchgeführt. In einigen Studien wird jedoch auch eine Dosisreduktion um 25 % zu Beginn empfohlen.</p>

### Therapie eines Pankreaskarzinoms mit Irinotecan unter Berücksichtigung von UGT1A1

Der Wirkstoff von Onivyde® ist ein pegyliertes liposomales Irinotecan. Durch die Liposomen-Verkapselung wird die Zirkulation von Irinotecan verlängert. Nach Freisetzung aus dem Vehikel verfolgt es den gleichen Stoffwechselweg wie nicht-liposomales Irinotecan. In der Fachinformation von Onivyde® wird bei einem homozygoten UGT1A1-Polymorphismus eine reduzierte Startdosis von 50 mg/m<sup>2</sup> empfohlen (in Kombination mit 5-FU). Bei guter Verträglichkeit kann die Dosierung auf maximal 70 mg/m<sup>2</sup> gesteigert werden.

Nach intensiver Recherche wurden einige Daten zu NALIRIFOX bei einem UGT1A1-Polymorphismus gefunden. Jedoch gab es kaum Vergleiche zu pegyliertem liposomalen und nicht-liposomalen Irinotecan. In einer Studie wird vermutet, dass durch die verzögerte Freisetzung von Irinotecan aus der liposomalen Verkapselung die SN-38-Beladung reduziert wird. Dadurch wäre es möglich, dass die UGT-Enzyme selbst bei niedrigerer Aktivität nicht gesättigt werden und dadurch kein massiver Überschuss an SN-38 entsteht. Nach wie vor ist diese Thematik jedoch nicht geklärt.

Weiters gibt es Vergleichsdaten aus der NAPOLI-3 Studie, welche die Nebenwirkungen von NALIRIFOX im Vergleich zu Gemcitabin + Nab-Paclitaxel genauer untersuchte. Dabei wurde gezeigt, dass der UGT1A1\*28 Status das Sicherheitsprofil für NALIRIFOX nicht wesentlich beeinflusste. Die Anzahl der Patienten mit homozygotem Genotyp war jedoch sehr gering. Es wurde gezeigt, dass mehr Diarrhoe auftrat, jedoch gibt es keinen aussagekräftigen Vergleich zu mFOLFIRINOX.

Initial wird in den meisten Studien eine Dosisreduktion von Onivyde® bei Patienten mit einem homozygoten Genotyp empfohlen. Da es zu diesem Fall nicht ausreichende und ausführliche Daten gibt, war es in der Situation dieser Patientin ein Therapie-Versuch. Die Dosierung wurde mit 75 % der reduzierten Dosis (=50 mg/m<sup>2</sup>) gestartet. Somit befand sich die Patientin schon in der 1. Dosisreduktion bei Therapiebeginn.

#### Kontrollparameter

- Blutbild, CRP, Elektrolyte, NFP, LFP, LDH und Tumormarker alle 3 Monate
- CT-Restaging alle 3 Monate

### Therapie eines Pankreaskarzinoms mit Irinotecan unter Berücksichtigung von UGT1A1

#### Weiterer Verlauf

#### 01.10.2024: Wechsel auf NALIRIFOX

- Irinotecan, liposomal (Onivyde®) 50 mg/m<sup>2</sup> (d1, d15)
- Oxaliplatin 60 mg/m<sup>2</sup> (d1, d15)
- Calciumfolinat 400 mg/m<sup>2</sup> (d1, d15)
- 5-Fluorouracil 2400 mg/m<sup>2</sup> (in Easypump® über 48 h (d1, d15))
- Zyklus à 28 Tage
- Aufgrund der Vorgeschichte der Patientin wurde die Dosis von liposomalem Irinotecan und 5-FU auf 75 % reduziert.

**12.11.2024:** Auch unter dieser Therapie nach wie vor bestehende Durchfallstühle. Aufgrund des hohen Leidendrucks für die Patientin ist eine Therapiefortführung mit Irinotecan nicht mehr indiziert. Es wird eine Therapiepause angeordnet. Zusätzlich wird nun Dropizol® (eingestellte Opiumtinktur) 10 mg/ml verordnet (Einnahme: 3x tgl. 5 Tropfen, maximal 10 Tropfen 3x tgl.)

- Besserung der Beschwerdesymptomatik

#### 10.12.2024: Nach 1 ½ Zyklen NALIRIFOX + 1 ½ Monate Therapiepause Wechsel auf FOLFOX

- Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> (d1, d15)
- Calciumfolinat 400 mg/m<sup>2</sup> (d1, d15)
- 5-Fluorouracil 2400 mg/m<sup>2</sup> (in Easypump® über 48 h (d1, d15))
- Zyklus à 28 Tage
- weitere 3 Gaben, um die adjuvante Therapie mit 6 Zyklen zu vervollständigen

#### 10.01.2025: Abschluss der systemischen Therapie

**10.02.2025:** CT-Restaging → keine Metastasen oder Hinweis auf ein Lokalrezidiv vorhanden

#### Onkologische Nachsorge

#### Abkürzungsverzeichnis:

**CA 19-9** – Carbohydrate Antigen 19-9 (Tumormarker)

**CK7** – Zytokeratin 7 (Tumormarker)

**CRP** – C-reaktives Protein

**DHC-Stent** – Ductus hepatocholedochus-Stent

**DPD** – Dihydropyrimidin-Dehydrogenase

**Ki67** – Kiel-Antigen Nr. 67 (Proliferationsmarker)

**LDH** – Laktatdehydrogenase

**LFP** – Leberfunktionsparameter

**NFP** – Nierenfunktionsparameter

**PNP** – Polyneuropathie

**S100P** – Calcium bindendes Protein S100P (Tumormarker)

**UGT1A1** – UDP-Glucuronosyltransferase 1 Polypeptid A1

**UGT1A1 TA7/7** – homozygote Verlängerung der Thymidin-Adenin-Nukleotide im UGT1A1-Gen