

Diplomarbeit

zur Erlangung des akademischen Grades einer

Magistra der Pharmazie

an der Naturwissenschaftlichen Fakultät der

Karl-Franzens-Universität Graz

Pharmazeutisch relevante Aspekte in der Therapie des Pankreaskarzinoms

vorgelegt von

Katrin Kuttner

Graz, März 2019

Die vorliegende Diplomarbeit wurde im Zeitraum von Mai 2018 bis März 2019 in der Arbeitsgruppe für Wirkstoffentwicklung und Genderpharmazie im Bereich Pharmazeutische Chemie am Institut für Pharmazeutische Wissenschaften der Universität Graz, unter der Betreuung von Frau Ao. Univ.-Profⁱⁿ. Mag^a. pharm. Dr.ⁱⁿ rer. nat. Edith Gößnitzer, verfasst.

Danksagung

Ich möchte mich hiermit herzlich bei Frau Ao. Univ.-Profⁱⁿ. Mag^a. pharm. Dr.ⁱⁿ rer. nat. Edith Gößnitzer für ihre freundliche und kompetente Unterstützung während des Entstehens dieser Arbeit und für ihren persönlichen Einsatz für mich bedanken.

Mein größter Dank gilt meiner Familie, die mich über die Jahre in guten wie in schlechten Zeiten begleitet hat – ohne euch hätte ich es nicht geschafft!

*You can't always get what you want
You can't always get what you want
You can't always get what you want
But if you try sometimes you might find
You get what you need*
The Rolling Stones, 1969

Kurzzusammenfassung

Das exokrine Pankreaskarzinom gehört aufgrund seiner hohen Letalität und seiner nur sehr geringen 5-Jahres-Überlebensrate von aktuell knapp 9 % weltweit zu den Tumorerkrankungen mit den schlechtesten Prognosen. Im Vergleich zu anderen bösartigen Tumorerkrankungen wurden in den letzten Jahrzehnten nur geringe Fortschritte in der Therapie gemacht, eine vollständige Heilung ist weiterhin nur mittels einer Totalresektion des Tumors zu erreichen. Da die Erkrankung in frühen Stadien oft symptomarm verläuft, und zu früher und aggressiver Metastasierung neigt, ist das exokrine Pankreaskarzinom bei der Diagnosestellung bei ca. 80 % der Patient_innen bereits inoperabel. In diesem Fall kann die Chemotherapie nur mehr palliativ erfolgen, wobei das Ziel eine Verbesserung der Lebensqualität bzw. eine Lebensverlängerung ist. Sowohl für die adjuvante als auch für die palliative Behandlung stehen zahlreiche Therapieprotokolle zur Verfügung. Bei resektablen Pankreaskarzinomen richtet sich das Operationsverfahren nach der Lokalisation des Tumors. Nach einer erfolgreichen R0-Resektion beträgt das Risiko eines Rezidivs jedoch noch immer etwa 80 %, weshalb eine adjuvante Chemotherapie empfohlen wird, sofern diese nicht kontraindiziert ist. Die vorliegende Arbeit befasst sich eingangs mit der Beschreibung des Organes und der Erkrankung. Danach wird näher auf Risikofaktoren und die Diagnosestellung eingegangen. Der Hauptteil der Arbeit ist der Beschreibung der unterschiedlichen, in der adjuvanten und palliativen Chemotherapie des Pankreaskarzinoms eingesetzten Zytostatika gewidmet. Sie werden sowohl einzeln als auch in Kombinationstherapien eingesetzt. Die Wahl der optimalen Therapie für den Patienten/die Patientin richtet sich dabei nach dem Allgemeinzustand und der Fortgeschrittenheit der Erkrankung.

Abstract

The exocrine adenocarcinoma of the pancreas is, due to its high lethality and its very low 5-year-survival-rate of currently only just under 9 %, one of the tumor diseases with the worst prognosis worldwide. Compared to other malignant tumor diseases, little progress in therapy has been made in recent decades, a complete cure can still only be achieved by a total resection of the Tumor. Since the disease is often low in symptoms in early stages and prone to early and aggressive metastasis, exocrine pancreatic cancer is already inoperable when diagnosed in about 80% of patients. In this case, chemotherapy can only be palliative, with the aim of improving the quality of life or extending of life. Numerous therapeutic protocols are available for both adjuvant and palliative treatment. In resectable pancreatic carcinomas, the choice of the surgical procedure depends on the localization of the tumor. However, after a successful R0-resection, the risk of recurrence is still about 80%, which is why adjuvant chemotherapy is recommended unless it is contraindicated. This thesis initially describes the Organ and the disease. It then goes into more detail about risk factors and ways of diagnosis. The main part of the thesis is devoted to describing the different cytostatics used in adjuvant and palliative chemotherapy of pancreatic cancer. The described cytostatics are used both individually and in combination therapies. The choice of the optimal type of therapy for each patient is based on the general condition of the patient and the progress of the disease.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	I
Kurzzusammenfassung	II
Abstract	III
1 Die Bauchspeicheldrüse (Pankreas).....	1
1.1 Anatomie der Bauchspeicheldrüse	1
1.2 Funktion	4
1.2.1 Endokrine Funktion.....	4
1.2.2 Exokrine Funktion der Bauchspeicheldrüse.....	8
1.3 Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse	12
2 Das exokrine Pankreaskarzinom.....	18
2.1 Epidemiologie	18
2.2 Risikofaktoren für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms	22
2.2.1 Gesicherte Risikofaktoren	22
2.2.2 Vermutliche Risikofaktoren	25
2.3 Prophylaxe und Screening.....	26
2.4 Diagnostik und Stadieneinteilung	28
2.4.1 Diagnostik	28
2.4.2 Stadieneinteilung (Staging)	30
3 Therapie des Pankreaskarzinoms	33
3.1 Chirurgische Therapie	33
3.2 Adjuvante Chemotherapie.....	36
3.3 Palliative Chemotherapie des Pankreaskarzinoms	39
4 Zytostatika in der Therapie des Pankreaskarzinoms.....	45
4.1 Gemcitabin	48
4.2 5-Fluorouracil.....	55
4.2.1 Folinsäure	62

4.2.2	Capecitabin.....	65
4.3	Paclitaxel und nab-Paclitaxel	70
4.4	Erlotinib.....	84
4.5	Irinotecan.....	91
4.6	Oxaliplatin.....	100
5	Zusammenfassung.....	103
6	Abbildungsverzeichnis.....	105
7	Tabellenverzeichnis	107
8	Literaturverzeichnis	109

1 Die Bauchspeicheldrüse (Pankreas)

Das Pankreas ist eine exkretorische, exokrine Drüse, die im menschlichen Körper für die Produktion einiger wichtiger Hormone und Enzyme zuständig ist. Während die exokrinen Abschnitte das alkalische Pankreassekret produzieren, sind die inselartig in das Gewebe eingestreuten inkretorischen Zellverbände, die so genannten Langerhans-Inseln endokrin tätig und produzieren Hormone, unter anderem Insulin und Glukagon.

1.1 Anatomie der Bauchspeicheldrüse

Das Pankreas liegt in der oberen Bauchhöhle, ungefähr auf Höhe des zweiten Lendenwirbels, hinter dem Magen (*Abb. 1*).

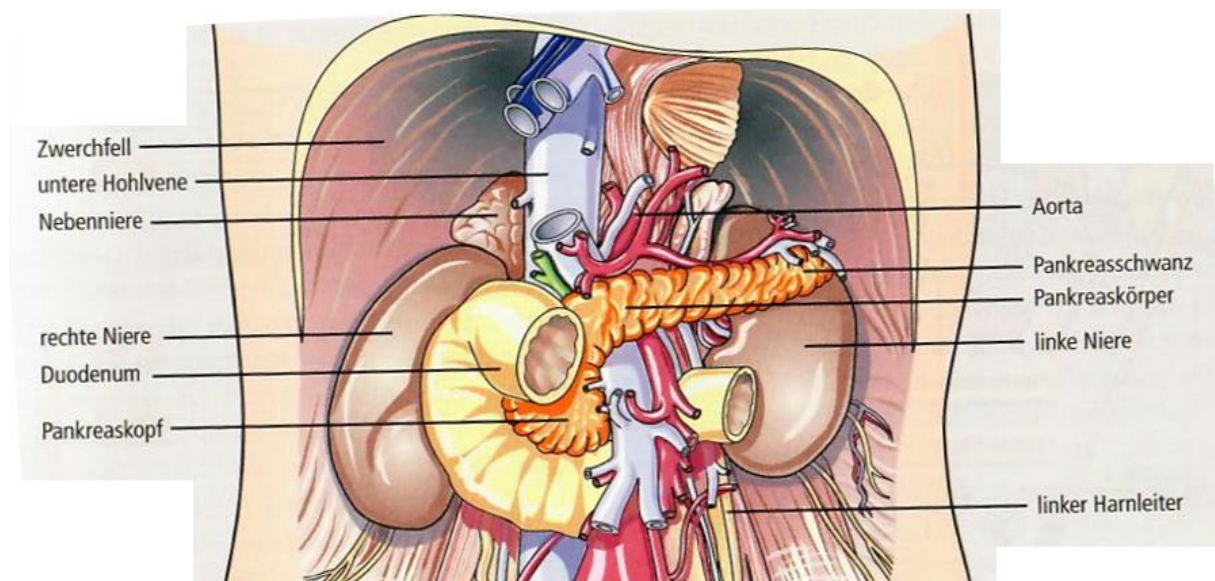


Abbildung 1: Die Lage des Pankreas im oberen Bauchraum (Mutschler et al., 2007)

Es ist nur ventral vom Bauchfell überzogen, liegt also sekundär retroperitoneal. Das Organ wird in drei verschiedene Bereiche eingeteilt, den Pankreaskopf, der in der Konkavität der Duodenalschleife liegt, den Pankreaskörper, der in Höhe der beiden ersten Lendenwirbelkörper die Wirbelsäule überquert, und dem Pankreasschwanz, der sich über die linke Niere bis zum Milzhilus erstreckt (*Abb. 2*). Das Gewicht des Pankreas liegt bei ungefähr 100 g, kann jedoch individuell stark variieren.

Die Oberfläche des Organs ist von einem kapselartigen Drüsengewebe umgeben, das makroskopisch erkennbare Läppchen bildet und dem Organ seine charakteristische Oberflächenstruktur verleiht.

Der Ausführungsgang (*Ductus pancreaticus*) durchzieht das Organ in seiner gesamten Länge und mündet meist mit dem zum Teil im Pankreaskopf verlaufenden Gallengang (*Ductus choledochus*) gemeinsam ins Duodenum. Häufig findet sich im Kopfteil noch ein kleinerer Ausführungsgang, welcher entweder in den Hauptgang oder direkt ins Duodenum mündet (Mutschler et al., 2007).

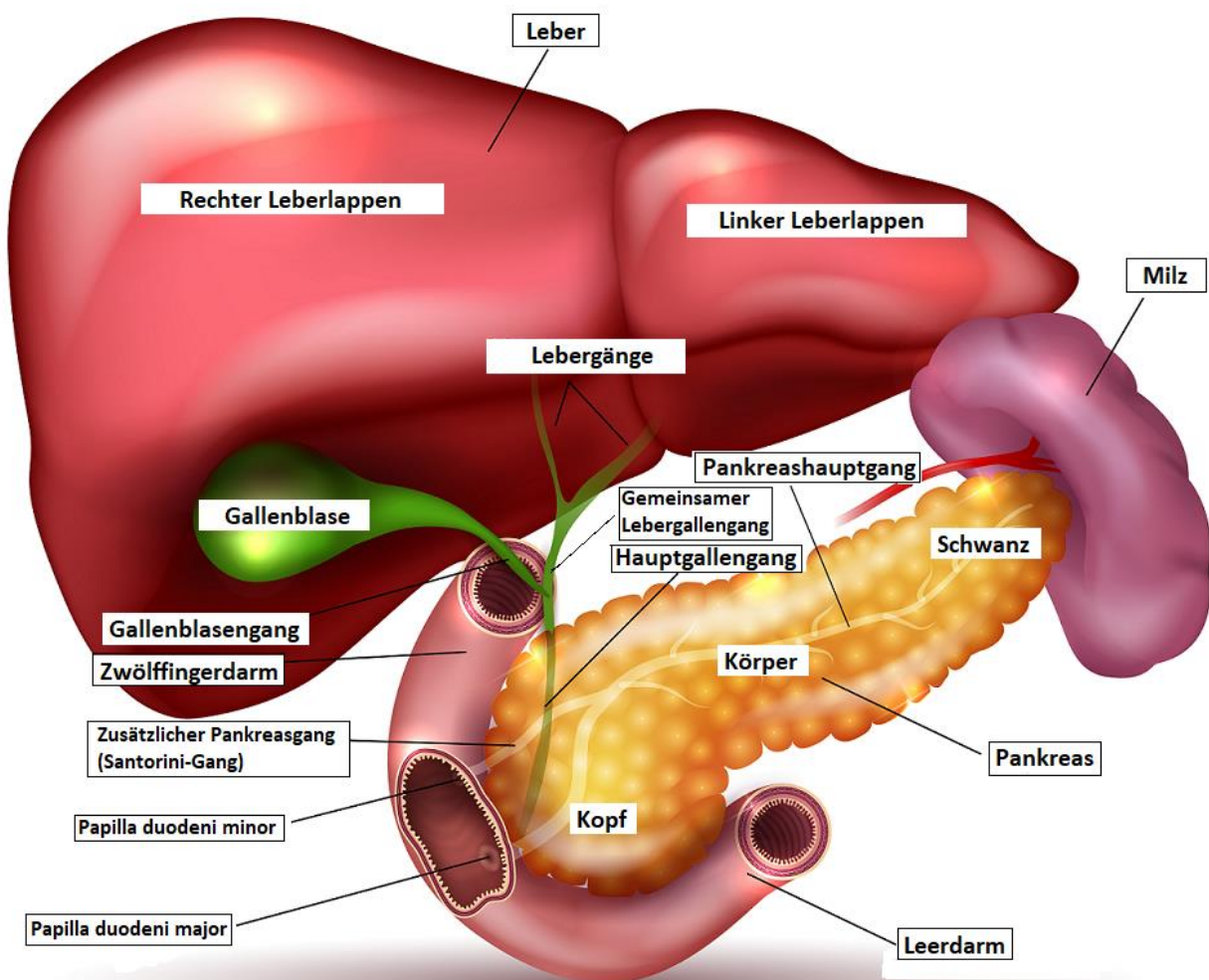


Abbildung 2: Pankreas und umliegende Organe (modifiziert nach Guniita, 2018)

Das Pankreas erhält arterielles Blut über Arterien aus der *Arteria splenica* (*Arteria pancreatica dorsalis* und *Rami pancreatici*) und der *Arteria pancreaticoduodenalis superior* sowie der *Arteria pancreaticoduodenalis inferior*, wobei die beiden letztgenannten einen Kranz um den

Pankreaskopf bilden. Der venöse Abfluss von Pankreaskörper und Pankreasschwanz und erfolgt über die *Venae pancreaticae* an der dorsalen Seite des Pankreas. Das venöse Blut des Pankreaskopfes fließt über die *Venae pancreaticoduodenales* ab.

Die parasympathische Versorgung erfolgt durch Fasern des *Nervus vagus*. Die sympathische Versorgung wird von Fasern übernommen, die aus dem *Ganglion coeliacum* stammen.

Den Hauptanteil an der Masse des Organs bildet der sekretorische Teil. Das Drüsengewebe des Pankreas wird von einzelnen, beerenförmigen, azinösen Drüsenendstücken gebildet. Die kleinste Einheit dieser Acini sind die Azinuszellen (*Abb. 3*). Diese enthalten in ihrem apikalen Zytoplasma Zymogengranula, welche die Pankreasenzyme bzw. deren inaktive Vorstufen (Zymogene) enthalten. Diese Enzyme und Zymogene werden durch Exozytose in die Ausführungsgänge freigesetzt. Zwischen den Drüsenendstücken und den Ausführungsgängen liegen Schaltstücke, diese Schaltstückzellen werden zentroazinäre Zellen genannt.

Die Langerhans-Inseln des endokrinen Pankreas liegen in der Regel zwischen den aus den Acini gebildeten Drüsenläppchen eingebettet (Mutschler et al., 2007; Spornitz et al., 2004).

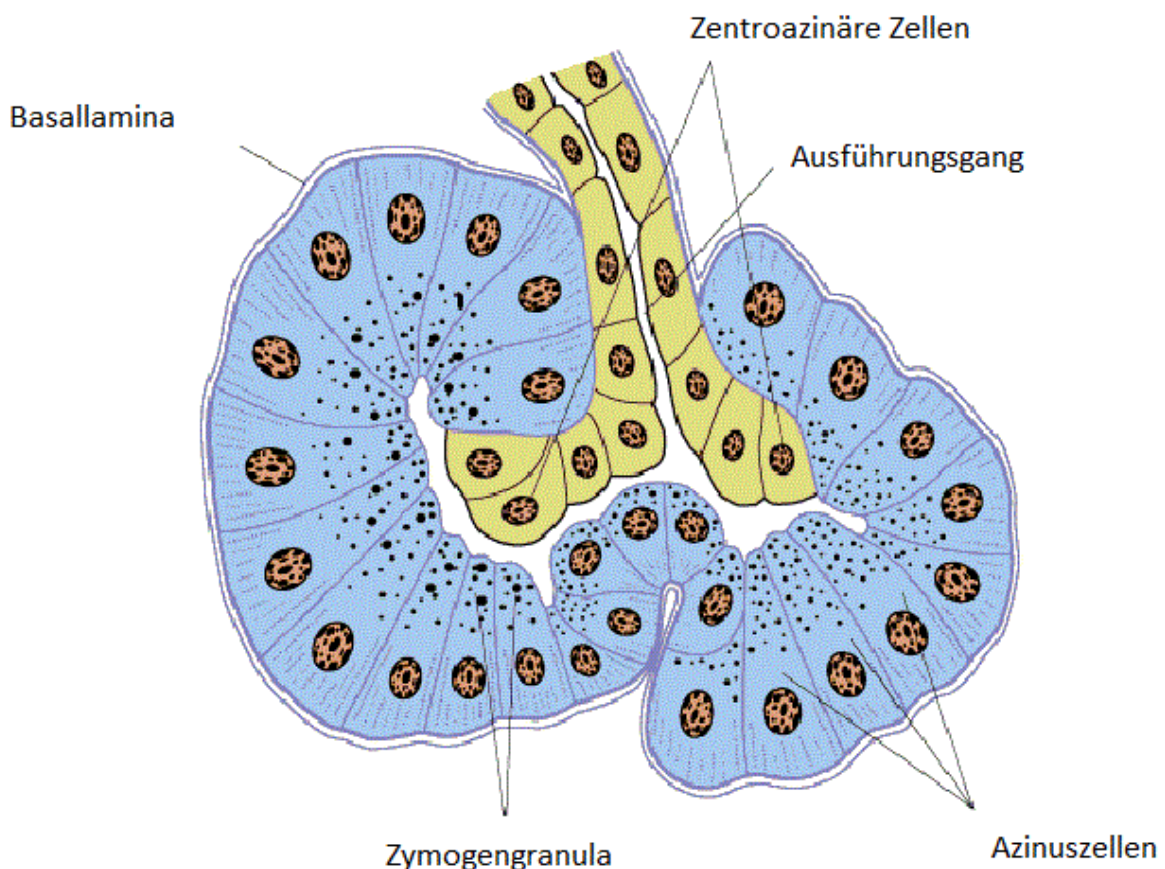


Abbildung 3: Acini und Acinuszellen (modifiziert nach Junqueira und Mescher, 2010)

1.2 Funktion

1.2.1 Endokrine Funktion

Der Begriff „Inselorgan“ bezeichnet die Gesamtheit der ca. 1. Mio. Langerhans-Inseln. Diese sind Zellverbände mit einem Durchmesser von 75 – 300 μm , die inselartig verstreut vor allem in das Gewebe des Pankreasschwanz eingelagert sind. Jede Insel besteht aus ca. 3000 hormonproduzierenden Zellen, deren Zytoplasma etwas heller als das der exokrinen Zellen ist.

Die Langerhans-Inseln bestehen aus unterschiedlichen Zelltypen:

- A-Zellen (α -Zellen): Die A-Zellen machen ca. 20 % der Zellmasse des Inselorgans aus. Sie produzieren das Peptidhormon Glukagon, welches der Gegenspieler des Insulins ist und den Blutzuckerspiegel bei Hypoglykämie oder erhöhtem Energiebedarf durch Glykogenolyse und Glukoneogenese ansteigen lässt.
- B-Zellen (β -Zellen): Diese bilden mit einem Anteil von 65 – 70 % die Hauptmasse des Inselorgans. Sie produzieren die Peptidhormone Insulin und Amylin, welche den Glukosestoffwechsel regulieren. Die Granula der B-Zellen enthalten kristalline Elemente, dabei handelt es sich um Zn^{2+} -Insulin-Komplexe, die Speicherform des Insulins in den B-Zellen.
- D-Zellen (δ -Zellen): D-Zellen sind in geringerer Menge vorhanden und produzieren das Peptidhormon Somatostatin. Somatostatin beeinflusst die Sekretion von Insulin und Glukagon.
- F- oder PP-Zellen: Produzieren das pankreatische Polypeptid, welches wahrscheinlich die exokrine Pankreassekretion und die Motilität der Gallenblase hemmt (Mutschler et al., 2007).
- ϵ -Zellen: Produzieren das Peptidhormon Ghrelin, welches das Sättigungs- und Hungergefühl mit steuert.

Insulin

Das Hormon Insulin ist ein Polypeptid aus 51 Aminosäuren und hat eine Molekülmasse von ca. 5800 Dalton. Es besteht aus zwei Peptidketten, der A-Kette mit 21 und der B-Kette mit 30 Aminosäureresten, die durch eine zwischen den Cysteinresten der Polypeptide gebildeten Disulfidbrücken verbunden sind. Eine dritte Disulfidbrücke innerhalb der A-Kette dient der Stabilisierung der Raumstruktur. In den B-Zellen des Inselorgans entsteht zuerst das einkettige Präproinsulin, aus dem im endoplasmatische Retikulum Proinsulin gebildet wird. Im zweikettigen Proinsulin werden die A- und die B-Kette durch das C-Peptid verbunden. Dieses wird später im Golgi-Apparat abgespalten und es entsteht Insulin (Abb. 4). Das Insulin wird in Vesikeln gespeichert, aus denen es bei Bedarf durch Exozytose freigesetzt werden kann.

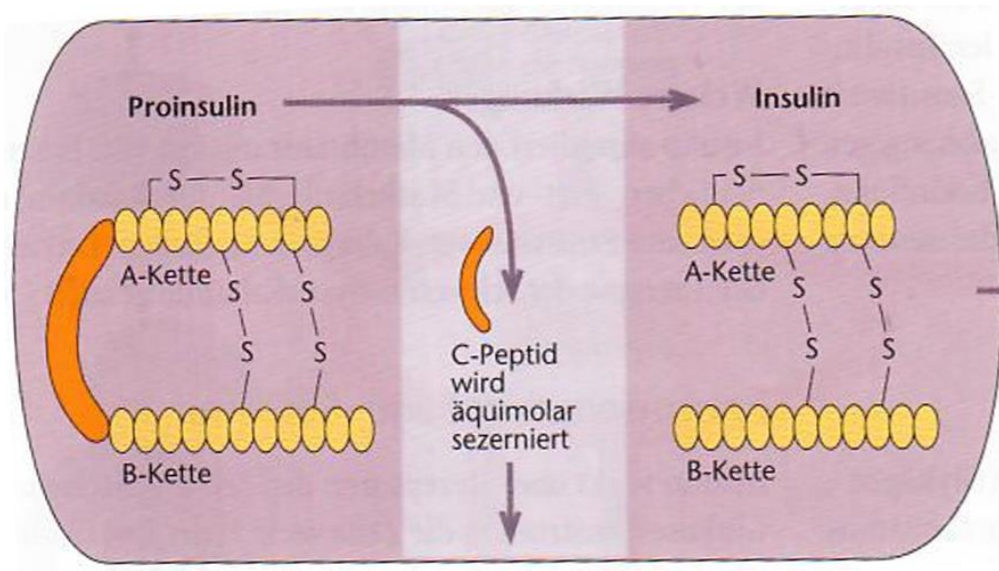


Abbildung 4: Aufbau von Proinsulin und Entstehung von Insulin aus Proinsulin

(modifiziert nach Braun et al., 2018)

Insulin beeinflusst den Stoffwechsel von Kohlenhydraten, Fetten und Proteinen. All seine Wirkungen dienen direkt oder indirekt der Senkung der Glukosekonzentration im Blut und sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

	Prozess	Effekt	Effektorzellen	Nettoeffekt
Kohlenhydratstoffwechsel	Glucosetransport	↑	M, F	Blutglucosekonzentration ↓ Glucoseumsatz ↑
	Glykogensynthese	↑	M, F, L	
	Glykolyse	↓	M, F, L	
	Gluconeogenese	↓	L	
	Glycolyse	↑	M, F, L	
Lipidstoffwechsel	Lipogenese	↑	F, L	freie Fettsäuren im Plasma ↓ Ketogenese ↓
	Lipolyse	↓	F, L	
Proteinstoffwechsel	Aminosäuretransport	↑	M, F,	Aminosäuren im Plasma ↓ positive N-Bilanz Blut-Glucosekonzentration ↓
	Proteinsynthese	↑	M, L	
	Proteinabbau	↓	M, L	
	Gluconeogenese	↓	L	
↑ Steigerung, ↓ Hemmung, <i>M</i> Muskelzelle, <i>F</i> Fettzelle, <i>L</i> Leberzelle				

Tabelle 1: Insulinwirkungen (modifiziert nach Mutschler et al., 2007)

Das wichtigste Signal in der Kontrolle der Insulinfreisetzung ist ein Anstieg der Blutglukosekonzentration auf über 80 mg/dl.

Außerdem wird die Insulinausschüttung auch durch den Anstieg der Plasmakonzentration einiger Substanzen beeinflusst. Ein Anstieg der Plasmakonzentration von Aminosäuren wie z.B. Argenin und Lysin, freien Fettsäuren, gastrointestinalen Hormonen wie Glucose dependent insulinotropic peptide (GIP), Glucagon-like peptide 1 (GLP-1), Gastrin, Cholecystokinin (CCK), Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) und Sekretin stimuliert die Insulinausschüttung, ein langfristiger Anstieg der Plasmakonzentrationen von Somatostatin und Leptin hemmt sie. Somatotropin wirkt bei einer kurzfristigen Erhöhung der Plasmakonzentration stimulierend, bei langfristig erhöhtem Plasmaspiegel jedoch hemmend auf die Insulinfreisetzung.

Das vegetative Nervensystem reguliert ebenfalls das Ausmaß der Insulinfreisetzung. Dabei wirken der Parasympathikus bzw. Acetylcholin stimulierend, der Sympathikus bzw. Noradrenalin wirken über α_2 -Adrenozeptoren stark hemmend oder über β_2 -Adrenozeptoren schwach stimulierend.

Tabelle 2 fasst den Einfluss der Stimulatoren und Inhibitoren zusammen.

Stimulus	Typ	Effekt	Physiologischer Zustand
Glukose	Metabolit	+++	KH-Mahlzeit
Aminosäuren	Metabolit	++	Protein-Mahlzeit
Freie Fettsäuren	Metabolit	0	Hungerzustand
GIP	GI Hormon	++	Kohlenhydrat- oder fettreiche Mahlzeit
CCK	GI-Hormon	+	Protein (?)
GLP-1	GI-Hormon	++	Kohlenhydrat-Mahlzeit
Adrenalin	Streßhormon	-	Streß
Azetylcholin	Parasympathikus	++	Mahlzeit
VIP	Parasympathikus	+	Mahlzeit (?)
Noradrenalin	Sympathikus	-	Streß
Galanin	Sympathikus	-	Streß

GI-Hormon Gastrointestinales Hormon, *GIP* Gastric inhibitory peptide, *CCK* Cholecystokinin, *GLP* Glucagon like peptide, + Stimulation, - Hemmung der Insulin-Sekretion

Tabelle 2: Stimulatoren und Inhibitoren der Insulinsekretion (modifiziert nach Nawroth, 1999)

Glukagon

Glukagon ist ein einkettiges Polypeptid bestehend aus 29 Aminosäuren und wirkt als ein Gegenspieler des Insulins. Glukagon wirkt auf den Kohlenhydratstoffwechsel (durch Steigerung der Glykogenolyse, Aktivierung der Adenylylcyclase sowie Steigerung der Glukoneogenese aus Aminosäuren und Laktat in der Leber), den Lipidstoffwechsel (durch Steigerung der Fettsäureoxidation und der Bildung von Ketonkörpern in der Leber und Förderung der Lipolyse in Fettgewebe und Leber) und den Proteinstoffwechsel (Steigerung der Proteolyse und Bereitstellung von Aminosäuren für die Glukoneogenese). Glukagon wird aus den A-Zellen des endokrinen Pankreas freigesetzt, die Freisetzung wird durch unterschiedliche Faktoren stimuliert bzw. gehemmt, die in Tabelle 3 zusammengefasst sind.

Stimulierende Faktoren		Hemmende Faktoren	
↑	Hypoglykämie	↓	Hyperglykämie
	Erhöhte Plasmakonzentration von glucoplastischen Aminosäuren		Aktivierung von α_2 -Adrenozeptoren
	Stress		Somatostatin
	Vagusreizung		Freisetzung von Insulin und Amylin aus den B-Zellen
	Acetylcholin		
	Aktivierung von β_2 -Adrenozeptoren		

Tabelle 3: Stimulierende und hemmende Faktoren bei der Freisetzung von Glukagon

1.2.2 Exokrine Funktion der Bauchspeicheldrüse

Pro Tag werden im exokrinen Teil des Pankreas ca. 2 l alkalisches Pankreassekret produziert und dem Speisebrei im Dünndarm beigemischt. Durch den Kontakt mit dem Magensaft hat der Speisebrei mit 1 – 2 einen stark sauren pH-Wert. Um optimal arbeiten zu können, brauchen die Pankreasenzyme aber ein alkalisches Milieu, dieses wird durch das in hoher Konzentration im Pankreassaft enthaltene Bicarbonat hergestellt.

a) Zusammensetzung des Pankreassekrets

Enzyme des Pankreassekrets

Die Enzyme des Pankreassekrets werden, mit Ausnahme von Lipase, Amylase und den Ribonucleasen, in Form inaktiver Vorstufen (Proenzyme) sezerniert und müssen erst durch limitierte Proteolyse durch Endopeptidasen in ihre aktive Form übergeführt werden. Dadurch wird verhindert, dass es zu einer Selbstverdauung des Organes kommt. Tabelle 4 listet die wesentlichen Pankreasenzyme und ihre Eigenschaften auf.

Zudem enthält das Pankreassekret noch Trypsininhibitoren, die dem Schutz vor Selbstverdau dienen, indem sie die Wirkung von im Ausführungsgang frühzeitig aktiviertem Trypsin hemmen, sowie Pankreatitis-assoziiertes Protein, Glykoprotein 2 (GP2) und Lithostatin. Von letzteren beiden wird angenommen, dass sie die Bildung von Pankreassteinen verhindern, indem sie sich an Verdauungsenzyme in den Ausführungsgängen anlagern und so die Bildung größerer Aggregate verhindern (Klinke et al., 2010).

Proenzym	Enzym	Substrate	Funktion	Spaltprodukte
A. Endopeptidasen				
Trypsinogen	Trypsin	Proteine, Polypeptide	Spaltung von Arg- und Lys-Bindungen	Poly-, Oligopeptide
Chymotrypsinogen	Chymotrypsin	Proteine, Polypeptide	Spaltung von Phe, Tyr- und Trp-Bindungen	Poly-, Oligopeptide
Proelastase	Elastase	Proteine, Elastin	Spaltung von Gly-, Ala-, Val-, und Ile-Bindungen	Poly-, Oligopeptide
B. Exopeptidasen				
Procarboxypeptidase A	Carboxypeptidase A	Poly-, Oligopeptide	Abspaltung C-terminaler Peptidbindungen	Aminosäuren
Procarboxypeptidase B	Carboxypeptidase B	Poly-, Oligopeptide	Abspaltung C-terminaler Arg- und Lys-Bindungen	Aminosäuren
Proaminopeptidasen	Aminopeptidasen	Poly-, Oligopeptide	Abspaltung N-terminaler Aminosäuren	Aminosäuren
C. Lipidspaltende Enzyme				
-----	Lipase	Triacylglycerole	Spaltung von Fettsäuren in Position 1 u. 3	Fettsäuren, 2-Monoacylglyceride
Phospholipase A	Phospholipase A	Phospholipide	Spaltung von Fettsäuren in Position 2	Fettsäuren, Lysolecithin
D. Kohlenhydratspaltende Enzyme				
-----	α -Amylase	Stärke, Glykogen	Spaltung von 1,4- α -Glykosidbindungen	Oligosaccharide, Maltose
-----	Maltase (geringe Aktivität)	Maltose	Spaltung von 1,4- α -Glykosidbindungen	Glukose
E. Ribonucleasen				
-----	Ribonucleasen	RNA	RNA-Hydrolyse	Nucleotide
-----	Desoxyribonucleasen	DNA	DNA-Hydrolyse	Nucleotide

Tabelle 4: Auswahl hydrolytischer Enzymen des Pankreassekretes (Auswahl) (modifiziert nach Mutschler et al., 2007)

Elektrolyte des Pankreassekrets

Das Pankreassekret enthält diverse Anionen (hauptsächlich Cl^- und HCO_3^-), sowie Kationen (hauptsächlich Na^+ und K^+). Es ist – nahezu unabhängig von der Sekretionsrate – mit einem pH-Wert von ca. 7,8 relativ isohydrisch zum Blutplasma, bei maximaler Sekretion wird ein pH von ca. 8,2 erreicht.

Auch die Osmolalität bleibt bei steigender Sekretionsrate unverändert bei ca. 300 mosmol/kg. Die Kationenkonzentration bleibt ebenfalls konstant, bei den beiden Anionen sinkt die

Konzentration von Cl^- mit zunehmender Sekretionsrate, während die von HCO_3^- steigt, wie in Abbildung 5 dargestellt. Durch diese gegenläufigen Veränderungen bleibt jedoch die Gesamtkonzentration der Anionen stets bei ungefähr 150 mmol/l (Mutschler et al., 2007). Bei maximaler Sekretionsrate in der intestinalen Phase beträgt die Konzentration von HCO_3^- im Pankreassekret ungefähr 130 – 140 mmol/l.

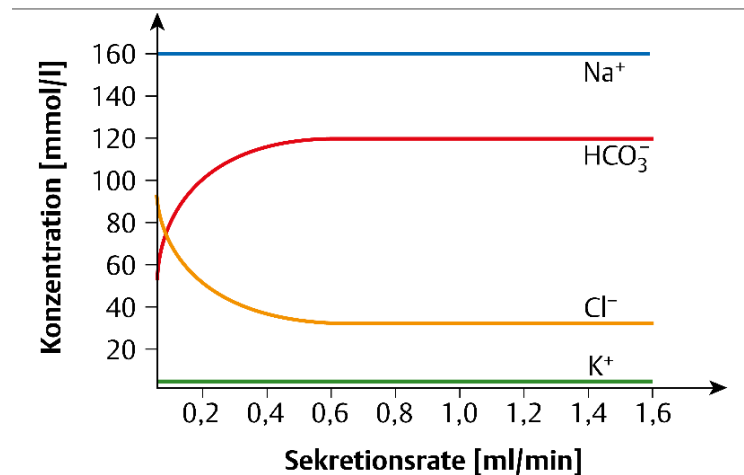


Abbildung 5: Elektrolytkonzentration im Pankreassekret abhängig von der Sekretionsrate (Behrends et al., 2012)

b) Phasen der Pankreassekretion

Die Stimulation der Sekretion von Pankreasenzymen aus den Azinuszellen erfolgt primär durch den Nervus vagus bzw. Cholecystokin (CCK), in geringerem Maße auch durch Sekretin. Die HCO_3^- -Sekretion der Epithelzellen der intralobulären Gangabschnitte wird durch Sekretin stimuliert. Sekretin wird, stimuliert durch HCl, Gallensalze und Fettsäuren, von S-Zellen im Dünn- und Leerdarm freigesetzt.

Das Ausmaß der Sekretion passt sich dem jeweiligen Bedarf des Körpers an. Die Basalsekretion liegt bei ca. 0,2 ml/min und wird bei Stimulation auf 4 ml/min und mehr (bis zu 480 ml/h) gesteigert.

Die Pankreassekretion wird in 3 Phasen unterteilt (Mutschler et al., 2007):

1. Kephale Phase

Ausgelöst durch Vorstellung, Geruch, Geschmack, Kauen und Schlucken von Nahrung.

→ Effekt: Anstieg der HCO_3^- -Sekretion um 10 – 15 % und der Enzymsekretion um 20 – 30 %

2. Gastrale Phase

Ausgelöst durch den Eintritt von Speisen in den Magen, die daraus resultierende Dehnung der Magenwand, Auslösung vago-vasaler Reflexe und Gastrinfreisetzung.

→ Effekt: Sekretionssteigerung um ca. 15 %

3. Intestinale Phase

Ausgelöst durch den Eintritt des sauren Speisebreis in den Dünndarm, durch Kontakt mit der Dünndarmschleimhaut werden gastrointestinale Hormone freigesetzt. Sinkt der pH-Wert im proximalen Dünndarm unter 4,5, wird Sekretin aus den S-Zellen der Dünndarmschleimhaut sezerniert. Dadurch wird wiederum die Bicarbonat-Sekretion in den Epithelzellen des Pankreasganges angeregt, was dazu führt, dass der für die Funktion der Pankreasenzyme benötigte pH-Wert von 6 – 8 erreicht werden kann. Durch Abbau von Ca^{2+} -Ionen und Protein- sowie Fettabbauprodukten wird schließlich die Freisetzung von Cholecystokinin aus endokrinen Zellen der Dünndarmschleimhaut stimuliert. Cholecystokinin wiederum fördert die Sekretion der Pankreasenzyme.

→ Effekt: Erhöhung des pH-Wertes auf 6 – 8 durch Bicarbonat sowie Sekretionssteigerung um ca. 60 %

1.3 Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse

Im Folgenden werden die wichtigsten Erkrankungen des exokrinen sowie des endokrinen Pankreas kurz beschrieben. Auf das exokrine Pankreaskarzinom wird im Kapitel 2 ausführlicher eingegangen.

a) Akute Pankreatitis

Ausgelöst durch Alkoholabusus, Infektionen oder einer Verlegung des Gallenganges durch Gallensteine, kommt es zu einem Rückstau von Pankreassekret im Ausführungsgang. Die Folge ist eine verfrühte Aktivierung von Trypsin aus Trypsinogen so wie eine verfrühte Aktivierung der Lipase bereits im Inneren des Organs. Trypsin katalysiert unter anderem die Aktivierung von Phospholipase A, diese setzt Lysolecithin frei, welches Zellmembranen angreift. Es kommt zu einer Selbstverdauung (Autolyse) und infolgedessen zu einer Nekrose des Pankreas. Dadurch können sich Abszesse und Pseudozysten bilden. In schweren Fällen kann es zu einer Verbrauchskoagulopathie sowie zu einem Schock bis hin zu tödlichem Organversagen kommen (Mutschler et al., 2007).

b) Chronische Pankreatitis

Hauptauslöser der chronischen Pankreatitis ist ein vorangegangener, langjähriger chronischer Alkoholabusus. Es kommt zu einer Eiweißausfällung mit Einlagerung von Calciumionen in den Pankreasgängen. Durch die dadurch entstehende Verlegung der Ausführungsgänge kommt es zu einem Rückstau des Sekretes und zu einer intrakanikulären Drucksteigerung, die zu einer Erweiterung des Pankreasganges führt. Durch die zunehmende Fibrosierung des Pankreasgewebes wird immer weniger Pankreassekret produziert und es entsteht eine exokrine Pankreasinsuffizienz. Die Folge sind Maldigestion, Steatorrhö (Fettstühle) und Gewichtsabnahme. Fehlende Pankreasenzyme müssen lebenslang substituiert werden, in manchen Fällen kann eine Stentlegung im Ausführungsgang den Abfluss des Sekretes erleichtern und die Symptome lindern (Mutschler et al., 2007).

c) Mukoviszidose (Zystische Fibrose)

Bei Patient_innen mit Mukoviszidose liegt eine rezessiv vererbte Mutation des CFTR-Gens auf Chromosom 7 vor. Dieses codiert für einen spezifischen cAMP-regulierten Cl⁻-Kanal, der für

den Ausstrom von Cl^- -Ionen unter anderem aus den Zellen des Pankreasganges ins Lumen zuständig ist. Dieser Ausstrom wird durch die Mutation stark vermindert und die Chloridkonzentration in den Pankreasgangzellen steigt an. Da infolgedessen die Konzentration im Lumen sinkt, wird auch der osmotische Einstrom von Wasser in dieses gehemmt und der $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ -Austausch über den $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ -Antiporter ist gestört. Es kommt zu einer verminderten Sekretion von HCO_3^- - und Na^+ -Ionen und H_2O und das Pankreassekret wird zähflüssiger und weniger alkalisch. Dadurch kann der saure Speisebrei nicht mehr ausreichend neutralisiert werden. Die verminderte Sekretion von Pankreassekret führt außerdem zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. Diese wird symptomatisch mittels einer Substitution von Pankreasenzymen behandelt. Die der Mukoviszidose zugrundeliegende Genmutation wirkt sich auch auf andere Organe, insbesondere auf die Lunge, aus. Dort führt die erhöhte Produktion von hochviskosem Schleim zu schweren Atemwegsobstruktionen (Mutschler et al., 2007).

d) Diabetes mellitus Typ I

Typ-I-Diabetes, auch insulinabhängiger Diabetes oder juveniler Diabetes genannt, ist eine Autoimmunerkrankung, die durch rasch zunehmenden Insulinmangel durch Untergang von insulinproduzierenden β -Zellen und schließlich völliges Versiegen der körpereigenen Insulinproduktion gekennzeichnet ist. Die Betroffenen sind auf eine lebenslange Insulinsubstitution angewiesen.

e) Diabetes mellitus Typ 2

Bei Typ-II-Diabetes entwickelt sich eine Insulinresistenz und, im Gegensatz zum Typ-II-Diabetes, ein meist relativer Insulinmangel. Das bedeutet, dass die Bauchspeicheldrüse zwar noch ausreichend Insulin produzieren kann, dieses kann aber an seinen Zielorten, den Zellmembranen in peripherem Gewebe, keine bzw. keine ausreichende Wirkung mehr auslösen. Ein Typ-II-Diabetes wird durch diverse endogene (genetische) und exogene Faktoren ausgelöst. Eine besondere Rolle spielen Überernährung, Bewegungsmangel sowie eine daraus resultierende Adipositas im Rahmen des metabolischen Syndroms. Eine Insulinsubstitution ist nur erforderlich, wenn die Therapie mit oralen Antidiabetika und diätetischen Maßnahmen nicht erfolgreich ist.

Die Spätschäden können vor allem bei unzureichender Einstellung gravierend sein und umfassen Mikro- und Makroangiopathien, die zu irreversiblen Schäden an Nieren und Netzhaut führen, sowie Neuropathien und das diabetische Fußsyndrom.

f) Anomalien und Formvarianten des Pankreas

Während der frühembryonalen Verschmelzung von dorsaler und ventraler Pankreasanlage kann es zu verschiedenen Veränderungen im Gangverlauf sowie in der Art der Mündung ins Duodenum kommen (Keymling et al., 2013):

- Wanderungsvarianten: Pankreas anulare, heterotropes Pankreas
- Fusionsvarianten: Pankreas divisum, funktionelles/inkomplettes Pankreas divisum
- Duplikatur-Varianten: Mehrzähligkeit der Gänge (z.B. doppelter Gang), Verlaufvarianten (z.B. Schleife, Spirale)

Das Pankreas divisum und das Pankreas anulare werden im Folgenden kurz beschrieben.

Beim Pankreas divisum handelt es sich um eine embryonale Anomalie des Pankreas. Es ist die häufigste angeborene Fehlbildung des Pankreas und kann bei einer endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) bei ca. 7,5 % aller untersuchten Personen festgestellt werden. Die nicht erfolgte (→ Pankreas divisum) oder unvollständige (→ funktionelles/inkomplettes Pankreas divisum) Fusion des ventralen und dorsalen Pankreasganges in der Embryonalzeit führt dazu, dass kein gemeinsamer Ausführungsgang entwickelt wird. Die beiden Gänge verlaufen separat voneinander und münden, ebenfalls separat, ins Duodenum. Der durch die unterbliebene Verschmelzung entstandene dorsale, kleinere Gang (*Ductus pancreaticus minor*) mündet über die Papilla duodeni minor oder als Ast über den *Ductus pancreaticus major* ins Duodenum (Forell, 1977). Das Pankreassekret fließt dadurch auch über die Papilla duodeni minor ab, da diese enger ist, kann es bei einigen Betroffenen zu Abflussschwierigkeiten kommen. Das kann zu unspezifischen Beschwerden wie Gewichtsverlust oder Fieber, bis hin zu einer Pankreatitis oder einem Ikterus führen. Einen solchen Fall bezeichnet man als symptomatisches Pankreas divisum. Es ist umstritten, ob ein bestehendes Pankreas divisum ein Auslöser für eine idiopathische Pankreatitis sein kann, und ob eine Stentlegung im Rahmen eines endoskopische Eingriffes sinnvoll ist (DiMagno und Wamsteker, 2011).

Das Pancreas anulare ist eine seltene embryonale Fehlbildung, bei der das Duodenum vom Pankreas wie von einem Ring umgeben ist. Dadurch kann die Nahrungspassage im Duodenum behindert werden, was zu Oberbauchschmerzen, Erbrechen und Ikterus führen kann. Die Therapie besteht in einem solchen Fall in einer Umgehungsoperation oder, in seltenen Fällen, eine Resektion.

g) Zystische Pankreasläsionen

Pseudozysten

Pseudozysten unterscheiden sich von echten Zysten dahingehend, dass sie im Gegensatz zu diesen keine Epithelauskleidung besitzen. Pankreaspseudozysten machen ca. 40 % der zystischen Veränderungen des Pankreas aus und haben kein Malignitätspotential. Sie treten häufig im Rahmen einer chronischen und akuten Pankreatitis auf. Die Bildung von bzw. die Einblutungen in Pseudozysten sowie die Kompression der Gallenwege durch diese ist eine der zahlreichen möglichen Komplikationen, im Verlauf einer schweren akuten Pankreatitis. Da die Pseudozysten oft keine oder nur unspezifische Symptome (Druckgefühl im Oberbauch, längerfristig erhöhte Lipasewerte) zeigen, ist die Diagnose bzw. die Differentialdiagnostik kompliziert (Braun et al., 2018).

Muzinös-zystische Neoplasien (MCN)

Bei den MCN handelt es sich um zystische Tumore, die fast ausschließlich bei Frauen auftreten. Sie entstehen zu über 90 % außerhalb des Gangsystems im Körper oder Schwanz des Pankreas. MCN entwickeln sich in ca. 15 % der Fälle zu einem nicht muzinösen duktalem Adenokarzinom weiter (Braun et al., 2018).

Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien (IPMN)

IPMN gelten als makroskopische Vorläuferläsionen und können, je nach ihrem histologischen Subtyp, in ein klassisches (tubuläres) duktales Adenokarzinom des Pankreas oder in ein muzinöses (kolloides) oder onkozytäres Adenokarzinom übergehen (Messmann et al., 2018). IPMN zeigen je nach Entstehungsort ein geringes bis hohes Malignitätsrisiko, wobei die Wahrscheinlichkeit des Übergehens in ein duktales Adenokarzinom bei in Hauptgängen lokalisierten IPMN variabel bis hoch ist. Bei IPMN in den Seitengängen, die ca. 70 % der IPMN ausmachen, ist das Malignitätsrisiko jedoch nur gering (Braun et al., 2018).

Intraduktale tubulo-papilläre Neoplasien (ITPN)

ITPN sind, wie die IPMN, duktale Neoplasien. Sie entstehen überwiegend im Hauptausführungsgang und entwickeln sich in ca. 50 % der Fälle zu invasiven tubulären Adenokarzinomen weiter (Braun et al., 2018).

Serös-zystische Neoplasien (SCN)

Serös zystische Neoplasien werden in 3 Subtypen unterteilt, die zusammengenommen ungefähr 10 – 20 % aller zystischen Pankreasläsionen ausmachen (Esposito et al., 2011)

- Seröses mikrozystische Anämie (SCA)
- seröse oligozystische (oder makrozystische) Adenom (SOIA)
- multiple Pankreaspseudozysten im Rahmen eines von-Hippel-Lindau-Syndroms

Solid-pseudopapilläre Neoplasien (SPN)

SPN bilden mit < 5 % die kleinste Gruppe der zystischen Pankreasveränderungen. Ca. 90 % der Erkrankungen betreffen junge Frauen von durchschnittlich 28 – 30 Jahren. Sie sind meist Zufallsbefunde und haben generell ein geringes Malignitätspotential und mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 97 % und einer Gesamt-Mortalität von 1,5 % eine sehr günstige Prognose (Esposito et al., 2011).

h) Endokrin aktive Tumore

Endokrine Tumoren werden jeweils nach demjenigen Hormon bezeichnet, das sie produzieren.

- Gastrinom (Zollinger-Ellison-Syndrom) → vermehrte Produktion von Gastrin

Ausgelöst durch die erhöhte Sekretion von Gastrin werden große Mengen von Salzsäure und Pepsin produziert. Der Magensaft kann nicht ausreichend neutralisiert werden, dadurch können peptische Ulzera entstehen und die Pankreasenzyme werden im Dünndarm denaturiert. Es kommt durch die dadurch indirekt reduzierte exokrine Funktion zu Maldigestion und -absorption mit Blähungen, Diarrhöe und der für die exokrine Pankreasinsuffizienz charakteristischen Stearrhöe. Ein erniedrigter pH-Wert führt außerdem zu einer verminderten Absorption von Vitamin B₁₂ im Dünndarm (Mutschler et al., 2007).

In ca. 25 % der Fälle ist das Gastrinom im Rahmen eines **Multiple Endokrine Neoplasie I-Syndroms** (MEN I – Syndrom, Wermer-Syndrom) mit anderen endokrinen Tumoren assoziiert, häufig mit einem anderen Inselzelltumor des Pankreas, wie z.B. einem Insulinom oder einem Hypophysenadenom (Braun et al., 2018).

- Insulinom → vermehrte Produktion von Insulin und Proinsulin

Insulinome sind die am häufigsten vorkommenden endokrinen Tumore des Pankreas und zeigen meist einem gutartigen Verlauf, maligne Tumore mit Metastasierung kommen mit etwa 10 % der Fälle eher selten vor (Braun et al., 2018). Der Tumor entwickelt sich aus den B-Zellen des Pankreas (Mutschler et al. 2007), die Überproduktion von Insulin führt zu einer Hypoglykämie neigung mit Hyperinsulinismus (Messmann et al., 2018).

- Glukagonom → vermehrte Produktion von Glukagon

Glukanome entstehen im Gegensatz zu Insulinomen aus den A-Zellen des endokrinen Pankreas und führt zu einer übermäßigen Sezernierung von Glukagon aus ebendiesen. Die Folge sind Hyperglykämie, Hyperaminoazidämie, Anämie, Gewichtsverlust und nekrotisierende, bullöse Dermatitis (Mutschler et al., 2007).

- VIPom (Verner-Morrison-Syndrom) → vermehrte Produktion von VIP

Ca. 70 % der VIPome treten als Nicht-B-Zell-Adenome, Karzinome und Inselzellhyperplasien im endokrinen Pankreas auf. VIPome produzieren vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP), was zu wässrigen Durchfällen, Dehydration, Hyperkalziämie und Hyperglykämie sowie, aufgrund der verminderten HCl-Sekretion im Magen, zu Hypo- und Achlorhydrie führt. Da auch verstärkt Bicarbonat verloren geht, kommt es zu einer metabolischen Azidose (Braun et al., 2018; Mutschler et al., 2007).

- Somatostatinom → vermehrte Produktion von Somatostatin

Somatostatinome sind meist maligner Natur und kommen vor allem im Pankreas, aber auch in der Dünndarmwand vor. Typische Symptome dieser Tumore sind ein Diabetes mellitus, Stearrhö, eine gestörte Magenentleerung und Gallensteinbildung (Cholelithiasis) durch gestörte Gallenblasenkontraktion. Da derzeit noch keine spezifische medikamentöse Therapie verfügbar ist, wird im Allgemeinen ein totale Resektion der Primärtumors angestrebt, im Falle eines guten Differenzierungsgrades können oft auch noch Metastasen kurativ entfernt werden. Bei schlechter differenzierten Somatostatinomen wird eine Chemotherapie mit Cisplatin/Etoposid durchgeführt (Braun et al., 2018).

- Karzinoid → vermehrte Produktion von Serotonin

Karzinoid sind Tumore der enterochromaffinen Zellen. Diese speichern Serotonin in großen Mengen und können es bei Erregung durch Exozytose freisetzen. Karzinoid führen zu einer Steigerung dieser Serotoninfreisetzung. Es kommt zum sogenannten Karzinoidsyndrom, dass aus der Symptom-Trias Flush – Diarrhö – Bauchschmerzen besteht.

2 Das exokrine Pankreaskarzinom

Über 95 % der Tumore des Pankreas entstehen im exokrinen Drüsenanteil. Da das Tumorwachstum vom drüsenbildenden Teil des Gewebes ausgeht, sind vorwiegend die Pankreasgänge betroffen. Das duktales Adenokarzinom des exokrinen Pankreas gehört zu den Krebserkrankungen mit der schlechtesten Prognose. Das liegt vor allem daran, dass die Diagnose meist erst in einem stark fortgeschrittenen Stadium gestellt wird. Zu diesem Zeitpunkt hat der Tumor oft bereits Metastasen gebildet oder ist lokal so weit fortgeschritten, dass er nicht mehr als operabel gilt. Ausbleibende oder geringe Symptome im Anfangsstadium der Erkrankung erschweren die Diagnose in frühen Erkrankungsstadien. Außerdem gilt der Tumor als sehr aggressiv und beginnt früh zu metastasieren. Eine Vollremission kann nur durch eine vollständige operative Entfernung des Tumors erreicht werden, ist dieser bereits inoperabel erfolgt die Chemotherapie nur noch palliativ.

2.1 Epidemiologie

Im Jahr 2015 erkrankten in Österreich 1.757 Menschen an einem Pankreaskarzinom (Hackl, 2018) (*Abb. 6*). Damit war dieses für 5 % der Krebsneuerkrankungen bei Frauen bzw. 4 % der Krebsneuerkrankungen bei Männern verantwortlich (*Abb. 7*).

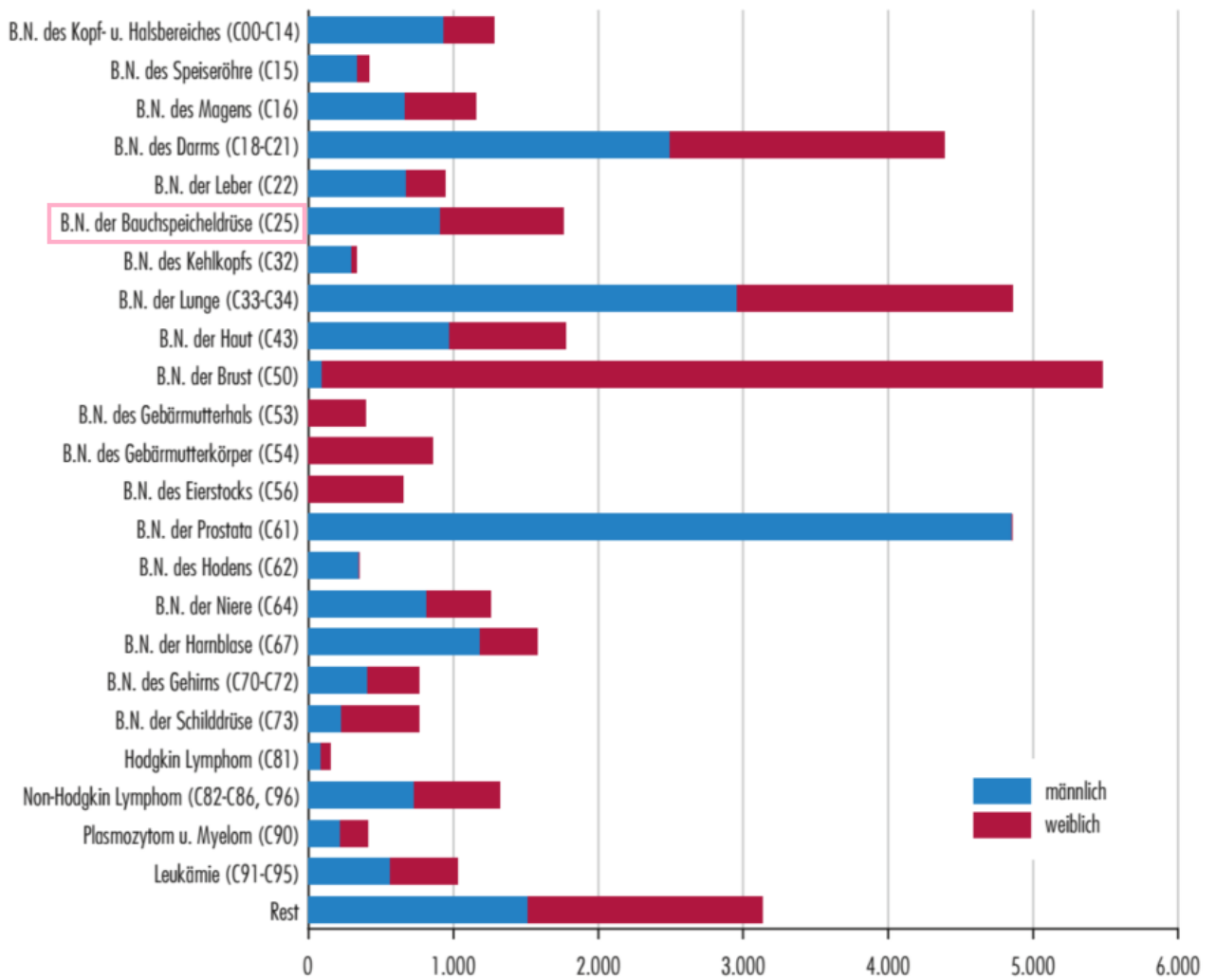


Abbildung 6: Die häufigsten Tumorlokalisationen in Absolutzahlen für Österreich im Jahr 2015

(modifiziert nach Hackl, M., Ihle, P., Statistik Austria, 2018)

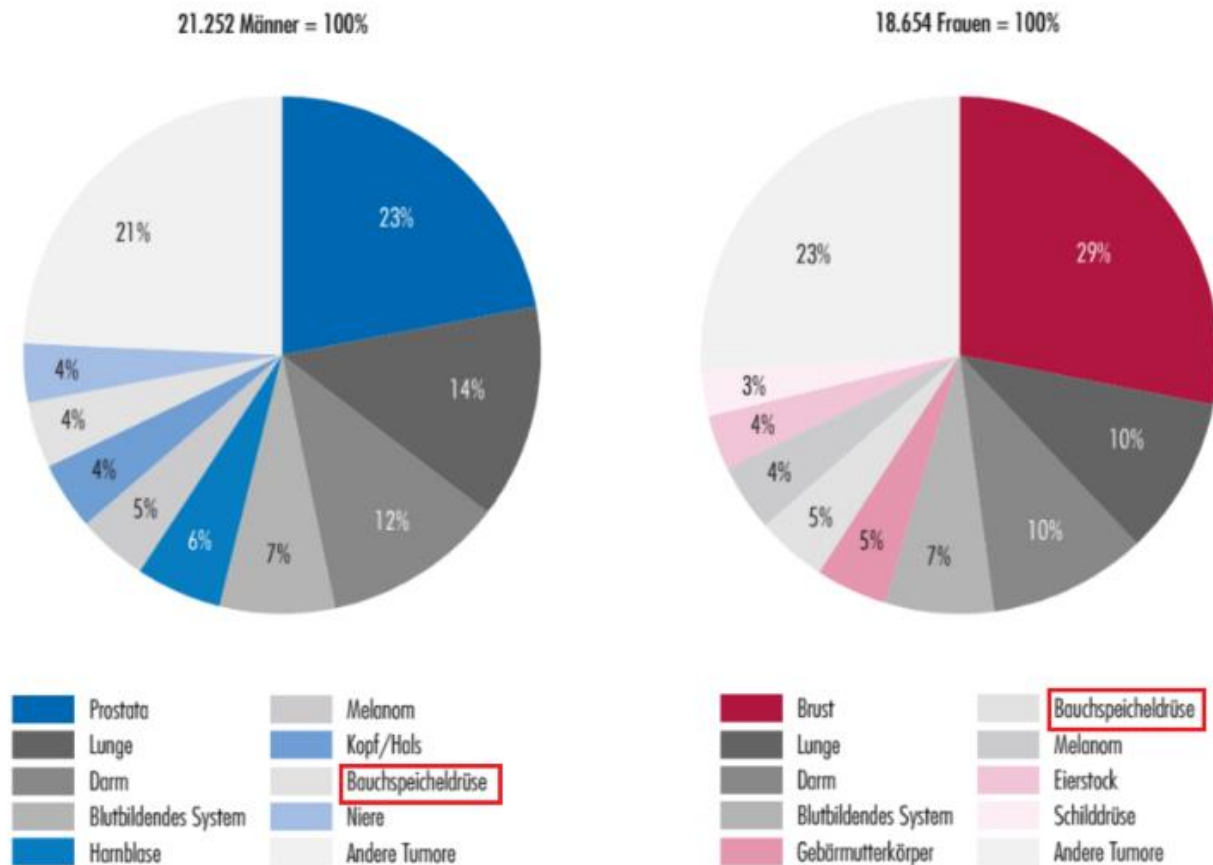


Abbildung 7: Die häufigsten Tumorerkrankungen nach Geschlecht in Österreich im Jahr 2015

(modifiziert nach Hackl, M., Ihle, P., Statistik Austria, 2018)

Während die Inzidenz der bösartigen Tumoren der Bauchspeicheldrüse in den Jahren 2013 bis 2015 für Männer (50,6 %) etwas höher war als für Frauen (49,4 %), war die Mortalität bei Frauen (50,4 %) höher als bei Männern (49,6 %). Die altersstandardisierte Inzidenz blieb in den letzten zehn Jahren relativ stabil.

Mit 1.671 Sterbefällen, was 8 % aller Krebssterbefälle im Jahr 2015 entspricht, war das Pankreaskarzinom aufgrund seiner hohen Letalität die dritthäufigste Krebstodesursache. Das relative 5-Jahres-Überleben ist in den letzten Jahrzehnten im Vergleich zu anderen bösartigen Tumorerkrankungen nur leicht gestiegen und ist mit aktuell knapp 9 % das geringste aller aufgeführten Tumorerkrankungen (Abb. 9). Das exokrine Pankreaskarzinom gehört weltweit zu den Tumorerkrankungen mit den schlechtesten Prognosen.

Die American Cancer Society (ACS) gibt für die verschiedenen Stadien des exokrinen Pankreaskarzinoms folgende 5-Jahres-Überlebensraten an:

- Stage IA – ca. 14 %
- Stage IB – ca. 12 %
- Stage IIA – ca. 7 %
- Stage IIB – ca. 5 %
- Stage III – ca. 3 %
- Stage IV – ca. 1%

Diese Zahlen berücksichtigen in den Jahren 1992 bis 1998 diagnostizierte exokrine Pankreaskarzinome in den USA. Sogar für den geringen Anteil (ca. 10 %) an Patient_innen, bei denen der Tumor bei der Diagnose noch lokal begrenzt ist, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate nur bei 32 %. Ca. die Hälfte der Patient_innen wurden jedoch in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, in dem die 5-Jahres-Überlebensrate bei knapp 3 % liegt.

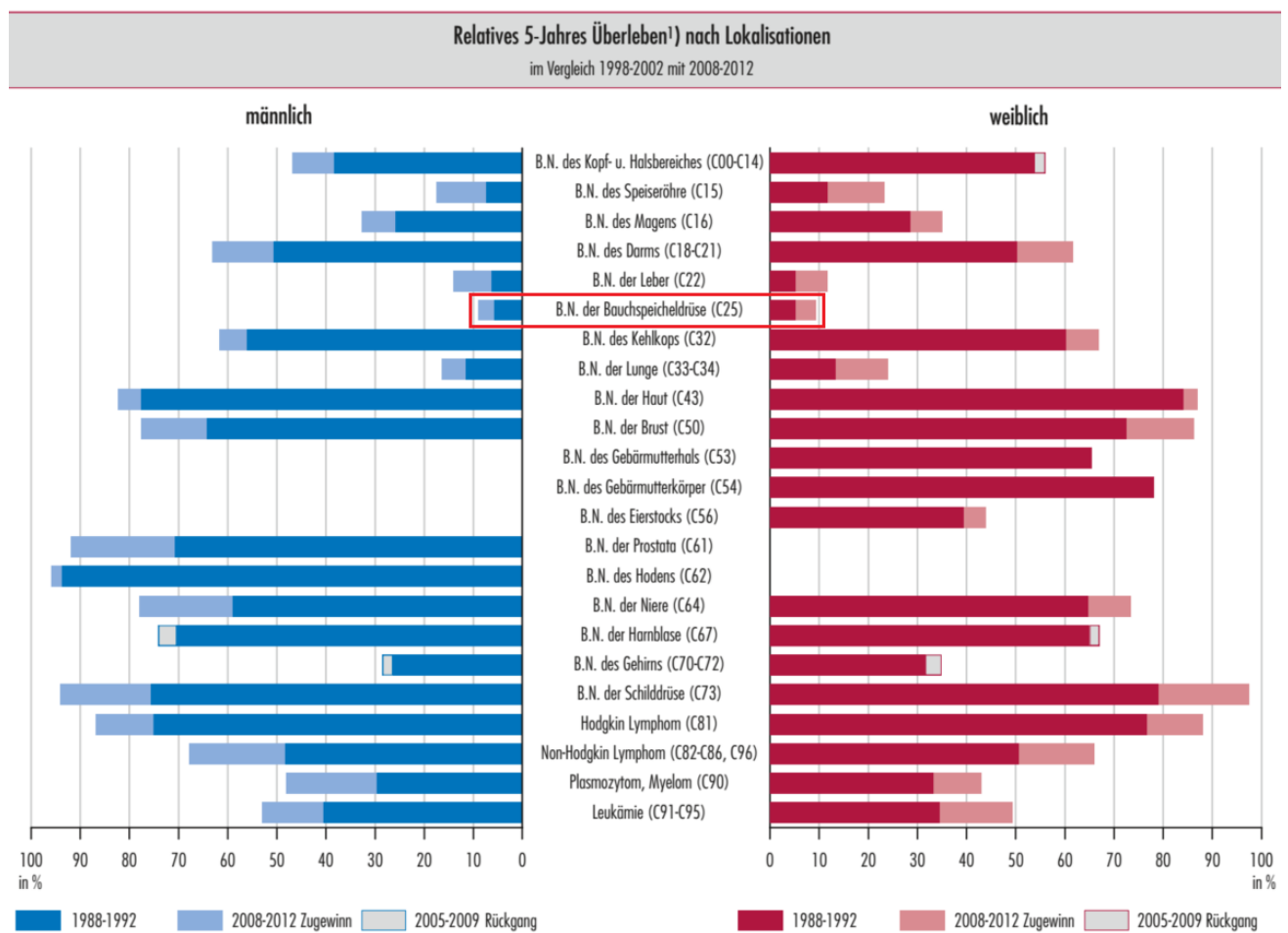


Abbildung 8: Relatives 5-Jahres-Überleben bei Tumorerkrankungen nach Lokalisationen im Jahr 2015

(modifiziert nach Hackl, M., Ihle, P., Statistik Austria, 2018)

Rund 78,5 % der in den Jahren 2013 bis 2015 histologisch untersuchten Neoplasien der Bauchspeicheldrüse wurden als Karzinome identifiziert. Über 95 % der Karzinome der Bauchspeicheldrüse sind Adenokarzinome, die aus dem exokrinen Anteil des Organes entstehen (Hackl, M., Ihle, P., Statistik Austria, 2018).

Da der Tumor initial oft nur wenige Symptome zeigt, ist die Erkrankung bei der Diagnose oft weit fortgeschritten. Eine Resektion im Gesunden, also eine vollständige chirurgische Entfernung des Tumors, die derzeit noch die einzige Möglichkeit zur kurativen Behandlung des Pankreaskarzinoms ist, ist in vielen Fällen nicht mehr möglich. Eine Heilung der Erkrankung ausschließlich durch Chemo- und/oder Strahlentherapie kann derzeit noch nicht erreicht werden (Doi et al., 2008). Auch die Neigung zur frühen und aggressiven Metastasierung trägt zu der schlechten Prognose bei.

2.2 Risikofaktoren für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms

Die Risikofaktoren für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms können endogenen sowie exogenen Ursprung sein, die Entstehung kann also sowohl auf genetische Faktoren als auch auf Verhaltensweisen, Lebensstil und andere vorhandene Grunderkrankungen zurückzuführen sein. Gesicherte und mutmaßliche Risikofaktoren werden in der S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom von 2013 (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: Leitlinienprogramm Onkologie, 2013) wie folgt angeführt:

2.2.1 Gesicherte Risikofaktoren

Rauchen

Der Konsum von Tabak in Form von Zigaretten- oder Zigarrenrauchen verdoppelt das Risiko eines Pankreaskarzinoms (Hanley et al., 2001; Qiu et al., 2005). Ebenso besteht ein Zusammenhang zwischen Passivrauchen und erhöhtem Pankreaskarzinomrisiko (Villeneuve et al., 2004). Die Vermeidung von Tabakkonsum wird zur Risikoreduktion ausdrücklich empfohlen.

Adipositas

Es besteht ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Adipositas (BMI > 30) und einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko (Berrington de Gonzalez et al., 2003). Die Vermeidung von Übergewicht wird zur Risikoreduktion empfohlen (Hanley et al., 2001).

Chronische Pankreatitis

Langjährige chronische Pankreatitis erhöht das Pankreaskarzinomrisiko (Bansal und Sonnenberg, 1995; Malka et al., 2002).

Diabetes mellitus Typ 2

Patient_innen mit Diabetes mellitus Typ 2 haben ein bis zu 8-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko (Chari et al., 2005). Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass wiederum ein Pankreaskarzinom auch der Grund für die Entstehung des Diabetes sein kann (Gullo et al., 1994; Rousseau et al., 2006).

Erbliche Mamma- oder Ovarialkarzinome

In Familien mit bekannten Keimzellmutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 scheint das Pankreaskarzinomrisiko 2 bis 6-fach höher zu sein als in der Normalbevölkerung (Thompson et al., 2002).

Peutz-Jeghers-Syndrom

Das mit 36 bis 42 % deutlich erhöhte Erkrankungsrisiko von Patient_innen mit dem Peutz-Jeghers-Syndrom ist durch zwei Untersuchungen belegt (Giardiello et al., 2000; Lim et al., 2004). Das Peutz-Jeghers-Syndrom ist eine Erbkrankheit, bei der es zu Polypenwucherungen im Gastrointestinaltrakt und mukokutanen Pigmentanomalien kommt. Auslöser ist eine autosomal-dominante Mutation des STK11-Gens, das eine Serin-Threonin-Kinase codiert. Diese ist an der Regulation von Zellteilungs-, Differenzierungs- und Signaltransduktionsprozessen beteiligt, unter anderem an der PAR1A-Kinase/ β -Catenin-Signaltransduktion. Die um bis zu 80 % erhöhte Wahrscheinlichkeit, vor dem 70. Lebensjahr eine Krebserkrankung zu entwickeln, deutet darauf hin, dass das STK11-Gen als ubiquitärer Tumorsuppressor funktioniert (Mitteldeutscher Paxisverbund Humangenetik, 2013).

Familiäres atypisches multiples Muttermal und Melanom (FAMMM) - Syndrom

Das **F**amiliäre **a**typische **m**ultiple **M**uttermal und **M**elanom (FAMMM)-Syndrom ist eine erbliche Hauterkrankung, die durch das gehäufte Auftreten von Muttermalen und bösartigen Hauttumoren (Melanome) gekennzeichnet ist. Patient_innen, die am FAMMM-Syndrom (inklusive Pankreas-Karzinom-Melanom-Syndrom) leiden, haben ein bis zu 17%iges Risiko vor dem 75. Lebensjahr ein Pankreaskarzinom zu entwickeln (Vasen et al., 2000).

Hereditäre Pankreatitis

Das Pankreaskarzinomrisiko von Personen mit hereditärer Pankreatitis ist deutlich erhöht, das kumulative Risiko für eine Erkrankung vor dem 70. Lebensjahr liegt bei 40 bis 44 % (Lowenfels et al., 1997). Als Auslöser einer hereditären Pankreatitis wurden Genmutationen in den Genen SPINK1 und CFTR sowie im kationischen Trypsinogen (PRSS1) identifiziert. Die Gene SPINK1 und CTFC können außerdem einer frühzeitige Aktivierung von Trypsinogen in Trypsin entgegenwirken (Beger, 2013), wodurch das Pankreas vor Selbstverdauung geschützt wird.

Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)

Die **F**amiliäre **a**denomatöse **P**olyposis (FAP) ist eine Erbkrankheit, die zur Bildung von Polypen im Darm führt. Patient_innen mit FAP haben ein erhöhtes relatives Risiko von 4,5 für ein Pankreaskarzinom (Giardiello et al., 1993). Auch für Angehörige ist das Risiko erhöht.

Sporadisches Pankreaskarzinom in der Familie (sporadic pancreatic cancer kindred, SPC)

Beim SPC hat mindestens ein Verwandter/eine Verwandte ersten Grades ein Pankreaskarzinom. Das Risiko ebenfalls an Pankreaskrebs zu erkranken ist für Angehörige ersten Grades der Patient_innen um das 2-fache, bei einem Erkrankungsalter < 60 Jahren sogar um das 3-fache, erhöht. Wenn in einer Familie zwei oder mehr Fälle eines Pankreaskarzinoms bei Verwandten ersten Grades auftreten, spricht man von einem familiären Pankreaskarzinom wurde (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: Leitlinienprogramm Onkologie, 2013).

Familiäres Pankreaskarzinom (familial pancreatic cancer kindred, FPC)

Beim FPC sind mindestens zwei Verwandte ersten Grades an einem Pankreaskarzinom erkrankt, ohne dass gleichzeitig ein anderes erbliches Syndrom in der Familie vorliegt, welches das Erkrankungsrisiko erhöht. Etwa 1 – 3 % der Pankreaskarzinompatient_innen erfüllen diese Kriterien. Das Pankreaskrebsrisiko kann bei zwei Erkrankten in der Familie um das 18-fache, bei drei oder mehr Erkrankten bis zu 57-fach erhöht sein. Das mittlere Erkrankungsalter liegt mit ca. 62 Jahren nicht signifikant höher als bei sporadischen Erkrankungen. Histologisch besteht kein Unterschied zwischen FPC-Tumoren und sporadisch entstandenen Tumoren. Eine präventive Gendiagnostik wird derzeit nicht empfohlen, da nur bei ca. 10 % der FPC-Familien ein für das FPC spezifischer Gendefekt gefunden wurde (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: Leitlinienprogramm Onkologie, 2013).

2.2.2 Vermutliche Risikofaktoren

Einige weitere Faktoren, die die Entstehung eines Pankreaskarzinoms möglicherweise begünstigen können, sind in Tabelle 5 zusammengefasst (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: Leitlinienprogramm Onkologie, 2013).

Risikofaktor	Risiko
Erbliches Kolonkarzinom (HNPCC)	Möglicherweise geringfügig erhöht
Li-Fraumeni-Syndrom	Möglicherweise erhöht, auch bei Angehörigen
von-Hippel-Lindau Syndrom	Möglicherweise erhöht
Fanconi-Anämie	Möglicherweise erhöht
Berufsbedingte Risikofaktoren aufgrund häufigen Kontaktes mit: <ul style="list-style-type: none">• Pestiziden, Herbiziden oder Fungiziden• Chlorierten Kohlenwasserstoffen• Chrom und Chromverbindungen• elektromagnetischen Feldern• Kraftstoffdämpfen	Möglicherweise erhöht

Tabelle 5: Vermutliche Risikofaktoren für ein Pankreaskarzinom

2.3 Prophylaxe und Screening

Eine medikamentöse Prophylaxe zur Verminderung des Pankreaskarzinomrisikos ist derzeit nicht bekannt (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: Leitlinienprogramm Onkologie, 2013). In Studien über Supplementierung von Antioxidantien bzw. der Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika konnte keine Risikosenkung nachgewiesen werden. Die Verabreichung von, unter anderem, Betacarotin, Vitamin E, Selenionen, Vitamin B₂, Vitamin A, Vitamin C und Zinkionen – einzeln oder in Kombinationen – über 1 – 12 Jahre führte gegenüber dem Placebo nicht zu einer signifikant geringeren Inzidenz (Bjelakovic et al., 2004).

Spezifische Empfehlungen zu ernährungsbezogenen Maßnahmen zur Risikoreduktion können ebenfalls nicht gegeben werden, da kein positiver Effekt, etwa durch ballaststoffarme Kost, vermehrtem Konsum von Obst, Gemüse und Hülsenfrüchten, einer zucker-, fett oder cholesterinarmen Ernährung oder dem Verzicht auf rotes Fleisch, belegt werden konnte. Allerdings weisen Studien darauf hin, dass ein vermehrter Konsum von geräucherten oder gegrillten Speisen das Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken erhöht (Messmann et al., 2018).

Ein Screening zur Frühdiagnose von asymptomatischen Personen mit Carbohydrate Antigen **19-9** (CA 19-9) oder Carcinoembriales Antigen (CEA) wird nicht empfohlen, da keiner der beiden Biomarker die notwendige Genauigkeit aufweist. Bei bestehenden Symptomen bzw. einem Verdacht auf ein duktales Adenokarzinom des Pankreas werden CA 19-9 und CEA jedoch, in Kombination mit bildgebenden Verfahren, zur Diagnostik verwendet (Poruk et al., 2013). Sowohl bildgebende Verfahren als auch molekularbiologische Methoden werden zum Screening der asymptomatischen Bevölkerung nicht empfohlen. Obwohl Verwandte ersten Grades von Patient_innen mit Pankreaskarzinom ein erhöhtes Krankheitsrisiko haben, wird bei ihnen, aufgrund fehlender Evidenz für den Nutzen, kein von der Normalbevölkerung abweichendes Vorgehen bezüglich Prophylaxe und Screeningmethoden empfohlen. Auch für Familienangehörige einer FPC-Familie und Personen, die einen der gesicherten Risikofaktoren aufweisen, wird keine spezielle Primärprävention empfohlen, da das Screening mittels Endosonographie, ERPC oder MRCP ein erhebliches Risiko von falsch positiven Befunden aufweist (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: Leitlinienprogramm Onkologie, 2013).

In folgenden Fällen ist eine Untersuchung auf ein Pankreaskarzinom laut Leitlinie indiziert:

- neu auftretenden Oberbauch- und Rückenschmerzen, gürtelförmig auf den Rücken ausstrahlende, nachts wahrnehmbare Schmerzen
- Schmerzen in Verbindung mit Inappetenz, Gewichtsverlust oder Schwäche
- neu auftretender schmerzloser Ikterus
- akute Pankreatitis unklarer Ätiologie

In einer Studie (Chari et al., 2005) wurde festgestellt, dass bei 0,85 % der untersuchten Diabetiker_innen über 50 Jahren innerhalb von 3 Jahren nach der Diagnose des Diabetes mellitus Typ 2 ein Pankreaskarzinom diagnostiziert wurde. Der kausale Zusammenhang ist allerdings nur mäßig, unter anderem weil die untersuchten Personen zum Teil Raucher_innen und/oder adipös waren und beide für sich bereits gesicherte Risikofaktoren für ein Pankreaskarzinom darstellen. Eine Meta-Analyse (Huxley et al., 2005) zeigte, dass Typ-2-Diabetiker_innen, bei denen die Diagnose weniger als fünf Jahre zurückliegt, gegenüber langjährigen Diabetiker_innen ein um 50 % höheres Risiko hatten, ein Pankreaskarzinom zu entwickeln. Das unterstützt die Hypothese, dass ein neu auftretender Diabetes mellitus Typ 2 in manchen Fällen ein Frühsymptom eines Pankreaskarzinoms ist.

Ein neu auftretender oder bereits manifester Diabetes mellitus Typ 2 stellt allerdings keinen Grund für diagnostische Maßnahmen dar, wenn ansonsten keine Symptome vorliegen, die auf ein Pankreaskarzinom hinweisen (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: Leitlinienprogramm Onkologie, 2013).

2.4 Diagnostik und Stadieneinteilung

Die Diagnose eines Pankreaskarzinoms erfolgt meist erst in einem lokal stark fortgeschritten oder bereits metastasierten Stadium, der Hauptgrund dafür sind die fehlenden spezifischen Symptome in frühen Stadien.

Bei Diagnose im fortgeschrittenen Stadium werden folgende Symptome beobachtet:

Symptom	Häufigkeit in %
Bauchschmerzen	78 - 82
Appetitlosigkeit	64
Frühes Sättigungsgefühl	62
Ikterus	56 - 80
Schlafstörungen	54
Gewichtsverlust	66 - 84
Diabetes	97
Rückenschmerzen	48
Übelkeit mit Gewichtsverlust	50 - 86

Tabelle 6: Symptome bei Diagnose im fortgeschrittenen Stadium (modifiziert nach Sharma et al., 2011)

2.4.1 Diagnostik

Methoden und Verfahren zur Diagnostik eines Pankreaskarzinoms

a) Primärdiagnostik

In der Primärdiagnostik eines Pankreaskarzinoms werden vorrangig die Sonographie des Abdomens, die Endosonographie, die Multidetektor-Computertomographie (MD-CT) sowie die Magnetresonanztomographie (MRT) kombiniert mit Magnetresonanzcholangiopankreatikographie (MRCP) oder Endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) eingesetzt.

Eine Sonographie des Oberbauches ist die erste Wahl bei Verdacht auf ein Pankreaskarzinom. Mit dieser Methode kann eine Verdachtsdiagnose gestellt werden. Auch die Diagnose von etwaigen Metastasen im Bauchraum ist damit möglich. Dopplersonographische Verfahren können etwaige bereits erfolgte Gefäßinfiltrationen durch das Pankreaskarzinom anzeigen. Die Verwendung eines kontrastverstärkten Ultraschalls (CEUS, Contrast enhanced Ultrasonography) kann die Aussagekraft der Untersuchung deutlich verbessern, eine Charakterisierung des Karzinoms ist damit jedoch auch nicht möglich (Messmann et al., 2018).

Eine Computertomographie des Abdomens mit Kontrastmittel dient als Ergänzung einer Sonographie bei unklarem Befund. Eine ERCP hat den Nachteil, dass sie nur Gangveränderungen, aber keine Raumforderungen selbst nachweisen kann. Daher ist sie zur alleinigen Diagnose eines duktales Pankreaskarzinoms nicht geeignet und wird nur in Kombination mit anderen Methoden verwendet (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: Leitlinienprogramm Onkologie, 2013).

b) Präoperative Ausbreitungsdiagnostik

Die lokale Ausdehnung eines diagnostizierten Pankreastumors wird mittels Multidetektor-CT des Abdomens und Endosonographie bestimmt. Eine etwaige systemische Ausbreitung des Tumors kann mittels Abdomensonographie, Thoraxröntgen, Computertomographie oder Staging-Laparoskopie festgestellt werden. Die Staging-Laparoskopie wird dabei fakultativ eingesetzt, wenn Verdacht auf eine peritoneale Aussaat besteht (etwa durch stark erhöhte CA 19-9-Werte oder bei Aszites), diese aber in den bildgebenden Verfahren nicht nachweisbar ist (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: Leitlinienprogramm Onkologie, 2013).

c) Laboruntersuchungen

Eine Blutuntersuchung enthält sowohl ein präoperatives Routinelabor wie auch eine Bestimmung der Tumormarker CA 19-9 und CA 125.

Das Routinelabor enthält unter anderem die Bestimmung von Hämoglobin, Hämatokrit, Gerinnungsstatus, Thrombozyten, Elektrolyten, Serum-Kreatinin und -Harnstoff, Blutglukose, Leberenzymen, Cholinesterase, Gesamteiweiß und Bilirubin (Ittel T. H. und Pereira P. L., 2010).

Als Tumormarker bezeichnet man im Blut und anderen Körperflüssigkeiten, wie Aszites oder Pleuraexsudat, messbare Proteine. Sie können Bestandteil der Tumorzelle sein (tumorassoziierte Antigene) oder werden von gesunden Zellen als Reaktion auf den Tumor gebildet. Es wird einerseits das Vorhandensein von Tumormarker und andererseits deren Konzentrationsänderungen gemessen. Da sie nicht sehr spezifisch auf maligne Vorgänge sind und unter manchen Bedingungen auch in gesunden Personen und bei benignen Erkrankungen nachgewiesen werden können, werden Tumormarker nicht als Screening-Methode eingesetzt. Sie eignen sich aber zur Verlaufskontrolle, wobei zu beachten ist, dass einige eine

Halbwertszeit von mehreren Tagen haben und dadurch nicht zur sofortigen postoperativen Bestimmung nach einer Resektion geeignet sind. Für die Diagnostik und Verlaufskontrolle eines Pankreaskarzinoms ist das Cancer Antigen 19-9 (CA 19-9) die erste Wahl. Die Sensitivität von CA 19-9 auf das Pankreaskarzinom liegt bei 85 – 90 % im Fall von Tumoren mit einer Größe von mehr als 3 cm, bei kleineren Tumoren liegt sie bei ca. 50 % (Duraker et al., 2007).

d) Histologische und zytologische Diagnostik

Eine vorhergehende endoskopisch gesteuerte Biopsie wird bei primär resektablen Tumoren des Pankreas nur dann durchgeführt, wenn es Hinweise auf eine mögliche Differenzialdiagnose gibt, die das Vorgehen in der Therapie ändern könnten. Ansonsten erfolgt die Biopsie im Rahmen der Resektion. Im Fall eines inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumors sollte vor Beginn der palliativen Chemotherapie jedoch eine Biopsie vorgenommen werden, um den Befund zu sichern, Differentialdiagnosen auszuschließen und damit eine Fehlbehandlung zu vermeiden (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: Leitlinienprogramm Onkologie, 2013).

Aufgrund ihrer niedrigen Sensitivität sollte eine Bürstenzytologie aus dem Pankreasgang nicht durchgeführt werden (Oettle, 2014a).

2.4.2 Stadieneinteilung (Staging)

Einteilung nach der TNM-Klassifikation

T	Tumor	Ausdehnung des Primärtumors
N	Nodus	Vorhandensein/Abwesenheit von regionalen Lymphknotenmetastasen
M	Metastasen	Vorhandensein/Abwesenheit von Fernmetastasen

Tabelle 7: Bedeutung der Abkürzungen in der TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation ist ein System zur Stadieneinteilung von malignen Tumorerkrankungen, das seit dem Jahr 1950 von der *Union internationale contre le cancer* (UICC, Internationale Vereinigung gegen Krebs) bearbeitet und publiziert wird. Sie ermöglicht die Einschätzung der Fortgeschrittenheit einer Tumorerkrankung hinsichtlich Ausdehnung, Größe und Infiltrationstiefe des Primärtumors, des Befalls von Lymphknoten sowie etwaigen Metastasen. Die darauf aufbauende Einteilung in die (prognostischen) Stadien 0 bis IV gibt Auskunft über Möglichkeit und Ausmaß einer operativen Entfernung des Tumors.

TNM-Klassifikation	
Primärtumor (T)	
TX	Primärtumor nicht bestimmbar
T0	Kein Anhalt für einen Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ (einschließlich PanIn 3s)
T1	Primärtumor auf das Pankreas beschränkt, $\varnothing \leq 2$ cm
T2	Primärtumor aus das Pankreas beschränkt, $\varnothing > 2$ cm
T3	Tumor überschreitet das Pankreas, aber filtriert nicht den Truncus coelicus oder die A. mesenterica superior
T4	Tumor überschreitet das Pankreas und filtriert den Truncus coelicus oder die A. mesenterica superior
Regionale Lymphknoten (N)	
NX	Regionale Lymphknoten nicht bestimmbar
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen
Fernmetastasen (M)	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Einteilung in Stadien und prognostische Gruppen			
Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
Ia	T1	N0	M0
Ib	T2	N0	M0
IIa	T3	N0	M0
IIb	T1-T3	N1	M0
III	T4	Jedes N	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 8: TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung (modifiziert nach Oettle, 2014a)

In der aktuell 8ten Auflage des *AJCC Cancer Staging Manual: Pancreas and Hepatobiliary Cancers* werden exokrine und endokrine Pankreastumore separat aufgeführt (Chun et al., 2018). Außerdem wurden die Kategorien T1 – T3 hinsichtlich der Tumorgröße angepasst. Der N-Klassifikation wurde zusätzlich die Kategorie N2 zugefügt, die einen Befall von > 4 Lymphknoten bezeichnet. Ebenfalls wurden die Kriterien für Stadium III geändert und die fehlende Resektabilität als Kriterium für T4 entfernt. Die Unterschiede zwischen der 7ten und der 8ten Auflage sind in Tabelle 9 hervorgehoben.

7 th		8 th	7 th			8 th			
T1	Tumor limited to the pancreas, ≤2 cm in greatest dimension	Maximum tumor diameter ≤2 cm	T	N	M	T	N	M	
T2	Tumor limited to the pancreas, >2 cm in greatest dimension	Maximum tumor diameter >2, ≤4 cm	IA	T1	N0	M0	T1	N0	M0
T3	Tumor extends beyond the pancreas but without involvement of the celiac axis or the superior mesenteric artery	Maximum tumor diameter >4 cm	IB	T2	N0	M0	T2	N0	M0
T4	Tumor involves the celiac axis or the superior mesenteric artery (unresectable primary tumor)	Tumor involves the celiac axis, common hepatic artery or the superior mesenteric artery	IIA	T3	N0	M0	T3	N0	M0
N0	No regional lymph node metastasis	No regional lymph node metastasis	IIB	T1-T3	N1	M0	T1-T3	N1	M0
N1	Regional lymph node metastasis	Metastasis in 1-3 regional lymph nodes	III	T4	any N	M0	T4 (any T)	any N (N2)	M0
N2	—	Metastasis in ≥ 4 regional lymph nodes	IV	any T	any N	M1	any T	Any N	M1
M0	No distant metastasis	No distant metastasis							
M1	Distant metastasis	Distant metastasis							

Tabelle 9: Änderungen in der TNM-Klassifizierung des AJCC/UICC zwischen der 7ten und 8ten Auflage
(modifiziert nach Cong et al., 2018)

60 % der Patient_innen sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung durch bildgebende Verfahren wie Computertomographie (CT) oder endoskopischen Ultraschall (EUS) bereits in Stadium IV einzuordnen. Durch Fernmetastasen (Organmetastasen, Peritonealkarzinose, ferne Lymphknotenmetastasen) ist der Tumor zu diesem Zeitpunkt nicht mehr resektabel (Oettle, 2014a). In Tabelle 10 werden Inzidenz und Prognose der jeweiligen Stadien der Resektabilität dargestellt (Sigloch, 2016).

Subentität	resektabel	grenzwertig resektabel	lokal fortg. (irresektabel)	metastasiert
Inzidenz	20%	5-10%	20%	50-60%
Überleben (Optimale Therapie)	20-24 Mo	abhängig von Resektabilität	9-15 Mo	6-11 Mo

lokal fortgeschritten

Tabelle 10: Inzidenz und Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Tumorstadium (Sigloch, 2016)

3 Therapie des Pankreaskarzinoms

Die chirurgische Therapie ist derzeit das einzige potentiell kurative Verfahren in der Therapie des Pankreaskarzinoms (Doi et al., 2008). Bei Patient_innen mit einem als resektabel eingeschätzten Pankreaskarzinom wird nicht dazu geraten, ausschließlich eine Chemo- und/oder Strahlentherapie durchzuführen, da sich dadurch nach momentanen Erkenntnissen keine Heilung erzielen lässt. Im Falle eines inoperablen Karzinoms wird eine palliative Chemotherapie durchgeführt. Abbildung 9 zeigt vereinfacht das übliche Therapievorgehen.

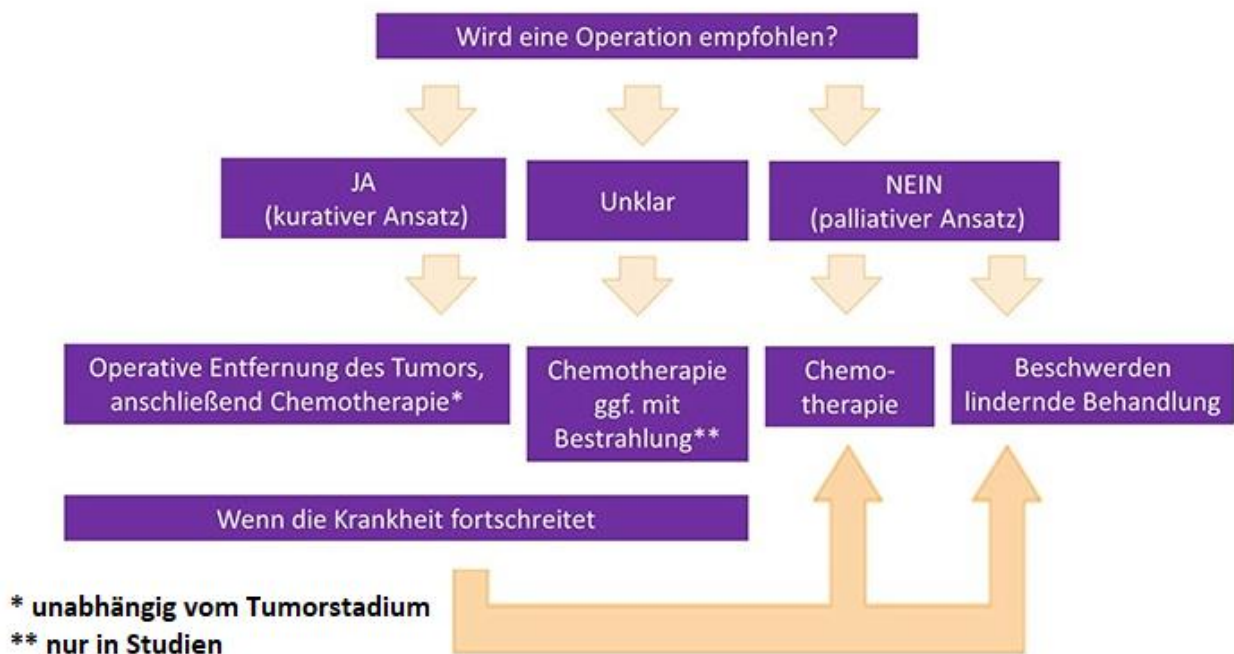


Abbildung 9: Vorgehen bei der Therapie des Pankreaskarzinoms
(modifiziert nach Selbsthilfegruppe Pankreaskarzinom, 2018)

3.1 Chirurgische Therapie

Angestrebt wird eine R0-Resektion, also eine Resektion im Gesunden, gegebenenfalls kann eine R1-Resektion durchgeführt werden. Eine R2-Resektion bietet keinen Überlebensvorteil.

Voraussetzung für (R0)-Resektabilität sind:

- Keine Organüberschreitung (in Ausnahmefällen jedoch technisch möglich)
- Keine Infiltration der *Arteria mesenterica superior* bzw. des *Truncus coelicus*

- Keine zum Verschluss des Gefäßes führende Infiltration der *Vena mesenterica superior* oder der *Vena portae*
- Kein Befall von Lymphknoten, die außerhalb des Resektionsbereiches liegen
- Kein Tumor in der Aorta
- Keine Fernmetastasen (Organmetastasen, Peritonealkarzinose, Metastasen ferner Lymphknoten)

Fernmetastasen und Infiltrationen von *Truncus coelicus* oder *Arteria mesenterica superior*, die mehr als 180° des Gefäßumfangs führen zu einer generellen Inoperabilität (Oettle, 2014a).

Die Art des Operationsverfahrens richtet sich neben den generellen Kriterien für eine Resektabilität unter anderem nach der Lokalisation des Tumors (Tab. 11).

Tumorlokalisation	Operationsverfahren
Pankreaskopf	Partielle Duodenopankreatektomie mit oder ohne Pyloruserhalt, in Einzelfällen totale Pankreatektomie
Pankreaskörper	Subtotale Pankreaslinksresektion oder totale Duodenopankreatektomie
Pankreasschwanz	Pankreaslinksresektion
Lymphknoten	Entfernung von mindestens 10 regionären Lymphknoten, erweiterte Lymphadenektomie nicht empfohlen
Fernmetastasen	Bei intraoperativem Nachweis keine Resektion empfohlen
Lokales Tumorrezidiv	Keine gesicherte Prognoseverbesserung durch erneute chirurgische Resektion, bei isoliertem Rezidiv im Einzelfall individuell abzuwägen

Tabelle 11: Auswahl des Operationsverfahrens im Hinblick auf die Tumorlokalisation (modifiziert nach Oettle, 2014a)

Bei einem im Pankreaskörper lokalisierten Tumor wird entweder eine subtotale Pankreaslinksresektion oder eine totale Duodenopankreatektomie durchgeführt, bei der das gesamte Pankreas gemeinsam mit Zwölffingerdarm, Gallenblase, Teilen des Magens sowie der Milz entfernt wird. Bei einem Tumor im Pankreaskopf wird meist eine Resektion nach Whipple oder eine pyloruserhaltende, partielle Duodenopankreatektomie durchgeführt. Pankreasschwanz-Tumore werden mittels Linksresektion entfernt (Leischner, 2017). Bei einer Whipple-Operation werden zusätzlich zum Pankreaskopf auch der Zwölffingerdarm, die Gallenblase und Teile der Gallenwege und des Magens entfernt, wobei falls möglich magenerhaltend operiert wird. Eine Linksresektion umfasst die Entfernung des Pankreaskopfes und Pankreaskörpers, der umgebenden Lymphknoten und der Milz. Das Resektionsausmaß nach der jeweiligen Operationsmethode ist in Abbildung 10 schematisch dargestellt.

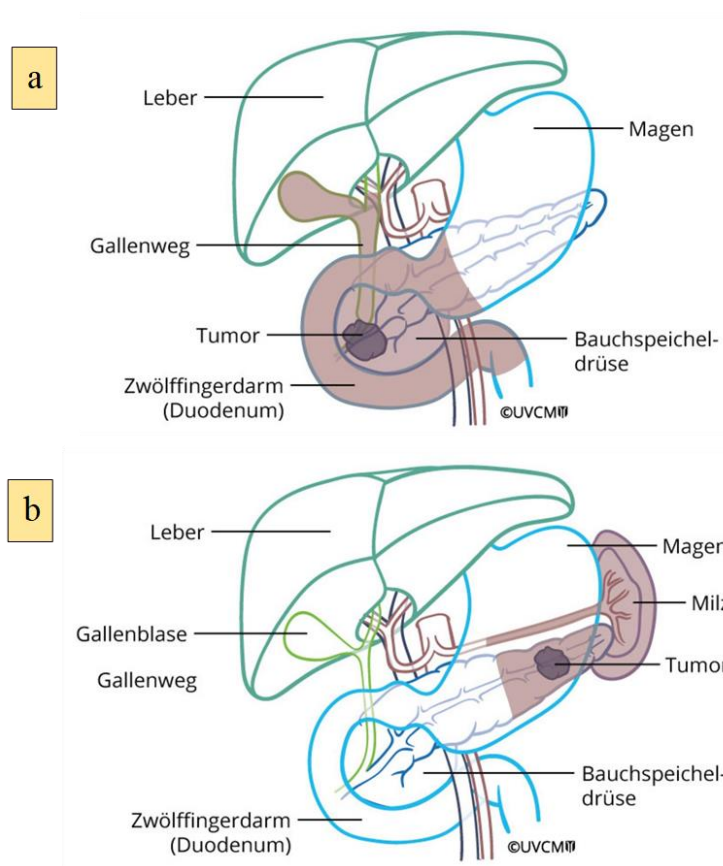


Abbildung 10: Resektionsausmaß nach Whipple-OP (a) bzw. Linksresektion (b)
(modifiziert nach Pankreaszentrum Bern, 2018)

Da bei beiden Operationstechniken durch die Resektion die Verbindung zwischen Magen und Dünndarm unterbrochen wird, muss diese im Anschluss rekonstruiert werden, was durch das Annähen einer Dünndarmschlinge an den noch vorhandenen Teil der Bauchspeicheldrüse bewerkstelligt wird. Sofern die Gallenblase nicht mitentfernt wurde, wird dabei auch noch der Gallengang chirurgisch wieder mit dem Dünndarm verbunden.

Durch die Entfernung großer Teile des exokrinen Pankreasgewebes ist oft eine lebenslange Substitution mit Pankreasenzymen (z.B. Kreon[®]) vonnöten. Nach einer kompletten Entfernung des Organs oder bei großem Verlust an endokrinem Gewebe ist eine lebenslange Substitution mit Insulin erforderlich.

3.2 Adjuvante Chemotherapie

Da die Rezidivrate auch bei erfolgreich durchgeführten R0-Resektionen bei ca. 80 % innerhalb von 5 Jahren liegt, wird in jedem Fall die zusätzliche Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie empfohlen. Die hohe Rezidivrate lässt sich unter anderem dadurch erklären, dass sich auch bei Patient_innen mit primär operablen Pankreaskarzinomen bereits zu einem frühen Zeitpunkt unentdeckte Mikrometastasen gebildet haben (Oettle, 2014b). Zu einer neoadjuvanten Therapie gibt es derzeit aufgrund unklarer Datenlage keine Empfehlung, Ausnahme sind neoadjuvante Therapien im Rahmen von Studien. Ebenfalls nur im Rahmen von Studien werden adjuvante oder additive Radiochemotherapien durchgeführt (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: Leitlinienprogramm Onkologie, 2013).

In der adjuvanten Chemotherapie eingesetzte Zytostatika bzw. Protokolle (Oettle et al., 2018):

- modifiziertes Protokoll bestehend aus **F**olinsäure, **5-F**luorouracil, **I**rinotecan und **O**xaliplatin (mFOLFIRINOX) (aktuell empfohlene adjuvante Standardtherapie bei ECOG 0 – 1)
- Gemcitabin Monotherapie (bei ECOG ≥ 2 oder Kontraindikation gegen mFOLFIRINOX)
- 5-Fluorouracil/Folinsäure (als therapeutische Alternative bei Unverträglichkeit von Gemcitabin)
- Gemcitabin und Capecitabin

Eine genauere Beschreibung der einzelnen Zytostatika und Therapieprotokolle erfolgt im vierten Teil der Arbeit. Das schematische Vorgehen in der adjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms wird in Abbildung 11 im linken Bereich dargestellt (Oettle et al., 2018).

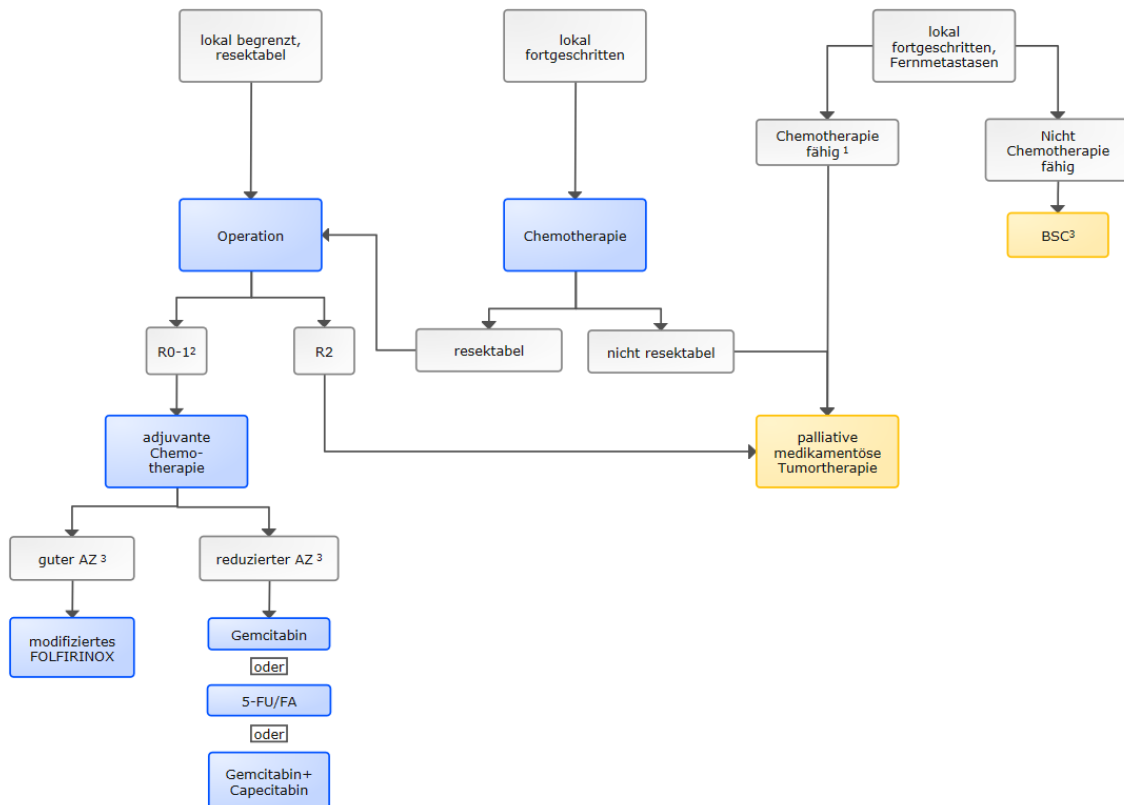
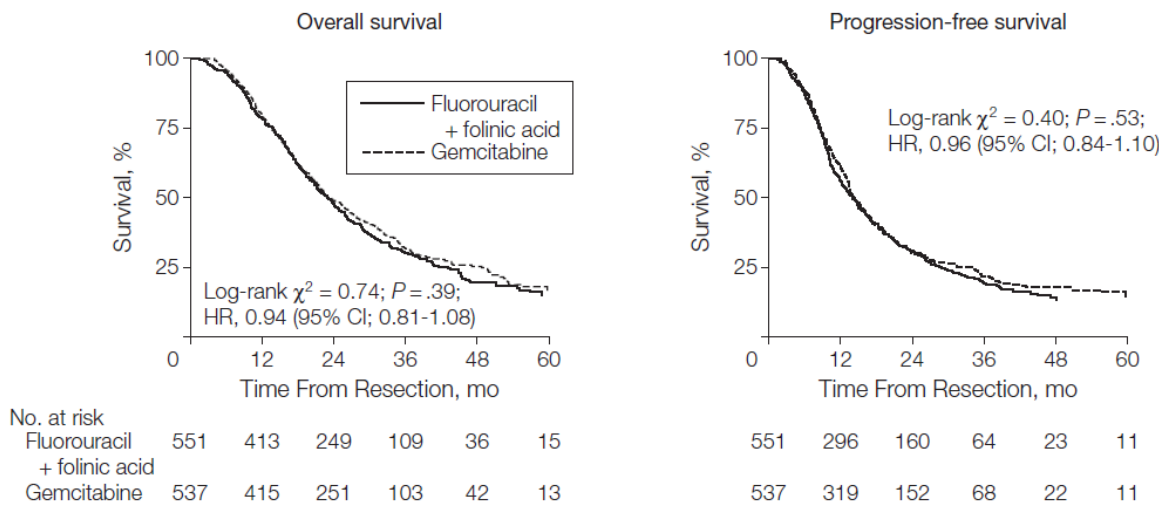


Abbildung 11: Therapiestruktur beim Adenokarzinom des Pankreas (Oettle et al., 2018)

(AZ: Allgemeinzustand, R: Klassifikation des Zustands nach chirurgischer Resektion des Primärtumors, BSC: Best Supportiv Care, 5-FU: 5-Fluorouracil, FA: Folic Acid/Folinsäure)

Die adjuvante Therapie nach R0- bzw. die additive Therapie nach einer R1-Resektion erfolgt üblicherweise mittels Behandlung mit Gemcitabin oder 5-Fluorouracil (5-FU) über 6 Monate. Die beiden Therapien können als gleichwertig angesehen werden (Messmann et al., 2018).

Abbildung 12 stellt das mediane Gesamtüberleben sowie das mediane regressionsfreie Überleben unter Therapie mit Gemcitabin bzw. 5-FU dar (Neoptolemos et al., 2010). Das Gesamtüberleben lag dabei bei 23 (5-FU-Therapie) bzw. 23,6 (Gemcitabin-Therapie) Monaten, das regressionsfreie Überleben bei 14,1 (5-FU-Therapie) bzw. 14,3 (Gemcitabin-Therapie) Monaten.



CI indicates confidence interval; HR, hazard ratio.

Abbildung 12: Gesamtsamtüberleben und regressionsfreies Überleben unter adjuvanter Chemotherapie mit Gemcitabin bzw. 5-FU (modifiziert nach Neoptolemos et al., 2010)

Patient_innen mit gutem Allgemeinzustand nach einer R0-Resektion können alternativ auch eine Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Capecitabin erhalten, die in einer Studie (Neoptolemos et al., 2017) im Vergleich zu Gemcitabin-Monotherapie zu einer Verlängerung des medianen Überlebens von 25,5 auf 28 Monate führte (Messmann et al., 2018).

Im Fall eines lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen Pankreaskarzinoms kann oft zu Beginn der Therapie noch nicht abgeschätzt werden ob diese rein palliativ sein wird, oder ob durch neoadjuvante Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie doch noch eine potentielle Resektabilität erreicht werden kann. Derzeit ist eine Verlängerung des Überlebens nur durch Resektion belegt und (neo)adjuvante Chemotherapie wird bei primär inoperablen Pankreaskarzinomen nur in Rahmen von Studien empfohlen (Oettle, 2014a).

Mögliche Kontraindikationen für eine adjuvante Chemotherapie beim Pankreaskarzinom sind in Tabelle 12 aufgelistet. Es gibt keine generelle Altersbeschränkung für die Durchführung, jedoch zeigte sich, dass Patient_innen höheren Lebensalters (> 70 Jahre) weniger stark von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: Leitlinienprogramm Onkologie, 2013).

Kontraindikationen für eine adjuvante Chemotherapie

- schlechter Allgemeinzustand (ECOG > 2 bzw. Karnovsky-Index < 50 %)
- unkontrollierte Infektion
- Leberzirrhose in den Stadien Child B und C
- schwere koronare Herzkrankheit
- Herzinsuffizienz der Stadien NYHA III und IV
- präterminale und terminale Niereninsuffizienz
- eingeschränkte Knochenmarksfunktion
- Unvermögen, an regelmäßigen Kontrolluntersuchungen teilzunehmen
- bekannte klinisch relevante Einschränkung der Diffusionskapazität bei Gemcitabin-Therapie, da eine interstitielle Lungenerkrankung als mögliche Nebenwirkung auftreten kann (Messmann et al., 2018)

Tabelle 12: Kontraindikationen für eine adjuvante Chemotherapie beim Pankreaskarzinom (modifiziert nach Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: Leitlinienprogramm Onkologie, 2013)

3.3 Palliative Chemotherapie des Pankreaskarzinoms

Bei etwa 80 % der Patient_innen liegt zu Therapiebeginn bereits ein lokal fortgeschrittenes, inoperables und metastasiertes Pankreaskarzinom vor. In diesem Fall kann die Chemotherapie nur mehr palliativ erfolgen, wobei das Ziel eine Verbesserung der Lebensqualität bzw. eine Lebensverlängerung ist. Bei Patient_innen mit gutem Allgemeinzustand (ECOG Performance Status 0 – 2) kann damit eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden. Bei einem ECOG-Score > 2 sollte der Nutzen für den Patienten/die Patientin gut abgewogen werden, da die Belastung durch die Chemotherapie oft nicht im Verhältnis zur Verbesserung der Lebensqualität steht. In diesem Fall wird nach dem Prinzip der Best Supportive Care (BSC) weiterbehandelt, der für den Patient/die Patientin bestmöglichen verfügbaren supportiven und symptomatischen Behandlung.

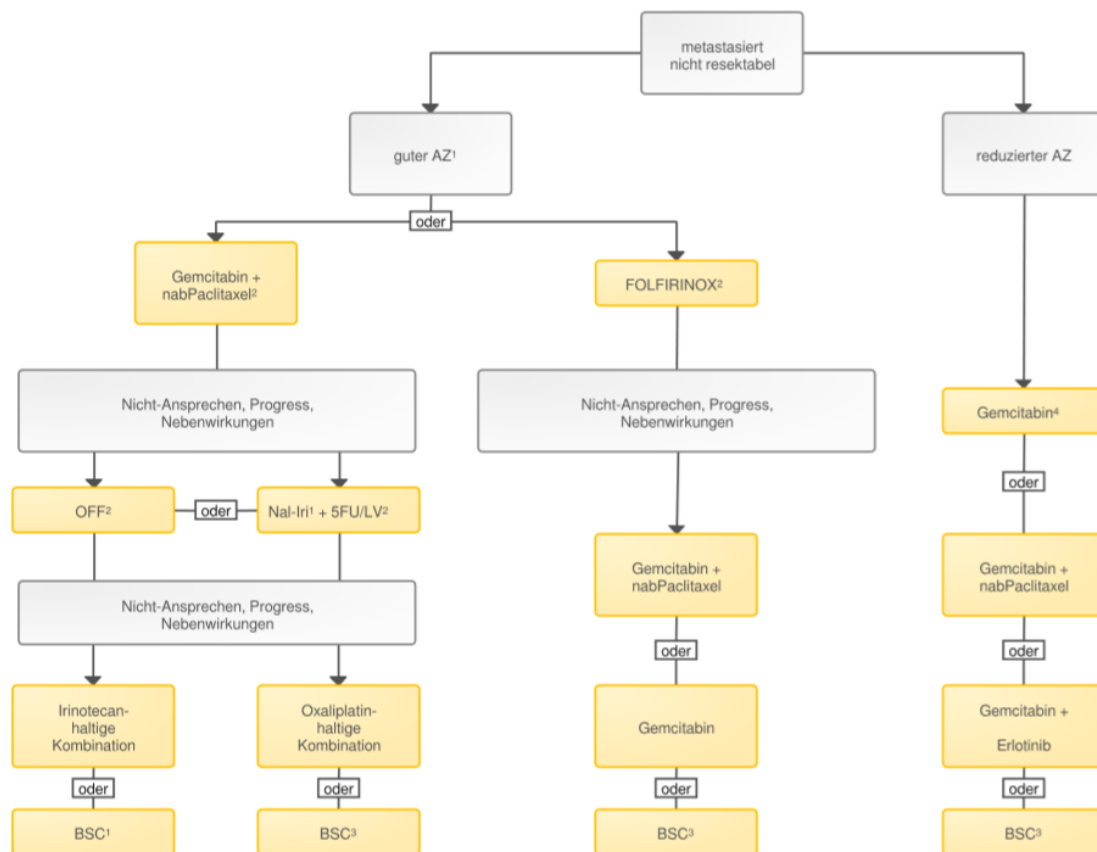


Abbildung 13: Therapiestruktur beim metastasiertem, nicht resektablem Adenokarzinom des Pankreas (Oettle et al., 2018)

Eine palliative Chemotherapie kann jeweils bis zum Progress der Erkrankung oder, bei sehr gutem Ansprechen, längerfristig als Intervalltherapie durchgeführt werden (Oettle et al., 2018).

Abbildung 14 zeigt Möglichkeiten der Erst-, Zweit- und Drittlinien-Therapien in der palliative Chemotherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms (Prager et al., 2017).

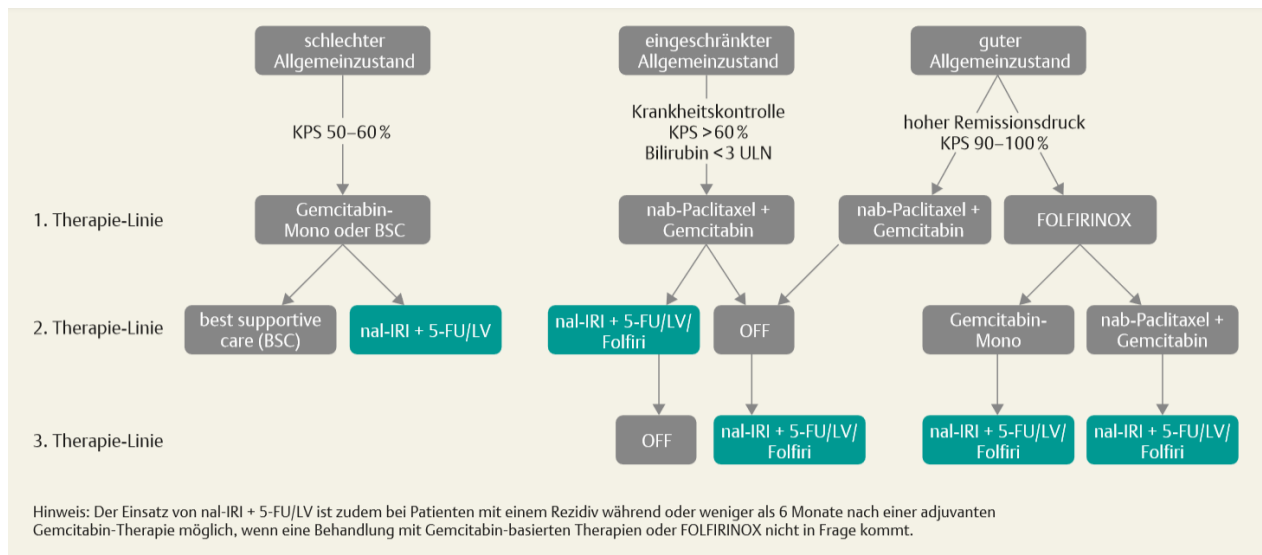


Abbildung 14: Behandlungsmöglichkeiten beim metastasierten Pankreaskarzinom (Prager et al., 2017)

Abkürzungen	
nab-Paclitaxel	Humanserumalbumin-Nanopartikel-gebundenes Paclitaxel
nal-IRI	Liposomales Irinotecan
5-FU/F	5-Fluorouracil
FOL	Folinsäure
OX	Oxaliplatin
LV	Leucoverin (= Folinsäure)
BSC	Best Supportive Care
KPS	Karnovsky Performance Status

Tabelle 13: Im Behandlungsschema verwendete Abkürzungen

Therapieprotokolle	
OFF	O xaliplatin + 5-F luorouracil + F olinsäure
FOLFIRI	F olinsäure + 5-F luorouracil + I rinotecan
FOLFIRINOX	F olinsäure + 5-F luorouracil + I rinotecan + O xaliplatin
mFOLFIRINOX	FOLFIRINOX mit modifizierter Dosierung

Tabelle 14: Abkürzungen der Therapieprotokolle

Die Entscheidung, welches Therapieprotokoll für den jeweiligen Patienten/die jeweilige Patientin am besten geeignet ist, hängt bei der Wahl der Erstlinientherapie vor allem von dessen/deren Allgemeinzustand ab. Dieser wird nach dem Karnovsky Performance Status (KPS), auch als Karnovsky-Index bezeichnet, beurteilt. Tabelle 12 beschreibt die verschiedenen Stufen des KPS und ihre jeweilige Entsprechung nach dem ECOG/WHO Score (Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organisation), einer im klinischen Alltag ebenfalls häufig verwendeten Methode zur Beschreibung des Gesundheitszustandes. Es ist bei der

Entscheidung für eine Therapiemöglichkeit zu berücksichtigen, dass die Nebenwirkungsrate bei Kombinationstherapien höher liegt (Oettle et al., 2018).

Karnofsky Index	Beschreibung	ECOG	Beschreibung
100 %	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit	0	Normale, uneingeschränkte Aktivität, wie vor der Erkrankung
90 %	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome		
80 %	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome	1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte körperliche Arbeit möglich
70 %	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich		
60 %	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen	2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen
50 %	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen		
40 %	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt	3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
30 %	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich		
20 %	Schwerkranke. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich	4	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich, völlig an Bett oder Stuhl gebunden
10 %	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall		
0 %	Tod	5	Tod

Tabelle 15: Karnofsky Performance Status (modifiziert nach Karnofsky et al., 1948)

Erstlinientherapie (First line -Therapie):

Bei gutem Allgemeinzustand (KPS 90 – 100 %) wird eine Behandlung nach dem FOLFIRINOX-Protokoll oder eine Kombinationstherapie aus Gemcitabin und nab-Paclitaxel empfohlen. Bei eingeschränktem Allgemeinzustand (KPS > 60 %) kommt die Kombinationstherapie aus Gemcitabin und nab-Paclitaxel zum Einsatz. Wenn ein schlechter Allgemeinzustand vorliegt (KPS 50 – 60 %) wird entschieden, ob eine Monotherapie mit Gemcitabin begonnen wird, oder ob der Patient/die Patientin palliativ nach dem Best

Supportive Care (BSC) Prinzip behandelt werden soll. Alternativ steht noch eine Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Erlotinib zur Verfügung, die ebenfalls als Erstlinientherapie zugelassen ist (Oettle et al., 2018). Bei der Entscheidung über das geeignetste Therapieverfahren sollte berücksichtigt werden, dass bei den Kombinationstherapien mit stärkeren Nebenwirkungen zu rechnen ist als bei einer Gemcitabin-Monotherapie. Die palliative Erstlinientherapie kann bis zum Progress unter dem jeweiligen Therapieregime durchgeführt werden, wenn das Ansprechen auf die aktuelle Therapie gut ist, kann sie auch als Intervalltherapie fortgeführt werden (Oettle et al., 2018).

Zweitlinientherapie (Second line - Therapie):

Die Entscheidung, ob bei Versagen der Erstlinientherapie mit einer Zweitlinientherapie weiterbehandelt werden soll, hängt vom Allgemeinzustand sowie vom persönlichen Wunsch des Patienten/der Patientin ab. Bei Versagen einer Therapie nach dem FOLFIRINOX-Protokoll wird als Zweitlinientherapie eine Gemcitabin-Monotherapie oder eine Gemcitabin/nab-Paclitaxel-Kombinationstherapie empfohlen. Hat diese Kombinationstherapie in der Erstlinie versagt, kommen das OFF-Protokoll oder das nal-IRI + 5-FU/LV-Protokoll (FOLFIRI) in Frage. Nach einer Gemcitabin-Monotherapie ist als Zweitlinientherapie ebenfalls eine Behandlung mit nal-IRI + 5-FU/LV (FOLFIRI) möglich.

Drittlinientherapie (Third line - Therapie)

Nach einer Gemcitabin-Monotherapie, dem OFF-Protokoll oder der Gemcitabin/nab-Paclitaxel-Kombinationstherapie kann in der Drittlinie nal-IRI + 5-FU/LV (FOLFIRI) folgen, hat dieses zuvor in der Zweitlinie versagt, kann noch das OFF-Schema probiert werden (Prager et al., 2017).

Symptomatische Metastasen, vor allem im Skelett und im ZNS werden außerdem mit Radiotherapie behandelt (Oettle, 2014a)

Für Patient_innen mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom (Locally Advanced Pancreatic Cancer, LAPC) gibt es bisher keinen Konsens über die optimalen Therapieoptionen. Grundsätzlich sollte die Resektabilität des Tumors angestrebt werden, Patient_innen in gutem Allgemeinzustand profitieren dabei am meisten von einer Therapie mit FOLFIRINOX oder

nab-Paclitaxel/Gemcitabin. Sofern keine Fernmetastasen vorhanden sind oder auftreten, kann auch über eine Radiochemotherapie mit lokaler Bestrahlung des Tumors nachgedacht werden. Nach jedem Therapiezyklus der Chemotherapie wird die Resektabilität des Tumors erneut beurteilt, um dann zu entscheiden, ob eine Resektion und somit eine potentiell kurative Therapie durchgeführt werden kann, oder ob auf eine rein palliative Chemotherapie (siehe Therapieschema für das metastasierte Pankreaskarzinom) umgestiegen wird (Oettle et al., 2018).

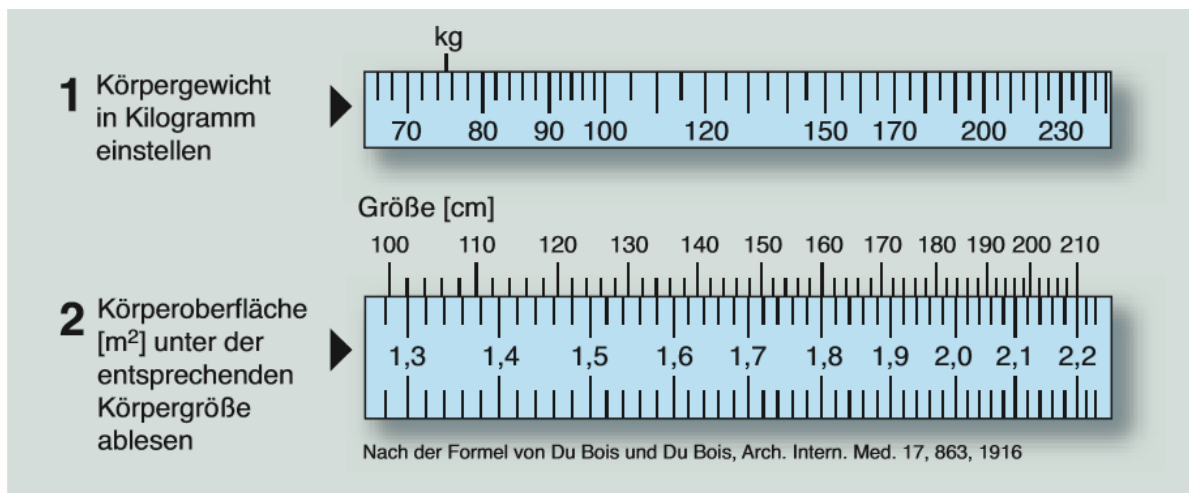
4 Zytostatika in der Therapie des Pankreaskarzinoms

Im Folgenden werden die in der Therapie des exokrinen Pankreaskarzinoms eingesetzten Arzneistoffe bzw. die Therapieprotokolle, für die sie zugelassen sind und in denen sie verwendet werden, beschrieben.

Die Festlegung der jeweils erforderlichen Dosis erfolgt im Allgemeinen über eine Berechnung der Körperoberfläche und wird in mg/m^2 angegeben. Die Dosierung nach Körperoberfläche erfolgt aufgrund empirischer Beobachtungen und berücksichtigt nicht alle pharmakologischen Faktoren, ist jedoch die zurzeit gängigste Art, Zytostatika zu dosieren. Die ungefähre Körperoberfläche (KOF) wird unter Einbeziehung von Körpergewicht (KG) und Körpergröße mit Hilfe der DuBois-Formel, erstellt nach Delafield Dubois und Eugene Floyd Dubois (1916) berechnet:

$$\text{KOF} [\text{m}^2] = \text{KG} [\text{kg}]^{0,425} \cdot \text{Körpergröße} [\text{cm}]^{0,725} \cdot 0,007184 [\text{m}^2/\text{kg}/\text{cm}]$$

Im klinischen Alltag werden meist Nomogramme (auch als Schieber bezeichnet, Abb. 15) oder Computerprogramme verwendet, um die Körperoberfläche schnell abschätzen zu können.



Die blaue Skala lässt sich im echten Nomogramm verschieben. Stellt man im oberen Fenster das eigene Körpergewicht bei der „kg“-Marke ein, kann man im unteren Fenster die KOF entsprechend ablesen. Beispiel für einen 185 cm großen und 75 kg schweren Patienten; KOF = 2,0 m².

Abbildung 15: Nomogramm zur Berechnung der Körperoberfläche (Jaehde und Kloft, 2006)

Entscheidungen über die Notwendigkeit von Dosisanpassungen innerhalb der einzelnen Therapieprotokolle werden anhand der Beurteilung auftretender Nebenwirkungen und

Toxizitäten getroffen. Die Einteilung der Nebenwirkungen in Grade (Tab. 16) erfolgt nach dem NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, derzeit Version 5.0), den allgemeinen Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen des Nationalen Krebsinstituts (National Cancer Institute, 2017).

Grad		Beschreibung
1	Gering	→ asymptomatisch oder milde Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; keine Intervention indiziert
2	Mäßig	→ minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert; Begrenzung der altersgerechten instrumentellen ATL*.
3	Schwer	→ medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; stationäre Aufnahme oder Verlängerung der stationären Behandlung angezeigt; hindernd; Begrenzung der selbstversorgenden ATL**
4	Lebensbedrohlich	→ lebensbedrohliche Auswirkungen, dringende Intervention indiziert
5	Tod	→ im Zusammenhang mit Unerwartetem Ereignis

ATL: Aktivitäten des täglichen Lebens (engl. ADL, Activities of Daily Living)
 * Instrumentelle ATLs: Zubereitung von Mahlzeiten, Einkäufe von Lebensmitteln oder Kleidern, Benutzung des Telefons, Umgang mit Geld, etc.
 ** Selbstversorgende ATLs: Baden, An- und Ausziehen, selbständig essen, Toilettenbenutzung, Einnahme von Medikamenten und fehlende Bettlägerigkeit
 (;): „oder“

Tabelle 16: Klassifikation der Grade der Nebenwirkungen (modifiziert nach National Cancer Institute, 2017)

Tabelle 17 bietet eine Übersicht über die Verwendung und die Dosierung der in diesem Kapitel behandelten Zytostatika in den verschiedenen Therapieprotokollen in der adjuvanten und palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms.

	Protokoll	Dosierung
Adjuvant	Gemcitabin Monotherapie (Oettle et al., 2013)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Gemcitabin</i>: 1000 mg/m² als Infusion über 30 min ✓ an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklus über 6 Monate
	5-FU/FA (Mayo-Protokoll) (Neoptolemos et al., 2010)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Folinsäure</i>: 20 mg/m² als Bolus, danach • <i>5-Fluorouracil</i>: 425 mg/m² als Bolus ✓ an den Tagen 1 – 5 eines 28-tägigen Zyklus über 6 Monate
	Gemcitabin + Capecitabin (Cunningham et al., 2009)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Gemcitabin</i>: 1000 mg/m² als Infusion über 30 min, 1mal wöchentlich • <i>Capecitabin</i>: 1.660 mg/m² pro Tag (2x täglich 830 mg/m² oral verabreicht) ✓ bis zur Progression oder intolerablen Toxizität
	mFOLFIRINOX (Oettle, 2014a) Modifizierung (m) = Wegfall des 5-FU-Bolus (Strobel und Büchler, 2018)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Folinsäure</i>: 400 mg/m² • <i>5-Fluorouracil</i>: 2400 mg/m² als 46h-Infusion • <i>Irinotecan</i>: 180 mg/m² • <i>Oxaliplatin</i>: 85 mg/m² ✓ jeweils an den Tagen 1 und 15 eines 28-tägigen Zyklus
Palliativ	Gemcitabin-Monotherapie (Burris et al., 1997)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Gemcitabin</i>: 1000 mg/m² als Infusion über 30 min ✓ 1x wöchentlich für 7 Wochen, dann eine Woche Pause anschließend an jeweils an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklus
	nab-Paclitaxel + Gemcitabin (Oettle, 2014a; Österreichischer Apotheker Verlag, 2018b)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>nab-Paclitaxel</i>: 125 mg/m² als intravenöse Kurzinfusion über 30 Minuten • <i>Gemcitabin</i>: 1.000 mg/m² Gemcitabin über 30 Minuten jeweils unmittelbar nach nab-Paclitaxel ✓ an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden 28-tägigen Zyklus verabreicht
	FOLFIRINOX (Oettle, 2014a)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Folinsäure</i>: 400 mg/m² • <i>5-Fluorouracil</i>: 400 mg/m² (als Bolus) + 2400 mg/m² als 46h-Infusion • <i>Irinotecan</i>: 180 mg/m² • <i>Oxaliplatin</i>: 85 mg/m² ✓ jeweils an den Tagen 1 und 15 eines 28-tägigen Zyklus
	FOLFIRI (Messmann et al., 2018)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Irinotecan</i>: 180 mg/m² als 2h-Infusion • <i>Folinsäure</i>: 400 mg/m² als 2h-Infusion • <i>5-Fluorouracil</i>: 400 mg/m² als Bolus + 1200 mg/m² als 22h-Infusion ✓ jeweils an Tag 1 eines 14-tägigen Zyklus
	OFF (Oettle et al., 2014)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Folinsäure</i>: 200 mg/m² an den Tagen 1, 8, 15 und 22, danach • <i>Oxaliplatin</i>: 85 mg/m² an den Tagen 8 und 22 • <i>5-Fluorouracil</i>: 2000 mg/m² als 24h-Infusion an den Tagen 1, 8, 15 und 22 ✓ jeweils über einen Zyklus von 6 Wochen

Tabelle 17: Übersicht über die verwendeten Therapieprotokolle und deren Dosierungen

4.1 Gemcitabin

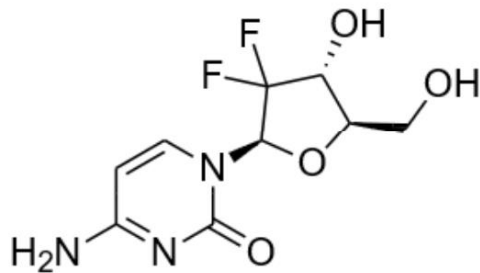


Abbildung 16: Strukturformel von Gemcitabin

IUPAC-Name: 4-Amino-1-[3,3-difluor-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-tetrahydrofuran-2-yl]-1H-pyrimidin-2-on

Summenformel: C₉H₁₁F₂N₃O₄

ATC-Code: L01BC05

Handelspräparate: (mit Stand Februar 2019 in Österreich zugelassene und lieferbare Handelspräparate)

Gemsol 40 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Österreichischer Apotheker Verlag, 2018f), Gemcitabin Accord 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Österreichischer Apotheker Verlag, 2018e)

Beschreibung:

Gemcitabin (2',2'-**Di**fluor**de**soxycytidin, dFdC) ist ein Analogon des Nucleosids Cytidin (Abb. 15) und besteht aus Cytosin und einer difluorierten Desoxyribose.

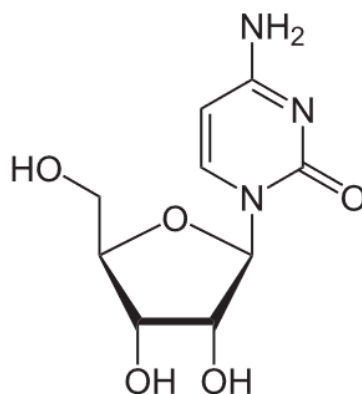


Abbildung 17: Strukturformel von Cytidin

Gemcitabin gehört zur pharmakotherapeutischen Gruppe der Antineoplastischen Mittel und ist ein Pyrimidin-Analogen. Die zytotoxische Wirkung beruht auf der Hemmung der DNA-Synthese. In Zellkulturmodellen wirkt es zellphasenspezifisch während der S-Phase (DNA-Synthese) und blockiert unter bestimmten Bedingungen die Zellprogression am Übergang zwischen G1- und S-Phase.

Wirkmechanismus:

Gemcitabin (2',2'-**Difluor**desoxycytidin, dFdC) ist ein Prodrug, das intrazellulär durch Nucleosidkinasen zu seinem aktiven Metaboliten Gemcitabin-Diphosphat (2',2'-**Difluor**desoxycytidindiphosphat, dFdCDP), einem Diphosphat-Nukleosid sowie zu Gemcitabin-Triphosphat (2',2'-**Difluor**desoxycytidintriphosphat, dFdCTP), dem entsprechenden Triphosphat-Nukleosid umgewandelt wird. Diese Umwandlung verläuft analog zur Phosphorylierung des endogenen Cytidin zu Cytidindiphosphat und Cytidintriphosphat.

Die Hemmung der DNA-Synthese beruht auf zwei Wirkungen:

- dFdCDP blockiert das Enzym Ribonukleotidreduktase, welches die Synthese von Desoxynukleosidtriphosphat (dCTP) katalysiert. Dadurch entsteht ein zellulärer dCTP-Mangel und es steht weniger dCTP für den Einbau in die DNA zur Verfügung.
- dFdCTP konkurriert mit dCTP um den Einbau in die DNA, was durch die generelle Senkung der dCTP-Konzentration durch die Ribonukleotidreduktasehemmung begünstigt wird, da die Zelle versucht, den Mangel an natürlichen Nukleotiden durch Einbau von dFdCTP als „falsche Base“ auszugleichen.

Die DNA-Polymerase Epsilon, die für die DNA-Synthese am Leitstrang während der Replikation verantwortlich ist, kann ihre Korrekturlesefunktion nicht mehr erfüllen (Abb. 18). Dadurch wird dFdCTP nicht aus dem neugebildeten DNA-Strang entfernt und dieser nicht repariert. Nach dem dFdCTP wird ein weiteres Nukleotid an den entstehenden Strang angefügt, danach erfolgt ein als maskiert bezeichneter Kettenabbruch, die DNA-Synthese wird vollständig gehemmt und dadurch wird der programmierte Zelltod (Apoptose) induziert. In geringem Ausmaß kann Gemcitabin auch in die RNA eingebaut werden (Oettle, 2014a; Österreichischer Apotheker Verlag, 2018f).

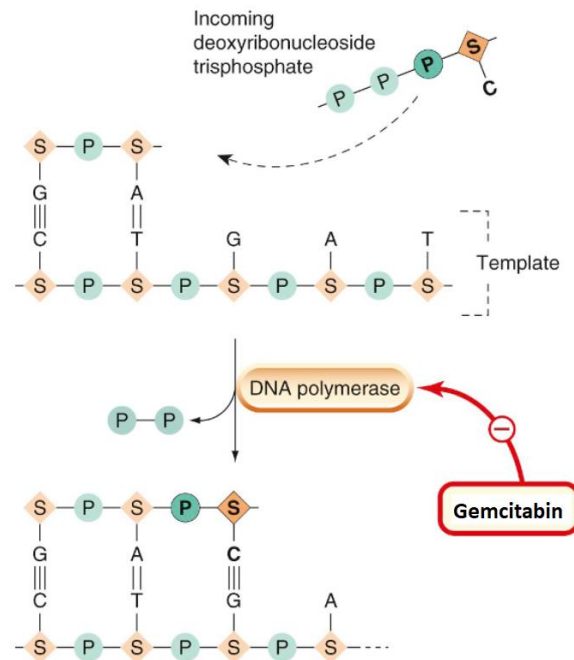


Abbildung 18: Wirkung von Gemcitabin auf die DNA-Synthese (modifiziert nach Rang et al., 2016)

Gemcitabin wird in Leber, Niere und anderen Organen durch die Cytidineaminase metabolisiert. Dadurch entstehen Gemcitabinmonophosphate (dFdCMP) und die Di- und Triphosphate, die für die zytotoxische Wirkung verantwortlich sind. Diese Gemcitabin-Metaboliten werden nicht im Plasma oder Urin gefunden. Der inaktive primäre Metabolit 2'-Desoxy-2',2'-difluoruridin (dFdU) ist in Plasma und Urin nachweisbar. Innerhalb einer Woche werden 2 – 98 % der verabreichten Gemcitabin-Dosis ausgeschieden, 99 % davon als dFdU über den Urin. Wenige als 10 % werden als unverändertes Gemcitabin über den Urin ausgeschieden (Österreichischer Apotheker Verlag, 2018f).

Die Plasmaproteinbindung von Gemcitabin ist vernachlässigbar gering, die Halbwertszeit beträgt, abhängig von Alter und Geschlecht, 42 – 94 Minuten. Bei einmal wöchentlicher Verabreichung nach dem üblichen Dosierungsschema (Infusion von 1000 mg/m² über 30 min) kumuliert Gemcitabin nicht, und die Elimination ist nach 5 – 11 Stunden vollständig abgeschlossen. Die Pharmakokinetik von Gemcitabin ändert sich in einer Kombinations-Therapie mit nab-Paclitaxel oder Carboplatin im Vergleich zur Monotherapie nicht.

Indikationen:

- lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas
- lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Harnblasenkarzinom (in Kombination mit Cisplatin)
- lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) (in Kombination mit Cisplatin, bei älteren Patient_innen oder bei einem Performance Status 2 auch als Monotherapie möglich)
- lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes, nach einer rezidivfreien Zeit von mindestens 6 Monaten nach einer platinbasierten Therapie rezidivierendes Ovarialkarzinom (in Kombination mit Carboplatin)
- nicht operables, lokal rezidivierendes oder metastasiertes Mammakarzinom, falls es nach einer vorausgegangenen neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie (mit einem Anthracyclin, falls dieses nicht klinisch kontraindiziert war) zu einem Rezidiv gekommen ist (in Kombination mit Paclitaxel)

Dosierung und Art der Anwendung:

Anwendung in der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms (Burriss et al., 1997):

1000 mg/m² als Infusion über 30 min, 1mal wöchentlich für 7 Wochen, dann eine Woche Pause, anschließend an Tag 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklus.

Anwendung in der adjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms (Oettle et al., 2013):

1000 mg/m² als Infusion über 30 min an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklus danach Wiederholung des Zyklus über die Dauer von 6 Monaten.

Falls nötig, kann eine Dosisreduktion sowohl während eines Behandlungszyklus als auch bei nächsten Behandlungszyklus vorgenommen werden. Infusionen mit Gemcitabin werden in der Regel gut vertragen und die Verabreichung kann ambulant erfolgen. Sollte es zu einem Paravasat kommen, muss die Behandlung sofort abgebrochen und an einem anderen Gefäß neu begonnen werden.

Dosisanpassungen:

Aufgrund der hämatologischen Toxizität von Gemcitabin muss vor jeder Dosis die Thrombozyten- und Granulozytenzahl überwacht werden. Vor Beginn eines Zyklus muss der Patient/die Patientin mindestens eine absolute Granulozytenzahl von 1500 ($\times 10^6/l$) und eine Thrombozytenzahl von 100.000 ($\times 10^6/l$) aufweisen. Sollten innerhalb eines Zyklus die Granulozyten- und/oder Thrombozytenwerte deutlich absinken, muss eine in Tabelle 18 dargestellte Dosisanpassung vorgenommen werden. Eine ausgesetzte Behandlung kann innerhalb eines Zyklus erst wieder aufgenommen werden, wenn die Granulozyten- und Thrombozytenzahlen die Mindestanforderungen von einer absoluten Granulozytenzahl von 1500 ($\times 10^6/l$) und einer Thrombozytenzahl von 100.000 ($\times 10^6/l$) wieder erreicht haben.

Absolute Granulozytenzahl ($\times 10^6/l$)		Thrombozytenzahl ($\times 10^6/l$)	Prozent der vollen Gemcitabinosis (%)
> 1000	und	> 100.000	100
500 – 1000	oder	50.000 – 100.000	75
< 500 oder	oder	< 50.000	Unterbrechung der Behandlung

Tabelle 18: Dosisanpassung von Gemcitabin (modifiziert nach Österreichischer Apotheker Verlag, 2018f)

Die Gemcitabinosis sollte bei zukünftigen Behandlungszyklen auf 75 % der ursprünglichen Dosis des Zyklus reduziert werden, wenn während des vorhergehenden Zyklus folgende hämatologische Toxizitäten auftreten:

- absolute Granulozytenzahl von $< 500 \times 10^6/l$ für länger als 5 Tage
- absolute Granulozytenzahl von $< 100 \times 10^6/l$ für länger als 3 Tage
- febrile Neutropenie
- Thrombozytenzahl von $< 25.000 \times 10^6/l$
- Verschieben des nächsten Behandlungszyklus um mehr als eine Woche aufgrund von Toxizität

Ein Auftreten von schweren nicht-hämatologischen Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4, ausgenommen Übelkeit und Erbrechen) muss die Dosis entweder reduziert oder die Behandlung abgebrochen werden. Um nicht-hämatolytische Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen, müssen die Leber- bzw. Nierenfunktion, die Transaminasen (AST/ALT) und das Serumkreatinin regelmäßig überprüft werden. Falls eine Dosisreduktion indiziert ist, kann diese

sowohl während des aktuellen als auch bei Beginn des nächsten Behandlungszyklus vorgenommen werden. Die reduzierte Dosis sollte bis zu einem Rückgang der Toxizität beibehalten werden. Für Patient_innen mit einer bestehenden leichten bis mäßigen Leber- und/oder Niereninsuffizienz muss Gemcitabin mit Vorsicht angewandt werden, eine Dosierempfehlung gibt es mangels Informationen aus klinischen Studien jedoch nicht. Bei mäßig bis starker Leber- und/oder Niereninsuffizienz darf Gemcitabin nicht angewendet werden. Bei Patient_innen mit Lebermetastasen, Hepatitis, Alkoholismus oder Leberzirrhose in der Vorgeschichte kann sich eine bestehende Funktionseinschränkung durch die Therapie mit Gemcitabin verschlechtern.

Kontraindikationen

Unverträglichkeit von Gemcitabin oder einen der sonstigen Bestandteile der Infusionslösung sowie das Stillen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitig erfolgender Strahlentherapie (parallel oder im Abstand von ≤ 7 Tagen) wurde in präklinischen und klinischen Studien beobachtet, dass Gemcitabin eine strahlensensibilisierende Wirkung hat. Eine Strahlentherapie im Abstand von mindestens 7 Tagen zur Gemcitabin-Gabe zeigte keine erhöhte Toxizität.

Kombinationstherapien mit konventionellem Paclitaxel zeigten keine Hinweise darauf, dass die beiden Arzneistoffe sich in ihrer Pharmakokinetik gegenseitig beeinflussen. Pharmakologische Wechselwirkungen mit nab-Paclitaxel wurden bisher noch nicht untersucht (Oettle, 2014a). Eine Kombination mit Carboplatin zeigte ebenfalls keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik.

Nebenwirkungen

Häufigkeit und Schweregrad der Nebenwirkungen sind von der Dosis, der Infusionsgeschwindigkeit und dem Abstand zwischen den verabreichten Dosen abhängig.

Mit einer Inzidenz von 60 % treten Übelkeit und Erbrechen sowie erhöhte Transaminasen (AST/ALT) und erhöhte alkalische Phosphatase als häufigste Nebenwirkungen auf. Danach kommen Proteinurie sowie Hämaturie, die bei ca. 50 % der Patient_innen auftreten. Allergische

Hautausschläge, teilweise verbunden mit Juckreiz kommen in ca. 25 % der Fälle vor. Atemnot ist vor allem bei Lungenkrebspatient_innen eine häufige Nebenwirkung.

Weitere häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), bis sehr häufig ($\geq 1/10$) auftretende Nebenwirkungen sind:

- Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems wie Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie und febrile Neutropenie
- Appetitlosigkeit
- Kopfschmerzen, Schläfrigkeit und Schlaflosigkeit
- Dyspnoe (meist leicht und schnell ohne Behandlung abklingend), Husten und Schnupfen
- Durchfall, Verstopfung
- Stomatitis und Ulzeration der Mundschleimhaut
- Erhöhtes Bilirubin
- Haarausfall, Juckreiz und Schwitzen
- Muskel- und Rückenschmerzen
- Grippeähnliche Symptome wie Fieber, Kopfschmerzen, Schüttelfrost
- Ödeme einschließlich Gesichtsoedeme (meist reversibel)

4.2 5-Fluorouracil

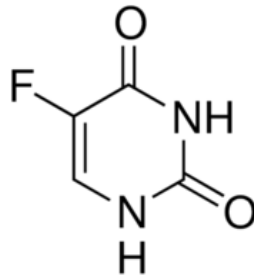


Abbildung 19: Strukturformel von 5-Fluorouracil

IUPAC-Name: 5-Fluor-1H-pyrimidin-2,4-dion

Summenformel: C₄H₃FN₂O₂

ATC-Code: L01BC02

Handelspräparate: (mit Stand Februar 2019 in Österreich zugelassene und lieferbare Handelspräparate)

Fluorouracil Accord 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung (Österreichischer Apotheker Verlag, 2018d), 5-Fluorouracil Ebewe 50 mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Österreichischer Apotheker Verlag, 2018a), Actikerall[®]-Lösung und Verrumal[®]-Lösung zur topischen Anwendung

Beschreibung:

5-Fluorouracil (5-FU) gehört zur Gruppe der Antineoplastischen Mittel, es ist ein Antimetabolit und ein Pyrimidin-Analogon. Als Antimetabolit ist es in der Lage, durch seine strukturelle Ähnlichkeit mit Uracil die Replikationsfähigkeit der Zellen zu hemmen. 5-FU unterscheidet sich von der endogenen Nukleinbase Uracil (Abb. 20), die in der menschlichen RNA vorkommt, nur durch ein Fluoratom an C5.

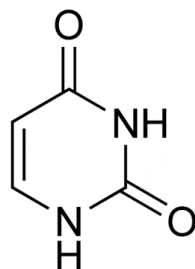


Abbildung 20: Strukturformel von Uracil

Wirkmechanismus:

5-Fluorouracil wirkt im Zellzyklus phasenspezifisch, insbesondere auf die S-Phase. 5-FU ist ein Prodrug und wird intrazellulär zu 5-Fluordesoxyuridinmonophosphat (FdUMP) und 5-Fluordesoxyuridintriphosphat (FdUTP) umgesetzt. Das Enzym Thymidylat-Synthase, dessen eigentliches Substrat das endogene Uracilmonophosphat (dUMP) ist, erkennt das strukturell ähnliche FdUMP ebenfalls als Substrat und setzt es um. Dabei wird FdUMP kovalent an das Enzym gebunden und hemmt so die Thymidylat-Synthase irreversibel (Abb. 21). Während dUMP zuerst kovalent an das Enzym bindet, über seine C5-Position mit Methylentetrahydrofolat (THF) als Cofaktor zu einem kovalenten Intermediat reagiert und dann unter Abspaltung eines Protons an C5 weiterreagieren kann, trägt 5-FU an C5 ein Fluoratom, das nicht als F-Ion abgespalten werden kann. Der kovalente Komplex mit der Thymidylat-Synthase ist dadurch stabil und das aktive Zentrum der Thymidylat-Synthase dauerhaft blockiert. Um die für die DNA-Synthese notwendige Synthese von Desoxythymidinmonophosphat (dTMP) fortsetzen zu können, muss erst wieder neue Thymidylat-Synthase produziert werden. Die volle Enzymaktivität ist erst nach ungefähr 18 Tagen wiederhergestellt (Mutschler, 2013). Da besonders schnell und unkontrolliert wachsende Zellen wie Tumorzellen einen hohen Bedarf an Desoxyribonucleotiden haben, kann durch Blockierung der dTMP-Synthese eine Hemmung des Tumorwachstums erzielt werden. Außerdem wird F-UTP als falsches Nukleotid in die RNA eingebaut und FdUTP analog dazu in die DNA (Abb. 22).

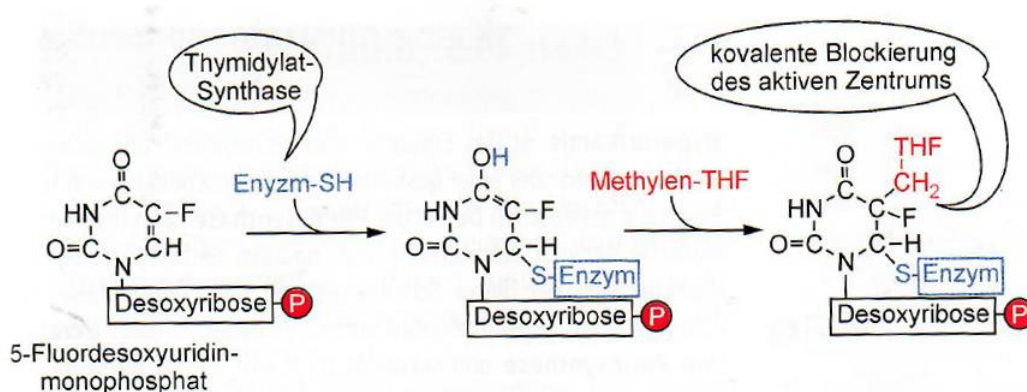


Abbildung 21: Hemmung der Thymidylat-Synthase durch 5-Fluordesoxyuridinmonophosphat (FdUMP) (Müller-Esterl, 2011)

Die Kombination aus Hemmung der Thymidylatsynthese und Einbau falscher Bausteine in die Nucleinsäuren verstärkt die Zytotoxizität zusätzlich (Abb. 20).

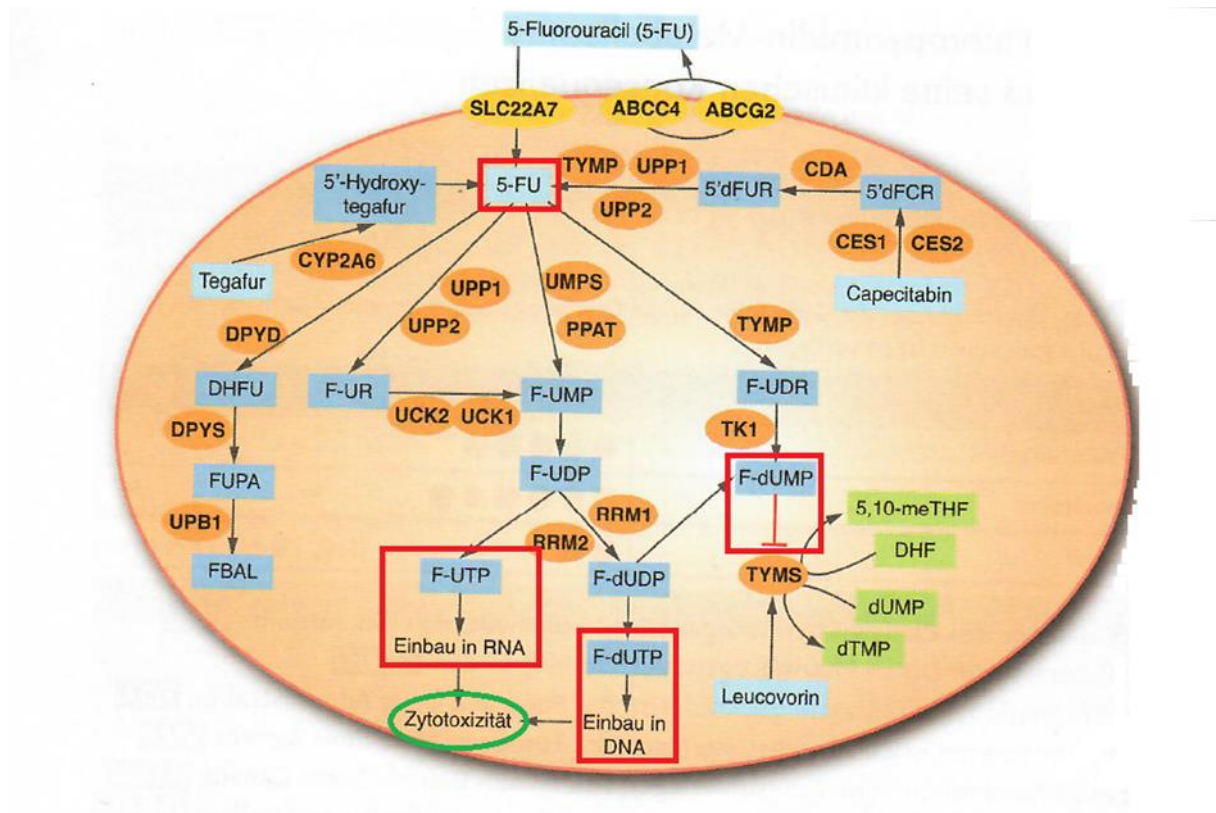


Abbildung 22: Wirkmechanismus von 5-Fluorouracil (modifiziert nach Dingermann und Zündorf, 2017)

Ungefähr 85 % des applizierten 5-FU wird durch das im Pyrimidinkatabolismus geschwindigkeitsbestimmende Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) in das inaktive 5,6-Dihydro-5-FU (DHFU) umgewandelt. Die Bioverfügbarkeit von 5-FU ist daher stark von der Aktivität dieses Enzyms abhängig. Ein weiterer Teil des Arzneistoffes wird unverändert über die Nieren ausgeschieden, so dass nur ca. 3 % der verabreichten Dosis 5-FU für die therapeutische Wirkung verantwortlich sind (Dingermann und Zündorf, 2017). Bei Patient_innen, bei denen die Funktion dieses Enzyms eingeschränkt ist (ca. 3 % der Bevölkerung) bzw. nach Gabe von DPD-hemmenden Medikamenten wie Eniuracil oder Sorivudin kann eine ansonsten therapeutische Dosis zu starker Toxizität z.B. mit lebensbedrohlichen Leukopenien führen. Bei Auftreten schwerer Nebenwirkungen kurz nach Behandlungsbeginn sollte an einen möglichen DPD-Mangel gedacht werden. Patient_innen mit bekanntem DPT-Mangel dürfen nicht mit 5-FU behandelt werden. Ein initiales Screening auf

die DPD-Aktivität vor Behandlungsbeginn ist daher sinnvoll (Österreichischer Apotheker Verlag, 2018a).

Indikationen

5-Fluoruracil wird unter anderem auch in der Behandlung von metastasiertem kolorektalem Karzinom, fortgeschrittenem Magen- und Ösophaguskarzinom, fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, fortgeschrittenem Zervixkarzinom, bei inoperablem, lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem Plattenepithel-Karzinom im Kopf- und Halsbereich bei zuvor unbehandelten Patient_innen sowie zur Begleitbehandlung bei Kolon- und Rektumkarzinom und operablem primärem invasivem Mammakarzinom eingesetzt. Bei akinetischen Keratosen und nicht operablen Hauttumoren wird 5-FU topisch in Form einer Lösung (Actikerall[®], Verrumal[®]) auf die betroffenen Stellen aufgetragen.

Dosierung und Art der Verabreichung

Systemische Gabe von 500 mg/m² intravenös an den Tagen 1-5 alle 4 Wochen (Mutschler, 2013).

5-FU kann als Infusion, Dauerinfusion oder intravenöse Bolusinjektion verabreicht werden. Die Dosis und Art der Verabreichung ist von der Art der Erkrankung, dem Therapieschema, dem Allgemeinzustand des Patienten/der Patientin und der bereits erfolgten Behandlung abhängig. Einfluss auf die Dosierung hat auch, ob 5-FU alleine oder als Kombinationstherapie (z.B. FOLFIRINOX) verabreicht wird., und ob eine gleichzeitige Gabe von Folsäure durchgeführt wird.

Möglichkeiten der Dosierung und Verabreichung sind unter anderem:

- 15 mg/kg bzw. 600 mg/m² als Infusion über 4 Stunden täglich bis zum Auftreten von Nebenwirkungen (Österreichischer Apotheker Verlag, 2018a)
- 12 mg/kg bzw. 480 mg/m² als langsame i.v. Injektion über 2 – 3 Minuten am 1., 2. und 3. Tag sowie 6 mg/kg bzw. 240 mg/m² am 5., 7. und 9. Tag (Österreichischer Apotheker Verlag, 2018a)
- Wöchentliche Anwendung mit 15 mg/kg bzw. 600 mg/m² als Initialtherapie und anschließend 5 – 10 mg/kg bzw. 200 – 400 mg/m² als Erhaltungsdosis (Österreichischer Apotheker Verlag, 2018a)

- In Kombination mit einer konformalen Radiotherapie (Gesamtdosis 50,4 – 54 Gy) als Dauerinfusion (250 mg/m²/Tag) vom ersten bis zum letzten Tag der Strahlentherapie oder 350 mg/m² an jedem Strahlentherapietag (Oettle, 2014a)
- Im Rahmen des FOLFIRINOX-Schemas als 400 mg/m² Bolus + 2400 mg/m² als Infusion über 46 Stunden alle 4 Wochen (Oettle, 2014a)
- 2000 mg/m² über 24 Stunden an den Tagen 1, 8, 15 und 22 für 6 Wochen als Zweitlinientherapie im OFF-Schema (Oxaliplatin + Folinsäure + 5-FU) (Oettle, 2014a)
- Systemische Gabe von 500 mg/m² intravenös an den Tagen 1-5 alle 4 Wochen (Mutschler, 2013)

Eine Dosisreduktion sollte bei Patient_innen mit Kachexie, verminderter Knochenmarksfunktion, eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion oder einem in den letzten 30 Tagen erfolgten größeren chirurgischen Eingriff vorgenommen werden (Österreichischer Apotheker Verlag, 2018d). Im Fall einer Myelosuppression (Leukozyten < 4.000/μl, Thrombozyten < 100.000/μl) sowie bei stark beeinträchtigter Leber- oder Nierenfunktion kann die Dosis auf ein 1/2 bis 1/3 der ursprünglichen Dosis reduziert werden (Österreichischer Apotheker Verlag, 2018a).

Gegenanzeigen

5-FU darf nicht bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder den Hilfsstoffen, schwerwiegenden Infektionen, schlechtem Allgemeinzustand, Hämorrhagien, Knochenmarksdepression nach Strahlentherapie, stark eingeschränkter Leberfunktion, Ulzerationen der Mundhöhle oder des Gastrointestinaltraktes, pseudomembranöser Enteritis bzw. zur Behandlung nicht-maligner Krankheiten eingesetzt werden. Die Behandlung ist in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

5-FU darf nicht mit Hemmstoffen der 5-FU abbauenden Enzyms Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) gemeinsam verabreicht werden. Dazu zählen Brivudin, Sorivudin und andere Nukleosid-Analoga. Da durch den gehemmten Abbau von 5-FU mit starker Toxizität zu rechnen ist, sollte ein Abstand von mindestens 4 Wochen eingehalten werden.

Impfungen mit Lebendimpfstoffen können zu ernsthaften bis tödlichen Infektionen führen, auch der Kontakt mit Personen, die in letzter Zeit mit einem Poliovirusimpfstoff geimpft

wurden, sollte gemieden werden. Zytostatika können nach einer Influenza-Impfung die Bildung von Antikörpern beeinträchtigen (Österreichischer Apotheker Verlag, 2018a).

Wechselwirkungen

- Die Kardiotoxizität von Anthrazyklinen kann durch 5-FU verstärkt werden.
- Eine Kombination mit Clozapin erhöht das Risiko einer Agranulozytose.
- Cimetidin, Allopurinol, Metronidazole und Interferone können den Plasmaspiegel von 5-FU erhöhen.
- 5-FU kann den Plasmaspiegel von Phenytoin erhöhen und dadurch zu einer Phenytoin-Intoxikation führen.
- Bei gleichzeitiger Gabe von Vinoreblin kann es zu einer schweren, potentiell lebensbedrohlichen Mukositis kommen.
- 5-FU kann die Hauttoxizität einer Strahlentherapie erhöhen.
- Bei einer Kombinationstherapie mit Methotrexat sollte Methotrexat bis zu 24 Stunden vor der Gabe von 5-FU verabreicht werden (nicht umgekehrt).
- Eine gleichzeitige Behandlung mit Warfarin kann zu einer Verlängerung der Prothrombinzeit führen.
- Bei gleichzeitiger Behandlung mit Levamisol können hepatotoxische Effekte sowie ein Anstieg von alkalischer Phosphatase, Transaminasen oder Bilirubin auftreten.

Nebenwirkungen

Knochenmarktoxizität (Myelosuppression, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie) und gastrointestinale Symptome wie Mukositis, Anorexie, Durchfall, Übelkeit und Erbrechen sind die häufigsten und schwersten Nebenwirkungen einer Therapie mit 5-FU. Die Schwere einer Myelosuppression hängt mit der Dosierung sowie der Art der Verabreichung ab und ist ein dosislimitierender Faktor. Bei einer Kombination von 5-FU und Folsäure können die Nebenwirkungen verstärkt auftreten und dosislimitierend sein. Am häufigsten treten dabei gastrointestinale Toxizitäten wie Stomatitis und Diarrhö auf, die lebensbedrohlich sein können und ein Absetzen der Therapie erfordern.

Weitere häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), bis sehr häufig ($\geq 1/10$) auftretende Nebenwirkungen sind:

- Bronchospasmen
- Immunsuppression mit erhöhtem Infektionsrisiko

- Hyperurikämie
- Ischämische EKG-Abnormalitäten
- Angina-Pectoris-artige Schmerzen im Brustkorb
- reversible Alopezie, insbesondere bei Frauen
- Hand-Fuß-Syndrom (schmerzhafte Rötung und Schwellung an Hand- und Fußflächen bei langwieriger, hochdosierter Dauerinfusion)
- Verzögerte Wundheilung
- Epitaxis (Nasenbluten)
- Unwohlsein, Schwäche und Erschöpfung

Eine Überdosierung von 5-FU ähnelt in ihren Symptomen den beobachteten Nebenwirkungen, jedoch in ausgeprägterer Form. Eine akute Überdosierung äußert sich unter anderem in psychotischen Reaktionen und Somnolenz und kann eine Sedierung mit Diazepam erfordern. Es gibt kein spezifisches Antidot für 5-FU, die Behandlung besteht aus einem Therapieabbruch und der Behandlung der Symptome. Nach einer Überdosierung von 5-FU sollte der Patient/ die Patientin über 4 Wochen hämatologisch überwacht werden.

4.2.1 Folinsäure

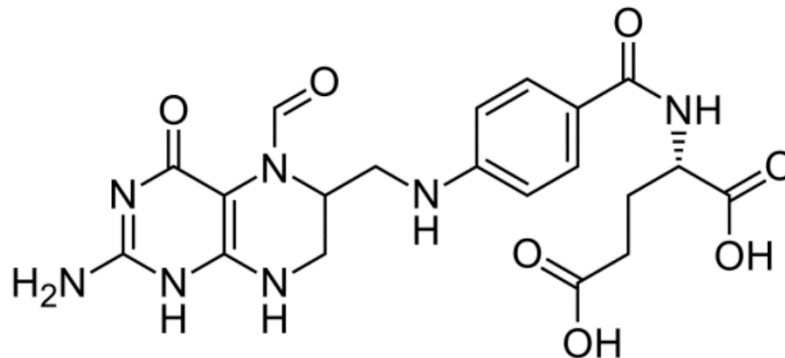


Abbildung 23: Strukturformel von Folinsäure

Synonyme: Leucovorin, Calciumfolinat, Citrovorum-Faktor

IUPAC-Name: (S)-5-Formyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure

Summenformel: C₂₀H₂₃N₇O₇

Handelspräparate: (mit Stand Februar 2019 in Österreich zugelassene und lieferbare Handelspräparate)

Calciumfolinat Ebewe 15 mg-Kapseln (Österreichischer Apotheker Verlag, 2019a), Calciumfolinat Kabi 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung (Österreichischer Apotheker Verlag, 2019b), Calciumfolinat STADA 10 mg/ml-Injektionslösung (Österreichischer Apotheker Verlag, 2019c), Calciumfolinat Sandoz 10 mg/ml-Injektions-/Infusionslösung (Österreichischer Apotheker Verlag, 2019d) (Indikationen, Dosierung, Wirkmechanismus, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen von Folinsäure entstammen, sofern nicht anders angegeben, den oben angeführten Fachinformationen)

Indikationen:

- Verringerung der Toxizität und der Wirkung von Folsäure-Antagonisten (z.B. Methotrexat) während einer zytotoxischen Therapie oder Überdosierung („Calciumfolinat-Rescue“)
- in Kombination mit 5-Fluorouracil während einer Chemotherapie mit diesem Zytostatikum
- Calciumfolinat kann, intravenös verabreicht, zur Prävention bzw. Behandlung von Folatmangel verwendet werden. Dies geschieht vor allem, wenn die orale Anwendung

von Folsäure nicht in geeigneten Maße möglich ist, z.B. bei vollständig parenteraler Ernährung, schweren Malabsorptionsstörungen oder einem durch Megaloblasten-Anämie verursachten Folsäuremangel.

Dosierung und Art der Anwendung

Folinsäure wird in Kombination mit 5-Fluorouracil in verschiedenen Therapieprotokollen verwendet. Die jeweiligen Dosierungen sind in Tabelle 17 vermerkt. Sollte eine Dosisreduktion von 5-Fluorouracil vonnöten sein, kann die Folinsäure-Dosis in gleicher Höhe beibehalten werden, eine Reduzierung ist nicht notwendig.

Die Verabreichung kann parenteral als intramuskuläre Injektion, als intravenöse Injektion oder als Infusion (verdünnt mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung oder 5%iger Glukoselösung) erfolgen. Die parenterale Verabreichung ist vorzuziehen, wenn durch Malabsorptionsstörungen oder gastrointestinalen Erkrankungen wie Erbrechen oder Durchfall die enterale Resorption nicht gewährleistet ist. Dosierungen über 50 mg müssen parenteral verabreicht werden. Bei intravenöser Verabreichung dürfen aufgrund des Calciumgehaltes nicht mehr als 160 mg pro Minute injiziert werden. Folinsäure darf nicht intrathekal verabreicht werden.

Wirkmechanismus

Calciumfolinat, das Calciumsalz der 5-Formyltetrahydrofolsäure, ist der aktiver Folinsäure-Metabolit sowie ein essenzielles Coenzym der Nucleinsäuresynthese in der zytotoxischen Therapie. Calciumfolinat liegt als Racemat vor, dessen aktives Enantiomer die L-Form (L-5-Formyl-tetrahydrofolsäure) ist. Es kann genutzt werden, um durch biochemische Modulation die Zytotoxizität von 5-Fluorouracil zu steigern, indem es die durch 5-Fluorouracil verursachte Hemmung der Thymidylat-Synthase verstärkt. Diese Wirkung beruht darauf, dass eine Erhöhung des intrazellulären Folatpools den 5-FU/Thymidylat-Synthase-Komplex stabilisiert.

Kontraindikationen

Bei einer bekannten Überempfindlichkeit gegen Folinsäure oder einen der in der Infusionslösung enthaltenen Hilfsstoffe dürfen Folinsäure-Präparate nicht verabreicht werden. Weitere Kontraindikationen sind die perniziöse Anämie oder andere durch Vitamin B₁₂-Mangel verursachte Anämien, da diese durch die Gabe von Folinsäure maskiert werden können.

Folinsäure darf nicht zur Behandlung von, durch direkte oder indirekte Inhibitoren der DNA-Synthese wie Hydroxycarbamid, Cytarabin, Mercaptopurin oder Thioguanin verursachten, Makrozytosen eingesetzt werden. Es gibt keine Studien über die Auswirkungen von Folinsäure auf die Fertilität, da Folinsäure in der Therapie des Pankreaskarzinoms jedoch ausschließlich in Kombination mit 5-Fluorouracil eingesetzt wird, ist die Verwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit schon aufgrund des Sicherheitsprofils von 5-Fluorouracil kontraindiziert.

Wechselwirkungen

- Während einer Behandlung mit Folinsäure kann die Plasmakonzentration der Antiepileptika Phenytoin, Phenobarbital, Primidon und Succinamiden abnehmen. Da dadurch das Risiko eines Krampfanfalles erhöht sein kann, wird während einer Folinsäure-Behandlung empfohlen, den Plasmaspiegel der Antiepileptika zu überwachen und die Dosierung gegebenenfalls anzupassen.
- Kombinationstherapien aus Folinsäure und 5-Fluorouracil müssen bei Symptomen gastrointestinaler Toxizität (Stomatits, Diarrhö, Mukositis) abgesetzt werden und dürfen nicht wieder aufgenommen werden, bis die Symptome abgeklungen sind.
- Folinsäure darf nicht mit 5-Fluorouracil gemeinsam in einer intravenösen Injektions- oder Infusionslösung gemischt werden.
- Während der Therapie sollte der Calciumionenblutspiegel kontrolliert und falls notwendig Calciumionen substituiert werden.
- Folinsäure kann die Wirkung von Folsäure-Antagonisten wie Cotrimoxazol oder Pyrimethamin teilweise oder vollständig aufheben.

Nebenwirkungen

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) bis sehr häufig ($\geq 1/10$) auftretende Nebenwirkungen sind:

- Knochenmarkserkrankungen
- Mukositis, Stomatits, Cheilitis (Entzündung der Haut oder Schleimhaut der Lippen)
- Hand-Fuß-Syndrom
- Übelkeit und Erbrechen
- Diarrhö, Dehydration (potentiell letal, kann eine stationäre Behandlung erfordern)

Grundsätzlich kann Folsäure die Nebenwirkungen einer 5-Fluorouracil-Therapie verstärken, da durch die Kombinationstherapie dessen Wirkung verstärkt wird. Dazu gehören auch Schwindel, Somnolenz, Sehstörungen und Übelkeit, daher sollte während der Kombinationstherapie kein Fahrzeug gelenkt bzw. keine Maschinen bedient werden. Die als Nebenwirkung der Therapie mit 5-Fluorouracil auftretende Neurotoxizität wird durch die gleichzeitige Gabe von Folsäure nicht verstärkt.

4.2.2 Capecitabin

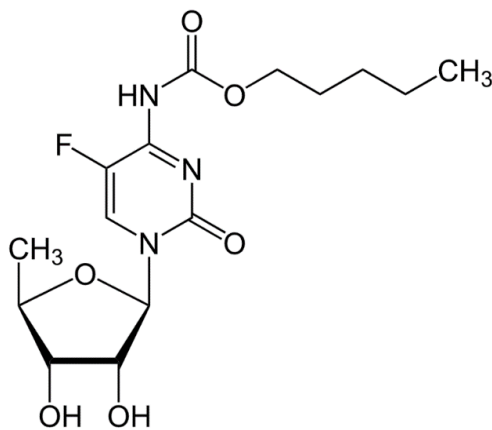


Abbildung 24: Strukturformel von Capecitabin

IUPAC-Name: Pentyl-[1-(3,4-dihydroxy-5-methyl-tetrahydrofuran-2-yl)-

5-fluor-2-oxo-1H-pyrimidin-4-yl]-aminomethanoat

Summenformel: C₁₅H₂₂FN₃O₆

ATC-Code: L01BC06

Handelspräparate: (mit Stand März 2019 in Österreich zugelassene und lieferbare Handelspräparate)

Capecel 150 mg Filmtabletten (Österreichischer Apotheker Verlag, 2019f), Capecel 500 mg Filmtabletten, Capecitabin Accord 150 mg Filmtabletten (Österreichischer Apotheker Verlag, 2019g), Capecitabin Accord 500 mg Filmtabletten, Capecitabin Sandoz 150 mg Filmtabletten (Österreichischer Apotheker Verlag, 2019h), Capecitabin Sandoz 500 mg Filmtabletten,

Capecitabin Stada 150 mg Filmtabletten (Österreichischer Apotheker Verlag, 2019i),
Capecitabin Stada 500 mg Filmtabletten, Xeloda 500 mg Filmtabletten (Österreichischer
Apotheker Verlag, 2019j)

Wirkmechanismus:

Capecitabin ist ein Fluoropyrimidincarbat und eine nicht-zytotoxische Vorstufe von 5-Fluorouracil. Es wird oral verabreicht, schnell und umfassend absorbiert und in mehreren Schritten enzymatisch zum wirksamen 5-Fluorouracil aktiviert. Zuerst katalysiert die hepatische Carboxylesterase die Umwandlung von Capecitabin in 5'-Desoxy-5-fluorcytidin (5'-DFCR), dieses wird dann durch die Cytidin-Deaminase in 5'-Desoxy-5-fluoruridin (5'-DFUR) umgewandelt. 5'-DFUR wird schließlich durch die Thymin-Phosphorylase (ThyPase) katalytisch zu 5-Fluorouracil aktiviert. Die an der Aktivierung beteiligten Enzyme kommen sowohl im gesunden Gewebe als auch im Tumorgewebe vor, in letzterem jedoch in höherer Konzentration. Thymin-Phosphorylase zeigt außerdem im Tumorgewebe eine verstärkte Aktivität (Hoff et al., 2005). Durch die stufenweise enzymatische Aktivierung von Capecitabin steigt die Konzentration des zytotoxischen 5-Fluorouracil im Tumorgewebe an. 5-Fluorouracil bewirkt dann durch den Einbau seiner Metaboliten 5-Fluordesoxyuridinmonophosphat (FdUMP) und 5-Fluordesoxyuridintriphosphat (FdUTP) in DNA und RNA eine Hemmung der Desribonucleotid-Synthese. Insbesondere schnell proliferierende Zellen wie Tumorzellen sind von dieser Auswirkung betroffen und das Tumorstadium wird gehemmt (EMA et al., 2018b).

Indikationen:

- Adjuvante Behandlung nach Operation eines Kolonkarzinoms im Stadium III (Dukes Stadium C)
- Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms
- First-Line-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms (in Kombination mit einem platinhaltigen Behandlungsschema)
- Behandlung von fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen, anthracyclin-haltigen Chemotherapie (in Kombination mit Docetaxel)

- Monotherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, wenn die Therapie mit Taxanen und Anthracyclinen versagt oder eine weitere Anthracyclin-Behandlung kontraindiziert ist

In einer Studie (Cunningham et al., 2009) zur Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms mit einer Kombination aus Gemcitabin und Capecitabin im Vergleich mit einer Gemcitabin-Monotherapie wurde folgendes Protokoll angewendet:

- Gemcitabin: 1000 mg/m² als Infusion über 30 min, 1mal wöchentlich an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklus
 - Capecitabin: 1.660 mg/m² pro Tag (2x täglich 830 mg/m² oral verabreicht)
- Fortführung der Therapie bis zur Progression oder intolerablen Toxizität

In der Selective Chemoradiation in Advanced **L**ocalised **P**ancreatic Cancer Studie (SCALOP-Studie, (Mukherjee et al., 2013) wurden Patient_innen mit lokal fortgeschrittenem, nicht metastasiertem Pankreaskarzinom, einem Tumordurchmesser < 7 cm und einem WHO Performance Status von 0 – 2 für 12 Wochen nach folgenden Schema behandelt:

- Gemcitabin: 1000 mg/m² als Infusion über 60 min, an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklus
- Capecitabin: 1.660 mg/m² pro Tag (2x täglich 830 mg/m² oral verabreicht) an den Tagen 1 – 21 eines 28-tägigen Zyklus

Nach 12 Wochen bekamen Patient_innen mit einem Tumordurchmesser < 6 cm und einem WHO Performance Status von 0 – 1 für einen weiteren 28-tägigen Zyklus Gemcitabin und Capecitabin. Danach wurden sie randomisiert zwei Gruppen zugeordnet, wobei entweder Gemcitabin (300 mg/m² 1x pro Woche) oder Capecitabin (830 mg/m² 2x täglich an den Tagen 1 bis 21 eines 28-tägigen Zyklus) mit einer Strahlentherapie (insgesamt 50.4 Gy, auf 28 Tagesfraktionen aufgeteilt, Montag bis Freitag über 5,5 Wochen) kombiniert wurde. Dabei zeigte sich, dass in der Capecitabin-Gruppe seltener eine Dosisreduktion erforderlich war und weniger häufig Nebenwirkungen von Grad 3 – 4 auftraten. Das progressionsfreie Überleben war nach 12 Monaten in der Capecitabin-Gruppe etwas höher (22 %, medianes progressionsfreies Überleben 12 Monate) als in der Gemcitabin-Gruppe (18 %, medianes progressionsfreies Überleben 10,4 Monate).

Zusammen gefasst gilt, dass die Kombination von Gemcitabin und Capecitabin nicht als Standard in der Erstlinientherapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinoms eingesetzt werden sollte (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: Leitlinienprogramm Onkologie, 2013).

Gegenanzeigen:

- Überempfindlichkeit gegenüber Gemcitabin, 5-Fluorouracil oder einen der sonstigen Bestandteile der Filmtabletten
- Patient_innen mit vollständig fehlender Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DHD) - Aktivität
- Schwangerschaft und Stillzeit
- schwere Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen
- Behandlung mit Sorivudin, Brivudin oder chemisch verwandten Wirkstoffen
- Unverträglichkeit gegenüber einem der in den Kombinationstherapien zusammen mit Capecitabin verabreichten Wirkstoffen

Wechselwirkungen:

In Kombination mit dem CYP2C9-Substrat Warfarin und anderen Cumarin-Derivaten kann der Plasmaspiegel der Antikoagulantien erhöht sein. Es wird empfohlen, die Koagulationsparameter zu überwachen und die Dosierung der Antikoagulantien gegebenenfalls anzupassen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Phenytoin kann dessen Plasmaspiegel erhöht sein (EMA et al., 2018b).

Nebenwirkungen:

Die häufigsten Nebenwirkungen von Capecitabin in Mono- oder Kombinationstherapien waren gastrointestinale Störungen wie Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Stomatitis, das Hand-Fuß-Syndrom (palmoplantare Erythrodyssästhesie) sowie Abgeschlagenheit, Asthenie, Anorexie, Kardiotoxizität, verschlechterte Nierenfunktion, Thrombosen und Embolien.

Weitere häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), bis sehr häufig ($\geq 1/10$) auftretende Nebenwirkungen einer Capecitabin-Monotherapie sind (EMA et al., 2018b):

- Herpesvirusinfektion, Nasopharyngitis, Infektionen der unteren Atemwege
- Neutropenie und Anämie
- Anorexie, Dehydrierung, Gewichtsabnahme
- Kopfschmerzen, Lethargie, Schwindel, Parästhesie, Störungen des Geschmacksempfindens
- Schlaflosigkeit, Depression
- Erhöhter Tränenfluss, Konjunktivitis, Augenreizung
- Dyspnoe, Epistaxis, Husten, Rhinorrhö
- Thrombophlebitis (akute Entzündung oder Thrombose oberflächlicher Venen)
- Gastrointestinale Blutungen, Verstopfung, Oberbauchbeschwerden, Dyspepsie, Flatulenz, Mundtrockenheit
- Hyperbilirubinämie, abweichende Leberfunktionswerte
- Ausschlag, Alopezie, Erythem, trockene Haut, Pruritus, Hyperpigmentierung der Haut, makuläre Rötung, Abschuppung der Haut, Dermatitis, Pigmentierungsstörungen, Nagelstörungen
- Gliederschmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie
- Pyrexie, peripheres Ödem, Unwohlsein, Brustschmerzen

4.3 Paclitaxel und nab-Paclitaxel

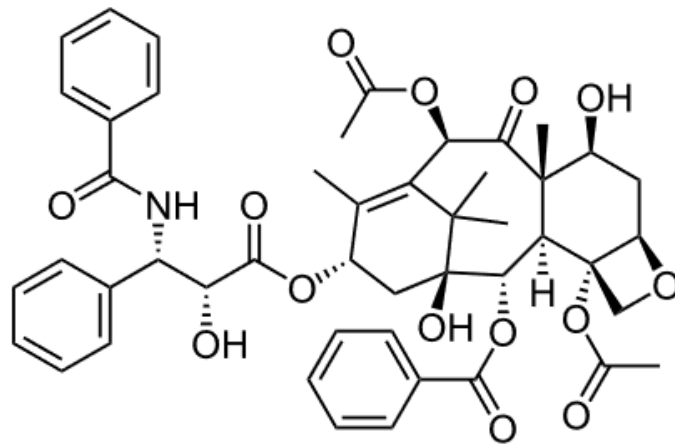


Abbildung 25: Strukturformel von Paclitaxel

IUPAC-Name: (2 α ,4 α ,5 β ,7 β ,10 β ,13 α)-4,10-Bis(acetyloxy)-13-[[[(2*R*,3*S*)-3-(benzoylamino)-2-hydroxy-3-phenylpropanoyl]oxy]-1,7-dihydroxy-9-oxo-5,20-epoxytax-11-en-2-yl]benzoat

Summenformel: C₄₇H₅₁NO₁₄

ATC-Code: L01CD01

Handelspräparate: (mit Stand Februar 2019 in Österreich zugelassene und lieferbare Handelspräparate)

nab-Paclitaxel: Abraxane[®] 5 mg/ml-Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension (Österreichischer Apotheker Verlag, 2018b)

Paclitaxel: Ebetaxel 6 mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Österreichischer Apotheker Verlag, 2018c), Paclitaxel Accord 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Österreichischer Apotheker Verlag, 2018j), Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Österreichischer Apotheker Verlag, 2018k)

Beschreibung

Paclitaxel gehört zur pharmakotherapeutischen Gruppe der Antineoplastischen Mittel. Es ist ein pflanzliches Alkaloid aus der Gruppe der Taxane. Zu dieser Gruppe gehören auch die Wirkstoffe Docetaxel und Cabazitaxel, diese sind durch Seitenketten-Modifikation hergestellte

Derivate von Paclitaxel (Abb. 26). Paclitaxel kommt ursprünglich in der Rinde der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) vor, der Bedarf kann allerdings durch dieses natürliche Vorkommen nicht gedeckt werden, sodass sowohl Paclitaxel als auch die anderen Taxane mittlerweile partialsynthetisch aus Baccatin III gewonnen wird, das in europäischen Eibenarten wie z.B. *Taxus baccata* vorkommt (Mutschler, 2013).

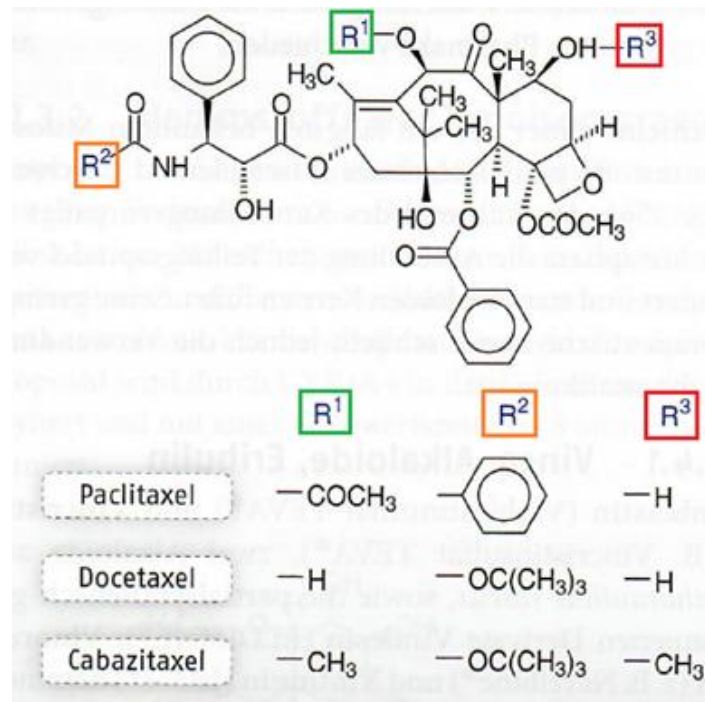


Abbildung 26: Strukturen der Taxane (Mutschler, 2013)

Unterschiede zwischen nab-Paclitaxel und lösungsmittelhaltigem Paclitaxel

In **nanoparticle albumin bound**-Paclitaxel (nab-Paclitaxel, Abraxane[®]) ist der Wirkstoff Paclitaxel an ca. 130 nm große Humanserumalbumin-Nanopartikel gebunden (**nanoparticle albumin bound**) und liegt in amorphem, nicht-kristallinem Zustand vor. Die Nanopartikel dissoziieren nach der intravenösen Verabreichung zu löslichen, ca. 10 nm großen und an Albumin gebundenen Paclitaxel-Komplexen (Abb. 27). Ein Albumin-Molekül bindet dabei 6 – 7 Moleküle Paclitaxel.

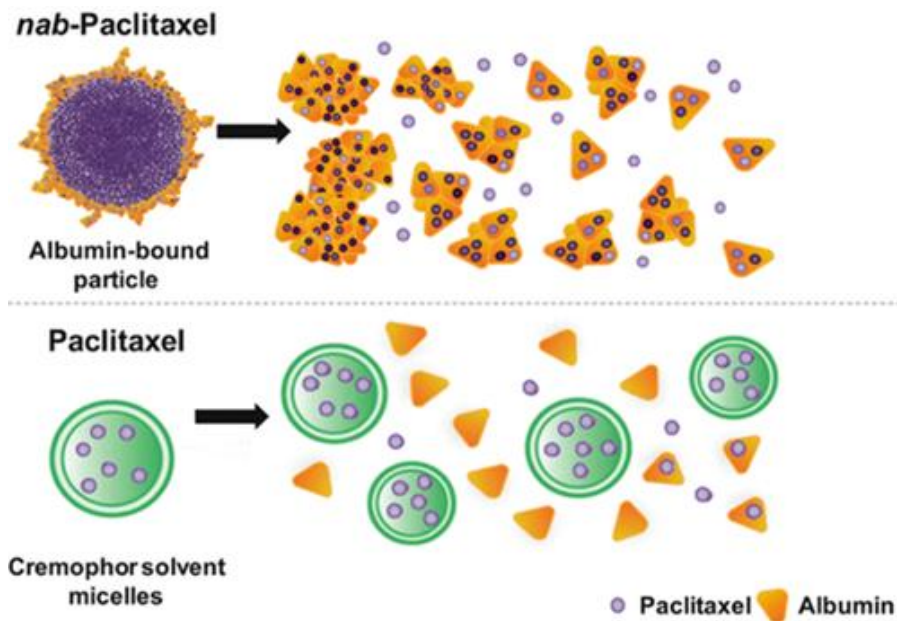


Abbildung 27: Nanoalbumin-gebundenes Paclitaxel (oben) und in Cremophor® EL gelöstes, konventionelles Paclitaxel (unten) (Desai, 2016)

Albumin vermittelt die kaveoläre Transzytose von Plasmakomponenten in die Endothelzellen und fördert damit den Transport von Paclitaxel in diese. Die Vermittlung dieses transendothelialen, kaveolären Transportes wird, wie angenommen wird, durch den gp-60-Albumin-Rezeptor vermittelt. Das sogenannte **Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine-Protein (SPARC-Protein)**, das in Tumornähe vermehrt exprimiert wird, bindet nab-Paclitaxel und führt dadurch zu dessen Anreicherung in der Umgebung des Tumors. Die Rolle des SPARC-Proteins in der Tumorangiogenese wird derzeit noch untersucht (Nagaraju et al., 2014).

Ein großer Vorteil der Nanoalbumin-Formulierung ist, dass auf Lösungsmittel, die für die Verabreichung konventioneller Taxane benötigt werden, verzichtet werden kann. Der in konventionellen Paclitaxel-Formulierungen verwendete Lösungsvermittler Macrogolglycerol-ricinoleat (Cremophor® EL) kann zu teilweise schweren Überempfindlichkeitsreaktionen führen und erfordert eine Prämedikation mit Dexamethason und H₁/H₂-Antihistaminika. Darauf kann bei nab-Paclitaxel verzichtet werden. Außerdem wird die Infusionsdauer deutlich reduziert (Tab 19).

	nab-Paclitaxel	Paclitaxel
Lösungsvermittler	Nicht erforderlich	Cremophor Ethanol
Prämedikation gegen HSR	Nicht erforderlich	Kortikosteroide Antihistaminika H2 Antagonisten
Infusionsdauer	30 min	3 h
Spezielle i.v. Leitungen (PVC-frei)	Nicht erforderlich*	Erforderlich + Filter ≤ 0,22 µm Mikroporenfilter
*Die Verwendung eines 15µm Filters wird empfohlen.		

Tabelle 19: Klinisch-praktische Unterschiede zwischen nab-Paclitaxel und konventionellen Taxanen

(modifiziert nach PharmaForum, 2015)

nab-Paclitaxel wird durch ein patentiertes Verfahren produziert. Zuerst wird eine nanopartikuläre, kolloidale Dispersion hergestellt, indem Paclitaxel unter hohem Druck in eine Humanalbumin-Lösung eingebracht wird. Diese Dispersion wird dann mittels Gefriertrocknung in ein Lyophilisat übergeführt (Beranek, 2015).

Wirkmechanismus

Paclitaxel fördert und beschleunigt die Zusammenlagerung der Mikrotubuli aus den Mikrotubulidimeren und stabilisiert sie durch Hemmung ihrer Depolymerisation. Das geschieht, indem Paclitaxel an die β -Tubulinuntereinheit bindet und dadurch die Desaggregation des Spindelapparates verhindert. In der G₂-Phase zum Stofftransport gebildete Spindeln können nun nicht mehr umgebaut werden und in der Mitose können keine Kernspindeln mehr entstehen. Dadurch wird die normale dynamische Reorganisation des mikrotubulären Netzwerkes der Zelle gehemmt, dass für die vitale Interphase und die mitotischen Zellfunktionen wesentlich ist. Außerdem induziert Paclitaxel die Bildung von Mitosebündeln während des Zellzyklus und erzeugt multiple Aster (sternförmige Gruppierungen der Chromosomen während der Metaphase) in der Mitose (Oettle, 2014a; Österreichischer Apotheker Verlag, 2018b). Paclitaxel blockiert somit den Zellzyklus in der G₂- bzw. der M-Phase, was letztendlich zu einem Absterben der Zelle führt. Es kann während einer Behandlung eine Resistenzentwicklung eintreten, die wahrscheinlich auf eine vermehrte

Bildung zellauswärts gerichteter ABC-Transporter sowie auf eine Strukturänderung in der β -Tubulinuntereinheit zurückzuführen ist (Mutschler, 2013).

Die Metabolisierung von Paclitaxel erfolgt hauptsächlich in der Leber. Dort wird es über die P450-Isoenzyme CYP2C8 sowie CYP3A4 in seinen Hauptmetaboliten 6 α -Hydroxypaclitaxel sowie in geringerem Ausmaß in 3'-*p*-Hydroxypaclitaxel und 6 α -3'-*p*-Dihydroxypaclitaxel umgewandelt und schließlich über biliäre Exkretion eliminiert. Nur 2 – 3 % des applizierten Wirkstoffes werden unverändert mit dem Harn ausgeschieden (Mutschler, 2013). Paclitaxel und Gemcitabin haben keinen gemeinsamen Stoffwechselweg, da Gemcitabin durch das Enzym Cytidineaminase inaktiviert und mit dem Urin über die Niere ausgeschieden wird. Dadurch wurde in Kombinationsstudien mit den beiden Wirkstoffen keine gegenseitige Beeinflussung in ihrer jeweiligen Pharmakokinetik beobachtet. Pharmakologische Wechselwirkungen zwischen nanoalbumin-gebundenem Paclitaxel und Gemcitabin wurden bisher nicht durchgeführt (Oettle, 2014a). Die mittlere Plasmaclearance von Paclitaxel liegt bei Dosierungen im klinischen Bereich (80 – 300 mg/m²) zwischen 13 und 30 l/h/m², die mittlere terminale Halbwertszeit liegt bei 13 bis 27 Stunden. Es gibt keine Anzeichen von Akkumulation von nab-Paclitaxel über mehrere Behandlungszyklen (Österreichischer Apotheker Verlag, 2018b). Paclitaxel wird in großem Ausmaß von ca. 94 % an Plasmaproteine gebunden und wird nach der Verabreichung gleichmäßig in Blutzellen und Plasma verteilt.

Indikationen

nab-Paclitaxel (Abraxane[®] Österreichischer Apotheker Verlag, 2018b):

- als Monotherapie in der Behandlung eines metastasierten Mammakarzinoms, wenn die Erstlinientherapie fehlgeschlagen und eine standartmäßige Anthracyclin-Therapie nicht angezeigt ist
- in Kombination mit Gemcitabin als Erstlinientherapie eines metastasierten Adenokarzinom des Pankreas
- in Kombination mit Carboplatin als Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms, sofern keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist

Paclitaxel (Ebetaxel[®] (Österreichischer Apotheker Verlag, 2018c), Paclitaxel Accord (Österreichischer Apotheker Verlag, 2018j), Paclitaxel Kabi (Österreichischer Apotheker Verlag, 2018k)):

- in Kombination mit Cisplatin zur Erstlinientherapie eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms oder bei einem Resttumor (> 1 cm) nach vorausgegangener Laparotomie
- als Zweitlinientherapie bei metastasiertem Ovarialkarzinom, wenn eine Standardtherapie mit platinhaltigen Chemotherapeutika versagt hat
- zur adjuvanten Therapie bei Patientinnen mit nodal-positivem Mammakarzinom im Anschluss an eine Anthracyclin-/Cyclophosphamid (AC)-Therapie als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie
- als Erstlinientherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Kombination mit einem Anthracyclin, falls eine Anthracyclin-Therapie angezeigt ist
- als Erstlinientherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Kombination mit Trastuzumab bei einer HER-2-Überexprimierung von 3+, sofern eine Anthracyclin-Therapie nicht angezeigt ist
- als Monotherapie beim metastasiertem Mammakarzinom, wenn eine Standardtherapie mit Anthracyclinen erfolglos war oder nicht angezeigt ist
- in Kombination mit Cisplatin in der Behandlung von nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, wenn eine potentiell kurative chirurgische Maßnahme und/oder eine Strahlentherapie nicht angezeigt sind
- zur Behandlung eines fortgeschrittenem, mit AIDS assoziiertem Kaposi-Syndrom, bei dem die vorausgegangene liposomale Anthracyclin-Therapie erfolglos war

Dosierung und Art der Anwendung

nab-Paclitaxel wird in der Behandlung des metastasierten Adenokarzinom des Pankreas als Erstlinientherapie in Kombination mit dem Pyrimidin-Analogon Gemcitabin eingesetzt.

Eine Studie (Hoff et al., 2013) zum Vergleich einer Kombinationstherapie aus nab-Paclitaxel und Gemcitabin im Vergleich zu einer Gemcitabin-Monotherapie als Erstlinientherapie beim metastasierten Adenokarzinom des Pankreas ergab eine signifikante Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens sowie des progressionsfreien Überlebens um jeweils 1,8 Monate unter der Kombinationstherapie. Weiters wurden eine 28%ige Reduktion des Sterberisikos, eine 59%ige Verbesserung der 1-Jahres-Überlebensrate sowie eine 125%ige Verbesserung der 2-Jahres-Überlebensrate festgestellt.

Es werden 125 mg/m^2 nab-Paclitaxel als intravenöse Kurzinfusion über 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden 28-tägigen Zyklus verabreicht.

Unmittelbar danach erfolgt jeweils eine intravenöse Kurzinfusion von 1.000 mg/m² Gemcitabin über 30 Minuten. Eine Verlängerung der Infusionsdauer erhöht die Hämatotoxizität und sollte vermieden werden.

Die Infusion der rekonstituierten nab-Paclitaxel-Lösung erfolgt mittels eines Infusionsbesteck mit integriertem 15 µm-Filter. Um sicherzugehen, dass die volle Dosis verabreicht wird, ist es empfohlen, den Infusionsschlauch nach Ende der Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung für Injektionszwecke nachzuspülen.

Bei Auftreten von Neutropenie und/oder Thrombozytopenie, febriler Neutropenie, peripherer Neuropathie und kutaner sowie gastrointestinaler Toxizität kann eine Dosisanpassung erforderlich sein. Tabelle 20 zeigt das Schema der stufenweisen Dosisreduktion (Österreichischer Apotheker Verlag, 2018b).

Dosisstufe	Abraxane-Dosis (mg/m ²)	Gemcitabin-Dosis (mg/m ²)
Volle Dosis	125	1.000
1. Dosisstufenreduktion	100	800
2. Dosisstufenreduktion	75	600
Falls eine weitere Dosisreduktion erforderlich wird	Absetzen der Behandlung	Absetzen der Behandlung

Tabelle 20: Dosisstufenreduktionen beim Adenokarzinom des Pankreas (modifiziert nach Austria Codex 2018b)

Tabelle 21 zeigt das Schema der Dosismodifikationen bei Neutropenie und/oder Thrombozytopenie zu Beginn oder während eines Behandlungszyklus, Tabelle 22 zeigt die Dosismodifikationen aufgrund anderer unerwünschter Arzneimittelwirkungen (ANZ = Absolute Neutrophilen Zahl). Die Einteilung der Nebenwirkungen in Grade (Tab. 16, S. 46) erfolgt nach dem National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCICTCAE, derzeit Version 5.0), den allgemeinen Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen des Nationalen Krebsinstituts (National Cancer Institute, 2017).

Zyklustag	ANZ (Zellen/mm ³)		Thrombozytenzahl (Zellen/mm ³)	Abraxane®- Dosis	GemcitabinDosis
Tag 1	< 1.500	ODER	< 100.000	Verabreichung der Dosen bis zur Erholung verschieben	
Tag 8	≥ 500 aber < 1.000	ODER	≥ 50.000 aber < 75.000	Dosen um 1 Dosisstufe reduzieren	
	< 500	ODER	< 50.000	Dosen nicht verabreichen	
Tag 15: Sofern die Dosen an Tag 8 ohne Modifikation verabreicht wurden:					
Tag 15	≥ 500 aber < 1.000	ODER	≥ 50.000 aber < 75.000	Mit der Dosisstufe von Tag 8 behandeln, anschließend Leukozyten-Wachstumsfaktoren	
				ODER	
			Dosen gegenüber Dosen von Tag 8 um 1 Dosisstufe reduzieren		
	< 500	ODER	< 50.000	Dosen nicht verabreichen	
Tag 15: Sofern die Dosen an Tag 8 reduziert wurden:					
Tag 15	≥ 1.000	UND	≥ 75.000	Wieder mit den Dosisstufen von Tag 1 behandeln, anschließend Leukozyten-Wachstumsfaktoren	
				ODER	
				Mit denselben Dosen wie an Tag 8 behandeln	
	≥ 500 aber < 1.000	ODER	≥ 50.000 aber < 75.000	Mit den Dosisstufen von Tag 8 behandeln, anschließend Leukozyten-Wachstumsfaktoren	
				ODER	
			Dosen gegenüber Dosen von Tag 8 um 1 Dosisstufe reduzieren		
< 500	ODER	< 50.000	Dosen nicht verabreichen		
Tag 15: Sofern die Dosen an Tag 8 nicht verabreicht wurden:					
Tag 15	≥ 1.000	UND	≥ 75.000	Wieder mit der Dosisstufe von Tag 1 behandeln, anschließend Leukozyten-Wachstumsfaktoren	
				ODER	
				Dosen gegenüber Dosen von Tag 1 um 1 Dosisstufe reduzieren	
	≥ 500 aber < 1.000	ODER	≥ 50.000 aber < 75.000	Dosen um 1 Dosisstufe reduzieren, anschließend Leukozyten-Wachstumsfaktoren	
				ODER	
			Dosen gegenüber Dosen von Tag 1 um 2 Dosisstufen reduzieren		
< 500	ODER	< 50.000	Dosen nicht verabreichen		

Tabelle 21: Dosismodifikationen bei Neutropenie und/oder Thrombozytopenie (modifiziert nach Austria Codex 2018b)

Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)	Abraxane®-Dosis	Gemcitabin-Dosis
Febrile Neutropenie: Grad 3 oder 4	Dosen so lange nicht verabreichen, bis sich das Fieber zurückgebildet hat und die ANZ wieder ≥ 1.500 beträgt	
	Behandlung mit nächstniedrigerer Dosisstufe wiederaufnehmen	
Periphere Neuropathie: Grad 3 oder 4	Dosis bis Besserung auf \leq Grad 1 nicht verabreichen	Mit derselben Dosis behandeln
	Behandlung mit nächstniedrigerer Dosisstufe wiederaufnehmen	
Kutane Toxizität: Grad 2 oder 3	Dosen auf nächstniedrigere Dosisstufe reduzieren	
	Bei Persistieren der UAW Behandlung absetzen	
Gastrointestinale Toxizität: Mukositis oder Diarrhoe Grad 3	Dosen bis Besserung auf \leq Grad 1 nicht verabreichen	
	Behandlung mit nächstniedrigerer Dosisstufe wiederaufnehmen	

Tabelle 22: Dosismodifikationen wegen anderer unerwünschter Arzneimittelwirkungen

(modifiziert nach Austria Codex 2018b)

Für Patient_innen mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin > 1 bis $\leq 1,5$ x ULN und Aspartataminotransferase [AST] ≤ 10 x ULN) gibt es unabhängig von der behandelten Krebserkrankung keine Empfehlungen zur Dosisanpassung, es können dieselben Dosen verabreicht werden wie bei Patient_innen mit normaler Leberfunktion. Für Pankreaskarzinom-Patient_innen mit mäßig bis stark eingeschränkter Leberfunktion bzw. bei Patient_innen mit einem Gesamtbilirubin > 5 x ULN oder AST > 10 x ULN liegen keine ausreichenden Daten vor, um Dosierempfehlungen anzugeben.

Bei leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance Clearance von ca. ≥ 30 bis < 90 ml/min) brauchen keine Dosisanpassungen vorgenommen werden, für eine stark eingeschränkte Nierenfunktion oder eine terminale Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min) liegen keine ausreichenden Daten vor.

Es gibt für nab-Paclitaxel keine generellen Dosierempfehlungen für ältere Menschen (> 65 Jahre), es wurde jedoch eine höhere Inzidenz für schwerwiegende Nebenwirkungen bei Patient_innen über 75 Jahren beobachtet. Bei diesen sollte eine Behandlung sorgfältig abgewogen werden.

Gegenanzeigen

Paclitaxel ist kontraindiziert, wenn Unverträglichkeiten gegenüber dem Wirkstoff und/oder einem der Hilfsstoffe vorliegen. Im Fall von nab-Paclitaxel ist das eine Humanalbuminlösung, die Natriumionen, Natriumcaprylat und N-Acetyltryptophan enthält. Bei konventionellen, lösungsmittelhaltigen Paclitaxel-Präparaten ist als Lösungsvermittler Macrogolglycerol-ricinoleat (Cremophor® EL) enthalten, das ohne Prämedikation mit Glukokortikoiden bzw. H1/H2-Antagonisten schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen kann (Mutschler, 2013).

Die nab-Paclitaxel-Therapie ist abzubrechen, falls eine schwere Neutropenie oder Thrombozytopenie auftritt, und soll erst wieder begonnen werden, wenn die Neutrophilenzahl wieder auf > 1.500 Zellen/mm³ und die Thrombozytenzahl auf > 100.000 Zellen/mm³ angestiegen ist. Beim Auftreten einer Neuropathie \geq Grad 3 muss die Behandlung ebenfalls ausgesetzt werden. Bei Besserung der Neuropathie auf Grad 0 oder 1 kann die Behandlung mit nab-Paclitaxel mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. Die Verabreichung von Gemcitabin kann jedoch unabhängig vom Grad der Neutropenie fortgesetzt werden. Eine Pneumonitis, die in der Kombinationstherapie nab-Paclitaxel/Gemcitabin in ca. 4 % der Fälle auftritt, erfordert ein dauerhaftes Absetzen beider Wirkstoffe.

Stillen ist während einer Behandlung mit Paclitaxel kontraindiziert. Es sollte auf eine wirksame Empfängnisverhütung geachtet werden, da der Verdacht besteht, dass durch Paclitaxel schwerwiegende Schädigungen des Ungeborenen entstehen können. Da durch Paclitaxel ein Risiko einer irreversiblen Unfruchtbarkeit beim Mann besteht, sollten männliche Patienten über die Möglichkeit einer Spermakonservierung vor Therapiebeginn beraten werden.

Wechselwirkungen

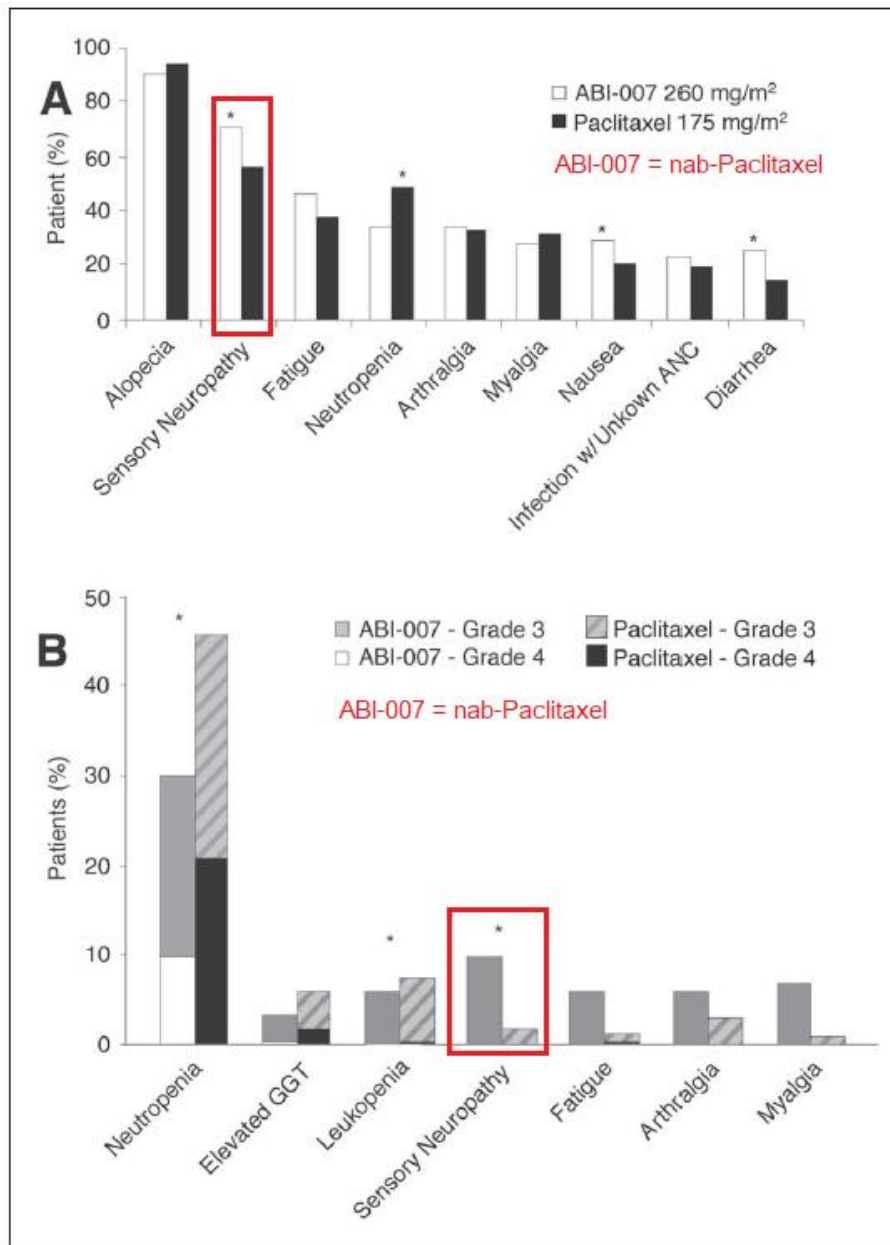
Bei Arzneimitteln, die die Cytochrom-Isoenzyme CYP2C8 und CYP3A4 induzieren oder hemmen, ist Vorsicht geboten, da der Metabolismus von Paclitaxel in hohem Maße von diesen Enzymen katalysiert wird. So können z.B. CYP2C8 und/oder CYP3A4-induzierende Arzneimittel, wie Rifamycin, Carbamazepin, Phenytoin, Efavirenz oder Nevirapin die Wirksamkeit von Paclitaxel reduzieren, da dieses durch die Enzyminduktion vermehrt abgebaut wird. CYP2C8 und/oder CYP3A4-hemmende Arzneimittel wie Ketoconazol und andere Imidazol-Antimykotika, Erythromycin, Fluoxetin, Gemfibrozil, Clopidogrel, Cimetidin, Ritonavir, Saquinavir, Indinavir und Nelfinavir können dagegen zu einem verminderten Abbau

und damit zu einer erhöhten bioverfügbaren Menge von Paclitaxel führen, wodurch das Toxizitätsrisiko erhöht wird.

Nebenwirkungen

Die Unterschiede in den Nebenwirkungsprofilen von nab-Paclitaxel und lösungsmittelhaltigen Paclitaxel lassen sich unter anderem auf die durch den Lösungsvermittler Cremophor® EL hervorgerufenen Überempfindlichkeitsreaktionen zurückführen. Diese können trotz Prämedikation mit Dexamethason und H₁/H₂-Antihistaminikum auftreten und teilweise schwerwiegend sein. Durch die Nanoalbumin-Formulierung werden diese Reaktionen vermieden, eine Prämedikation ist dabei nicht vonnöten (PharmaForum, 2015).

Sensorische Neuropathien, die bei beiden Formulierungen als häufige Nebenwirkung auftreten, kamen unter nab-Paclitaxel zwar statistisch häufiger vor, bildeten sich jedoch nach Dosisreduktion oder Therapieabbruch deutlich schneller wieder zurück als die unter konventionellem Paclitaxel auftretenden Neuropathien und waren weniger stark ausgeprägt. Neuropathien von Grad 4 wurden unter nab-Paclitaxel überhaupt nicht beobachtet (Abb. 28). Der einzige klinische Parameter, in dem sich die beiden Paclitaxel-Formulierungen nennenswert unterschieden, war ein höherer Serum-Glukosewert bzw. eine höhere Inzidenz für eine Hyperglykämie bei Patient_innen, die mit herkömmlichen Paclitaxel behandelt wurden (Gradishar et al., 2005).



(A) Adverse events (all grades) reported in more than 20% of patients in either treatment group. ANC, absolute neutrophil count. (B) Treatment-related grade 3 and 4 adverse events reported in $\geq 5\%$ of patients in either group. Data are based on adverse event reporting. (*) $P < .05$, Cochran-Mantel-Haenszel test. GGT, gamma glutamyl transferase.

Abbildung 28: Sensorische Neuropathie als Nebenwirkung unter nab-Paclitaxel und Paclitaxel

(modifiziert nach Gradishar et al., 2005)

Die am häufigsten und schwerwiegendsten auftretenden Nebenwirkungen von Paclitaxel sind, unabhängig von der Formulierung, die erwähnte sensorische Neuropathie, Neutropenie, Athralgie/Myalgie sowie gastrointestinale Erkrankungen.

Die als Erstlinientherapie für das metastasierte Adenokarzinom des Pankreas zugelassene Behandlung besteht aus einer Kombination aus nab-Paclitaxel (Abraxane®) und Gemcitabin.

Folgende Nebenwirkung werden unter dieser Kombinationstherapie häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) bis sehr häufig ($\geq 1/10$) beobachtet (Al-Hajeili et al., 2014):

- Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie
- Panzytopenie (gleichzeitig auftretende starke Anämie, Thrombopenie und Leukopenie)
- Dehydration, Anorexie, Hypokaliämie
- Schlaflosigkeit und Depression
- Erhöhte Tränensekretion
- Stauungsinsuffizienz und Tachykardie
- Hypotonie, Hypertension
- Dyspnoe, Epitaxis, Husten, Pneumonitis
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung, Stomatitis, Kolitis, Darmobstruktion, Cholangitis
- Alopezie, Ausschläge, orale Candidiasis
- Schmerzen in den Extremitäten, Arthralgie, Myalgie
- akutes Nierenversagen
- Fatigue, Pyrexie, Asthenie, Schüttelfrost
- periphere Ödeme
- Gewichtsabnahme
- erhöhte Werte von Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase, Bilirubin und Kreatinin
- Sepsis (Risikofaktoren: biliäre Obstruktion oder biliärer Stent)

Im Rahmen des Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Clinical Trial (MPACT-Studie, Hoff et al., 2013) wurden die Nebenwirkungen der Behandlung mit nab-Paclitaxel/Gemcitabin mit den Nebenwirkungen einer alleinigen Gemcitabin-Therapie verglichen. In Tabelle 23 sind ausgewählte Nebenwirkungen mit höherer Inzidenz, die während der Studie in den beiden Therapiegruppen auftraten, gegenübergestellt (Oettle, 2014a).

Die in Tabelle 23 dargestellten Nebenwirkungen haben jeweils eine Inzidenz von $\geq 5\%$ für Grad 1 – 4 oder $\geq 2\%$ für Grad 3 – 4 (hämatologische Nebenwirkungen) bzw. $\geq 5\%$ für alle Grade oder $\geq 2\%$ für Grad ≥ 3 (nicht-hämatologische Nebenwirkungen).

Hämatologische Nebenwirkungen				
Nebenwirkung	nab-Paclitaxel (125 mg/m ²) und Gemcitabin (1000 mg/m ²)		Gemcitabin (1000 mg/m ²)	
	Grad 1 – 4 (%)	Grad 3 – 4 (%)	Grad 1 – 4 (%)	Grad 3 – 4 (%)
Leukopenie	73	38	58	27
Thrombozytopenie	74	13	70	9
Nicht-hämatologische Nebenwirkungen				
Nebenwirkung	nab-Paclitaxel (125 mg/m ²) und Gemcitabin (1000 mg/m ²)		Gemcitabin (1000 mg/m ²)	
	Alle Grade (%)	Grad ≥ 3 (%)	Alle Grade (%)	Grad ≥ 3 (%)
Allgemeinsymptome				
Fatigue	59	18	46	9
Periphere Ödeme	46	3	30	3
Erhöhte Körpertemperatur	41	3	28	1
Astenie	19	7	13	4
Gastrointestinaltrakt				
Mukositis	10	1	4	< 1
Übelkeit	54	6	48	3
Erbrechen	36	6	28	4
Diarrhoe	44	6	24	1
Haut				
Alopezie	50	1	5	0
Ausschlag	30	2	11	< 1
Nervensystem				
Periphere Neuropathie	54	17	13	1
Geschmacksstörung	16	0	8	0
Kopfschmerzen	14	< 1	9	< 1
Stoffwechsel				
Appetitlosigkeit	36	5	26	2
Dehydrierung	21	7	11	2
Hypokaliämie	12	4	7	1
Atemwege				
Husten	17	0	7	0
Nasenbluten	15	< 1	3	< 1
Infektionen				
Harnwegsinfektion	11	2	5	< 1
Bewegungsapparat				
Extremitätenschmerz	11	1	6	1
Arthralgie	11	1	3	< 1
Myalgie	10	1	4	0
Psychiatrische Erkrankungen				
Depression	12	< 1	6	0

Tabelle 23: Vergleich ausgewählter Nebenwirkungen einer Kombinationstherapie mit nab-Paclitaxel/Gemcitabin und einer Gemcitabin-Monotherapie (modifiziert nach Oettle 2014a)

4.4 Erlotinib

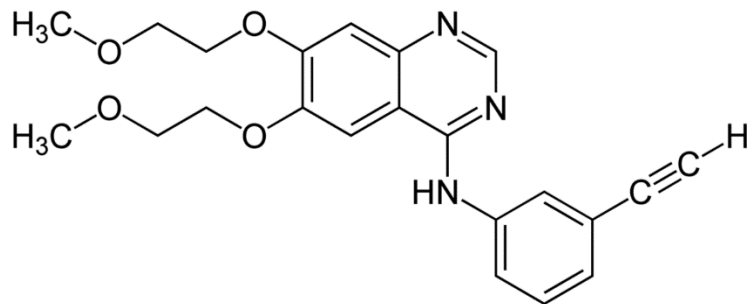


Abbildung 29: Strukturformel von Erlotinib

IUPAC-Name: *N*-(3-Ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)chinazolin-4-amin

Summenformel: C₂₂H₂₃N₃O₄

ATC-Code: L01XE03

Handelspräparate: (mit Stand Februar 2019 in Österreich zugelassene und lieferbare Handelspräparate) Tarceva 100 mg Filmtabletten (Österreichischer Apotheker Verlag, 2018l), Tarceva 150 mg Filmtabletten (Österreichischer Apotheker Verlag, 2018m)

Wirkmechanismus:

Erlotinib gehört in die pharmakotherapeutische Gruppe der Antineoplastischen Mittel und ist ein Proteinkinasehemmer. Die Wirkung beruht auf einer Blockierung der Phosphorylierung der Tyrosinkinase des menschlichen, epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor Typ 1 (EGFR), auch als HER1 (humaner epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 1) bezeichnet. EGFR wird bei verschiedenen Tumorarten in großer Menge produziert (Mutschler, 2013) und ist am Wachstum des Tumors beteiligt. Pankreaskarzinome weisen häufig eine Überexpression von EGFR auf, was unter anderem auch mit ihrer schlechten Prognose assoziiert wird (Moore et al., 2007). Erlotinib ist ein selektiver Inhibitor der Tyrosinkinase-Domäne von EGFR. Eine Mutation im EGFR von Tumorzellen kann eine konstitutive Aktivierung von antiapoptotischen und proliferativen Signalkaskaden bewirken, die das Tumorwachstum begünstigen. Erlotinib geht eine feste Bindung mit der ATP-Bindungsstelle in der mutierten Kinasedomäne ein und inhibiert dadurch die EGFR-vermittelten Signalkaskaden. Dadurch wird die Zellproliferation verhindert und die Apoptose eingeleitet.

Die Bioverfügbarkeit von Erlotinib liegt bei oraler Verabreichung etwa bei 59 %. Sie kann durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme erhöht bzw. durch Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen erhöht oder verringert werden. Die maximale Plasmakonzentration C_{\max} wird nach ca. 4 Stunden erreicht. Erlotinib weist eine hohe Plasmaproteinbindung (ca. 95 %) auf und bindet an Serumalbumin und α_1 -saures Glykoprotein.

Erlotinib wird, hauptsächlich durch CYP3A4, aber auch durch CYP1A2, in der Leber metabolisiert und wird zu über 90 % in Form seiner Metaboliten über den Stuhl ausgeschieden. Zusätzlich kann noch eine extrahepatische Metabolisierung durch CYP3A4 im Darm, CYP1A1 in der Lunge und CYP1B1 im Tumorgewebe erfolgen.

Erlotinib wird über drei Hauptstoffwechselwege in seine Metaboliten umgewandelt:

- O-Demethylierung einer oder beider Seitenketten, danach Oxidation zur Carbonsäure
- Oxidation des Acetylenanteils und Hydrolyse zur Arylcarbonsäure
- Aromatische Hydroxylierung des Phenylacetylen-Anteils

Die beiden Hauptmetaboliten OSI-420 und OSI-413 werden durch O-Demethylierung von Seitenketten gebildet und besitzen eine mit Erlotinib vergleichbare Pharmakokinetik und Wirksamkeit. Erlotinib wird größtenteils in Form seiner Metaboliten ausgeschieden, der Anteil von der Ausgangssubstanz beträgt < 2 % der oral verabreichten Dosis.

Die Clearance liegt bei 4,47 l/h bei einer mittleren Halbwertszeit von ca. 36 Stunden. Eine Steady-State-Plasmakonzentration wird innerhalb von 7 – 8 Tagen erreicht (EMA et al., 2018a).

Indikationen:

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small-cell lung cancer, NSCLC):

- als First-Line-Behandlung bei lokal fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC bei Patient_innen mit aktivierenden EGFR-Mutationen
- als Wechsel-Erhaltungstherapie (switch maintenance treatment) bei lokal fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC bei Patient_innen mit aktivierenden EGFR-Mutationen, deren Zustand nach einer anderen, bereits erfolgten First-Line-Chemotherapie unverändert ist bzw. bei denen mindestens eine vorausgehende Chemotherapie versagt hat
- bei NSCLC-Patient_innen ohne aktivierende EGFR-Mutationen, wenn andere Therapieoptionen ungeeignet sind

Ursprünglich war Erlotinib auch für die First-Line-Erhaltungstherapie bei Patient_innen ohne aktivierenden EGFR-Mutation zugelassen. In der IUNO-Studie, einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase 3 Studie wurde jedoch keine Verbesserung des Gesamtüberlebens bzw. des progressionsfreien Überlebens durch eine Erlotinib-Erhaltungstherapie im Vergleich mit dem Placebo festgestellt. Basierend auf dieser Studie ist Tarceva® laut einer „Rote Hand“-Meldung vom 16.01.2016 nicht mehr als Monotherapie zur Erhaltungsbehandlung von Patient_innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC indiziert (BASG, 2016).

Pankreaskarzinom:

- zur Behandlung eines metastasierten Pankreaskarzinoms in Kombination mit Gemcitabin (bei Patient_innen mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom wurde jedoch kein Überlebensvorteil gegenüber einer Gemcitabin-Monotherapie festgestellt)

Dosierung und Art der Anwendung:

Bei Patient_innen mit metastasierendem Pankreaskarzinom werden einmal täglich, mindestens ein Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit, 100 mg Erlotinib eingenommen. Sollte eine Anpassung der Erlotinib-Dosis vonnöten sein, erfolgt diese in 50 mg-Schritten. Parallel dazu erfolgt die Behandlung mit Gemcitabin. Wenn nach 4 – 8 Wochen kein Hautausschlag mit papulo-pustulösen, akneiformigen Effloreszenzen (Rash) auftritt, sollte die Behandlung abgesetzt werden, da Erlotinib bei diesen Patient_innen keinen Nutzen zu bringen scheint. Der Grad, in dem der Hautausschlag auftritt, korreliert mit der Gesamtüberlebenszeit (Abb. 30) (Kruger et al., 2014).

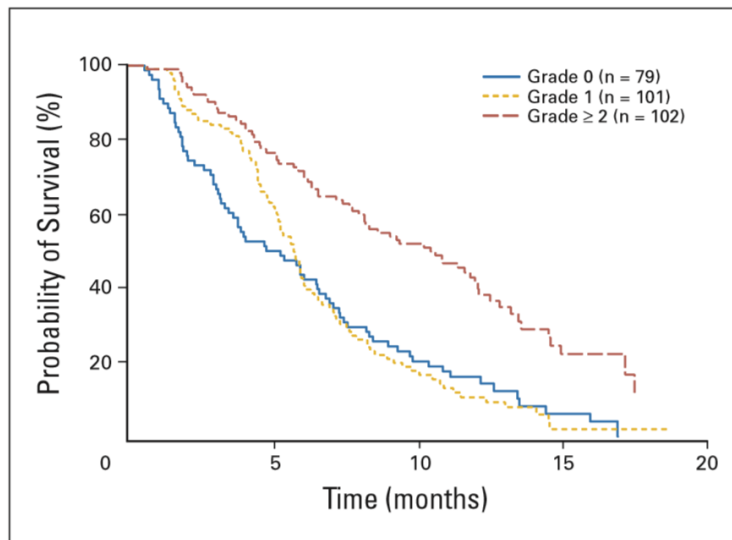


Abbildung 30: Einfluss des Rash-Grades während der Erlotinib-Therapie auf die Gesamtüberlebenszeit (Kruger et al., 2014)

Die Kombinationsbehandlung mit Erlotinib und Gemcitabin zeigte gegenüber einer Gemcitabin-Monotherapie eine signifikante Verbesserung von Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben und der 1-Jahres-Überlebensrate (Kruger et al., 2014).

Gegenanzeigen:

Bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Filmtablette enthaltenen Hilfsstoffe darf Erlotinib (Tarceva[®]) nicht angewendet werden.

Die Filmtabletten enthalten Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose (E 460), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Natriumdodecylsulfat, und Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E 470b) im Tablettenkern, sowie Hypromellose (E 463), Titandioxid (E 171), Macrogol (400) und Hypromellose (E 464) im Filmüberzug.

Die Anwendung bei schweren Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen wird nicht empfohlen.

In der Schwangerschaft sollte Erlotinib nur verabreicht werden, wenn der potentielle Nutzen für die Mutter das Risiko für den Fötus überwiegt. Es sollte jedoch für die Dauer der Behandlung und für mindestens 2 Wochen danach auf eine wirksame Empfängnisverhütung geachtet werden. Während der Behandlung sollte nicht gestillt werden, da bisher nicht bekannt ist, ob Erlotinib in die Muttermilch übergeht (EMA et al., 2018a).

Wechselwirkungen:

Erlotinib wird in der Leber durch hepatische Cytochrome, vorwiegend CYP3A4 und in geringerem Ausmaß CYP1A2, verstoffwechselt. Induktoren, Inhibitoren und Substrate der CYP450-Enzyme können den Stoffwechsel und die Wirkung von Erlotinib beeinträchtigen

Erlotinib ist ein starker Inhibitor des Cytochrom P450-Proteins CYP1A1 und ein mäßig starker Inhibitor von CYP3A4 und CYP2C8, wobei die physiologische Bedeutung der Inhibition von CYP1A1 aufgrund dessen sehr geringer Expression im menschlichen Gewebe vernachlässigbar ist. Die gleichzeitige Anwendung von Erlotinib mit starken CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden, da diese die Wirkung von Erlotinib verringern können. Starke CYP3A4-Inhibitoren können dagegen zu einer erhöhten Toxizität von Erlotinib führen und sollten daher ebenfalls nicht zeitgleich angewendet werden. Beispiele der Wechselwirkungen zwischen Erlotinib und Inhibitoren, Induktoren und Substraten der CYP450-Enzyme in Tabelle 24 angeführt.

Arzneistoff	Typ	Effekt
Ciprofloxacin	moderater CYP1A2-Inhibitor	AUC von Erlotinib um 39 % erhöht, C_{max} nahezu unverändert.
Fluvoxamin	starker CYP1A2-Inhibitor	Erlotinib-Dosis kann gegebenenfalls verringert werden.
Midazolam	CYP3A4-Substrat	Orale BV von Midazolam bis zu 24 % gesenkt.
Itraconazol Voriconazol Proteaseinhibitoren Erythromycin Clarithromycin	starke CYP3A4-Inhibitoren	Dosisreduktion von Erlotinib kann erforderlich sein.
Ketokonazol	starker CYP3A4-Inhibitor	Bei Gabe von 2x 200 mg/Tag Ketokonazol oral über 5 Tage AUC von Erlotinib um 86 % erhöht, C_{max} um 69 % erhöht, Dosisreduktion von Erlotinib kann erforderlich sein.
Phenytoin Carbamazepin Barbiturate Johanniskraut	CYP3A4-Induktoren	Dosiserhöhung von Erlotinib kann erforderlich sein.
Rifampicin	starker CYP3A4-Induktor	Bei Gabe von 200 mg/Tag über 7 Tage mediane AUC von Erlotinib um 69 % reduziert, Dosiserhöhung auf 300 – 450 mg/Tag kann erforderlich sein.

Tabelle 24: Wechselwirkungen von Erlotinib mit Inhibitoren, Induktoren und Substraten von CYP450-Enzymen (AUC: Area Under the Curve; C_{max} : maximale Plasmakonzentration) (EMA et al., 2018a)

Erlotinib ist in vitro ein starker Inhibitor der Glukuronidierung von UDP-Glucuronosyltransferase-1-Polypeptid-A1 (UGT1A1), eine gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, deren Metabolisierung vorwiegend über UGT1A1 erfolgt zu Wechselwirkungen führen. Beispiele für Substrate von UGT1A1 sind Etoposid, Thyroxin, Ethinyestradol, Bilirubin und der Irinotecan-Metabolit SN-38 (Mutschler, 2013).

Raucher_innen weisen nach Verabreichung von Erlotinib im Vergleich zu Nichtrauchern_innen eine deutlich niedrigere AUC, C_{\max} und Plasmakonzentration auf. Die Erlotinib-Exposition war um 50 – 60 % verringert. Raucher_innen sollten daher angehalten werden, möglichst früh auf Zigaretten zu verzichten, um zu vermeiden, dass die Plasmakonzentration von Erlotinib zu niedrig ausfällt. Die klinische Wirkung eines Rauchstopps wurde jedoch noch nicht ausdrücklich durch Studien belegt.

Patient_innen, die während der Behandlung mit Erlotinib antiangiogenetische Arzneimittel, Kortikosteroide oder nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAIDs) einnehmen und Patient_innen, die gleichzeitig eine Chemotherapie mit Taxanen erhalten, haben ein erhöhtes Risiko für eine Magen-Darm-Perforation. Peptische Ulzerationen und Divertikulose (eine Erkrankung des Colons mit Ausbildung von Pseudodivertikeln) in der Vorgeschichte erhöhen dieses Risiko ebenfalls. Nach Auftreten einer Magen-Darm-Perforation sollte die Behandlung mit Erlotinib nicht mehr dauerhaft fortgesetzt werden.

Bei Auftreten einer Keratitis oder Ulzeration der Augen bzw. bei Patient_innen mit diesen Erkrankungen in der Vorgeschichte sollte die Fortsetzung der Behandlung sorgfältig abgewogen werden. Das Tragen von Kontaktlinsen kann das Auftreten dieser Symptome begünstigen.

Die Löslichkeit von Erlotinib ist bei einem pH-Wert über 5 deutlich reduziert. Arzneimittel, die eine Erhöhung des pH-Wertes im oberen Gastrointestinaltrakt bewirken können daher die Bioverfügbarkeit von Erlotinib beeinträchtigen. Da die damit einhergehende verringerte Exposition nicht durch eine Dosiserhöhung ausgeglichen werden kann, sollte eine gleichzeitige Anwendung von Erlotinib und Protonenpumpenhemmern vermieden werden. Die Auswirkung von H_2 -Antagonisten und Antazida auf die Bioverfügbarkeit von Erlotinib wurde nicht untersucht, da diese jedoch ebenfalls eine Erhöhung des pH-Wertes im oberen Gastrointestinaltrakt bewirken ist davon auszugehen, dass sie die Bioverfügbarkeit ebenfalls verringern. Sollte eine Behandlung mit Antazida notwendig sein, müssen diese mindestens 4 Stunden vor bzw. mindestens 2 Stunden nach der Einnahme von Erlotinib eingenommen werden.

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Antikoagulantien auf Cumarinbasis kann es zu einer Erhöhung der International Normalized Ratio (INR, weltweit standardisiertes Verfahren zur Kontrolle des extrinsischen Systems der Blutgerinnung) und infolgedessen zu Blutungen kommen. INR und Prothrombinzeit sollten bei Einnahme von diesen Antikoagulanzen regelmäßig auf Veränderungen kontrolliert werden.

Inhibitoren des P-Glykoproteins (z.B. Verapamil, Cyclosporin) können zu einer Veränderung in der Verteilung und Elimination von Erlotinib führen (Österreichischer Apotheker Verlag, 2018).

Proteasominhibitoren (z.B. Bortezomid, Carfilzumib, Ixazomib) können die Wirkung von EGFR-Inhibitoren wie Erlotinib durch ihren eigenen Wirkmechanismus beeinträchtigen (Österreichischer Apotheker Verlag, 2018).

Gemcitabin, das in der Kombination mit Erlotinib zur Behandlung des metastasierten Pankreaskarzinoms eingesetzt wird, hat keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Erlotinib und umgekehrt.

Nebenwirkungen:

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei einer Gemcitabin/Erlotinib-Kombinationstherapie auftreten, sind das Ansprechen auf die Behandlung anzeigende Rash, sowie Ermüdung und Diarrhö.

Weitere häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), bis sehr häufig ($\geq 1/10$) auftretende Nebenwirkungen sind:

- Keratitis, Konjunktivitis, einwachsende Wimpern, übermäßiges Wachstum der Wimpern
- Epistaxis (Nasenbluten)
- Gastrointestinale Blutungen (v.a. bei gleichzeitiger Behandlung mit Warfarin oder NSAIDs)
- Veränderte Leberfunktionswerte (einschließlich ALT, AST und Bilirubin)
- Alopezie, trockene Haut, Paronychie (Nagelbettentzündung), Follikulitis (Entzündung der Haarfollikel), Akne und akneiforme Dermatitis, Hautrisse
- Niereninsuffizienz

4.5 Irinotecan

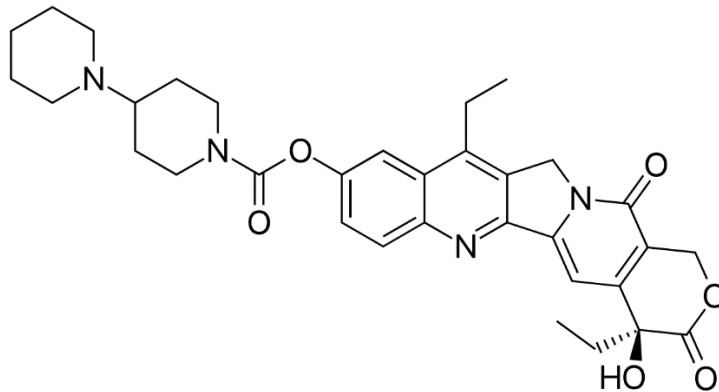


Abbildung 31: Strukturformel von Irinotecan

IUPAC-Name: (S)-4,11-Diethyl-3,4,12,14-tetrahydro-4-hydroxy-3,14-dioxo-1H-pyrano[3',4':6,7]-indolizino[1,2-b]chinolin-9-yl-[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxylat

Summenformel: C₃₃H₃₈N₄O₆

ATC-Code: L01XX19

Handelspräparate: (mit Stand Februar 2019 in Österreich zugelassene und lieferbare Handelspräparate)

Campto[®] 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Irinotecan Accord 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Irinotecan Kabi 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Onivyde[®] 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (liposomales Irinotecan)

Beschreibung:

Irinotecan gehört zur pharmakotherapeutischen Gruppe der Antineoplastischen Mittel und ist ein selektiver Topoisomerase-I-Inhibitor, dessen zytostatische Wirkung auf der Hemmung des Enzyms Topoisomerase beruht. Es handelt sich um ein halbsynthetisches Derivat des pflanzlichen Alkaloids Camptothecin, das ein spezifische Inhibitor des Enzyms DNA-Topoisomerase I ist und aus den Rinden und Blättern der Baumart *Camptotheca acuminata* (asiatischer Happy Tree) isoliert werden kann. Irinotecan und Topotecan sind Camptothecin-Derivate. Nanoliposomales Irinotecan (nal-Irinotecan) ist die PEG-ylierte, liposomale

Formulierung von Irinotecan. Jedes einzelne Liposom wird dabei mit ca. 80.000 bis 100.000 Wirkstoffmolekülen beladen. Außerdem werden die Liposomen mittels **Distearoylphosphatidylethanolamin-Polyethylenglykol (PEG-DSPE)** konjugiert. Dadurch wird das Liposom zusätzlich stabilisiert und die Zirkulationsdauer wird erhöht, indem die Elimination von Irinotecan durch das retikuloendotheliale System (RES) verhindert wird. Die Irinotecan-beladenen Liposomen akkumulieren im Tumorgewebe und werden von Tumorassoziierten Makrophagen (TAMs) abgebaut. Beim Abbau der Liposomen wird Irinotecan freigesetzt und durch Carboxylesterasen zu SN-38 metabolisiert. SN-38 wird aus dem Makrophagen freigesetzt und anschließend von den Tumorzellen aufgenommen (Abb. 32). Irinotecan, das noch nicht durch die TAMs abgebaut und als Prodrug freigesetzt wurde, wird in der Tumorzelle zu aktivem SN-38 metabolisiert. Noch ist nicht abschließend geklärt, zu welchem Anteil SN-38 bereits durch die Makrophagen freigesetzt ist bzw. wieviel Irinotecan unverändert in die Tumorzelle gelangt und dort metabolisiert wird (Prager et al., 2017).

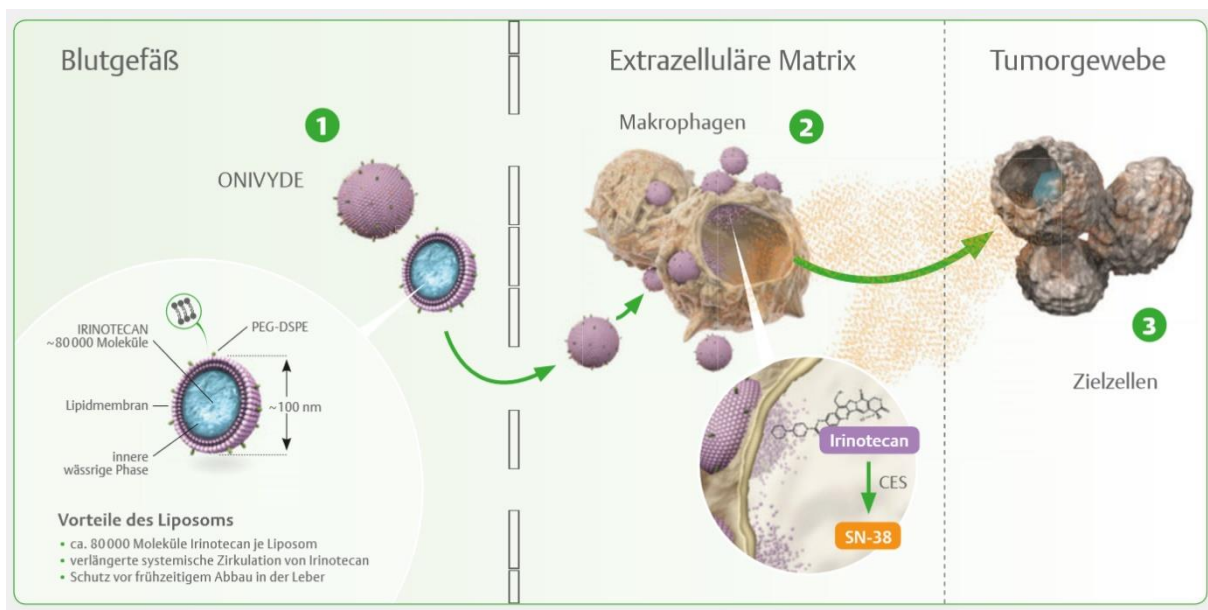


Abbildung 32: Umsetzung von Irinotecan in den aktiven Metaboliten SN-38 und Freisetzung aus den Makrophagen (Prager et al., 2017)

Vorteile der PEG-yltierten Liposomen (Prager et al., 2017):

- Verlängerung der systemischen Zirkulation von Irinotecan
- Erhöhung der Plasmaspiegel von Irinotecan (in Tiermodellen), dadurch verlängerte Exposition und Aufnahme von SN-38 im Bereich des Tumors
- Erniedrigte maximale Plasmakonzentration (C_{max} um das 0,19-fache reduziert) und damit geringere Toxizität

- Verstärkte Anreicherung der Liposomen im Tumorgewebe durch den **enhanced permeability and retention-Effekt (EPR-Effekt)**
- Verlängerung der Halbwertszeit von SN-38 um das Dreifache, Erhöhung der totalen AUC um das 1,4-fache im Vergleich zu konventionellem Irinotecan
- Die individuelle Metabolisierung von SN-38 aufgrund genetischer Variationen der UDP-Glucuronyltransferase 1A1 fällt durch die verlangsamte und kontrollierte Freisetzung von Irinotecan aus den Liposomen weniger ins Gewicht.

Wirkmechanismus:

Irinotecan wird durch Carboxylesterase zu seinem aktiven Metaboliten SN-38 verstoffwechselt, dessen Topoisomerase-I-Hemmung deutlich (ca. 100-mal, Pharmazeutische Zeitung, 2000) stärker, ausgeprägt ist als bei Irinotecan, das selbst nur schwach zytotoxisch ist (Mutschler, 2013). SN-38 entsteht durch die Abspaltung der Bipyridincarboxylat-Gruppe (Pharmazeutische Zeitung, 2000). Irinotecan bildet zusammen mit SN-38 einen stabilen Komplex mit der DNA und dem Enzym Topoisomerase-I (Prager et al., 2017). Bei der DNA-Replikation bindet die Topoisomerase an die DNA und es kommt zu einer Entspiralisierung und zur Trennung des Doppelstrangs in Einzelstränge. Dadurch, dass Irinotecan bzw. SN-38 an den DNA-Topoisomerase-Komplex binden, kommt es zwar zu einer Trennung des Doppelstrangs in Einzelstränge, diese können aber durch die Blockierung der Replikationsgabel nicht mehr zusammengefügt werden. Es kommt zu einem irreversiblen DNA-Bruch und die Replikation kommt zum Stillstand. Die Zytotoxizität von Irinotecan tritt spezifisch in der S-Phase des Zellzyklus auf.

Indikationen:

Liposomales Irinotecan (Onivyde®) wird zur Behandlung des metastasierten Adenokarzinom des Pankreas in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Leucovorin bei Erwachsenen eingesetzt, wenn die Erkrankung unter einer Gemcitabin-basierten Therapie fortgeschritten ist (EMA et al., 2019).

Irinotecan wird zur Behandlung von metastasiertem Mastdarm/Dickdarmkrebs eingesetzt (Österreichischer Apotheker Verlag, 2019e):

- Als Monotherapie, bei erwachsenen Patient_innen, die auf eine vorherige Behandlung mit einem 5-FU-haltigem Regime nicht angesprochen haben

- In Kombination mit 5-FU und Folinsäure bei erwachsenen Patient_innen in einem fortgeschrittenem Stadium der Krankheit, die davor noch keine Chemotherapie erhalten haben
- In Kombination mit Cetuximab bei erwachsenen Patient_innen mit EGFR-exprimierendem metastasierten Dickdarm/Mastdarmkrebs mit KRAS-Wildtyp, wenn im metastasierenden Stadium entweder noch keine Chemotherapie erfolgt ist oder die Erkrankung auf eine vorangegangene Irinotecan-haltige Chemotherapie nicht mehr anspricht
- In Kombination mit Bevacizumab, 5-FU und Folinsäure als Erstlinientherapie bei PatientInnen mit metastasiertem Dickdarm- oder Mastdarmkrebs
- In Kombination mit Capecitabin mit oder ohne Bevacizumab als Erstlinientherapie für Patient_innen mit metastasiertem Dickdarm- oder Mastdarmkrebs

nal-Irinotecan ist die erste zugelassene Option in der Zweitlinientherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms, wenn eine Gemcitabin-haltige Erstlinientherapie versagt hat (Prager et al., 2017).

Nachdem nur nal-Irinotecan (Onivyde®) zur Behandlung des metastasierten Pankreaskarzinoms eingesetzt wird, wird im Folgenden, falls nicht anders erwähnt, nur noch auf dieses näher eingegangen und der Handelsname verwendet.

Dosierung und Art der Anwendung:

Onivyde® darf nicht als Monotherapie angewandt werden. Die liposomale Formulierung hat andere Eigenschaften als konventionelles Irinotecan und darf nicht mit ausgetauscht oder abgewechselt werden (EMA et al., 2019).

Therapieschema (in Abständen von je 2 Wochen zu wiederholen):

- Onivyde®: 80 mg/m² intravenös über 90 Minuten; danach:
- Leucovorin: 400 mg/m² intravenös über 30 Minuten; danach:
- 5-Fluorouracil: 2.400 mg/m² intravenös über 46 Stunden

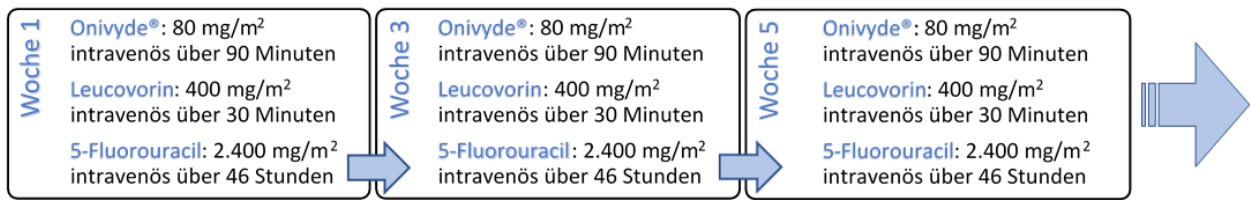


Abbildung 33: Therapieschema von Onivyde

Patient_innen, die Träger der UGT1A1*28-Variante sind (UGT1A1*28-Allel-Homozygot), haben ein höheres Risiko eine Neutropenie zu entwickeln. Bei diesen Patient_innen kann bei Bedarf mit einer reduzierten Dosis von 60 mg/m² begonnen werden, falls diese gut vertragen wird, kann bei den folgenden Zyklen die volle Dosis Onivyde® verabreicht werden. Sollte das weitere Reduzieren der Dosis notwendig sein, wird zuerst auf 50 mg/m², dann auf 40 mg/m² reduziert. Sollte auch das nicht vertragen werden, ist die Behandlung abzubrechen.

Für Patient_innen, die nicht UGT1A1*28-homozygot sind, gelten beim Auftreten von Toxizitäten der Grade 3 und 4 die in Tabelle 25 angeführten Anpassungsschemata. Für Toxizitäten der Grade 1 und 2 sowie für Asthenie und Anorexie des Grades 3 gibt es keine Empfehlungen zur Dosisanpassung. Die Einteilung in die Grade der Toxizität erfolgen nach dem National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI CTCAE v. 4.0), den allgemeinen Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen des Nationalen Krebsinstituts (Tab. 16). Es werden jeweils nur die Irinotecan- und die 5-FU-Dosis reduziert, Leucovorin wird unabhängig davon in der Standarddosierung weiterverabreicht.

Toxizitätsgrad	Dosisanpassung von ONIVYDE/5-FU	
Hämatologische Toxizitäten		
Neutropenie	Ein neuer Therapiezyklus sollte erst begonnen werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl $\geq 1.500/\text{mm}^3$ beträgt.	
Grad 3 oder Grad 4 ($< 1000/\text{mm}^3$) oder Neutropenisches Fieber	Erstes Auftreten	Reduzieren der ONIVYDE-Dosis auf 60 mg/m^2 Reduzieren der 5-FU-Dosis um 25 % (1.800 mg/m^2)
	Zweites Auftreten	Reduzieren der ONIVYDE-Dosis auf 50 mg/m^2 Reduzieren der 5-FU-Dosis um zus. 25 % (1.350 mg/m^2)
	Drittes Auftreten	Behandlungsabbruch
Thrombozytopenie oder Leukopenie	Ein neuer Therapiezyklus sollte erst beginnen, wenn die Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\text{mm}^3$ beträgt. Dosisanpassungen bei Leukopenie und Thrombozytopenie: siehe Neutropenie	
Nicht-hämatologische Toxizitäten		
Diarrhoe	Ein neuer Therapiezyklus sollte erst beginnen, wenn sich die Diarrhoe auf \leq Grad 1 (2-3 Stühle/Tag mehr im Vergleich zur Häufigkeit vor Behandlungsbeginn) einpendelt	
Grad 2	Ein neuer Therapiezyklus sollte erst beginnen, wenn sich die Diarrhoe auf \leq Grad 1 (2-3 Stühle/Tag mehr im Vergleich zur Häufigkeit vor Behandlungsbeginn) einpendelt	
Grad 3 oder 4	Erstes Auftreten	Reduzieren der ONIVYDE-Dosis auf 60 mg/m^2 Reduzieren der 5-FU-Dosis um 25 % (1.800 mg/m^2)
	Zweites Auftreten	Reduzieren der ONIVYDE-Dosis auf 50 mg/m^2 Reduzieren der 5-FU-Dosis um zus. 25 % (1.350 mg/m^2)
	Drittes Auftreten	Behandlungsabbruch
Übelkeit/Erbrechen	Ein neuer Therapiezyklus sollte erst beginnen, wenn sich Übelkeit/Erbrechen auf \leq Grad 1 oder auf die Ausgangswerte einpendeln	
Grad 3 oder 4 (trotz antiemetischer Therapie)	Erstes Auftreten	Optimieren der antiemetischen Therapie Reduzieren der ONIVYDE-Dosis auf 60 mg/m^2
	Zweites Auftreten	Optimieren der antiemetischen Therapie Reduzieren der ONIVYDE-Dosis auf 50 mg/m^2
	Drittes Auftreten	Behandlungsabbruch
Leber-, Nieren-, Atemwegs- oder sonstige Toxizitäten	Ein neuer Therapiezyklus sollte erst beginnen, wenn sich die Nebenwirkungen auf \leq Grad 1 einpendeln	
	Erstes Auftreten	Reduzieren der ONIVYDE-Dosis auf 60 mg/m^2 Reduzieren der 5-FU-Dosis um 25 % (1.800 mg/m^2)
	Zweites Auftreten	Reduzieren der ONIVYDE-Dosis auf 50 mg/m^2 Reduzieren der 5-FU-Dosis um zus. 25 % (1.350 mg/m^2)
Grad 3 oder 4	Drittes Auftreten	Behandlungsabbruch
Anaphylaktische Reaktion	Erstes Auftreten	Behandlungsabbruch

Tabelle 25: Dosisanpassung von ONIVYDE/5-FU (EMA et al., 2019)

Für Patient_innen, die für UGT1A1*28 homozygot sind und bei denen die Therapie mit einer Anfangsdosierung von 60 mg/m² begonnen wurde, gilt bei Toxizitäten von Grad 3 oder 4 das in Tabelle 26 beschriebene Vorgehen.

Toxizitätsgrad	Dosisanpassung von ONIVYDE/5-FU	
Grad 3 oder Grad 4	Ein neuer Therapiezyklus sollte erst begonnen werden, wenn sich die unerwünschte Nebenwirkung auf ≤Grad 1 einpendelt.	
	Erstes Auftreten	Reduzieren der ONIVYDE-Dosis auf 50 mg/m ² Reduzieren der 5-FU-Dosis um 25 % (siehe Tab. x)
	Zweites Auftreten	Reduzieren der ONIVYDE-Dosis auf 50 mg/m ² Reduzieren der 5-FU-Dosis um zus. 25 % (siehe Tab. x)
	Drittes Auftreten	Behandlungsabbruch

Tabelle 26: Dosisanpassung von ONIVYDE/5-FU für Patient_innen, die für UGT1A1*28 homozygot sind (EMA et al., 2019)

Bei leichten bis mittelschweren Funktionsbeeinträchtigungen der Niere sowie bei Patient_innen höheren Alters werden keine Anpassungen der Dosis empfohlen. Bei schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung (CLcr < 30 ml/min) oder schwerer Beeinträchtigung der Leber (Bilirubin > 2,0 mg/dl, AST/ALT > 2,5 x ULN, bei Lebermetastasen > 5 x ULN) sollte Onivyde® nicht verabreicht werden (EMA et al., 2019).

Als Prämedikation sollten mindestens 30 Minuten vor Beginn der ersten Infusion Dexamethason oder ein anderes Kortikosteroid zusammen mit einem 5-HT₃-Antagonisten oder einem anderen Antiemetikum verabreicht werden (EMA et al., 2019).

Gegenanzeigen:

Schwere Überempfindlichkeit gegen Irinotecan oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels (vesikelbildende Lipide: Colfoscerilstearat (DSPC), Cholesterol, α-{2-[1,2-Distearoyl-sn-glycero(3)phosphooxy]ethylcarbonyl}-ω-methoxypoly(oxyethylen)-2000 (MPEG-2000-DSPE); sonstige Bestandteile: Sucrosofat 2-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl]ethansulfonsäure (HEPES Puffer), Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke) (EMA et al., 2019). Während der Stillzeit ist Irinotecan ebenfalls kontraindiziert.

Wechselwirkungen:

Da Irinotecan ein Substrat von CYP3A4 ist und ein Großteil der Metabolisierung und Ausscheidung darauf beruht, dass der aktive Metabolit SN-38 von UGT1A1 zu SN-38-Glukuronid glucuronidiert wird, haben Wirkstoffe, die als Induktoren oder Inhibitoren dieser Enzyme fungieren, Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Irinotecan (Santos et al., 2000).

	Arzneistoffe	Effekt
CYP3A4-Induktoren	Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Rifampin, Rifabutin, Johanniskraut	Senkung der systemischen Exposition und der AUC von Irinotecan und SN-38
CYP3A4-Inhibitoren	Grapefruitsaft, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Lopinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Voriconazol	Erhöhung der systemischen Exposition von Irinotecan und SN-38
UGT1A1-Inhibitoren	Ketoconazol , Atazanavir, Gemfibrozil, Indinavir	Erhöhung der systemischen Exposition von Irinotecan und SN-38 Erhöhung der Exposition von SN-38 um 109 % bei gleichzeitiger Anwendung mit Ketoconazol (Kehrer et al., 2002)

Tabelle 27: Wechselwirkungen von Irinotecan mit anderen Wirkstoffen (EMA et al., 2019)

Nebenwirkungen:

Die häufigsten Nebenwirkungen einer Therapie mit nanoliposomalem (nal-) Irinotecan (in Kombination mit 5-FU und Leucovorin) sind Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Appetitmangel, Neutropenie, Asthenie, Anämie, Stomatitis und Fieber. Häufige schwere Nebenwirkungen sind starke Diarrhöe, Übelkeit und Erbrechen, febrile Neutropenie, Sepsis, Dehydration, septischer Schock, Pneumonie, akutes Nierenversagen und Thrombozytopenie. Diarrhö und Infektionen waren die Nebenwirkungen, die während der NANOLIPOsomaL Irinotecan (NAPOLI-1-Studie, Wang-Gillam et al., 2016) am häufigsten zu einem permanenten Abbruch der Therapie führten.

Weitere in der klinischen NAPOLI-1-Studie häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), bis sehr häufig ($\geq 1/10$) aufgetretene Nebenwirkungen sind:

- Gastroenteritis, orale Candidose
- Anämie, Lymphopenie

- Hypokaliämie, Hypomagnesiämie
- Schlaflosigkeit, Schwindelgefühl, Cholinerges Syndrom, Geschmacksstörungen
- Hypotonie
- Dyspnoe, Dysphonie
- Abdominalschmerzen, Kolitis, Hämorrhoiden,
- Alopezie
- Periphere Ödeme, Schleimhautentzündungen
- Gewichtsverminderung
- erhöhtes Bilirubin, erhöhte ALT und AST, erhöhtes INR (International Normalized Ratio, standardisierter Parameter der Blutgerinnung)

4.6 Oxaliplatin

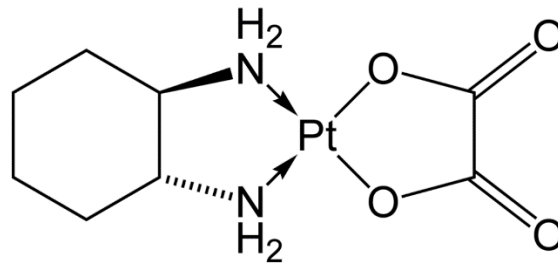


Abbildung 34: Strukturformel von Oxaliplatin

IUPAC-Name: Platin(2+)ethandioat-(1R,2R)-1,2-cyclohexandiamin (1:1:1)

Summenformel: C₈H₁₄N₂O₄Pt

ATC-Code: L01XA03

Handelspräparate: (mit Stand Februar 2019 in Österreich zugelassene und lieferbare Handelspräparate)

Oxaliplatin Accord 5 mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Österreichischer Apotheker Verlag, 2018g), Oxaliplatin Ebewe 5 mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Österreichischer Apotheker Verlag, 2018h), Oxaliplatin Kabi 5 mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Österreichischer Apotheker Verlag, 2018i)

Beschreibung:

Oxaliplatin ist ein antineoplastisches Arzneimittel aus der Klasse der Platinderivate. Das zentrale Platin(II)ion ist mit einem so genannten **Diaminocyclohexyl-Liganden** (DACH-Ligand) an die Oxalatgruppe komplexiert. Der DACH-Ligand kann die Entwicklung einer Platinresistenz der Tumorzellen verhindern oder verzögern, indem er die Fähigkeit der Zelle, DNA-Platin-Addukte zu tolerieren erhöht. Oxaliplatin liegt als das reine Enantiomer *cis*-[oxalato(*trans*-L-1,2-Diaminocyclohexan)platin] vor (Österreichischer Apotheker Verlag, 2018g).

Wirkmechanismus:

Im Rahmen der Biotransformation von Oxaliplatin entstehen hydratisierte Derivate, Stoffwechselprodukte, die mit der DNA interagieren und Inter- und Intrastrand-Cross-Links bilden. Durch diese Störung der DNA-Synthese wirkt Oxaliplatin zytotoxisch und antitumoral (Österreichischer Apotheker Verlag, 2018g). Der elektrophile Aquo-Komplex entsteht vor allem intrazellulär und ist die eigentliche Wirkform von Oxaliplatin (Mutschler, 2013).

Indikationen:

Oxaliplatin wird gemeinsam mit 5-Fluorouracil und Folinsäure zur adjuvanten Behandlung des Kolonkarzinoms im Stadium III (Duke C) nach vollständiger Resektion des Primärtumors sowie zur Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms angewendet. In der Therapie des Pankreaskarzinoms kommt es in den Therapie-Protokollen FOLFIRINOX, FOLFIRI und OFF zum Einsatz.

Dosierung und Art der Anwendung:

Oxaliplatin wird meist in einer Dosierung von 85 mg/m² als intravenöse Infusion verabreicht. Die Häufigkeit und Dauer der Anwendung richtet sich nach dem jeweiligen Therapieprotokoll. Oxaliplatin wird immer vor 5-Fluorouracil verabreicht.

Gegenanzeigen:

Bei einer bekannten Überempfindlichkeit gegen Oxaliplatin oder einen anderen Bestandteil der Infusionslösung darf Oxaliplatin nicht verabreicht werden. Die Behandlung darf nicht begonnen werden, wenn eine Myelosuppression (Neutrophilenzahl $< 2 \times 10^9$ und/oder Thrombozytenzahl von $< 100 \times 10^9$) oder eine periphere sensitive Neuropathie mit Funktionsausfällen vorliegt. Oxaliplatin darf nicht verabreicht werden, wenn eine schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) vorliegt. Die Anwendung in der Stillzeit ist kontraindiziert (Österreichischer Apotheker Verlag, 2018g).

Nebenwirkungen:

In Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure waren die häufigsten Nebenwirkungen Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Mukositis, Neutropenie, Thrombozytopenie sowie eine akute und dosisabhängige peripher-sensorische Neuropathie. Diese Nebenwirkungen treten auch unter einer 5-FU/FS-Therapie ohne Oxaliplatin auf, waren bei der Kombinationstherapie jedoch häufiger und stärker ausgeprägt.

Weitere unter einer Oxaliplatin/5-FU/FS-Kombinationstherapie häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), bis sehr häufig ($\geq 1/10$) aufgetretene Nebenwirkungen sind (Österreichischer Apotheker Verlag, 2018g):

- erhöhte Leberenzyme, erhöhte alkalische Phosphatase, erhöhtes Bilirubin, erhöhte Laktatdehydrogenase-Spiegel im Blut, erhöhtes Kreatinin
- Gewichtszunahme in der adjuvanten Behandlung
- Anämie, (febrile) Leukopenie, Lymphopenie
- sensorische Störungen, Dysgeusie (Veränderung des Geschmackssinnes) Kopfschmerzen, Schwindel, motorische Neuritis, Meningismus (schmerzhafte Genickstarre)
- Konjunktivitis, Sehstörungen
- Dyspnoe, Husten, Nasenbluten, Schluckauf, Lungenembolie
- Dyspepsie, gastroösophagealer Reflux, Stomatitis, Bauchschmerzen, Verstopfung, gastrointestinale und rektale Blutungen
- Hämurie, Dysurie, anormale Miktionshäufigkeit
- Hauterkrankungen, Alopezie, Exfoliation, Erythem, Hautausschlag, gesteigertes Schwitzen, Nagelerkrankungen
- Rückenschmerzen, Arthralgie, Knochenschmerzen
- Anorexie, Hyperglykämie, Hypokaliämie, Hybernatriämie, Dehydration
- Infektionen, Rhinitis, neutropenische Sepsis
- Nasenbluten, Hämorrhagien, Flush, Beinvenenthrombose, Hypertonie
- Müdigkeit, Fieber, Schüttelfrost
- Reaktionen an der Injektionsstelle (lokaler Schmerz, Hautrötung, Anschwellung oder Thrombose, Nekrose durch Extravasation)
- Allergie und allergische Reaktionen
- Depression, Insomnie

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Adenokarzinom des Pankreas und dessen Therapie. Auf eine allgemeine Beschreibung des Organes sowie der Erkrankung folgt eine Beschreibung der in der Chemotherapie des Pankreaskarzinoms eingesetzten Zytostatika.

Im **ersten Teil** werden die Bauchspeicheldrüse und ihre vielfältigen Aufgaben vorgestellt. Das Organ hat sowohl endokrine als auch exokrine Funktion. Im endokrinen Anteil wird in den Langerhans-Inseln Insulin für die Regulation des Blutzuckerspiegels produziert, der exokrine Teil erzeugt Enzyme für die Verdauung von Fetten und Proteinen im Dünndarm. Anschließend wird kurz auf die möglichen Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse eingegangen, die bekannteste davon ist der Diabetes mellitus Typ I, bei dem die Insulinproduktion zuerst eingeschränkt ist und schließlich vollständig zum Erliegen kommt. Bei einer chronischen Pankreatitis wird die Produktion der Verdauungsenzyme durch zunehmende Nekrotisierung und damit einhergehendem Funktionsverlust des exokrinen Gewebes beeinträchtigt. Beide Erkrankungen stellen zudem auch Risikofaktoren für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms dar.

Im **zweiten Teil** wird näherer auf die Epidemiologie, die Risikofaktoren, die Entstehung und die Diagnostik des exokrinen Adenokarzinoms der Bauchspeicheldrüse eingegangen. Unter den gesicherte Risikofaktoren sind vor allem das Rauchen, Diabetes mellitus Typ 2 und die Adipositas hervorzuheben. In der Diagnostik werden hauptsächlich Sonographie des Abdomens, Endosonographie, Multidetektor-Computertomographie (MD-CT) und Magnetresonanztomographie eingesetzt. Die Bestimmung des Tumormarkes CA 19-9 kann zur Verlaufskontrolle herangezogen werden, ist jedoch für die Diagnostik eines Pankreaskarzinome allein zu unspezifisch. Die Stadieneinteilung erfolgt nach der TNM-Klassifizierung und berücksichtigt Größe, Ausdehnung, Lymphknotenbefall und etwaige Metastasen. Ein lokal weit fortgeschrittenes oder metastasiertes Pankreaskarzinom hat eine sehr ungünstige Prognose, da eine kurative Behandlung nur im Rahmen einer R0-Resektion möglich ist.

Der **dritte Teil** beschreibt die Therapiemöglichkeiten. An erster Stelle steht, wenn möglich, eine totale Resektion des Tumors. Das Operationsverfahren richtet sich nach der Lokalisation des Tumors. Nach einer erfolgreichen R0-Resektion beträgt das Risiko eines Rezidivs noch immer 80 %, weshalb eine adjuvante Chemotherapie empfohlen wird, sofern diese nicht

kontraindiziert ist. Bei etwa 80 % der Patient_innen liegt zu Therapiebeginn bereits ein lokal fortgeschrittenes, inoperables und metastasiertes Pankreaskarzinom vor. In diesem Fall kann die Chemotherapie nur mehr palliativ erfolgen, wobei das Ziel eine Verbesserung der Lebensqualität bzw. eine Lebensverlängerung ist. Sowohl für die adjuvante als auch für die palliative Behandlung stehen zahlreiche Therapieprotokolle zur Verfügung.

Im **vierten Teil** werden die in der Therapie des Pankreaskarzinoms eingesetzten Zytostatika behandelt. Sie werden sowohl einzeln als auch in Kombinationstherapien eingesetzt. Die optimale Therapie für den Patienten/die Patientin wird anhand des Allgemeinzustandes und der Fortschrittes der Erkrankung ermittelt. Das antineoplastische Pyrimidin-Analogon Gemcitabin Pyrimidin-Analogon wirkt durch Hemmung der DNA-Synthese zytotoxisch. 5-Fluorouracil (5-FU) ist ebenfalls ein Pyrimidin-Analogon. Als Antimetabolit ist es in der Lage, durch seine strukturelle Ähnlichkeit mit Uracil mit der Replikationsfähigkeit von Zellen zu interferieren. Es wird meist in Kombination mit Folinsäure verabreicht, um durch biochemische Modulation die Zytotoxizität von 5-Fluorouracil zu steigern, indem es die durch 5-Fluorouracil verursachte Hemmung der Thymidylat-Synthase verstärkt. Capecitabin, ein Fluoropyrimidincarbamat ist eine nicht-zytotoxische Vorstufe von 5-Fluorouracil. Es wird in mehreren Schritten enzymatisch zum wirksamen 5-Fluorouracil aktiviert. Das Taxan Paclitaxel auf mehrere Arten blockiert den Zellzyklus in der G₂- bzw. der M-Phase, was letztendlich zu einem Absterben der Tumorzelle führt. Die Wirkung des Proteinkinasehemmers Erlotinib beruht auf einer Blockierung der Phosphorylierung der Tyrosinkinase des menschlichen, epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor Typ 1 (EGFR), der bei verschiedenen Tumorarten in großer Menge produziert wird. Erlotinib ist ein selektiver Inhibitor der Tyrosinkinase-Domäne von EGFR. Irinotecan ist ein selektiver Topoisomerase-I-Inhibitor, dessen zytostatische Wirkung auf der Hemmung des Enzyms Topoisomerase beruht. Irinotecan ist ein halbsynthetisches Derivat des pflanzlichen Alkaloids Camptothecin, das ebenfalls ein spezifischer Inhibitor des Enzyms DNA-Topoisomerase I ist. Oxaliplatin wirkt zytotoxisch, indem es durch Bildung und Inter- und Intrastrand-Cross-Links die DNA-Synthese stört.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Lage des Pankreas im oberen Bauchraum (Mutschler et al. 2007).....	1
Abbildung 2: Pankreas und umliegende Organe (modifiziert nach Guniita 2018).....	2
Abbildung 3: Acini und Acinuszellen (modifiziert nach Junqueira und Mescher 2010).....	3
Abbildung 4: Aufbau von Proinsulin und Entstehung von Insulin aus Proinsulin	5
Abbildung 5: Elektrolytkonzentration im Pankreassekret abhängig von der Sekretionsrate (Behrends et al. 2012)	10
Abbildung 6: Die häufigsten Tumorlokalisationen in Absolutzahlen für Österreich im Jahr 2015	19
Abbildung 7: Die häufigsten Tumorerkrankungen nach Geschlecht in Österreich im Jahr 2015	20
Abbildung 8: Relatives 5-Jahres-Überleben bei Tumorerkrankungen nach Lokalisationen im Jahr 2015	21
Abbildung 9: Vorgehen bei der Therapie des Pankreaskarzinoms	33
Abbildung 10: Resektionsausmaß nach Whipple-OP (a) bzw. Linksresektion (b).....	35
Abbildung 11: Therapiestruktur beim Adenokarzinom des Pankreas (Oettle et al. 2018)	37
Abbildung 12: Gesamtsamtüberleben und regressionsfreies Überleben unter adjuvanter Chemotherapie mit Gemcitabin bzw. 5-FU (modifiziert nach Neoptolemos et al. 2010)	38
Abbildung 13: Therapiestruktur beim metastasierten, nicht resektablen Adenokarzinom des Pankreas (Oettle et al. 2018)	40
Abbildung 14: Behandlungsmöglichkeiten beim metastasierten Pankreaskarzinom (Prager et al. 2017).....	41
Abbildung 15: Nomogramm zur Berechnung der Körperoberfläche (Jaehde und Kloft 2006)	45
Abbildung 16: Strukturformel von Gemcitabin	48
Abbildung 17: Strukturformel von Cytidin	48
Abbildung 18: Wirkung von Gemcitabin auf die DNA-Synthese (modifiziert nach Rang et al. 2016).....	50
Abbildung 19: Strukturformel von Fluorouracil	55
Abbildung 20: Strukturformel von Uracil	55
Abbildung 21: Hemmung der Thymidylat-Synthase durch 5- Fluordesoxyuridinmonophosphat (FdUMP) (Müller-Esterl 2011)	56

Abbildung 22: Wirkmechanismus von 5-Fluorouracil (modifiziert nach Dingermann und Zündorf 2017).....	57
Abbildung 23: Strukturformel von Folsäure	62
Abbildung 24: Strukturformel von Paclitaxel	70
Abbildung 25: Strukturen der Taxane (Mutschler 2013)	71
Abbildung 26: Nanoalbumin-gebundenes Paclitaxel (oben) und in Chremophor [®] EL gelöstes, konventionelles Paclitaxel (unten) (Desai 2016).....	72
Abbildung 27: Sensorische Neuropathie als Nebenwirkung unter nab-Paclitaxel und Paclitaxel	81
Abbildung 28: Strukturformel von Erlotinib.....	84
Abbildung 29: Einfluss des Rash-Grades während der Erlotinib-Therapie auf die Gesamtüberlebenszeit (Kruger et al. 2014).....	87
Abbildung 30: Strukturformel von Irinotecan.....	91
Abbildung 31: Umsetzung von Irinotecan in den aktiven Metaboliten SN-38 und Freisetzung aus den Makrophagen (Prager et al. 2017).....	92
Abbildung 32: Therapieschema von Onivyde.....	95
Abbildung 33: Strukturformel von Oxaliplatin.....	100

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Insulinwirkungen (modifiziert nach Mutschler et al. 2007).....	6
Tabelle 2: Stimulatoren und Inhibitoren der Insulinsekretion (modifiziert nach Nawroth 1999)	7
Tabelle 3: Stimulierende und hemmende Faktoren bei der Freisetzung von Glukagon	7
Tabelle 4: Auswahl hydrolytischer Enzymen des Pankreassekretes (Auswahl) (modifiziert nach Mutschler et al. 2007).....	9
Tabelle 5: Vermutliche Risikofaktoren für ein Pankreaskarzinom	25
Tabelle 6: Symptome bei Diagnose im fortgeschrittenen Stadium (modifiziert nach Sharma et al. 2011).....	28
Tabelle 7: Bedeutung der Abkürzungen in der TNM-Klassifikation.....	30
Tabelle 8: TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung (modifiziert nach Oettle 2014a).....	31
Tabelle 9: Änderungen in der TNM-Klassifizierung des AJCC/UICC zwischen der 7ten und 8ten Auflage	32
Tabelle 10: Inzidenz und Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Tumorstadium (Sigloch 2016)	32
Tabelle 11: Auswahl des Operationsverfahrens im Hinblick auf die Tumorlokalisierung (modifiziert nach Oettle 2014a)	34
Tabelle 12: Kontraindikationen für eine adjuvante Chemotherapie beim Pankreaskarzinom (modifiziert nach Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: Leitlinienprogramm Onkologie 2013)	39
Tabelle 13: Im Behandlungsschema verwendete Abkürzungen	41
Tabelle 14: Abkürzungen der Therapieprotokolle	41
Tabelle 15: Karnovsky Performance Status (modifiziert nach Karnofsky et al. 1948)	42
Tabelle 16: Klassifikation der Grade der Nebenwirkungen (modifiziert nach National Cancer Institute 2017)	46
Tabelle 17: Übersicht über die verwendeten Therapieprotokolle und deren Dosierungen.....	47
Tabelle 18: Dosisanpassung von Gemcitabin (modifiziert nach Austria Codex 2018f).....	52
Tabelle 19: Klinisch-praktische Unterschiede zwischen nab-Paclitaxel und konventionellen Taxanen	73
Tabelle 20: Dosisstufenreduktionen bei Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas (modifiziert nach Austria Codex 2018b).....	76

Tabelle 21: Dosismodifikationen bei Neutropenie und/oder Thrombozytopenie	77
Tabelle 22: Dosismodifikationen wegen anderer unerwünschter Arzneimittelwirkungen	78
Tabelle 23: Vergleich ausgewählter Nebenwirkungen einer Kombinationstherapie mit nab-Paclitaxel/Gemcitabin und einer Gemcitabin-Monotherapie (modifiziert nach Oettle 2014a)	83
Tabelle 24: Wechselwirkungen von Erlotinib mit Inhibitoren, Induktoren und Substraten von CYP450-Enzymen (AUC: Area Under the Curve; C _{max} : maximale Plasmakonzentration) (EMA et al. 2018a).....	88
Tabelle 25: Dosisanpassung von ONIVYDE/5-FU (EMA et al. 2019).....	96
Tabelle 26: Dosisanpassung von ONIVYDE/5-FU für PatientInnen, die für UGT1A1*28 homozygot sind (EMA et al. 2019).....	97
Tabelle 27: Wechselwirkungen von Irinotecan mit anderen Wirkstoffen (EMA et al. 2019).	98

8 Literaturverzeichnis

- Al-Hajeili, Marwan; Azmi, Asfar S.; Choi, Minsig (2014): Nab-paclitaxel: potential for the treatment of advanced pancreatic cancer. In: *OncoTargets and therapy* 7, S. 187–192. DOI: 10.2147/OTT.S40705.
- Bansal, P.; Sonnenberg, A. (1995): Pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer. In: *Gastroenterology* 109 (1), S. 247–251. DOI: 10.1016/0016-5085(95)90291-0.
- BASG (2016): Rote-Hand-Meldung Tarceva. Unter Mitarbeit von Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen.
- Beger, Hans G. (Hg.) (2013): Erkrankungen des Pankreas. Evidenz in Diagnostik, Therapie und Langzeitverlauf. Genetik entzündlicher Pankreaserkrankungen. Unter Mitarbeit von Jonas Rosendahl Joachim Mössner. Berlin: Springer (SpringerLink). Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-37964-2>.
- Behrends, Jan; Bischofberger, Josef; Deutzmann, Rainer (2012): Duale Reihe Physiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Beranek, Golo (2015): nab-Paclitaxel. Herstellung. Hg. v. © All rights reserved by ApothekenWiki 2017. Online verfügbar unter <https://apothekenwiki.com/enzyklopaedie/nab-paclitaxel/>.
- Berrington de Gonzalez, A.; Sweetland, S.; Spencer, E. (2003): A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. In: *British journal of cancer* 89 (3), S. 519–523. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601140.
- Bjelakovic, Goran; Nikolova, Dimitrinka; Simonetti, Rosa G.; Gluud, Christian (2004): Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. In: *Lancet (London, England)* 364 (9441), S. 1219–1228. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17138-9.
- Braun, Jörg; Müller-Wieland, Dirk; Renz-Polster, Herbert; Brüning, Andreas; Frercks, Hans-Joachim; Homann, Nils; Preuss, Roland; Wellhöner, Peter (2018): Basislehrbuch Innere Medizin. Braun, Jörg; Müller-Wieland, Dirk (Hg.). 6. Auflage. München: Elsevier.
- Burris, H. A.; Moore, M. J.; Andersen, J.; Green, M. R.; Rothenberg, M. L.; Modiano, M. R.; Cripps, M. C.; Portenoy, R. K.; Storniolo, A. M.; Tarassoff, P.; Nelson, R.; Dorr, F. A.; Stephens, C. D.; Hoff, D. D. von (1997): Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized

trial. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 15 (6), S. 2403–2413. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.6.2403.

Chari, Suresh T.; Leibson, Cynthia L.; Rabe, Kari G.; Ransom, Jeanine; Andrade, Mariza de; Petersen, Gloria M. (2005): Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. In: *Gastroenterology* 129 (2), S. 504–511. DOI: 10.1016/j.gastro.2005.05.007.

Chun, Yun Shin; Pawlik, Timothy M.; Vauthey, Jean-Nicolas (2018): 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Pancreas and Hepatobiliary Cancers. In: *Annals of surgical oncology* 25 (4), S. 845–847. DOI: 10.1245/s10434-017-6025-x.

Cong, Lin; Liu, Qiaofei; Zhang, Ronghua; Cui, Ming; Zhang, Xiang; Gao, Xiang; Guo, Junchao; Dai, Menghua; Zhang, Taiping; Liao, Quan; Zhao, Yupei (2018): Tumor size classification of the 8th edition of TNM staging system is superior to that of the 7th edition in predicting the survival outcome of pancreatic cancer patients after radical resection and adjuvant chemotherapy. In: *Scientific reports* 8 (1), S. 10383. DOI: 10.1038/s41598-018-28193-4.

Cunningham, David; Chau, Ian; Stocken, Deborah D.; Valle, Juan W.; Smith, David; Steward, William; Harper, Peter G.; Dunn, Janet; Tudur-Smith, Catrin; West, Julia; Falk, Stephen; Crellin, Adrian; Adab, Fawzi; Thompson, Joyce; Leonard, Pauline; Ostrowski, Joe; Eatock, Martin; Scheithauer, Werner; Herrmann, Richard; Neoptolemos, John P. (2009): Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27 (33), S. 5513–5518. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.2446.

Desai, Neil (2016): Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel (Abraxane®). In: Neil Desai, Masaki Otagiri und Victor Tuan Giam Chuang (Hg.): *Albumin in Medicine. Pathological and Clinical Applications*. Desai N. (2016) Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel (Abraxane®), Bd. 109. Unter Mitarbeit von Neil Desai. Singapore, s.l.: Springer Singapore, S. 101–119.

Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: Leitlinienprogramm Onkologie (2013): S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 1.0, 2013, AWMF Registernummer: 032-010OL, <http://leitlinienprogrammmonkologie.de/Leitlinien.7.0.html>. Hg. v. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF.

DiMagno, Matthew J.; Wamsteker, Erik-Jan (2011): Pancreas divisum. In: *Current gastroenterology reports* 13 (2), S. 150–156. DOI: 10.1007/s11894-010-0170-8.

Dingermann, Theodor; Zündorf, Ilse (2017): Stratifizierte Pharmakotherapie. Genetische Grundlagen, praktisches Vorgehen. Eschborn: GOVI.

Doi, Ryuichiro; Imamura, Masayuki; Hosotani, Ryo; Imaizumi, Toshihide; Hatori, Takashi; Takasaki, Ken; Funakoshi, Akihiro; Wakasugi, Hideyuki; Asano, Takehide; Hishinuma, Shoichi; Ogata, Yoshiro; Sunamura, Makoto; Yamaguchi, Koji; Tanaka, Masao; Takao, Sonshin; Aikou, Takashi; Hirata, Koichi; Maguchi, Hiroyuki; Aiura, Koichi; Aoki, Tatsuya; Kakita, Akira; Sasaki, Makoto; Ozaki, Masahiko; Matsusue, Satoru; Higashide, Shunichi; Noda, Hideki; Ikeda, Seiyo; Maetani, Shunzo; Yoshida, Shigeaki (2008): Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial. In: *Surgery today* 38 (11), S. 1021–1028. DOI: 10.1007/s00595-007-3745-8.

Duraker, Nüvit; Hot, Semih; Polat, Yücel; Höbek, Anil; Gençler, Nur; Urhan, Nuray (2007): CEA, CA 19-9, and CA 125 in the differential diagnosis of benign and malignant pancreatic diseases with or without jaundice. In: *Journal of surgical oncology* 95 (2), S. 142–147. DOI: 10.1002/jso.20604.

EMA; European Medicine Agency; EPAR; Human Medicine European public assessment reports (2018a): Tarceva - Human Medicine European public assessment reports (EPARs). Hg. v. European Medicine Agency. European Medicine Agency.

EMA; European Medicine Agency; EPAR; Human Medicine European public assessment reports (2018b): Xeloda - Human Medicine European public assessment reports (EPARs). Hg. v. EMA. EMA.

EMA; European Medicine Agency; EPAR; Human Medicine European public assessment reports (2019): ONIVYDE - Human Medicine European public assessment reports (EPARs). Hg. v. EMA, European Medicine Agency, EPAR und Human Medicine European public assessment reports. European Medicine Agency.

Esposito, I.; Am Schlitter; Klöppel, G. (2011): Zystische Pankreastumoren: Klassifikation und malignes Potenzial. In: *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* 2011 (3/2011), S. 30–36. Online verfügbar unter <https://www.kup.at/kup/pdf/9476.pdf>.

Forell, M.M (Hg.) (1977): Pankreas. Softcover reprint of the original 5th edition 1976. Berlin: Springer Berlin; Springer (Verdauungsorgane, 3 / 6).

Giardiello, F. M.; Brensinger, J. D.; Tersmette, A. C.; Goodman, S. N.; Petersen, G. M.; Booker, S. V.; Cruz-Correa, M.; Offerhaus, J. A. (2000): Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. In: *Gastroenterology* 119 (6), S. 1447–1453. DOI: 10.1053/gast.2000.20228.

Giardiello, F. M.; Offerhaus, G. J.; Lee, D. H.; Krush, A. J.; Tersmette, A. C.; Booker, S. V.; Kelley, N. C.; Hamilton, S. R. (1993): Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. In: *Gut* 34 (10), S. 1394–1396. DOI: 10.1136/gut.34.10.1394.

Gradishar, William J.; Tjulandin, Sergei; Davidson, Neville; Shaw, Heather; Desai, Neil; Bhar, Paul; Hawkins, Michael; O'Shaughnessy, Joyce (2005): Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23 (31), S. 7794–7803. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.937.

Gullo, L.; Pezzilli, R.; Morselli-Labate, A. M. (1994): Diabetes and the risk of pancreatic cancer. In: *The New England journal of medicine* 331 (2), S. 81–84. DOI: 10.1056/NEJM199407143310203.

Guniita (2018): Innere Organe, Leber, Pankreas, Milz. Lizensierter Download 15.11.2018, 05:25. Dreamstime.com.

Hackl, M., Ihle, P., Statistik Austria (2018): Krebserkrankungen in Österreich 2018. Hg. v. Statistik Austria. Statistik Austria.

Hanley, A. J.; Johnson, K. C.; Villeneuve, P. J.; Mao, Y. (2001): Physical activity, anthropometric factors and risk of pancreatic cancer: results from the Canadian enhanced cancer surveillance system. In: *International journal of cancer* 94 (1), S. 140–147. DOI: 10.1002/ijc.1446.

Hoff, Daniel D. von; Ervin, Thomas; Arena, Francis P.; Chiorean, E. Gabriela; Infante, Jeffrey; Moore, Malcolm; Seay, Thomas; Tjulandin, Sergei A.; Ma, Wen Wee; Saleh, Mansoor N.; Harris, Marion; Reni, Michele; Dowden, Scot; Laheru, Daniel; Bahary, Nathan; Ramanathan, Ramesh K.; Tabernero, Josep; Hidalgo, Manuel; Goldstein, David; van Cutsem, Eric; Wei, Xinyu; Iglesias, Jose; Renschler, Markus F. (2013): Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. MPACT-Studie. In: *The New England journal of medicine* 369 (18), S. 1691–1703. DOI: 10.1056/NEJMoA1304369.

- Hoff, Daniel D. von; Evans, Douglas Brian; Hruban, Ralph H. (2005): Pancreatic cancer. Sudbury, Mass.: Jones and Bartlett Publishers.
- Huxley, R.; Ansary-Moghaddam, A.; Berrington de González, A.; Barzi, F.; Woodward, M. (2005): Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. In: *British journal of cancer* 92 (11), S. 2076–2083. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602619.
- Ittel T. H.; Pereira P. L. (2010): Hepatobiliäre und Pankreastumoren. [interdisziplinäres Vorgehen]; 88 Tab. Unter Mitarbeit von Matthias Birth. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Jaehde, Ulrich; Kloft, Charlotte (2006): Dosis-Individualisierung in der Krebs-Chemotherapie: Zytostatika maßgeschneidert dosieren (2).
- Junqueira, Luiz Carlos Uchôa; Mescher, Anthony L. (Hg.) (2010): Junqueira's basic histology. Text & atlas. 12. ed. New York: McGraw-Hill Medical.
- Karnofsky, David A.; Abelmann, Walter H.; Craver, Lloyd F.; Burchenal, Joseph H. (1948): The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. In: *Cancer* 1 (4), S. 634–656. DOI: 10.1002/1097-0142(194811)1:4<634::AID-CNCR2820010410>3.0.CO;2-L.
- Kehrer, Diederik F. S.; Mathijssen, Ron H. J.; Verweij, Jaap; Bruijn, Peter de; Sparreboom, Alex (2002): Modulation of irinotecan metabolism by ketoconazole. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 20 (14), S. 3122–3129. DOI: 10.1200/JCO.2002.08.177.
- Keymling, M.; Kohler, Bernd; Lübke, Heinrich (2013): Das ERCP-Buch. Lehrbuch und Atlas. 1. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme (Thieme E-Book Kollektion Klinik & Praxis).
- Klinke, Rainer; Pape, Hans-Christian; Kurtz, Armin; Silbernagl, Stefan (2010): Physiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Kruger, Stephan; Haas, Michael; Böck, Stefan; Heinemann, Volker (2014): Palliative Chemotherapie des Pankreaskarzinoms. In: *Trillium Krebsmedizin* (3).
- Leischner, Hannes (2017): Basics Onkologie. 4. Auflage. München: Elsevier (Basics).
- Lim, Wendy; Olschwang, Sylviane; Keller, Josbert J.; Westerman, Anne Marie; Menko, Fred H.; Boardman, Lisa A.; Scott, Rodney J.; Trimbath, Jill; Giardiello, Francis M.; Gruber, Stephen B. (2004): Relative frequency and morphology of cancers in STK11 mutation carriers1 ☆. In: *Gastroenterology* 126 (7), S. 1788–1794. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.03.014.

Lowenfels, A. B.; Maisonneuve, P.; DiMagno, E. P.; Elitsur, Y.; Gates, L. K.; Perrault, J.; Whitcomb, D. C. (1997): Hereditary Pancreatitis and the Risk of Pancreatic Cancer. In: *Journal of the National Cancer Institute* 89 (6), S. 442–446. DOI: 10.1093/jnci/89.6.442.

Malka, D.; Hammel, P.; Maire, F.; Rufat, P.; Madeira, I.; Pessione, F.; Lévy, P.; Ruszniewski, P. (2002): Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. In: *Gut* 51 (6), S. 849–852.

Messmann, Helmut; Tannapfel, Andrea; Werner, Jens (2018): *Gastrointestinale Onkologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Mitteldeutscher Paxisverbund Humangenetik (2013): Peutz-Jeghers Syndrom. Unter Mitarbeit von C. Ehlers. Online verfügbar unter <http://www.genetik-dresden.de/node/60#Indikation>.

Moore, Malcolm J.; Goldstein, David; Hamm, John; Figer, Arie; Hecht, Joel R.; Gallinger, Steven; Au, Heather J.; Murawa, Pawel; Walde, David; Wolff, Robert A.; Campos, Daniel; Lim, Robert; Ding, Keyue; Clark, Gary; Voskoglou-Nomikos, Theodora; Ptasynski, Mieke; Parulekar, Wendy (2007): Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25 (15), S. 1960–1966. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.9525.

Mukherjee, Somnath; Hurt, Christopher N.; Bridgewater, John; Falk, Stephen; Cummins, Sebastian; Wasan, Harpreet; Crosby, Tom; Jephcott, Catherine; Roy, Rajarshi; Radhakrishna, Ganesh; McDonald, Alec; Ray, Ruby; Joseph, George; Staffurth, John; Abrams, Ross A.; Griffiths, Gareth; Maughan, Tim (2013): Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. In: *The Lancet Oncology* 14 (4), S. 317–326. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70021-4.

Müller-Esterl, Werner (2011): *Biochemie. Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler*. Unter Mitarbeit von Ulrich Brandt, Oliver Anderka, Stefan Kerscher, Georg Voelcker und Imke Greiner. 2. Auflage. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.

Mutschler, Ernst (2013): *Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie ; mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie ; 264 Tabellen*. Unter Mitarbeit von Gerd Geisslinger, Heyo K. Kroemer, Sabine Menzel und Peter Ruth. 10. Aufl. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.

Mutschler, Ernst; Thews, Gerhard; Schaible, Hans-Georg; Vaupel, Peter (2007): Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen. 6., völlig überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.

Nagaraju, Ganji Purnachandra; Dontula, Ranadheer; El-Rayes, Bassel F.; Lakka, Sajani S. (2014): Molecular mechanisms underlying the divergent roles of SPARC in human carcinogenesis. In: *Carcinogenesis* 35 (5), S. 967–973. DOI: 10.1093/carcin/bgu072.

National Cancer Institute (2017): Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 5.0.

Nawroth, P. P. (1999): Kompendium Diabetologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Neoptolemos, John P.; Palmer, Daniel H.; Ghaneh, Paula; Psarelli, Eftychia E.; Valle, Juan W.; Halloran, Christopher M.; Faluyi, Olusola; O'Reilly, Derek A.; Cunningham, David; Wadsley, Jonathan; Darby, Suzanne; Meyer, Tim; Gillmore, Roopinder; Anthoney, Alan; Lind, Pehr; Glimelius, Bengt; Falk, Stephen; Izbicki, Jakob R.; Middleton, Gary William; Cummins, Sebastian; Ross, Paul J.; Wasan, Harpreet; McDonald, Alec; Crosby, Tom; Ma, Yuk Ting; Patel, Kinnari; Sherriff, David; Soomal, Rubin; Borg, David; Sothi, Sharmila; Hammel, Pascal; Hackert, Thilo; Jackson, Richard; Büchler, Markus W. (2017): Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. In: *The Lancet* 389 (10073), S. 1011–1024. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32409-6.

Neoptolemos, John P.; Stocken, Deborah D.; Bassi, Claudio; Ghaneh, Paula; Cunningham, David; Goldstein, David; Padbury, Robert; Moore, Malcolm J.; Gallinger, Steven; Mariette, Christophe; Wentz, Moritz N.; Izbicki, Jakob R.; Friess, Helmut; Lerch, Markus M.; Dervenis, Christos; Oláh, Attila; Butturini, Giovanni; Doi, Ryuichiro; Lind, Pehr A.; Smith, David; Valle, Juan W.; Palmer, Daniel H.; Buckels, John A.; Thompson, Joyce; McKay, Colin J.; Rawcliffe, Charlotte L.; Büchler, Markus W. (2010): Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. In: *JAMA* 304 (10), S. 1073–1081. DOI: 10.1001/jama.2010.1275.

Oettle, Helmut (2014a): Pankreaskarzinom nab-Paclitaxel. 1. Aufl. Grünwald, Kr München: Börm Bruckmeier.

Oettle, Helmut (2014b): Progress in the knowledge and treatment of advanced pancreatic cancer: from benchside to bedside. In: *Cancer treatment reviews* 40 (9), S. 1039–1047. DOI: 10.1016/j.ctrv.2014.07.003.

Oettle, Helmut; Bauernhofer, Thomas; Borner, Markus; Faber, Gerhard; Fietkau, Rainer; Heinemann, Volker; Neumann, Ulf Peter; Pritzkuleit, Ron; Sinn, Marianne; Waldschmidt, Dirk Thomas; Wörmann, Bernhard (2018): Onkopedia Leitlinie Pankreaskarzinom. ICD-10 C25. Hg. v. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Berlin, zuletzt aktualisiert am Oktober 2018.

Oettle, Helmut; Neuhaus, Peter; Hochhaus, Andreas; Hartmann, Jörg Thomas; Gellert, Klaus; Ridwelski, Karsten; Niedergethmann, Marco; Zülke, Carl; Fahlke, Jörg; Arning, Michael B.; Sinn, Marianne; Hinke, Axel; Riess, Hanno (2013): Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. In: *JAMA* 310 (14), S. 1473–1481. DOI: 10.1001/jama.2013.279201.

Oettle, Helmut; Riess, Hanno; Stieler, Jens M.; Heil, Gerhard; Schwaner, Ingo; Seraphin, Jörg; Görner, Martin; Mölle, Matthias; Greten, Tim F.; Lakner, Volker; Bischoff, Sven; Sinn, Marianne; Dörken, Bernd; Pelzer, Uwe (2014): Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 32 (23), S. 2423–2429. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.6995.

Österreichischer Apotheker Verlag (Hg.) (2018a): Austria Codex: Fachinformation 5-Fluorouracil Ebewe. Wien: Österreichischer Apotheker Verlag.

Österreichischer Apotheker Verlag (Hg.) (2018b): Austria Codex: Fachinformation Abraxane. nab-Paclitaxel. Wien: Österreichischer Apotheker Verlag.

Österreichischer Apotheker Verlag (Hg.) (2018c): Austria Codex: Fachinformation Ebetaxel. Paclitaxel. Wien: Österreichischer Apotheker Verlag.

Österreichischer Apotheker Verlag (Hg.) (2018d): Austria Codex: Fachinformation Fluorouracil Accord. Wien: Österreichischer Apotheker Verlag.

Österreichischer Apotheker Verlag (Hg.) (2018e): Austria Codex: Fachinformation Gemcitabin Accord. Wien: Österreichischer Apotheker Verlag.

Österreichischer Apotheker Verlag (Hg.) (2018f): Austria Codex: Fachinformation Gemsol. Gemcitabin. Wien: Österreichischer Apotheker Verlag.

Österreichischer Apotheker Verlag (Hg.) (2018g): Austria Codex: Fachinformation Oxaliplatin Accord. Wien: Österreichischer Apotheker Verlag.

Österreichischer Apotheker Verlag (Hg.) (2018h): Austria Codex: Fachinformation Oxaliplatin Ebewe. Wien: Österreichischer Apotheker Verlag.

Österreichischer Apotheker Verlag (Hg.) (2018i): Austria Codex: Fachinformation Oxaliplatin Kabi. Wien: Österreichischer Apotheker Verlag.

Österreichischer Apotheker Verlag (Hg.) (2018j): Austria Codex: Fachinformation Paclitaxel Accord. Wien: Österreichischer Apotheker Verlag.

Österreichischer Apotheker Verlag (Hg.) (2018k): Austria Codex: Fachinformation Paclitaxel Kabi. Wien: Österreichischer Apotheker Verlag.

Österreichischer Apotheker Verlag (Hg.) (2018l): Austria Codex: Fachinformation Tarceva 100 mg. Erlotinib. Wien: Österreichischer Apotheker Verlag.

Österreichischer Apotheker Verlag (Hg.) (2018m): Austria Codex: Fachinformation Tarceva 150 mg. Erlotinib. Wien: Österreichischer Apotheker Verlag.

Österreichischer Apotheker Verlag (Hg.) (2019a): Austria Codex: Fachinformation Calciumfolinat Ebewe 15 mg-Kapseln. Wien: Österreichischer Apotheker Verlag.

Österreichischer Apotheker Verlag (Hg.) (2019b): Austria Codex: Fachinformation Calciumfolinat Kabi 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung. Wien: Österreichischer Apotheker Verlag.

Österreichischer Apotheker Verlag (Hg.) (2019c): Austria Codex: Fachinformation Calciumfolinat Sandoz 10 mg/ml-Injektions-/Infusionslösung. Wien: Österreichischer Apotheker Verlag.

Österreichischer Apotheker Verlag (Hg.) (2019d): Austria Codex: Fachinformation Calciumfolinat STADA 10 mg/ml-Injektionslösung. Wien.

Österreichischer Apotheker Verlag (Hg.) (2019e): Austria Codex: Fachinformation Campto 100 mg/5 ml-Infusionslösungskonzentrat.

Österreichischer Apotheker Verlag (Hg.) (2019f): Austria Codex: Fachinformation Capeceel 150 mg Filmtabletten. Wien: Österreichischer Apotheker Verlag.

- Österreichischer Apotheker Verlag (Hg.) (2019g): Austria Codex: Fachinformation Capecitabin Accord 150 mg Filmtabletten. Wien: Österreichischer Apotheker Verlag.
- Österreichischer Apotheker Verlag (Hg.) (2019h): Austria Codex: Fachinformation Capecitabin Sandoz 150 mg. Wien: Österreichischer Apotheker Verlag.
- Österreichischer Apotheker Verlag (Hg.) (2019i): Austria Codex: Fachinformation Capecitabin Stada 150 mg. Wien: Österreichischer Apotheker Verlag.
- Österreichischer Apotheker Verlag (Hg.) (2019j): Austria Codex: Fachinformation Xeloda 500 mg Filmtabletten. Wien: Österreichischer Apotheker Verlag.
- Pankreaszentrum Bern (2018): Whipple-OP und Linksresektion. Abbildungen. Unter Mitarbeit von INSELSPITAL, Universitätsklinik Bern Viszerale Chirurgie & Medizin Bauchzentrum Bern. Hg. v. Pankreaszentrum Bern.
- PharmaForum (2015): nab-Paclitaxel beim metastasierten Brustkrebs Hohe Effektivität durch tumorgerichtete Wirkung PharmaForum in BREAST CARE 10 | 4 | 15. Hg. v. S. Karger Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH. Freiburg.
- Pharmazeutische Zeitung (2000): Irinotecan, ein Zytostatikum.
- Poruk, Katherine E.; Gay, D. Z.; Brown, K.; Mulvihill, J. D.; Boucher, K. M.; Scaife, C. L.; Firpo, M. A.; Mulvihill, S. J. (2013): The clinical utility of CA 19-9 in pancreatic adenocarcinoma: diagnostic and prognostic updates. In: *Current molecular medicine* 13 (3), S. 340–351.
- Prager, Gerald; Oettle, Helmut; Vogel, Arndt (2017): Drug Report Liposomales Irinotecan (nal-IRI, Onvyde). Eine neue Therapieoption zur Behandlung des metastasierten Pankreaskarzinoms. In: *Thieme Drug Report* 11 (8).
- Qiu, Dongmei; Kurosawa, Michiko; Lin, Yingsong; Inaba, Yutaka; Matsuba, Tsuyoshi; Kikuchi, Shogo; Yagyu, Kiyoko; Motohashi, Yutaka; Tamakoshi, Akiko (2005): Overview of the Epidemiology of Pancreatic Cancer Focusing on the JACC Study. In: *Journal of Epidemiology* 15 (Supplement_II), S157-S167. DOI: 10.2188/jea.15.S157.
- Rang, H. P.; Dale, M. Maureen; Flower, R. J.; Henderson, G. (2016): Rang and Dale's pharmacology. Eighth edition. [United Kingdom]: Elsevier Churchill Livingstone.
- Rousseau, Marie-Claude; Parent, Marie-Elise; Pollak, Michael N.; Siemiatycki, Jack (2006): Diabetes mellitus and cancer risk in a population-based case-control study among men from

Montreal, Canada. In: *International journal of cancer* 118 (8), S. 2105–2109. DOI: 10.1002/ijc.21600.

Santos, A.; Zanetta, S.; Cresteil, T.; Deroussent, A.; Pein, F.; Raymond, E.; Vernillet, L.; Risse, M. L.; Boige, V.; Gouyette, A.; Vassal, G. (2000): Metabolism of irinotecan (CPT-11) by CYP3A4 and CYP3A5 in humans. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 6 (5), S. 2012–2020.

Selbsthilfegruppe Pankreaskarzinom (2018): Homepage. Behandlungsmöglichkeiten bei Bauchspeicheldrüsenkrebs.

Sharma, Chakshu; Eltawil, Karim M.; Renfrew, Paul D.; Walsh, Mark J.; Molinari, Michele (2011): Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma: 1990-2010. In: *World journal of gastroenterology* 17 (7), S. 867–897. DOI: 10.3748/wjg.v17.i7.867.

Sigloch, Jürgen (2016): Bewährte und neue Therapieoptionen bei Pankreaskarzinom. Vortrag vom 13.09.2016. Innere Klinik I, Karl-Olga-Krankenhaus. Ulm, zuletzt aktualisiert am 13.09.2016.

Spornitz, Udo M.; Solodkoff, Christiane von; Solodkoff, Michael von; Pfister-Spornitz, Vanessa A. (2004): Anatomie und Physiologie. Lehrbuch und Atlas für Pflege- und Gesundheitsberufe. 4., vollst. überarb. Aufl. Berlin: Springer.

Strobel, O.; Büchler, M. W. (2018): mFOLFIRINOX in der adjuvanten Therapie beim Pankreaskarzinom. In: *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 89 (12), S. 1007. DOI: 10.1007/s00104-018-0759-2.

Thompson, Deborah; Easton, Douglas F.; Thompson, D. (2002): Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers // Cancer Incidence in BRCA1 Mutation Carriers. In: *Journal of the National Cancer Institute* 94 (18), S. 1358–1365. DOI: 10.1093/jnci/94.18.1358.

Vasen, Hans F.; Gruis, Nelleke A.; Frants, R. R.; Velden, P. A.; Hille, Elysee; Bergman, Wilma (2000): The risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) associated with a specific 19 BP deletion of P16 (P16 Leiden). In: *Gastroenterology* 118 (4), A641. DOI: 10.1016/S0016-5085(00)84701-0.

Villeneuve, Paul J.; Johnson, Kenneth C.; Mao, Yang; Hanley, Anthony J. (2004): Environmental tobacco smoke and the risk of pancreatic cancer: findings from a Canadian population-based case-control study. In: *Canadian journal of public health = Revue canadienne de sante publique* 95 (1), S. 32–37.

Wang-Gillam, Andrea; Li, Chung-Pin; Bodoky, György; Dean, Andrew; Shan, Yan-Shen; Jameson, Gayle; Macarulla, Teresa; Lee, Kyung-Hun; Cunningham, David; Blanc, Jean F.; Hubner, Richard A.; Chiu, Chang-Fang; Schwartzmann, Gilberto; Siveke, Jens T.; Braiteh, Fadi; Moyo, Victor; Belanger, Bruce; Dhindsa, Navreet; Bayever, Eliel; Hoff, Daniel D. von; Chen, Li-Tzong (2016): Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. NAPOLI-1. In: *The Lancet* 387 (10018), S. 545–557. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00986-1.