



Irinotecan-Therapie

OMIM-Nummer: 191740 (UGT1A1)

Wissenschaftlicher Hintergrund

Irinotecan ist ein Topoisomerase-I-Inhibitor, der zur Behandlung verschiedener Tumorerkrankungen eingesetzt wird. Der Abbau des Wirkstoffs erfolgt maßgeblich durch das Enzym **UDP-Glucuronyltransferase (UGT1A1)**. Durch Glucuronidierung wird der aktive Metabolit von Irinotecan SN38 in das inaktive SN38G-Molekül überführt und kann so hepatobilär bzw. renal ausgeschieden werden. Ist dieser Detoxifikationsprozess durch einen Defekt des Enzyms beeinträchtigt, kommt es insbesondere unter hohen Dosen zu einer Akkumulation von SN38 im Organismus, die zu schweren Nebenwirkungen wie Myelosuppression und schlecht behandelbarer Diarrhoe führen kann. Verschiedene Varianten im UGT1A1-Gen sind mit einer herabgesetzten Enzymaktivität assoziiert und führen in homozygot oder in kombinierter Heterozygotie zu einem langsamen UGT1A1-Metabolisierertyp. Von besonderer Bedeutung sind hierbei die Allele **UGT1A1*6** und ***28**.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat im Dezember 2021 einen Rote-Hand-Brief zu irinotecanhaltigen Arzneimitteln mit folgenden Eckpunkten herausgegeben:

- Patienten mit dem langsamen Metabolisierertyp haben ein erhöhtes Risiko unter Behandlung mit Irinotecan ein (dosisabhängiges) erhöhtes Risiko schwere Neutropenien und Durchfall zu entwickeln.
- Es wird die molekulargenetische Untersuchung des **UGT1A1*28**- und **UGT1A1*6**-Allels empfohlen, die beide zu einer herabgesetzten Enzymaktivität führen
- bei Patienten mit dem langsamen Metabolisierertyp sollte eine Anpassung der Irinotecan-Anfangsdosis in Betracht gezogen werden. Dies gilt insbesondere bei Dosen von über 180 mg/m² Körperoberfläche oder für geschwächte Patienten.

Weitere Informationen und aktuelle Dosisempfehlungen finden sich in den verschiedenen Leitlinien zur Therapie mit Irinotecan (Dean L. et al, Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2018) in der PharmGKB Datenbank sowie auf unsere Homepage.

Übersicht Metabolisierertypen UGT1A1 und Genotyp-basierte Dosisempfehlungen nach DPWG

Phänotyp	Genotyp	Beschreibung	Empfehlung der DPWG
Normaler Metabolisierertyp (NM)	UGT1A1 *1/*1	Der normale Metabolisierertyp entspricht dem Wildtyp und weist eine normale Enzymaktivität auf.	Für diesen Genotyp liegen keine besonderen Empfehlungen vor.
Intermediärer Metabolisierertyp (IM)	UGT1A1 *1/*28 UGT1A1 *1/*6	13.6 (6.5-33.9)	Für diesen Genotyp sind keine Maßnahmen erforderlich.
Langsamer Metabolisierertyp (PM)	UGT1A1 *6/*6 UGT1A1 *28/*28 UGT1A1 *6/*28	Der langsame Metabolisierertyp (PM) weist eine deutlich reduzierte Enzymaktivität auf, daher ist die Umwandlung von Irinotecan in den inaktiven Metaboliten SN-38G stark herabgesetzt. Schwere, lebensbedrohliche unerwünschte Ereignisse treten bei Patienten mit diesem Metabolisierertyp häufiger auf.	Therapiebeginn mit reduzierter Standarddosis . Wenn der Patient diese Anfangsdosis verträgt, kann die Dosis in Abhängigkeit von der Neutrophilenzahl erhöht werden.



Anforderung

Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben

Auftrag: Nachweis des *UGT1A1**28- und *UGT1A1**6-Allels (Promotorexpansion TA6/7, c.211G>A)

Hinweis: Schriftliche **Einwilligungserklärung** gemäß GenDG erforderlich

Fragen?

Ihr Kontakt zu uns:

Tel.: +49.89.895578-0

Fax: +49.89.895578-780

E-Mail: pharmakogenetik@medizinische-genetik.de

Autorin:

Dipl.-Biol. Birgit Busse

Wissenschaftliche Leitung Molekulargenetik

Fachexpertin Pharmakogenetik

Indikation

(geplante) Chemotherapie mit Irinotecan

Material

1 mL EDTA-Blut

Dauer

ca. 1 Woche

Literatur

Fachinformation Campto®

Rote-Hand-Brief zu Irinotecanhaltigen Arzneimitteln: Arzneimitteltoxizität bei Patienten mit verringerter *UGT1A1*-Aktivität

Karas et al. 2021, JCO Oncol Pract 18:270 / Whirl-Carrillo et al. 2021, Clin Pharmacol Ther 110:563 / Dean L. 2018. In: Pratt V, McLeod H, Rubinstein W, et al., editors. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012) / Etienne-Grimaldi et al. 2015, Fundam Clin Pharmacol. 29:219 / Swen et al. 2011, Clin Pharmacol Ther 89:662 /