

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)

Kardial verträgliche Alternative

Trifluridin/Tipiracil könnte sich aufgrund seines unterschiedlichen Wirkmechanismus zu 5-FU für jene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC) eignen, die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil oder eine DPD-Mutation haben.¹ Bisherige klinische Daten unterstreichen die sehr gute kardiale Verträglichkeit des Kombinations-Präparates.^{2,3}

Von OA Priv.-Doz. Dr. Thomas Winder, PhD

Die Entwicklung einer sekundären Resistenz gegenüber 5-Fluoruracil (5-FU)-basierter Therapie von mCRC machte den Einsatz weiterer Therapielinien notwendig. Die innovative Kombination Trifluridin/Tipiracil zeigt bei vorbehandelten mCRC-Patienten einen signifikanten Vorteil im progressionsfreien und Gesamtüberleben. Die orale Kombination enthält das antineoplastische Thymidin-basierte Nukleosid-Analogon Trifluridin und den Thymidin-Phosphorylase (TPase)-Inhibitor Tipiracil-Hydrochlorid. Das Indikationsgebiet umfasst Patienten mit mCRC nach einer Vortherapie mit Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin und Irinotecan-basierter Chemotherapie, sowie anti-VEGF-gerichteten Wirkstoffen, bzw. anti-EGFR-gerichteten Substanzen bei Nachweis eines RAS-Wildtyps.⁵

Wirksamkeit und Sicherheit

In der Phase-III-Studie RECURSE demonstrierte Trifluridin/Tipiracil vs. Placebo eine Verbesserung des progressionsfreien (HR 0,48; $p < 0,001$) und des Gesamtüberlebens (HR 0,68; $p < 0,001$).² Eingeschlossene Patienten waren mit mindestens zwei Linien einer Standard-Chemothera-

pie vorbehandelt. Neben seiner klinischen Aktivität überzeugte Trifluridin/Tipiracil durch ein gutes Verträglichkeitsprofil. Zu den häufigsten Grad 3/4-Nebenwirkungen unter Trifluridin/Tipiracil zählten Neutropenie (38%) und Anämie (18%). In der täglichen Praxis können wir durch professionelles Management, sehr gut mit den auftretenden Hämatotoxizitäten umgehen.

Kardiale Verträglichkeit

Unter 5-FU und Capecitabin kommt es gelegentlich zu kardialen Arrhythmien, myokardialen Infarkten und Angina-ähnlichen Symptomen.¹ Im Vergleich dazu scheint die kardiale Verträglichkeit von Trifluridin/Tipiracil deutlich besser zu sein. So kam es in der RECURSE-Studie bei drei vs. zwei Patienten im Verum- vs. Placebo-Arm zu kardialen Ereignissen. Diese Inzidenz ist sehr gering, wenngleich Patienten mit vorhergehender kardialer Toxizität gegenüber anderen Wirkstoffen ausgeschlossen waren. Auch Bendell et al. fanden in einer Phase-I-Studie keine klinisch relevante Korrelation zwischen der Trifluridin/Tipiracil-Plasmakonzentration und dem QTc-Intervall bzw. der kardialen Repolarisation.³

Ob sich Trifluridin/Tipiracil als kardial verträgliche Alternative eignet, gilt es weiter abzuklären. Der Wirkmechanismus zeigt allerdings wesentliche Unterschiede im Vergleich zu 5-FU.¹ Nach Aufnahme in die Tumorzellen wird Trifluridin durch die Thymidin-Kinase phosphoryliert und nach weiterer Metabolisierung als ein DNA-Substrat direkt in die DNA eingebaut.⁵ Hierdurch greift der Wirkstoff in DNA-Funktionen ein und induziert eine Dysfunktion einschließlich DNA-Strang-Brüchen. 5-FU stört die DNA-Replikation, kann aber die DNA-Stränge meist nicht schädigen, da es rasch durch Uracil-DNA-Glykosylasen ausgeschaltet wird.⁴ Gleichzeitig wird ein deutlich höherer Anteil von Trifluriothymidin in Tumor-DNA nachgewiesen als in der DNA des normalen bzw. kardiovaskulären Gewebes. Somit dürfte eine deutlich gezieltere Wirkung gegeben sein. Trifluridin/Tipiracil wird zudem nicht von der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) katabolisiert, die vorwiegend in der Leber exprimiert wird und mehr als 80 Prozent des 5-FU inaktiviert.¹ Bei Patienten mit DPD-Defizienz, die unter 5-FU schwere bis hin zu lebensbedrohliche gastrointestinale Toxizitäten oder Zytopenien entwickeln können, ist Trifluridin/Tipiracil daher eine mögliche Option.

In Anbetracht der Unterschiede im Wirkmechanismus und der bisherigen klinischen Daten könnte sich Trifluridin/Tipiracil somit auch für Patienten eignen, bei denen eine Herzerkrankung besteht oder kardiale Komplikationen unter 5-FU bzw. Capecitabin auftreten. <

Literatur: 1 Petrelli F et al., *BMC Cancer* 2016; 16: 386; 2 Mayer RJ et al., *N Engl J Med* 2015; 372(20): 1909–19; 3 Bendell C et al., *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 77: 1275–83; 4 Lenz HJ et al., *Cancer Treat Rev* 2015; 41(9): 777–83 5 Fachinformation Lonsurf®, Stand März 2017



OA Priv.-Doz. Dr. Thomas Winder, PhD
Innere Medizin II
Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch

Mit freundlicher Unterstützung von Servier

Conclusio

- Für mCRC-Patienten mit Arrhythmien, myokardialen Infarkten oder Angina-ähnlichen Symptomen unter 5-FU und Capecitabin bedarf es wirksamer Therapiealternativen.
- Nach derzeitigem Wissensstand scheint, laut Studiendaten, die kardiale Verträglichkeit von Trifluridin/Tipiracil aufgrund seines unterschiedlichen Wirkmechanismus, deutlich besser zu sein. Zudem wird es nicht von der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) katabolisiert.
- Es ist daher aus meiner Sicht zukünftig sinnvoll zu prüfen, ob sich Trifluridin/Tipiracil für Patienten eignet, bei denen ein erhöhtes kardiales Risiko besteht oder eine DPD Mutation vorliegt.