

# Fosfluridine – ein Prodrug-Konzept zur systemischen Therapie von Hauttumoren

*Prof. Dr. med. Eggert Stockfleth  
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
Charité Universitätsmedizin, Berlin*

Aktinische Keratose (AK) ist das in situ am häufigsten auftretende Karzinom im Menschen (1). Daten aus Großbritannien weisen darauf hin, dass bei mindestens 19 % der über 60-jährigen mindestens eine Aktinische Keratose entdeckt wurde (2). Es wurde berechnet, dass die Wahrscheinlichkeit der Bildung eines Plattenepithel-zell-karzinoms (SCC = squamous cell carcinoma) in einem Zeitraum von 10 Jahren bei einem Patient mit einem Durchschnitt von 7,7 Aktinischen Keratosen etwa bei 10 % liegt (3).

Foot et al. (4) haben festgestellt, dass unter 918 Erwachsenen mit zehn oder mehr klinisch relevanten Aktinischen Keratosen 129 (= 14 %) innerhalb von fünf Jahren ein erstes Plattenepithelzellkarzinom entwickelten. Dies deutet sogar auf ein noch höheres Risiko hin. Die Daten zeigen, dass eine höhere Anzahl von Aktinischen Keratosen mit einem erhöhten Risiko für ein Plattenepithelzellkarzinom einhergeht. Eine weitere Methode, den Verlauf der Aktinischen Keratose zu beschreiben, ist die histologische Einstufung nach Roewert-Huber et al. (Wertebereich: AK1-AK3) (5).

Fasst man diese Informationen zusammen, kommt man zu der Schlussfolgerung, dass Patienten mit mindestens 10 Aktinischen Keratosen, von denen die am häufigsten fortgeschrittenen Läsionen als AK II oder III eingestuft sind, einem erhöhtem Risiko der Bildung eines Plattenepithelzellkarzinoms ausgesetzt sind.

Fosfluridine Tidoxil ist eine neue, oral verfügbare, wachstumshemmende Substanz, die auf 5-Fluorouridine Monophosphat, dem aktiven Metaboliten von 5-Fluorouracil, basiert und darüber hinaus mit einer Lipid-Einheit verbunden ist. Als Folge der Lipidverbindung sind folgende Eigenschaften festgestellt worden, die Fosfluridine Tidoxil eindeutig von 5-FU abgrenzen: Der einzigartige Mechanismus der Aktivierung an der Zielzelle; fast keine Ausbreitung in das Knochenmark; die Erhöhung der Halbwertszeit von 20 Minuten (5-FU) auf 24 h (Fosfluridine Tidoxil); das verbesserte Sicherheitsprofil.

Auf Grund des guten Sicherheitsprofils und der wachstumshemmenden Eigenschaften wurde Fosfluridine Tidoxil an Patienten mit schwerer Aktinischer Keratose untersucht. Schwere Aktinische Keratose wurde durch mindestens 10 Läsionen definiert, von denen die fortgeschrittensten nach Roewert-Huber et al. (5) bei AK II oder III lagen. Das Studiendesign von HDP 605 bestand aus zwei aufeinander folgenden Phasen. Im ersten Teil wurde Placebo mit 50 mg und 100 mg Fosfluridine an 46 Patienten mit schwerer Aktinischen Keratose verglichen. Zusätzlich wurde aus Sicherheitsgründen eine entblindete Interim-Analyse durchgeführt. Im zweiten Teil erhielten 41 Patienten 150 mg Fosfluridine Tidoxil oder Placebo<sup>2</sup>. Der Nachbehandlungszeitraum wurde im zweiten Teil von einem auf vier Monate verlängert.



Insgesamt wurden 87 Patienten eingeschlossen. Der Median der Ausgangsläsionen aus den fünf Gruppen lag zwischen 21 und 32 bei einem Wertebereich von 10 bis 65 Läsionen. Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse zur partiellen Eliminierung der Läsionen bei Gabe von 150 mg Fosfluridine Tidoxil. Bei Gabe von 50 mg und 100 mg konnten keine Verbesserungen beobachtet werden.

|                                     | 150 mg (n = 19) | Placebo <sup>2</sup> (n = 22) |
|-------------------------------------|-----------------|-------------------------------|
| partielle Eliminierung der Läsionen | 26 % (p < 0.05) | 0 %                           |
| Verbesserung gesamt                 | 5 % (n. s.)     | 0 %                           |
| n. s. = nicht signifikant           |                 |                               |

Des Weiteren verbesserte sich der histologisch ermittelte Schweregrad der Aktinischen Keratose bei Gabe von 150 mg Fosfluridine Tidoxil signifikant. Als einzig relevante Nebenwirkung wurden Fälle von Diarrhöe berichtet (s. folgende Tabelle):

| 50 mg (n = 19) | 100 mg (n = 18) | Placebo <sup>1</sup> (n = 9) | 150 mg (n = 19) | Placebo <sup>2</sup> (n = 22) |
|----------------|-----------------|------------------------------|-----------------|-------------------------------|
| 26 %           | 22 %            | 0 %                          | 68 %            | 18 %                          |

In der 150 mg Fosfluridine Tidoxil Gruppe wurden 85 % aller Diarrhöen als CTC I eingestuft. Die übrigen Fälle wurden als CTC II klassifiziert, was auf einen leichten Schweregrad der meisten Diarrhöen hinweist. Darüber hinaus wurden nur leichte Nebenwirkungen beobachtet. Ein Patient (150 mg) wies einen vorübergehenden Hämoglobinabfall sowie eine leichte reversible Neutropenie auf. Es gab keine Hinweise auf arzneilich bedingte Leber- oder Nierenschädigung. Es wurde weder von Stomatitis noch von Hand-Foot-Syndromen, typisch für Fluoropyrimidine, berichtet.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Fosfluridine ein wirksames und gut verträgliches Arzneimittel bei Patienten mit schwerer Aktinischer Keratose darstellt.

### Referenzen

- (1) Stockfleth E, Kerl H.: Guidelines for the management of actinic keratoses. Eur J Dermatol 16[6], 599-606, 2006
- (2) de BD, McGregor JM, Hughes BR.: Guidelines for the management of actinic keratoses. Br J Dermatol 156[2], 222-230, 2007
- (3) Dodson JM, DeSpain J, Hewett JE, Clark DP: Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective. Arch Dermatol 127[7], 1029-1031, 1991
- (4) Foote JA, Harris RB, Giuliano AR, Roe DJ, Moon TE, Cartmel B et al.: Predictors for cutaneous basal- and squamous-cell carcinoma among actinically damaged adults. Int J Cancer 95[1], 7-11, 20-1-2001
- (5) Rowert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, Ulrich C, Eberle J, Kerl H et al.: Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. Br J Dermatol, 2007 May;156 Suppl 3:8-12

