

Faktenblatt: Artemisia

Januar 2019

Methode/ Substanz

Artemisia annua (der Einjährige Beifuß) gehört zu den Korbblütlern und wächst als Wildpflanze in Eurasien. Es wird dort als pflanzliches Mittel gegen Malaria eingesetzt. Der wesentliche Inhaltsstoffe ist Artemisinin. Artesunate ist ein halbsynthetischer Abkömmling von Arteminin mit einer Endoperoxid-Brücke, welche mit Eisen reagiert und hierdurch freie Radikale bildet.

Diese Radikalbildung führt vermutlich auch zur Zerstörung von Plasmodien.

Da bekannt wurde, dass eine Reihe von chinesischen Studien, die als randomisiert publiziert wurden, nicht randomisiert nach wissenschaftlichem Standard waren, werden für die Auswertung sämtliche Publikationen aus China und Reviews, die diese einschließen, nicht berücksichtigt. Gleichermaßen werden Publikationen nicht bewertet, die als Kontrollgruppe einen Null-Arm eingeschlossen haben.

Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf der Tumorerkrankung

2 Patienten mit metastasierendem Melanom der Uvea erhielten Artesunate in Kombination mit einer Standardchemotherapie. Zusätzlich Toxizitäten werden nicht beschrieben. Ein Patient erreichte nach Hinzufügen von Artesunat zu Fotemustin bei Progress unter alleiniger Fotemustingabe ein zeitweises Ansprechen. Der 2. Patient erreichte eine Stabilisierung der Erkrankung nach Hinzufügen von Artesunat zu Dacarbacin mit einer objektivierbaren Zurückbildung von Milz- und Lungenmetastasen. Der Patient ist nach 47 Monaten nach Angaben der Autoren nicht verstorben. (Berger 2005¹).

10 Patientinnen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom erhielten Dihydroartemisin in Afrika. Die Autoren berichten, dass innerhalb von 7 Tagen Schmerzen und vaginärer Ausfluss verschwanden, dies wird als klinische Remission beschrieben. Im CT fand sich jedoch keine Tumorrückbildung. Zwei Patientinnen verstarben im Nierenversagen (Jansen2011²).

Zehn Patientinnen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom erhielten Dihydroartemisin in Afrika. Die Autoren berichten, dass innerhalb von 7 Tagen Schmerzen und vaginärer Ausfluss verschwanden, dies wird als klinische Remission beschrieben. Im CT fand sich jedoch keine Tumorrückbildung. Zwei Patientinnen verstarben im Nierenversagen (Jansen2011²).

In einer monozentrischen randomisierten, doppelblind plazebokontrollierten Studie erhielten 23 Patienten vor geplanter Operation eines histologisch gesicherten kolorektalen Karzinoms über 14 Tage oral Artesunate (200 mg) oder Plazebo. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Tumorzellen in Apoptose sowie der immunohistochemische Nachweis von Markern wie VEGF, EGFR, c-MYC, CD31, Ki67 und p53 und das klinische Ansprechen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Im Follow up über 42 Monate entwickelte 1 Patient nach Artesunate und 6 Patienten nach Plazebo ein Rezidiv. Dieser Unterschied war auch nicht signifikant (Krishna 2015³)

Wirksamkeit als supportive Therapie

Untersuchungen zur Therapie von Nebenwirkungen der Tumorthherapie mit Artemisinin wurden bisher nicht publiziert.

Interaktionen

Artemisin induziert eine Resistenz gegenüber Doxorubicin in Kolonkarzinomzellen durch Aktivierung von HIF-1alpha und P-Glycoprotein. (Riganti 2009)⁴

Artemisia erhöht die Säureproduktion im Magen und kann dadurch die Wirkung von Antazida, Protonenpumpenblockern und Histaminrezeptor-antagonisten vermindern. Der Serumspiegel von Antiepileptika kann vermindert werden (Skyles 2004)⁵

Unerwünschte Wirkungen

Tierexperimente zeigen zum Teil erhebliche Toxizität. Die Autoren eines Reviews postulieren, dass nicht kurzzeitige hohe Konzentrationen, sondern die langfristige Anwendung Toxizität auslöst. Die orale Applikation führt zu einem raschen Abfall des Spiegels, während die i.m. Gabe zu einem verzögerten Abbau führt und vermutlich für die Toxizität der Tierexperimente verantwortlich ist. (Efferth 2010)⁶

Artemisinin führt zur Störung der Entwicklung von Embryonen im Tierversuch. (Boareto 2008)⁷

In klinischen Anwendungen kann Artemisia zu abdominellen Schmerzen, Brachycardien, Diarrhoen, Übelkeit und Erbrechen, vermindertem Appetit, grippeähnlichen Symptomen, Fieber und einer Abnahme der Retikulozyten führen.

In einer Phase 1 Studie entwickelten von 23 Patientinnen 4 Hörstörungen, 4 berichteten über vestibulären Schwindel, davon wurde ein Fall als SAE eingestuft, war aber reversibel (König 2016⁸).

In der oben dargestellten Studie mit 10 Patientinnen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom verstarben 2 Patientinnen im Nierenversagen (Jansen2011²).

Ein Patient mit Glioblastoma multiforme (GBM) nahm bei langsamer Tumorprogression nach Radiochemotherapie unter Temozolomid Artesunate und eine Mischung Chinesischer Heilkräuter (*Coptis chinensis*, *Siegesbeckia orientalis*, *Artemisia scoparia*, *Dictamnus dasycarpus*). Der klinische Status verschlechterte sich und die Leberenzyme stiegen an. Die Werte normalisierten sich nach Absetzen von Artesunate und der Heilkräuter. Mögliche andere Ursachen für die Hepatotoxizität sind das chemotherapeutikum, Valproinsäure oder Levetiracetam oder die Heilkräuter (Efferth 2017⁹).

In einer Phase 1 Studie erhielten 23 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom 100, 150 oder 200 mg Artesunate täglich oral zur onkologischen Therapie über 4 Wochen, das Monitoring lief bis zum Ende der 8. Woche nach

Abschluss der Therapie. Drei Patientinnen entwickelten 6 dosislimitierende Nebenwirkungen (Leukopenie, Neutropenie, Anämie, Asthenie,) (von Hangens 2017¹⁰).

Von den 23 oben beschriebenen Patienten vor geplanter Operation eines histologisch gesicherten kolorektalen Karzinoms entwickelten 2 eine Hämatotoxizität mit Anaämie und Neutropenie Grad 3 (Krishna 2015³)

Kontraindikationen

Nicht bekannt.

Fazit

Klinische Daten zur Wirksamkeit von Artesimin oder Artesunate bei Krebs fehlen. Die Substanzen haben ein unklares toxisches Potential, gesicherte Daten zu einer längeren Anwendung fehlen. Hämatotoxizität und Ototoxizität, evtl. aber auch eine Hepatotoxizität müssen bedacht werden.

Literatur

1. Berger TG, Dieckmann D, Efferth T, et al. Artesunate in the treatment of metastatic uveal melanoma--first experiences. *Oncology reports*. Dec 2005;14(6):1599-1603.
2. Jansen FH, Adoubi I, J CK, et al. First study of oral Artenimol-R in advanced cervical cancer: clinical benefit, tolerability and tumor markers. *Anticancer research*. Dec 2011;31(12):4417-4422.
3. Krishna S, Ganapathi S, Ster IC, et al. A Randomised, Double Blind, Placebo-Controlled Pilot Study of Oral Artesunate Therapy for Colorectal Cancer. *EBioMedicine*. Jan 2015;2(1):82-90.
4. Riganti C, Doublier S, Viarisio D, et al. Artemisinin induces doxorubicin resistance in human colon cancer cells via calcium-dependent activation of HIF-1alpha and P-glycoprotein overexpression. *British journal of pharmacology*. Apr 2009;156(7):1054-1066.
5. Skyles AJ, Sweet BV. Alternative therapies. Wormwood. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. Feb 01 2004;61(3):239-242.
6. Efferth T, Kaina B. Toxicity of the antimalarial artemisinin and its derivatives. *Critical reviews in toxicology*. May 2010;40(5):405-421.
7. Boareto AC, Muller JC, Bufalo AC, et al. Toxicity of artemisinin [Artemisia annua L.] in two different periods of pregnancy in Wistar rats. *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)*. Feb 2008;25(2):239-246.

8. König M, von Hagens C, Hoth S, et al. Investigation of ototoxicity of artesunate as add-on therapy in patients with metastatic or locally advanced breast cancer: new audiological results from a prospective, open, uncontrolled, monocentric phase I study. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. Feb 2016;77(2):413-427.
9. Efferth T, Schottler U, Krishna S, Schmiedek P, Wenz F, Giordano FA. Hepatotoxicity by combination treatment of temozolomide, artesunate and Chinese herbs in a glioblastoma multiforme patient: case report review of the literature. *Archives of toxicology*. Apr 2017;91(4):1833-1846.
10. von Hagens C, Walter-Sack I, Goeckenjan M, et al. Prospective open uncontrolled phase I study to define a well-tolerated dose of oral artesunate as add-on therapy in patients with metastatic breast cancer (ARTIC M33/2). *Breast cancer research and treatment*. Jul 2017;164(2):359-369.

Die Faktenblätter sind nach Kriterien der Evidenzbasierten Medizin erstellt. Angaben beziehen sich auf klinische Daten, in ausgewählten Fällen werden präklinische Daten zur Evaluation von Risiken verwendet. Um die Informationen kurz zu präsentieren, wurde auf eine abgestufte Evidenz zurückgegriffen. Im Falle, dass systematische Reviews vorliegen, sind deren Ergebnisse dargestellt, ggf. ergänzt um Ergebnisse aktueller klinischer Studien. Bei den klinischen Studien wurden bis auf wenige Ausnahmen nur kontrollierte Studien berücksichtigt. Die Recherche erfolgte systematisch in Medline ohne Begrenzung des Publikationsjahres mit einer Einschränkung auf Publikationen in Deutsch und Englisch.