

Rezepturen

Artesunat 250

54,90 €*^{*}

Artikelnummer: 08165552 | **Inhalt:** 3,2 ml | **verschreibungspflichtig**

Darreichungsform: Infusionskonzentrat zur i.v. Infusion nach Lösung in 100 ml Natriumhydrogencarbonat 8,4 % und anschließender Verdünnung in 500 ml NaCl 0,9%. Über 90-120 Minuten infundieren

Hinweis: vor Licht geschützt 2 – 8°C | **Bestandteile:** Artesunat 250 mg, Ethanol | **Haltbarkeit:** 6 Monate

Artesunat 500

99,90 €*^{*}

Artikelnummer: 08165553 | **Inhalt:** 6,4 ml | **verschreibungspflichtig**

Darreichungsform: Infusionskonzentrat zur i.v. Infusion nach Lösung in 100 ml Natriumhydrogencarbonat 8,4% und anschließender Verdünnung in 500 ml NaCl 0,9%. Über 90-120 Minuten infundieren

Hinweis: vor Licht geschützt 2 – 8°C | **Bestandteile:** Artesunat 500 mg, Ethanol | **Haltbarkeit:** 6 Monate

Sie benötigen kein gesondertes Infusionsbesteck und müssen vorab kein Cortison verabreichen. Behältnis zur keimarmen Entnahme als Einmaldosis durch einen Therapeuten. Anwendung nach Verdünnung in steriler isotoner Kochsalzlösung. Zum unmittelbaren Verbrauch bestimmt.

Rezepturen mit Ethanol nicht anwenden bei:

- Alkoholabusus, Leberinsuffizienz
- bei Kindern, Schwangeren und während der Stillzeit
- bekannten Unverträglichkeiten gegenüber einem der Bestandteile
- CAVE: Ethanol kann Epilepsie, sowie Diabetes mellitus verschlimmern und die Verkehrstüchtigkeit negativ beeinflussen. Ethanol verstärkt die Wirkung von Beruhigungsmitteln, Antihistaminika oder Antiepileptika

Dosierung (nach bisherigen therapeutischen Erfahrungen, Indikationsstellung und weiterer Therapie):

1-2x/Woche bei 10 Anwendungen/Behandlungszyklus, nach Bedarf wiederholen

Bestellmöglichkeiten

Viktoria Apotheke Saarbrücken | VERSAND | Bahnhofstr. 95-97 | 66111 Saarbrücken

- **Online-Bestellung:** www.internet-apotheke.de
- **E-Mail-Bestellung:** bestellung@internet-apotheke.de
- **Fax-Bestellung:** +49 (0) 681 – 91 00 55 029

*Alle Preise verstehen sich inkl. MwSt. und ggf. zzgl. Versand. Bitte senden Sie bei Rezepturen Ihre Originalrezepte ein. Weitere Informationen sind den Allgemeinen Geschäftsbedingungen unter www.internet-apotheke.de zu entnehmen. Bitte beachten Sie, dass eine Registrierung für den Therapeutenbereich notwendig ist.

ARTESUNAT



KURZ -
INFORMATION

www.internet-apotheke.de



Viktoria Apotheke
Dr. Fritz Trennheuser

Artesunat

Das natürlich im Einjährigen Beifuß *Artemisia annua* vorkommende Artemisinin wurde Überlieferungen nach schon vor tausenden Jahren in der traditionellen chinesischen Medizin zur Fiebersenkung, später klinisch identifiziert als Malaria, eingesetzt. Diese, von Plasmodium Parasiten ausgelöste *Malaria tropica*, wurde 1972 erfolgreich in klinischen Studien durch den Einsatz von Artemisinin behandelt [1,2].

Wenig später zeigte das halbsynthetische Derivat Artesunat einen besseren Effekt bei minimalen Nebenwirkungen [3]. 2015 wurde die Entdeckerin Dr. Youyou Tu mit dem Medizin-nobelpreis ausgezeichnet [4].

In unseren Rezepturen verwenden wir ausschließlich reines Artesunat, gewonnen aus einer natürlichen Artemisininquelle.

Einsatzgebiete

Neben der prophylaktischen und kurativen Therapie [5,6] gegen multiresistente Stämme von *Plasmodium falciparum* rückt Artemisinin und seine Derivate immer weiter in den Fokus der komplementären Therapie bei Krebserkrankungen.

Im Zentrum seiner anti-tumoralen Wirkung steht die Fähigkeit, selektiv das Tumorzellwachstum und den Tumorzellzyklus zu hemmen. Zusammen mit anderen Polyphenolen wie Curcumin und Resveratrol gelten Artemisinin-derivate als vielversprechende Ansätze, das Spektrum an Therapiemöglichkeiten bei Krebserkrankungen zu erweitern.

Darüber hinaus zeigte Artemisinin und seine Derivate in einer Überblickstudie erweiterte anti-parasitäre (z.B. gegenüber *Toxoplasma gondii*) und anti-virale (z.B. Ebstein-Barr- und Herpes-Viren) Eigenschaften [7].

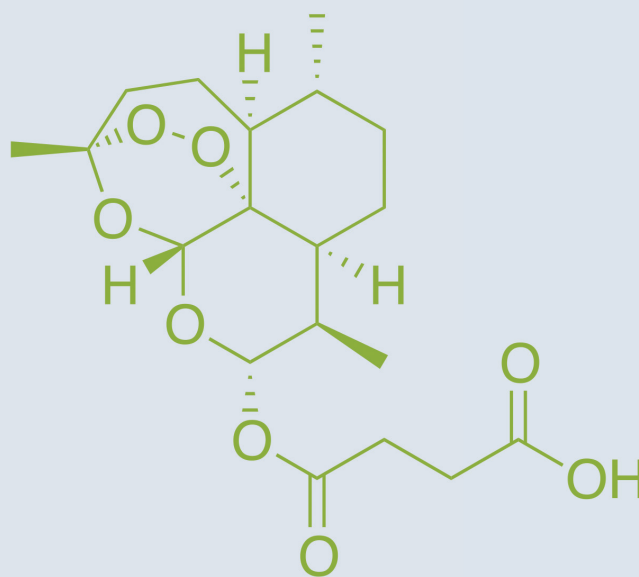
Wirkungsweise

Der anti-kanzerogene Effekt von Artemisinin und seinen Derivaten ist auf die Fähigkeit zurückzuführen, das Tumorwachstum, dessen Zellzyklus und Proliferationswege selektiv zu stören [8]. Dieser Mechanismus lässt sich auf die speziellen Eigenschaften der Tumorzellen, wie einen gesteigerten Metabolismus, eine erhöhte Durchblutung und somit erhöhte Eisen- und Transferrin-Werte, zurückführen. Artemisinin-derivate können zusätzlich zu ihrer guten Verträglichkeit auch anti-neoplastisch wirken.

Die anti-kanzerogene Wirkung gründet auf der strukturellen Endoperoxid-Brücke, welche mit Häm-Gruppen oder intrazellulärem Eisen zytotoxische Radikale bilden kann. Diese Radikale führen in ersten Linie zu einem Zellzyklusarrest und stören Proliferationswege [9-11].

Die spezifische Wirkung gegen Krebszellen ist auf deren verstärkten Bedarf an Eisen, deren erhöhtem Metabolismus und deren gesteigerte Anzahl an Transferrin-Rezeptoren im Vergleich zu normalen Zellen zurückzuführen [12, 13-16].

Des Weiteren war Artemisinin und dessen Derivate in der Lage, verschiedene zelluläre Signalwege zu induzieren, die zur Apoptose bzw. Nekrose in gastritischen und ösophagealen Tumorzelllinien führten [18,18-20, 21]. Weiterhin zeigten Artemisinin-derivate eine Senkung der Metastasierungsgefahr durch die Erhöhung der Zelladhäsion [22].



Artesunat in der Krebstherapie

Die anti-neoplastischen Eigenschaften von Artemisinin und seinen Derivaten machen diese zu einem wertvollen Bestandteil der komplementären Krebstherapie. Das National Cancer Institute in den USA testete Artesunat hinsichtlich seiner anti-kanzerogenen Aktivität an 55 der bekanntesten Krebszelllinien. In dieser Studie [23] zeigten Brust-, Prostata-, Ovar-, Kolon-, Niere-, ZNS- und Melanomzellen eine erhöhte

Sensitivität gegenüber Artesunat. Weitere Studien beschrieben eine spezifische Sensitivität gegenüber diffusen groß-zelligen B-Zell-Lymphomzellen [24,25]. In klinischen Studien am Patienten mit Krebserkrankungen im Brust-, Gebärmutterhals-, Leber- und Lungenbereich zeigten sich Tumorreduktionen bis zu 70%, eine kurzzeitige Lebenszeitverlängerungen bis hin zur Remission [26-28].

Artesunat als synergistische und sensitivierende Therapiekomponente

Artemisinininderivate zeigten auch synergistische Effekte mit Chemotherapeutika. In einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin bei Pankreaskarzinom kam es in vitro und in vivo zu einer 4-fach erhöhten Wachstumshemmung, wobei auch die Apoptoserate gegenüber der Monotherapie mit Gemcitabin verdoppelt war [29]. In einer weiteren Studie wurde eine erhöhte Inhibition der Metastasierung und dem Krebszellwachstum in murinen Lewis-Lungenkarzinom-Zelllinien in Kombination mit Cyclophosphamid gegenüber der Monotherapie beschrieben [30].

Charakteristisch für Krebszellen sind oft entwickelte Resistenzen gegenüber Chemotherapeutika. Eine Kombination aus Artesunat mit Doxorubicin und Pirarubicin zeigte eine verstärkte Zytotoxizität in K562/ADR Leukämie und GLC4/ADR Lungenkarzinomzellen [31]. Auch in der Kombination mit Cisplatin bei Ovarkarzinom wurde eine Sensitivierung beobachtet [32]. Selbst unabhängig vom p53-Status war Artemisinin in der Lage, in Leberzellkarzinomzellen eine starke Sensitivierung gegenüber Gemcitabin hervorzurufen [33].

QUELLEN

- Guo, Z. Artemisinin anti-malarial drugs in China. *Acta Pharmacol. Sin.* 2016, 6, 115–124
- Tu, Y. Artemisinin-A Gift from Traditional Chinese Medicine to the World (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int.* 2016, 55, 10210–10226.
- Chen, P.Q.; Li, G.Q.; Guo, X.B.; He, K.R.; Fu, Y.X.; Fu, L.C.; Song, Y.Z. The infectivity of gametocytes of *Plasmodium falciparum* from patients treated with artemisinin. *Chin. Med. J.* 1994, 107, 709–711.
- Nobelprize.org. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2015. Nobel Media AB 2014. Available online: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2015/
- Terkuile, F.; White, N.J.; Holloway, P.; Pasvol, G.; Krishna, S. *Plasmodium falciparum*: In Vitro studies of the pharmacodynamic properties of drugs used for the treatment of severe malaria. *Exp. Parasitol.* 1993, 76, 85–95.
- Chen, P.Q.; Li, G.Q.; Guo, X.B.; He, K.R.; Fu, Y.X.; Fu, L.C.; Song, Y.Z. The infectivity of gametocytes of *Plasmodium falciparum* from patients treated with artemisinin. *Chin. Med. J.* 1994, 107, 709–711.
- Zuo S, Li Q, Liu X, Feng H, Chen Y; The Potential Therapeutic Effects of Artesunate on Stroke and Other Central Nervous System Diseases; *Biomed Res Int.* 2016;2016:1489050. doi: 10.1155/2016/1489050. Epub 2016 Dec 27. Review
- Crespo-Ortiz, M.P.; Wei, M.Q. Antitumor activity of artemisinin and its derivatives: From a well-known antimalarial agent to a potential anticancer drug. *J. Biomed. Biotechnol.* 2012, 247597.
- Olliaro, P.L.; Haynes, R.K.; Meunier, B.; Yuthavong, Y. Possible modes of action of the artemisinin-type compounds. *Trends Parasitol.* 2001, 17, 122–126.
- Meshnick, S.R.; Thomas, A.; Ranz, A.; Xu, C.M.; Pan, H.Z. Artemisinin (qinghaosu): The role of intracellular heme in its mechanism of antimalarial action. *Mol. Biochem. Parasitol.* 1991, 49, 181–189.
- Zhang, S.; Gerhard, G.S. Heme activates artemisinin more efficiently than heme, inorganic iron, or hemoglobin. *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16, 7853–7861.
- Lai, H.C.; Singh, N.P.; Sasaki, T. Development of artemisinin compounds for cancer treatment. *Investig. New Drugs* 2013, 31, 230–246.
- Reizenstein, P. Iron, free radicals and cancer. *Med. Oncol. Tumor Pharmacother.* 1991, 8, 229–233.
- Lui, G.Y.L.; Kovacevic, Z.; Richardson, V.; Merlot, A.M.; Kalinowski, D.S.; Richardson, D.R. Targeting cancer cells by binding iron: Dissecting cellular signaling pathways. *Oncotarget* 2015, 6, 18748–18779.
- Ward, P.S.; Thompson, C.B. Metabolic reprogramming: A cancer hallmark even Warburg did not anticipate. *Cancer Cell.* 2012, 21, 297–308.
- Niitsu, Y.; Kohgo, Y.; Nishisato, T.; Kondo, H.; Kato, J.; Urushizaki, Y.; Urushizaki, I. Transferrin receptors in human cancerous tissues. *Tohoku J. Exp. Med.* 1987, 153, 239–243.
- Hamacher-Brady, A.; Stein, H.A.; Turschner, S.; Toegel, I.; Mora, R.; Jennwein, N.; Efferth, T.; Ellis, R.; Brady, N.R. Artesunate activates mitochondrial apoptosis in breast cancer cells via iron-catalyzed lysosomal reactive oxygen species production. *J. Biol. Chem.* 2011, 286, 6587–6601.
- Nakase, I.; Gallis, B.; Takatani-Nakase, T.; Oh, S.; Lacoste, E.; Singh, N.P.; Goodlett, D.R.; Tanaka, S.; Futaki, S.; Lai, H.; et al. Transferrin receptor-dependent cytotoxicity of artemisinin-transferrin conjugates on prostate cancer cells and induction of apoptosis. *Cancer Lett.* 2009, 274, 290–298.
- Mercer, A.E.; Maggs, J.L.; Sun, X.M.; Cohen, G.M.; Chadwick, J.; O'Neill, P.M.; Park, B.K. Evidence for the involvement of carbon-centered radicals in the induction of apoptotic cell death by artemisinin compounds. *J. Biol. Chem.* 2007, 282, 9372–9382.
- Efferth, T.; Giasi, M.; Merling, A.; Krammer, P.H.; Li-Weber, M. Artesunate induces ROS-mediated apoptosis in doxorubicin-resistant T leukemia cells. *PLoS ONE* 2007, 2, e693.
- Liu, L.; Zuo, L.F.; Zuo, J. Artesunate induces apoptosis and inhibits growth of Eca109 and Ec9706 human esophageal cancer cell lines in vitro and in vivo. *Mol. Med. Rep.* 2015, 12, 1465–1472.
- Weifeng, T.; Feng, S.; Xiangji, L.; Changqing, S.; Zhiqian, Q.; Huazhong, Z.; Peining, Y.; Yong, Y.; Mengchao, W.; Xiaoqing, J.; et al. Artemisinin inhibits in vitro and in vivo invasion and metastasis of human hepatocellular carcinoma cells. *Phytomedicine* 2011, 18, 158–162.
- Efferth, T.; Dunstan, H.; Sauerbrey, A.; Miyachi, H.; Chitambar, C.R. The anti-malarial artesunate is also active against cancer. *Int. J. Oncol.* 2001, 18, 767–773.
- Zhao, X.; Guo, X.; Yue, W.; Wang, J.; Yang, J.; Chen, J. Artemether suppresses cell proliferation and induces apoptosis in diffuse large B cell lymphoma cells. *Exp. Ther. Med.* 2017, 14, 4083–4090.
- Cheng, C.; Wang, T.; Zhiqun, S.; Peng, L.; Mengqing, G.; Hermine, O.; Rousseaux, S.; Khochbin, S.; Mi, J.Q.; Wang, J. Induction of autophagy and autophagy-dependent apoptosis in diffuse large B-cell lymphoma by a new antimalarial artemisinin derivative, SM1044. *Cancer Med.* 2017, 7, 380–396.
- Singh, N.P.; Verma, K.B. Case report of a laryngeal squamous cell carcinoma treated with artesunate. *Arch. Oncol.* 2002, 10, 279–280.
- Zhang, Z.Y.; Yu, S.Q.; Miao, L.Y.; Huang, X.Y.; Zhang, X.P.; Zhu, Y.P.; Xia, X.H.; Li, D.Q. Artesunate combined with vinorelbine plus cisplatin in treatment of advanced non-small cell lung cancer: A randomized controlled trial. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 2008, 6, 134–138.
- Jansen, F.H.; Adoubi, I.; Jansen, N.; JC, K.C.; Cnodder, T.D.E.; Tschulakow, A.; Efferth, T. First study of oral Artemimol-R in advanced cervical cancer: Clinical benefit, tolerability and tumor markers. *Anticancer Res.* 2011, 31, 4417–4422.
- Wang, S.J.; Gao, Y.; Chen, H.; Kong, R.; Jiang, H.C.; Pan, S.H.; Xue, D.B.; Bai, X.W.; Su, B. Dihydroartemisinin inactivates NF- κ B and potentiates the anti-tumor effect of gemcitabine on pancreatic cancer both in vitro and in vivo. *Cancer Lett.* 2010, 293, 99–108.
- Zhou, H.J.; Zhang, J.L.; Li, A.; Wang, Z.; Lou, X.E. Dihydroartemisinin improves the efficiency of chemotherapeutics in lung carcinomas in vivo and inhibits murine Lewis lung carcinoma cell line growth in vitro. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2010, 66, 21–29.
- Reungpatthanaphong, P.; Mankhetkorn, S. Modulation of multidrug resistance by artemisinin, artesunate and dihydroartemisinin in K562/adr and GLC4/adr resistant cell lines. *Biol. Pharm. Bull.* 2002, 25, 1555–1561.
- Wang, B.; Hou, D.; Liu, Q.; Wu, T.; Guo, H.; Zhang, X.; Zou, Y.; Liu, Z.; Liu, J.; Wei, J.; et al. Artesunate sensitizes ovarian cancer cells to cisplatin by downregulating RAD51. *Cancer Biol. Ther.* 2015, 16, 1548–1556.
- Hou, J.; Wang, D.; Zhang, R.; Wang, H. Experimental therapy of hepatoma with artemisinin and its derivatives: In Vitro and in vivo activity, chemosensitization, and mechanisms of action. *Clin. Cancer Res.* 2008, 14, 5519–5530.