

Miriam König
Dr.med.

Untersuchung der Ototoxizität von oralem Artesunate als Add-on Therapie bei Patientin-nen mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom – Statistische Auswertung der audiologischen und vestibulären Untersuchungen der prospektiven, offenen, unkontrollierten, monozentrischen Phase I Studie ARTIC M33/2

Fach/Einrichtung: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde/ Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik
Heidelberg
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Serkan Sertel

Artesunate wird seit langer Zeit in der Behandlung von *Plasmodium falciparum* Malaria eingesetzt. Die Entdeckung dieser wirksamen Therapie gegen Malaria führte sogar zur Verleihung des Medizin-Nobel-preises für Youyou Tu im Jahre 2015. Bisher wurden Artesunate und seine Derivate als relativ sicher und gut verträglich eingeschätzt. Einige *in vitro* Tests zeigten über die Antimalaria-Therapie hinaus vielversprechende antikanzerogene Wirkungen von Artesunate. Dieselben inhibierenden Effekte auf Tumor Zellen konnten auch in einigen *in vivo* Studien an Tieren nachgewiesen werden und wurden ebenso in einzelnen Fallberichten beschrieben, in denen menschliche Patienten mit einem Artemisinin-Derivat behandelt worden waren. Im Zuge des potentiell häufigeren Einsatzes von Artemisinin-Derivaten außerhalb der Malaria-Behandlung wurden jedoch auch Bedenken bezüglich der Sicherheit für einzelne Organ-systeme geäußert. Insbesondere negative Effekte auf Gehör und Nervensystem wurden beschrieben. Daher war es sinnvoll, in einer prospektiven Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Artesunate als Add-on Therapie bei Patientinnen mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom umfassende audiologische Untersuchungen vorzunehmen.

In dieser Phase I Studie sollte diejenige tägliche Dosis von Artesunate bestimmt werden, welche in der Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom als vierwöchige Add-on Therapie verträglich und tolerabel ist.

23 Patientinnen wurden in die Studie eingeschlossen und wurden in drei unterschiedliche Dosisgruppen eingeteilt. Die drei Gruppen erhielten täglich jeweils 100 mg, 150 mg oder 200 mg Artesunate oral für eine Dauer von vier Wochen als Add-on Therapie zusätzlich zu ihrer fortlaufenden onkologischen Therapie. Zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Artesunate für das Gehör als einem der sekundären Endpunkte wurde eine umfassende audiologische Untersuchung bei jeder Patientin vor Beginn der Einnahme der Prüfmedikation sowie nach vierwöchiger Therapie durchgeführt. Diese Untersuchung umfasste Otoskopie, Tympanometrie, Messung des Stapediusreflex, Tonaudiometrie, transitorisch evozierte otoakustische Emissionen (TEOAE), distorsivproduzierte otoakustische Emissionen (DPOAE) und frühe akustisch evozierte Potentiale (FAEP). Falls innerhalb der vierwöchigen Therapie keine klinisch relevanten unerwünschten Ereignisse auftraten, wurde den Patientinnen eine Teilnahme an einer Extensionsphase zur weiteren Einnahme der Prüfmedikation angeboten. Diese Patientinnen wurden regelmäßig alle drei Monate sowie vier bis acht Wochen nach der letzten Einnahme der Prüfmedikation audiologisch untersucht.

Während der vier Wochen dauernden Add-on Therapie mit Artesunate, traten bei vier der 23 Patientinnen unerwünschte, das Gehör betreffende Ereignisse auf, die möglicherweise in Zusammenhang mit der Einnahme der Prüfmedikation standen – zwei Patientinnen hatten einen Tinnitus und zwei weitere einen subklinischen Hörverlust. Eine andere Patientin hatte während der Extensionsphase nach elf Monaten einen temporären Hörverlust. Allerdings wurde keines dieser UEs als Grad 3 oder höher klassifiziert und erforderte somit keine Unterbrechung der Therapie.

Während der ersten vier Wochen der Therapie mit Artesunate, trat bei vier Patientinnen Schwindel auf, welcher als unerwünschtes Ereignis des vestibulären Systems interpretiert wurde. Bei einer dieser Patientinnen wurde der Schwindel als unerwünschtes Ereignis Grad 3 und somit als schweres unerwünschtes Ereignis klassifiziert, welches jedoch ohne Folgeschäden ausheilte. Auch der neu aufgetretene Schwindel der anderen drei Patientinnen verschwand ohne weitere negative gesundheitliche Auswirkungen und dasselbe wurde bei zwei Teilnehmerinnen der Extensionsphase beobachtet, welche nach zwei und zehn Monaten über temporären Schwindel klagten.

Weder die Ergebnisse der audiologischen Untersuchungen nach vierwöchiger Therapie mit Artesunate, noch diejenigen während der Extensionsphase zeigten dosislimitierende Ototoxizität. Andererseits wurde während der Studie ein Fall von temporärem dosislimitierendem Schwindel beobachtet, zwei Fälle von fortwährendem subklinischem Hörverlust sowie ein fortbestehender Tinnitus. Daher sollten in zukünftigen klinischen Studien unbedingt regelmäßige audiologische Untersuchungen und eine Dokumentation subjektiver Beschwerden durchgeführt werden, insbesondere bei längerem Einsatz von Artesunate in höheren Dosen bis zu 200 mg.