

Arsentrioxid - klassisches „Gift“ und modernes Arzneimittel

Annika Ostermann*, Ralf Stahlmann

Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin

(*Studierende im Masterstudiengang Toxikologie)

Arsen gilt als ein typisches und klassisches „Mordgift“, wie zum Beispiel aus dem Titel eines Filmklassikers aus den 1940er Jahren hervorgeht („*Arsen und Spitzenhäubchen*“). Weniger bekannt ist seine Verwendung als Arzneimittel. Vor etwa 10 Jahren wurde Arsentrioxid zur Behandlung von Patienten mit rezidivierender bzw. refraktärer akuter Promyelozytenleukämie (APL) zugelassen. Es ist in Deutschland unter dem Namen Trisenox[®] im Handel. Onkologen der Johns Hopkins University School of Medicine beschreiben in einer aktuellen Übersichtsarbeit die Möglichkeiten und Risiken einer Therapie dieser und anderer Erkrankungen mit Arsentrioxid.¹

Pharmakodynamik

Wirkmechanismen von Arsentrioxid basieren überwiegend auf der Reaktion des trivalenten Arsens mit Thiolgruppen von Proteinen. Im Laufe dieser Reaktion bilden sich unter Freisetzung von Wasser Arsen-Schwefel-Bindungen aus. Besonders hohe Affinität weisen hierbei Proteine mit einem hohen Anteil an benachbarten Cysteinen, d. h. vicinalen Thiolgruppen auf.

Die zellulären Zielstrukturen hingegen sind vielfältig: Arsentrioxid führt zum Einen zur Degradation von PML-RAR α . Dieses Fusionsprotein blockiert in Tumorzellen die Expression von Genen, deren Produkte für den Prozess der Zelldifferenzierung von Bedeutung sind. Zum Anderen senkt es das mitochondriale Membranpotential über spezifische Zielmoleküle (u. a. Bcl-2 und PTPC). Diese Senkung hat die Freisetzung von Cytochrom C und damit die Aktivierung des Caspase-Signalwegs zur Folge, der in der Apoptoseeinleitung endet. Des Weiteren erhöht Arsentrioxid die Menge an reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) in der Zelle. Dies geschieht

einerseits über erhöhte Freisetzung aus den Mitochondrien, andererseits über die Hemmung der Glutathion-Peroxidase, welche ROS abbaut. ROS können DNA, RNA oder Proteine schädigen und führen zu verstärkter Lipidperoxidation. Zuletzt inhibiert Arsentrioxid die I κ B Kinase (IKK), die über Phosphorylierung die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF κ B bewirkt. Dies würde zur Translokation des Proteins in den Zellkern und damit zur verstärkten Transkription führen.

Die Wirkung von Arsentrioxid in der Zelle ist abhängig von Zelltyp – APL-Zellen reagieren zum Beispiel besonders sensitiv – und von der Dauer der Exposition. Generell gilt für die Therapie der APL, dass geringe Konzentrationen (<0,05 μ M) die Differenzierung der Zellen und hohe Konzentrationen (0,05-0,2 μ M) Apoptose induzieren.

Pharmakokinetik

Arsentrioxid weist ein hohes Verteilungsvolumen von 55,9 L/kg und eine nennenswerte Eliminationshalbwertszeit von 17 h auf. Überdies werden 60 % des täglich aufgenommen Arsens in anorganischer oder methylierter Form renal ausgeschieden.

Nebenwirkungen

Die Toxizität von Arsen ist allseits bekannt; anorganisches Arsen ist sogar ein Humankarzinogen. Dahingegen ist es bemerkenswert, dass solch geringe Dosen, wie sie in der Krebstherapie eingesetzt werden, generell gut verträglich sind. Es zeigen sich allgemeine Symptome wie gastrointestinale Beschwerden, Müdigkeit, Kopfschmerz oder Dyspnoe. Auch lässt sich eine geringe Induktion der Leberenzyme beobachten. Schwerwiegende Toxizität kann in Form vom APL-Differenzierungssyndrom und von elektrokardiografischen Abnormalitäten (verlängerte QT-Zeit und AV-Block) auftreten. Es gibt bisher jedoch keinen Hinweis auf Langzeittoxizität.

Arsentrioxid zur Behandlung rezidivierender akuter Promyelozytenleukämie

Für die Therapie neu diagnostizierter APL ist zur Zeit eine Kombinationstherapie mit ATRA (all-*trans*-retinoid acid) und Anthracyclinen Standard. Diese Behandlungsform zeichnet sich durch hohe Responderaten und Überlebenszeiten aus. Ein Nachteil dieser Behandlung ist jedoch die starke Rückfallquote und eine

anschließende Resistenz gegenüber der Retinsäure. Eine zusätzliche Verabreichung von Arsentrioxid während der Induktionsphase vermag einerseits die Rückfallraten zu senken, andererseits wird aber auch eine starke Senkung der Exposition gegenüber den Antibiotika ermöglicht. Eine Kombinationstherapie mit Arsentrioxid erweist sich folglich als eine besser tolerierbare Option für Patienten, die eine konventionelle Chemotherapie schlecht vertragen, wie zum Beispiel ältere Menschen.

Außerdem empfehlen die Autoren aus eben diesen Gründen Arsentrioxid als Medikament in die first-line Konsolidierungstherapie aufzunehmen.

Arsentrioxid zur Behandlung anderer Krankheiten

Für die Behandlung weiterer Krankheiten wie beispielsweise dem multiplen Myelom oder dem myelodysplastischen Syndrom zeigt Arsentrioxid ein geringeres Potential. Trotzdem ist die Wirkung überzeugend. Größte Effektivität zeigt sich hier in Form einer Kombinationstherapie von Arsentrioxid mit anderen Substanzen.

- 1) Emadi, A. und Gore, S.D. Arsenic trioxide - an old drug rediscovered. Blood Rev 2010; (online)