

- ▶ Umfangreiches klinisches Prüfprogramm
- ▶ Antiphlogistischer und analgetischer Effekt bei rheumatoider Arthritis und Arthrose
- ▶ Ulkusrate nicht höher als in der Normalbevölkerung

Mit Celecoxib gegen Entzündung und Schmerz COX-2-Inhibition bei rheumatoider Arthritis und Arthrose

ZB MED

ZUM THEMA

Millionen von Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Arthrose verdanken ihre Schmerzfreiheit der potenten analgetischen und antiinflammatorischen Wirkung klassischer nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAR). Doch viele von ihnen erkaufen diese Beschwerdefreiheit mit gastrointestinalen Nebenwirkungen: Bei rund zwei Dritteln aller Patienten lassen sich endoskopisch Schleimhautläsionen nachweisen, Ulzera finden sich bei 15%. Gefährlich dabei ist: NSAR-Ulzera sind meist asymptomatisch und werden oft (zu) spät offensichtlich.

Die Entwicklung einer neuen NSAR-Generation, die das Entzündungsinduzierte COX-2-Enzym hemmen, kann daher als Durchbruch in der Rheumatherapie gewertet werden: Die proinflammatorischen Prostaglandine werden durch diese COX-2-Inhibitoren supprimiert, die die Magenschleimhaut schützenden Gewebshormone dagegen bleiben unbeeinflusst. Klinische Studien belegen, dass ein COX-2 hemmendes Antirheumatikum, wie z.B. Celecoxib, rheumatische Beschwerden ebenso zuverlässig lindert wie die klassischen NSAR, die Rate schwerer gastrointestinaler Nebenwirkungen aber im Placebobereich liegt.

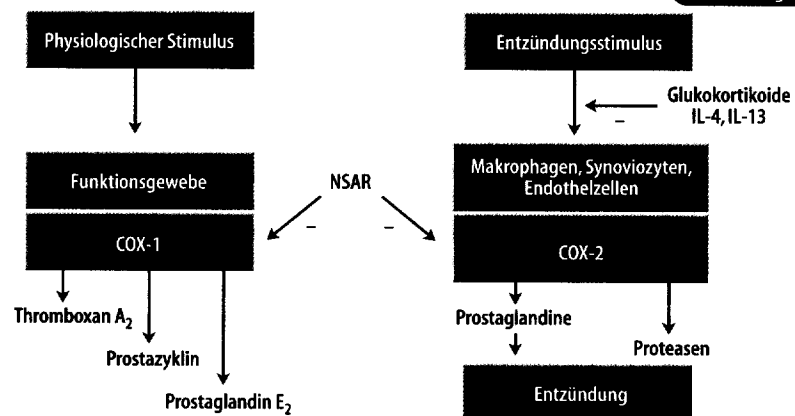
Das 1971 von Vane formulierte Konzept, dass klassische nichtsteroidale Antirheumatika über eine Hemmung der Cyclooxygenase (COX) und damit der Prostaglandinsynthese wirken, konnte Ende der achtziger Jahre präzisiert werden. 1988 stellte der Searle-Wissenschaftler Philip Needleman fest, dass die Konzentration von COX in entzündetem Gewebe deutlich höher ist als in nichtentzündetem Gewebe. Er ging daraufhin der Frage nach, ob und wie sich die COX-Gewebekonzentration „hoch- und herunterregulieren“ lässt. Needleman stellte fest, dass die COX-Konzentration durch Zufuhr von Zytokinen erhöht und durch Zugabe von Kortikoiden verringert wird, wobei auch unter Kortikoiden eine dem gesunden Gewebe entsprechend konstant niedrige COX-Konzentration erhalten bleibt. Er postulierte daraufhin die Existenz zwei verschiedener COX-Enzyme – das COX-1 und das COX-2; bis dahin wusste man nur von einer COX-Form, die nicht regulierbar ist. Er zog folgende wichtige Schlussfolgerungen:

- ▶ COX-1 wird kontinuierlich in allen Körpergeweben in konstant niedriger Konzentration exprimiert („COX-Basalsekretion“) und kann weder hoch- noch herunterreguliert werden.
- ▶ COX-2 hingegen wird nur nach Induktion durch bestimmte Zytokine und nur in Geweben mit entzündlichen Veränderungen gebildet und kann durch Kortikoide herunterreguliert werden (Abb. 1).

NSAR-Unverträglichkeit durch fehlende Spezifität

Klassische nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) hemmen in therapeutischer Dosierung beide COX-Isoenzyme und damit sowohl die physiologische als auch die proinflammatorische Prostaglandinsynthese. Konsequenzen dieser fehlenden Spezifität sind die häufigen gastrointestinalen und der realen Nebenwirkungen. Dank der exakten Charakterisierung beider COX-Isoformen in pharmakologischen In-vitro-Untersuchungen konnten in den vergangenen

Abbildung 1



▲ Regulation und Wirkung der beiden COX-Isoformen



Springer

Na VI

B. J80

41, 7, 62, 8 -
ZB MED