



universität
wien

MASTERARBEIT / MASTER'S THESIS

Titel der Masterarbeit / Title of the Master's Thesis

„Die Rolle der Cyclooxygenase in der Schmerztherapie“

verfasst von / submitted by

Mag. Atanas Atanasov

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Magister der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2018 / Vienna 2018

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on
the student record sheet:

A 066 605

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet:

Masterstudium Pharmazie

Betreut von / Supervisor:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Christian Studenik

Danksagung

Aus dem tiefsten meines Herzens möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn Ao. Univ.-Prof. Dr. Christian Studenik dafür bedanken, dass er mir die Möglichkeit gegeben hat, die gegenwärtige Masterarbeit zu verwirklichen. Ein großes Dankeschön für seine ständige Hilfsbereitschaft, Freundlichkeit und Ratschläge im Laufe der Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die an meiner Seite gestanden sind und mich unterstützt haben. Ich bin meiner Freundin auf ewig dankbar, dass sie immer an mich geglaubt hat und für mich da ist.

Abstract

Der Schmerz ist eine primäre Sinnesempfindung, die physiologisch Warnung und Schutz des Organismus von exogenen Noxen gewährleistet. Die schmerzhaften Erscheinungen sind aber vielfältig und bringen mit sich nicht unbedingt immer Nutzen. Beim Bestehen einer entzündlichen Reaktion verstärkt sich die Schmerzwahrnehmung und verlangsamt sich der Heilungsprozess.

Aus diesem Grund muss zunächst die Entzündung beseitigt werden, damit eine Linderung des Schmerzes zu erzielen. An einem entzündlichen Prozess ist eine Mehrzahl von sowohl zellulären als auch biochemischen Mediatoren beteiligt. Eine Zentralrolle spielt das Enzym - Cyclooxygenase (COX), das die Umwandlung von Arachidonsäure in schmerzempfindungspotenzierenden Prostaglandinen katalysiert.

Die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) sind eine heterogene Gruppe von Arzneistoffen, die die COX-Aktivität hemmen und die Entzündung herabsetzen können. Infolgedessen spürt man eine erhebliche Schmerzstillung. Alle Substanzen teilen eine gemeinsame Wirkungsweise, aber unterscheiden sie sich durch ihre COX-Isoenzymselektivität und durch die Nebenwirkungen, die sie hervorrufen können.

Das Hauptziel der vorliegenden Masterarbeit ist die Rolle der Cyclooxygenase in der Schmerztherapie mithilfe von einer umfassenden Literaturrecherche zu erläutern und einen genaueren Überblick hinsichtlich der charakteristischen erwünschten und unerwünschten Wirkungen nichtselektiver NSAR und COX-2-selektiver NSAR darzustellen.

Die Ergebnisse sprechen dafür, dass die analgetische Wirkung beider Gruppen bei therapeutischer Dosierung verhältnismäßig gleichwertig ist. Die COX-2-selektive Hemmer zeichnen sich als besser verträgliche Substanzen bzgl. der gastrointestinalen Nebenwirkungen ab. Die nichtselektiven NSAR weisen hingegen geringere kardiovaskuläre Toxizität auf, die aber je nach Substanz wesentlich schwankt. Daher sind die potentiellen Risikofaktoren vor einer Therapie stets einzuschätzen.

Inhaltsverzeichnis

<u>1. Einleitung</u>	<u>1</u>
<u>2. Schmerz</u>	<u>2</u>
2.1. Schmerztypen	2
2.2. Schmerzverarbeitung	3
2.3. Schmerzleitung	6
2.4. Schmerzklassifikation	8
2.5. Antinozizeptives System	9
<u>3. Entzündung</u>	<u>10</u>
3.1. Zelluläre Mediatoren:	10
3.2. Biochemische Mediatoren	14
<u>4. Nichtsteroidale Antirheumatika</u>	<u>19</u>
4.1. Epidemiologie	20
4.2. Klassifizierung	21
4.3. Therapeutische Anwendung nichtsteroidaler Antirheumatika	22
4.4. Wirkungsweise bzw. COX-1,2 Inhibierung	23
4.5. Funktionen der COX-1 und COX-2 im Körper	27
4.6. Pharmakokinetik	28
4.7. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	29
<u>5. Risiko- und Nutzenabwägung ausgewählter NSAR-Gruppen</u>	<u>31</u>
5.1. Nichtselektive NSAR vs. selektive COX-2-Hemmer	31
5.2. Gastrointestinale Komplikationen	32
5.3. Kardiovaskuläre Nebenwirkungen	39

5.4. Renale Nebenwirkungen	41
5.5. Beeinflussung der Thrombozytenfunktion	42
5.6. Vergleich der analgetischen Aktivität der NSAR	43
5.7. Mögliche Erweiterung der Anwendungsgebiet von den NSAR	44
<u>6. Diskussion und Ergebnisse</u>	<u>46</u>
<u>7. Literaturverzeichnis</u>	<u>49</u>

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Pathophysiologischer Nozizeptorschmerz und beteiligte Mediatoren	5
Abb. 2 Die Vielfalt der Funktionen von Makrophagen	13
Abb. 3 Die Cyclooxygenase-Kaskade, die Lipoxygenase-Kaskade und die Cytochrome P450-Kaskade im Überblick	14
Abb. 4 Die Verordnungstendenz der traditionellen nichtsteroidalen Antirheumatika (Diclofenac und Ibuprofen) gegenüber der selektiven COX-2-Hemmer	20
Abb. 5 Die Arachidonsäure-Kaskade und Produktion von Entzündungsmediatoren	24
Abb. 6 Physiologische und pathophysiologische Funktionen der Prostaglandine im Organismus und Zusammenhang zwischen COX-1- und COX-2-Aktivität	26
Abb. 7 Wichtige Details der CLASS- und VIGOR-Studie im Überblick	35
Abb. 8 Evaluierung der gastrointestinalen und kardiovaskulären Risiken und der dementsprechende Einsatz der NSAR	48

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Eigene Darstellung. Der Effekt der Prostaglandinsynthesehemmung	19
Tab. 2 Eigene Darstellung. Einteilung der nichtsteroidalen Antirheumatika nach chemischer Struktur	21
Tab. 3 Eigene Darstellung. Die meist verwendeten nichtsteroidalen Antirheumatika und ihre Plasmahalbwertzeiten	28
Tab. 4 Schwerwiegende Risikofaktoren für gastrointestinale Komplikationen	33
Tab. 5 Schwerwiegende Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse	39

Abkürzungsverzeichnis

AA = Arachidonsäure

ADAPT- Studie = Alzheimer's Disease Antiinflammatory Prevention Trial

AHRQ = Agency for Healthcare Research and Quality

AMPA Rezeptor = α -Amino-3-hydroxy-5-Methyl-4-isoxazole Propionic Acid Rezeptor

APPROVe- Studie = Adenoma Polyp PRevention On Vioxx

ASICs = Acid-sensing ion channels

ATP = Adenosintriphosphat

A β Peptid = Amyloid β Peptid

BSF-2 = B-Zell Differenzierungsfaktor 2

CGRP = Calcitonin gene-related peptide

CLASS-Studie = Celecoxib Longterm Arthritis Safety study

COX = Cyclooxygenase

CysLTs = Cysteinyl Leukotriene

DHETs = Dihydroxyecosatrienoic Säuren

DNA = Deoxyribonucleic acid

EETs = Epoxytrienoic Säuren

FGF2 = Fibroblast growth factor 2

FLAP = 5-Lipoxygenase aktivierendes Protein

HETEs = Hydroxyeicosatetraenoic Säuren

IgE = Immunglobulin E

IL = Interleukin

LO = Lipoxygenase

LPS = Lypopolysaccharid

LT = Leukotrien

MAP = Mitogen-activated-protein Kinase

MCP-1, CCL2 = Monocyte chemoattractant protein-1

MEDAL-Studie = Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term study

NF- κ B = Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells

NGF = Nervenwachstumsfaktor

NHS = National Health Service

NK-1 = Neurokinin - 1
NMDA Rezeptor = N-Methyl-D-Aspartat Rezeptoren
NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika
OTC = Over the Counter
PAMPs = Pathogen Associated Molecular Patterns
PG = Prostaglandin
PKC = Proteinkinase - C
PLA2 = Phospholipase A2
PPI = Protonenpumpeninhibitor
PreSAP = Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps
PUB = Perforationen, Ulzerationen und Magen-Darm-Blutungen
RNA = Ribonucleic acid
ROS = Reaktive Sauerstoffionen
SIRS = Systematische inflammatorische response syndrom
SUCCESS-Studie = Successive Celecoxib Efficacy and Safety study
TLRs = Toll-like Rezeptoren
TNF- α = Tumor Nekrosis Faktor
TNFSF = Tumor Necrosis Factor Superfamily
TrkA = Tyrosinkinase Rezeptor - A
TRPV1-Kanäle = Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1
Tx = Thromboxan
UAW = Unerwünschten Arzneimittelwirkungen
VEGF = Vascular endothelial growth factor
VIGOR-Studie = Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research
WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

1. Einleitung

“Gehabte Schmerz, die hab ich gern”. Das Zitat von Wilhelm Busch schildert, dass der Schmerz für jeden Menschen das wichtigste Merkmal vieler Krankheiten darstellt. Man spürt die Besserung einer Erkrankung, wenn den von einem Schmerz befreit wird (Schaible, 2010).

Außerdem besteht der Schmerz der häufigste Grund für einen Arztbesuch. Die Vielfalt von Schmerztypen und Schmerzursachen erschwert oft die Diagnosefindung (Mutschler, 2013). Die Entstehung und Verarbeitung des Schmerzes erfolgen durch periphere Rezeptoren in den schmerzempfindlichen Geweben und durch Aktivierung einer neuronalen Kaskade (Larbig, 1982). In diesem Vorgang sind endogene Substanzen, sog. Schmerzmediatoren beteiligt, die aus den geschädigten körpereigenen Strukturen freigesetzt werden (Mutschler, 2013).

Die Entzündung stellt eine durch verschiedene schädliche chemische oder physikalische Noxen, Infektionen mit Mikroorganismen oder Parasiten hervorgerufene Reaktion dar (Mutschler, 2013). Da eine Entzündung zur Sensibilisierung von Nozizeptoren führt, steht die Hemmung vom Entzündungsprozess im Vordergrund bei der Schmerzheilung (Schaible, 2010).

Einer der häufigsten verwendeten Arzneimittel weltweit sowohl zur Linderung des Schmerzes als auch zur Beseitigung der Entzündung und zur Senkung der Fieber sind nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR). Ihre Hauptwirkung beruht auf der Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase (COX) und dadurch wird die Synthese der proinflammatorischen Zytokine verhindert. Das kommt aber mit einem Preis von gewissen Nebenwirkungen, die je nach Medikament unterschiedlich ausgeprägt sind (Bauer/ Märker-Hermann, 2003).

Das Ziel der vorliegenden Masterarbeit ist die Rolle der Cyclooxygenase in der Schmerztherapie mithilfe von einer umfassenden Literaturrecherche zu erläutern. Ferner wird es versucht, ein Vergleich zwischen den meist charakteristischen Nebenwirkungen nichtselektiver NSAR und COX-2-selektiver NSAR darzustellen.

2. Schmerz

Die Definition des Schmerzes laut International Association for the Study of Pain (IASP) lautet: "Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potenzieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird". (Schaible, 2010). Die ganze Haut, großer Teil der Schleimhaut, zahlreiche Gewebe bzw. Organe werden als schmerzempfindlich bezeichnet. Schmerz ist eine elementare Sinnesempfindung und ist mit einem unangenehmen Gefühlserlebnis verknüpft. Der Fachausdruck - Nozizeption beschreibt die Entstehung, die Weiterleitung und anschließend die Wahrnehmung des Schmerzes im Gehirn (Mutschler, 2013).

In den 1970er und 1980er-Jahren wurde durch extrazelluläre Ableitungen an peripheren Nerven angefangen, Untersuchungen auf die nozizeptiven Afferenzen der Haut, tiefer Gewebe und der Viszera vorzunehmen und die Nozizeptoren mittels ihrer Erregungseigenschaften einzustufen (Messlinger, 2015). Die Nozizeptoren sind Teil des nozizeptiven Systems und nehmen in ihren sensorischen Endigungen im Gewebe noxische Reize auf. Sie aktivieren synaptisch das zentralnervös nozizeptive System. Dieses setzt sich aus nozizeptiven Neuronen des Rückenmarks und des Trigeminskerns und dem nozizeptiven thalamokortikalen System zusammen (Schaible, 2010).

2.1. Schmerztypen

Nach ihrer Ätiologie und Pathophysiologie gliedert der Schmerz sich in drei wichtigen Typen, der

- physiologische Nozizeptorschmerz
- pathophysiologische Nozizeptorschmerz und
- neuropathische Schmerz.

Der physiologische Nozizeptorschmerz spielt die Rolle von Warnsignal bei Einwirkung mechanischer (z.B. Druck), chemischer (z.B. Säure) oder thermischer (z.B. Hitze) Reize auf unversehrtes Gewebe. Die umgehende Reaktion ist Wegziehen, damit eine Gewebeschädigung vermieden werden kann. Der physiologische Nozizeptorschmerz ist lebensrettend und notwendig.

Dadurch kann eine Wunde oder eine Verletzung bemerkt und ihre gesundheitsschädliche Folge vorgebeugt werden.

Der pathophysiologische Schmerz kann auch als Entzündungsschmerz bezeichnet werden (Mutschler, 2013). Häufig liegen diesem Schmerztyp pathophysiologische Organveränderungen zugrunde (Schaible, 2010). Zwei Typen lassen sich unterscheiden:

- Die Hyperalgesie ist durch eine verstärkte Schmerzwahrnehmung auf einen noxischen Reiz gekennzeichnet.
- Unter Allodynie versteht man einen Schmerz, der durch Reize ausgelöst wird, die üblicherweise nicht als schmerzlich empfunden werden (z.B. Berührungsschmerz bei Sonnenbrand).

Neuropathische Schmerzen treten auf, wenn periphere oder zentrale Nerven geschädigt werden. Das erfolgt häufig durch Quetschung, Kompression (z.B. durch Bandscheibenvorfall), Durchtrennung (z.B. infolge Amputation), Entzündung (z.B. bei Gürtelrose) oder metabolische Störungen (z.B. bei Diabetes mellitus). An diesen verletzten Bereichen werden neue Rezeptor- und Kanalproteine exprimiert und wodurch spontane Nervenimpulse erzeugt werden. Daher entstehen neuroplastische Veränderungen im Zentralnervensystem. Das führt dazu, dass die zentrale nozizeptive Neurone durch niederschwellige Mechanosensoren (Berührungsalldynie) oder Kältesensoren (Kältealldynie) erregt werden können. Der neuropathische Schmerz unterscheidet sich durch einen abnormalen Charakter und kann sehr peinigend sein. Ein Subtyp des neuropathischen Schmerzes wird Phantomschmerz genannt. Der äußert sich in einer schmerzlichen Empfindung, sogar wenn keine afferenten Nozizeptoren vorliegen (beispielsweise nach Amputation) (Mutschler, 2013).

2.2. Schmerzverarbeitung

Damit die Nozizeptoren erregt werden können, werden körpereigene Stoffe sog. Schmerzmediatoren aus den geschädigten Zellen oder durch eine Störung des Gewebestoffwechsels freigesetzt. Die Nozizeptoren stellen dünne schmerzleitende C- und A δ -Nervenfasern dar. Mittels einer großen Zahl von Ionenkanäle und Rezeptoren können die Nozizeptoren die chemischen und mechanischen Reize in elektrische Signale (Aktionspotenziale) umwandeln. Anschließend kommt eine Änderung in der elektrophysiologischen Eigenschaften der Nozizeptoren vor. Ein Vorgang, der

entweder direkt durch Aktivierung von Ionenkanäle erfolgt oder indirekt über intrazelluläre Signaltransduktionswege. Die bekannte Nozizeptoren sind in Kategorien je nach Expression der verschiedenen Rezeptoren bzw. Produktion von Neurotransmittern klassifiziert.

- Peptiderge Nozizeptoren synthetisieren Substanz P und CGRP (calcitonin gene-related peptide) und besitzen den NGF-Rezeptor TrkA.
- Nichtpeptiderge Nozizeptoren üben seine Wirkung mithilfe weder Substanz P oder CGRP, noch TrkA-Rezeptoren aus.

Physiologischer Nozizeptorschmerz:

Infolge von einer akuten Gewebe-, Haut- oder Organschädigung werden rasch Adenosintriphosphat (ATP) und Wasserstoffionen aus den zerstörten Zellen sowie Serotonin aus Thrombozyten freigesetzt. Diese Mediatoren bewirken eine Veränderung direkt in den Nozizeptoren.

- ATP erregt in minimalen Konzentrationen P2X3-Purinozeptoren, der erzeugte Calcium- und Natriumeinstrom an der Nozizeptoren eine umgehende Schmerzempfindung auslösen.
- Protonen können säure-sensitive Ionenkanäle (ASICs: acid-sensing ion channels) und sog. TRPV1-Kanäle (TRP = transient receptor potential) öffnen, wodurch ebenfalls Calcium- und Natriumionen einströmen. Je mehr der PH-Wert sich erniedrigt desto mehr steigt die Schmerzempfindung an.
- Serotonin stellt ein anderer Mediator dar, der an der Schmerzleitung beteiligt ist. Er wird aus den Plättchen sekretiert und verstärkt die Schmerzempfindung in der Peripherie wohingegen weist im Zentralnervensystem schmerzhemmende Eigenschaften auf (Mutschler, 2013).

Pathophysiologischer Nozizeptorschmerz (Abb. 1)

Das Hauptmerkmal eines pathophysiologischen Nozizeptorschmerzes ist die Anwesenheit von immunkompetenten Zellen (z.B. Neutrophile, Makrophagen, Mastzellen). Die sind Voraussetzung für eine entzündliche Reaktion, indem sie Entzündungs- und Schmerzmediatoren freisetzen oder synthetisieren.

Neutrophile Granulozyten migrieren sofort bei der Entstehung des entzündlichen Prozesses ins betroffene Gewebe. Sie sind befähigt entzündliche Mediatoren (Zytokine, Leukotrien) zu synthetisieren. Die Produktion der Zytokine und Chemokine erfolgt ebenfalls mithilfe der Makrophagen und Mastzellen (Mutschler, 2013).

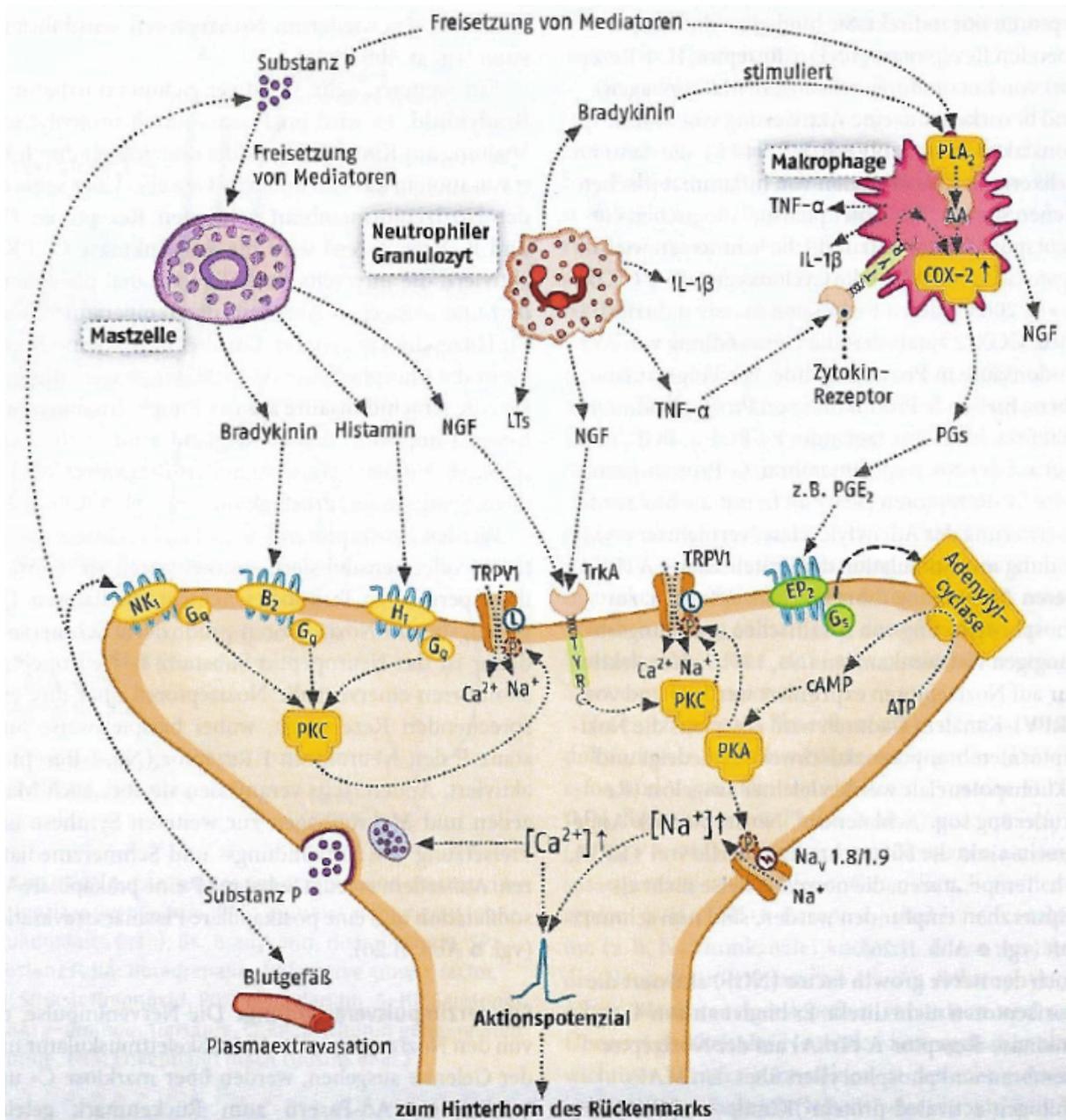


Abb. 1 Pathophysiologischer Nozizeptorschmerz und beteiligte Mediatoren (Mutschler, 2013).

Die Zytokine Tumor-Nekrosis-Faktor (TNF- α) und Interleukin 1 β (IL-1 β) binden an die entsprechenden Rezeptoren (TNF- α -Rezeptor und IL-1-Rezeptor) von Entzündungszellen. Aufgrund der Auslösung der Transkriptionsfaktoren (z.B. NF- κ B) wird die Transkription von entzündlichen Genen im Zellkern aktiviert. Einer der bedeutsamsten Genprodukte ist die Cyclooxygenase-2 (COX-2). Im entzündeten Bereich steigt ihre Aktivität mehrfach. COX-2 ist ein

Enzym, die die Abspaltung von Arachidonsäure katalysiert. Infolgedessen nimmt die Produktion von Prostaglandinen massiv zu. (hauptsächlich Prostaglandine E₂, PGE₂).

PGE₂ ist von einer besonderen großen Bedeutung, da es in der Lage ist auf die Nozizeptormembranen an die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren zu binden. Diese Reaktion aktiviert die Adenylylcyclase und erzeugt im Nozizeptor die Phosphorylierung von spezifischen spannungsabhängigen Natriumkanälen und von TRPV1-Kanälen. Angesichts dessen wird die Nozizeptormembranpotenzialschwelle gesenkt und die Aktionspotenziale können leichter ausgelöst werden. Außerdem empfindet man den Reiz, der durch Hitze und hohe Temperaturen erzeugt wird und üblicherweise nicht als schmerzlich wahrgenommen wird, schmerzhaft.

Der Nervenwachstumsfaktor (NGF) besitzt eine unterschiedliche Handlungsweise. Er aktiviert die Tyrosinkinase-Rezeptor-A (TrkA) und phosphoryliert über MAP-(mitogen-activated-protein-)Kinase und PKC-(Proteinkinase-C-)Weg den TRPV1. Deshalb spielt der Nervenwachstumsfaktor eine maßgebende Rolle in der thermischen Hyperalgesie. Leukotriene sind wahrscheinlich an dem selben Vorgang beteiligt.

Ein weiterer, bedeutungsvoller Schmerzmediator ist Bradykinin. Es handelt sich um ein vasoaktives Oligopeptid, das durch proteolytische Spaltung aus Kininogen entsteht. Es erniedrigt zusätzlich die Hitzeschmerzschwelle. Ferner fördert Bradykinin die De-novo-Synthese von Prostaglandinen durch Interaktion mit der Phospholipase A₂ in Makrophagen.

Falls die oben geschilderten Prozesse erfolgen, synthetisieren die Nozizeptoren in ihren peripheren Terminalen Schmerzmediatoren. Das Neuropeptid - Substanz P wird freigesetzt. Substanz P kann entweder an der Neurokinin-1-Rezeptor (NK-1-Rezeptor) auf der Nozizeptormembran bindet oder die Mastzellen und Makrophagen zur weiteren Synthese von Entzündungs- und Schmerzmediatoren anregen. Wichtig ist auch die Wirkung auf die Blutgefäße und nämlich - Vasodilatation und postkapilläre Plasmaextravasation (Mutschler, 2013).

2.3. Schmerzleitung

Der entstandene aufgrund des schmerzhaften Reizes Nervenimpuls wird über Nervenfasern zum Rückenmark transportiert. Die Nervenfasern, die am diesen Prozess beteiligt sind, sind hauptsächlich marklose C-Fasern und markhaltige A δ -Fasern. Die A δ -Fasern leiten schnellen Schmerz, wohingegen über die C-Fasern strömt der Impuls langsam (Todd, 2016). Die

Schmerzimpulse, die aus den inneren Organen herauskommen, werden vorwiegend über C-Fasern übertragen.

Im Hinterhorn des Rückenmarks gelangen die Nervenfasern. Substanz P und Glutamat werden freigesetzt und erregen NMDA-(N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptoren, AMPA-(α -Amino-3-hydroxy-5-Methyl-4-isoxazolePropionic Acid) Rezeptoren und Kainatrezeptoren (Mutschler, 2013). Die Nerveninformation wird entweder direkt oder mittels eines Zwischenneurons auf ein anderes Neuron, das sich im Gegenseite des Rückenmarks befindet, weitergeleitet. Über das letzte Neuron gelangt der Impuls im sog. thalamokortikalen System. Dieses System teilt in zwei Typen unter - laterales thalamokortikales System und mediales thalamokortikales System (Schaible, 2007).

Das laterale thalamokortikale System setzt sich aus sensorischen Relaiszellen im Ventrobasalkomplex des Thalamus zusammen. Es ist mit einem Teil des Großhirnkortexes (Gyrus postcentralis, sog. somatosensorische Hirnrinde) verknüpft. Dieses System ist für die bewusste Schmerzempfindung verantwortlich. Dadurch nimmt man den Ort des Schmerzes, seine Stärke und Dauer wahr. Durch das mediale thalamokortikale System und das limbische System wird die emotionale Komponente des Schmerzes empfunden (Schaible, 2007). Der Hypothalamus ist von großer Bedeutung für die vegetative Schmerzverarbeitung (Mutschler, 2013).

Wenn die Nozizeptoren kontinuierlich und häufig angereizt werden, entsteht es eine periphere Sensibilisierung daraus. Bei ihr erniedrigt die Reizschwelle aufgrund vermehrter Freisetzung und Herstellung von Schmerzmediatoren (Mutschler, 2013). Als Folge davon kommt es zu einer zentralen Sensibilisierung im Rückenmark. Die Neuronen im Rückenmark werden empfindlicher für Reize aus diesem verletzten Gewebe. Dieser Vorgang ist für die primäre Hyperalgesie (Hyperalgesie am Ort der Entzündung) und für die sekundäre Hyperalgesie (Hyperalgesie im unversehrten Gewebe) mitverantwortlich. In der Entstehung der zentralen Sensibilisierung spielen sowohl Neurotransmitter, die aus den Neuronen freigesetzt werden, als auch Mediatoren, die aus nicht-neuronalen Zellen z.B. Gliazellen sezerniert werden, eine Rolle. Wichtige Neurotransmitter, die an diesem Prozess beteiligt sind, sind Glutamat, Substanz P, CGRP (Calcitonin-Gen-Related-Peptid (Schaible, 2007).

2.4. Schmerzklassifikation

Nach der Ätiologie gliedert sich der Schmerz in drei Typen. Unter somatischen Schmerz versteht man, wenn die Schmerzreize in der Haut, in den Muskeln, in den Gelenken, in den Knochen oder im Bindegewebe auftreten.

Somatischer Oberflächenschmerz. Der schmerzhafte Reiz ist in der Haut lokalisiert. Im Prinzip wird dieser Schmerz als hell und gut lokalisierbar empfunden und nimmt nach Aufhören des Reizes ab. Das klassische Beispiel ist ein Nadelstich. Infolgedessen zieht man das betroffene Glied weg, damit der Organismus vor weiterem Schaden geschützt wird (Mutschler, 2013).

Somatischer Tiefenschmerz. Er entsteht in der Muskulatur, den Gelenken, den Knochen und im Bindegewebe. Sein Charakter ist als dumpf empfunden. Die Lokalisation ist schwer wegen häufiger Ausstrahlung in den umliegenden Geweben (Schaible, 2010). Das bekannteste Beispiel ist der Kopfschmerz. Oft folgt eine Reihe von vegetativen Reaktionen wie Unlust, Übelkeit und Schweißbruch.

Viszeraler Schmerz. Dieser entsteht bei Erkrankungen innerer Organe und prägt sich ebenfalls mit einem dumpfen Charakter und mit annähernd gleichen neurovegetativen Reaktionen wie beim Tiefenschmerz aus. Der Schmerz kann durch Dehnung der Bauchorgane, Spasmen der glatten Muskulatur, Mangeldurchblutung und entzündlichen Erkrankungen hervorgerufen werden.

Man spricht auch von akutem und chronischem Schmerz in Bezug auf die Dauer des Schmerzes.

Der akute Schmerz unterscheidet sich durch eine eingeschränkte Dauer und setzt nach Bekämpfung der auslösenden Schädigung schnell herab. Er ist gut lokalisierbar und von der Reizstärke abhängig.

Unter chronischen Schmerz versteht man entweder Dauerschmerz (z.B. Rückenschmerz, Tumorschmerz) oder permanent wiederkehrenden Schmerz (z.B. Migräne, Schmerzen bei Arthrose). In der Regel ist ein Schmerz als chronisch bezeichnet, wenn er länger als drei Monate andauert (Mutschler, 2013).

2.5. Antinozizeptives System

Im menschlichen Körper funktioniert ein System, das die Fähigkeit besitzt, die Entstehung des Schmerzes zu hemmen und schon aufgetretenen Schmerz zu dämpfen (Mutschler, 2013). Es wurde nachgewiesen, dass die analgetische Wirkung der Opioide auf Bindung an spezifischen Rezeptoren beruht, die einen Teil dieses Systems sind. Die Rezeptoren wurden Opioidrezeptoren genannt und gehören zu G-Protein-gekoppelter Familie. Die aktivierten Rezeptoren sind in der Lage die Freisetzung der Neurotransmitter durch Schließen des Ca-Kanals zu vermindern. Ein anderer Mechanismus führt zur Hyperpolarisation der postsynaptischen Nervenzellen durch Öffnung eines K-Kanals (Howard, 1997).

Es liegen körpereigene Substanzen, die das schmerzhemmende System aktivieren können, vor. Diese endogenen Opioidpeptide üben ihre Wirkung, indem sie an die Opioidrezeptoren binden, aus (Mutschler, 2013). Sie teilen in drei Familien ein:

- Enkephaline, die aus Preproenkephalin entstehen
- Endorphine, die β -Endorphin und Preproopiomelanokortin umfassen
- und Dynorphine, die aus Preprodynorphin entstehen. (Howard, 1997).

Aufgrund der Existenz von einem schmerzlindernden System können die Menschen im Moment einer schweren Verletzung oder eines Unfalles vorerst starken Schmerz nicht wahrnehmen. Erst nach einer Entspannung und einem Abklingen der Erregung tritt der Schmerz auf (Mutschler, 2013).

3. Entzündung

Die Entzündung wurde zum ersten Mal vor mehr als 2000 Jahren erwähnt. Der römische Arzt Aulus Cornelius Celsus beschrieb die vier Kardinalsymptome der inflammatorischen Reaktion, die später von Galen zu fünf ergänzt wurden (Loria/ Diegelmann, 2016):

- Rötung (Rubor)
- Schwellung (Tumor)
- (lokale) Überwärmung (Calor)
- Schmerz (Dolor) und
- gestörte Funktion (Functio laesa) (Rather, 1971).

Wenn ein Gewebe des Organismus verletzt wird oder ein Mikroorganismus in den Körper eindringt, wird eine entzündliche Reaktion ausgelöst. Ganz allgemein kann die Entzündung in drei Subtypen eingeteilt.

- Akute Entzündung spielt meist protektive Rolle und schützt die umliegenden Gewebe, indem die Pathogene inaktiviert oder vernichtet werden und der infizierte Bereich begrenzt wird.
- Chronische Entzündung ist dagegen als meist unerwünscht definiert. Sie entwickelt sich allmählich und falls eine Heilung möglich ist, dauert viel Zeit an.
- Unter Systematische inflammatorische response Syndrom (SIRS) versteht man eine massive entzündliche Reaktion, die mit Vasodilatation und Hypovolämie einhergeht (Loria/ Diegelmann, 2016).

3.1. Zelluläre Mediatoren:

Toll-like Rezeptoren (TLRs)

Damit die Immunzellen aktiviert und die pathogenen Keime entschärft werden können, muss das Immunsystem zunächst den schädlichen Mikroorganismus erkennen. Das ist die Aufgabe der Toll-like Rezeptoren (TLRs). Sie stellen kleine Moleküle, die auf die Oberfläche der Makrophagen, der Neutrophile und der dendritischen Zellen präsentiert sind, dar und können kleine Segmente der Pathogene (Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs)) bemerken.

Meist von denen sind auf der Membran der Zellen lokalisiert (TLR-1, 2, 4, 5 und 6). Die Anderen schützen die Zellen von innen, indem sie virale Doppelstrang-RNA (TLR-3), Monostrang-RNA (TLR-7, 8) und bakterielle DNA (TLR-9) erkennen können.

Wenn eine Bindung zwischen einem Toll-like Rezeptor und einem PAMP erfolgt, wird eine mehrstufige Signalkaskade in der Zelle ausgelöst. Ein Beispiel dafür ist die Erkennung der Lypopolysaccharide (LPS) von TLR-4. Infolgedessen werden zahlreiche proinflammatorische Zytokine hergestellt, die eine weitere Anziehung der Immunzellen bewirken (DiPietro/ Schrementi, 2016).

Mastzellen

An der entzündlichen Reaktion sind zahlreiche Immunzellen beteiligt. Mastzellen sind Zellen, die für die Abwehrreaktion des Organismus verantwortlich sind. Im Zytoplasma dieser Zellen befinden sich außerordentlich viel Granule, die setzen sich aus Histamin, Heparin und Zytokine zusammen (DiPietro/ Schrementi, 2016). Diese erkennbares Merkmal ist typisch für die Mastzellen (Ang/ Abraham, 2018). Vielzahl an Mastzellen ist in dem Verdauungssystem, den Lungen, der Haut und der Mundhöhle verbreitet. Deshalb stellen die Mastzellen die erste Abwehrlinie bei schädlichen Einflüssen dar. Das erfolgt durch Prozess der Degranulation, wodurch eine Vielfalt der biologischen aktiven Botenstoffe freigesetzt wird (DiPietro/ Schrementi, 2016).

Die Degranulation ist eine schnelle Ca^{2+} abhängig Exozytose. Die freigesetzten Entzündungsmediatoren umfassen serine Proteasen (Trypsin, Chymase), vasoaktive Aminen (z.B. Histamin), VEGF (vascular endothelial growth factor), $TNF-\alpha$, FGF₂ (fibroblast growth factor 2). Histamin ruft eine Gefäßerweiterung und Konstriktion der glatten Muskulatur hervor. Dieser Prozess ermöglicht den Immunzellen rasch im entzündeten Bereich einzuwandern und den Organismus zu schützen. Außer der raschen Freisetzung von inflammatorischen Mediatoren synthetisieren die Mastzelle in dem inneren Milieu Leukotriene und Prostaglandine via Arachidonsäure.

Die Aktivierung und nachfolgende Degranulation der Mastzellen können von einer allergischen Reaktion oder Verletzung verursacht werden. Die allergische Aktivierung erfolgt mittels Immunoglobulin E (IgE). Sein Molekül kann an spezifischen Rezeptoren auf die Mastzelloberfläche binden. Mastzellen können durch Thrombin aktiviert werden, das freigesetzt wird, wenn die Gefäßwand verletzt wurde. Ein Auslöser der Degranulation könnte auch Hitze oder Kälte sein (DiPietro/ Schrementi, 2016).

Neutrophile

Im gesunden Zustand zirkulieren Neutrophile vorwiegend im Blutstrom und haben eine Halbwertszeit von etwa fünf Tagen. Wenn der Organismus von einer Infektion betroffen ist, sind die Neutrophilen in der Lage in einigen Minuten in das entzündete Gewebe einzuwandern. Sie verfügen über spezifische Rezeptoren, die aktivierte Proteine des Komplementsystems und chemotaktische Zytokine erkennen können. Diese Signale ermöglichen den Neutrophilen den Weg zur Entzündung zu finden (DiPietro/ Schrementi, 2016).

Die Neutrophilen spielen eine bestimmte Rolle in der Immunabwehr. Sie sind befähigt Pathogene durch Phagozytose zu eliminieren (DiPietro/ Schrementi, 2016). Sie verfügen über Rezeptoren, die breites Spektrum von Pathogenen erkennen können (Cuzzocrea, 2018). Während der Phagozytose werden die schädlichen Mikroorganismen an diesen oberflächigen Rezeptoren erkannt. Mithilfe reaktiver Sauerstoffionen (ROS) können die Keime vernichtet werden. Außerdem in den Phagolysosomen beschädigen Proteasen und antimikrobische Peptide ebenfalls die Eindringlinge (DiPietro/ Schrementi, 2016).

Eine Vernichtung der Pathogene erfolgt auch extrazellulär. Anhand eines von Proteasen und DNA aufgebauten Netzes fangen die Neutrophilen die Mikroorganismen. Zusätzlich wird die Bewegung von Keimen verhindert (DiPietro/ Schrementi, 2016).

Makrophagen

Makrophagen und Neutrophile treten von gemeinsamen Vorläuferzellen auf. Die Makrophagen unterscheiden sich dadurch, dass sie meist in dem Gewebe vorkommen. Während der Entzündung steigt ihre phagozytische Aktivität und fängt die Produktion der proinflammatorischen Mediatoren an (Abb. 2) (DiPietro/ Schrementi, 2016). Die freigesetzten Zytokine und Chemokine veranlassen zur Aktivierung von T- und B-Zellen und dienen in einer späteren Phase der Zerstörung den Pathogenen. Trotzdem ist die Aufrechterhaltung eines Gleichgewichts wichtig, da eine unkontrollierte und verlängerte Liberation von Zytokine zur schädlichen Auswirkungen der Geweben führen kann (Shalova et. al., 2018).

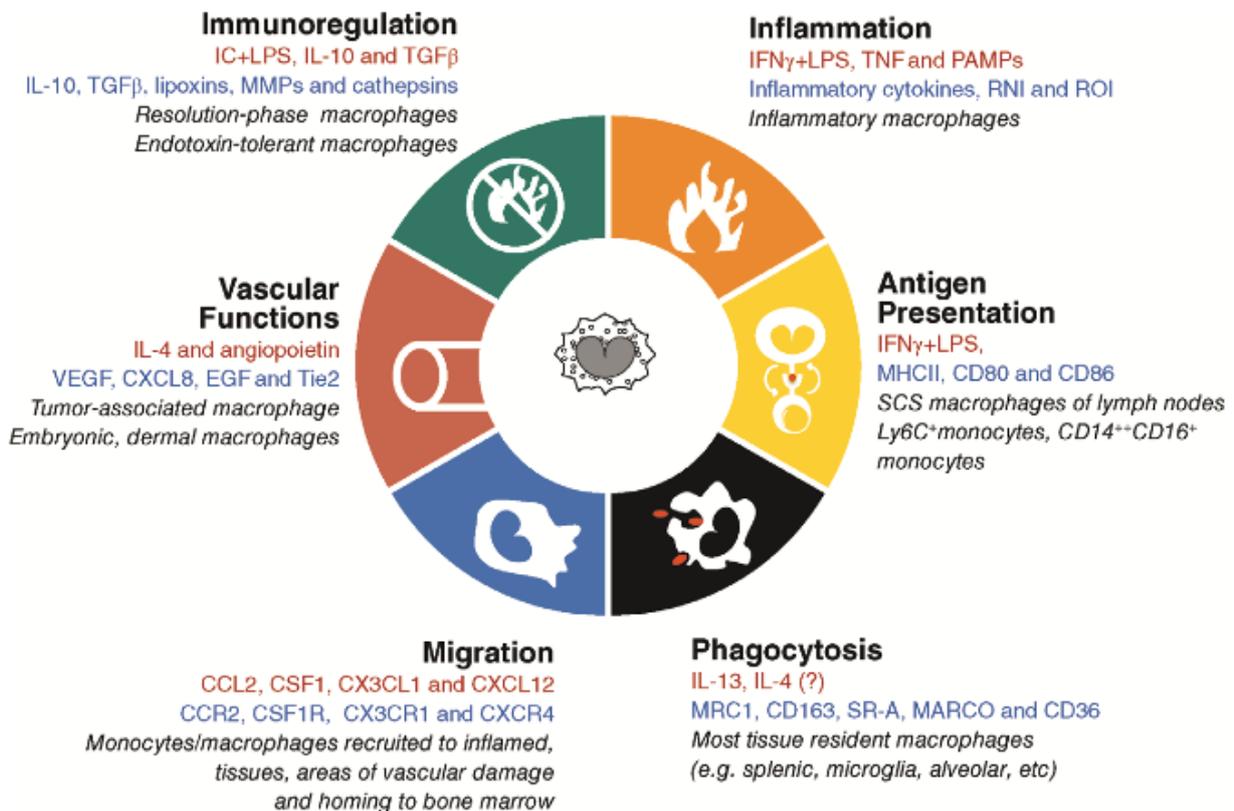


Abb. 2 Die Vielfalt der Funktionen von Makrophagen

Blau gefärbt sind die von der Makrophagen freigesetzten Mediatoren. Rot gefärbt sind die Auslöser entsprechender Funktionen (Shalova et. al., 2018).

Makrophagen liegen in zwei Hauptphenotypen vor. Der M1-Phenotyp tritt auf, wenn die Zellen sich der Wirkung von Zytokinen, mikrobiischen Molekülen, Interferonen oder aktivierten Komplement aussetzen. Die Immunantwort wird von M1-Zellen verstärkt, indem sie zusätzliche Leukozyten rekrutieren und die Produktion von Zytokinen anregen. Mit dem Abklingen der entzündlichen Reaktion verwandelt der M1-Phenotyp sich in M2-Phenotyp. Er setzt antiinflammatorische Mediaoren und Faktoren, die die Gewebeabheilung unterstützen, frei. Deshalb spielen die Makrophagen eine wichtige Rolle nicht nur in der Abtötung der Pathogene, sondern auch in der Wundheilung (DiPietro/ Schrementi, 2016).

3.2. Biochemische Mediatoren

Die von den Zellen freigesetzten chemischen Substanzen sind wichtig sowohl beim Beginn der Entzündung als auch für ihre spätere Heilung. Breit bekannt sind die Eicosanoide, die den Verlauf der inflammatorischen Reaktion bestimmen, und die Zytokine und Chemokine (Mietla et. al., 2016).

Eine Grundfunktion spielt die Phospholipase A₂ (PLA₂), indem sie die Estergruppe der zellulären Phospholipiden abspaltet. Als Produkte der Reaktion werden freie Fettsäuren synthetisiert. Eine von denen ist die Arachidonsäure, die durch drei Grundkaskade metabolisiert werden kann - die Cyclooxygenase-Kaskade, die Lipoxygenase-Kaskade und die Cytochrome P450-Kaskade (Abb. 3) (Mietla et. al., 2016).

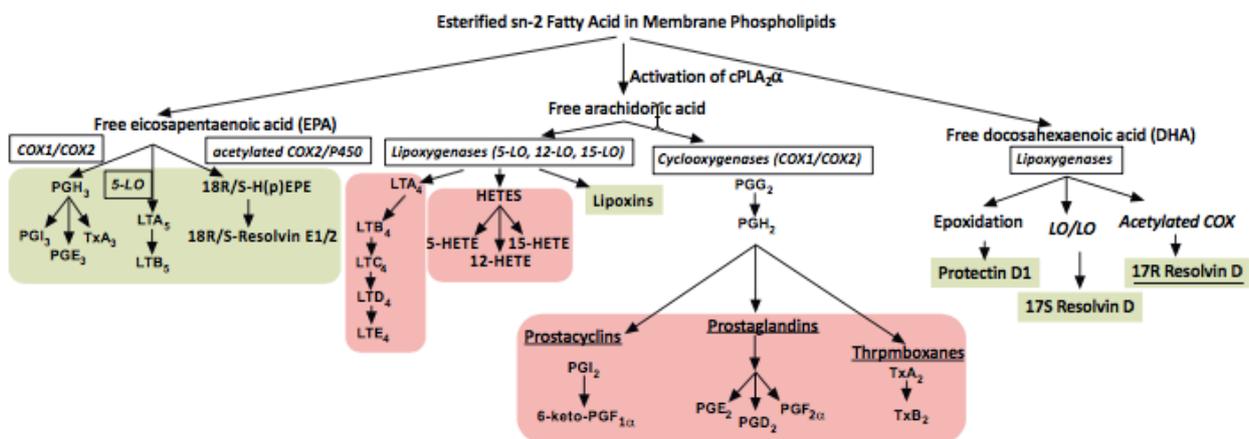


Abb. 3 Die Cyclooxygenase-Kaskade, die Lipoxygenase-Kaskade und die Cytochrome P450-Kaskade im Überblick (Mietla et. al., 2016).

Cyclooxygenase-Kaskade

Cyclooxygenase-1 (COX-1) wurde im Jahr 1976 entdeckt. Sie stellt ein membrangebundenes Häm- und Glykoprotein dar, dessen molekulares Gewicht 71kd beträgt. Ihre Hauptfunktion umfasst die Katalyse der Arachidonsäure und Hinzufügung der 15-hydroperoxy Gruppe in dem Prostaglandin G₂ (PGG₂) Molekül. Anschließend wird die hydroperoxy Gruppe von Peroxidase zur hydroxy Gruppe reduziert und PGG₂ zum Prostaglandin H₂ (PGH₂) umgewandelt. Die Kaskade führt weiter zu Prostaglandinen, Prostazyklinen und Thromboxanen.

Nach heutigem Wissenstand unterscheiden sich COX-1 und Cyclooxygenase 2 (COX-2). Das Enzym setzt sich aus drei unabhängigen Einheiten, epidermalem Wachstumsfaktor, enzymatischem Domain und membran-bindendem Motiv aus. Heutzutage ist schon bekannt, dass das aktive Zentrum des Enzyms einen langen, hydrophoben Kanal darstellt. Beispielsweise beruht die Wirkung von der Acetylsalicylsäure auf der irreversibelen Hemmung des Serin 530. Infolgedessen wird das aktive Zentrum undurchgänglich für die Arachidonsäure. Das COX-2-Gerüst stellt sich als sehr ähnlich heraus. Das aktive Zentrum wurde als breiter (17% größer als COX-1) beschrieben. Das lässt größere molekulare Strukturen eindringen (Vane/ Botting, 1998).

Lipoxygenase-Kaskade

Diese Kaskade setzt sich aus sechs Enzymen zusammen, die in verschiedenen Tieren, Pflanzen und Pilze vorkommen. Die drei Hauptenzyme sind 5-Lipoxygenase (5-LO), 12-Lipoxygenase (12-LO) und 15-Lipoxygenase (15-LO) und metabolisieren die Arachidonsäure zu Leukotrien B₄ (LTB₄), und Leukotrien C₄ (LTC₄). Ihr molekulares Gewicht beträgt 75-80 kDa.

5-LO dient der Synthese von Leukotrien A₄ (LTA₄). Das Enzym benötigt Kalzium, ATP und 5-Lipoxygenase aktivierendes Protein (FLAP) um sich in aktiver Form zu verändern. Anschließend durch eine Serie von Enzymen wandelt LTA₄ sich in Leukotrien B₄ (LTB₄) oder Leukotrien C₄ (LTC₄) um. Mittels LTC₄ können ferner Leukotrien D₄ (LTD₄) und Leukotrien E₄ (LTE₄) synthetisiert werden.

12-LO und 15-LO sind in der Lage ihre katalytische Funktion zu verwirklichen ohne diese von FLAP aktiviert zu werden. 15-LO liegt eigentlich als zwei Enzyme 15-LO-1 und 15-LO-2 vor. Die beide oxygenieren die Arachidonsäure an unterschiedlichen Stellen (15-LO-1 an beiden C-15 und C-12 während 15-LO-2 nur an C-15) (Mietla et. al., 2016).

Cytochrome P450-Kaskade:

Durch diese Reaktionsreihe wird die Arachidonsäure zu den Hydroxyeicosatetraenoic-Säuren (HETEs) und Epoxytrienoic-Säuren (EETs) konvertiert. Die EETs werden weiter zu den Dihydroxyecosatrienoic-Säuren (DHETs) verändert (Mietla et. al., 2016).

Lipid Mediatoren, Leukotriene

Leukotriene sind durch die Lipoxygenase-Kaskade synthetisiert. Sie spielen bekanntlich eine Rolle bei einer Vielzahl von Krankheiten einschließlich verschiedenen Krebsarten.

Ein Eicosanoid mit stark proinflammatorischen Eigenschaften ist Leukotrien B₄. Eine Upregulation wird bei zahlreichen Erkrankungen (z.B. Schuppenflechte, rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn) beobachtet. LTB₄ wird reichlich von den Neutrophilen, Monozyten und Makrophagen während LTC₄ von den Eosinophilen und Mastzellen freigesetzt.

Die Leukotrien C₄, Leukotrien D₄ und Leukotrien E₄ weisen eine bronchokonstriktische Wirkung auf, aber sie sind ebenfalls an der Vasokonstriktion und Aktivierung der Eosinophilen und Monozyten beteiligt. Sie sind unter den Namen Cysteinyl Leukotriene (CysLTs) bekannt. Da LTC₄ und LTD₄ rascher Verstoffwechslung zu LTE₄ unterliegen, wird die Letzte in den menschlichen Flüssigkeiten in höchste Menge abgemessen. Die Vermehrung der Mastzellen und die Herstellung der Chemokinen in denen ist ein Vorgang, an dem CysLTs teilnehmen. Außerdem steuern sie die Eindringen der Plasma ins Gewebe bei allergischen Reaktionen (Mietla et. al., 2016).

Lipid Mediatoren, Prostaglandine

Prostaglandine sind breit bekannt als Substanzen, die Empfindlichkeit der Nozizeptoren steigern. Dieser Zustand wurde Hyperalgesia genannt. Darüber hinaus erhöhen die Prostaglandine nachweislich die Gefäßdurchlässigkeit und verursachen massive Vasodilation. Sie wirken nicht nur während der akuten Phase der Entzündung sondern auch nehmen am chronischen Entzündungsverlauf und an den Autoimmunerkrankungen teil (Narumiya, 2018).

Sowohl die Prostaglandine als auch die Leukotriene binden am G-Protein-gekoppelten Rezeptor. Die proinflammatorische und antiinflammatorische Aktivität ist typisch für eine Mehrzahl von Lipid-Mediatoren, einige von denen sind Prostaglandin E₂ (PGE₂), Prostaglandin D₂ (PGD₂),

Prostazyklin (PGI₂), Prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}), Thromboxan A₂ (TxA₂) und Thromboxan B₂ (TxB₂).

Viele Studien haben nachgewiesen, dass PGE₂ im Atherosklerose und im Verlauf der rheumatoiden Arthritis die Aktivität unterschiedlicher Zelltypen (beispielsweise T-, B-Zellen, Makrophagen) steuert. Während PGI₂ ein Hauptregulator des vaskulären Gleichgewichts ist. Er spielt Hauptrolle als Vasodilatator und Inhibitor der Plättchenaggregation (Mietla et. al., 2016)

Peptid Mediatoren, Zytokine

Im Gegensatz zu den lipiden Mediatoren besitzen die Zytokine eine Proteinstruktur. Sie können nicht in den Zellen gelagert werden und werden in kleinen Mengen produziert. Sie haben sowohl proinflammatorische als auch antiinflammatorische Eigenschaften. Wenn sie an den entsprechenden Zytokinrezeptoren gebunden sind, lösen zahlreiche Signalkaskade aus, die zur nachfolgenden Gentranskription führen (Mietla et. al., 2016).

Die erste große Familie der Zytokine ist Interleukin-1 (IL-1)—Familie. Unter die Mitglieder sind IL-1 α , IL-1 β , IL-18 und IL-33. IL-1 α ist vor allem in der Haut verbreitet. Aus diesem Grunde wurde in der Pathogenese vieler Hauterkrankungen verwickelt. Weiterhin spielt er eine Rolle in Autoimmunkrankheiten wie Colitis ulcerosa und Morbus Crohn (Mietla et. al., 2016). IL-1 Antagonist - Anakinra wird zur Verminderung der destruktiven Vorgänge in den Gelenken verwendet. Die Hemmung der IL-1-Aktivität führt zur Besserung der Beschwerden bei der rheumatoiden Arthritis, juvenilen idiopathischen Arthritis und zahlreichen systematischen und lokalen Entzündungskrankheiten (Dinarello, 2018). Im Unterschied zu IL-1 α , die prinzipiell in den Geweben wirkt, wird IL-1 β hauptsächlich von Makrophagen und Monozyten systematisch freigesetzt.

Interleukin-6 (IL-6) Anwesenheit in den Immun- und Nichtimmunzellen (z.B Epithelzellen, Fibroblasten, Endothelzellen) ist bemerkenswert und richtet auf seine Rolle sowohl in pathologischen (rheumatoide Arthritis, Asthma) als auch in physiologischen (Hämatopoese, Leberregeneration) Vorgängen (Mietla et. al., 2016). Die Immunzellen synthetisieren IL-6 im Ort der Entzündung. Früher wurde IL-6 als B-Zell-Differenzierungsfaktor (BSF-2) genannt dank seiner Fähigkeit die Umwandlung der B-Zellen zu Antikörper-produzierenden Zellen zu induzieren. Außerdem ist es von großer Bedeutung für die Vermehrung und Differenzierung von Nichtimmunzellen wie Herzzellen, Nervenzellen, hämatopoetischen Zellen (Tanaka, 2018).

Tumor Necrosis Factor Superfamily (TNFSF) ist nicht nur an der Immunabwehr und am Entzündungsprozess sondern auch am Zellzyklus beteiligt. TNF- α , ein Mitglied der TNFSF, spielt Hauptrolle in der akuten Phase der Entzündung. Er wurde grundsätzlich von Monozyten und Makrophagen freigesetzt. Unter seine Funktionen im Körper sind Immunostimulation, Tumor- und Infektionresistenz und Schlafsteuerung. Seine pathologische Rolle in der Entwicklung von Autoimmunerkrankungen (z.B. rheumatoide Arthritis) ist ebenfalls bekannt (Cuzzocrea, 2018).

TNF- α wird wie zahlreiche Körperproteine in Proform (pro-TNF) synthetisiert. Eine Umwandlung in löslicher Form ist nur möglich, wenn der Prozess von TNF- α -converting Enzym katalysiert wird. (Mietla et. al., 2016). Da TNF- α in vielen Erkrankungen beteiligt ist, stellt er als perfektes Targetziel für Arzneimittel dar. Solches Medikament zur Behandlung vieler Autoimmunerkrankungen ist die monoklonal Antikörper - Adalimumab (HUMIRA) (Burness/Deeks, 2012).

Peptid Mediatoren, Chemokine

Chemokine stellen kleine Proteinmoleküle (8-14 kDa), die an der Immunantwort beteiligt sind, dar. Die meisten von denen zeigen annähernd gleiche chemische Sequenz. Sie gliedern sich in vier Gruppen bezüglich der Konfiguration der Cystein-Reste. Ihre Signale werden durch Bindung an G-Protein-gekoppelten Rezeptoren an den Zellen übermittelt. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1, CCL2) ist ein Chemokin, das die Leukozyten auf entzündete Gewebe lenken kann. MCP-1 ist typisch für die Pathogenese von rheumatoider Arthritis, Atherosklerose, Multiple Sklerose und Asthma (Mietla et. al., 2016).

4. Nichtsteroidale Antirheumatika

Die Arzneimittel, die in therapeutischer Dosierung die Prostaglandinbiosynthese hemmen können, sind die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) (Mutschler, 2013). Der Name zeigt eine deutliche Abgrenzung von Steroiden, die auch an der Entzündungstherapie beteiligt sind (Botting, 2006). Sie blockieren die Cyclooxygenasen und das verhindert die nachfolgende Spaltung der Arachidonsäure in zyklische Endoperoxide (Prostaglandin H₂). Als Endeffekt lässt die Synthese von proinflammatorischen Prostaglandine (PGI₂, PGE₂) und Thromboxane (TxA₂) nicht entstehen (Tab. 1). Da die Prostaglandine eine große Rolle in den Schmerz-, Fieber- und Entzündungsprozesse spielen, lässt sich die Wirkung der NSAR als analgetisch, antipyretisch und antiphlogistisch definieren (Mutschler, 2013).

Prostaglandinwirkung	Wirkung der Prostaglandinsynthesehemmer	Klinischer Effekt
Sensibilisierung von Nozizeptoren	Verringerte Sensibilisierung	Analgetische Wirkung
Verringerte Magensaftsekretion, Zytoprotektion	Erhöhte Magensaftsekretion, verringerte Zytoprotektion	Schleimhautläsion
Verringerte Darmmotilität	Erhöhte Darmmotilität	Diarrhö
Erhöhte renale Natriumionen-Ausscheidung	Erniedrigte Natriumionen - Ausscheidung	Ödeme, Blutdruckerhöhung
Steigerung der Plättchenaggregation durch TxA ₂	Hemmung der Plättchenaggregation	Erhöhte Blutungsgefahr
Steigerung des Uterustonius	Erniedrigung des erhöhten Uterustonius	Antidysmenorrhöischer Effekt

Tab. 1 Eigene Darstellung. Der Effekt der Prostaglandinsynthesehemmung (Mutschler, 2013).

4.1. Epidemiologie

Die Verschreibungshäufigkeit der NSAR ist sehr hoch weltweit. Ausschließlich werden über 13 Mil. Packungen jährlich in Deutschland verordnet. In den USA überschreitet diese Zahl 111 Mil. Dazu berücksichtigt werden müssen etwa 30 Mrd. von over the counter (OTC-)-NSAR (Bolten, 2006).

Die meistverkaufte Arzneistoffe von der Gruppe NSAR sind Ibuprofen und Diclofenac mit annähernd 40% vom weltweiten Handel.

Mit der Vermarktung von Celecoxib und Rofecoxib im 2000 hat die Verschreibung von NSAR schlagartig mit 68% zugenommen. Einige Jahre später fand eine Cohortstudie, die auf amerikanischen Verzeichnissen beruht, dass die Einnahme von selektive COX-2 Inhibitoren von 55,1 bis 29,2% aufgrund der Rofecoxib-Rücknahme reduziert hat. Bei der traditionellen NSAR wurde eine Zunahme hingegen von 50.2 bis 73.9% berichtet (Abb. 4) (Conaghan, 2012).

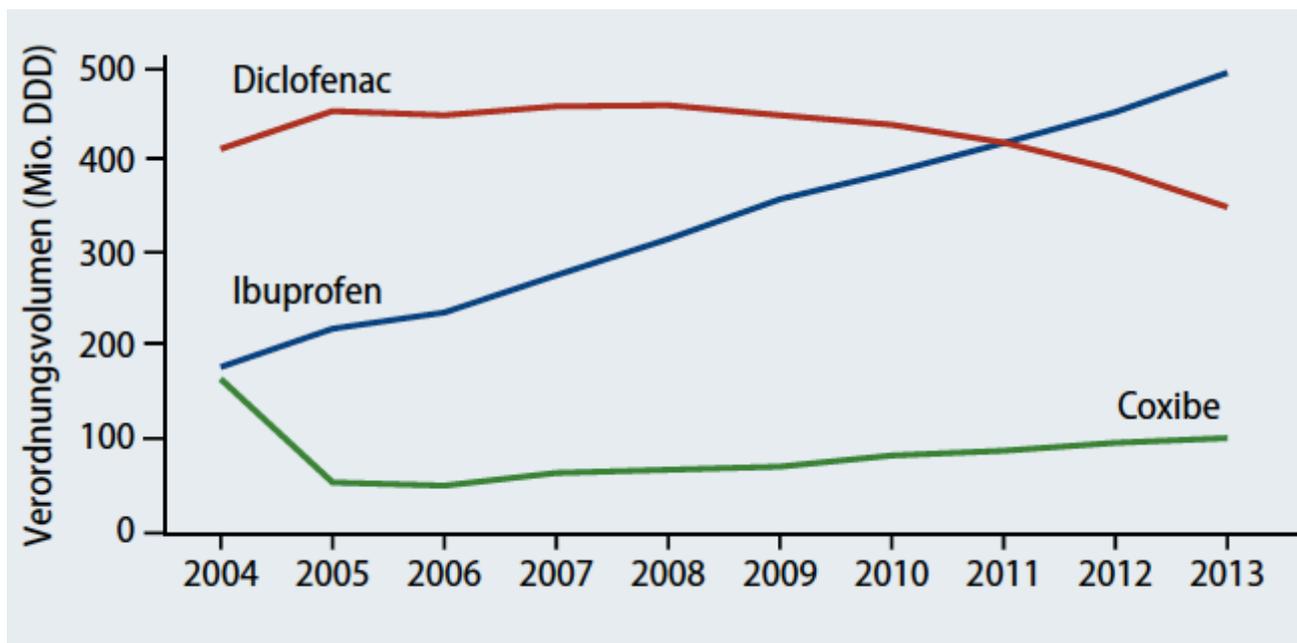


Abb. 4 Die Verordnungstendenz der traditionellen nichtsteroidalen Antirheumatika (Diclofenac und Ibuprofen) gegenüber der selektiven COX-2-Hemmer (Überall, 2015).

4.2. Klassifizierung

Die ausführliche Klassifikation ist von Lipsky und Mitarbeitern zusammengefasst. Die NSAR sind in vier Kategorien je nach COX- Isoenzym Präferenz eingeteilt:

1. COX-1-selektive Inhibitoren,
2. COX-unselektive Inhibitoren,
3. COX-2-präferentielle Inhibitoren,
4. COX-2-selektive Inhibitoren.

COX-1-selektive Inhibitoren hemmen nur COX-1-Isoenzym ohne einen Einfluss auf der COX-2-Aktivität zu haben. COX-unselektive Inhibitoren hemmen die beiden Isoformen gleichmäßig. COX-2-präferentielle Inhibitoren, wie man von dem Namen versteht, besitzen eine geringe COX-2-Selektivität. Jedoch wenn hoch dosiert, weisen sie auch eine COX-1-Hemmung auf. COX-2-selektive Inhibitoren blockieren nur COX-2. Sogar bei höheren Dosen unterbleibt die COX-1-Aktivität (Schmidt/ Geisslinger, 2002). Diese Einteilung lässt sich eine Schlussfolgerung für die Wirkungsweise der NSAR ziehen können (Stichtenoth/ Frölich, 2001).

Je nach chemischem Grundgerüst gliedern sich die NSAR in den folgenden Gruppen (Tab. 2):

1. Salicylate	2. Essigsäure - Derivate	3. Propionsäure - Derivate	4. Oxicame	5. Coxibe
Acetylsalicylsäure	Indometacin	Ibuprofen	Piroxicam	Celecoxib
Salicylsäure	Acemetacin	Flurbiprofen	Meloxicam	Etoricoxib
Disalicylsäure	Diclofenac	Naproxen	Lornoxicam	
		Ketoprofen		

Tab. 2 Eigene Darstellung. Einteilung der nichtsteroidalen Antirheumatika nach chemischer Struktur

(Mutschler, 2013).

Alle Gruppe ausgenommen die “Coxibe” stellen saure Verbindungen dar. Da in den entzündeten Geweben der pH-Wert niedrig ist, entsteht die Auffassung, dass das Molekül der sauren NSAR in der nicht dissoziierten Form leicht durch die Membran in das Zellinnere (Wirkort) eindringen kann. Ganz im Gegensatz stehen die Coxibe, die keinen sauren Charakter aufweisen und trotzdem genauso gut antiinflammatorisch wirken (Mutschler, 2013).

4.3. Therapeutische Anwendung nichtsteroidaler Antirheumatika

In der Praxis stellen die NSAR einen unersetzlichen Teil der Behandlung der Zustände, bei denen schmerzhaft Beschwerden und Entzündung im Vordergrund stehen, dar:

- Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates, entweder bei akutem oder chronischem Verlauf, wie rheumatoide Arthritis, Arthritis psoriatica, ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew), degenerative Gelenkerkrankungen (Arthrosen), Fibromyalgie-Syndrom.
- Schmerzen beim akuten Gichtanfall
- Dysmenorrhö
- Bei Fieber weisen eine Reihe von NSAR eine fiebersenkende Wirkung auf
- Entzündungen der Weichteile
- In der Behandlung von Schmerzen unterschiedlicher Herkunft - Zahnschmerzen, Kopfschmerzen, Neuralgien, Myalgien
- In der Tumorschmerztherapie insbesondere zur Linderung der Schmerzen durch Knochenmetastasen
- Therapie nach Operationen - entzündende Gewebe, schmerzhaft Wunden
- Acetylsalicylsäure für Vorsorge bei der koronaren Herzkrankheit (Mutschler, 2013/ Scholz/ Schwabe, 2005).

4.4. Wirkungsweise bzw. COX-1,2 Inhibierung

Wie schon erwähnt, sind die entzündlichen Prozesse mit dem Schmerz eng verknüpft. Die Entzündung führt zur Sensibilisierung von den Nozizeptoren, deshalb steht die Hemmung vom Entzündungsprozess im Vordergrund bei der Schmerzheilung. Im Körper sind besondere biochemische Mediatoren in diesem Vorgang von großer Bedeutung, nämlich die Prostaglandine.

Ein Enzym, die Cyclooxygenase (COX), ist dafür verantwortlich aus der Arachidonsäure (AA) proinflammatorische Prostaglandine (PGI₂, PGD₂, PGE₂, PGE₂) und Thromboxane (TxA₂) synthetisiert zu werden (Bauer/ Märker-Hermann, 2003).

Falls eine exogenische Schädigung des Körpers entsteht oder aufgrund einer Autoimmunaktivität wird Phospholipase A₂ (PLA₂) aktiviert. Anschließend wird Arachidonsäure von membranären Phospholipiden abgespaltet. Zunächst treten zyklische hydroxyperoxide Prostaglandin G₂ (PGG₂) und zyklische endoperoxidase Prostaglandin H₂ (PGH₂) auf. PGH₂ erweist sich als sehr instabil und zerfällt in unterschiedliche Prostanoiden (PGI₂, PGD₂, PGE₂, PGE₂) und Thromboxane (TxA₂) (Abb. 5) (Radi, 2012).

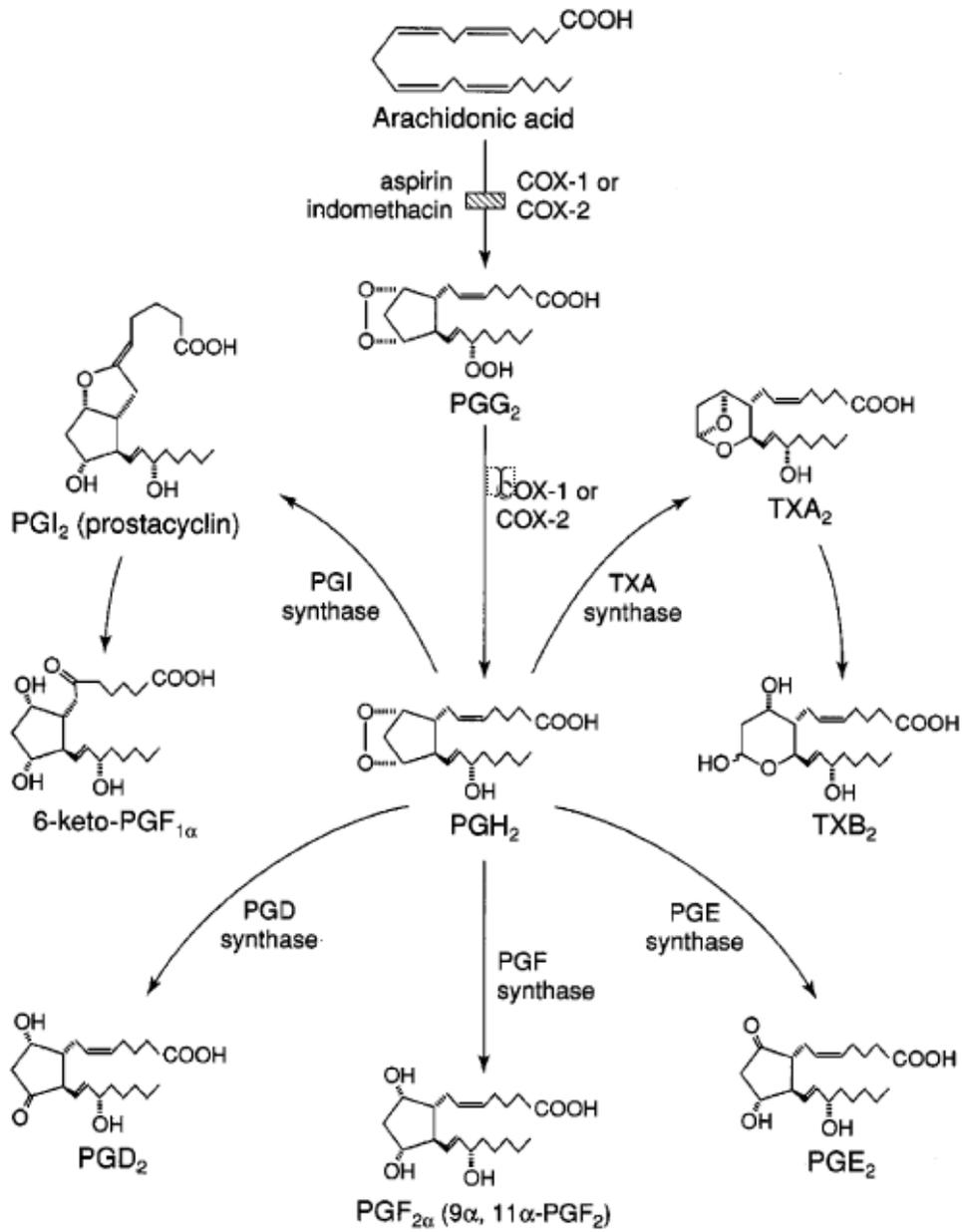


Abb. 5 Die Arachidonsäure-Kaskade und Produktion von Entzündungsmediatoren (Botting, 2006).

Durch die Cyclooxygenase 1 (COX-1) wird als konstitutiv exprimiertes Enzym die physiologische Synthese von Prostaglandine (beispielsweise im Magen, im Darm, in den Nieren, in Thrombozyten) gewährleistet (Mutschler, 2013). COX-1 katalysiert die Synthese von Prostazyklin (PGI₂). Im Verdauungstrakt erweist es sich als zytoprotektiv, wohingegen wirkt es im Endothel antithrombotisch (Vane/ Botting, 1998). Die ununterbrochene Funktion dieses Enzyms ist an der Erhaltung physiologischer Vorgänge beteiligt. Die Hemmung von der lokalen Synthese von Prostaglandine kann zu dementsprechenden Nebenwirkungen führen (Bauer/ Märker-Hermann 2003).

Die Cyclooxygenase 2 (COX-2), die im spezifischen Gen kodiert ist (Vane/ Botting, 1998), ist meist im Rahmen von entzündlichen Prozessen durch Zytokine wie IL-1, IL-6, IL-8 und TNF- α schnell induzierbar oder wird bei Entzündungen, Schmerzreaktionen und Gewebeschädigungen verstärkt gebildet (Mutschler, 2013).

Dementsprechend wird es hauptsächlich durch Hemmung der COX-2 antiphlogistische, analgetische und antipyretische Wirkung erreicht.

Daher kam die Hypothese, dass die COX-2-selektive Inhibitoren (Celecoxib, Rofecoxib) ein besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis bezüglich der typischen NSAR Nebenwirkungen aufweisen sollen (Stichtenoth/ Frölich, 2001). Logischerweise würde die Inhibition der COX-2 die unerwünschte Nebenwirkungen wie die Reizung der Magenmukosa und die Nierentoxizität herabsetzen (Vane/ Botting, 1998).

Die COX-2-Expression kann unter dem Einfluss von Wachstums- und Entzündungsmediatoren wie TNF- α angeregt werden. Im Synovialgewebe von Patienten mit Arthrose und rheumatoider Arthritis wurde eine Steigerung des COX-2-Spiegels nachgewiesen (Burian/ Geisslinger 2003).

Inzwischen haben zahlreiche Untersuchungen gezeigt, dass auch die COX-2 in verschiedenen Organen konstitutiv exprimiert wird (Nieren, Gehirn, Fortpflanzungsorgane, Endothel) (Bauer/ Märker-Hermann, 2003).

Die COX-2 liegt in den Menschen und in zahlreichen Säugetieren in den oben genannten Organen und Geweben in bedeutsamen Mengen vor. Es wurde nachgewiesen, dass von den COX-2 hergestellte Prostanoiden an den homöostatischen Organfunktionen beteiligt sind (Abb. 6) (Stichtenoth/ Frölich, 2001).

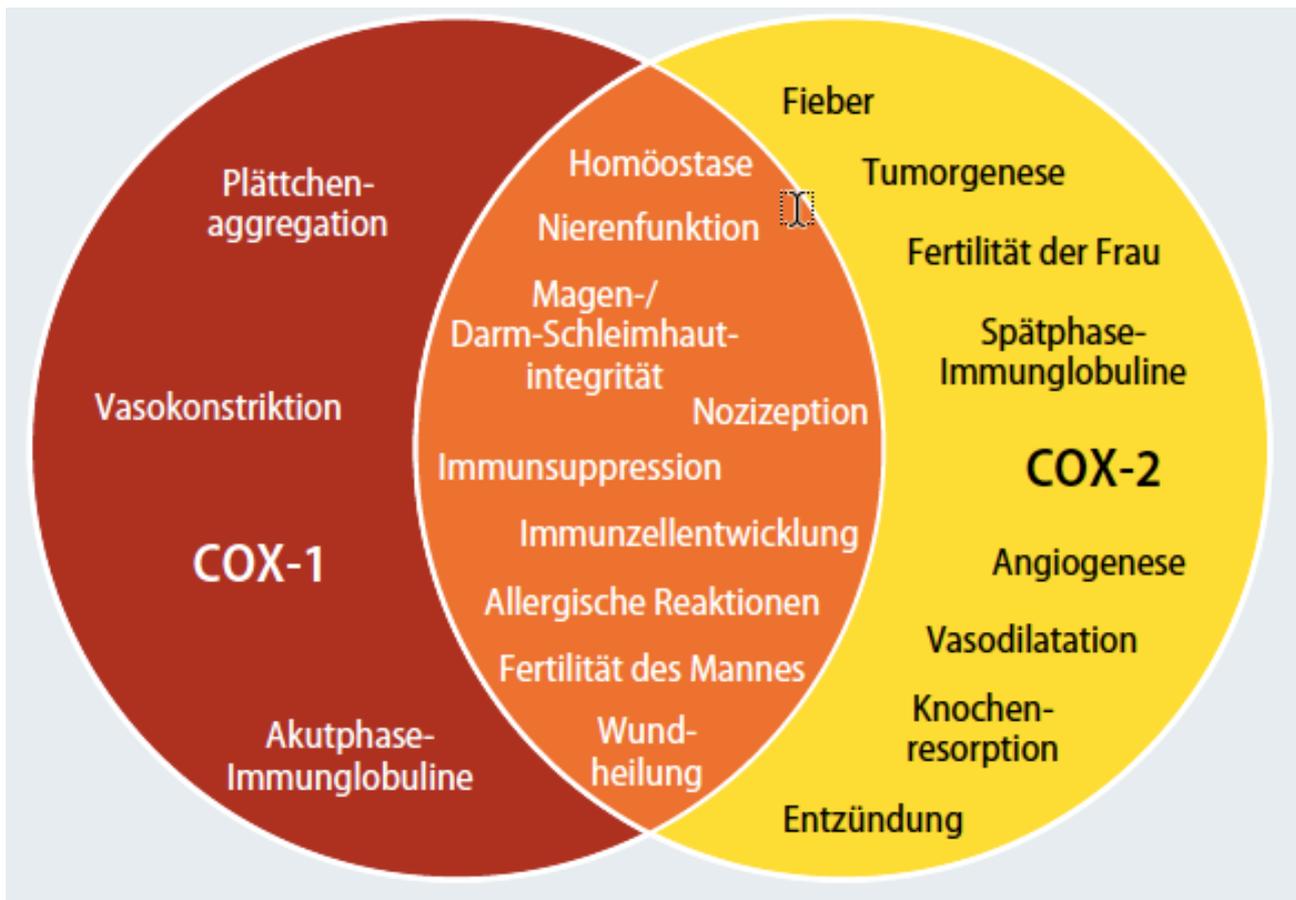


Abb. 6 Physiologische und pathophysiologische Funktionen der Prostaglandine im Organismus und Zusammenhang zwischen COX-1- und COX-2-Aktivität (Überall, 2015).

Die Gene, die die zwei Isoformen kodieren, befinden sich im Chromosom 9 (COX-1-Gen) und Chromosom 1 (COX-2-Gen). In der Länge der Gene lassen sich Unterschiede beobachten - COX-2-Gen ist kürzer. Die Aminosäurekonsequenz der COX-1 und COX-2 zeigt 80% Identität. Am Anfang 21en Jahrhunderts wurden sogar dritte Isoform des Enzyms entdeckt. COX-3 wurde in der Hirnrinde der Hunde nachgewiesen. Sie soll durch Substanzen wie Paracetamol, Phenacetin, Antipirin gehemmt werden. Dadurch könnte ihre fiebersenkende Wirkung erklärt werden. Dennoch ist ihre Existenz bis heutzutage noch umstritten und unklar (Radi, 2012).

4.5. Funktionen der COX-1 und COX-2 im Körper

Gastrointestinaler Trakt

Die zytoprotektive Wirkung des Prostazyklins (PGI₂) und des Prostaglandins E₂ (PGE₂) ist auf die Herabsetzung der Magensäure, den Anstieg der Mukosadurchblutung und die Freisetzung der viskösen Mukös zurückzuführen. Die Synthese dieser Prostaglandine erfolgt durch das COX-1-Isoenzym. Abgesehen davon entwickeln Mäuse mit “knockout” COX-1-Gen keine Magengeschwüre. Dies kann mit einer möglichen Upregulation des COX-2-Genes erklärt werden (Botting, 2005).

COX-2 ist praktisch nicht durch die gesunde Magenschleimhaut exprimiert. Trotzdem wurde es nachgewiesen, dass COX-2 im Bereich eines bestehenden Ulkus an den Heilungsprozessen beteiligt ist. Sie dient der Synthese der Prostaglandine, die für die Heilung nötig sind (Bauer/ Märker-Hermann, 2003).

Bei den Patienten, die unter familiäre adenomatöse Polyposis litten, wurde eine Reduktion um 30% in den Darmpolypen beobachtet. Das zeigte eine klinische Prüfung von Celecoxib, die später zu einer Genehmigung für diese Indikation führte. Die COX-2 ist ebenfalls in den Kolonkrebszellen, Magenkrebs und Brustkrebs nachweisbar. Dementsprechend können die selektiven COX-2 Hemmer zu einer Krebstherapie beitragen (Botting, 2005).

Herz-Kreislauf System

Die Thrombozyten enthalten in der Regel lediglich COX-1-Isoenzym, die für die Produktion der Thromboxan A₂ (TxA₂) verantwortlich ist. Dieser Eicosanoid besitzt hauptsächlich aggregatorische und gefäßverengende Eigenschaften. Das gesunde, unversehrte Endothel exprimiert COX-1. Davon wird es ausschließlich Prostazyklin (PGI₂) hergestellt. Prostazyklin hemmt die Plättchenaggregation. Ausgegangen davon kann es geschlossen werden, dass diese zwei antagonistischwirkende Systeme die Homöostase zwischen Trombozyten und Blutgefäße aufrechterhalten.

Die Anwesenheit der COX-2 in den Blutgefäßen ist bis jetzt umstritten. Falls atherosklerotische Plaque oder Entzündungsbereiche vorliegen, erhöht der COX-2-Spiegel sich schlagartig. Hingegen ist ihre Expression im gesunden Endothel niedrig (Botting, 2005).

Nieren

In der Nierenrinde werden grundsätzlich Prostaglandine E₂ (PGE₂), Prostazyklin (PGI₂) und Thromboxan A₂ (TxA₂) festgestellt, während sich im Nierenmark ausschließlich PGE₂, etwa 20 Mal mehr als in der Rinde, befindet. Diese Produktion ist von sowohl COX-1 als auch COX-2 gesteuert. Obgleich die Prostaglandinsynthese nicht essenziell für die Nierenfunktion ist, wirkt sich die Hemmung der COX-1 bzw. COX-2 insbesondere bei den Patienten mit Nierenversagen, Herzinsuffizienz oder Leberzirrhose schlecht aus (Botting, 2005).

4.6. Pharmakokinetik

Die gebräuchlichen NSAR sind schwach lipophile Säuren und gelangen schnell in den Blutstrom. Besonders bedeutsam ist der sehr hohe Prozentsatz von Plasmaeiweißbindung (>98%). Ein auffälliger Unterschied lässt sich bei der Halbwertszeit bemerken (Tab. 3). Daher variiert die Dosierung je nach Wirkstoff (Mutschler, 2013).

Stoffklasse und Wirkstoff	Plasmahalbwertszeit (h)
Phenylelessigsäure - Derivate Diclofenac	1-2
Essigsäure - Derivate Indometacin Acemetacin	4-6 3-4
Propionsäure - Derivate Ibuprofen Ketoprofen Naproxen	2 2 12-14
Oxicame Piroxicam	45
Coxibe Rofecoxib Celecoxib	17 8-12
Salicylate Acetylsalicylsäure	0,15

Tab. 3 Eigene Darstellung. Die meist verwendeten nichtsteroidalen Antirheumatika und ihre Plasmahalbwertszeiten (Bauer/ Märker-Hermann, 2003).

Ausgegangen von der Halbwertszeit lassen die NSAR sich in zwei Gruppen einteilen. Die Vertreter, die eine Halbwertszeit <6h zeigen, können jede 6-8h verabreicht werden. Die Wirkstoffe mit einer längeren Halbwertszeit - ein bis zweimal täglich (Conaghan, 2012).

Verhältnis COX-1:COX-2 IC₅₀

Dieser Parameter zeigt die COX-1-Aktivität im Vergleich zu der COX-2-Aktivität in menschlichem Blut. COX-1:COX-2 IC₅₀ stellt die erforderliche Arzneimittelkonzentration, die 50% der COX-1-Aktivität im Blutstrom hemmt gegenüber der, die 50% der COX-2-Aktivität blockiert, dar. Mithilfe dieses Verhältnisses kann die COX-Selektivität vorausgesagt werden. Wenn die Zahl mehr als 1 beträgt, hemmt das Arzneimittel überwiegend COX-2 und wenn - weniger als 1 beträgt, ist eher COX-1-selektiv. Eine COX-1:COX-2 IC₅₀ Verhältnis beispielsweise für Aspirin - 0.32; Ibuprofen - 0.64; Diclofenac - 0.6; Rofecoxib - 36; Celecoxib - 6.6 wurde von Forschern berichtet (Radi, 2012).

4.7. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Mehrheit von den typischen Nebenwirkungen ist auf die Hemmung des konstitutiven COX-1-Enzyms zurückzuführen. Unter den herkömmlichen NSAR sind die folgenden zu berücksichtigen:

1. Gastrointestinale Störungen einschließlich Dyspepsie, Übelkeit, Diarrhö. Man rechnet auch mit ernsthaften Komplikationen wie Blutungen, Ulzerationen, Perforationen (Mutschler, 2013). In den letzten Jahren ist zusätzlich die wahrscheinliche schädliche Wirkung auf den unteren Abschnitten des Verdauungstraktes ein Thema. In den USA sind ca. 100 000 aufgrund gastrointestinaler Nebenwirkungen hospitalisiert. Anzumerken ist, dass Faktoren wie Helicobacter pylori Infektion, Alter >65, gleichzeitige Gabe von Aspirin, Glukokortikoiden oder Antikoagulantien signifikant das Risiko erheben (Conaghan, 2012).
2. Hautreaktionen, Ausschlag, Urtikaria, Lyell Syndrom
3. Nierenstörungen mit Salz- und Wasserretention. Das führt später zur Ödementstehung und zum Bluthochdruck.
4. Hemmung der Plättchenaggregation kann in einer Neigung zur Blutungen resultieren (Mutschler, 2013).

5. Kardiovaskuläre Komplikationen (z.B. Herzinfarkt, Herzinsuffizienz) stellen ein schwerwiegendes Problem dar. Es wird behauptet, dass das Gleichgewicht zwischen COX-1 und COX-2 Hemmung maßgebend ist (Conaghan, 2012).
6. Auslösung eines Asthmaanfalls ist vor allem auf das höhere Prozent von Arachidonsäure, die für den Lipoxygenaseweg vorhanden ist, wegen der COX-Hemmung zurückzuführen.
7. ZNS Erscheinungen wie Kopfschmerz, Schwindel, Verwirrung
8. Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie aufgrund einer Köchenmarksuppression

Darüber hinaus soll immer eine langzeitige Behandlung mit NSAR von einer regelmäßigen ärztlichen Kontrolle begleitet sein, damit das Risiko unerwünschter Nebenwirkung verringert wird. Die Untersuchungen umfassen üblicherweise Blutbild, Leberenzymwerte und Nierenfunktionsbewertung (Bauer/ Märker-Hermann, 2003).

5. Risiko- und Nutzenabwägung ausgewählter NSAR-Gruppen

In diesem Kapitel wird es versucht, ein vollständiger Vergleich zwischen besonderen NSAR darzustellen. Mithilfe relevanter Literatur und aussagekräftiger Studien werden die Begriffe nichtselektive (traditionelle) NSAR und COX-2-selektive NSAR (Coxibe) abgegrenzt. Ein genauer Überblick hinsichtlich der charakteristischen Vor- und Nachteile bzw. erwünschten und unerwünschten Wirkungen beider Gruppen wird einen klar definierten Strich beim Einsatz der NSAR abzeichnen.

5.1. Nichtselektive NSAR vs. selektive COX-2-Hemmer

Für den Zweck vorliegender Masterarbeit wird die Klassifikation der NSAR vereinfacht.

1. Die Gruppe der **traditionellen (nichtselektive) NSAR** umfasst:
 - Die COX-1-selektiven Inhibitoren (Acetylsalicylsäure, Naproxen)
 - die COX-unselektiven Inhibitoren (Diclofenac, Ibuprofen) und
 - die COX-2-präferentiellen Inhibitoren (Meloxicam).
2. Die Gruppe der **selektiven COX-2-Hemmer** (Celecoxib, Rofencoxib, Etoricoxib) weisen keinen sauren Charakter auf. Die sind selektive COX-2-Inhibitoren und beeinflussen in maximale therapeutische Dosierung nicht die COX-1 (Schmidt/ Geisslinger, 2002).

Die Acetylsalicylsäure ist ein selektiver bei niedriger Dosierung COX-1 Hemmer. Sie blockiert ausschließlich die COX-1 in den Thrombozyten und wirkt antiaggregatorisch. Bei höherer Dosierung ist auch die COX-1 im Magen betroffen, die zur entsprechenden Nebenwirkungen führt. Da Aspirin im Leber durch Metabolisierung im Salizylat überführt wird, das überwiegend einen COX-2 Inhibitor ist, wird die COX-2 auch gehemmt und entzündungshemmende Wirkung gezeigt (Frölich, 1997).

Nichtselektive COX Inhibitoren zeigen annähernd gleiche Aktivität gegenüber COX-1 und COX-2. Während das oben genannte für Diclofenac und Ibuprofen völlig stimmt, wurde es bei Piroxicam und Indomethacin einen COX-1-Vorzug festgestellt und die dementsprechenden erheblichen Magen-Darm- und Nierennebenwirkungen (Frölich, 1997).

Klassisches Beispiel für COX-2-präferentiellen Inhibitor ist Meloxicam. Meloxicam weist in vivo und ex vivo bis zu 100-fache COX-2-Selektivität auf. In einer Dosierung von 7,5 mg/Tag sind weder eine Hemmung der Thrombozytenaggregation noch eine Beeinträchtigung der Prostaglandinsynthese in den Nieren bemerkbar. In einer Dosierung von 15 mg/Tag fängt die COX-1-Hemmung an. Sie zeigt sich in einer verringerten Thromboxanproduktion. Meloxicam weist eine vergleichbare Wirksamkeit mit nichtselektiven COX-Inhibitoren in der Therapie von Morbus Bechterew, Osteoarthritis und chronischer Polyarthrit auf. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen in den Nieren und dem Gastrointestinaltrakt ist jedoch deutlich geringer. Die Rate an Perforationen, Ulzerationen und Magen-Darm-Blutungen (PUB) ist signifikant niedriger bei 7,5 mg/Tag und bei 15 mg/Tag - 0,1% bzw. 0,2%. Sie beläuft sich auf 1,2% für Piroxicam 20 mg/Tag und 2,1% für Naproxen 1000 mg/Tag (Stichtenoth/ Frölich, 2001).

Die selektiven COX-2 Inhibitoren zeigen eine mehr als 1000-fach COX-2-Selektivität. In der therapeutischen Dosierung beweisen sie keine klinisch relevante COX-2-Hemmung (Stichtenoth/ Frölich, 2001/ Wigand, 2002). Da es sich bei den selektiven COX-2-Inhibitoren um eine gezielte COX-2 Hemmung handelt, unterbleiben die Nebenwirkungen (z.B. GIT Störungen und Blutungen), die die traditionelle NSAR in Bezug auf COX-1 Hemmung aufweisen (Bolten/ Krüger, 2016).

5.2. Gastrointestinale Komplikationen

Im Jahr 1938 wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen erstmalig im Magenbereich bei Acetylsalicylsäure beobachtet (Bolten, 2006). Die Nebenwirkungen betreffend den Verdauungstrakt sind die relevantesten und häufigsten Beschwerden, die die traditionellen NSAR hervorrufen können. Durch die Hemmung der COX-1 wird die Synthese der PGE₂ unterdrückt. Infolgedessen kommt es zur Reduzierung des Schleimes, der protektive Funktionen auf der Magenschleimhaut ausübt. Ohne diesen Oberflächenschutz können die Magen- und Zwölfdarmwände leicht beschädigt werden. Häufig treten erosive entzündliche Reaktionen auf, die sich bis zu Ulzerationen und Blutungen verschlimmern können (Überall, 2015). Laut Theiler sind die Nebenwirkungen im Magendarmtraktbereich zwei- bis fünfmal öfter zu beobachten als die Herz-Kreislauf Ereignisse (Theiler, 2012).

Epidemiologie der GIT Komplikationen

Im Gegenteil der allgemeinen Auffassung führen die leicht zu bemerkenden Beschwerden wie Sodbrennen oder Dyspepsie zu keinen schlechten Komplikationen. Die Entwicklung von Ulzerationen (bei 15-20% der Patienten) und schwerwiegende Blutungen (bei 0,1-0,2% der Patienten) bleiben oft latent. In den USA annähernd 107.000 Patienten/Jahr werden aufgrund der Einnahme von NSAR in Krankenhaus gebracht, von denen 16.500 Patienten/Jahr versterben. In Deutschland beläuft sich der Zahl auf 1500-2000 Sterbefälle. Davon betroffen sind insbesondere die älteren Patienten, bei denen Multimorbidität und Polypragmasie häufig beobachtet werden. Die bedeutsamsten Risikofaktoren sind in Tab. 4 zusammengefasst (Kneitz et al., 2006).

Risikofaktoren für gastrointestinale Blutungen unter Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika

Alter des Patienten (>65 Jahren)

Dauer und Dosis der NSAR-Therapie

Gleichzeitigen Einnahme mehrerer NSAR oder Kombination mit Kortikosteroiden

Anamnetische Hinweisen auf abgelaufene Ulkusblutung

Tab. 4 Schwerwiegende Risikofaktoren für gastrointestinale Komplikationen (Kneitz et al., 2006).

Die NSAR- oder Acetylsalicylsäureeinnahme ist bei einem großen Anteil der Patienten unvermeidlich mit Mukosaläsionen verknüpft. Meist von denen sind nicht ernsthaft und bringen mit sich kein relevantes Gesundheitsrisiko. Bedenkliche Nebenwirkungen entstehen bei 1-1,5% der Patienten, während Dyspeptische Beschwerden bei 50% der Patienten bemerkbar sind und derentwegen bis zu 15% die Therapie abbrechen. Die niedrigdosierte Acetylsalicylsäure (75-100 mg/Tag) steigt sogar das Blutungsrisiko mit 2-4 Mal. Im Vergleich zu anderen NSAR bleibt es aber dreimal niedriger (Schick/ Schulz, 2010).

NSAR-Wirkung auf GIT mit dem Alter

Die gastrointestinale Toxizität der NSAR nimmt mit dem Alter zu. Dafür spricht eine Reihe von Studien, die sowohl an Tieren als auch an Menschen durchgeführt wird. Es wird angenommen, dass die Freisetzung des Bicarbonats und Mukös von der Magenschleimhaut deutlich abnimmt. Ohne ausreichenden Schutz neigt die gastrische Mukosa zur Entwicklung von Petechien, Blutungen und später von Ulzerationen. Die Verminderung der Durchblutung, die Reduzierung der gastrointestinalen Motilität und die Synthese von Prostaglandine tragen auch dazu bei (Radi, 2012).

Studien bezüglich gastrointestinaler Toxizität

Zwei randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studien (CLASS-Studie, VIGOR-Studie) (Abb. 7) bestätigen die statistisch signifikante relative Verminderung des Risikos von gastrointestinalen Komplikationen um zirka 50%. Dieses Ergebnis gilt aber in voller Kraft nur für die Gesamtheit der Patienten. Wenn einzelne Patientengruppen betrachtet werden, stellt es sich heraus Unterschiede zu bestehen.

In der CLASS-Studie (Celecoxib Longterm Arthritis Safety Study) unterscheiden sich die Gruppen durch Acetylsalicylsäureeinnahme. Bei der Gruppe mit zusätzlicher Acetylsalicylsäureeinnahme hat sich ergeben, dass das Risiko für Ulkuskomplikationen für Celecoxib und NSAR praktisch gleich ist. Angesichts dessen bleibt der Verdacht, dass die gastroprotektive Wirkung des Celecoxibs mit einer additionalen Gabe von Acetylsalicylsäure unterbleibt.

Bei der VIGOR-Studie (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) wurde eine Reduzierung der Magen-Darm-Komplikationen ebenfalls beobachtet. Die Ergebnisse zeigen, dass sich die gastrointestinale Nebenwirkungen bei der Rofecoxib-Gruppe (2,1%) im Vergleich zu Naproxen-Gruppen (4,5%) halbiert haben. Es soll aber auf jeden Fall erwähnt werden, dass die Kombinationstherapie mit Acetylsalicylsäure für die kardiovaskuläre Prophylaxe in der VIGOR-Studie nicht gestattet war (Schmidt/ Geisslinger 2002).

	CLASS-Studie	VIGOR-Studie
Design	Randomisiert, doppelblind, multizentrisch	Randomisiert, doppelblind, multizentrisch
Patienten	8.059 mit Osteoarthritis oder rheumatoider Arthritis	8.076 mit rheumatoider Arthritis
Medikation	Celecoxib 2×400 mg/Tag Ibuprofen 3×800 mg/Tag oder Diclofenac 2×75 mg/Tag Acetylsalicylsäure ≤325 mg/Tag zur kardiovaskulären Prophylaxe erlaubt	Rofecoxib 1×50 mg/Tag Naproxen 2×500 mg/Tag
Dauer	6 Monate	Bis 13 Monate, durchschnittlich 9 Monate
Endpunkte	Symptomatische Ulzera und Ulkuskomplikationen (Blutungen, Perforationen, Obstruktionen) im oberen Gastrointestinaltrakt (GI-Trakt), andere unerwünschte Ereignisse	Klinisch relevante Ereignisse im oberen GI-Trakt [Perforationen, symptomatische Ulzera, Obstruktionen und Blutungen, (PUBs)], besonders schwerwiegende Ereignisse im oberen GI-Trakt [komplizierte Perforationen, Obstruktionen und schwere Blutungen (POBs)]

Abb. 7 Wichtige Details der CLASS- und VIGOR-Studie im Überblick (Schmidt/ Geisslinger, 2002).

Die Studien, die zur Vermarktung der Coxibe (Celecoxib, Etoricoxib, Rofecoxib) geführt haben, zeigten, dass die Verabreichung selektiver COX-2-Hemmer im Vergleich zu traditionellen NSAR (Ibuprofen, Naproxen, Diclofenac) zur Folge einer signifikanten Reduzierung des Risikos ernsthafter Magen-Darm-Komplikationen (Perforationen, Ulzera, Blutungen = PUB) hat (Kneitz et al. 2006).

Die fehlende COX-1-Hemmung bei den selektiven COX-2-Inhibitoren ist der Grund für ihre gastroprotektive Wirkung. Trotzdem bleiben die gastrointestinalen Ereignisse die häufigsten Nebenwirkungen sowohl bei den traditionellen NSAR als auch bei den Coxibe. Ausgegangen davon ist die Behauptung, dass die beiden COX-Isoenzyme für die Aufrechterhaltung gastrointestinaler Integrität verantwortlich sind (Burian/ Geisslinger 2003).

Eine Behandlung mit selektivem COX-2-Hemmer ist unumgänglich mit höheren Kosten verbunden. Die Nutzen als “quality adjusted life-year”, die ein Coxib statt nichtselektives NSAR mit sich bringt, sind nur akzeptabel bei Patienten mit vorigen gastrointestinalen Blutungen (Burian/ Geisslinger 2003).

Unter den traditionellen NSAR bestehen auch Unterschiede in Bezug auf gastrointestinale Verträglichkeit. Der präferenzielle COX-2-Inhibitor Meloxicam zeigt merklich geringere Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt gegenüber Piroxicam und Naproxen, die wesentlich höhere COX-1-Selektivität aufweisen (Stichtenoth/ Frölich, 2001).

Eine in Österreich durchgeführte Prevalenzstudie ergibt Magen-Darm-Nebenwirkungen bei 18.1% der Patienten und ernsthafte gastrointestinale Ereignisse bei 0,7% der Patienten. Im Vergleich zu angloamerikanischen Quellen erscheint diese Rate als deutlich geringer (Kolarz et al., 2003).

Daraus konnte man die Schlussfolgerungen ziehen, die für die klinische Praxis von großer Bedeutung sind.

1. Patienten, bei denen kein bekanntes Ulkusrisiko besteht, können als Mittel der ersten Wahl die traditionellen NSAR einnehmen. Dies gilt insbesondere wenn die Therapie nicht lange dauern.
2. Wenn die Patienten bereits eine Ulkusanamnese haben bzw. das Risiko gastrointestinaler Komplikationen erhöht ist, ist die Therapie mit selektiven COX-2-Inhibitoren sinnvoll, außer wenn Herz-Kreislauf-Prophylaxe nötig ist.
3. Bei einer aktiven Ulkussymptomatik sind sowohl traditionelle NSAR als auch selektive COX-2-Inhibitoren nicht angemessen. Aufgrund der positiven, abheilenden Wirkung der COX-2 im Entzündungsbereich soll ihre Aktivität nicht von den selektiven COX-2 Hemmer beeinträchtigt werden (Schmidt/ Geisslinger, 2002).
4. Die Therapie verteuert sich mehrfach mit der Auswahl von selektiven COX-2-Inhibitoren statt traditionelle NSAR (Burian/ Geisslinger 2003).

Wege zur Reduzierung der gastrointestinalen Toxizität

Den Richtlinien zufolge müssen die Patienten, die insbesondere von Magen-Darm-Komplikationen gefährdet sind, mit selektiven COX-2-Inhibitoren oder mit einer Kombination von traditionellem NSAR plus magenschützendem Arzneimittel behandelt werden. Von den am Markt befindlichen Medikamenten (H₂-Blocker, Protonpumpeninhibitoren, Misoprostol) gewährleisten nur die Protonpumpeninhibitoren (PPIs) und Misoprostol einen zuverlässigen Schutz. Die H₂-

Rezeptorantagonisten hemmen die Magensäureproduktion nicht vollständig. Ein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit von PPIs und Misoprostol wurde nicht nachweisbar dokumentiert. Demgegenüber zeigen die Protonpumpeninhibitoren ein wesentlich besseres Sicherheitsprofil und Therapiecompliance.

In der USA durchgeführte Kohortenstudie ergab, dass entweder selektive COX-2-Therapie oder traditionelle NSAR + Protonpumpeninhibitor Therapie zu einer 54%-en Abnahme der Hospitalisierungen aufgrund gastrointestinaler Ereignisse in Vergleich zu einer Therapie mit nichtselektivem NSAR führt. Das bestätigt ferner eine Vergleichsstudie zwischen Celecoxib und Diclofenac + Omeprazol bei Patienten mit Osteoarthritis und rheumatoider Arthritis. Nach 6 monatlichen Beobachtungen wurde kein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich Perforationen und Blutungen im Magenbereich festgestellt (Conaghan, 2012).

Esomeprazol gewährleistet auch einen zuverlässigen Schutz der Magenmukosa bei gleichzeitiger Einnahme der NSAR. Eine Schlussfolgerung, die aus der NASA-Studie (Nexium Anti-inflammatory Symptom Amelioration) gezogen werden kann.

Da *Helicobacter pylori* einer der häufigsten Risikofaktoren für Entwicklung eines Magen- und Duodenumgeschwürs darstellt, ist die Eradikationstherapie absolut notwendig vor dem Beginn einer NSAR-Medikation (Schick/ Schulz, 2010).

Die Kombination von selektivem COX-2-Hemmer mit Protonpumpeninhibitor stellt in letzter Zeit noch eine mögliche Lösung zur Verminderung gastrointestinaler Toxizität dar. Trotzdem bleiben die Bedenken, dass die Protonpumpeninhibitoren keinen Schutz im mittleren und unteren Gastrointestinaltrakt gewährleisten (Conaghan, 2012/ Schick & Schulz, 2010).

Ungeachtet der Bemühungen in der Richtung Reduzierung gastrointestinaler Komplikationen bekommen etwa 60-80% der Patienten unter einer Therapie mit NSAR immer noch keine entsprechende Gastroprotektion. Überdies verschlimmert die Situation die schlechte Adhärenz zu der Therapie mit Gastroschutzmitteln. Aus diesem Grund wurde eine Reihe "fixed-combination" NSAR und Magenschleimhautprotektoren vermarktet, beispielsweise Arthrotec (Diclofenac sodium 50-75mg + Misoprostol 200 µg), VIMOVO (Naproxen 500 mg + Esomeprazol 20 mg), DUEXA (Ibuprofen 800 mg + Famotidin 26.6 mg). Sie haben eine Zulassung für Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis und Morbus Bechterew und verhindern zusätzlich die Entstehung der Magenerosionen (Conaghan, 2012).

Mittlerer und unterer Gastrointestinaltrakt

Daten über mögliche unerwünschte Wirkungen von NSAR auf dem mittleren und unteren Gastrointestinaltrakt wurden in den letzten Jahren ans Tageslicht gebracht. Diese Komplikationen sind nicht auszuschließen. Vielmehr führen sie zu einem Anstieg der Morbidität und Sterblichkeit unter den Betroffenen (Überall, 2015).

Im Lumen der mittleren und unteren Gastrointestinalabschnitte liegt keine Säure vor, die zur Reizungen und Ulzerationen beitragen könnte. Abgesehen davon treten bei 60-70% der Patienten unter einer NSAR-Therapie subklinische Mukosaschaden auf. Die Retardmedikamente zeigen sich als besonderes bedenklich, da die Liberation erst im Dünndarm erfolgt. Die NSAR-Toxizität führt zur zahlreichen potentiellen Schädigungen wie Herabsetzung der Villi, Geschwüre, Perforationen, Petechien (stecknadelkopfgroße Blutungen). Unumstritten haben die Nebenwirkungen im Darmbereich eine Verlängerung der Krankenhausaufenthalt, Zunahme der Mortalität und der Therapiekosten zur Folge (Schick/ Schulz, 2010).

Ananthakrishnan et al. schließen aus einer Studie, dass die häufige NSAR-Einnahme (ausgenommen Acetylsalicylsäure) mit einer erhöhten Inzidenz der Morbus Crohn und Colitis ulcerosa verbunden ist. Obgleich die Bedeutung der Studienergebnisse für die Praxis gering erscheint, stellt sie aber noch einen Grund zum Bedenken dar (Ananthakrishnan et al., 2012).

Eine negative Auswirkung der NSAR im Dickdarm wird eher als sporadisch angenommen. Die größte Gefahr besteht bei rektal angewendeten Arzneiformen. Es ist zu unterstreichen, dass eine Reihe von ernsthaften Ulzerationen, Stenosen und Blutungen mit dem Alter oft ohne Wahnsymptome auftritt (Schick/ Schulz, 2010).

Den NSAR kann auch Nebenwirkungen wie Durchfall und Verstopfung zugeschrieben werden (Bauer/ Märker-Hermann, 2003). Es ist anzumerken, dass diese Ereignisse unter einer Therapie mit selektiven COX-2-Inhibitoren (z.B. Celecoxib) nicht bzw. sehr viel seltener entstehen, als unter einer Behandlung mit traditionellen NSAR, selbst wenn eine Ko-Medikation mit Protonenpumpeninhibitor (PPI) vorhanden ist. Theoretisch ist dafür verantwortlich die gestörte COX-1-Aktivität in den mittleren und unteren Darmabschnitten (Überall, 2015).

5.3. Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

Die kardiovaskulären Nebenwirkungen der NSAR sind vermutlich auf die COX-2-Hemmung zurückzuführen. Die Patienten, die solchen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) aufweisen, sind grundsätzlich Personen mit vorliegenden Herz-Kreislauf-Störung (Tab. 5) (Bolten/Krüger, 2016). Unter diesen Komplikationen versteht man tromboembolitische Ereignisse (z.B. Herzinfarkt, Embolie, Schlaganfall), arteriellen Bluthochdruck, Herzinsuffizienz und Ödeme. Nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft erhöhen alle NSAR in unterschiedlichem Ausmaß das Risiko solcher Ereignisse. Als Ausnahmen können nur Acetylsalicylsäure und Naproxen genannt werden. Der Grund dafür soll die präferenzielle COX-1-Hemmung sein, die für die Plättchenaggregationshemmung verantwortlich ist (Überall, 2015).

Risikofaktoren für kardiovaskuläre Komplikationen unter Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika
Hypertonie
Kardiovaskuläre und/oder zerebrovaskuläre und/oder renale Vorerkrankungen
Hyperlipidämie
Einnahme von niedrigdosierter Acetylsalicylsäure, Diuretika und Antihypertensiva

Tab. 5 Schwerwiegende Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (Überall, 2015).

Studien bezüglich kardiovaskulärer Toxizität

Mittels der VIGOR-Studie (VIOxx Gastrointestinal Outcomes Research) erfolgen die frühesten Beobachtungen, dass die Coxibe (Rofecoxib) eine mutmaßliche Kardiotoxizität besetzten. Die Studie ergibt, dass die Therapie mit Rofecoxib im Vergleich zur Therapie mit einem traditionellen NSAR (Naproxen) mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfall und Myokardinfarkt verknüpft ist (Burian/ Geisslinger 2003). Die Inzidenz für einen Herzinfarkt in der Rofecoxib-Gruppe war 0,4% gegenüber 0,1% in der Naproxen-Gruppe ($p < 0,01$). Während der CLASS-Studie konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich kardiovaskulärer Komplikationen zwischen Celecoxib und

Ibuprofen oder Diclofenac festgelegt werden. Da die Gabe von Acetylsalicylsäure (<325 mg/Tag) in der CLASS-Studie erlaubt hingegen in der VIGOR-Studie verboten war, spielt diese Bedingung vermutlich eine Rolle bei der Schlussfolgerungen. Dementsprechend ist es immer noch erforderlich weitere Studien durchzuführen (Schmidt/ Geisslinger, 2002).

Eine dieser Studien - APPROVe-Studie (Adenoma Polyp PRevention On Vioxx) belegt, dass die Einnahme von 25mg Rofecoxib das Risiko für thromboembolische Komplikationen verdoppelt. Infolgedessen wurde Rofecoxib vom Markt zurückgenommen (Kneitz et al., 2006).

Zwei folgende Studien - PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps) und ADAPT-Studie (Alzheimer's Disease Antiinflammatory Prevention Trial) berichten darüber, dass kein Risikoanstieg für 400mg Celecoxib im Vergleich zu Placebo (PreSAP) oder Naproxen (ADAPT) festgestellt wurde. Die ADAPT-Studie ergibt demgegenüber, dass das gemessene Risiko für Naproxen höher ist. Mittlerweile zeigte die postoperative Anwendung eines anderen Coxibs - Valdecoxib nach Bypassoperation eine sichtbare Erhöhung der kardiovaskuläre Komplikationen (Kneitz et al., 2006).

Interessanterweise zeichnet das niedrigdosierte Celecoxib (200 mg/Tag) sich als eine Alternative für Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ab. Eine Meta-Analyse der randomisierten, klinischen Prüfungen ergibt, dass das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse unter Celecoxib-Therapie nicht dieses von Placebo überschreiten (Scarpignato, 2015). Eine Studie spricht ebenfalls für einen Tendenz für Herabsetzung des Risikos mit niedriger Dosierung von Celecoxib (Bhala et al., 2015).

Eine mögliche Beziehung zwischen COX-2-Hemmung und Prostazyklin-Produktion wurde frühestens im Jahr 1998 besprochen (Patrono/ Rocca, 2009). Mit der Hemmung des COX-2-Isoenzym wird die Synthese von gefäßerweiternder PGI₂ und den Plättchenaggregationhemmer blockiert. Außerdem erfolgt der Prozess bei einer unbeeinflussten Thrombozyten-aktivierungsfaktoraktivität (Burian/ Geisslinger 2003). Nicht nur die Beziehung zwischen COX-2 und PGI₂ trägt zu einem Anstieg der kardiovaskulären Toxizität bei. Die Substanz - Endocannabinoid 2-achidonoyl-glycerol wird durch COX-2 zu einer Prostaglandin - PGI₂-G umgewandelt. Ferner ist dieses Produkt in der Lage einen gewissen Schutz gegen Thombose zu gewährleisten. Mit einer potentiellen Hemmung der PGI₂-G kann die Gleichgewicht zum Kippen gebracht werden und erhöht sich das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse (Blobaum/ Marnett, 2010). Eine nachfolgende Studie - MEDAL-Studie (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term study) hat durch einen unmittelbaren Vergleich zwischen Etoricoxib und Diclofenac

herausgefunden, dass die Rate der kardiovaskulären Ereignisse vergleichbar ist. Allerdings zeichnet der selektive COX-2-Hemmer sich als eine signifikant bessere verträgliche Substanz ab, während die Wirksamkeit der beiden Stoffe unterscheidet sich nicht (Überall, 2015).

Wege zur Reduzierung kardiovaskuläre Toxizität

Nach American Heart Association soll die niedrigste wirksame Dosierung aller NSAR empfohlen werden. Falls der Patient an kardiovaskulärer/en Erkrankung/en (z.B. Bluthochdruck, Angina pectoris, Fettstoffwechselstörung, Herzinsuffizienz) leidet, sollen die NSAR möglicherweise vermieden werden. Das gilt insbesondere für selektive COX-2-Inhibitoren. Besteht es keinen Umweg, ist Naproxen das Mittel der Wahl (Conaghan, 2012).

5.4. Renale Nebenwirkungen

Wie schon erwähnt sind Prostaglandin E₂ und Prostazyklin in einem wesentlichen Teil in der Durchblutungsregulation der Nieren beteiligt (Bauer/ Märker-Hermann 2003). Außerdem sind sie für die Reninfreisetzung und tubuläre Resorptionprozesse verantwortlich (Überall, 2015). Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion wird in einer Ödembildung (2-3%), einem Bluthochdruck (1-2%) oder selten in akuten oder chronischen Nierenversagen, und Interstitielle Nephritis resultiert (Burian/ Geisslinger 2003).

Sowohl COX-1 als auch COX-2 übt eine “homekeeping” Funktion in den Nieren aus. Die Verteilung beider Enzyme erfolgt ganz unterschiedlich:

- COX-1 befindet sich grundsätzlich im Gefäßendothel, in der Henle’schen Schleife und in den Sammelrohren.
- COX-2 - in der Macula densa, in den Zellen der aufsteigenden Henle’schen Schleife und in den medullären interstitiellen Zellen der Nierenpapillen.

Folglich ist die Aufbewahrung der Nierenhomöostase unter die Hauptfunktionen der COX-1, während COX-2 in der Diurese und Natriurese eine Rolle spielt (Überall, 2015). Die Auswirkungen auf die Nierenfunktion, mit denen eine Therapie mit NSAR gerechnet wird, sind ähnlich bei den traditionellen NSAR und bei den Coxiben (Burian/ Geisslinger 2003). Bei gesunden Menschen

führen die Veränderungen im Renaleblutfluss durch die COX-Hemmung zu geringen oder keinen relevanten Störungen. Falls die Nierenfunktion aufgrund einer Vorbelastung (z.B. bei älteren Menschen, bei Erkrankungen) eingeschränkt ist, soll der Einsatz der NSAR berücksichtigt und eine regelmäßige Kontrolle der Nierenparameter durchgeführt wird (Überall, 2015: 23).

5.5. Beeinflussung der Thrombozytenfunktion

Die Aufrechterhaltung der Plättchenfunktion ist maßgebend für den richtigen Verlauf der Blutgerinnung. Die Umwandlung der Arachidonsäure in Thromboxan neigt die Thrombozyten zur Aggregation (Jelkmann, 2010). Wird die COX-1 von den traditionellen (unselektiven) NSAR blockiert, erfolgt eine bis zu vollständige Hemmung der TxA_2 in den Zellen. Die Acetylsalicylsäure ist in der Lage in niedrigster Dosierung (75-100 mg/Tag) irreversibel die Plättchenaggregation zu inhibieren (Überall, 2015).

Therapeutisch anwendbar ist diese Effekt bei der Prophylaxe eines Herzinfarkts, da die Funktion der Thrombozyten für ihre ganze Lebensdauer unterbleibt. Bei den anderen traditionellen NSAR wird eine reversible Hemmung beobachtet. Ausgegangen davon besteht ein Grund für Konkurrenz um das aktive Zentrum der COX-1 in den Thrombozyten (Überall, 2015). Dies kann zu einer wahrscheinlichen Beeinträchtigung der Hemmung der Thrombozytaggregation durch Acetylsalicylsäuren führen. Deshalb sind die selektiven COX-2-Inhibitoren die bessere Wahl für eine entzündungshemmende Behandlung, wenn eine Gabe von Aspirin gleichzeitig erfolgt (Bolten/Krüger, 2016). Die Coxibe weisen eine komplette fehlende COX-1-Aktivität auf und dementsprechend stören die Plättchenfunktion überhaupt nicht. Der Nachteil der Kombination von einem selektiven COX-2-Hemmer und Acetylsalicylsäure besteht in einer Erhöhung des Risikos gastrointestinaler Nebenwirkung. Daher wird die Gabe von Protonenpumpenhemmer benötigt (Überall, 2015).

Hautüberempfindlichkeit

Die allergischen Hautreaktionen sind immer bei der Therapie mit NSAR in Betracht zu nehmen. Ihre Bedeutung nimmt erheblich zu, falls der Behandelte unter einer Sulfonamidallergie leidet. Das gilt ausschließlich für Celecoxib aufgrund seines Sulfonamid-Gerüsts. Aufschlussreich war die Valdecoxib-Rücknahme, die die gleiche chemische Struktur aufweist, wegen anaphylaktoider Reaktionen (Kneitz et al., 2006).

5.6. Vergleich der analgetischen Aktivität der NSAR

Zahlreiche Studien wurden in den vergangenen Jahren durchgeführt mit dem Ziel herauszufinden, welches nichtsteroidale Antirheumatikum bessere analgetische Eigenschaften besitzt. Daten, die für die medizinische Praxis von großer Bedeutung gewesen wären. Bedauerlicherweise zeigen die letzten Ergebnisse keinen relevanten Unterschied bezüglich des Wirkungsvermögens von den traditionellen NSAR für die Therapie von Rücken-, Knie- und Hüftschmerz. Außerdem schließt die Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) von dem Bewertung der 20 randomisierten kontrollierten Studien, dass keine aussagekräftige Schlussfolgerungen betreffend Unterschiede zwischen der Wirksamkeit von selektiven COX-2-Hemmer und traditionellen NSAR gezogen werden können. Nach gründlicher Beurteilung von der National Health Service (NHS) stellt es sich heraus, dass die selektiven COX-2-Hemmer und traditionellen NSAR ein gleichwertiges Wirkungsvermögen in der Therapie von rheumatoider Arthritis und Osteoarthritis aufweisen.

Die SUCCESS-Studie (Successive Celecoxib Efficacy and Safety Study) ergab, dass Celecoxib in einer Dosierung von 200-400 mg/Tag und Naproxen 1000 mg/Tag und Diclofenac 100 mg/Tag ein vergleichbares Wirkungsvermögen bezüglich der Schmerzlinderung bei einer Therapie von etwa 13.000 Patienten mit Osteoarthritis besitzen. Mehrere kleine Studien belegen, dass ein anderes Coxib - Etoricoxib 30-120 mg/Tag ähnliches Wirkungsvermögen wie Naproxen, Diclofenac und Ibuprofen in üblicher Dosierung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Osteoarthritis entfaltet. Nach zwölfwöchiger Beobachtung erwies Etoricoxib 30-120 mg/Tag sich als wirksamer von Naproxen 1000 mg/Tag. Anschließend zeigten die beiden Substanzen sich als annähernd gleich effektiv nach 121 Wochen.

Wenn das Wirkungsvermögen des Rofecoxib 25 mg/Tag, Etoricoxib 30mg/Tag, Lumiracoxib 200 mg/Tag oder 400 mg/Tag mit Celecoxib 200 mg/Tag verglichen wurden, stellt es sich heraus, dass

die Schmerzempfindung in einer identischen Ausmaß von allen Arzneistoffen vermindert wurde (Conaghan, 2012).

Wenn es sich um klinische Wirksamkeit der NSAR handeln, wird die analgetische Aktivität als durchschnittlicher Unterschied in der Bevölkerung ausgerechnet. Bei solchen Ergebnisse besteht eine Schwierigkeit eine Korrelation zu den individuellen Patienten zu bringen. Aus sieben randomisierten, kontrollierten Osteoarthritisstudien mit einer Dauer von mehr als 6 Wochen kann es geschlossen werden, dass 60-80% der Teilnehmer eine geringe Schmerzlinderung (>15% Besserung) und nur 20-30% eine extensive Schmerzlinderung (>70% Besserung) gespürt haben. In den Studien wurde die Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) verwendet um einen Vergleich zwischen Etoricoxib und andere NSAR oder Placebo zu ziehen (Conaghan, 2012).

5.7. Mögliche Erweiterung der Anwendungsgebiet von den NSAR

Kolonkrebs

Mehrere epidemiologische Studien sprechen dafür, dass eine Zusammenhang zwischen die Einnahme der Acetylsalicylsäure und Herabsetzung des Risikos von einem Kolonkrebs (Vane/ Botting, 1998). Garcia-Albeniz und Chan schließen nach einer umfassenden und vollständigen Übersicht von relevanter Literatur, dass die Acetylsalicylsäure in einer Dosierung von 325 mg/Tag das Risiko für kolorektales Karzinom verringert. Ferner erscheint eine Gabe von Aspirin 75 mg/Tag ebenfalls ausreichend wirksam (Garcia-Albeniz/ Chan, 2010). Schrör und Rauch stellen nach einer Evaluierung epidemiologischer Studien fest, dass sich ein präventiver Effekt von Acetylsalicylsäure auf das kolorektale Karzinom abzeichnet. Eine positive Auswirkung von Acetylsalicylsäure wurde klinischen Studien zufolge bei täglicher Einnahme belegt (Schrör/ Rauch, 2013).

Andere Studien weisen darauf hin, dass COX-2 ausschließlich in menschlichen und tierischen Kolonkrebszellen stark exprimiert wird. Mithilfe genetischer Mutant-Mäuse (Apc-Mäuse), die ein Modell für familiäre adenomatöse Polyposis sind, wurde es eine Abnahme der Darmpolyposis durch eine Deletion der COX-2-Gene oder durch eine Behandlung mit selektiven COX-2-Hemmer beobachtet (Vane/ Botting, 1998). Später haben Steinbach et. al. nachgewiesen, dass eine Therapie mit Celecoxib (400 mg 2 Mal täglich für 6 Monate) die Zahl der kolorektalen Polypen signifikant reduzieren (Steinbach et. al., 2000). Die Ergebnisse können auf einer vermutlichen Aktivierung des

Transkriptionsfaktor NF- κ B beruhen. Diese Wirkungsweise kommt nicht auf die COX-Hemmung an (Krüger, 2002).

Brasky et al. sind der Meinung, dass die NSAR-Einnahme auch zu der Vorbeugung anderer Krebstypen beitragen kann. Sie haben diese Schlussfolgerung gezogen, nachdem eine Studie gezeigt hatte, dass die Acetylsalicylsäure-Einnahme ein negatives Verhältnis zu Brustkrebsrisiko aufweist, insbesondere unter die Menschen, die mehr als 2 Tabletten/Tag einnahmen (Brasky et. al., 2010).

Morbus Alzheimer

Eine Vermutung, dass NSAR und eher die selektiven COX-2-Inhibitoren die Krankheitsverlauf verlangsamen können, beruht auf der Beteiligung der COX-2 an der Pathogenese von Alzheimer. Eine Erhöhung der COX-2-Expression ist im Gehirn (im frontalen Kortex) besonders in der Nervenzellen mit Neurofibrillenbündeln nachgewiesen. Darüber hinaus spielt diese COX-2-Überexpression eine Rolle bei der Herstellung von A β -Peptid durch Prostaglandin E₂-mediated pathway (Soininen et. al., 2006).

Ein großer Teil von den Studien verfügt aber lediglich über epidemiologische Angaben. Eine von denen ergab, dass Patienten, die an rheumatoider Arthritis litten, unter Therapie mit NSAR in Vergleich zu der Kontrollgruppe überraschend eine Senkung des Demenzrisikos aufweisen. (Soininen, 8-9) The Baltimore Longitudinal Study of Aging zufolge entwickeln die Patienten, die NSAR seit 2 oder mehr Jahren einnehmen, selten Alzheimer (Vane/ Botting, 1998).

Ganz im Gegenteil stehen die Ergebnisse von Soininen et al. In dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie wurde die Wirkung von Celecoxib 200 mg/Tag mit Placebo verglichen. Nach 52 Wochen wurde kein Unterschied zu Placebo beobachtet. Daraus kann es geschlossen werden, dass Celecoxib 200 mg/Tag nicht die Fortschritt der Erkrankung verlangsamt und die COX-2-Hemmer nicht die richtige therapeutische Wahl bei einem progressiven Alzheimer sein können. Bis heutzutage existieren keine aussagekräftige Ergebnisse, die diese potentielle therapeutische Anwendung der NSAR bestätigen können (Soininen et. al., 2006).

6. Diskussion und Ergebnisse

Ausgegangen davon, dass alle NSAR die Aktivität des Enzyms - Cyclooxygenase hemmen und damit die Prostaglandinproduktion beeinträchtigen, eignen sie sich als Mittel für symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung (Bauer/ Märker-Hermann, 2003). Sie stellen eine vernünftige Therapiemöglichkeit dar, trotzdem ist immer eine Nutzen-Risiko-Abwägung empfehlenswert vor dem Einsatz (Überall, 2015). Nach heutigem Wissenstand liegt die Hemmung der Cyclooxygenase sowohl in erwünschter als auch in unerwünschter Wirkung zugrunde (Schick/ Schulz, 2010).

Die Entdeckung von zwei Isoformen der Cyclooxygenase - COX-1 und COX-2 erklärt die Wirkungsweise der NSAR und hilft bei der Abgrenzung verschiedener Substanzgruppen - traditionelle (nichtselektive) NSAR und selektive COX-Inhibitoren (Coxibe). Daher tauchen viele neue Fragen bezüglich Unterschiede in der analgetischen Wirkung und der Nebenwirkungen der beiden Gruppen auf.

Von großer Bedeutung sind vor allem die gastrointestinale Nebenwirkungen, die in bis zu 50% ohne symptomatische Erscheinungen einhergehen (Bauer/ Märker-Hermann, 2003). Infolgedessen können schwerwiegende Komplikationen wie Ulzera, Blutungen oder Perforationen im oberen oder unteren Gastrointestinaltrakt auftreten. Eine Kombination von NSAR und Acetylsalicylsäure erhöht nachweislich dieses Risiko (Schick/ Schulz, 2010). Die Coxibe zeigten sich in zahlreichen klinischen Studien als die bessere Alternative gegenüber traditionellen NSAR bezüglich der Magen-Darm-Toxizität (Burian/ Geisslinger 2003).

Die Patienten mit einem geringen Magen-Darm-Risiko sollen zu einer Therapie mit traditionellem NSAR geraten werden. Wenn ein moderates Risiko besteht, erscheint die Gabe von selektivem COX-2-Hemmer oder die Behandlung mit traditionellem NSAR in Kombination mit Protonenpumpeninhibitor (PPI), der einen ausreichenden Magenschutz gewährleistet, gleichwertig vertretbar. Es soll berücksichtigt werden, dass die Monotherapie mit dem COX-2-Hemmer vorzuziehen ist, da die Kombination von nichtselektivem NSAR und PPI nicht von Komplikationen im mittleren und unteren Magen-Darm-Trakt schützt. Wenn das Risiko als sehr hoch abgewogen ist, soll eine Therapie mit selektivem COX-2-Hemmer und PPI verordnet werden (Überall, 2015). Es soll aber auch erwähnt werden, dass die gastroprotektive Wirkung der selektiven COX-2-

Inhibitoren möglicherweise aufgehoben ist, wenn eine gleichzeitige Gabe von Acetylsalicylsäure vorliegt (Bauer/ Märker-Hermann, 2003).

Die kardiovaskuläre Toxizität besteht ein bedeutsames unerwünschtes Ereignis, das eine präzise Evaluierung benötigt. Heutzutage scheint die Auffassung, dass die COX-2-Selektivität zu einer Erhöhung der kardiovaskulären Komplikationen führt, sinnvoll. Die COX-2 ist für die Produktion von Prostazyklin (PGI₂) verantwortlich, das vasodilatierend und antithrombotisch wirkt (Botting, 2006). Kardiovaskuläre Nebenwirkungen weisen sowohl die traditionellen NSAR als auch die Coxibe auf. Die Schwere der kardiovaskulären unerwünschten Wirkungen beruht zusätzlich auf den Substanzeigenschaften. Als Vorsorgemaßnahmen gelten die Regeln - falls möglich soll die niedrigste Dosierung für die kürzeste Zeit eingenommen werden (Katz, 2013). Die Entscheidung für eine Therapie mit NSAR entweder nichtselektive oder Coxibe bei einem angestiegenen kardiovaskulären Risiko soll nach einer ganzheitlichen Betrachtung der Risikofaktoren getroffen werden. Naproxen besitzt unter die NSAR die beste Nebenwirkungsprofil bezüglich des Herzkreislaufsystem. Handelt es sich um gastrointestinale Verträglichkeit, zeigt Naproxen das schlechteste Nutzen-Risiko-Verhältnis. Seine Verordnung soll vorsichtig und unter Begleittherapie mit Protonenpumpenhemmer erfolgen. (Überall, 2015). Es besteht ein Verdacht, dass die antithrombotische Wirkung der Acetylsalicylsäure von Naproxen aufgehoben oder zumindest beeinträchtigt werden kann. Dementsprechend wird es bei einer Therapie mit Acetylsalicylsäure (75-100 mg/Tag) eine Gabe von niedrigdosierter Celecoxib (200 mg/Tag) empfohlen, da die selektiven COX-2-Hemmer nicht negativ auf die antiaggregatorische Effekt der ASS auswirken. Eine Zusammenfassung und ein Muster der Handlungsweise beim Einsatz von NSAR sind in Abb.8 dargestellt (Scarpignato et al., 2015).

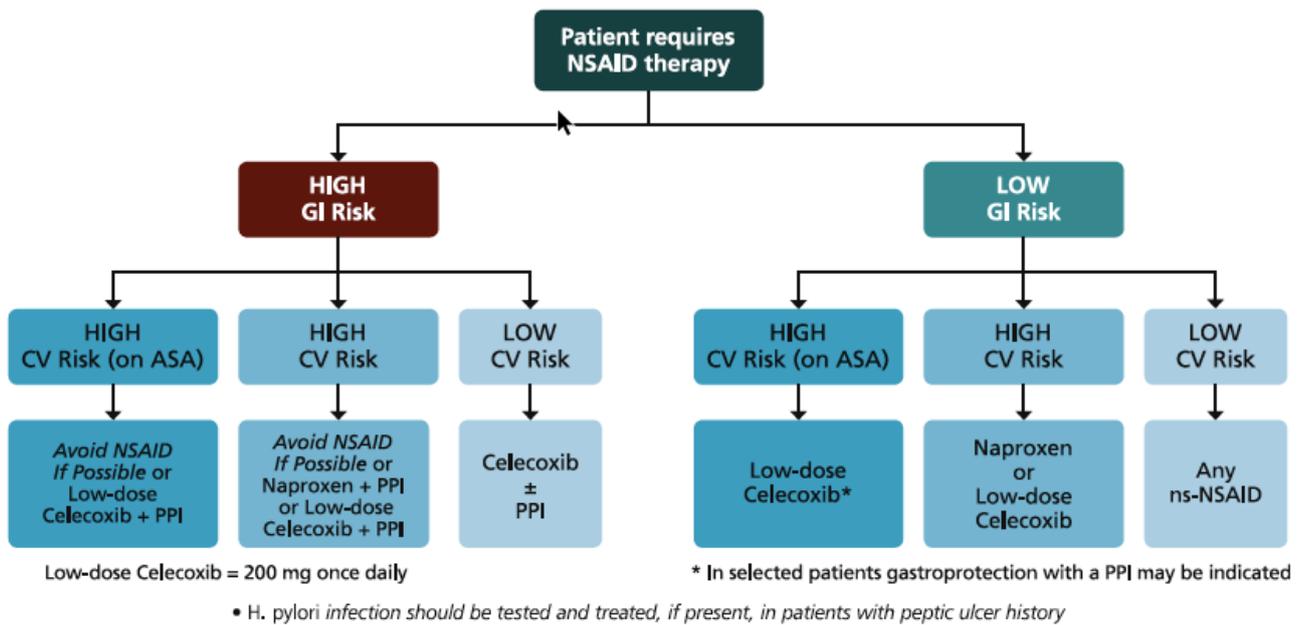


Abb. 8 Evaluierung der gastrointestinalen und kardiovaskulären Risiken und der dementsprechende Einsatz der NSAR (Scarpignato et al., 2015).

Ein unumstrittener Vorteil der selektiven COX-2-Hemmer ist ihren Einsatz bei der perioperativen Schmerztherapie. Aufgrund der fehlenden COX-1-Hemmung wird die Thrombozytaggregation nicht beeinträchtigt. (Bauer/ Märker-Hermann, 2003). Das Risiko postoperativer Blutungen lässt sich nicht durch die Gabe von COX-2-Inhibitoren ansteigen (Brack et al., 2004). Das gilt ebenfalls für Patienten unter einer Antikoagulationstherapie (Bauer/ Märker-Hermann, 2003).

Die Möglichkeit für eine zukünftige Erweiterung des Anwendungsgebiets von NSAR enthüllt die potentielle Beteiligung der COX-2 in der Pathogenese zahlreicher Erkrankungen. Obwohl einige Substanzen eine Genehmigung für neue Indikationen wie beispielsweise Celecoxib für familiäre adenomatöse Polyposis erwarben, muss die Rolle der COX-2 bzw. NSAR in verschiedenen Krebstypen und Morbus Alzheimer weiter erforscht werden.

7. Literaturverzeichnis

Ananthakrishnan A. N. / Higuchi L. M. / Huang E. S. / Khalili H. / Richter J. M. / Fuchs C. S. / Chan A. T. (2012): Aspirin, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use, and Risk for Crohn Disease Ulcerative Colitis: A Cohort Study. In: *Ann Intern Med.* (2012) March 6; 156(5). p. 350 - 359.

Ang W. X. G. / Abraham S. N. (2018): Mast Cells: Master Drivers of Immune Responses against Pathogens. In: Cavaillon J-M. / Singer M. (2018): *Inflammation: From Molecular and Cellular Mechanisms to the Clinic* 1. Edition. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Deutschland. p. 273 - 288.

Bauer H. / Märker-Hermann E. (2003): Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR). In: *Orthopäde* 2003 32. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, Deutschland. S. 1088 - 1094.

Bhala N. / Emberson J. et al. (2013): Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. In: *Lancet* (2013) 382. p. 769–779.

Blobaum A. L. / Marnett L. J. (2010): NSAID Action and the Foundations for Cardiovascular Toxicity. In: Minotti G. (2010): *Cardiotoxicity of Non-Cardiovascular Drugs*. John Wiley & Sons, Ltd. USA. S. 257 – 285.

Bolten W. (2006): Gastrointestinale Nebenwirkungen durch nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR). In: *Gastroenterologe* 2006 1. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, Deutschland. S. 189 - 196.

Bolten W. W. / Krüger K. (2016): Coxibe. In: *Z Rheumatol* 2016 75. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, Deutschland. S. 595 - 598.

Botting R. M. (2006): Cyclooxygenase: Past, present and future. A tribute to John R. Vane (1927–2004). In: *Journal of Thermal Biology* 31 (2006). Elsevier Ltd. USA p. 208 - 219.

Brasky T. M. / Bonner M. R. / Moysich K. B. / Ambrosone C. B. / Nie J. / Tao M. H. / Edge S. B. / Kallakury B. V.S. / Marian C. / Trevisan M. / Shields P. G. / Freudenheim J. L. (2010): Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use and breast cancer risk in the Western New York Exposures and Breast Cancer (WEB) Study. In: *Cancer Causes Control* (2010) 21. Springer Science + Business Media B.V. Berlin, Germany. p. 1503 - 1512.

Brack A. / Rittner H. L. / Schäfer M. (2004): Nichtopioidanalgetikazur perioperativen Schmerztherapie. In: *Anaesthesist* (2004) 53. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, Deutschland. S. 263 - 280.

Burian M. / Geisslinger G. (2003): Klinische Pharmakologie der selektiven COX-2-Hemmer. In: *Orthopäde* 2003 32. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, Deutschland. S. 1078 - 1087.

Burness C. B. / Deeks E. D. (2012): Adalimumab In Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. In: *Drugs* 2012; 72 (18). Springer International Publishing AG. p. 2385 - 2395.

Conaghan P. G. (2012): A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. In: *Rheumatol Int* (2012) 32. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, Deutschland. S. 1491 - 1501.

Cuzzocrea S. (2018): Neutrophils. In: Cavailon J-M. and Singer M. (2018): *Inflammation: From Molecular and Cellular Mechanisms to the Clinic* 1. Edition. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Deutschland. p. 253 - 272.

Cuzzocrea S. (2018): TNF Superfamily. In: Cavailon J-M. / Singer M. (2018): *Inflammation: From Molecular and Cellular Mechanisms to the Clinic* 1. Edition. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Deutschland. p. 529 - 547.

Dinarello C. A. (2018): IL-1 Superfamily and Inflammasome. In: Cavailon J-M. and Singer M. (2018): *Inflammation: From Molecular and Cellular Mechanisms to the Clinic* 1. Edition. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Deutschland. p. 479 - 527.

DiPietro L. A. / Schrementi M. E. (2016): Cell Mediators of Acute Inflammation. In: Diegelmann R. F./ Chalfant C. E. (2016): *Frontiers in Inflammation. Basic Biology and Clinical Aspects of Inflammation*. 1. Volume. Bentham Science Publishers Ltd. U.A.E. p. 11 - 25.

Frölich J. C. (1997): A classification of NSAIDs according to the relative inhibition of cyclooxygenase isoenzymes. In: *TIPS - January 1997 (Vol. 18)*. Elsevier Science Ltd, USA. S. 30 - 34.

Garcia-Albeniz X. / Chan A.T. (2010): Aspirin for the prevention of colorectal cancer. In: *Best Pract Res Clin Gastroenterol (2011) August; 25(0)*. Elsevier Ltd. USA. p. 461 - 472.

Hawkey C. J. (1992): Gastrointestinal Tract Toxicity - A Risk Factor for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Therapy. In: Kurowski M. (1992): *Adverse Reactions to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Clinical Pharmacoepidemiology*. Birkhäuser Verlag, Basel, Switzerland.

Larbig W. (1982): *Schmerz: Grundlagen - Forschung - Therapie*. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart, Berlin, Köln, Mainz. S. 73 - 82.

Howard L. F. (1997): Pain: Anatomy and Physiology. In: *The journal of alternative and complementary medicine Volume 3, Supplement 1, 1997*. Mary Ann Liebert, Inc. USA. S. 41 - 46.

Jelkmann W. (2010): Blut. In: Schmidt, R. / Lang, F. / Heckmann, M. (2010): *Physiologie des Menschen mit Pathopsysiologie*. 31. Auflage. Springer Verlag Heidelberg, Deutschland. S. 478 - 502.

Katz J. A. (2013): COX-2 Inhibition: What We Learned - A Controversial Update on Safety Data. In: *Pain Medicine (2013) 14*. Wiley Periodicals, Inc. USA, p. 29 - 34.

Kneitz C. / Tony H. / Krüger K. (2006): NSAR und Coxibe: aktueller Stand. In: *Internist (2006) 47*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, Deutschland. S. 533 - 540.

Kolarz G. / Mayrhofer F. / Neumann K. / Singer F. (2003): Unerwünschte Wirkungen unter nichtsteroidalen Antiphlogistika. Eine Prävalenzstudie aus Österreich. In: *Wien Klin Wochenschr (2003) 115/1-2*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, Deutschland. S. 41 - 46.

Krüger K. (2002): Klinische Wirksamkeit der COX-2-Hemmer. In: Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz (2002) 45. S. 699 - 705.

Loria R. M. / Diegelmann R. F. (2016): Introduction to Basic Biology and Clinical Aspects of Inflammation. In: Diegelmann R. F. / Chalfant C. E. (2016): Frontiers in Inflammation. Basic Biology and Clinical Aspects of Inflammation. 1. Volume. Bentham Science Publishers Ltd. U.A.E. p. 3 -10.

Messlinger K. / Handwerker H. O. (2015): Physiologie des Schmerzes. In: Schmerz 2015. 29. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Deutschland. S. 522 - 530.

Mietla J. A. / Hoeflerlin L. A. / Wijesinghe D. S. / Chalfant C. E. (2016): Biochemical Mediators of Inflammation and Resolution. In: Diegelmann R. F. / Chalfant C. E. (2016): Frontiers in Inflammation. Basic Biology and Clinical Aspects of Inflammation. 1. Volume. Bentham Science Publishers Ltd. U.A.E. p. 26 - 54.

Mutschler, E. (2013): Mutschler Arzneimittelwirkungen : Lehrbuch der Pharmakologie, der klinischen Pharmakologie und Toxikologie. 10. Auflage. Wiss. Verl.-Ges. Stuttgart, Deutschland. S. 194 - 208.

Narumiya S. / Yokomizo T. / Aoki J. (2018): Lipid Mediators in Inflammation. In: Cavaillon J-M. and Singer M. (2018): Inflammation: From Molecular and Cellular Mechanisms to the Clinic 1. Edition. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Deutschland. p. 651 - 694.

Patrono C. / Rocca B. (2009): Nonsteroidal antiinflammatory drugs: Past, present and future. In: Pharmacological Research 59 (2009). Elsevier Ltd. USA. p. 285 - 289.

Radi A. Z. (2012): Competitive Pathophysiology and Toxicology of Cyclooxygenases. John Wiley & Sons, Inc. United Kingdom.

Rather L. J. (1971): Disturbance of function (Functio laesa): The legendary fifth cardinal sign of inflammation, added by galen to the four cardinal signs of celsius. In: Bull. N. Y. Acad. Med. Vol. 47, No. 3, March 1971. S. 302 - 322.

Scarpignato C. / Lanas A. / Blandizzi C. / Lems W. F. / Hermann M. / Hunt R. H. (2015): Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis - an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. In: BMC Medicine (2015) 13:55. p. 1 - 22.

Schaible, H. -G. (2010): Nozizeption und Schmerz. In: Schmidt, R. / Lang, F. / Heckmann, M. (2010): Physiologie des Menschen mit Pathopsysiologie. 31. Auflage. Springer Verlag Heidelberg, Deutschland. S. 299 - 312.

Schaible, H. -G. (2007): Pathopsysiologie des Schmerzes. In: Orthopäde 2007. 36:8–16. Springer Verlag Heidelberg, Deutschland. S. 11 – 15.

Schick V. / Schulz H. -J. (2010): Nichtsteroidale Antirheumatika und Gastrointestinaltrakt. In: Gastroenterologe (2010) 5. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, Deutschland. S. 461 - 472.

Schmidt H. / Geisslinger G. (2002): Pharmakologie der COX-2-Hemmer. In: Gesundheitsschutz (2002) 45. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, Deutschland. S. 692 - 698.

Scholz H. / Schwabe U. (2005): Taschenbuch der Arzneibehandlung Angewandte Pharmakologie. 13. Auflage. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, Deutschland.

Schoeffel D. / Casser2 H. R. / Bach M. / Kress H. G. / Likar R. / Locher H. / Steinleitner W. / Strohmeier M. / Brunner H. / Treede R.D. / Zieglgänsberger W. / Sandkühler J. (2008): Risikoabschätzung in der Schmerztherapie. In: Schmerz (2008) 22. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, Deutschland. S. 594 - 603.

Schrör K. / Rauch B.H. (2013): Acetylsalicylsäure und Prävention kolorektaler Karzinome. In: Internist (2013) 54. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, Deutschland. S. 884 - 891.

Shalova I. N. / Saha S. / Biswas S. K. (2018): Monocytes and Macrophages. In: Cavaillon J-M. / Singer M. (2018): Inflammation: From Molecular and Cellular Mechanisms to the Clinic 1. Edition. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Deutschland. p. 219 - 251.

Soininen H. / West C. / Robbins J. / Niculescu L. (2006): Long-Term Efficacy and Safety of Celecoxib in Alzheimer's Disease. In: *Dement Geriatr Cogn Disord* (2007) 23. S. Karger AG, Basel, Switzerland p. 8 - 21.

Steinbach G. / Lynch P. M. / Phillips R. K. S. / Wallace M. H. / Hawk E. / Gordon G. B. / Wakabayashi N. / Saunders B. / Shen Y. / Fujimura T. / Su L-K. / Levin B. (2000): The effect of Celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. In: *The New England Journal of Medicine* (2000) Vol. 342. Num. 26. p. 1946 - 1952.

Stichtenoth D.O. / Frölich J.C. (2001): Therapie mit präferentiellen und spezifischen COX-2-Inhibitoren. In: *Internist* (2001) 42. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, Deutschland. S. 421 – 42.

Tanaka T. / Narazaki M. / Kishimoto T. (2018): IL-6 Superfamily. In: Cavaillon J-M. / Singer M. (2018): *Inflammation: From Molecular and Cellular Mechanisms to the Clinic* 1. Edition. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Deutschland. p. 573 - 586.

Theiler R. (2012): Schmerztherapie bei Arthrose - wie weiter mit Coxiben und konventionellen NSAR? In: *Der Informierte Arzt*. 2012 2. S. 18-21.

Todd, A. J. (2016): Anatomy of pain pathways. In: Battaglia A. A. (2016): *An Introduction to Pain and its Regulation to Nervous System Disorders*. 1. Auflage. John Wiley & Sons, Ltd. United Kingdom. S. 14 – 15.

Vane J. R. / Botting R. M. (1998): Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. In: *Inflamm. res.* 47, Supplement 2 (1998). Birkhäuser Verlag, Basel, Schweiz. S. 78 - 87.

Wigand R. (2002): Spezifität, Wirkung, Indikation und Sicherheit. Kriterien für den Einsatz von COX-2-Inhibitoren. In: *Pharmazie in unserer Zeit* 31. Jahrgang (2002) Nr. 2. S. 190 - 198.

Wiholm B.-E. (1992): Spontaneous Reporting Systems: Benefits and Pitfalls when Interpreting Safety Data of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. In: In: Kurowski M. (1992): Adverse Reactions to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Clinical Pharmacoepidemiology. Birkhäuser Verlag, Basel, Switzerland. S. 1 - 20.

Überall M. (2015): NSAR in der Schmerztherapie. In: Schmerzmedizin 2015 31. (5). Springer Medizin Verlag, Heidelberg, Deutschland. S. 18 - 27.