

Kombinierte COX-LOX-Hemmung in der Schmerztherapie

Bewährter Ansatz erhält neuen Aufwind

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und selektive Hemmer der Cyclooxygenase 2 gehören aufgrund ihrer Eigenschaften zu den bei schmerzhaften, entzündlichen Erkrankungen am häufigsten eingesetzten Substanzen. Da sie jedoch nur an den Cyclooxygenasen angreifen, kann ihre Anwendung auch zu Problemen führen. Als Lösung würden sich hier Substanzen mit einer kombinierten Hemmung der Cyclo- und Lipoxigenase (COX-LOX-Hemmung) anbieten. Ein Wirkprinzip, das sich das topische Antiphlogistikum Etofenamat schon seit vielen Jahren zu Nutze macht.

„Wird Gewebe auf irgendeine Art und Weise geschädigt, so führt dies zu einem hyperalgetischen Schmerz-zustand“, erklärte **Professor Dr. Dr. Kay Brune** vom Departement für experimentelle und klinische Pharmakologie der Universität Erlangen-Nürnberg in der Einleitung seines Referates. Massgeblich an der

Entstehung dieses Hyperalgesie beteiligt sind die Prostaglandine (insbesondere das Prostaglandin E2), das mithilfe der Cyclooxygenase 2 (COX-2) aus der Arachidonsäure gebildet wird. Durch weitere Enzyme wie die COX-1, die 5-Lipoxygenase und 12-Lipoxygenase entstehen aus der Arachidonsäure aber auch noch

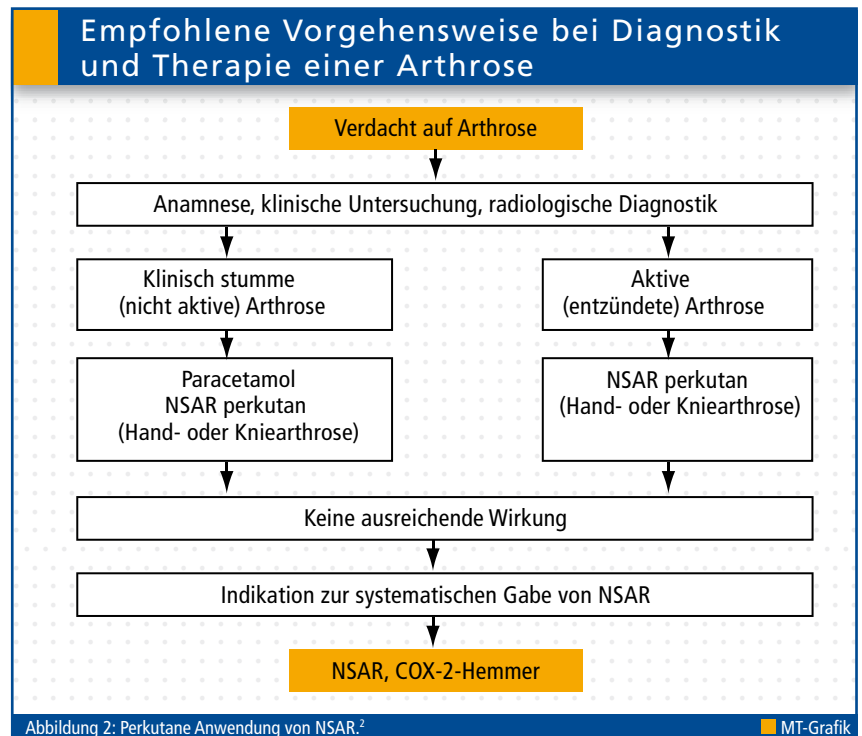
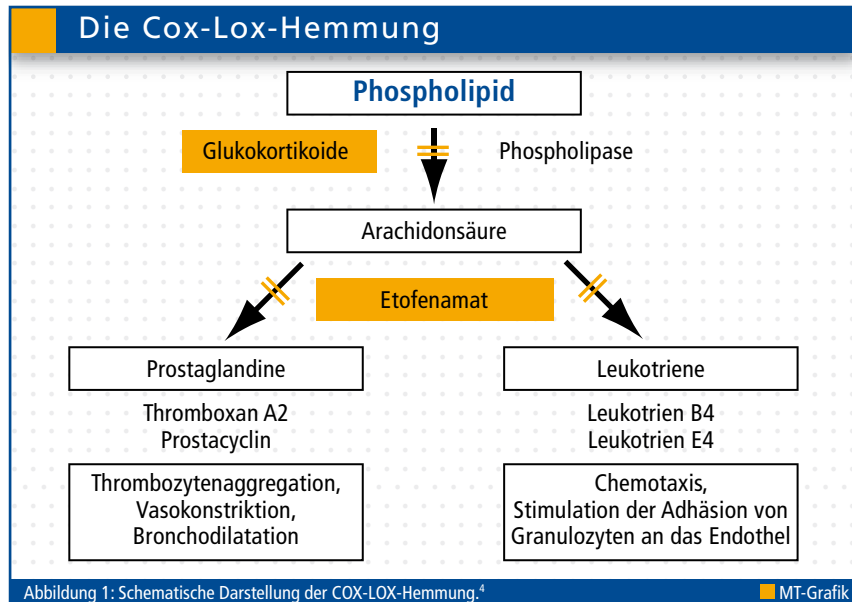
weitere wichtige Substanzen wie das Prostaglandin Thromboxan, Leukotriene und Lipoxine

„Die verschiedenen biologischen Funktionen dieser Substanzen sind entscheidend für die Probleme, die beim Einsatz von nichtsteroidalen Schmerzmitteln bzw. selektiven COX-2-Hemmern entstehen können“, so Prof. Brune. Denn, wird nur die Cyclooxygenase gehemmt, so werden aus der Arachidonsäure über die 5-Lipoxygenase vermehrt Leukotriene gebildet. Diese können zu asthmaartigen Nebenwirkungen führen und Magenulzerationen be-

günstigen. Daneben habe die Experten in den letzten Jahren vor allem die Frage hinsichtlich kardiovaskulärer Effekte wie Atherosklerose oder Herzinfarkt beim Einsatz von Cyclooxygenasehemmern beschäftigt. Wie der Referent erläuterte, habe sich in der Tat gezeigt, dass im Endothel über COX-2 Faktoren (Prostazyklin) gebildet werden, die zum Schutz der Gefässe beitragen. „Grosse klinische Studien haben gezeigt, dass bei einzelnen, prädisponierten Patienten die langfristige hochdosierte Anwendung von spezifischen COX-2-Hemmern, aber auch von einigen NSAR, zu

einem erhöhten kardiovaskulären Risiko führt.“

Eine Möglichkeit, die bei der Cyclooxygenasehemmung auftretenden Probleme zu lösen oder zumindest zu minimieren, könnte die COX-LOX-Hemmung, also die kombinierte Hemmung der Cyclo- und Lipoxygenase, darstellen (vgl. Abbildung 1). Neue Substanzen mit diesem Wirkprinzip, wie zum Beispiel Licofelon, werden aktuell in Studien untersucht.



Etofenamat: Cox-Lox-Hemmung nutzen

Zu den bereits zur Verfügung stehenden Produkten, die eine kombinierte COX-LOX-Hemmung nutzen, gehört das topische Antiphlogistikum Etofenamat (Rheumon® Gel bzw. Spray), hemmt es doch neben der Cyclooxygenase auch die 5-Lipoxygenase. Es kann zur perkutanen Behandlung akuter und chronischer Erkrankung der Weichteile des Bewegungs- und Stützapparates, z.B. Muskelrheumatismus, Muskelverspannung bei schmerzhafter Schultersteife, Lumbago, Ischialgie, Sehnscheidenentzündung, Schleimbeutelentzündung und bei schmerzhaften Weichteilerkrankungen infolge von Arthrosen eingesetzt werden.

Gemäss den aktuellen klinischen Richtlinien der NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), sollten bei Osteoarthritis topische NSAR, zusammen mit Paracetamol, noch vor anderen oralen Substanzen, zum Einsatz kommen (vgl. Abb. 2).^{1,2}

Vorteilhaftes Profil

Etofenamat wird dank seiner hohen Lipophilie mit einer relativen Bioverfügbarkeit von ca. 20 % kutan resorbiert und hat grosse Affinität zum Entzündungsgebiet. Bei der Applikation auf ein entzündetes Gebiet ist die Etofenamat-Konzentration dort 5- bis 20-fach höher als im gesunden Gewebe. Nach Applikation gleich hoher Dosen Etofenamat ist im Entzündungsgebiet nach kutaner Gabe sogar ein bis zu ca. 25-fach höherer Etofenamat-Spiegel nachweisbar als nach oraler Gabe.³

COX-LOX Hemmung mit Etofenamat

Für topische Anwendungen eine gute Option

Im Rahmen eines Interviews fasste der Pharmakologe Professor Dr. Dr. Kay Brune, Universität Erlangen-Nürnberg, die wichtigen Prozesse in der Entstehung von Entzündung und Schmerz zusammen und beantwortete einige spezifische Fragen zu Etofenamat (Rheumon® Gel/Spray).

Herr Prof. Brune, welches sind die zentralen Vorgänge bei der Entstehung von Entzündung und Schmerz?

Die Grundlage stellt stets eine wie auch immer geartete Gewebeerletzung dar. Daraus resultiert eine akute Entzündung – zum Beispiel durch Bakterien verursacht – oder aber auch eine chronische, wie bei einer rheumatischen Erkrankung. Dies führt dazu, dass die peripheren Schmerzrezeptoren, die Nozizeptoren, dramatisch empfindlicher werden. Es

entsteht eine Hyperalgesie. Verantwortlich für die veränderte Empfindlichkeit der Rezeptoren, sowohl peripher als schliesslich auch zentral, sind Prostaglandine, die mithilfe der Cyclooxygenase gebildet werden. Eine Hemmung der Prostaglandinsynthese durch entsprechende Schmerzmittel bewirkt daher eine Normalisierung der Rezeptorempfindlichkeit, der Hyperalgesie. Der Schmerz lässt nach.

Weshalb ist es wichtig, bei der Behandlung von Gewebsverletzungen bzw. rheumatischen Erkrankungen neben der Cyclooxygenase auch die Lipoxygenase zu hemmen?

Wird lediglich die Cyclooxygenase gehemmt, so werden über die 5-Lipoxygenase aus der Arachidonsäure in einem vermehrten Ausmass Leukotriene gebildet. Diese spielen eine grosse Rolle bei der Entstehung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. So können sie Heuschnupfen und

asthmaähnliche Effekte auslösen. Dies ist besonders ausgeprägt beim Einsatz von Substanzen, die Cyclooxygenase-1 und -2 hemmen. Bei einer selektiven Hemmung der COX-2 wurden solche Probleme seltener beschrieben. Daneben spielen Leukotriene aber auch eine Rolle bei der Entstehung von Magenulzera. Zudem sollen sie für Atherosklerose und Herzinfarkte verantwortlich sein. Eine kombinierte COX-LOX-Hemmung könnte eine Möglichkeit darstellen, diese Probleme zu verhindern.

Welche Substanzen verfügen über diese duale COX-LOX-Hemmung?

Von den aktuell auf dem Markt befindlichen Substanzen verfügt nur Etofenamat (in hoher Konzentration bei topischer Anwendung) über diese Eigenschaft.

Wo sehen Sie das bevorzugte Einsatzgebiet von Etofenamat?



Prof. Dr. Dr. Kay Brune, Erlangen-Nürnberg

Die topische Anwendung von Etofenamat stellt eine gute Option dar.

Welche weiteren spezifischen Eigenschaften begünstigen seinen Einsatz in der topischen Therapie?

Aufgrund seiner chemischen Struktur ist Etofenamat sehr lipophil, was natürlich für eine topische Anwendung ein Vorteil bzw. sogar eine Voraussetzung ist. Denn nur so können tiefere Hautschichten erreicht werden.

Wie sieht es mit der Hautverträglichkeit aus?

Die Gefahr kutaner Nebenwirkungen ist zwar grundsätzlich bei allen topisch eingesetzten Substanzen vorhanden, bei Etofenamat ist das Risiko aber anscheinend gering.

Referenzen:

- National Institute for Health and Clinical Excellence. The care and management of osteoarthritis in adults. NICE clinical guideline 59, Februar 2008. Frei zugänglich unter: www.nice.org.uk
- Therapieempfehlungen „Degenerative Gelenkerkrankungen“. Arzneimittelkommission der dt. Ärzteschaft, Arzneimittelverordnung in der Praxis, Sonderheft, 3. Auflage, November 2008. Zu beziehen unter: www.akdae.de
- Arzneimittel-Kompodium der Schweiz, 2009.
- Fruchtmann R, Krupka U, Pelster B.; Hemmung des Lipoxygenase- und Cyclooxygenaseweges im Arachidonsäuremetabolismus. *Aktuell Rheumatol* 9 (1984) 165 – 168.

Quelle: Referat „Die COX-LOX-Hemmung“ im Rahmen des 3. Nationalen „Swiss Leading Hospitals“-Kongresses für Hausärzte, 22. Januar 2009, Interlaken.

IMPRESSUM

Idee und Konzeption: INTER MEDICAL, Grossepoststrasse 23, Postfach, 4020 Basel
Information: Drossapharm AG
Objektleitung: Dr. med. Christine Mücke
Redaktion: Dr. Therese Schwender, Winfried Powollik
Layout: Manuela Fuchs
Produktion: Patrik Brunner

© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages