

Eine neue klinisch relevante Arzneimittelinteraktion: Ibuprofen vs. Acetylsalicylsäure

Liebe Kolleginnen,
liebe Kollegen!

Schmerzmittel wie Acetylsalicylsäure (ASS), Paracetamol und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) wie Ibuprofen und Diclofenac gehören zum Alltag in jeder Apotheke. ASS, Paracetamol und Ibuprofen wurden ganz oder teilweise aus der Verschreibungspflicht entlassen. Sie spielen bei der Selbstmedikation eine große Rolle. Wie Sie wissen, wirken alle diese Stoffe **analgetisch** und **antipyretisch**. Darüber hinaus weisen die genannten Substanzen eine unterschiedlich stark ausgeprägte **antiphlogistische Wirkung** auf. Während diese Wirkung bei den NSAR therapeutisch nutzbar ist, erfordert sie im Fall von ASS sehr hohe Dosierungen (>1,5 g/die) und tritt bei Paracetamol fast überhaupt nicht auf. Dagegen führt ASS bereits in sehr niedriger und nicht analgetischer Dosierung (75 - 100 mg/die) zu einem ausgeprägten **antiaggregatorischen** Effekt. Da diese Wirkung zu einer Senkung der Sterblichkeit nach einem Herzinfarkt führt, gilt ASS heute als fester Bestandteil der Pharmakotherapie bei Post-Infarkt Patienten. Auch NSAR wirken antiaggregatorisch, jedoch hält dieser Effekt nur vorübergehend an und lässt sich nach bisherigen Erkenntnissen nicht für eine Reinfarktprophylaxe nutzen. Schließlich sind in den letzten Jahren neuere Antirheumatika wie Meloxicam (Mobic®), Celecoxib (Celebrex®) und Rofecoxib (Vioxx®) verfügbar geworden, die zwar gut antiphlogistisch aber nicht antiaggregatorisch wirken. Wie kommen die drastischen Wirkunterschiede zwischen den genannten Arzneistoffen zustande?

Die Hemmung der COX-1

Der Grund für die Wirkunterschiede ist vor allem in den **unterschiedlichen Wirkmechanismen** zu suchen. ASS führt zu einer Acetylierung von Serin 529 in der Nähe des katalytischen Zentrums der Prostaglandinsynthase G/H, die auch als Cyclooxygenase-1 (COX-1) bezeichnet wird (Abb. 1). Da die Aminosäure Serin (529) ohne Einschränkung der Enzymaktivität durch Alanin ersetzt werden kann, geht man heute davon aus, dass die Acetylierung durch ASS zu einer sterischen Hinderung führt, welche die Anlagerung des Enzymsubstrates Arachidonsäure unmöglich macht. Der Acetylierungsmechanismus ist spezifisch für ASS und die Esterbindung (Essigsäureester) ist unter *in-vivo* Bedingungen sehr stabil. Sie führt zu einer **irreversiblen COX-1-Hemmung**. Die Wiederherstellung der physiologischen Bildung von Prostaglandinen erfordert somit eine **zelluläre Neusynthese der COX-1**. Dies bedeutet, dass Throm-

bozyten, die nicht über einen Zellkern verfügen, für die Dauer ihrer Lebenszeit (9-11 Tage) kein Thromboxan mehr bilden und daher auch nicht mehr aggregieren können. Daher erholt sich die Thrombozytenfunktion auch nach einmaliger Gabe von ASS nur langsam (etwa 10 % pro Tag). Darauf beruht auch die Empfehlung, eine Woche vor geplanten Operationen kein ASS einzunehmen. In anderen Körperzellen wird dagegen die Wirkung von Acetylsalicylsäure durch eine Neusynthese der COX-1 wieder aufgehoben. Dies erklärt den ausgeprägten und anhaltenden antiaggregatorischen Effekt geringer nicht analgetischer oder antipyretischer wirksamer ASS-Dosierungen. Im Gegensatz dazu bewirken NSAR wie Ibuprofen oder Diclofenac eine **reversible kompetitive Hemmung der COX-1** (Abb. 1), die einen nur transienten und daher therapeutisch nicht nutzbaren antiaggregatorischen Effekt zur Folge hat. Meloxicam, Celecoxib und Rofecoxib sind relativ selektive Hemmstoffe der COX-2, einer Isoform der COX-1. Da die COX-2 eine vernachlässigbar geringe Rolle bei der Thrombozytenaggregation spielt, wirken diese Arzneistoffe nicht antiaggregatorisch.

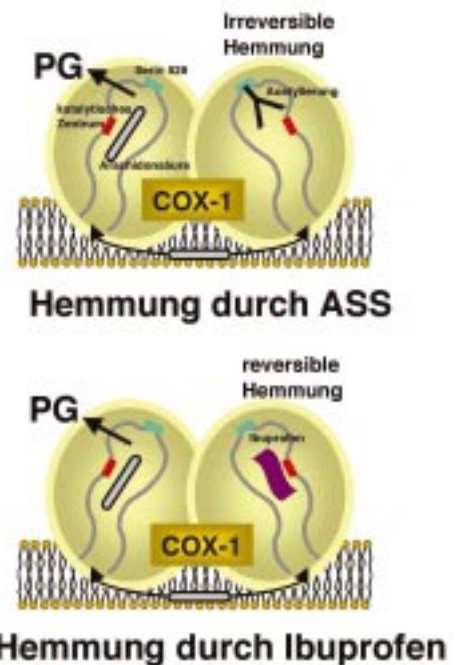
>>



EIN BERICHT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

Abbildung 1:
Unterschiedliche Mechanismen der Hemmung der Cyclooxygenase-1 (COX-1) durch Acetylsalicylsäure (ASS) und Ibuprofen.

Die COX-1 kommt als membrangebundenes Dimer vor. Die jeweils **linke Seite** zeigt die normale Funktion, d.h. die Bildung der Prostaglandine PGG₂ und PGH₂, beides Vorstufen für fast alle physiologisch wichtigen PGs wie PGE₂, PGF₂, Prostazyklin oder Thromboxan. Die **rechte Seite** zeigt die Wirkung der Hemmstoffe. **ASS** acetyliert die Aminosäure Serin-529 in der Nähe des katalytischen Zentrums der COX-1 (oben), während **Ibuprofen** im Zentrum eine reversible, kompetitive Enzymhemmung verursacht (unten). In beiden Fällen resultiert eine Behinderung der Anlagerung von Arachidonsäure an das katalytische Zentrum. Im Gegensatz zu Ibuprofen kommt es jedoch bei ASS zu einer irreversiblen Schädigung der COX-1 (Abb. aus Kojda, G., Pharmakologie Toxikologie Systematisch, UNI-MED Verlag, Bremen, 2002 im Druck).



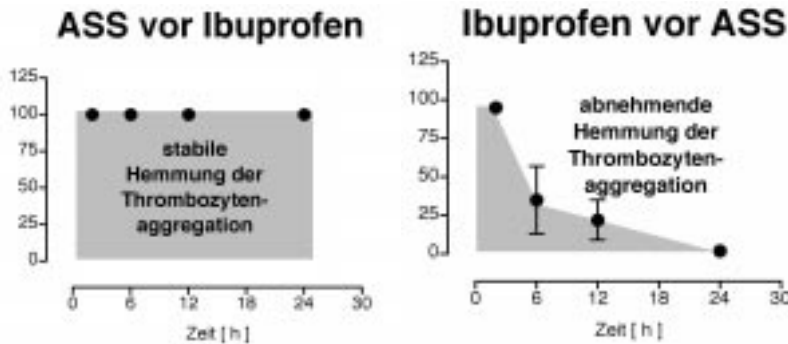
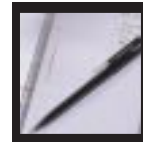


Abb. 2: Die Hemmung der Aggregation von Thrombozyten bei Einnahme von ASS 2 Stunden vor Ibuprofen (links) oder 2 Stunden nach Ibuprofen (rechts). Die graue Fläche stellt den Hemmeffekt über 24 Stunden dar, die Punkte repräsentieren die eigentlichen Messwerte. Die Werte wurden am 6. Tag der Therapie erhoben, wobei der erste Arzneistoff um 8 Uhr morgens und der zweite Arzneistoff um 10 Uhr morgens verabreicht wurde. Danach hat Ibuprofen einen drastischen Effekt auf die durch ASS induzierte Hemmung der Thrombozytenaggregation (rechts). Diese Interaktion kann (bei Einzeldosen von Ibuprofen!) durch die vorherige Einnahme von ASS umgangen werden (links). Wird Ibuprofen jedoch, wie bei der Behandlung rheumatischer und arthritischer Beschwerden üblich, 3-mal täglich appliziert, lässt sich die Interaktion nicht mehr durch das Applikationsschema verhindern (siehe Text, Daten aus Catella-Lawson et al., 2001).

Die Interaktion zwischen ASS und Einzeldosis Ibuprofen

Der dargestellte Mechanismus legt nahe, dass ASS und NSAR nicht gleichzeitig am selben COX-1 Molekül wirken können. Ein bereits durch ASS acetyliertes COX-1 Molekül kann durch NSAR nicht weiter gehemmt werden, während NSAR den Zugang von ASS zum Serin 529 stören und damit die Serin-Acetylierung verhindern könnten. Dass diese Zusammenhänge von klinischer Relevanz sind, ließ sich in einer kürzlich publizierten klinischen Studie zur Interaktion zwischen ASS und Ibuprofen bestätigen (Catella-Lawson et al., N Engl J Med 2001;345:1809-1817). Im ersten Teil der Studie nahmen die Studienteilnehmer pro Tag jeweils eine Einzeldosis von ASS (81 mg) in Kombination mit einer Einzeldosis Ibuprofen (400 mg), Paracetamol (1 g) oder Rofecoxib (25 mg) ein. Wesentlich dabei war, dass ASS einmal 2 Stunden vor und einmal 2 Stunden nach dem jeweils anderen Arzneistoff eingenommen wurde. Hauptmesswerte waren die ex-vivo Aggregation von Thrombozyten nach Stimulation mit Arachidonsäure sowie die Serumkonzentration von Thromboxan B₂, einem stabilen Metaboliten von Thromboxan und Indikator für die in vivo Aktivität der thrombozytären COX-1 Aktivität. Die Ergebnisse zeigen eindeutig, dass Ibuprofen den antiaggregatorischen Effekt von ASS hemmt, wenn es zuerst eingenommen wird (Abb. 2). Diese **klinisch relevante Interaktion** zwischen ASS und Ibuprofen kann also den therapeutischen Effekt von ASS bei der Reinfarktprophylaxe zunichte machen. Folglich sollten Einzeldosen von Ibuprofen möglichst erst 2 Stunden nach ASS eingenommen werden.

Die Interaktion zwischen ASS und Mehrfachdosis Ibuprofen

Nachdem sich im ersten Teil der Studie eine klinisch relevante Interaktion zwischen Ibuprofen und ASS hatte nachweisen lassen, prüften die Autoren, ob sich eine solche Interaktion bei Mehrfachdosierungen von Ibuprofen, wie sie zur antiphlogistisch-analgetischen Therapie bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises üblich ist, beobachten lässt. Dabei zeigte sich, dass die 3-mal tägliche Gabe von 400 mg Ibuprofen auch dann die antiaggregatorische Wirkung von ASS

nahezu vollständig hemmte, wenn ASS 2 Stunden vor der ersten täglichen Ibuprofen-Dosis eingenommen wurde.

Die Interaktion zwischen ASS und anderen COX-Inhibitoren

In den Einzeldosisstudien hemmten weder Paracetamol noch Rofecoxib die antiaggregatorische Wirkung von ASS, und zwar unabhängig davon, ob ASS vor oder nach den anderen COX-Inhibitoren eingenommen wurde. Im Fall von Rofecoxib lässt sich das Fehlen dieser Interaktion durch die relative selektive COX-2-Hemmung erklären. Im Fall von Paracetamol interpretieren die Autoren ihr Ergebnis mit der zu schwach ausgeprägten kompetitiven reversiblen Hemmung der COX-1. In der Mehrfachdosisstudie stellte sich heraus, dass Diclofenac, ein dem Ibuprofen vergleichbares typisches NSAR, ebenfalls keine Hemmung der antiaggregatorischen Wirkung von ASS auslöste. Die Gründe hierfür sind nicht bekannt. Vermutet wird einerseits eine andere Art der kompetitiven Hemmung der COX-1, die - im Gegensatz zu Ibuprofen - den Zugang von ASS zum Serin 529 nicht oder weniger behindert. Außerdem wird darauf hingewiesen, dass auch die geringere Wirkdauer und Wirkstärke eine Rolle spielen könnten.

Fazit

Ibuprofen hemmt die therapeutisch wichtige und häufig genutzte antiaggregatorische Wirkung von niedrig dosiertem ASS. Diese Interaktion kann nur bei täglichen Einzeldosierungen von Ibuprofen durch vorherige Gabe von ASS verhindert werden. Patienten, die ASS zur Reinfarktprophylaxe einnehmen, sollten täglich nicht mehr als eine Einzeldosis Ibuprofen und diese mindestens 2 Stunden nach ASS einnehmen.

Herzlichst
Ihr

