

Kurztitel:

COX-2-Hemmstoffe

Thema:

Evaluation des prothrombotischen Potentials selektiver COX-2 Hemmstoffe im tierexperimentellen Ansatz

Forschungsschwerpunkt/Modul:Forschungsschwerpunkt 1: Wirkung von Arzneimitteln und Medizinprodukten;
Modul 2: Entzündung (einschl. Arteriosklerose/Thrombose)**Zusammenfassung:**

Ausgangslage: Selektive COX-2-Hemmstoffe (Coxibe) besitzen in der analgetischen und antirheumatischen Therapie einen beträchtlichen Stellenwert. Große „Post-Approval“ Studien (z.B. VIGOR, APC, APPROVE) deuten allerdings darauf hin, dass für diese Substanzklasse ein erhöhtes Risiko für prothrombotische Wirkungen, insbesondere Herzinfarkt, im Vergleich mit Placebo und bestimmten konventionellen nicht-steroidalen Antirheumatika besteht. Trotz des Vorliegens von Studiendaten von mittlerweile mehreren zehntausend Patienten ist momentan ungeklärt, welche Mechanismen hierfür eine Rolle spielen. Als komplementärer Lösungsansatz zur Klärung dieser Frage bieten sich daher tierexperimentelle Untersuchungen an.

Versuchsplan: Weiße Neuseeland Kaninchen wurden für 12 Wochen mit Standard-Diät (SD) oder mit atherogener Diät (AD; SD +1% Cholesterin) gefüttert und gleichzeitig die folgenden Arzneistoffe appliziert: Rofecoxib (R; 25 mg/kg, bid), Acetylsalicylsäure (ASS; 5 mg/kg, bid), Diclofenac (D; 5 mg/kg bid), Kombination R + ASS. Kontrolltiere (Kon) erhielten entweder AD oder SD. Thromboseneigung (modifiziertes Folt's Modell, A. carotis), Herzfunktion (Blut-frei perfundiertes Herz), Atherosklerose-Ausprägung (Ath; histologisch, Aorta), Endothelfunktion (isolierte Gefäßringe, Aorta), COX-2 Expression in der Gefäßwand (PCR, Aorta) und Prostanoid-Plasmaspiegel wurden untersucht.

Vorläufige Ergebnisse: *Thrombose:* Nach mechanischer Schädigung der A. carotis traten in 100% der mit SD und AD gefütterten Kon- und R-Tiere thrombotische Ereignisse (TE) auf, der entsprechende Wert in AD+ASS behandelten Tiere betrug nur 38%. Diese anti-thrombotische ASS-Wirkung wurde durch gleichzeitige R-Gabe weitgehend aufgehoben (AD+ASS+R, 80% TE). *Atherosklerose-Ausprägung:* Während in AD-gefütterten Kon- und R-Tieren keine Ath auftrat, zeigte sich in AD-gefütterten Kon-Tieren eine ausgeprägte Ath. Diese wurde durch R, D und ASS um 33, 47 und 65% reduziert. Die anti-atherosklerotische Wirkung von ASS wurde durch gleichzeitige R-Gabe weitgehend aufgehoben (Ath-Reduktion im Vergleich zu Kon-Tieren nur 18%). *Endothelfunktion:* R führte in SD-gefütterten Tieren zu einer deutlichen Hemmung der Endothel-abhängigen Gefäßrelaxation (E-GR). Auch SD führte zu einer Reduktion der E-GR, die durch R-Gabe nicht mehr weiter verstärkt wurde. *COX-2 Expression:* AD führte zu einer verstärkten (x3) Expression von COX-2 in der Gefäßwand, ein Effekt der durch gleichzeitige R-Gabe aufgehoben wurde. *Prostanoid-Plasmaspiegel:* ASA reduzierte den TXB₂, aber nicht den PGE₂- und PGI₂-Plasmaspiegel. R reduzierte den PGE₂- und PGI₂- aber nicht den TXB₂-Plasmaspiegel.

Vorläufige Schlussfolgerungen: Unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen von R in dem verwendeten Kaninchen-Modell zeigten sich u.a. in Form einer Hemmung der anti-thrombotischen und anti-atherogenen Wirkung von ASS und in einer Hemmung der Endothel-abhängigen Vasorelaxation. Als Mechanismus hierfür könnte eine Hemmung der COX-2-abhängigen Bildung von PGI₂ und PGE₂ auf transkriptioneller und post-transkriptioneller Ebene eine maßgebliche Rolle spielen. Mit Hinblick auf die erhebliche therapeutische Relevanz, die eine entsprechende Hemmung der anti-thrombotischen Wirkung von ASS durch R beim Menschen hätte, erscheinen weitere Untersuchungen, u.a. zur Frage inwieweit die zugrundeliegenden Mechanismen auf die Anwendung am Menschen übertragbar sind und ob es sich hierbei um einen Klasseneffekt der Coxibe handelt von großer regulatorischer und therapeutischer Bedeutung.

Kooperationspartner:

Prof. Dr. K. Schrör, Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Düsseldorf; PD Dr. B. Kaiser, Institut für Vaskuläre Medizin, Friedrich-Schiller-Universität, Jena.

Dauer des Projekts:

3 Jahre (07.2002 – 06. 2005)

BfArM-Betreuer:

PD Dr. Hans-Karl Heim

B: Publikationen aus dem Projekt

Publizierte Abstrakta:

Baumgärtel D, Kaber G, Heim H-K, Kaiser B, Schrör K: Long-term effects of rofecoxib on endothelium-dependent relaxation in cholesterol-fed rabbits. *Annals of Hematology*, Supplement with abstracts of lectures given at the 49th annual meeting of the "Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung", 2005 (in press).

Kaber G, Baumgärtel D, Heim H-K, Kaiser B, Schrör K: Long-term effect of rofecoxib on myocardial ischemia/reperfusion injury in cholesterol-fed rabbits. *Annals of Hematology*, Supplement with abstracts of lectures given at the 49th annual meeting of the "Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung", 2005 (in press).

Kaiser B, Baumgärtel D, Kaber G, Noßmann S, Habenicht A, Heim H-K, Schrör K: Evaluation of the prothrombotic potential of the selective COX-2 inhibitor rofecoxib in a modified Folts model in rabbits. *Annals of Hematology*, Supplement with abstracts of lectures given at the 49th annual meeting of the "Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung", 2005 (in press).