



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Beeinflussung der renalen Perfusion durch den partiell selektiven
Cyclooxygenase-2 Inhibitor Meloxicam im Tiermodell**

Autor: Stefan Krzossok
Einrichtung: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. P. Rohmeiss

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR) hemmen das katalysierende Enzym Cyclooxygenase (COX) der Prostaglandinsynthese. Prostaglandine spielen eine wesentliche Rolle in der Regulation der renalen Perfusion, insbesondere unter den Bedingungen der Salz- und Volumendepletion. Über eine Verminderung der Prostaglandinsynthese können NSAR zu einer Beeinträchtigung der renalen Perfusion bis hin zu einem akuten Nierenversagen führen.

Die COX liegt in zwei verschiedenen Isoformen vor. Die therapeutische Wirkung der NSAR basiert vor allem auf der Hemmung der durch proinflammatorische Stimuli induzierbaren Isoform COX-2, während die assoziierten Nebenwirkungen überwiegend auf die Hemmung der konstitutiv exprimierten Isoform COX-1, verantwortlich für die basale physiologische Prostaglandinsynthese, zurückgeführt werden. Meloxicam, ein neuer partiell selektiver Cyclooxygenaseinhibitor, hemmt *in-vitro* vorwiegend die COX-2 und weniger die COX-1. In unkontrollierten Studien zeigte Meloxicam bisher keine signifikanten renalen Nebenwirkungen. Detaillierte Studien zur Beeinflussung der renalen Mikrozirkulation durch Meloxicam fehlten jedoch bisher. Ziel der vorliegenden Studie ist daher, den Einfluß Meloxicams im Vergleich zu Indomethacin auf die renale Perfusion unter kontrollierten Bedingungen am Tiermodell zu untersuchen.

Indomethacin bewirkt bei euvolämischen Tieren eine Abnahme des äußeren Medullablutflusses (oMBF) und einen Anstieg des kortikalen Blutflusses (CBF). Meloxicam zeigt ebenfalls einen Anstieg des CBF; weiterhin führt es zu einem dosisabhängigen Abfall des oMBF. Unter Volumendepletion bewirkt Indomethacin eine Reduktion des RBF und des CBF. Meloxicam zeigt hier keinen Effekt. Meloxicam bewirkt allerdings genau wie Indomethacin einen signifikanten Abfall des oMBF unter hypovolämischen Bedingungen.

Die Ergebnisse zeigen, daß Indomethacin vor allem die als vulnerabel angesehene Perfusion der Medulla beeinträchtigt. Meloxicam führt ebenfalls unerwarteterweise zu einer Perfusionsminderung in diesem Gebiet. Die Perfusionsminderung zeigte einen dosisabhängigen Effekt, der wahrscheinlich auf die mangelnde Selektivität der COX-2 Inhibition durch Meloxicam zurückzuführen ist.

Aufgrund der Ergebnisse kann die Frage nach der Überlegenheit der selektiven Cyclooxygenaseinhibitoren gegenüber den unselektiven NSAR hinsichtlich der renalen Toxizität nicht hinreichend beantwortet werden. Weitere Untersuchungen hinsichtlich möglicher renaler physiologischer Regulationsaufgaben der COX-2 müssen unternommen werden. Insbesondere der Einsatz der neuen hochselektiven COX-2 Inhibitoren erscheint hier vielversprechend.