

Wojciech Baniewicz
Dr. med.

Die zytoprotektive Wirkung essentieller Phospholipide auf die Magenschleimhaut bei Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika

Geboren am 24.04.1955
Reifeprüfung am 10.06.1974 in Breslau
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom 01.10.1974 bis 30.09.1981
Physikum am 30.06.1976
Klinisches Studium in Breslau
Praktisches Jahr in Speyer
Staatsexamen : 30.09.1981
Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Axel Horsch

Die nichtsteroidalen Antirheumatika gehören zu den meist verordneten Medikamenten. Sie entfalten ihre Wirkung durch die Synthesehemmung der Prostaglandine durch die Hemmung der Aktivität der Cyclooxygenase- eines Enzyms, das die Umwandlung von Arachidonsäure zu Prostaglandin katalysiert. Zu den wichtigsten Prostaglandinen gehören PG_2 und PGF_2 . Die Prostaglandine wirken vasodilatatorisch, erhöhen gleichzeitig die Gefäßpermeabilität und sensibilisieren die Schmerzrezeptoren. Sie sind auch für die Entstehung des Fiebers mitverantwortlich. Das Wirkprinzip, welches für die Entfaltung der pharmakologischen Eigenschaften sorgt, ist dem Verantwortlichen für die zahlreichen Nebenwirkungen der nichtsteroidalen Antirheumatika. Am stärksten sind der Gastrointestinal- und Respirationstrakt, das Zentralnervensystem, Knochenmark, Uterus, die Nieren und Thrombozyten betroffen. Die Thrombozytenaggregationshemmung fand in der letzten Zeit eine weite klinische Anwendung. Sie wird bei den kardiovaskulären Erkrankungen als Thromboseprophylaxe zu nutze gemacht.

Bei jedem bis jetzt untersuchten Antirheumatika standen die gastrointestinalen Nebenwirkungen an der obersten Stelle. So wurden Oberbauchbeschwerden, gastroduodenale Schleimhauterosionen, Ulzera, Blutungen, Diarrhöen und Hämatochezien nach rektaler Applikation beobachtet . Die Ulzera und Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes treten bei Rheumakranken, die NSAR einnehmen häufig auf. Die Inzidenz der Antirheumatika bedingten Ulzera schwankt in einigen Fällen zwischen 16 und 82%. Besonders oft sind Frauen über 65 Jahre betroffen.

Therapeutisch gibt es einige Möglichkeiten den NSAR bedingten Gastropathien zu begegnen. Neben der Säuresekretionshemmung erzeugt entweder durch die H_2 Rezeptorblocker oder durch Protonpumpenblocker steht heutzutage auch die Behandlung mit den zytoprotektiven Substanzen zu Verfügung. Die Zytoprotektion beruht auf der Anwendung der Prostaglandine und ihrer Derivate zu Behandlung der NSAR bedingten Gastropathien. Der Begriff definiert die Fähigkeit einer Substanz, die Intaktheit der gastrointestinalen Schleimhaut zu erhalten, wobei die Mechanismen, welche dies bewirken, von der Suppression der Magensäuresekretion verschieden sind . Die Zytoprotektion wird eindeutig mit der Wirkung von Prostaglandin in Zusammenhang gebracht. Unter anderem stimulieren die Prostaglandine die Entstehung einer Phospholipiden Schicht auf der Oberfläche der Magenmukosa, die eine große Ähnlichkeit mit der Phospholipidenschicht der Lungenalveolen aufweist. Die Phospholipidenschicht besteht vor allem aus Phosphatidylcholin- einem Zwitterionmolekül, daß für die Hydrofobizität der Magenmukosaoberfläche sorgt. Im Tiermodel konnte eine Phospholipon- abhängige Minderung von Magenmukosaschäden bei den mit Diclophenac

behandelten Ratten belegt werden und diese Ergebnisse bilden die theoretische Grundlage für die Untersuchung der zytoprotektiven Eigenschaften von Phospholipiden beim Menschen- zur Minderung der NSAR- bedingten Mukosaschäden des gastrointestinalen Traktes. Von diesem theoretischen Hintergrund wurde in der folgenden Arbeit die zytoprotektive Wirkung von Polyenphosphatidylcholin (Phospholipon 100 von Rhone- Poulenc-Rorer) in einem offenen und unkontrollierten Versuch bei 20 stationären Patienten mit NSAR- bedingten Magen und Darm Beschwerden untersucht. Alle Patienten (11 Frauen und 9 Männer im Alter von 44 bis 79) litten unterschiedlich lang an rheumatoider Arthritis und deswegen nahmen sie ein oder mehrere NSAR ein. Zusätzlich bekam jeder der Patienten Phospholipon 100 , 3 mal 450 mg /Tag, über mindestens 14 Tage. Der zytoprotektive Effekt der Therapie wurde durch die Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes mit histologischer Untersuchung der Biopsien aus den pathologischen Veränderungen vor dem Beginn und am Ende der Studienmedikation, sowie durch Aufstellung eines Bewertungssystems, in dem die subjektiven vor, während und zum Ende des Versuches dokumentiert und statistisch ausgewertet wurden.

Bei 8 Testpersonen (42,1%) fand sich ein Ulkus ventrikuli und bei 2 (10,5%) weiteren ein Ulkus duodeni . Bei den Patienten mit Ulkus ventrikuli (N=8) fand sich in einem Fall (12,5%) keine Befundbesserung, in 3 weiteren ergab die Nachkontrolle deutliche Heilungstendenz der Ulzera (37,5%). Bei 4 Patienten waren die Ulzera abgeheilt (50%). Eine Befundbesserung bis hin zur vollständigen Abheilung der Ulzera zeigte sich somit in 87,5% der Fälle bei Therapiedauer im Schnitt von 13,7 Tagen. Bei beiden Patienten mit Ulkus duodeni (N=2) war eine vollständige Abheilung der Geschwüre zu verzeichnen. Bei den Patienten mit Gastritis bzw. Duodenitis war in 50% der Fälle eine Besserung zu sehen. Die Oberbauchbeschwerden wurden im Mittel um 65% reduziert. Bei der abschließenden Beurteilung sahen 80% der Patienten ihren Zustand als viel besser bzw. besser an. Bei der ärztlichen Beurteilung wurde bei 90% der Patienten eine Besserung bzw. deutliche Besserung festgestellt.

Somit konnte die Arbeit einen neuen Aspekt der Zytoprotektion zeigen, der wegen seiner Wirksamkeit und guter Verträglichkeit, nach dem Bestehen weiteren Prüfungen, durchaus einen festen Platz im Arsenal der Mitteln zur Behandlung der NSAR bedingten gastrointestinalen Läsionen finden kann.