

Acetaminophen – auch ein COX-Hemmer!

Die meisten Ärzte verschreiben wahrscheinlich fast täglich sogenannte Cyclooxygenase-Hemmer. Die Cyclooxygenase oder das COX-Enzym führt zur Bildung von Prostaglandinen aus der Arachidonsäure, welche ihrerseits durch die Wirkung der Phospholipase A aus Zellmembran-Bestandteilen (Phospholipiden) entsteht. Bisher waren zwei verschiedene COX-Enzyme bekannt, welche von verschiedenen nicht-steroidalen Antirheumatika unterschiedlich spezifisch gehemmt werden. Das COX-1-Enzym kommt in verschiedenen Geweben vor und ist sogenannt konstitutiv exprimiert, d.h. die Aktivität wird relativ wenig durch äussere Einflüsse moduliert. Die durch sie produzierten Prostaglandine sind wichtig in der Plättchenaktivierung, dem Schutz der Magenschleimhaut und in der Entstehung des Organschmerzes. Dieses Enzym wird relativ stark durch die klassischen nicht-steroidalen Antirheumatika (Acetylsalicylsäure usw.) gehemmt.

Das COX-2-Enzym kann in gewissen Organen auch sogenannt konstitutiv exprimiert werden, namentlich im Gehirn und in den Nieren, wo es eine wichtige Rolle in der renalen Autoregulation spielt. Dieses Enzym kann jedoch auch induziert werden und seine Aktivität als Antwort auf entzündliche Stimuli steigern. Die Prostaglandine, welche als Folge der induzierbaren COX-2-Wirkung produziert werden, sind wichtig für den Entzündungsschmerz und in der Entstehung von Fieber. Neuere Antirheumatika wurden entwickelt, welche selektiver das COX-2-Enzym hemmen. Diese Hemmsubstanzen hemmen sowohl die induzierbare wie auch die konstitutive Form.

Nach bisherigem Wissen gehörte das Acetaminophen, welches in der Schweiz unter verschiedenen Handelsnamen vermarktet wird, nicht

in diese Gruppe von Medikamenten. Allerdings blieb auch die erstaunlich starke schmerzhemmende und fiebersenkende Wirkung von Acetaminophen bisher ungeklärt. Neuere Informationen zeigen nun, dass Acetaminophen auch ein COX-Hemmer ist! Allerdings werden nicht die bisher bekannten COX-Enzyme, nämlich COX-1 und COX-2, gehemmt, sondern ein neues drittes Enzym, das COX-3. Dieses Enzym wird auch sogenannt konstitutiv exprimiert und weist eine auffallend hohe Aktivität im Gehirn auf. Molekularbiologisch ist interessant, dass das COX-3-Enzym ebenfalls ein Produkt des COX-1-Gens ist. Aufgrund eines relativ komplizierten Mechanismus wird die Messenger-RNA aus dem COX-1-Gen je nach Zelltyp verschieden verändert, so dass entweder ein COX-1- oder ein COX-3-Enzym entstehen kann. Die relativ hohe Expression des COX-3-Enzyms im Gehirn und die starke Hemmung durch Acetaminophen (welche stärker ausgeprägt ist als diejenige der klassischen nicht-steroidalen Antirheumatika) könnten also eine Erklärung für die schmerz- und fieberhemmende Wirkung von Acetaminophen sein.

Ist nun das COX-Kapitel abgeschlossen? Wahrscheinlich nicht, denn es gibt bereits Hinweise auf weitere COX-Enzyme, über deren Bedeutung und pharmakologische Modulation wir in den nächsten Jahren sicher Neues lernen werden. Nehmen wir also zunächst zur Kenntnis, dass Acetaminophen sich der heterogenen Gruppe von COX-Hemmern angeschlossen hat, dass sein Wirkungsmechanismus klarer geworden ist und dass es mit Fug als zentral wirkendes Analgetikum bezeichnet werden kann.

Reto Krapf

Literatur

- 1 Chandrasekharan NV, Dai Hu, Roos K, Lamar T, Evanson ND, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. PNAS 2002;99:13916-31.