

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkserkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

Anstieg des Radikalfängers

**Glutathiontransferase während einer
Nimesulidtherapie bei Patienten mit
schmerzhafter Gonarthrose**

Kulich W, Fagerer N, Schwann H

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2006; 13 (4), 111-115

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Anstieg des Radikalfängers Glutathiontransferase während einer Nimesulidtherapie bei Patienten mit schmerzhafter Gonarthrose

W. Kullich¹, N. Fagerer¹, H. Schwann²

Gonarthrose ist eine degenerative, zum Teil sehr schmerzhaftes Erkrankung des Kniegelenks mit zunehmender Zerstörung des Gelenkknorpels. Bei den Entzündungsmechanismen und der Gelenksdestruktion spielt auch die Bildung freier Radikale (ROS, Reactive Oxygen Species) eine wesentliche Rolle für die Progression der Erkrankung. Ziel der vorliegenden Pilot-Studie war es, den antioxidativen Einfluß des nichtsteroidalen Antirheumatikums Nimesulid auf den Radikalfänger Glutathiontransferase (GST) aufzuzeigen. Weiters wurde der Einfluß auf die Matrixmetalloproteinase MMP-3 und seinen Antagonisten TIMP-1 (Tissue Inhibitor of Matrixmetalloproteinase 3) untersucht. GST, MMP-3 und TIMP-1 wurden durch Enzym-Immunoassays bestimmt. Unter der Nimesulidtherapie kam es parallel zur klinischen Verbesserung zu einem signifikanten Anstieg der antioxidativen Glutathiontransferase bei gleichzeitiger Verminderung der knorpelschädigenden MMP-3 bzw. Anstieg der Inhibitor-TIMP zu MMP-3 Ratio. Die Resultate zeigen, daß Nimesulid zusätzlich zu seinen bekannten entzündungshemmenden Eigenschaften auch eine antioxidative Potenz besitzt und bei Arthrosepatienten ohne knorpelschädigende Effekte erfolgreich eingesetzt werden kann.

Osteoarthritis (OA) of the knee is a degenerative, often painful disease of the knee joint with increasing destruction of the articular cartilage. In the inflammatory process the formation of free radicals (ROS, Reactive Oxygen Species) plays a major role in progression of disease and in the subsequent destruction of joint cartilage. The aim of the pilot study was to examine the antioxidative potency of the nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) nimesulide on glutathione transferase (GST), an enzymatic free radical scavenger. In addition, the effects on matrix-metalloproteinase MMP-3 and its antagonist TIMP-1 (Tissue Inhibitor of Matrix-metalloproteinase 3) were determined. GST, MMP-3 and TIMP-1 were measured by enzyme-immunoassays. A 3 weeks treatment with nimesulide significantly increased the scavenger GST parallel to clinical improvement and increase of TIMP/MMP-3 ratio. The results indicate that nimesulide additionally to its known anti-inflammatory properties shows also an evident antioxidative activity further supporting its key role in the treatment of OA patients thanks to the absence of negative effects on the cartilage. *J Miner Stoffwechs* 2006; 13 (4): 111–115.

Die Gonarthrose ist eine Gelenkerkrankung, welche mit Schmerzen, Steifigkeit und Bewegungseinschränkung infolge Knorpelabbau und lokalen sekundären Entzündungsvorgängen einhergeht. Sie stellt aufgrund von medizinischen Kosten und Arbeitsausfällen eine erhebliche sozialökonomische Belastung dar.

Die medikamentöse Therapie für Gonarthrosepatienten besteht in der Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), welche häufig als First-line-Präparate eingesetzt werden. Nimesulid, ein Wirkstoff aus der Klasse der Sulfon-anilide, findet als nichtsteroidales Antirheumatikum seit 1985 Anwendung in der Therapie rheumatischer Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates mit guter anti-phlogistischer und entzündungshemmender Wirkung [1].

Zusätzlich ist, als eine besondere Eigenschaft von Nimesulid (NIM) und seinem Hauptmetaboliten 4-Hydroxy-Nimesulid (4-OHNIM), ein hohes antioxidatives Potential bekannt. Beide sind in der Lage, Sauerstoffradikale (Reaktive oxygen species, ROS), die im Körper beispielsweise im Rahmen der Lipidperoxidation, Entzündung oder Zellatmung entstehen, abzufangen [2].

Von Chondrozyten generierte ROS spielen eine große Rolle bei der Pathogenese rheumatischer Erkrankungen. Studien von Zheng et al. [3] zeigen, daß Nimesulid und 4-OH-Nimesulid nicht nur als Scavenger von ROS wirken, sondern auch die bei Arthrose von Chondrozyten gebildeten Radikale inhibieren können, wodurch diese antioxidativen Eigenschaften entsprechende positive additive Einflüsse auf Entzündungsprozesse im Rahmen eines arthrotischen

Geschehens bewirken können. Im Rahmen der Knorpel-degradation bei Arthrose bestehen ja infolge des Knorpel-abriebs und Reizungen sekundäre Entzündungen (Synovi-tis), die wieder zum rascheren Knorpelabbau beitragen.

Bei den Glutathion-S-Transferasen (GST) handelt es sich aufgrund der Übertragung von Glutathion auf oxidative Metaboliten um antioxidative Enzyme. Es sollte daher ge-nauer untersucht werden, ob Nimesulid mit seinen anti-oxidativen Eigenschaften auch eine positive Wirkung auf die endogenen GST haben könnte.

Die im Verlauf einer Arthrose auftretenden sekundären Entzündungsvorgänge und dabei generierten ROS können eine erhöhte Progression der Zellschädigung hervorrufen und damit zu einer Verschlechterung des arthrotischen Krankheitsverlaufes beitragen: klinische Schmerzen, Schwel-lung und Gelenkserguß (→ aktivierte Arthrose).

Matrix-Metalloproteinasen (MMP) und deren Inhibitoren (Tissue Inhibitors of Matrix-Metalloproteinases, TIMP) sind wesentlich am Umbau der extrazellulären Matrix beteiligt und gelten somit als wichtige Faktoren im Knorpelabbau bei Gonarthrosepatienten. Es wurde bereits nachgewiesen, daß Nimesulid die Bildung von knorpeldestruierenden MMPs hemmen kann [1].

Da das Verhältnis Inhibitor zu schädlicher Metallopro-teinase noch mehr Rückschluß erlaubt, ob gerade ein enzy-matischer Angriff auf Strukturen des Knorpels erfolgt, er-schien es von Interesse, auch die Höhe der TIMP-Spiegel unter einer mehrwöchigen Nimesulidtherapie zu untersu-chen, womit die enzymatisch schädigende Knorpelbela-stung besser beurteilt werden kann.

Material und Methoden

Patienten

Die Untersuchungen wurden in einer offenen Pilotstudie an 20 Patienten (10 weibl., 10 männl.) mit einer schmerz-

Aus dem ¹Ludwig Boltzmann-Institut für Rehabilitation interner Erkrankun-gen, Saalfelden (Leiter: Univ.-Doz. Dr. W. Kullich) und ²Sonderkran-kenanstalt, Rehabilitationszentrum für Erkrankungen des Stütz- und Be-wegungsapparates der PVA, Saalfelden (Ärztl. Leiter: Prim. MR Dr. H. Schwann)

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. Werner Kullich, Ludwig Boltz-mann-Institut für Rehabilitation interner Erkrankungen, Thorerstraße 26, A-5760 Saalfelden, E-mail: lbirehab@salzburg.co.at

haften Gonarthrose im Rahmen eines mehrwöchigen Rehabilitationsaufenthaltes in der SKA Saalfelden durchgeführt. Die Therapie dieser Patienten beinhaltete eine Behandlung mit 100 mg Nimesulid 2mal täglich über einen Zeitraum von 3 Wochen. Zusätzlich erhielten alle Patienten ein standardisiertes Physiotherapieprogramm, bestehend aus Trockengymnastik, Unterwassergymnastik, Mechanotherapie inklusive Krafttraining, Thermotherapie, Medizinbädern und Massagen.

Das Alter der Patienten lag zwischen 41 und 71 Jahren, mit einem Durchschnitt von 54,8 Jahren (Abb. 1).

Als Vergleichsgruppe dienten 23 gesunde Probanden ohne klinische und radiologische Zeichen einer Arthrose im Kniegelenk im Alter von 23–57 Jahren (MW = 42 Jahre). Alle Patienten erhielten eine Aufklärung über die Studie und gaben schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme.

Klinische Erhebungen

Bei Aufnahme ins Rehabilitationszentrum erfolgte eine umfassende klinische Untersuchung durch einen Arzt. Neben einer Laboruntersuchung wurden die Symptome und funktionellen Einschränkungen der Patienten mit Hilfe des WOMAC-Index (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) erhoben [4]. Diese erfolgten vor Nimesulideinnahme und am Ende der Wochen 1, 2 und 3.

Probengewinnung

Eine venöse Blutabnahme (nüchtern) erfolgte morgens bei A) Aufnahme (Tag 1–3) und bei B) Entlassung (Tag 19–21).

Nach Abtrennen des Serums mittels Zentrifugation (15 min, 1.750 x g) wurde ein Teil des Serums für weitere Tests portioniert und bei –50°C eingefroren.

Labor-Testverfahren

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit nach 1 Stunde (BSG1), C-reaktives Protein (CRP) als Akute Phase-Protein und rotes und weißes Blutbild wurden im Rahmen des üblichen Routinelabors erhoben.

Zur Bestimmung der Glutathiontransferase (GST), Matrix-Metalloproteinase 3 (MMP-3) und MMP-3 Inhibitor (TIMP-1) wurden Enzym-Immunoassays verwendet:

- Glutathion-S-Transferase- π (GST- π): Nachweis durch einen Enzym-Immuno-Assay (EIA) der Firma Immunodiagnostik AG Bensheim, Deutschland, unter Verwendung polyklonaler Kaninchenantikörper. Messung des Farbumschlags bei 450 nm. Konzentration in ng/ml.
- Matrix-Metalloproteinase 3 (MMP-3, Stromelysin-1): ELISA der Firma Amersham Pharmacia Biotech, UK, zum Nachweis von humanem MMP3. Sensitivität des Assays liegt bei 2,35 ng/ml. Farbumschlag-Messung bei 450 nm.
- Tissue Inhibitor of Matrix-Metalloproteinases 3 (TIMP-1): Instant ELISA der Firma Bender Med Systems Wien, Österreich, zum Nachweis von humanem TIMP-1, dem Inhibitor von MMP-3. Messung bei 450 nm. Konzentrationsangaben in ng/ml.

Die Auswertung der Tests erfolgte mit Hilfe eines Mikrotiterplattenphotometer (Anthos Elisa Reader 2010) und der „ADAP Software, Version 1.6“ der Firma Anthos Labtec Instruments GesmbH, Wals, Österreich.

Statistische Auswertung

Die Programme Systat vs. 9.0 Statistics for Windows (SPSS Inc., USA) und Microsoft Office Excel 2003 wurden zur Auswertung mittels folgender statistischer Verfahren verwendet:

- Deskriptive Statistik (Mittelwert, Median, Standardabweichung und Standardfehler)
- Nichtparametrische Statistik (Wilcoxon-Rangordnungstest, Kruskal-Wallis-Test)
- Varianzanalyse (ANOVA)

Ergebnisse

Die Glutathion-S-Transferase- π (GST- π) stieg bei den mit Nimesulid behandelten Gonarthrose-Patienten im Verlauf der 3wöchigen Behandlungsphase signifikant an ($p < 0,05$) (Tab. 1). In Abbildung 2 ist neben den Aufnahme- und Entlassungswerten der mit Nimesulid behandelten Patienten auch eine Vergleichsgruppe ohne Nimesulidbehandlung dargestellt. Mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Test konnte nachgewiesen werden, daß diese gesunden Kontrollen signifikant höhere ($p < 0,005$) GST-Werte besitzen als unbehandelte Gonarthrose-Patienten. Nach der 3wöchigen Nimesulidtherapie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen

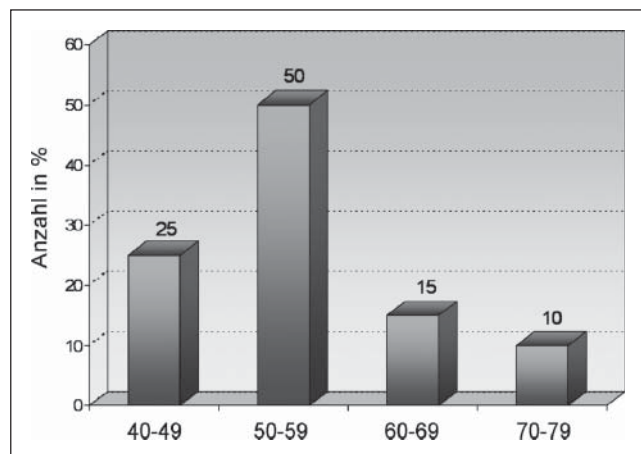


Abbildung 1: Altersverteilung der Nimesulidpatienten: Anzahl der Patienten der einzelnen Altersgruppen in Prozent.

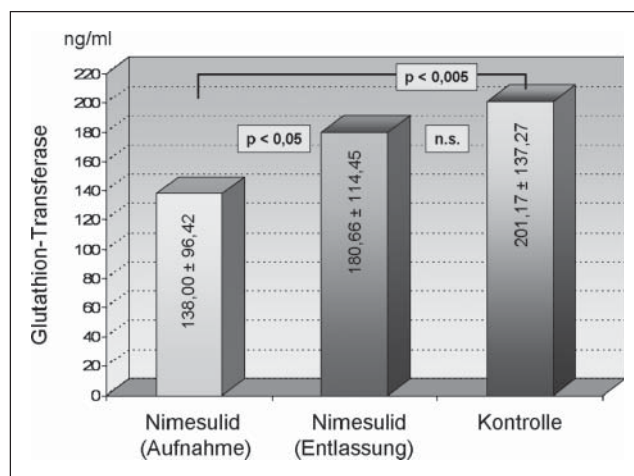


Abbildung 2: Glutathion-S-Transferase-p-Konzentration in ng/ml vor bzw. nach einer Nimesulidtherapie im Rahmen einer 3wöchigen stationären Rehabilitation (p = Signifikanz, Kontrolle ohne Nimesulidtherapie).

der Nimesulidgruppe und der Kontrollgruppe mehr nachgewiesen werden.

C-reaktives Protein (CRP) und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) als Entzündungsparameter befanden sich innerhalb des Normbereiches und es konnte – vermutlich auch aufgrund geringer Fallzahlen mit hohen Standardabweichungen – keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden.

Die Knorpel-destruierende Matrix-Metalloproteinase-3 (MMP-3) verringerte sich während der 3wöchigen Therapie signifikant ($p < 0,01$). TIMP-1, der Inhibitor von MMP-3, zeigt während der Rehabilitation nur einen leichten, jedoch nicht signifikanten Anstieg. Ein Vergleich therapierter Patienten und Kontrollen hinsichtlich TIMP-1 ergab lediglich zum Zeitpunkt der Aufnahme, nicht mehr jedoch bei Entlassung, einen signifikanten Unterschied ($p = 0,037$). Die Werte entwickelten sich also in Richtung Kontrollgruppe.

Da MMP-3 und TIMP-1 direkt in Zusammenhang stehen, wurde ein Index gebildet, der beide Parameter berücksichtigt (Tab. 1): $\text{Index} = \text{TIMP-1}/(\text{MMP-3} \times 10)$ und das Verhältnis zwischen TIMP-1 und MMP-3 wiedergibt. Je höher der Index, desto geringer wäre ein enzymatischer Knorpelangriff einzustufen. Bei 64,7 % der Patienten konnte ein Anstieg ($> 20\%$) des Index beobachtet werden, während bei 23,5 % ein Abfall ($> 20\%$) zu beobachten war. Knapp 12 % zeigten einen unveränderten Index.

Tabelle 1: Laborergebnisse am Beginn und am Ende der Rehabilitation inklusive einer Nimesulidbehandlung.

Parameter	Einheit	Aufnahme			Entlassung			Signifikanz p
		MW	stDev	Median	MW	stDev	Median	
GST	ng/ml	138,00	96,42	100,83	180,66	114,45	161,73	$< 0,05$
CRP	mg/dl	0,76	1,40	0,20	0,33	0,35	0,20	n.s.
BSG1	mm/h	9,90	8,70	7,50	8,63	6,22	7,00	n.s.
MMP-3	ng/ml	21,12	16,42	16,00	14,66	12,42	0,70	$< 0,001$
TIMP-1	ng/ml	198,83	96,84	150,66	207,44	104,52	171,55	n.s.
Index	–	1,44	1,38	1,00	3,69	5,89	1,43	$< 0,03$

Glutathion-S-Transferase- π (GST- π), C-reaktives Protein (CRP), Blutsenkung nach 1 Stunde (BSG1), Matrix-Metalloproteinase 3 (MMP-3), MMP-3 Inhibitor (TIMP-1), Index = $\text{TIMP-1}/(\text{MMP-3} \times 10)$. Arithmetischer Mittelwert (MW) $\pm$ Standardabweichung (stDev), geometrischer Mittelwert (Median).

Die klinische Erfassung von Symptomen und funktionellen Einschränkungen mit Hilfe des WOMAC-Score [4] ergab wie auch im Rahmen einer Pilot-Studie an Patienten mit Kniegelenksarthrose [5] jeweils eine signifikante Reduktion durch eine Nimesulidbehandlung während des 3wöchigen Aufenthaltes (Tab. 2). Der größte Benefit konnte im Bereich Schmerz erzielt ($p = 0,001$) werden. Auch Steifigkeit und Funktion zeigten signifikant verbesserte Ergebnisse.

Tabelle 2: Schmerz, Steifigkeit und Funktion aus dem WOMAC Score. Werte dargestellt in arithmetischen Mittelwerten $\pm$ Standardabweichung.

Nimesulid-Behandlung	WOMAC-Teilskalen		
	Schmerz	Steifigkeit	Funktion
Vor Nimesulideinnahme	$25,2 \pm 7,3$	$9,4 \pm 4,4$	$88,5 \pm 26,9$
1 Woche	$15,9 \pm 8,1$	$5,5 \pm 3,8$	$56,8 \pm 25,3$
2 Wochen	$10,5 \pm 6,2$	$4,8 \pm 4,3$	$40,3 \pm 27,1$
3 Wochen	$8,5 \pm 8,5$	$3,9 \pm 4,4$	$30,9 \pm 29,6$
Signifikanz (p)	0,001	$< 0,02$	$< 0,03$

Diskussion

Eine antioxidative Wirkung des NSAR Nimesulid und seines Metaboliten Hydroxynimesulid wurde bereits beschrieben: Hydroxynimesulid ist ein guter Scavenger sowohl von $\text{O}_2^{\bullet}$ -Radikalen als auch von $\text{OH}^{\bullet}$ -Radikalen. Nimesulid besitzt bei $\text{OH}^{\bullet}$ -Radikalen eine noch größere Radikal-abfangende Wirkung als sein Metabolit, bei Superoxid-Radikalen jedoch keine Radikalwirkung [6]. Nachgewiesen wurde auch, daß Nimesulid die Produktion von Superoxid-Radikalen ($\text{O}_2^{\bullet}$) und damit deren oxidative Derivate Wasserstoffperoxid (H_2O_2) und Hypochlorische Säure (HOCL) einschränken kann [7, 8]. Weiters hemmt Nimesulid die Myeloperoxidase-Aktivität, die an der Umwandlung von H_2O_2 in HOCL beteiligt ist [9].

Eine antirheumatische Therapie mit Nimesulid könnte somit den Plasmaspiegel freier Radikale auch bei Arthrosepatienten reduzieren und dadurch auf antioxidativ wirkende endogene Enzyme wie die Glutathion-S-Transferase einen positiven Einfluß haben. Die Glutathion-S-Transferasen (Alpha, Mu, Pi, Teta) katalysieren die Übertragung von Glutathion (GSH), einem zellulären Antioxidans, auf oxidative Metaboliten, Schadstoffe und Medikamente, welche auf diese Weise detoxifiziert werden. Bei Tumorerkrankungen sind hohe GST-Serumkonzentrationen prognostisch ungünstig, da infolge der Detoxifikation der Chemotherapeutika die Tumoren oft sehr resistent gegen die Chemotherapie sind [10]. GSH gibt dabei Elektronen an diese ab und geht in seine oxidierte Form GSSG (Glutathiondisulfat) über [11]. Wie aus Abbildung 2 zu entnehmen ist, haben gesunde Kontrollen die höchsten GST-Werte. Aufgrund von erhöhtem oxidativem Streß und vermehrter freier Radikalbildung, wie dies beispielsweise bei entzündlichen Prozessen der Fall sein kann, wird vermehrt GSH und somit GST benötigt. Trotz einer Aktivitätssteigerung der Glutathiontransferase durch verstärkte Genexpression und Proteinbiosynthese nimmt die GST-Konzentration infolge des hohen Verbrauches ab. Weiters kommt es zu Störungen der GSH/GSSG-Homöostase mit GSH-Abfall [11].

Wie unsere Auswertungen zeigen, stiegen im Laufe der 3wöchigen Therapie unter Nimesulid die GST-Konzentrationen signifikant, durchschnittlich um 64,26 % an. Durch das oben beschriebene hohe antioxidative Potential von Nimesulid kann angenommen werden, daß dieses NSAR in unseren Untersuchungen zur Anhebung der Glutathiontransferase durch Reduktion von $\text{OH}^{\bullet}$ -Radikalen und Verminderung von $\text{O}_2^{\bullet}$ -Radikalen und deren Derivaten (H_2O_2 , HOCL) beigetragen haben dürfte [6–8].

In Übereinstimmung mit eigenen Untersuchungen [5] und Beobachtungen von Bevilacqua [12] an Gonarthrosepatienten wurde im Rahmen der Nimesulidbehandlung während der Rehabilitation auch eine signifikante Reduktion ($p < 0,001$) der Matrixmetalloproteinase 3 (MMP-3) beobachtet (Tab. 1). Bei den Metalloproteinasen handelt es sich um Zink-abhängige Endopeptidasen, die an der Zerstörung der extrazellulären Matrix beteiligt sind. MMP-3 (Stromelysin-1) im speziellen wirkt auf Fragmente des bereits durch MMP-1 initiierten Abbaues von humanem Kollagen Typ II. Der Abbau der extrazellulären Matrix im Knorpel ist charakteristisch für die Entstehung von Gonarthrose. Nimesulid reduziert den Abbau der Knorpelmatrix, indem es die Synthese der Metalloproteinasen inhibiert, wie dies unsere Resultate bezüglich MMP-3 zeigen.

Als „Gegenspieler“ der Metalloproteinasen fungieren die TIMPs (Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases).

Hierbei handelt es sich um Glykoproteine, die speziell MMPs inhibieren und somit das Gleichgewicht zwischen Matrixabbau und -neubildung erhalten können. MMP und TIMP bilden dabei sogenannte 1:1-Enzym-Inhibitor-Komplexe. Im Einklang mit Untersuchungen von Bevilacqua [12] konnte zwar keine signifikante Erhöhung der TIMP-Serumspiegel unter der Nimesulidtherapie nachgewiesen werden, andererseits weist die TIMP/MMP-Ratio aber darauf hin, daß Nimesulid keinen knorpeldegradationsfördernden Einfluß besitzen dürfte. Der von uns gebildete Index ($\text{Index} = \text{TIMP-1}/(\text{MMP-3} \times 10)$) setzt die beiden Parameter in Zusammenhang (Tab. 1). Ein hoher Index bedeutet ein günstiges Verhältnis an TIMP-1 zu MMP-3, wodurch ein geringer enzymatischer Abbau von extrazellulärem Gewebe bewirkt wird [13]; dies zeigt sich im Anstieg nach 3wöchiger Therapie.

Wie aus den Ergebnissen hervorgeht, zeigten die Entzündungsparameter CRP und BSG I keine signifikanten Unterschiede zwischen der Aufnahme bzw. Entlassung aus dem Rehabilitationsverfahren (Tab. 1). Eine Besserung oder Verschlechterung aktivierter Arthrosen führt nicht auch zwangsläufig zu einer Veränderung der serologischen Entzündungsparameter.

Um die klinische Situation betreffend Schmerz und Bewegungseinschränkung des Patienten zu dokumentieren, wurde der WOMAC-Arthrose-Index verwendet. Bereits in früheren Untersuchungen von 2002 [5] wurde eine signifikante Besserung aller 3 Bereiche (Schmerz, Steifigkeit und Funktion) (Tab. 2) unter der Einnahme des NSAR Nimesulid nachgewiesen. Zu beachten ist weiters, daß neben der Therapie mit Nimesulid auch das standardisierte physikalische Therapieprogramm nachweisbare positive Einflüsse auf den WOMAC ausüben kann.

Bei den vorliegenden Untersuchungen handelte es sich um eine offene Pilotstudie ohne Placebogruppe mit relativ geringen Fallzahlen. Um diese Ergebnisse zu bestätigen und auszuschließen, inwieweit der stationäre Rehabilitationsaufenthalt mit einem streßverminderten Umfeld Einfluß auf die Glutathiontransferase bzw. den oxidativen Streß haben, sollten diese ersten interessanten Ergebnisse an weiteren Untersuchungen mit höheren Fallzahlen bestätigt werden.

Die anhand der Glutathiontransferase gezeigten antioxidativen Eigenschaften von Nimesulid ergänzen die guten entzündungshemmenden Eigenschaften und bestätigen die bereits seit 20 Jahren bekannte klinische Wirksamkeit.

Literatur:

1. Davis R, Brogden RN. Nimesulide – An Update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 48: 431–54.
2. Rainsford KD. The discovery, development and novel actions of nimesulide. In: Rainsford KD. *Nimesulide, Actions and Uses*. Birkhäuser Verlag, Basel, Boston, Berlin, 2005.
3. Zheng SX, Monithys-Mickalad A, Deby- Dupont GP, Deby CM, Maroulis AP, Labasse AH, Lamy ML, Crielard JM, Reginster JY, Henrotin YE. In vitro study of the antioxidant properties of nimesulide and 4-OH nimesulide: effects on HRP- and luminal dependent chemoluminescence produced by human chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2000; 8: 419–25.
4. Stucki G, Meier D, Stucki S et al. Evaluation einer deutschen Version des WOMAC (Western Ontario und McMaster Universities) Arthroseindex. *Z Rheumatol* 1996; 55: 40–9.
5. Kullich WC, Niksic F, Klein G. Effect of nimesulide on metalloproteases and matrix degradation in osteoarthritis: a pilot study. *Int J Clin* 2002; 128 (suppl): 24–9.
6. Maffei Facino R, Carini M, Aldini G, Saibene L, Morelli R. Differential inhibition of superoxide, hydroxyl and peroxy radicals by nimesulide and its main metabolite 4-hydroxynimesulide. *Arzneimittelforschung* 1995; 45: 1102–10.
7. Ottonello L, Dapino P, Pastorino G, Montagnani G, Gatti F, Guidi G, Dallegri F. Nimesulide as a down-regulator of the activity of neutrophil myeloperoxidase pathway. *Drugs* 1993; 46: 29–33.
8. De Mello SB, Laurindo IM, Cossermelli W. Action of the 4-nitro-2-phenoximethanesulphonamide (nimesulide) on neutrophil chemotaxis and superoxide production. *Rev Paul Med* 1994; 112: 489–94.
9. Ottonello L, Dapino P, Scirocco MC, Bevilacqua M, Dallegri F. Sulfonamides as anti-inflammatory agents: old drugs for new therapeutic strategies in inflammation? *Clin Sci* 1995; 88: 331–6.
10. Su F, Hu X, Jia W, Gong C, Song E, Hama P. Glutathion S transferase pi indicates chemotherapy resistance in breast cancer. *J Surg Res* 2003; 113: 102–8.
11. Kidd PM. Glutathione: Systemic Protectant Against Oxidative and Free Radical Damage. *Alt Med Rev* 1997; 2: 155–76.
12. Bevilacqua M, Devogelaer JP, Righini V, Famaey JP, Manicourt DH. Effect of nimesulide on the serum levels of hyaluronan and stromelysin-1 in patients with osteoarthritis: a pilot study. *Int J Clin Pract* 2004; 144 (suppl): 13–9.
13. Dawson T, Roman D. Tissue destruction and repair. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. 3rd ed. Mosby Verlag, 2003.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)