

Antirheumamittel Sulfasalazin

Sulphasalazine, Salazosulfapyridin¹, Salazopyrin®, Azulfidine®RA, Pleon®RA, Azulfidine®, Colo-Pleon®

Peter Bützer

Inhalt

1	Einleitung/Theorie.....	1
2	Einige Charakteristika:.....	2
3	Wirkungsmechanismus	3
4	Metabolismus	3
4.1	Folgerungen.....	4
5	Simulation (Systemdynamik).....	5
5.1	Simulationsdiagramme.....	5
5.2	Zeitdiagramme	6
5.3	Dokumentation (Gleichungen, Parameter).....	7
5.3.1	Dosis-Effekt-Kurve (Occupationstheorie)	7
5.3.2	Langzeitbehandlung, unterschiedliche Anzahl Dosen pro Woche (168 Std.)....	8
6	Interpretation	9

1 Einleitung/Theorie

Der Wirkstoff Sulfasalazin wurde 1946 von der Firma Pharmacia als Azulfidine® patentiert. Die Substanz Sulfasalazin (z.B. Sulfasalazin medac) ist ein Medikament aus der Gruppe der sogenannten langwirksamen Antirheumatika (früher sogenannte "Basistherapie"). Die chemische Substanz selber ist schon sehr lange bekannt. Anfänglich wurde sie allerdings zur Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt, z.B. zur Therapie eines Morbus² Crohn oder einer Colitis ulcerosa³.

Bekanntlich gehen diese beiden Erkrankungen öfters auch mit einer Beteiligung von Gelenken und

Wirbelsäule einher (enteropathische⁴ Arthritis⁵ bzw. enteropathische Spondarthritis⁶).

Einige Patienten, die eigentlich wegen des Darms mit Sulfasalazin behandelt wurden, stellten fest, dass sich mit der Besserung der Darmsymptome gleichzeitig auch ihre Gelenk- und Rückenschmerzen und ihre Gelenkschwellungen besserten.



Abbildung 1: Röntgenaufnahme einer Hand mit Rheuma

¹ E = F sulfasalazine

² Morbus: Krankheit Chron: chronisch (chronische Darmentzündung)

³ chronisch entzündliche Erkrankung der Kolonmukosa

⁴ Enteropathie: Sammelbegriff für nichtentzündliche Erkrankungen der (Magen-)Darm-Schleimhaut

⁵ Arthritis: Gelenkentzündung

⁶ Spondarthritis: Entzündung der Wirbelgelenke

Als diese Beobachtungen den Rheumatologen bekannt wurden, kam die Hypothese auf, dass Sulfasalazin möglicherweise auch bei anderen rheumatischen Erkrankungen mit Arthritis und Spondylarthritis auch ohne Darmbeteiligung wirken könnte. Dafür sprachen 2 Überlegungen:

1. Schon lange war die Theorie aufgestellt worden, dass viele der rheumatischen Erkrankungen durch Infektionen ausgelöst und manchmal auch unterhalten werden. Im Molekül Sulfasalazin ist ein Sulfonamid-Teil, der mit den Sulfonamid-Antibiotika verwandt ist (wobei Sulfasalazin selber keine typische Sulfonamid-Wirkung zeigt). Mit dieser Hypothese einer möglichen Infektions-Ursache auch bei der chronischen Arthritis, erschien eine Behandlung mit Sulfasalazin möglich. Aus heutiger Sicht sind diese Gedanken recht einfach, von den Folgerungen her waren sie aber eine Begründung, Sulfasalazin als mögliches Antirheumatikum zu testen.
2. Eine zweite Überlegung stützte sich darauf, dass ein zweiter molekularer Bestandteil von Sulfasalazin, das Mesalazin, mit der Salicylsäure verwandt ist, dem Grundbaustein von Aspirin (Acetylsalicylsäure), einem entzündungshemmenden Mittel verwandt ist.

Heute sprechen viele Gründe für die breite Verwendung von Sulfasalazin als Basistherapeutikum zur langzeitigen Behandlung einer chronischen Polyarthritis. Das Hauptargument ist sicher das vergleichsweise kleine Risiko von möglichen schweren Nebenwirkungen bei einer guten Wirksamkeit.

Sulfasalazin wird heute oft zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen eingesetzt. Die angestrebte Wirkung tritt schon nach etwa sechs bis zehn Wochen ein, also früher als bei vielen üblichen Basistherapeutika. Sulfasalazin ist aus Erfahrung oft ähnlich gut wirksam wie Methotrexat, Penicillamin und injizierte Goldsalze. Sulfasalazin vor allem bei leichteren Formen und in frühen Stadien der rheumatoiden Arthritis eingesetzt. Heutige Anwendungsgebiete: Rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa

2 Einige Charakteristika^{7,8}:

2-Hydroxy-5-[4-(2-pyridylsulfamoyl)phenylazo]benzoesäure

2-Hydroxy-4'-(2-pyridylsulphamoyl)azobenzene-3-carboxylic acid

(3E)-6-oxo-3-[[4-(pyridin-2-ylsulfamoyl)phenyl]hydrazinylidene]cyclohexa-1,4-diene-1-carboxylic acid

InChI=1/C18H14N4O5S/c23-16-9-6-13(11-15(16)18(24)25)21-20-12-4-7-

14(8-5-12)28(26,27)22-17-3-1-2-10-19-17/h1-11,20H,(H,19,22)(H,24,

25)/b21-13+/f/h22,24H

Smiles: C1=CC=NC(=C1)NS(=O)(=O)C2=CC=C(C=C2)NN=C3C=CC(=O)C(=C3)C(=O)O

CAS 599-79-1

C₁₈H₁₄N₄O₅S, Molmasse 398.39 g/mol

Smp. 240–245 °C (Zersetzung)

pK_{a1} 2.4, pK_{a2} 9.7, pK_{a3} 11.8;

Löslichkeit: unlöslich in Wasser, Benzol, Ether, wenig in Alkohol, Octanol/Wasser: 0.75

Dosierung:

Akuter Anfall 1-2 g 4 mal täglich bis zur Remission, Erhaltungsdosis 4 x 500 mg täglich.

⁷ Sulfasalazin, Römpf Lexikon Chemie – Version 2.0, Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag 1999

⁸ DrugBank, Sulfasalazine, <http://redpoll.pharmacy.ualberta.ca/drugbank/cgi-bin/getCard.cgi?CARD=APRD00152>, 2004-03-04

3 Wirkungsmechanismus

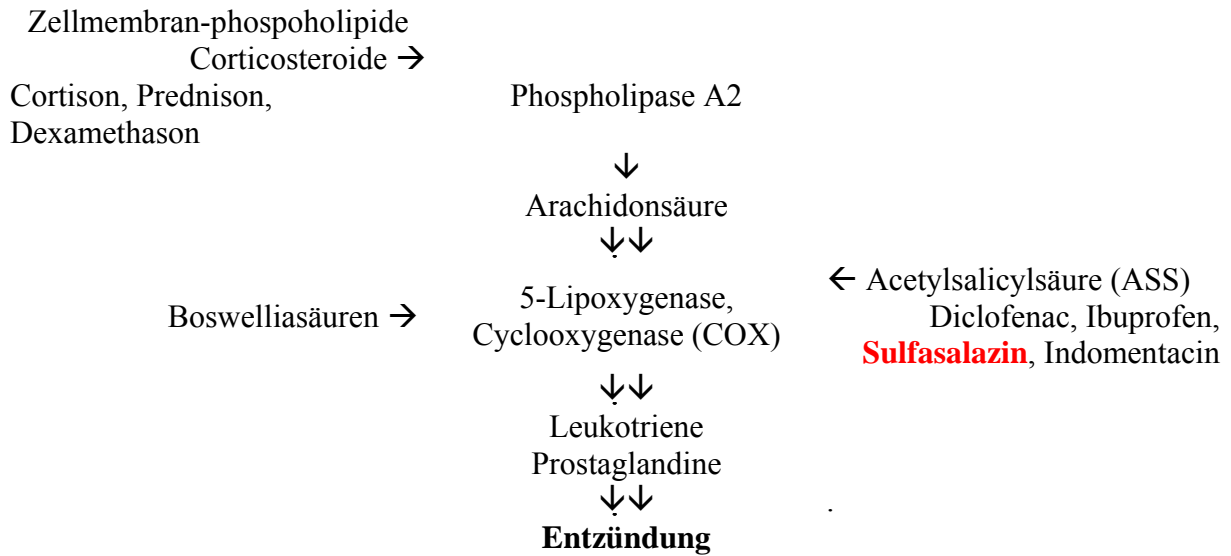


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Wirkungsorts von Sulfasalazin im Stoffwechsel

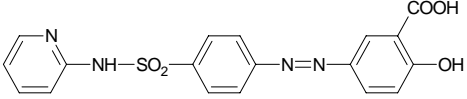
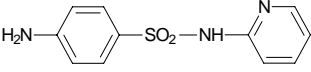
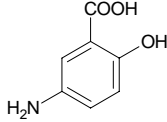
Konstitution	
Stick and Ball-Modell	
Elektronenoberfläche	

Abbildung 3: Sulfasalazin als Molekül

4 Metabolismus

Sulfasalazin wird durch Bakterien im Dickdarm in das Sulfonamid Sulfapyridin und das Salicylat Mesalazin gespalten (siehe unten). Mesalazin hat akut entzündungshemmende

Eigenschaften. Ob die Wirkung bei der rheumatoiden Arthritis auf Mesalazin oder auf dem Sulfapyridin beruht und nach welchem Mechanismus sie abläuft, wird hier nicht diskutiert. Auf das Mesalazin führt man die entzündungshemmende Wirkung von Sulfasalazin bei schweren Dickdarmentzündungen zurück.

		
<p>Sulfasalazin^{9 10} Dosis: Tablette 500 mg Nach oraler Gabe wird ca. 20% im Dünndarm resorbiert. Die höchste Serumkonzentration wird nach 3-6 Stunden erreicht. Die mittlere Halbwertszeit beträgt: Nach Einzeldosis: 5.7 Std. nach wiederholten Dosen: 7.6 Std. Die Serumspiegel fallen innerhalb von 2 Tagen auf vernachlässigbare Werte ab. Die klinische Wirksamkeit setzt nach 6-10 Therapiewochen ein. 15% wird mit dem Urin, 75% mit dem Stuhl ausgeschieden.</p> <p>Toxizität: Sulfasalazin vermindert die Folsäureabsorption (Folsäure: Vitamin). Eine erwachsene Person nahm 10-15g und zeigte keine Symptome. LD(50) Maus oral¹¹: 1250 mg/kg</p> <p>LD(50) beim Menschen: 56-330 g (Vergleich: Aspirin: 5-30 g)</p>	<p>Sulfapyridin Sulfonamid N1-(2-Pyridyl)-sulfanilamid wirkt gegen Salmonellen und andere Infektionen LD50 (Maus oral) 7,5 g/kg. Sulfapyridin ist von May & Baker in Grossbritannien im Handel. Mittlere HWZ im Plasma: 10 Std.</p> <p>LD(50) beim Menschen:</p>	<p>Mesalazin ist eine antiphlogistisch wirksame 5-Aminosalicylsäure gegen Darmentzündungen. Wurde 1956 von J. R. Geigy patentiert und ist als Generikum im Handel. Mittlere HWZ im Plasma: 4-10 Std.</p> <p>Ausscheidung: 80% im Stuhl</p> <p>LD(50) beim Menschen: 2-25 g</p>

4.1 Folgerungen

Sulfasalazin ist aus Erfahrung auch über längere Zeit gut verträglich, wenig toxisch und bei richtiger Diagnose als Therapie wirksam.

⁹ Sulfasalazin, Arzneimittel-Kompendium, <http://www.kompendium.ch/Monographie.aspx?Id=66c2e8cc-ab7a-4d46-9939-fe0f65962bbf&lang=de&MonType=fi>, 2004-09-21

¹⁰ Sulphasalazine, <http://www.intox.org/databank/documents/pharm/salazine/ukpid15.htm>, 2004-09-21

¹¹ Salicylate – Kleintier, http://www.vetpharm.unizh.ch/clinitox/toxdb/KLT_059.htm, 2004-09-21

5 Simulation (Systemdynamik)

5.1 Simulationsdiagramme¹² (Simulations-Typ 4)¹³

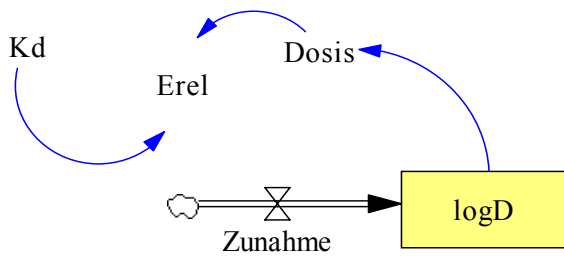


Abbildung 4: Simulationsdiagramm der Dosis-Effekt-Kurven (relativer Effekt E/Emax)

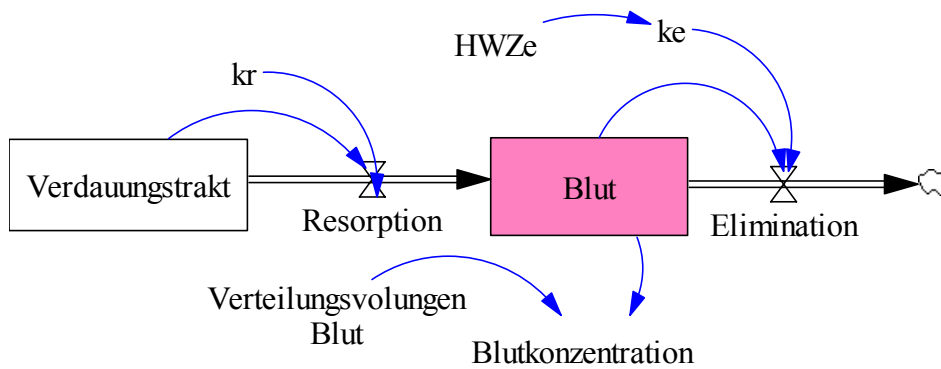


Abbildung 5: Simulationsdiagramm der Pharmakokinetik ohne periodische Wiederholung

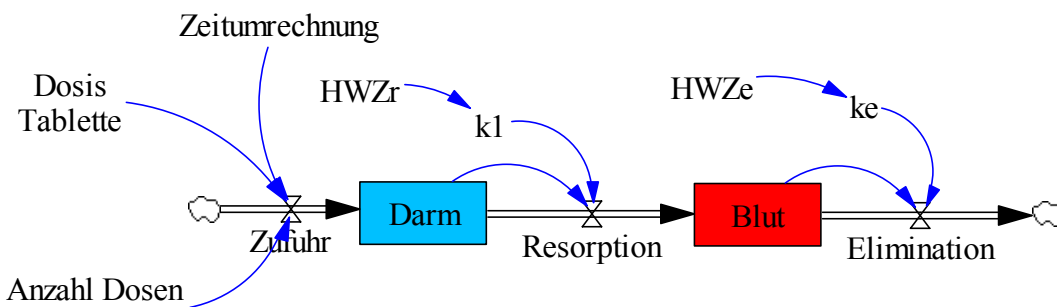


Abbildung 6: Simulationsdiagramm der Pharmakokinetik der Langzeitbehandlung mit unterschiedlicher Anzahl Dosen pro Woche (168 Std.)

¹² Simulations-Software: Vensim® PLE, Ventana Systems, Inc., <http://www.vensim.com/>

¹³ Bützer Peter, Roth Markus, Die Zeit im Griff, Systemdynamik in Chemie und Biochemie, verlag pestalozzianum, Zürich 2006, 57ff

5.2 Zeitdiagramme

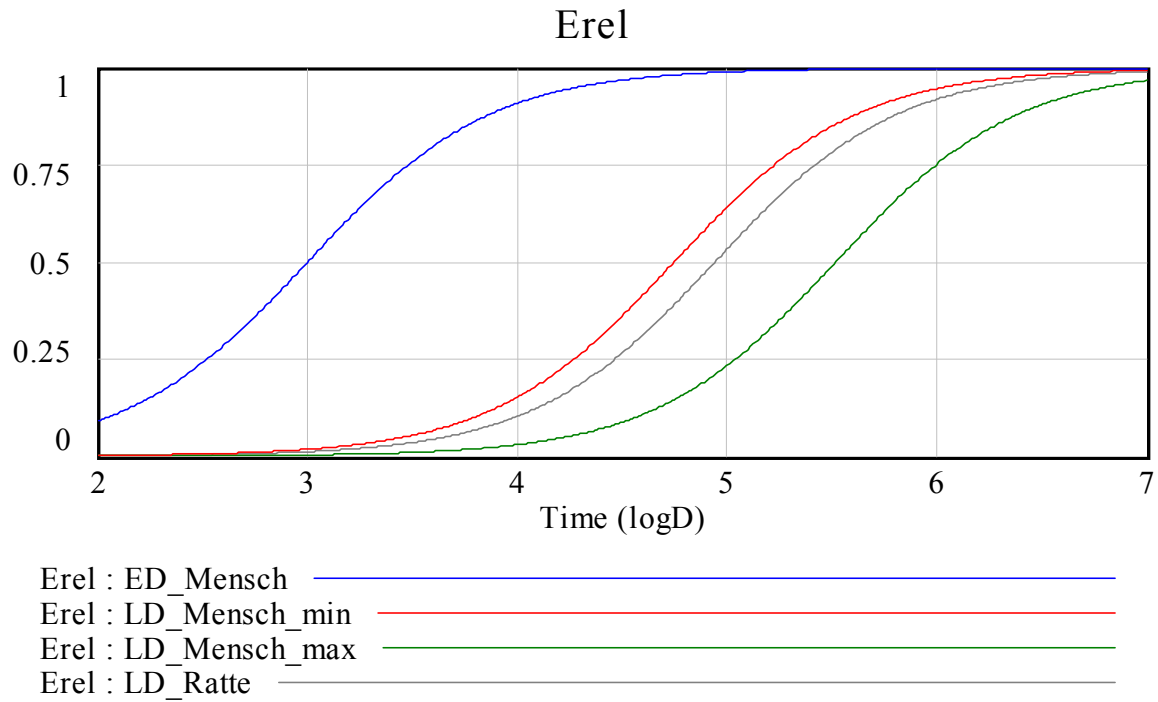


Abbildung 7: Dosis-Effekt-Kurven (relativer Effekt E/Emax)

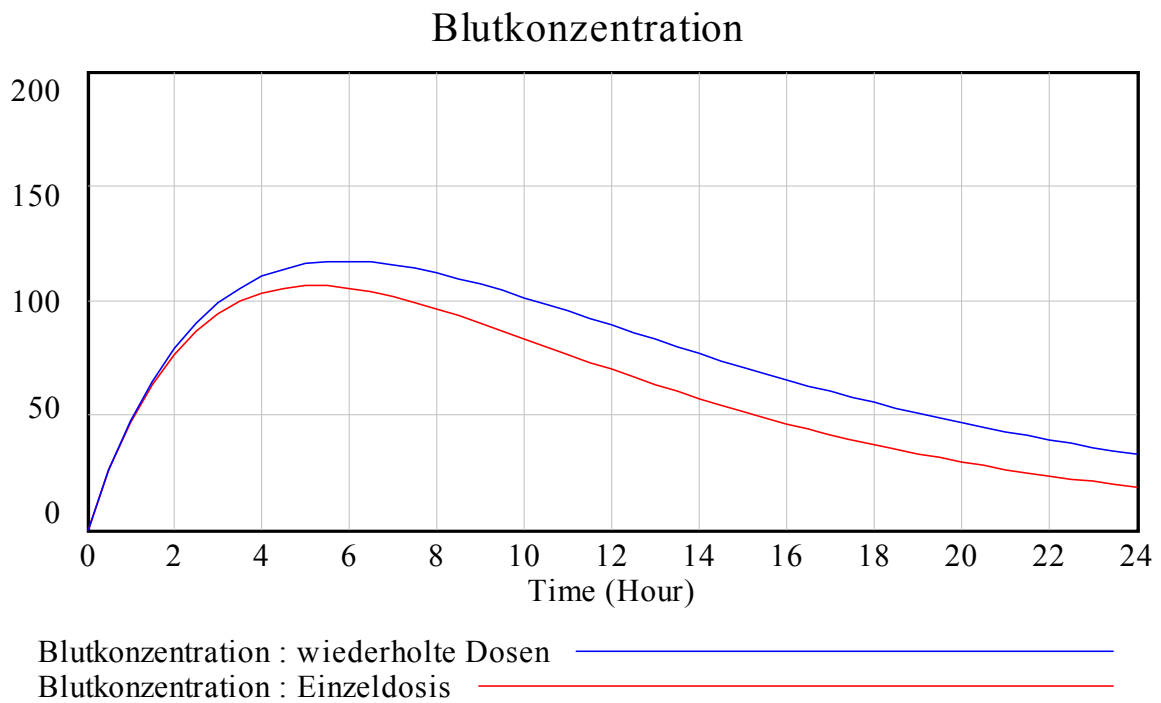


Abbildung 8: Zeitdiagramm der Pharmakokinetik einer Einzeldosis

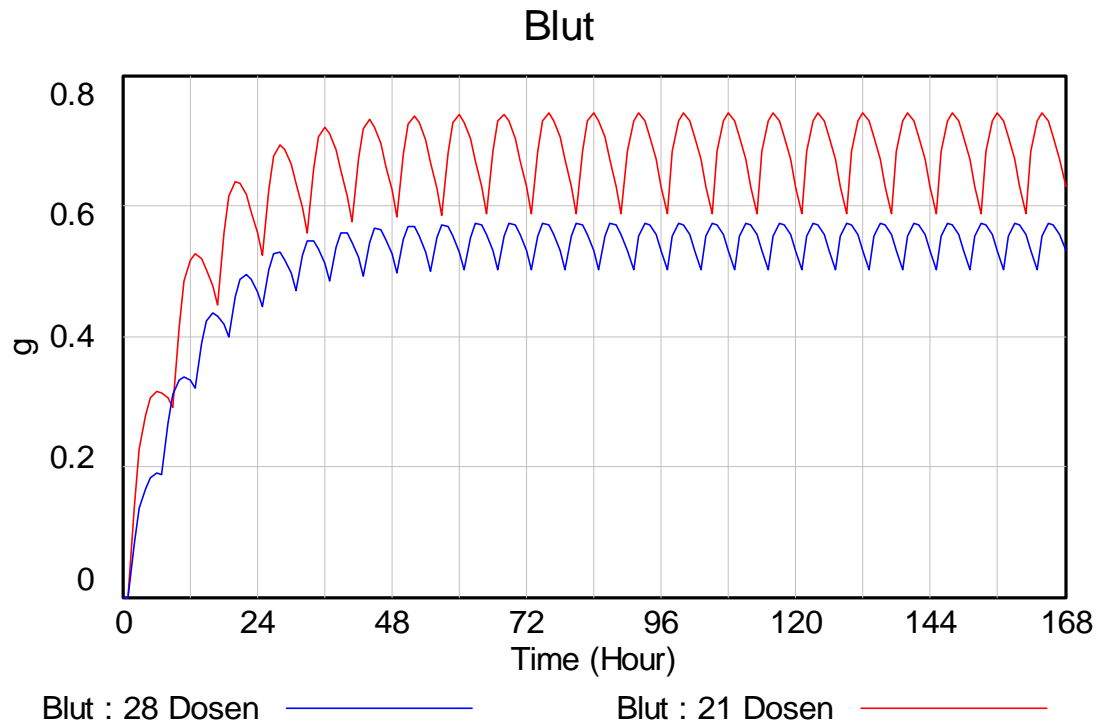


Abbildung 9: Zeitdiagramm der Pharmakokinetik der Langzeitbehandlung mit unterschiedlicher Anzahl Dosen (21*0.5 g=10.5g) resp. (28*0.3= 8.4g) pro Woche (168 Std.)

Interpretation:

Die Unterschiede der beiden Dosierungen ergeben eine durchschnittliche Plasmakonzentration, welche der Gesamtdosis proportional ist. Der Vorteil der häufigeren Dosierungen sind die geringeren Schwankungen.

5.3 Dokumentation (Gleichungen, Parameter)

5.3.1 Dosis-Effekt-Kurve (Occupationstheorie)

- (01) Dosis= $10^{\log D}$
- (02) Erel= $\text{Dosis}/(\text{Dosis}+\text{Kd})$ (Occupations-Theorie)
- (03) FINAL TIME = 7
Units: logD
The final time for the simulation.
- (04) INITIAL TIME = 2
Units: logD
The initial time for the simulation.
- (05) Kd= 56000 (ED(50), LD(50),...)
- (06) logD= INTEG (Zunahme, 2)
- (07) SAVEPER = TIME STEP
The frequency with which output is stored.
- (08) TIME STEP = 0.01
The time step for the simulation.
- (09) Zunahme= 1
- (01) Blase= INTEG (Elimination, 0)
- (02) Blut= INTEG (+Resorption-Elimination, 0)
- (03) Blutkonzentration= Blut/(5) (Annahme: 6 Liter Blut)

- (04) Elimination= $ke \cdot \text{Blut}$
- (05) FINAL TIME = 24
Units: Hour
The final time for the simulation.
- (06) HWZe= 7.6 (aus den Substanzdaten)
- (07) INITIAL TIME = 0
Units: Hour
The initial time for the simulation.
- (08) $ke = \text{LN}(2)/\text{HWZe}$
- (09) $kr = 0.28$ (freie Variable, anpassen der Zeit der Plasma- Maximumkonzentration)
- (10) Resorption= $kr \cdot \text{Verdauungstrakt}$
- (11) SAVEPER = 0.5
The frequency with which output is stored.
- (12) TIME STEP = 0.1
The time step for the simulation.
- (13) Verdauungstrakt= INTEG (-Resorption, 1000) (1 g Tablette)

5.3.2 Langzeitbehandlung, unterschiedliche Anzahl Dosen pro Woche (168 Std.)

- (01) Anzahl Dosen= 7 (1 Dosis pro Tag, 7 Tage pro Woche)
Units: Dmnl [1,28,1]
- (02) Blut= INTEG (+Resorption-Elimination, 0)
Units: g [0,?]
- (03) Darm= INTEG (+Zufuhr-Resorption, 0)
Units: g [0,?]
- (04) Dosis Tablette= 0.5
Units: g [0,1,0.1]
Dosis einer Tablette
- (05) Elimination= $ke \cdot \text{Blut}$
Units: g/Hour [0,?]
- (06) FINAL TIME = 168
Units: Hour
The final time for the simulation.
- (07) HWZe= 7.6 (aus den Substanzdaten)
Units: Hour
- (08) HWZr= 2.5 (aus den Substanzdaten)
Units: Hour
- (09) INITIAL TIME = 0
Units: Hour
The initial time for the simulation.
- (10) $k1 = \text{LN}(2)/\text{HWZr}$
Units: 1/Hour [0,?]
- (11) $ke = \text{LN}(2)/\text{HWZe}$
Units: 1/Hour [0,?]
- (12) Resorption= $k1 \cdot \text{Darm}$
Units: g/Hour [0,?]
- (13) SAVEPER = 1
Units: Hour [0,?]
The frequency with which output is stored.
- (14) TIME STEP = 1
Units: Hour [0,?]
The time step for the simulation.
- (15) Zeitemrechnung= 1*1
Units: 1/Hour
- (16) Zufuhr=PULSE TRAIN(0, 0, 168/(Anzahl Dosen*Zeitemrechnung), 168)*Dosis
Tablette*Zeitemrechnung
Units: g/Hour [0,?]
Start:=0, End= 168; Eine Woche; Duration=0 -> sofortige Einnahme der Tablette

6 Interpretation

Das Medikament ist wenig toxisch und hat eine grosse therapeutische Breite. Die Dosisempfehlungen sind auf eine simple Einnahme ausgerichtet. Der Tag wird unterteilt und zwei gleiche Dosen eingenommen. Besser wäre eine kleinere Unterteilung, z.B. 3 x 1 Tablette (7, 15, 23 Uhr), dann könnte mit einer kleineren Gesamtdosis Plasmaspiegel mit geringeren Schwankungen erreicht werden, als mit den üblichen 2 x 2 Tabletten. Die 3er Unterteilung würde aber eine *perfekte Compliance der Zeiten* (Einhaltung, Befolgung) der Patienten verlangen – dem traut man heute nicht, obwohl $\frac{1}{4}$ der Dosis verringert und damit der Stoffwechsel entlastet und die Finanzen reduziert werden könnten.