

# Il corretto utilizzo di nimesulide nella pratica medica italiana

*Il medico italiano è più aderente dei colleghi europei alle modalità di prescrizione corretta di nimesulide: questo ne salvaguarda l'utilità terapeutica e protegge dai possibili eventi avversi*

**N**imesulide è un antinfiammatorio non steroideo (Fans) e inibitore preferenziale della cicloossigenasi 2 (COX-2) largamente prescritto in Europa, Asia e Sud America. Nonostante la sua buona tollerabilità e il suo basso profilo di effetti collaterali a livello gastrointestinale, sono stati riportati rari casi di disfunzione epatica, anche grave. Nei 22 anni di commercializzazione di Aulin e, più recentemente, del generico nimesulide, il farmaco è diventato il Fans più prescritto in Italia, per un consumo annuale medio, riferito al triennio 2004-2006, di oltre 360 milioni di giorni-terapia (AIFA, BIF 2007; XIV (3)). Nonostante la mole di prescrizioni il numero totale di segnalazioni di eventi avversi, compresi quelli epatici, è simile a quello registrato con gli altri Fans; il che si traduce, quindi, in un'incidenza totale inferiore. Anche quando il rischio di epatotossicità viene valutato in studi caso-controllo, l'incidenza di effetti epatici anche gravi è in linea con quella registrata con gli altri Fans (Traversa et al. *BMJ* 2003; 327: 18-22).

L'incidenza, relativamente bassa, di epatotossicità grave associata all'uso di nimesulide in Italia può essere spiegata in parte con la diversa modalità prescrittiva del medico italiano rispetto ai colleghi di altri paesi europei. In Italia, infatti, la durata media di prescrizione di nimesulide non supera i sette giorni in quattro pazienti su cinque, a fronte di una durata media superiore alle due settimane di altri paesi europei, tra cui l'Irlanda.

Questa differente modalità prescrittiva potrebbe giustificare, nel caso dell'Irlanda appunto, il paventato incremento dell'incidenza di danni epatici attribuiti a nimesulide; ad ogni modo questa abi-

tudine prescrittiva contrasta con le raccomandazioni di impiego di nimesulide definite dall'EMA: non superare mai la dose massima giornaliera di 200 mg somministrata per il più breve tempo possibile. Tale raccomandazione è valida non solo per nimesulide ma per tutti i Fans in generale (EMA, *General recommendation about NSAIDs* 2005). Va rilevato che l'EMA, nel settembre 2007, a seguito della conferma del positivo rapporto beneficio/rischio di nimesulide ([www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/43260407en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/43260407en.pdf)), ha voluto aumentare ulteriormente il margine di sicurezza del farmaco, definendo un tempo massimo di terapia continuativa pari a 15 giorni.

In Italia, l'AIFA, per salvaguardare l'utilità terapeutica della molecola, ha sostenuto l'iniziativa dell'EMA, introducendo la ricetta non ripetibile e limitandola a una confezione da 30 dosi, pari, infatti, a 15 giorni di trattamento. Questo, naturalmente, dopo aver valutato lo stato di salute generale del paziente, come deve essere fatto con qualsiasi altro farmaco.

## ■ Adeguatezza della prescrizione

Il medico italiano risulta, quindi, più aderente dei colleghi europei alle modalità di prescrizione corretta di nimesulide. Questa realtà è stata evidenziata chiaramente da una recente indagine svolta in sette Paesi della Comunità Europea (CEGEDIM-Abacam, *The use of Nimesulide in Italy* 2007) su un campione rappresentativo di circa 800 Mmg, di cui 200 italiani.

Nella pratica del medico italiano si riscontra una corrispondenza totale fra la massima dose giornaliera racco-

mandata (200 mg/die) e la prescrizione reale di nimesulide.

Il medico italiano, quindi, prescrive correttamente nimesulide, non superando mai la dose massima giornaliera di 200 mg/die.

Anche per la durata media della terapia con nimesulide il medico italiano si distingue per adeguatezza: nel 99% dei casi la durata è compresa fra 1 e 15 giorni, indipendentemente dalla posologia indicata ( $\leq 200$  mg/die), con una mediana di circa 7 giorni nell'80% dei casi. Questi dati confermano quanto affermato in precedenza e stridono con la realtà prescrittiva evidenziata in Irlanda dove circa il 40% delle prescrizioni si riferisce a un periodo di tempo compreso fra i 16 e i 30 giorni (*figura 1*) e i dosaggi di nimesulide sono superiori alla dose massima giornaliera raccomandata nel 2% dei casi.

È chiaro che modalità prescrittive non in linea con le indicazioni approvate possono introdurre variabili che possono alterare il profilo beneficio/rischio. Questo vale per nimesulide e per tutti i farmaci.

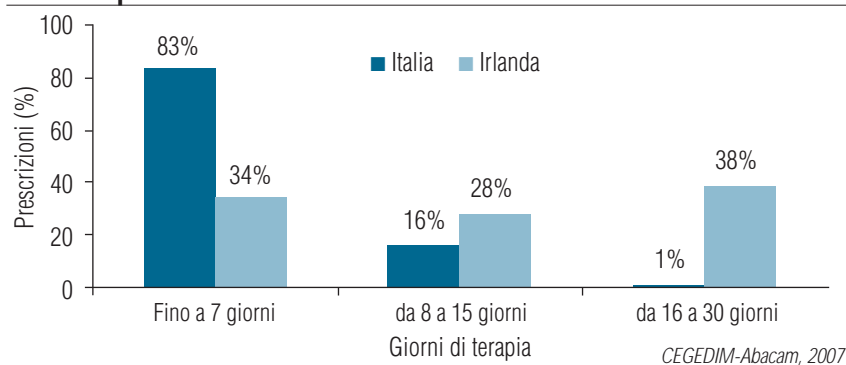
## ■ Sicurezza dei Fans

I Fans, proprio per la diffusione d'impiego terapeutico, rappresentano forse la classe farmacologica per eccellenza in cui la corretta prescrizione può significare la differenza fra il beneficio o un aumento del rischio.

Premesso che il sistema gastrointestinale è quello maggiormente esposto agli effetti avversi dei Fans, è fondamentale ricordarsi nel momento della prescrizione che anche altri distretti, tra i quali il fegato e i reni, possono essere coinvolti, anche se con una frequenza nettamente inferiore.

Figura 1

## Giorni di prescrizione di nimesulide: confronto Italia-Irlanda



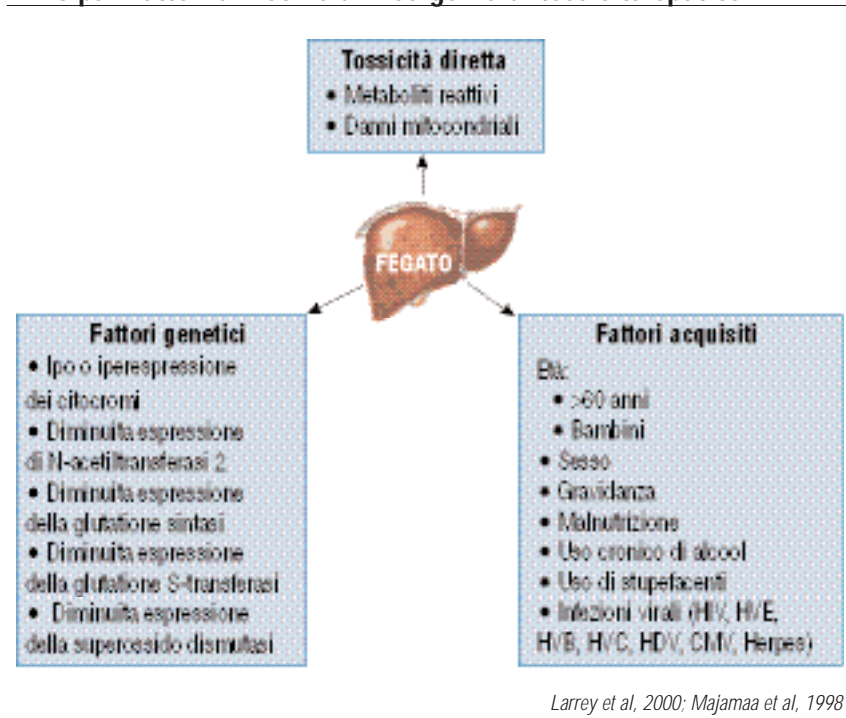
In particolare, i Fans sono stati associati, per i pazienti predisposti, a reazioni epatiche di natura idiosincratca. I meccanismi molecolari che determinano questa tossicità non sono ancora stati del tutto chiariti (Boelsterli. *Drug Saf* 2002; 25: 633-48), ma alcuni fattori quali l'aumentata concentrazione dei farmaci nei compartimenti epatici, la formazione di metaboliti che modificano strutture proteiche particolari quali ad esempio recettori di membrana, danni mitocondriali, stress ossidativo e fattori genetici a carico dei citocromi,

sembrano aumentare significativamente il rischio di insorgenza di tossicità epatica indotta (Larrey. *J Hepatol* 2000; 32 (Suppl 1): 77-88).

Uno dei pochi modelli disponibili relativi a reazioni idiosincratciche da Fans è quello relativo ad un metabolita attivo (tossico) del diclofenac che disaccoppia la respirazione mitocondriale causando reazioni epatiche gravi (Aithal et al. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 563-75); questa tossicità è facilitata dalla presenza di mutazioni genetiche a carico dei citocromi (per es. CYP2C8).

Figura 2

## Principali fattori di rischio di insorgenza di tossicità epatica



Se i meccanismi di tossicità non sono ancora completamente chiariti, meglio si conoscono i fattori di rischio che possono aumentare la probabilità di sviluppare danni epatici indotti dai farmaci (figura 2) (Larrey. *J Hepatol* 2000). Tenere conto di questi fattori può aiutare il medico nella formulazione della prescrizione mirata al paziente. In particolare le maggiori informazioni possono venire da fattori acquisiti quali l'età del soggetto, dal sesso, dallo stato nutrizionale (obesità, eccessiva magrezza o malnutrizione), dalla possibile gravidanza, ma anche da informazioni sullo stile di vita e di salute del paziente, quali ad esempio l'uso concomitante di farmaci potenzialmente epatotossici, l'uso di droghe, l'abuso di alcool oppure infezioni virali sistemiche (HIV) o specifiche per il fegato (HEA, HEB, HEE, HBV).

Di tutti questi fattori, quelli genetici, anche se fortunatamente rari, sono quelli più imprevedibili, perché vengono generalmente individuati a posteriori, proprio a causa della comparsa di reazioni avverse, dopo che il paziente ha subito un "challenge" con una molecola che ne rivela l'esistenza.

## In conclusione

In Italia, anche grazie alla massiccia esposizione al farmaco, il profilo di sicurezza di nimesulide ha dimostrato, nel corso degli anni, di essere sempre elevato e ben superiore ai rischi che un trattamento farmacologico inevitabilmente comporta, giustificandone, pertanto, l'ampio uso terapeutico. In questo, la competenza del Mmg è stata determinante: l'appropriatezza prescrittiva di nimesulide, in termini sia di indicazione terapeutica (trattamento sintomatico dell'osteoartrite dolorosa, trattamento del dolore acuto e della dismenorrea primaria) sia di posologia e durata del trattamento (non superando mai la dose di 200 mg al giorno per una durata media compresa tra 1 e 15 giorni), come per qualunque altro farmaco ne salvaguarda l'utilità terapeutica e mette al riparo dai possibili eventi avversi. Auguriamoci che l'esperienza italiana serva da modello per gli altri medici europei.