

Sicurezza terapeutica di lornoxicam in soggetti G-6-PDH carenti

Safety of lornoxicam in G-6-PDH deficiency

G. Perpignano, E. Cacace, C. Matulli, V. Ruggiero

Cattedra di Reumatologia I, Università degli Studi di Cagliari

SUMMARY

Objective: *To assess the safety of lornoxicam in subjects with G-6-PDH deficiency.*

Methods: *Open controlled 2-week in vivo study on lornoxicam 8 mg bid in subjects with G-6-PDH deficiency suffering from rheumatic diseases.*

Results: *In 8 male patients with the Mediterranean form of G-6-PDH deficiency (mean age \pm SD, 54.3 years \pm 7.2) lornoxicam showed no influence on red blood cells (RBC) survival curve. The RBC half-life was the same before and after two weeks of treatment.*

Conclusions: *Lornoxicam caused no RBC damage and evidenced favourable safety in subjects with G-6-PDH deficiency, suffering from rheumatic diseases.*

Reumatismo, 2003; 55(1):45-47

INTRODUZIONE

La carenza di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (G-6-PDH) è una anomalia enzimatica degli eritrociti dovuta a una alterazione del cromosoma X. L'analisi chimico-fisica, in particolare l'elettroforesi, ha dimostrato che ci sono più di 270 varianti di questo enzima, alcune delle quali sono altamente sensibili allo stress ossidativo. Tale condizione può essere associata a episodi di anemia emolitica acuta (1-5). Più di 100 milioni di individui sono portatori di carenze di G-6-PDH di varia natura, specialmente intorno alle aree costiere e insulari del Mediterraneo e nel sud-est asiatico. In Italia, la Sardegna e il delta del fiume Po sono zone endemiche (6).

I soggetti con la forma mediterranea della carenza di G-6-PDH non presentano anemia, ma una sopravvivenza dei globuli rossi più breve della norma. Episodi di anemia emolitica sono stati descritti in seguito all'assunzione di alcuni cibi (fave) o farmaci (quali sulfonamidi, strepto-

micina, antimalarici e acido para-aminosalicilico). Quindi, prima della immissione sul mercato, un nuovo farmaco dovrebbe essere saggiato in modo da assicurare la non interferenza con la sopravvivenza dei globuli rossi in pazienti G-6-PDH carenti.

Lornoxicam è un nuovo farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS) della classe degli oxicam, potente inibitore della cicloossigenasi e con potenza analgesica superiore di un ordine di grandezza a piroxicam e tenoxicam. La breve emivita di lornoxicam (circa 4 ore) è predittiva di un più basso potenziale di induzione di reazioni avverse rispetto a tenoxicam (60-75 ore) e piroxicam (30-60 ore) (7-10).

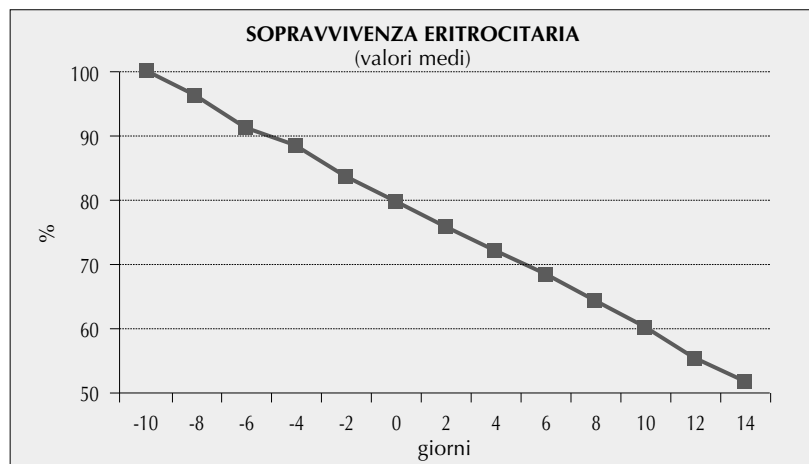
Lornoxicam, per le sue proprietà farmacologiche e farmacocinetiche, viene proposto per l'impiego nella patologia algica e infiammatorie (11, 12).

In base alle considerazioni sopra espresse, è sembrato razionale conoscere il rischio potenziale di crisi emolitica durante il trattamento con lornoxicam di pazienti G-6-PDH carenti. Per chiarire questi aspetti del profilo di sicurezza del farmaco, si è studiato in pazienti G-6-PDH carenti e affetti da reumatopatie l'effetto di lornoxicam su globuli rossi marcati, secondo un metodo standardizzato e già pubblicato (13-16).

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Giuseppe Perpignano, Cattedra di Reumatologia I
Università degli Studi, Via S. Giorgio 12, 09124 Cagliari

Figura 1 - Curva di sopravvivenza eritrocitaria prima e durante trattamento con lornoxicam 16 mg/die per due settimane in pazienti G-6-PDH carenti (valori medi).



MATERIALI E METODI

Il disegno sperimentale era di tipo controllato in vivo in pazienti reumatici G-6-PDH carenti; in tali soggetti lornoxicam è stato somministrato per via orale alla dose di 8 mg due volte al giorno (mattino e sera) per 2 settimane. Il trattamento è stato preceduto da un run-in di 10 giorni, durante il quale era consentita solo l'assunzione di paracetamolo.

Lo studio è stato condotto in accordo con le raccomandazioni della Dichiarazione di Helsinki e sue revisioni, in pazienti che avevano fornito un consenso informato testimoniato. Lo studio con i pazienti G-6-PDH carenti prevedeva come criteri di inclusione la concomitanza di una patologia reumatica con necessità di trattamento con farmaci antiinfiammatori non steroidei ed età superiore a 18 anni, mentre venivano esclusi pazienti con grave insufficienza epatica o renale e ulcera peptica. All'ammissione, gli eritrociti dei pazienti con carenza della G-6-PDH venivano marcati con ^{51}Cr e reinfusi. La sopravvivenza (espressa come percentuale del valore basale) e l'emivita (in giorni) dei globuli rossi erano misurate su campioni di sangue prelevati a giorni alterni durante lo studio: ogni 2 giorni a partire da 10 giorni prima dell'inizio del trattamento (run-in) fino al 14^a giorno di trattamento con lornoxicam, in accordo con quanto stabilito dall'International Committee for Standardization in Haematology (17).

RISULTATI

Allo studio hanno partecipato 8 maschi con carenza della G-6-PDH di età media pari a 54.3 anni \pm 7.2 (\pm DS), peso di 70.6 kg \pm 4.1.

Le patologie reumatiche di tali pazienti erano: gonartrosi (2 casi), coxartrosi (2 casi), e 1 caso ciascuno di borsite subacromiale, artrosi lombare, cervicoartrosi e spondiloartrosi.

Nessun paziente ha fatto uso di paracetamolo durante la fase di run-in e durante lo studio i pazienti non hanno assunto alcuna terapia concomitante.

La differenza di sopravvivenza degli eritrociti è stata di 20.4% (\pm 0.9 ES) tra inizio e fine del periodo pre-trattamento e di 28.1% (\pm 0.8 ES) tra inizio e fine del trattamento (Fig. 1). Le due medie non sono risultate statisticamente diverse. Il tempo di emivita degli eritrociti non ha evidenziato alcuno scostamento tra i valori basali e quelli osservati dopo il trattamento in nessuno dei pazienti studiati.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il presente studio aveva lo scopo principale di verificare la tollerabilità di lornoxicam in soggetti G-6-PDH carenti, in cui vi era l'indicazione per un trattamento con un farmaco antinfiammatorio non steroideo.

In particolare, l'attenzione si è focalizzata sull'accertamento dei potenziali rischi di danni alle emazie inducibili dal lornoxicam e rilevabili con una metodica standardizzata per la misura della sopravvivenza eritrocitaria. Dai dati qui presentati, lornoxicam alla dose di 16 mg/die per 14 giorni non determina effetti né sulla curva di sopravvivenza eritrocitaria né sull'emivita dei globuli rossi in pazienti affetti dalla forma mediterranea di G-6-PDH carenza.

In conclusione, i dati sull'assenza di danni eritrocitari da lornoxicam nella popolazione di soggetti G-6-PDH carenti ampliano il margine di sicurezza del farmaco e sono essenziali per il suo impiego clinico nelle aree in cui questa forma è comune.

RIASSUNTO

Obiettivo: Valutare la sicurezza terapeutica di lornoxicam, farmaco anti-infiammatorio non steroideo, in soggetti G-6-PDH carenti.

Metodi: Studio controllato in vivo in pazienti reumatici G-6-PDH carenti, trattati con lornoxicam 16 mg/die per 2 settimane.

Risultati: In 8 pazienti G-6-PDH carenti (maschi, età media 54,3 anni) la curva di sopravvivenza e il tempo di emivita degli eritrociti non sono stati influenzati da 2 settimane di trattamento con lornoxicam.

Conclusioni: Lornoxicam non ha causato danni agli eritrociti ed ha evidenziato una favorevole tollerabilità.

Parole chiave - Lornoxicam, antinfiammatori non steroidei, tollerabilità, G-6-PDH carenza.

Key words - Lornoxicam, non steroidal antiinflammatory drugs, rheumatoid arthritis safety, G-6-PDH deficiency.

BIBLIOGRAFIA

1. Luzzato L. Genetic heterogeneity and patho-physiology of G-6-PD deficiency. *Br J Haematol* 1974; 28: 151.
2. Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman M (eds.) "Haematology". 3rd edn, McGraw Hill, New York, 1983; 561-74.
3. Yoshida A, Beutler E, Motulsky AG. Human glucose-6-phosphate dehydrogenase variants. *Bull World Health Organization* 1971; 45: 243.
4. Testa U, Meloni T, Lania A, Battistuzzi G, Cuttillo S, Luzzato L. Genetic heterogeneity of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Sardinia. *Hum Genet* 1980; 56: 99.
5. Yoshida A. Hemolytic anemia and G-6-PD deficiency. *Science* 1973; 179: 532.
6. Carson PE. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in hemolytic anemia. *Fed Proc* 1960; 19: 995.
7. Anker SI, Brimelow AE, Crome P, Johnston A, Warrington SJ, Turner P et al. Chlortenoxicam pharmacokinetics in young and elderly human volunteers. *Postgrad Med J* 1988; 64: 752-4.
8. Skjodt NM, Davies NM. Clinical pharmacokinetics of lornoxicam. A short half-life oxamic. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34: 421-428.
9. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Piroxicam. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy. *Drugs* 1984; 28: 292-323.
10. Crevoisier C, Heizmann P, Forgo I, Dubach UC. Plasma tenoxicam concentrations after single and multiple oral doses. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1989; 14: 23-7.
11. Balfour JA, Fitton A, Barradell LB. Lornoxicam. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions. *Drugs* 1996; 51: 639-57.
12. Radhofer-Welte S, Rabasseda X. Lornoxicam, a new potent NSAID with an improved tolerability profile. *Drugs of Today* 2000; 36: 55-76.
13. Perpignano G, Mela Q, Ruggiero V, Pitzus F. Peripheral red blood cell survival invariance during pefloxacin treatment in subjects with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Drugs Eptl Clin Res* 1990; XVI: 635-8.
14. Passiu G, Mela Q, Perpignano G, Frigerio R, Cacace E. Safety of flurbiprofen in subjects with G-6-PD deficiency. In vivo and in vitro results. *Int J Clin Pharm Res* 1984; IV: 137-9.
15. Mela Q, Perpignano G, Ruggiero V, Longatti S. Tolerability of tiaprofenic in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. *Drugs* 1988; 35: 107-10.
16. Sheth UK, Valame SP, Gupta KC, Baxi AJ, Kukkarni VN, Pipati PK. Tolerability of ibuprofen and flurbiprofen in G-6-PD deficient subjects: in vitro study. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 11: 251-3.
17. I.C.H.S. panel report. Diagnostic applications of radioisotopes in haematology. *Brit J Haem* 1971; 21: 241.