sonderausgabe oktober 2004

CliniCum

Das Magazin für die Führungskräfte im Krankenhaus

Experten-Statement

Nimesulid

Stellenwert in der Therapie entzündungsbedingter Schmerzen

Experten-Meeting am 6. Mai 2004

Prim. Univ.-Doz. Dr. Ulrich Dorn, Prim. Univ.-Doz. Dr. Attila Dunky, OA Dr. Wolfgang Ebner, Prim. Univ.-Doz. Dr. Ludwig Erlacher, Univ.-Prof. DDr. Manfred Herold, O. Univ.-Prof. Dr. Rainer Kotz, O. Univ.-Prof. Dr. Hans-Georg Kress, OA Dr. Christian Lampl, Prim. Dr. Burkhard Leeb, Univ.-Doz. Dr. Rudolf Likar, Prim. Univ.-Prof. Dr. Franz Rainer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch, Univ.-Prof. Dr. Andreas Sandner-Kiesling, Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Seggl, OA Dr. Peter Skrabl, O. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Szyszkowitz, Univ.-Prof. Dr. Hugo Axel Wanivenhaus, Prim. Univ.-Doz. Dr. Werner Weiss

Vorsitz: Univ.-Prof. Mag. Dr. Eckhard Beubler, Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Bröll

P.b.b. Verlagspostamt 1040 Wien. Zulassungsnummer: GZ 02Z032080 M

Vorwort

Univ.-Prof. Mag. Dr. Eckhard Beubler
Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie, Karl-Franzens-Universität, Graz

Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Bröll
2. Medizinische Abteilung, Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien

Die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) sind die weltweit am häufigsten eingesetzten Arzneimittel. Die Wirksamkeit dieser Arzneimittel wird oft über- und die Nebenwirkungsinzidenz unterschätzt. Im Rahmen der medikamentösen Therapie von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises stellen NSAR jedenfalls eine wichtige Säule dar. Allen NSAR gemeinsam ist, dass sie die Cyclooxygenase und damit die Produktion von Prostaglandinen hemmen. Mit diesem Mechanismus sind auch die zum Teil schweren Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt sowie in der Niere verbunden. Die Entdeckung der Isoenzyme der Cyclooxygenase, der COX-1 und der COX-2, hat neue Hoffnungen geweckt, die Wirkung dieser Substanzen zu optimieren und die Nebenwirkungen zu minimieren. Das Wirkungsprofil bezüglich Entzündungshemmung, Analgesie und Antipyrese und auch die unerwünschten Wirkungen sind in der Regel substanzabhängig. Angesichts der Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen dieser Arzneimittelgruppe ist es durchaus legitim, neue Substanzen zu entwickeln bzw. schon länger bekannte Substanzen neu zu bewerten.

Für den behandelnden Arzt ist es oft nicht einfach, die Details der in der Praxis anzuwendenden Substanzen zu kennen. Ein interdisziplinäres Experten-Komitee hat daher auf Basis der vorliegenden Daten ein Statement erarbeitet, das die konsensuelle Meinung bezüglich Wirkungsprofil und klinischer Anwendung von Nimesulid widerspiegelt.

In diesem Sinne zeichnen

Univ.-Prof. Mag. Dr. Eckhard Beubler

Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Bröll

Mag. Andrea Budin, Medizin Akademie

Karl E. Buresch, Medizin Akademie

Impressum:

Verleger: Medizin Medien Austria GmbH DVR Nr.: 1042475 **Verlags- und Redaktionsadresse:** Wiedner Hauptstraße 120-124, 1050 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 730, E-Mail: medizin@medizin-medien.at **Geschäftsführung:** Thomas Zembacher DW 110 **Für den Inhalt verantwortlich:** Prim. Univ.-Doz. Dr. Ulrich Dorn, Prim. Univ.-Doz. Dr. Attila Dunky, OA Dr. Wolfgang Ebner, Prim. Univ.-Doz. Dr. Ludwig Erlacher, Univ.-Prof. DDr. Manfred Herold, O. Univ.-Prof. Dr. Rainer Kotz, O. Univ.-Prof. Dr. Hans-Georg Kress, OA Dr. Christian Lampl, Prim. Dr. Burkhard Leeb, Univ.-Doz. Dr. Rudolf Likar, Prim. Univ.-Prof. Dr. Franz Rainer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch, Univ.-Prof. Dr. Andreas Sandner-Kiesling, Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Seggl, OA Dr. Peter Skrabl, O. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Szyszkowitz, Univ.-Prof. Dr. Hugo Axel Wanivenhaus, Prim. Univ.-Doz. Dr. Werner Weiss **Vorsitz:** Univ.-Prof. Mag. Dr. Eckhard Beubler, Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Bröll **Titelbild:** Privat **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direction:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:** Judit Mihályi **Litho:** Bernhard Computertext **Druck:** Friedrich VDV, 4020 Linz **Auflage:** 19.200 Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Medizin Medien Austria GmbH.

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden.

Mit freundlicher Unterstützung der Firma CSC Pharmaceuticals GmbH.

Nimesulid

Einleitung

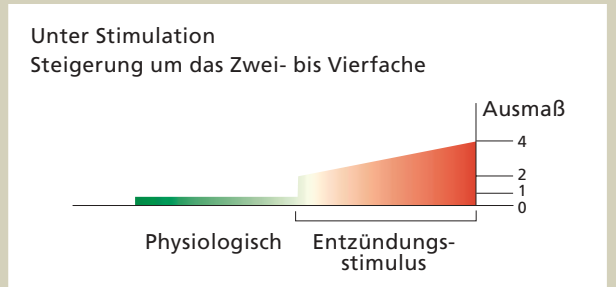
Seit der Entdeckung der Wirkungsweise der nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) durch Eingriff in die Prostaglandinsynthese und seit der Aufklärung dieses Wirkmechanismus, der in der Hemmung der Cyclooxygenasen (COX) besteht, ist die Diskussion um die differenzierte Indikation für NSAR voll entbrannt. Weiter angefacht wurde diese Diskussion durch die Entwicklung von Substanzen, die spezifisch das Isoenzym COX-2 hemmen. So entstand ein Bewusstsein dafür, dass auch unter den länger auf dem Markt befindlichen NSAR Unterschiede in der Teilwirkung auf die COX-Isoenzyme und auf COX-unabhängige Entzündungsmediatoren bestehen. Nicht zuletzt unter diesem Gesichtspunkt soll im Folgenden eine Neubewertung der Substanz Nimesulid als NSAR erfolgen.

1. Anforderungen an ein NSAR

1.1. Schmerzphysiologie

Die für die therapeutische Anwendung wesentlichen drei Wirkungen der NSAR sind der antipyretische, der antiphlogistische und der analgetische Effekt. Die Hemmung der Cyclooxygenase (COX), von der zumindest zwei Isoenzyme – COX-1 und COX-2 – existieren, wird für alle drei Wirkungen hauptsächlich verantwortlich gemacht. Im Gegensatz zu früheren Konzepten, die vereinfachend der COX-1 eine rein konstitutiv-protektive und der COX-2 eine rein pathologisch-induzierbare noxische Rolle im Rahmen der Entzündung zuschrieben, weiß man heute, dass beide Enzyme einerseits physiologische Funktionen haben und andererseits auch im Rahmen der Entzündung induzierbar sind, die COX-2 allerdings in weitaus größerem Ausmaß als die COX-1 (siehe Abbildungen 1 und 2).

Abbildung 1:
Die Rolle von COX-1 bei der Entzündung – vergleichsweise bescheidene Stimulation

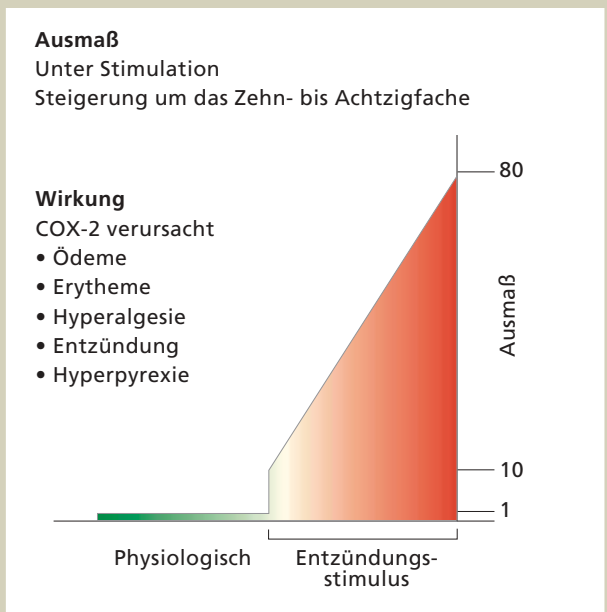


Die COX-2 ist für diverse Entzündungsphänomene wie Ödem, Erythem und Hyperalgesie verantwortlich. Durch die Beeinflussung des peripheren Nozizeptors durch die mittels COX-2 gebildeten Prostaglandine wird die periphere Schmerzschwelle herabgesetzt (primäre Hyperalgesie).

NSAR können aber über die reine COX-Hemmung hinaus auch zu einer Reduktion der Histamin- und Zytokinfreisetzung führen, was zu ihrer antientzündlichen Wirkung beiträgt. So ist für Nimesulid in einer Reihe von Arbeiten eine Hemmung der Freisetzung von Histamin und diversen anderen Entzündungsmediatoren beschrieben [1, 2, 3]. Histamin, das vor allem aus Mastzellen freigesetzt wird, spielt auch im nozizeptiven System selbst eine Rolle, etwa bei der Entwicklung neuropathischer Schmerzen im Nervengewebe. NSAR greifen prinzipiell auf mehreren Ebenen in die Nozizeption ein: Zunächst einmal auf der Ebene des Nozizeptors, wo sie die Transduktion, also die Übersetzung des peripheren Stimulus, in ein neuronales Signal beeinflussen; dann auf der Ebene der Transmission dieses Signals über die Beeinflussung der peripheren Sensibilisierung; schließlich wird durch NSAR auch die Signalleitung nozizeptiver Stimuli im Nervensystem insgesamt beeinflusst.

Auch im Rückenmark werden COX-1 und vor allem COX-2 exprimiert, wodurch sie an der zentralen Sensibilisierung auf Schmerzreize beteiligt sind. Somit ergibt sich auch hier

Abbildung 2:
Die Rolle von COX-2 bei der Entzündung – massive Stimulation



ein NSAR-Angriffspunkt, zumindest für die lipophilen liquorgängigen Vertreter dieser Gruppe. Interessanterweise kommt es zu dieser zentralen Sensibilisierung (gemessen durch COX-2-mRNA) selbst dann, wenn gar keine neuronale Weiterleitung eines peripheren entzündlichen Geschehens stattgefunden hat, was wohl nur durch eine zirkulatorische Weiterleitung von Entzündungsmediatoren wie TNF-α, IL-1-β oder Substanz P erklärbar ist. Allerdings können nur lipophile NSAR, wie Nimesulid, durch die Blut-Hirn-Schranke ins ZNS gelangen und dort direkte Wirkungen entfalten. NSAR sind somit eindeutig mehr als nur „periphere Analgetika".

1.2. Analgetisches Profil

Natürlich wird von jedem NSAR ein möglichst günstiges Wirkprofil gefordert. Dazu gehören eine kurze Zeit bis zum Wirkungseintritt und eine möglichst große und lange Wirkstärke. Die Zeit bis zum Wirkungseintritt liegt bei verschiedenen NSAR zwischen 15 und 90 Minuten, wobei Nimesulid mit 15 bis 30 Minuten in einem günstigen Bereich liegt.
Bezüglich der Plasmahalbwertszeiten ist zwischen Substanzen mit kurzer (drei bis sieben Stunden), mittlerer (acht bis 16 Stunden) und langer (mehr als 16 Stunden) Halbwertszeit zu unterscheiden (siehe Tabelle 1).

1.3. Entzündungshemmung und Verträglichkeit

Bezüglich der analgetischen und antiphlogistischen Wirkung werden heute hohe Anforderungen an ein modernes NSAR gestellt. Zum einen soll die Wirksamkeit jener der älteren Referenzsubstanzen vergleichbar sein. Andererseits soll keine Hemmung der Thrombozytenfunktion erfolgen, und gastrointestinale sowie renale Nebenwirkungen sollen möglichst gering ausfallen.

Tabelle 1:
Halbwertszeiten von NSAR

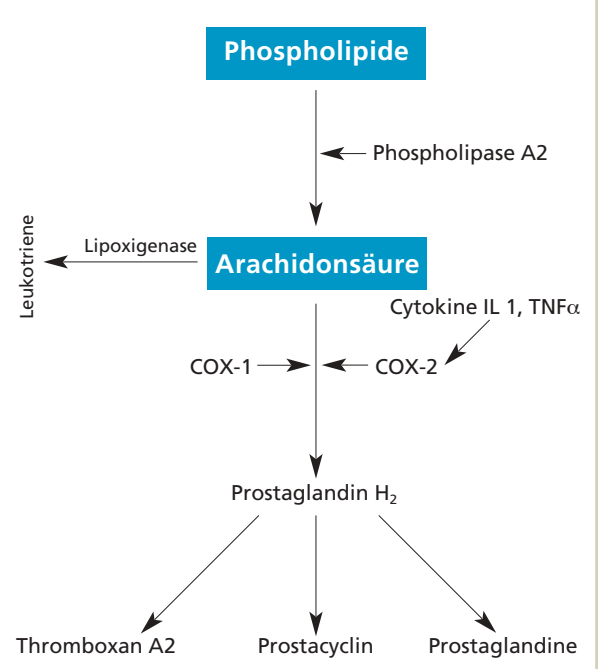
NSAR mit sehr kurzer Halbwertszeit (unter drei Stunden)
- Valdecoxib
- Parecoxib

NSAR mit kurzer Halbwertszeit (drei bis sieben Stunden)
- Azetylsalizylsäure
- Diclofenac
- Indometacin
- Ibuprofen
- Ketoprofen
- Lornoxicam
- Nimesulid

NSAR mit mittlerer Halbwertszeit (acht bis 16 Stunden)
- Naproxen
- Celecoxib

NSAR mit langer Halbwertszeit (mehr als 16 Stunden)
- Rofecoxib
- Piroxicam
- Meloxicam

Abbildung 3:
Schema der Prostaglandinsynthese



Hier spielt das Verhältnis zwischen COX-1- und COX-2-Hemmung eine nicht unwesentliche Rolle. Einerseits soll eine gewisse COX-2-Selektivität vorliegen, was Vorteile für die gastrointestinale Verträglichkeit bringt. Andererseits ist eine totale Ausschaltung der COX-2 nicht wünschenswert, da die COX-2 auch konstitutive Funktionen hat. Schließlich sind Azidität, kurze Halbwertszeit und Lipophilie für die Verträglichkeit eines NSAR von Vorteil, weil sie eine Kumulation der Substanz in der Magenschleimhaut verhindern.

2. Nimesulid – Wirkmechanismus und Pharmakologie

Nimesulid ist chemisch ein Sulfonanilid und enthält keine Carboxylgruppe. Die Substanz ist in Österreich zur Behandlung akuter Schmerzzustände, schmerzhafter Arthrosen und primärer Dysmenorrhoe zugelassen.

2.1. Eingriff von Nimesulid in die Prostaglandinsynthese (COX-1/COX-2)

Prostaglandine entstehen aus Arachidonsäure, die ihrerseits durch die Phospholipase A2 aus Phospholipiden gebildet wird. Der wesentliche Umwandlungsschritt von Arachidonsäure zu Prostaglandin H_2, aus dem in weiterer Folge Thromboxan A2, Prostacyclin und Prostaglandine entstehen, wird durch COX bewerkstelligt (siehe Abbildung 3).

Tabelle 2:
Vergleich COX-1/COX-2 im neuen COX-Konzept

COX-1 konstitutiv	COX-2 konstitutiv
Homöostase • Mukosaprotektion im GI-Trakt • Nierenfunktion • Plättchenaggregation • Blutflussregulation • ZNS	Homöostase • Nierenfunktion • ZNS • Knochenstoff-wechsel Ulcusheilung Blutflussregulation
COX-1 induzierbar	**COX-2 induzierbar**
Entzündung	Entzündung • Extravasation • Schmerz • Fieber • Proliferation

Das alte, heute verlassene COX-Konzept schrieb lediglich der COX-1 konstitutive Funktionen zu. Heute ist klar, dass auch die COX-2 neben ihrer pathophysiologischen Funktion im Rahmen der Entzündung auch konstitutive Funktionen vor allem im Rahmen der Homöostase der Nierenfunktion sowie im ZNS und im Knochenstoffwechsel aufweist (siehe Tabelle 2). Weiters scheint COX-2 auch bei der Ulcusheilung eine Rolle zu spielen.

Vergleicht man anhand der IC 80 (80% inhibitorische Konzentration) die Selektivität verschiedener NSAR für COX-1 und COX-2, so zeigt sich, dass Nimesulid in einem deutlich COX-2-selektiven Bereich liegt. Dividiert man die IC 80 für COX-2 durch die IC 80 für COX-1, so ergibt sich ein Quotient für die COX-Selektivität. Liegt er unter 1, so weist die Substanz eine größere Affinität zu COX-2 als zu COX-1 auf. Im Fall des Nimesulid liegt dieser Quotient bei 0,17 – zum Vergleich: Rofecoxib hat einen Quotienten von <0,05, Celecoxib 0,11, Diclofenac 0,23, Ibuprofen 2,6, Naproxen 3,0 und Azetylsalizylsäure 3,8. Teilt man die NSAR nach ihrer COX-Selektivität in drei Gruppen, so liegt Nimesulid in Gruppe 2 (5- bis 50fach höhere Selektivität für COX-2 als für COX-1, siehe Tabelle 3).

Nimesulid ist sowohl in vivo als auch in vitro ein starker COX-2-Hemmer, der einen signifikanten analgetischen, antiphlogistischen und antipyretischen Effekt zeigt und keine signifikante Hemmwirkung auf die Plättchenaggregation ausübt.

Tabelle 3:
Klassifikation der NSAR nach COX-Selektivität [4]

<5fach COX-2 selektiv	5- bis 50fach COX-2 selektiv	>50fach COX-2 selektiv
Ibuprofen	Celecoxib	Rofecoxib
Indometacin	Diclofenac	NS398
Naproxen	Meloxicam	
	Nimesulid	
	Parecoxib	
	Valdecoxib	

2.2. Wirkung auf andere COX-unabhängige Entzündungsmediatoren

In vitro zeigt Nimesulid eine ganze Reihe von Wirkungen, die über die bloße Wirkhemmung der Cyclooxygenase hinausgehen. So wird etwa in synovialen Fibroblasten schon die Bildung der COX-2 und des proinflammatorischen Interleukin-6 gehemmt. In Granulozyten kommt es zu einer Freisetzungshemmung von Superoxidanionen und von Lysozym und β-Glukuronidase. In der Bronchialmuskulatur wird die Freisetzung von Histamin blockiert. In humaner Synovialflüssigkeit mit Kollagenaseaktivität wird diese durch Nimesulid gehemmt, wobei Nimesulid die Kollagenaseaktivität mehr als doppelt so stark hemmt wie Meloxicam oder Piroxicam [5]. Weiters hemmt Nimesulid in vitro auch die durch IL-1 angeregte Kollagenasesynthese in arthrotischem Knorpel. In humanen Synoviozyten hemmt Nimesulid die Bildung von Metalloproteinasen und in Rattenchondrozyten auch die Apoptose.

Auch in hohen Dosen hat Nimesulid keinen Einfluss auf die Proteoglykansynthese, so dass ein Knorpelschaden, wie er z.B. durch hohe Indometacin-Dosen vorkommt, unter Nimesulid nicht zu befürchten ist.

Ex vivo – durch Analyse von Granulozyten nach vorheriger Verabreichung von 200mg Nimesulid – ist die verminderte Freisetzung von Superoxidanionen ebenfalls gezeigt worden. Im Tierversuch sind eine Reihe von Wirkungen nachgewiesen. Intravenös appliziertes Nimesulid blockiert beim Meerschweinchen die anaphylaktische Histaminfreisetzung und die histaminbedingte Bronchokonstriktion; bei der Maus wird die durch Histamin bedingte Magensäuresekretion durch Nimesulid gehemmt.

Es gibt Hinweise auf eine hemmende Wirkung von Nimesulid auf die Freisetzung von TNF-α, eines der wichtigsten proinflammatorischen Zytokine. Weiters antagonisiert Nimesulid die prostaglandininduzierte periphere Hypersensitivität. An der Ratte lässt sich eine Blockade der nitroglycerininduzierten Hyperalgesie nachweisen, weiters eine Reduktion der ebenfalls durch Nitroglyzerin ausgelösten Neuronenaktivität in verschiedenen nozizeptiven Nuclei. Schließlich antagonisiert Nimesulid auch die durch Nitroglyzerin ausgelöste, schmerzbedingte Verhaltensänderung der Versuchsratten.

Beim Menschen zeigt sich an nicht COX-2-abhängigen Wirkungen von Nimesulid einerseits eine verminderte Hautreaktion auf Histamin intradermal (200mg Nimesulid per os sechs Stunden vor intradermaler Histaminverabreichung), andererseits ein verminderter (stressbedingter) Anstieg von Prostacyclin im Liquor nach Thorakotomien, was nicht nur für die bekannt

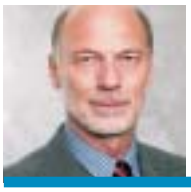
gute Liquorgängigkeit von Nimesulid, sondern auch für seine zentrale Wirksamkeit spricht.

Prim. Univ.-Doz. Dr. Ulrich Dorn
Orthopädische Abteilung, St. Johanns Spital – LHK Salzburg

Prim. Univ.-Doz. Dr. Attila Dunky
5. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital, Wien

OA Dr. Wolfgang Ebner
2. Medizinische Abteilung, Krankenhaus Lainz, Wien

Prim. Univ.-Doz. Dr. Ludwig Erlacher
Interne Abteilung, KH der Elisabethinen, Klagenfurt



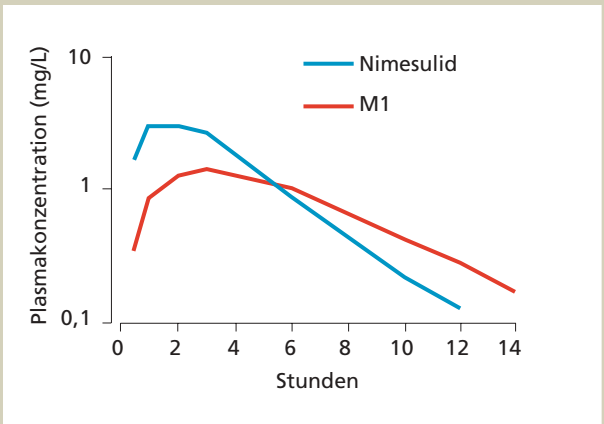
Univ.-Prof. DDr. Manfred Herold
Univ.-Klinik für Innere Medizin, Innsbruck

2.3. Pharmakokinetik

Nimesulid wird nach oraler Verabreichung rasch und nahezu vollständig resorbiert. Die Verteilung im Körper erfolgt ebenfalls rasch, wobei das Verteilungsvolumen mit 0,18 bis 0,39 Liter pro Kilogramm im Bereich anderer NSAR liegt. Dieser Wert zeigt, dass sich Nimesulid im Gewebe nicht anreichert, sehr wohl aber – bedingt durch eine verlangsamte Elimination – in der Synovialflüssigkeit. Die maximale Plasmakonzentration C_{max} von 3 bis 4mg/L wird nach zwei bis drei Stunden erreicht, wobei die Höhe der Plasmaspiegel durch die gleichzeitige Verabreichung einer Mahlzeit unbeeinflusst bleibt. Relevante Nimesulid-Konzentrationen von 0,12 bis 1,31mg/L können noch zwölf Stunden nach Verabreichung gemessen werden. Ein „steady state“ wird nach 24 bis 48 Stunden (zwei bis vier Gaben) erreicht. Die terminale Eliminationshalbwertszeit ist mit 1,8 bis 4,7 Stunden relativ kurz. Aus klinischer Sicht ist jedoch eine zweimal tägliche Gabe dennoch ausreichend, da der klinische Effekt von Nimesulid entsprechend lang anhält. Die Plasmaproteinbindung beträgt bis zu 97,5%. In therapeutischen Dosen ist keine Sättigung möglich.

C_{max}	3 bis 4mg/L
T_{max}	2 bis 3 Stunden
AUC	20 bis 35mg/L/Stunde
$t_{1/2\beta}$	1,8 bis 4,75 Stunden

Abbildung 4:
Verlauf der Plasmaspiegel von Nimesulid und seinem Hauptmetaboliten (M1) [22]



Nimesulid wird fast vollständig in der Leber metabolisiert (N-Azetylierung, Glukuronidierung, Sulphatierung). Sein pharmakologisch aktiver Hauptmetabolit ist 4-OH-Nimesulid (M1; siehe Abbildung 4); daneben finden sich noch vier weitere Metabolite, die alle eine geringe, klinisch nicht relevante Wirksamkeit aufweisen. Die Ausscheidung erfolgt zu 50% über den Urin, zu ca. 29% über die Faeces.
Eine moderate Niereninsuffizienz verändert das pharmakokinetische Profil nicht. Eine Dosisanpassung für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von mehr als 1,8 Liter pro Stunde ist nicht erforderlich.

Leberinsuffizienz führt hingegen zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Elimination. Deshalb ist die Anwendung von Nimesulid bei Leberinsuffizienz kontraindiziert.

Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung kann Nimesulid von Substanzen wie Fenofibrat, Salizylsäure, Valproinsäure und Tolbutamid aus der Proteinbindung verdrängt werden bzw. selbst Substanzen wie Salizylsäure, Methotrexat oder Furosemid aus der Plasmaproteinbindung verdrängen. Mit folgenden getesteten Substanzen wurden keine klinisch relevanten Interaktionen gefunden:

- Glibenclamid
- Cimetidin
- Antazida
- Theophyllin
- Warfarin
- Digoxin

3. Nimesulid – klinische Daten, Wirkung auf Entzündung und Schmerz

Seit 1985 wurden mehr als 346 Millionen Patienten mit Nimesulid behandelt. Wirksamkeits-/Verträglichkeitsstudien wurden mit 97.750 Patienten durchgeführt, davon ca. 7.000 Patienten in kontrollierten Studien. Im Folgenden sollen die Wirkungen dieser Substanz bei den wichtigsten Indikationen anhand von klinischen Daten dargestellt werden.

3.1. Arthrose und degenerativer Rückenschmerz

Nimesulid erwies sich in kontrollierten Studien bei Arthroseschmerzen sowie degenerativen Rückenschmerzen

sowohl gegenüber den Standard-NSAR als auch den Coxiben als äquivalent wirksam.
In einigen klinischen Studien zeigt Nimesulid, verglichen mit anderen NSAR, eine signifikant schnellere analgetische Wirksamkeit.

So konnte etwa in einer Arbeit [6] bei Patienten mit Kniearthrosen anhand von visuellen Analogskalen (VAS) ein schnellerer Wirkungseintritt von Nimesulid im Vergleich zu Rofecoxib und Celecoxib gezeigt werden.

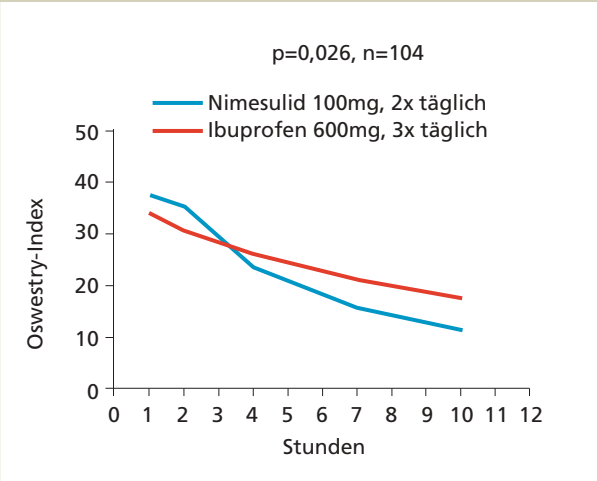
Bei Patienten mit Hüft- und Kniearthrosen konnte nachgewiesen werden, dass sowohl der Lequesne-Index als auch die Gesamteinschätzung des Schmerzes anhand einer VAS nach 24 Wochen unter Nimesulid im gleichen Maß absinken wie unter Diclofenac [7].

In einer Doppelblindstudie [8], die ebenfalls mit Patienten mit Hüft- und Kniearthrosen durchgeführt wurde und Nimesulid mit Naproxen verglich, zeigte sich über 52 Wochen unter beiden Medikamenten ein signifikanter Abfall des WOMAC-Scores um etwa 40%.

Für den Rückenschmerz im unteren Bereich der Wirbelsäule (low back pain) konnte in einer Arbeit aus Finnland [9] gezeigt werden, dass 100mg Nimesulid zweimal täglich über zehn Wochen den Oswestry-Index signifikant stärker reduzieren als 600mg Ibuprofen dreimal täglich (siehe Abbildung 5).

Eine von Wober [11] durchgeführte Metaanalyse aus sechs Studien gegen Plazebo und Vergleichssubstanzen in den Indikationen Arthrose und extraartikuläre rheumatische Beschwerden zeigte, dass die Wirksamkeit von Nimesulid 2x100mg täglich über zwei Wochen besser als Plazebo und vergleichbar bis geringfügig besser als die der Vergleichssubstanzen war. Die Verträglichkeit, insbesondere die gastrointestinale Verträglichkeit, war vergleichbar mit Plazebo und deutlich besser als die der Vergleichssubstanzen.

Abbildung 5:
Behandlung von Rückenschmerz im unteren Bereich der Wirbelsäule [9]



3.2. Extraartikuläre rheumatische Beschwerden

In einer doppelblinden, randomisierten Studie [10] wurde bei 205 Patienten mit akuten Bursitiden der Schulter, des Knies oder des Ellbogens Nimesulid (2x100mg) mit Naproxen (2x550mg) verglichen. Die Studiendauer betrug 14 Tage. Der primäre Endpunkt war die Schmerzverminderung bei aktiver Bewegung (VAS). Es zeigte sich unter beiden Substanzen eine gegenüber dem Ausgangspunkt deutliche, identische Verminderung des Bewegungsschmerzes (siehe Abbildung 6).

Unter Nimesulid brachen elf Patienten die Studie vorzeitig ab, weil sie bereits schmerzfrei waren. Unter Naproxen gab es sieben Abbrüche, fünf davon wegen vorzeitiger Schmerzfreiheit, zwei wegen Unwirksamkeit.
Die Zahl der unerwünschten Wirkungen war unter Naproxen etwas höher, wobei dieser Unterschied keine statistische Signifikanz aufwies.

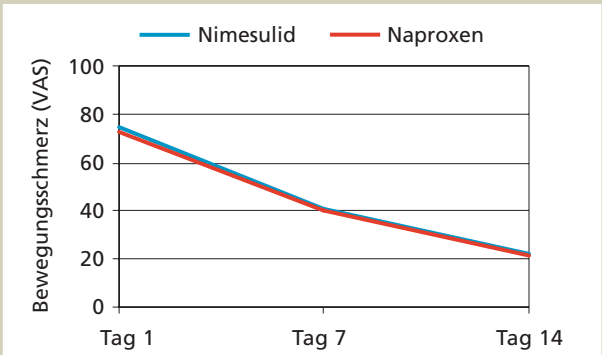
In einer doppelblinden, randomisierten, parallelen Multicenterstudie [11] mit 122 Patienten, die ebenfalls über 14 Tage lief, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Nimesulid (2x100mg) und Diclofenac (2x75mg) bei Patienten mit akutem Schultersyndrom überprüft.

Einschlusskriterien waren Alter von 18 bis 70, ein akutes Schultersyndrom mit Beteiligung der Bizepssehne und/oder Bursitis subdeltoidea, Symptomdauer mehr als sieben Tage, lokalisierte Schmerzen, Bewegungseinschränkung, Bewegungsschmerz und ein Symptomenscore zwischen 10 und 22 (0 bis 28 möglich), wobei sich der Score aus folgenden sieben Symptomen zusammensetzte:

- Schwellung
- Rötung
- Druckschmerzhaftigkeit
- Ruheschmerz
- Bewegungsschmerz
- Bewegungseinschränkung (aktiv)
- Bewegungseinschränkung (passiv)

Für jedes Symptom waren zwischen 0 und 4 Punkte zu vergeben. Der primäre Endpunkt war die Veränderung in diesem Score.

Abbildung 6:
Absinken des Schmerzscores bei akuter Bursitis unter Nimesulid und Naproxen [10]



Unter Nimesulid sank der mittlere Score nach zwei Wochen von 15,4 auf 4,2, unter Diclofenac von 15,5 auf 5,3. Somit war Nimesulid mindestens so wirksam wie die Referenzsubstanz Diclofenac in den jeweils verwendeten Dosierungen. Die Zahl der Nebenwirkungen war, vor allem am Gastrointestinaltrakt, unter Nimesulid geringer als unter Diclofenac.

3.3. Osteologische Aspekte

Bisher liegen weder Daten über die schmerzstillende Wirkung von Nimesulid noch über klinisch relevante Knochenstoffwechselveränderungen bei Osteoporose vor. Eine italienische Arbeit [12] zeigt jedoch, dass in der Praxis NSAR – und konkret auch Nimesulid – sehr häufig von OsteoporosepatientInnen genommen werden.

Nach geltendem österreichischem Konsensus [13] sind NSAR sowohl für die Therapie akuter als auch chronischer Schmerzen im Rahmen der Osteoporose geeignet.

Darüber hinaus lassen einige grundlegende pathophysiologische Überlegungen den Schluss zu, dass NSAR auch direkte günstige Wirkungen bei Osteoporose haben könnten. Tatsache ist, dass es im Rahmen der Osteoporose zu einem Anstieg proinflammatorischer Zytokine wie IL-1, TNF-α, IL-15 und IL-17 kommt. Diese stimulieren einerseits Osteoklasten, andererseits stören sie auch das Gleichgewicht und letztlich die Regulation des RANK-Liganden (RANK-L) und Osteoprotegerin (OPG). Durch Stimulation von RANK-L und Reduktion von OPG kommt es zur Aktivierung der Osteoklasten und somit der Knochenresorption, zu osteolytischen Knochendestruktionen und zu Hyperkalzämie. Inwieweit Coxibe die Frakturheilung bei Menschen beeinflussen, bleibt noch offen.

3.4. Postoperativer Schmerz

NSAR werden in der unmittelbar postoperativen Phase nach einer Reihe von Eingriffen, besonders auch im orthopädisch-chirurgischen Bereich, häufig verabreicht. Einerseits geht es dabei darum, Schmerzen zu stillen und Schwellungen hintanzuhalten. Andererseits sollten die Plättchenfunktion nicht beeinträchtigt und gastrointestinale Nebenwirkungen vermieden werden.

O. Univ.-Prof. Dr. Rainer Kotz
Univ.-Klinik für Orthopädie, Wien

O. Univ.-Prof. Dr. Hans-Georg Kress
Univ.-Klinik für Anästhesie und Allgemeine Intensivmed., Wien

OA Dr. Christian Lampl
Neurolog.-psychiatrische Abteilung, LKH Linz

Prim. Dr. Burkhard Leeb
Departement für Rheumatologie, KH Stockerau

Univ.-Doz. Dr. Rudolf Likar
Abteilung für Anästhesie, LKH Klagenfurt

Zur Anwendung von Nimesulid in der postoperativen Phase gibt es eine Arbeit [14], in der Nimesulid (2x100mg) mit der nicht äquianalgetischen Dosis von Naproxen (2x250mg) in der Phase nach maxillofazialen Eingriffen verglichen wurde. Die Studie dauerte zwischen sechs und 14 Tagen; 60 Patienten nahmen daran teil. Beurteilt wurden Schmerz (viermal täglich anhand einer VAS), Kauen und Schlucken, Schwellung, Rötung, Muskelkontrakturen sowie die Schlafqualität (auf einer Skala von 0 bis 3).

Der Schmerz wurde in beiden Gruppen signifikant reduziert. Zu Studienende waren 62% der Patienten unter Nimesulid und 54% der Patienten unter Naproxen schmerzfrei. Die Schwellung ging unter Nimesulid stärker zurück als unter Naproxen (p=0,05), ebenso Rötung und Muskelkontrakturen. Sowohl von Patienten als auch Ärzten wurde Nimesulid als signifikant wirksamer beurteilt als Naproxen.

3.5. Posttraumatische Schmerzen

Bei der Behandlung von posttraumatischen Schmerzen geht es auch um die rasche Wiederherstellung der Mobilität, die durch Schmerzen deutlich verzögert wird.
In einer Anwendungsbeobachtung [16] bei Patienten mit Verletzungen des Schultergürtels oder des Sprunggelenks wurden verschiedene NSAR verwendet. Von 76 Patienten im Alter zwischen 65 und 91 Jahren mit proximalen Humerusfrakturen wurden insgesamt 25 mit Nimesulid behandelt; von 36 Patienten mit Schulterluxationen 10, von 29 Patienten mit Akromioklavikularverletzungen 8 und von 183 Patienten mit Sprunggelenksverletzungen 45. Bei diesen 88 Patienten mit posttraumatischen Verletzungen erwies sich Nimesulid als ausgezeichnetes Schmerzmittel, das auch eine antiphlogistische Wirkung entfaltet und in der Regel keinen Magenschutz benötigt.

3.6. Migräne

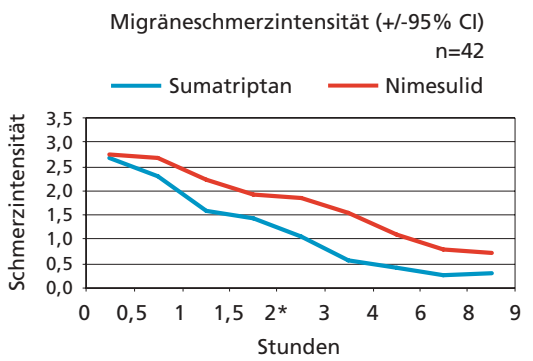
Nimesulid ist auch in der Behandlung der menstruellen Migräne wirksam, wie eine kontrollierte Studie [17] aus dem Jahr 1993 zeigt. Dabei wurden im Doppelblinddesign zwei Gruppen von jeweils 15 Patientinnen entweder mit 3x100mg Nimesulid täglich oder mit Plazebo behandelt. Jede Therapie wurde zehn Tage lang, beginnend mit dem Einsetzen von Migränesymptomen, gegeben und in den nächsten zwei Monatszyklen wiederholt.

Die Patientinnen waren zwischen 18 und 45 Jahre alt. Bei Patientinnen, die mit Nimesulid behandelt wurden, zeigte sich eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität und -dauer im Vergleich zu Plazebo (p=0,0001) während aller Menstruationszyklen.

Weiters liegen vorläufige Daten aus einer offenen, multizentrischen, vergleichenden Einmaldosis-Studie mit Nimesulid versus Sumatriptan in der Behandlung von Migräneattacken vor. Nimesulid wurde dabei in einer Dosis von 1x100mg, Sumatriptan in einer Dosis von 1x50mg beim Auftreten einer Migräneattacke mit einer Schmerzintensität von zwei oder drei auf einer visuellen Rating-Skala gegeben. Die Studiendauer betrug maximal vier Tage. Die Schmerzintensität und die Begleitsymptome wurden gleich nach Medikation, dann 30 Minuten, eine Stunde, eineinhalb Stunden, drei Stunden, vier Stunden, sechs Stunden und acht Stunden später beurteilt.

Sumatriptan und Nimesulid zeigten in dieser Studie eine vergleichbare Wirksamkeit in der Verbesserung der Schmerzintensität. In Bezug auf diese Verbesserung der Schmerzintensität konnten weder 30 Minuten nach Medikation noch nach acht Stunden Unterschiede zwischen Nimesulid und Sumatriptan festgestellt werden (siehe Abbildung 7). Allerdings handelt es sich hier um eine Pilotstudie. Weitere Studien, speziell auch in der üblichen Nimesulid-Dosis von 200mg/Tag, sind zur Bestätigung dieser Daten erforderlich.

Abbildung 7:
Vergleichsstudie zwischen Nimesulid und Sumatriptan bei Migräne



Die Differenz zwischen der letzten Kontrolle und der Basis ist in beiden Gruppen signifikant (p=0,000132).

Prim. Univ.-Prof. Dr. Franz Rainer
KH der Barmherzigen Brüder, Graz-Eggenberg

Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch
KH der Barmherzigen Schwestern, Wien

Univ.-Prof. Dr. Andreas Sandner-Kiesling
Univ.-Klinik für Anästhesiol. und Intensivmed., Graz

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Seggl
Univ.-Klinik für Unfallchirurgie, Graz

3.7. Primäre Dysmenorrhoe

Die im Endometrium produzierten Prostaglandine nehmen eine Schlüsselposition in der Ätiologie der Dysmenorrhoe ein und sind ein auslösender Faktor der krampfartigen Schmerzen. Beim Vorliegen einer Dysmenorrhoe wurden bis zu siebenfach erhöhte Prostaglandinspiegel gemessen. 100mg Nimesulid zweimal täglich verabreicht an Frauen mit Dysmenorrhoe im Rahmen einer doppelblinden plazebokontrollierten Cross-over-Studie zeigte eine Reduktion der PGF2-Konzentration im Menstruationsblut von 382 auf 94µg/L [15].

Die klinische Wirksamkeit von Nimesulid wurde in insgesamt acht doppelblinden Studien versus Plazebo bzw. Vergleichssubstanzen (Mefenaminsäure, Naproxen) untersucht. Die Studiendauer betrug zwei bis sieben Tage über mindestens zwei Zyklen.

In den Vergleichsstudien gegen Plazebo zeigte Nimesulid eine signifikant bessere Wirkung auf die Symptome der Dysmenorrhoe wie krampfartige Schmerzen, Rückenschmerzen, Übelkeit und Kopfschmerzen. Verglichen mit den Referenzsubstanzen erwies sich Nimesulid als geringfügig besser wirksam. Die Verträglichkeit war vergleichbar mit Plazebo und besser als diejenige der Referenzsubstanzen [23, 24].

4. Nimesulid – Verträglichkeit

4.1. Gastrointestinale Verträglichkeit

In Österreich wurden 2002 insgesamt 157 Millionen Tabletten an NSAR und 144 Millionen an Azetylsalizylsäure (ASS) verschrieben. Es erhielten jedoch nur 2,7% aller Patienten, die ein NSAR oder ASS bekamen, auch einen Magenschutz. Etwa 7% der Bevölkerung nehmen NSAR; etwa 50% davon bekommen daraufhin gastrointestinale Symptome, etwa 10% ein Ulcus. In ca.1% der Fälle wird ein NSAR-induziertes Ulcus symptomatisch, das in 0,1% der Fälle letal endet. In den USA zum Beispiel verstarben 1997 ca. 16.500 Personen aufgrund der Einnahme von NSAR bzw. ASS, was ungefähr der Sterblichkeitsrate von Aids entspricht.

Nach dem Konsensus der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie und der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie sind folgende Risiko-

gruppen für Komplikationen unter NSAR-Therapie definiert:

- Personen über 65 Jahre
- Personen mit Ulcusanamnese
- Kombination des NSAR mit Kortikoiden, Azetylsalizylsäure, Antikoagulantien oder anderen Thrombozytenaggregationshemmern

In einer doppelblinden Cross-over-Studie [18] aus Irland wurde bei 36 gesunden Freiwilligen 2x100mg Nimesulid und 2x500mg Naproxen durch zwei Wochen miteinander verglichen. Zwischen den einzelnen Behandlungsphasen lagen Wash-out-Perioden. Das Ziel war die Beurteilung und der Vergleich der gastrointestinalen Nebenwirkungen. Es zeigte sich dabei, dass Nimesulid unter Verwendung eines modifizierten Lanza-Scores signifikant weniger Läsionen im Magen und im Duodenum verursacht als Naproxen. Naproxen erhöhte die Exkretion von Calprotectin, einem Marker der intestinalen Entzündung, während Nimesulid keinen Einfluss auf Calprotectin zeigte. Im Vergleich zu Naproxen zeigte Nimesulid keine Veränderungen im kombinierten Absorptions-/Permeabilitäts-Test im Dünndarm. Außerdem hemmte Naproxen die Plättchenaggregation und reduzierte den Serumspiegel von Thromboxan B2, beides typische Wirkungen der COX-1-Hemmung; Nimesulid zeigte diese Wirkungen nicht. Naproxen reduzierte auch die Produktion von Prostaglandin E_2 und Prostacyclin in der Magenmukosa, ebenfalls eine COX-1-Wirkung.

Fasst man die Studien zusammen, in denen Nimesulid hinsichtlich seiner gastrointestinalen Nebenwirkungen mit anderen NSAR verglichen wird, so zeigt sich insgesamt eine mindestens gleich gute, häufig aber bessere Verträglichkeit von Nimesulid (siehe Tabelle 4).

Vergleicht man die Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen, die in einer Studie [19] mit vier NSAR erhoben wurden, so schneidet Nimesulid mit 10,4% am besten ab; es folgen Piroxicam mit 18,6%, Diclofenac mit 21,2% und Ketoprofen mit 21,7%.

Tabelle 4:
Vergleichsstudien von Nimesulid und anderen NSAR hinsichtlich GI-Nebenwirkungen

	n		p
Cippolini 1989	32	Nim<Indo	<0,05
Lecomte 1994	205	Nim=Nap	
Porto 1998	83	Nim=Diclo	
Wober 1999	122	Nim<Diclo	n.s.
Huskisson 1999	279	Nim<Diclo	0,05

OA Dr. Peter Skrabl
KH der Barmherzigen Brüder, Graz-Eggenberg

O. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Szyszkowitz
Univ.-Klinik für Unfallchirurgie, Graz

Univ.-Prof. Dr. Hugo Axel Wanivenhaus
Univ.-Klinik für Orthopädie, Wien

Prim. Univ.-Doz. Dr. Werner Weiss
4. Medizinische Abteilung, KA Rudolfstiftung, Wien

In einer rezenten Fallkontrollstudie [20] wurde das Risiko für gastrointestinale Blutungen unter verschiedenen NSAR bei 1.972 Patienten erhoben (siehe Tabelle 5). Dabei liegt Nimesulid mit einer Odds-Ratio von 3,21 in einem eher günstigen Bereich.

Die intestinale Permeabilität wird durch konventionelle NSAR, also organische Säuren, beeinflusst [18]. Dieser Mechanismus wird durch Nimesulid nicht beeinträchtigt. Diese Änderungen der Permeabilität gilt allgemein als Wegbereiter entzündlicher Prozesse im Dünndarm. Studien über Nebenwirkungen von Nimesulid im Dünndarm unterhalb des Duodenums existieren allerdings nicht.

4.2. Hepatische Verträglichkeit

Die Häufigkeit gastrointestinaler Störungen ist bei allen NSAR etwa zehnmal höher als die Inzidenz von Leberschäden. Dies gilt auch für Nimesulid, das während seiner nunmehr zwanzigjährigen Marktpräsenz in über 50 Ländern weltweit eine niedrige, den übrigen NSAR entsprechende Inzidenz an Hepatopathien zeigte. Eine im Jahr 2001 dokumentierte höhere Reporting-Rate an hepatischen Reaktionen in Finnland führte zu einer Evaluierung des Nutzen-Risiko-Profils von Nimesulid durch ein internationales Expertenkomitee der Europäische Arzneimittelbehörde (EMEA). Nach Abschluss der Evaluierung aller relevanten Daten aus klinischen Studien und aus dem weltweiten Spontanmeldesystem der WHO wurde festgehalten, dass die Rate an hepatischen Reaktionen unter Nimesulid bei ungefähr 0,1 pro 100.000 Patienten liegt und mit der anderer NSAR vergleichbar ist. Ein Alter über 75 Jahren und männliches Geschlecht erhöhen für Nimesulid, wie auch für andere NSAR, die Häufigkeit von Hepatopathien [25].

Für Nimesulid kann daher ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bestätigt werden (EMEA, Mai 2004).

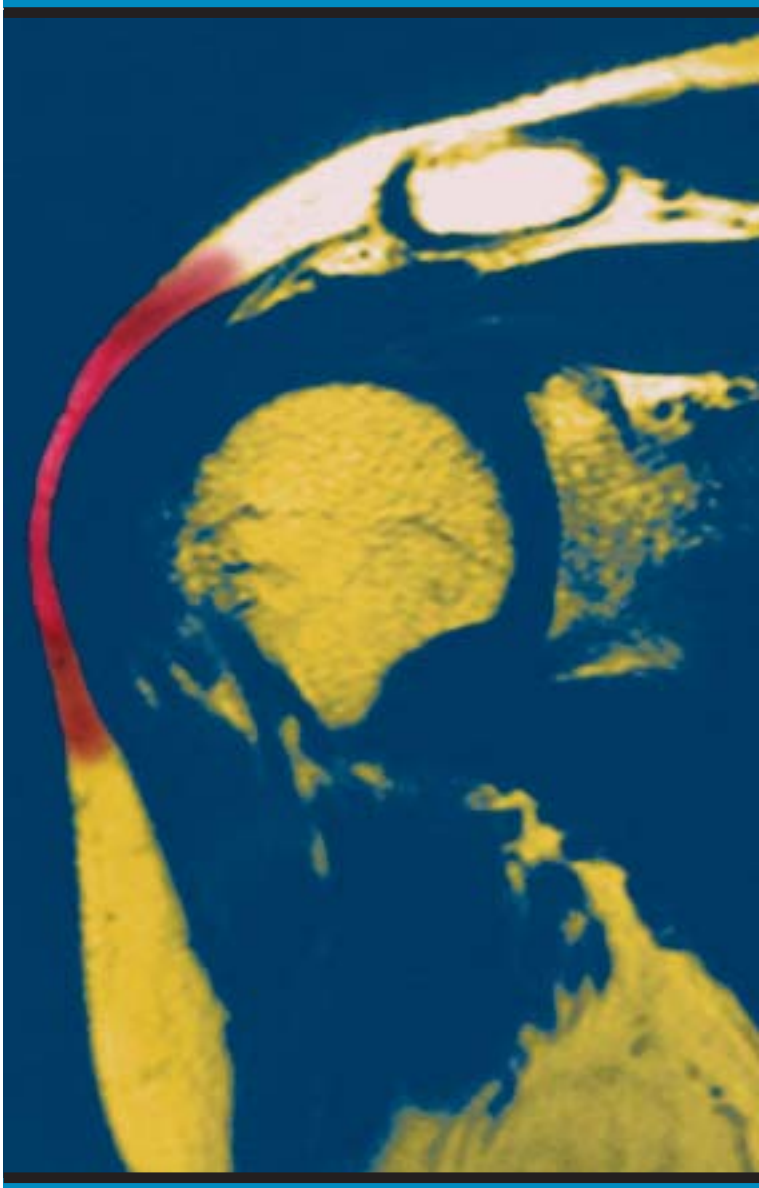
Tabelle 5:
Odds-Ratios für GI-Blutungen unter verschiedenen NSAR [20]

Fallkontrollstudie 1998 bis 2001, n=1.972

Blutungsrisiko	OR
Naproxen	9,98
ASS	8,03
Meloxicam	5,74
Diclofenac	3,73
Nimesulid	3,21
Total	8,18

5. Zusammenfassung

- **Nimesulid ist ein Vertreter der nicht steroidalen Antirheumatika mit einer deutlichen (5- bis 50fachen) COX-2-Selektivität.**
- **Nimesulid entfaltet seine analgetische, antiinflammatorische und antipyretische Wirksamkeit außer durch Hemmung der Prostaglandinsynthese durch Beeinflussung einer Reihe anderer Mediatoren.**
- **Nimesulid zeichnet sich in der Standarddosierung von 2x100mg täglich durch eine besonders rasche Wirksamkeit bei entzündungsbedingten akuten Schmerzzuständen aus.**
- **Gesicherte Indikationen sind: Arthrose, degenerativer Rückenschmerz, extraartikuläre rheumatische Beschwerden, postoperativer Schmerz, posttraumatischer Schmerz, Migräne und primäre Dysmenorrhoe.**
- **Unter Nimesulid ist vor allem das gastrointestinale Komplikationsrisiko geringer als unter weniger COX-2-selektiven NSAR.**
- **Das Risiko für Hepatopathien ist unter Nimesulid, wie bei allen anderen NSAR, ca. ein Zehntel des gastrointestinalen Risikos. Ein erhöhtes kardiovaskuläres oder renales Risiko besteht für Nimesulid nicht [21].**

6. Literatur

1) *Bennett A.: Nimesulide: a well-established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory disease. Reprinted from „Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors", pp 524-540 edited by John R. Vane & Regina M. Botting, William Harvey Press, London 2001*
2) *Ferreira SH: Peripheral analgesic sites of action of anti-inflammatory drugs. IJCP Supplement 128, July 2002*
3) *Bennett A & Villa G: Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. Exp Opin Pharmacother 2000; 1(2): 277-286*
4) *Warner TD et al: Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 7563-7568*
5) *Barracchini A et al: Can non-steroidal anti-inflammatory drugs act as metalloproteinase modulators? An in-vitro study of inhibition of collagenase activity. J Pharm Pharmacol 1998; 50(12): 1417-1423*
6) *Bianchi M und Broggini M: A Randomised, Double-blind, Clinical Trial Comparing the Efficacy of Nimesulide, Celecoxib and Rofecoxib in Osteoarthritis of the Knee. Drugs 2003; 63 Suppl.1: 37-46*
7) *Huskisson EC et al: Nimesulide versus Diclofenac in the treatment of Osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalent study. Curr Ther Res 1999; 60(5): 253-265*
8) *Kriegel W et al: Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. Int J Clin Pract 2001; 55(8): 510-514*
9) *Pohjolainen et al: Treatment of Acute Low Back Pain (LBP) with the COX-2 selective NSAR nimesulide: Results of a randomized, double-blind, comparative trial vs. ibuprofen. Spine 2000; 25(12): 1579-1585*
10) *Lecomte J et al: Treatment of tendinitis and bursitis: a comparison of nimesulide and naproxen sodium in a double-blind parallel trial. Eur J Rheumatol Inflamm 1994; 14(4): 29-32*
11) *Wober W: Comparative efficacy and safety of nimesulide and diclofenac in patients with acute shoulder, and a meta-analysis of controlled studies with nimesulide. Rheumatology (Oxford) 1999; 38(Suppl.1): 33-38*
12) *Rossini M et al: Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with vertebral osteoporotic fractures. Reumatismo 2002; 54(4): 340-343*
13) *ÖGEKM: Konsensus-Statement - Osteoporose, Schmerztherapie und Rehabilitation. CliniCum Sonderausgabe April 2000, Medizin Medien Austria*
14) *Ferrari Parabita G et al: A controlled clinical study of the efficacy and tolerability of Nimesulide vs. Naproxen in maxillo-facial surgery. Drugs 1993; 46(Suppl.1): 171-173*
15) *Pulkkinen MO: Is there a rationale fort he use of Nimesulide in the treatment of Dysmenorrhea? Drugs of Today 2001, 37(Suppl.B: 31-38)*
16) *Seggl W: Anwendungsbeobachtung zur Verwendung von Nimesulid und anderen NSAR bei posttraumatischen Schmerzen. Univ.-Klinik für Unfallchirurgie, Graz*
17) *Giacovazzo M et al: Nimesulide in the treatment of menstrual migraine. Drugs 1993; 46(Suppl.1): 140-141*
18) *Shah AA et al: Selective inhibition of COX-2 in humans is associated with less gastrointestinal injury: a comparison of nimesulide and naproxen. Gut 2001; 48(3): 339-346*
19) *Conforti et al: Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on Nimesulide. Drug Safety 24(14): 1081-1090 (2001)*
20) *Laporte JR et al: Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer vs. older agents Drug Saf 2004; 27(6): 411-420*
21) *Arzneimittelüberwachung seit 1985*
22) *Bernareggi A: Clinical Pharmacokinetic of Nimesulide 1998; Oct: 35(4) 247-274*
23) *Moggian G et al: A New Treatment for Primary Dysmenorrhoea. La Clinica Terapeutica; Vol.117: 481.492 (1986)*
24) *Cicchetti G et al.: Controlled clinical trial of nimesulide 100mg tablets in essential painful dysmenorrhoea. Data on File 1993*
25) *Traversa G et al: Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. BMJ 2003; 327(7405): 18-22*