

La nimesulide nel trattamento dei pazienti con intolleranza all'acido acetilsalicilico e ad altri FANS

Gian E. Senna,¹ Giovanni Passalacqua,² Giovanni Andri,¹ Anna R. Dama,¹
Monica Albano,² Laura Fregonese² e Luigi Andri¹

1 Unità di Allergologia, Ospedale Generale di Verona, Verona, Italia

2 Servizio di Allergologia ed Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova, Genova, Italia

Indice

Riassunto	1
1. Intolleranza all'acido acetilsalicilico e ad altri FANS	2
1.1 Prevalenza e distribuzione	2
1.2 Patogenesi	2
1.3 Manifestazioni cliniche e diagnosi	3
2. Nimesulide	4
2.1 Meccanismi d'azione	4
2.2 Implicazioni cliniche	6
2.2.1 Nimesulide nei pazienti con intolleranza ai FANS	6
2.2.2 Potenziale ruolo terapeutico della nimesulide nell'asma allergico e nella rinite allergica	8
3. Conclusioni	8

Riassunto

L'acido acetilsalicilico (ASA) ed altri FANS sono responsabili di numerosi eventi avversi. Fra questi, le reazioni pseudo-allergiche (orticaria/angioedema, asma, anafilassi) colpiscono fino al 9% della popolazione e fino al 30% dei pazienti asmatici. I meccanismi che provocano queste reazioni non sono stati completamente chiariti, ma sembra che l'inibizione della ciclo-ossigenasi (COX) giochi un ruolo centrale.

L'azione antinfiammatoria della nimesulide differisce da quella degli altri FANS, verosimilmente a causa della sua struttura chimica. In particolare, la nimesulide possiede un'attività inibitoria selettiva sulla COX-2 e mostra altre proprietà in termini di attività sulla sintesi ed il rilascio dei mediatori dell'infiammazione. Per queste sue caratteristiche, la nimesulide è generalmente ben tollerata dai pazienti intolleranti ai FANS e dai pazienti con asma da FANS. La buona tollerabilità della nimesulide come farmaco alternativo per l'impiego in pazienti con intolleranza ai FANS è stata dimostrata in un ampio numero di studi clinici.

1. Intolleranza all'acido acetilsalicilico e ad altri FANS

1.1 Prevalenza e distribuzione

I FANS sono ampiamente prescritti nella pratica clinica e la gamma di indicazioni per il loro impiego continua ad aumentare. L'utilizzo diffuso di questi farmaci può anche spiegare l'alta incidenza di reazioni avverse, tra cui le più comuni sono rappresentate da disturbi gastrointestinali ed effetti tossici a livello renale.^[1]

Fra le reazioni avverse associate all'uso dei FANS, le reazioni pseudo-allergiche colpiscono, a seconda delle diverse segnalazioni, dallo 0,3 al 9% della popolazione generale.^[2,3] Il termine "reazioni pseudo-allergiche" è stato recentemente introdotto per indicare quelle reazioni idiosincrasiche che simulano i disturbi di natura allergica, ma per le quali non è stato dimostrato un meccanismo immunologico.^[2] L'incidenza di queste reazioni aumenta marcatamente nei pazienti asmatici adulti (10%), avvicinandosi al 30-40% nei pazienti con la "triade dell'acido acetilsalicilico (ASA)". La "triade dell'ASA" è nota anche come sindrome di Fernand-Widal ed è caratterizzata da intolleranza all'acido acetilsalicilico (ASA), asma e poliposi nasale.^[4] I farmaci chiamati più frequentemente in causa sono l'ASA, i pirazolonici ed i derivati dell'acido arilpropionico, ma anche altri FANS, quali i derivati dell'acido arilacetico (ad esempio, il diclofenac), sono stati indicati come responsabili di queste reazioni avverse.

Quale risultato dell'aumento dell'uso clinico dei FANS, rilevabile dai dati di mercato, l'impatto socio-economico dell'intolleranza ai FANS è in aumento nei Paesi industrializzati. Questa considerazione, oltre alla rilevanza clinica della condizione stessa, ha indotto numerosi ricercatori a tentare di identificare, fra il vasto numero di farmaci antinfiammatori attualmente disponibili, i composti con minor rischio di reazioni. Sono stati, quindi, proposti e convalidati vari metodi per identificare i farmaci più idonei.

1.2 Patogenesi

La patogenesi dell'intolleranza all'ASA non è ancora chiara. Non essendo dimostrabile la presenza di IgE specifiche per l'ASA, un meccanismo IgE-mediato nell'intolleranza a questo farmaco rimane puramente ipotetico. Inoltre, i risultati degli studi clinici sono controversi; la presenza di anticorpi della classe IgE nell'orticaria da ASA è stata riferita in uno studio,^[5] ma non in un altro.^[6] Altri studi hanno dimostrato che impurità presenti nell'ASA in commercio, quali l'anidride acetilsalicilica o l'acetilsalicil-salicilato, possono evocare risposte di tipo IgE.^[7] Questi risultati, tuttavia, non sono mai stati confermati in studi successivi. D'altra parte, il basso peso molecolare dell'ASA e degli altri FANS rende tali composti debolmente immunogenici. L'ipotesi attualmente accettata è che l'ASA e gli altri FANS possano indurre, negli individui suscettibili, un'attivazione non-specifica dei basofili e dei mastociti, il che può spiegare la comparsa di orticaria/angioedema e di reazioni anafilattoidi in questi pazienti.^[8-11]

La patogenesi dell'asma e/o della rinite, indotti da ASA o da altri FANS, differisce dalle altre manifestazioni di intolleranza all'ASA e coinvolge un particolare meccanismo metabolico. L'inibizione della via della ciclo-ossigenasi da parte dell'ASA e degli altri FANS gioca un ruolo centrale nell'asma da ASA, mediante un aumento della formazione dei prodotti della via metabolica della 5-lipo-ossigenasi, conducendo ad un aumento della produzione di leucotrieni (LT), quali LTC₄, LTD₄ e LTE₄, che sono potenti spasmogeni per il muscolo liscio bronchiale. Questa ipotesi è sostenuta da una serie di risultati sperimentali:

1) È stata dimostrata una correlazione positiva fra l'attività anticiclo-ossigenasica degli analgesici/antinfiammatori *in vitro* e la loro capacità di causare *in vivo* esacerbazioni asmatiche nei pazienti ASA-sensibili.^[12]

2) Gli analgesici/antinfiammatori che non hanno effetto sull'enzima COX sono privi di attività broncospastica in questi pazienti.^[13]

3) Vi sono prove indicanti un anormale metabo-

lismo dell'acido arachidonico nei pazienti ASA-sensibili, anche in assenza di provocazione con ASA. I livelli urinari basali di LTE_4 , che rispecchia la sintesi sistemica di LTC_4 , sono significativamente più elevati nei pazienti ASA-sensibili che non nei pazienti asmatici ASA-tolleranti o nei controlli sani.^[14,15] Un ulteriore incremento di LTE_4 è stato osservato in questi pazienti dopo provocazione orale^[14] e bronchiale^[15] con ASA. Inoltre, una reattività bronchiale selettiva all'inalazione di LTE_4 è stata dimostrata nei pazienti asmatici ASA-sensibili.^[16] Il potente antagonista selettivo del LTD_4 , SKF 104353, ha attenuato la risposta bronchiale all'ingestione di ASA in 5 pazienti asmatici ASA-sensibili dei 6 studiati.^[17]

4) In pazienti con intolleranza all'ASA, l'inibizione della sintesi del trombossano A_2 (che è l'enzima successivo alla COX nella cascata dell'acido arachidonico) non causa attacchi asmatici né altera la funzione polmonare.^[18,19]

5) In pazienti che sviluppavano sintomi rino-oculari dopo ingestione di ASA, i livelli di LTC_4 e di istamina nel liquido di lavaggio nasale erano significativamente aumentati rispetto ai valori basali.^[20] Analogamente, alla provocazione nasale con acetilsalicilato di lisina segue un aumento dei livelli di LTC_4 e di istamina nei pazienti ASA-sensibili, ma non negli individui ASA-tolleranti.^[21]

1.3 Manifestazioni cliniche e diagnosi

⁴ L'intolleranza all'ASA è caratterizzata dallo sviluppo di sintomi che vanno dal broncospasmo ai sintomi rino-oculari, all'orticaria, all'angioedema ed all'anafilassi. Questi sintomi possono manifestarsi isolatamente od essere associati e compaiono generalmente dopo la terza decade di vita. Essi sono frequentemente associati a rinite cronica, sinusite e poliposi nasale. Questi pazienti sono tipicamente non-atopici e spesso hanno asma persistente che richiede uso regolare di corticosteroidi per via inalatoria od orale. Di norma, essi vanno inizialmente incontro ad un'intensa rinite vasomotoria, caratterizzata da rinorrea acquosa intermittente e profusa. Nel corso di qualche mese, compare una

congestione nasale cronica e l'esame obiettivo evidenzia generalmente la presenza di polipi nasali. L'asma bronchiale e l'intolleranza all'ASA si sviluppano nelle fasi successive della malattia. L'intolleranza si presenta con uno scenario clinico tipico: entro un'ora dall'ingestione di ASA, si sviluppa un attacco asmatico acuto, che è spesso accompagnato da rinorrea, irritazione congiuntivale ed intenso flushing del capo e del collo. Tali reazioni sono gravi; di fatto, una sola dose terapeutica di ASA o di altri FANS può provocare grave broncospasmo, shock, perdita di conoscenza ed arresto respiratorio.^[22] Sono rari, invece, i casi in cui si manifesta una dermatite esfoliativa (sindromi di Stevens-Johnson e di Lyell), con pericolo di vita.

• La diagnosi di intolleranza all'ASA si basa usualmente su di un'accurata anamnesi. Poiché l'ASA e gli altri FANS non provocano sintomi attraverso una reazione mediata da IgE, le prove cutanee non sono di alcuna utilità e possono persino essere rischiose.^[23] Al momento attuale, non esistono prove *in vitro* che consentano una diagnosi di laboratorio.^[23]

La diagnosi può essere confermata mediante provocazione con ASA; questa procedura richiede in ogni caso il controllo medico e non dovrebbe mai essere impiegata in pazienti che abbiano manifestato in precedenza gravi reazioni avverse all'ASA. La provocazione con ASA per via orale rappresenta, al momento attuale, la procedura diagnostica più largamente usata.^[24] Il paziente ingerisce 10 mg di ASA e vengono, quindi, rilevati i valori di volume espiratorio massimo nel primo secondo (VEMS) nelle 2 ore successive ad intervalli di 15 minuti. Se si osservano riduzioni del VEMS inferiori al 15% del valore basale, vengono somministrate dosi crescenti di ASA (30 mg, 60 mg, 120 mg, 300 mg, 600 mg) ad intervalli di 2 ore finché il VEMS non si riduce di oltre il 15% del valore basale o viene tollerata la dose di 600 mg di ASA. Il broncospasmo si sviluppa generalmente da 30 a 45 minuti dall'ingestione del farmaco e può essere accompagnato da reazioni avverse sistemiche, quali orticaria, angioedema, ipotensione.

Un metodo alternativo per confermare l'asma in-

dotto da ASA è quello di provocare i pazienti mediante l'inalazione di acetilsalicilato di lisina.^[25,26] Dopo aver misurato il VEMS basale, viene fatto inalare 1 mL di soluzione nebulizzata di acetilsalicilato di lisina alla concentrazione di 1,25 mg/mL. Le rilevazioni del VEMS vengono effettuate ad intervalli di 15 minuti, per 30 minuti dopo l'inalazione. Se il decremento del VEMS è inferiore al 10% del basale, vengono fatte inalare, ad intervalli di 30 minuti, concentrazioni successive, con incrementi del doppio, finché il VEMS si riduce di oltre il 10% o viene tollerata la massima concentrazione di 25 mg/mL. L'esordio del broncospasmo avviene entro 30 minuti ed è accompagnato da minori sintomi sistemici rispetto alla provocazione per via orale.^[26] Quest'ultima procedura è più breve, più sicura e ben standardizzata.

Recentemente, la provocazione per via nasale è stata proposta da vari Autori, ma questa procedura deve essere meglio standardizzata prima che il suo impiego possa essere diffuso.^[27-29]

In considerazione del fatto che, per motivi etici, le procedure di provocazione sono indicate solo in pazienti selezionati, un'alternativa pratica e valida per la gestione dei pazienti con intolleranza all'ASA ed ai FANS è rappresentata dalla provocazione per via orale (con dosi singole od incrementali) con farmaci alternativi rispetto a quelli sospettati di causare reazioni avverse. Il farmaco usato per la provocazione deve necessariamente essere completamente diverso per struttura e meccanismo di azione da quello sospettato di causare reazione. Questo approccio esclude la possibilità di porre una diagnosi eziologica certa, ma consente l'identificazione di un farmaco che possa, se necessario, essere somministrato ad ogni paziente con minimo rischio.

Il paracetamolo (acetaminofene) può essere assunto senza conseguenze negative dalla maggior parte dei pazienti sensibili all'ASA. Tuttavia, è più sicuro somministrare inizialmente mezza compressa ed osservare se non compaiano sintomi (orticaria, angioedema, asma) per 2-3 ore; reazioni crociate si verificano raramente e, nel caso, alle dosi più elevate.^[22]

2. Nimesulide

2.1 Meccanismi d'azione

La nimesulide (4-nitro-2-fenossimetan-sulfonilide) è un antinfiammatorio non steroideo appartenente alla famiglia delle sulfonanilidi, dotato di spiccate proprietà antinfiammatorie, antipiretiche ed analgesiche. Le sue proprietà farmacologiche sono state ampiamente studiate ed è stata data prova della sua efficacia clinica nel trattamento di gravi malattie infiammatorie.^[30] Un'ampia revisione degli studi comprovanti la sua efficacia clinica è stata pubblicata recentemente.^[31]

Il razionale alla base dello sviluppo della nimesulide deriva dall'osservazione che l'uso di altri FANS, che agiscono riducendo la sintesi prostaglandinica, presenta spesso alcuni inconvenienti. Infatti, la riduzione del livello di prostaglandine è ritenuta responsabile non solo degli effetti terapeutici di questi farmaci, ma anche dei loro ben noti eventi avversi, come l'intolleranza a livello gastrointestinale.^[32] Per giunta, come sopra descritto, l'inibizione della COX può spiegare l'asma indotto da ASA.^[22]

Per superare tali inconvenienti, sono stati studiati composti ad attività antinfiammatoria con meccanismi d'azione differenti, il che ha condotto alla caratterizzazione delle metan-sulfonanilidi. Quale membro di questa classe di FANS, la nimesulide è chimicamente caratterizzata dalla presenza di un gruppo funzionale sulfanilidico, invece che dal classico gruppo carbossilico (come nel caso dell'indometacina, del naprossene e dell'ibuprofene), enolico (come nel caso del fenilbutazone e del piroxicam) o idrossilico (fig. 1). Tale modifica sembra essere un importante determinante dell'efficacia e della tollerabilità di questo composto nel controllare la risposta infiammatoria.^[33]

Svariati meccanismi sono stati chiamati in causa per spiegare l'azione antinfiammatoria della nimesulide (tabella I), come verrà esposto dettagliatamente nel prosieguo di questo articolo.

Attività inibente sulla COX.^[33-36] Dati recenti indicano che gli eventi avversi gastrointestinali e re-

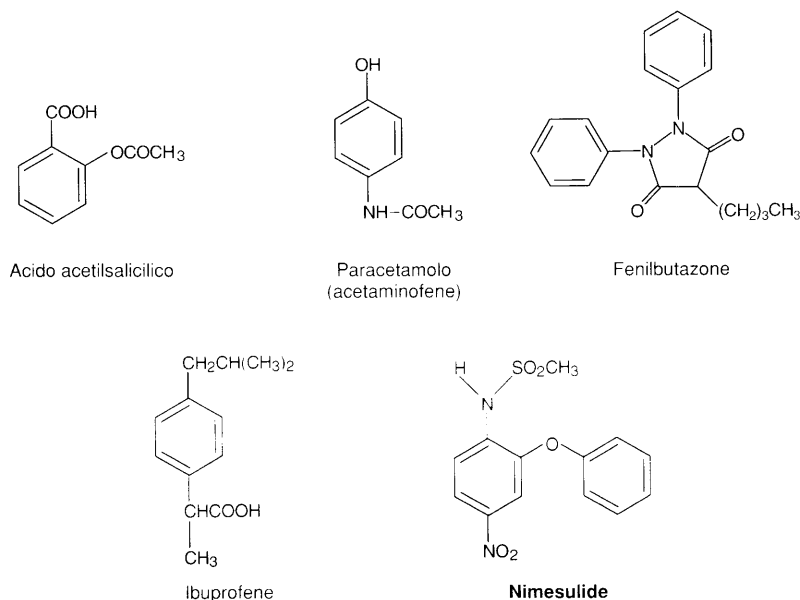


Fig. 1. Struttura chimica dei diversi tipi di analgesici/antinfiammatori

nali dei FANS sono da imputarsi all'inibizione della COX-1, mentre gli effetti terapeutici sono il risultato dell'inibizione della COX-2. Studi *in vitro* sulla nimesulide hanno dimostrato che essa non inibisce la formazione di prostaglandina E da parte della COX-1 (costitutiva), ma causa un'inibizione, dipendente dal tempo e dalla concentrazione, della formazione di PGE da parte della COX-2 (inducibile). Questi dati spiegano le proprietà antipiretiche ed analgesiche della nimesulide, unitamente alla sua buona tollerabilità gastrointestinale e supportano il suo impiego nei pazienti con intolleranza all'ASA.^[33,34]

Inibizione della produzione di anioni superossido da parte dei neutrofili senza alterare la loro risposta fagocitaria e chemiotattica.^[37] Questa ri-

duzione del *burst* respiratorio è dovuta all'interferenza con la proteina chinasi C attivata, attraverso un aumento dei livelli intracellulari di adenosinmonofosfato ciclico (cAMP), che è a sua volta il risultato dell'inibizione della fosfodiesterasi di tipo IV.^[38]

Azione scavenging dei radicali dell'ossigeno. Teoricamente, gli *scavenger* dei radicali dell'ossigeno possono influenzare il metabolismo dell'acido arachidonico attraverso 2 vie: (i) inibendo l'incorporazione di ossigeno nella prostaglandina (PG) endoperossido (PGG₂), con conseguente inibizione della sintesi prostaglandinica; e (ii) aumentando la conversione di PGG₂ in PGH₂ attraverso l'intrappolamento dei radicali, con risultante stimolazione della sintesi prostaglandinica. I radicali dell'ossigeno sono estremamente citotossici e mostrano proprietà proinfiammatorie; quindi, l'attività antinfiammatoria della nimesulide può essere spiegata con la sua proprietà di *scavenger* dei radicali.^[39] Questa proprietà di *scavenger* può spiegare l'attività antielastasica, che si attua tramite la protezione della α_1 -antitripsina dalla degradazione.^[39]

Tabella I. Meccanismi proposti per le proprietà antinfiammatorie della nimesulide

Inibizione della ciclo-ossigenasi (selettività per la ciclo-ossigenasi-2)
Inibizione del metabolismo ossidativo dei neutrofili
Scavenging dei radicali dell'ossigeno
Riduzione della produzione del PAF e dei leucotrieni

Riduzione della produzione del fattore di attivazione delle piastrine (PAF) e di LTC₄ da parte degli eosinofili, molto verosimilmente attraverso l'inibizione della fosfodiesterasi IV.^[40]

Attività antianafilattica ed antistaminica. L'attività antistaminica della nimesulide è stata dapprima studiata su modelli *in vitro*, come la trachea isolata di cavia; l'inibizione è specifica verso il recettore H₁ ed è di tipo non competitivo.^[41,42] Per giunta, a differenza dall'indometacina, la nimesulide antagonizza, in modo dose-dipendente, gli effetti dell'istamina sulla resistenza delle vie aeree nelle cavie anestetizzate.^[42] In modelli animali, la nimesulide protegge gli animali sensibilizzati all'ovalbumina dall'anafilassi sistemica fatale.^[41,42] Concentrazioni scalari di nimesulide per via aerosolica proteggono le cavie sensibilizzate all'ovalbumina dalla broncocostrizione indotta dall'agente specifico.^[43] Questa attività protettiva è legata all'inibizione del rilascio del mediatore dell'anafilassi, l'istamina. È stato inoltre dimostrato che la nimesulide è in grado di inibire il rilascio di mediatori preformati (istamina) e neoformati (LTC₄ e PGD₂) da parte dei basofili umani e dei mastociti isolati dal parenchima polmonare e dalla cute.^[44,45] L'attività antistaminica della nimesulide è stata anche dimostrata nell'uomo,^[46,47] e questo effetto non è mediato dall'inibizione della COX.^[48] Piuttosto, svariati lavori indicano che la nimesulide interferisce con l'adesione cellulare, probabilmente inibendo l'espressione delle molecole di adesione CD11a/CD18-CD54.^[49,50] È degno di nota il fatto che sia stato recentemente dimostrato che queste molecole svolgono un ruolo rilevante nell'allergia^[51] e sono considerate un marcatore caratteristico dell'infiammazione allergica.^[52]

2.2 Implicazioni cliniche

La peculiarità e la molteplicità dei meccanismi d'azione distintive della nimesulide hanno tracciato diverse strade di ricerca clinica. Ad esempio, la debole inibizione esercitata dalla nimesulide sulla via della COX ha suggerito che essa possa essere utile come farmaco alternativo nei pazienti con intol-

ranza all'ASA, mentre le sue attività antistaminica e antianafilattica hanno indotto a valutare la sua efficacia clinica nei pazienti con asma bronchiale e rinite allergica.

2.2.1 Nimesulide nei pazienti con intolleranza ai FANS

La nimesulide è chimicamente differente dagli altri FANS acidi (ad esempio, ASA, indometacina) ed è caratterizzata da ulteriori differenti meccanismi antinfiammatori. Questi fattori possono spiegare la sua eccellente tollerabilità. Numerosi ed interessanti studi sono stati condotti con la nimesulide negli ultimi 8 anni, allo scopo di dimostrare e quantificare la sua tollerabilità nei pazienti con intolleranza all'ASA o ad altri FANS (tabella II). Sebbene questi studi non siano stati condotti secondo lo stesso protocollo, i loro risultati sono univoci.

Astarita et al.^[47] hanno sottoposto 92 pazienti con intolleranza ai FANS a test di provocazione con nimesulide in uno studio aperto. La dose di 100 mg è stata raggiunta in 8 ore con incrementi progressivi; successivamente, questa stessa dose è stata di nuovo somministrata per 4 volte ogni 12 ore. In 86 pazienti (93,4%), il test di provocazione è stato portato a termine senza reazioni, mentre in 6 casi è comparsa lieve orticaria dopo somministrazione di 50 mg (2 casi) o 100 mg (4 casi).

Su una popolazione di 42 pazienti con reazioni cutanee ai FANS, la nimesulide è stata ben tollerata nel 93% dei casi fino alla massima dose di 100 mg ed anche ad un successivo test di provocazione 10 giorni dopo: solo 3 pazienti hanno sviluppato orticaria alle dosi di 75 o 100 mg (1 paziente dopo 100 mg 2 volte al giorno in occasione della seconda provocazione).^[53]

In uno studio volto ad indagare la tollerabilità e l'affidabilità di vari farmaci alternativi nei pazienti con intolleranza ai FANS, la nimesulide è risultata il farmaco meglio tollerato; su 30 pazienti sottoposti a provocazione per via orale, nessuno ha riferito reazioni avverse. Nel medesimo studio, un altro gruppo di 284 pazienti intolleranti ai FANS è stato sottoposto a test di provocazione per via orale con la nimesulide, e solo 14 di questi pazienti (5%)

Tabella 2. Studi sulla tollerabilità della nimesulide nei pazienti intolleranti ai FANS

Studio	No. di pazienti	Reazioni ai FANS ^a	Dose di nimesulide (mg)	Disegno dello studio	Tollerabilità (%)
Astarita et al. ^[47]	92	Intolleranza	500 ^b	In aperto	93,4
Muratore et al. ^[53]	42	Intolleranza	200	Singolo cieco	92,8
Ispano et al. ^[54]	284	Intolleranza	100	In aperto	95
Andri et al. ^[55]	87	Intolleranza	200	Singolo cieco	95,4
Andri et al. ^[56]	429	Intolleranza	200	Singolo cieco	96,7
Passalacqua et al. ^[57]	143	Intolleranza	5	Doppio cieco	98
Robuschi et al. ^[58]	20	Asma	100	Doppio cieco	100
Bianco et al. ^[59]	20	Asma	100	Doppio cieco	100
	20	Asma	400	Doppio cieco	90
Bilancia et al. ^[61]	50	Asma	200	Singolo cieco	92

a Intolleranza indica che il campione studiato era rappresentato da pazienti con asma/rinite, orticaria/angioedema o ambedue.

b Cumulativa in 84 ore.

hanno mostrato reazioni di grado lieve o moderato.^[54] In questo studio, la tollerabilità della nimesulide è stata superiore a quella del paracetamolo, che ha provocato 7 reazioni sistemiche in 83 pazienti.^[54]

Dopo uno studio preliminare condotto su 87 pazienti,^[55] Andri et al. hanno indagato la tollerabilità della nimesulide in una vasta popolazione di pazienti (429) con ben documentata intolleranza ai FANS.^[56] In questi pazienti, un test di provocazione per via orale è stato fatto in singolo cieco in 3 giorni differenti, con placebo, nimesulide alla dose di 25 mg 3 volte al giorno e nimesulide alla dose di 100 mg 2 volte al giorno. Solo 11 pazienti (3,3%) hanno sviluppato reazioni (orticaria) durante il test: 7 pazienti dopo aver assunto la prima dose di 100 mg, 3 con la dose di 100 mg 2 volte al giorno ed 1 con la dose di 25 mg 3 volte al giorno.^[56]

Passalacqua et al.^[57] hanno valutato la tollerabilità della nimesulide in 143 pazienti con intolleranza ai FANS, per mezzo di un test di provocazione orale a bassa dose. Ai pazienti è stata somministrata una dose singola di nimesulide (5 mg) o placebo in doppio cieco dopo di che sono stati tenuti in osservazione per almeno 12 ore. Dopo il test, i pazienti sono stati, quindi, seguiti per almeno 3 mesi per valutare le possibili reazioni a seguito di assunzione spontanea di dosi terapeutiche del farmaco. Durante il test di provocazione, solo 14 pazienti so-

no andati incontro a reazioni: 11 hanno riferito sintomi soggettivi (ad esempio, prurito, vertigini e sonnolenza), 1 ha sviluppato eritema, 1 orticaria ed 1 tachicardia. Centodieci pazienti del campione iniziale sono stati seguiti: 33 non hanno assunto più alcun farmaco, 74 hanno assunto spontaneamente 1 o più dosi terapeutiche di nimesulide senza alcuna reazione e sono segnalati 3 episodi di pirossi, prurito ed orticaria, non associati fra loro, a seguito dell'assunzione del farmaco. La tollerabilità della nimesulide è stata quindi chiaramente confermata dal periodo di *follow-up*, mentre l'incidenza di lievi reazioni avverse manifestatesi durante il test di provocazione è stata solamente del 2,5%.

In un altro studio in doppio cieco (manoscritto in preparazione), gli stessi Autori hanno ottenuto risultati simili usando un diverso procedimento di provocazione (a dosi crescenti fino a 100 mg). Queste osservazioni confermano ulteriormente la tollerabilità della nimesulide nei pazienti con intolleranza ai FANS, indipendentemente dai risultati delle procedure di provocazione *in vivo*.

In quasi tutti i pazienti intolleranti all'ASA, che presentavano asma, la nimesulide è risultata ben tollerata e non ha indotto attacchi asmatici. In uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, tutti i 20 pazienti con asma da ASA hanno tollerato una dose di 100 mg di nimesulide.^[58] Ad una successiva valutazione, 3 di questi 20 pazienti hanno

sviluppato asma di grado lieve in seguito alla somministrazione di 400 mg di nimesulide (dose 2 volte superiore a quella comunemente usata).^[59] Due recenti studi hanno ulteriormente confermato la buona tollerabilità della nimesulide nei pazienti con asma indotto da ASA.^[60,61]

2.2.2 Potenziale ruolo terapeutico della nimesulide nell'asma allergico e nella rinite allergica

L'infiammazione delle vie aeree è la caratteristica dell'asma bronchiale ed è considerata la responsabile dell'iperresponsività bronchiale ad essa associata.^[62] Gli eosinofili ed i neutrofili sono le cellule che vengono ritrovate in prevalenza nelle vie aeree dopo esposizione all'allergene specifico; quando sono attivate, queste cellule rilasciano mediatori, che possono danneggiare l'epitelio ed aumentare la reattività bronchiale non specifica.^[63-66] Un possibile ruolo per i prodotti della 5-lipo-ossigenasi nello sviluppo della reazione ritardata e nell'iperresponsività bronchiale è stato prospettato usando l'indometacina, un potente inibitore della COX.^[67,68]

Tuttavia, poca attenzione è stata dedicata all'uso potenziale dei FANS nel trattamento dell'asma per 2 principali ragioni. Innanzitutto, negli studi acuti, i FANS, quali l'ASA e l'indometacina, non hanno dimostrato una soddisfacente attività broncodilatatrice o antireattiva.^[69] Cosa più importante, i FANS sono stati tradizionalmente accomunati ad una frequenza relativamente elevata di grave broncocostrizione nei pazienti asmatici.^[70] In contrasto, la nimesulide si è dimostrata ben tollerata dai pazienti ASA-sensibili e le sue attività antianafilattica ed antistaminica non sono condivise dagli altri FANS, come l'indometacina.^[69] Per giunta, in un periodo di trattamento di 2 settimane, la nimesulide (100 mg 2 volte al giorno) non ha causato modificazioni dell'iperreattività bronchiale non specifica.^[71]

L'attività antistaminica della nimesulide è stata anche valutata in pazienti con rinite allergica, ma con risultati contrastanti. In uno studio in doppio cieco, eseguito su 30 pazienti con rinite allergica, l'associazione di nimesulide (100 mg due volte al giorno) e terfenadina (120 mg al giorno) è risultata

più efficace nell'alleviare i sintomi (diario clinico/valutazione dell'allergologo) rispetto alla terfenadina da sola in un periodo di trattamento di 1 mese,^[72] ma, d'altra parte, in uno studio simile,^[73] il trattamento con nimesulide (100 mg 2 volte al giorno) da sola non ha dimostrato alcuna efficacia clinica nell'alleviare i sintomi della rinite.

3. Conclusioni

La letteratura disponibile relativa alla tollerabilità alla nimesulide da parte dei pazienti con intolleranza all'ASA indica un favorevole rapporto rischio/beneficio. Ciò è di importanza fondamentale nella gestione clinica dei pazienti con intolleranza all'ASA od ai FANS o dei pazienti con asma bronchiale, nei quali la nimesulide pare un farmaco alternativo, affidabile e ben tollerato. Infatti, i risultati degli studi con test di provocazione indicano che la tollerabilità della nimesulide è altamente soddisfacente ed almeno simile a quella del paracetamolo, generalmente considerato un farmaco alternativo ben tollerato dai pazienti ASA-sensibili.^[29]

L'impiego clinico della nimesulide come farmaco di supporto per ridurre l'infiammazione allergica nell'asma bronchiale e nella rinite è tuttora oggetto di indagine.

In conclusione, vi è un'ampia messe di dati a sostegno del ruolo della nimesulide come agente di

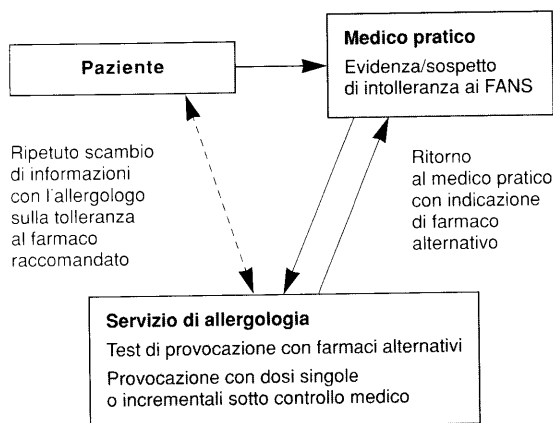


Fig. 2. Strategia consigliata per la gestione del paziente con intolleranza ai FANS

prima scelta nei pazienti con intolleranza all'ASA o ai FANS. Nondimeno, proponiamo che un test di provocazione orale, come quello schematizzato nel diagramma di flusso (fig. 2), venga impiegato nella pratica clinica. Esso è semplice da eseguire e fornisce all'allergologo una solida base per consigliare un farmaco idoneo sia al medico pratico sia al paziente.

Bibliografia

1. Faich GA. Special Report. Adverse drug reaction monitoring. *N Engl J Med* 1986; 314: 1589-92
2. Kallos P, Schlumberger HD. Pseudo-allergic reactions. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1987; 82: 1-3
3. Settipane GA. Aspirin and allergic diseases. *Am J Med* 1983; 74: 102-10
4. Delaney JC. Asthma, nasal polyps, aspirin idiosyncrasy. *Clin Allergy* 1975; 5: 234-8
5. Phills JA, Perelmutter L. IgE-mediated and IgE-non mediated allergic type reactions to aspirin. *Acta Allergol* 1974; 29: 474-90
6. Krilis S, Gregson RP, Basten A, et al. Investigation of the possible involvement of IgE anti-salicyloil antibodies in patients with urticaria. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1981; 64: 293-301
7. Bundgaard H, De Weck AL. The role of amino-reactive impurities in acetylsalicylic acid. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1975; 49: 119-24
8. Adams GK, Lichtenstein LM. Indomethacin enhances response of human bronchus to antigen. *Am Rev Resp Dis* 1985; 131: 8-10
9. Marone G, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Effects of arachidonic acid and metabolite on antigen-induced histamine release from human basophils *in vitro*. *J Immunol* 1979; 123: 1669-77
10. Marone G, Casolaro V, Cirillo L, et al. Pathophysiology of human basophils and mast cells in allergic disorders. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 50: 524-40
11. Okazaki T, Ilea VS, Rosario NA, et al. Regulatory role of prostaglandin E in allergic histamine release with observation on the responsiveness of basophil leucocytes and the effect of acetylsalicylic acid. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60: 360-6
12. Stevenson DD, Lewis RA. Proposed mechanisms of aspirin sensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 788-90
13. Szczeklik A. Aspirin-induced asthma: pathogenesis and clinical presentation. *Allergy Proc* 1992; 13: 163-74
14. Christie PE, Tagari P, Ford-Hutchinson AW, et al. Urinary LTE₄ concentrations increase after aspirin challenge in aspirin sensitive asthmatic subjects. *Am Rev Resp Dis* 1991; 143: 1025-9
15. Dahlen B, Kumlin M, Johansson H, et al. Aspirin sensitive asthmatics have elevated basal levels of leukotriene E₄ in the urine and bronchial provocation with lysine-aspirin results in further release. *Am Rev Resp Dis* 1991; 142: A599
16. Arm JP, O'Hickey SP, Spur BW, et al. Airway responsiveness to histamine and leukotriene E₄ in subjects with aspirin-sensitive asthma. *Am Rev Resp Dis* 1989; 140: 148-53
17. Christie PE, Smith CM, Lee TH. The potent and selective sulfidopeptide leukotriene antagonist, SK & F 104353 inhibits aspirin-induced asthma. *Am Rev Resp Dis* 1991; 144: 957-8
18. Szczeklik A, Nizankowska E, Dwordki R, et al. Effects of inhibition of thromboxane A₂ synthesis in aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 839-43
19. Senna GE, Andri G, Dama AR, et al. Tolerability of imidazole salicylate in aspirin-sensitive patients. *Allergy Proc* 1995; 16: 251-4
20. Ferreri NR, Howland WC, Stevenson DD, et al. Release of leukotrienes, prostaglandins and histamine into nasal secretions of aspirin-sensitive asthmatics during reactions to aspirin. *Am Rev Resp Dis* 1988; 137: 847-54
21. Ortolani C, Mirone C, Fontana A, et al. Study of mediators of anaphylaxis in nasal wash fluids after aspirin and sodium metabisulfite nasal provocation in intolerant rhinitic patients. *Ann Allergy* 1987; 59: 106-12
22. Szczeklik A. Aspirin-induced asthma: new insights into pathogenesis and clinical presentation of drug intolerance. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1989; 90: 70-5
23. Memorandum SIAIC. Diagnostica di allergia ai farmaci. *Folia Allergol Immunol Clin* 1989; 36: 437-65
24. McDonald JR, Mathison DA, Stevenson DD. Aspirin intolerance in asthma: detection by oral challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1972; 50: 198-207
25. Bianco S, Robuschi M, Pettrigni G. Aspirin sensitivity in asthmatics [letter]. *BMJ* 1981; 282: 146
26. Phillips GS, Foord R, Holgate ST. Inhaled lysine-aspirin as a bronchoprovocation procedure in aspirin sensitive patients: its repeatability, absence of late phase reaction and the role of histamine. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 232-41
27. Shapoval AG, Schmitz-Schumann M, Szczeklik A, et al. Lysine-aspirin nasal provocation and anterior rhinomanometry for the diagnosis of aspirin sensitive asthma. *Atmenwochenschrift Lungenkrankheit* 1990; 16: 1-5
28. Patriarca G, Nucera E, Di Rienzo V, et al. Nasal provocation test with lysine acetylsalicylate in aspirin sensitive patients. *Ann Allergy* 1991; 67: 60-2
29. Pawlowicz A, Williams WR, Davies BH. Inhalation and nasal challenge in the diagnosis of aspirin-induced asthma. *Allergy* 1991; 46: 405-9
30. Bennett A, Berti F, Ferreira HS, editors. Nimesulide: a multifactorial therapeutical approach to inflammatory diseases? *Drugs* 1993; 46 Suppl. 1: 1-283
31. Ward A, Brodgen RN. Nimesulide: a preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in inflammation and pain states. *Drugs* 1988; 36: 732-53
32. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol* 1971; 1: 462
33. Rufer C, Schillinger E, Bottcher I, et al. Non steroidal anti-inflammatories XII. Mode of action of antiinflammatory methane sulfonanilides. *Bioch Pharmacol* 1982; 31: 3591-6
34. Cipollini F, Mecozzi V, Altilla F. Endoscopic assessment of the effects of nimesulide on the gastric mucosa: comparison with indomethacin. *Curr Ther Res* 1989; 45: 1042-8
35. Tavares IA, Bishai PM, Bennet A. Activity of nimesulide on constitutive and inducible cyclooxygenase. *Arzneimittel Forschung* 1995; 45: 1093-5
36. Vago T, Bevilacqua M, Norbiato G. Effect of nimesulide action time dependence on selectivity towards prostaglandin G/H synthetase/cyclooxygenase activity. *Arzneimittel Forschung* 1995; 45: 1096-8
37. Capsoni F, Venegone E, Minozio F, et al. Inhibition of neutrophil metabolism by nimesulide. *Agents Actions* 1987; 21: 121-9

38. Nielson C, Vestal RE, Sturm RJ, et al. Effects of selective phosphodiesterase inhibitors on the polymorphonuclear leucocyte respiratory burst. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 801-8
39. Bevilacqua R, Norbiato G, Baldi G, et al. Activation of protein kinase C by respiratory burst stimulants desensitizes beta 2 adrenoreceptors on human neutrophils: antagonism by drugs affecting protein kinase C. *Drug Invest* 1991; 3: 54-65
40. Nicholson CD, Challis RAJ, Shahid M. Differential modulation of tissue function and therapeutic potential of selective inhibitors of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes. *Tips* 1991; 12: 19-27
41. Rossoni G, Berti F, Buschi A, et al. New data concerning the antianaphylactic and antihistaminic activity of nimesulide. *Drugs* 1993; 46 Suppl. 1: 22-8
42. Berti F, Rossoni G, Buschi A, et al. Antianaphylactic and antihistaminic activity of the non-steroidal antiinflammatory compound nimesulide in guinea-pig. *Arzneimittel Forschung* 1990; 40: 1011-6
43. Berti F, Rossoni G, Robuschi M, et al. Protective effect of furosemide combined with NSAIDs administered by inhalation route on guinea pigs anaphylaxis model. *Arzneim Forsch Drug Res* 1995; 45: 1098-102
44. Marino O, Casolaro V, Meliotta S, et al. Inhibition of histamine release from human Fc(R1) cells by nimesulide. *Agents Actions* 1992; Special Conference Issue: 1-4
45. Casolaro V, Meliotta S, Marino O, et al. Nimesulide, a sulfonanilide non steroidal antiinflammatory drug, inhibits mediator release from human basophils and mast cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267: 1375-85
46. Senna GE, Betteli C, Giovanni S, et al. Antihistaminic activity of nimesulide, a non steroidal antiinflammatory drug [abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 201
47. Astarita C, Franzese A, Sproviero S, et al. Epidemiologia delle reazioni avverse ai farmaci antiinfiammatori non steroidei. La nimesulide è tollerata dai pazienti con reazioni avverse ai FANS e modula nell'uomo la risposta cutanea all'istamina ed alla codeina. *Recenti Prog Med* 1992; 83: 567-71
48. Atkins PC, Zweiman B, Littman B, et al. Products of arachidonic acid metabolism of cyclooxygenase inhibition on ongoing cutaneous allergic reactions in human beings. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 742-7
49. Verhoeven AJ, Tool ATJ, Kuijpers TW, et al. Nimesulide inhibits platelet activating factor synthesis in activated human neutrophils. *Drugs* 1993; 46 Suppl. 1: 52-8
50. Dapino P, Ottonello L, Dallegri F. The anti-inflammatory drug nimesulide inhibits neutrophil adherence and migration across monolayers of cytokine-activated endothelial cells. *Respiration* 1994; 61: 336-41
51. Canonica GW, Ciprandi G, Bagnasco L, et al. Adhesion molecules of the allergic inflammation: recent insight in their functional role. *Allergy* 1994; 49: 135-41
52. Canonica GW, Ciprandi G, Pesce GP, et al. ICAM-1 on epithelial cells in allergic subjects: a hallmark of allergic inflammation. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107: 99-102
53. Muratore L, Ferranini A, Toraldo MD, et al. Studio controllato sulla tollerabilità della nimesulide in pazienti con manifestazioni cutanee da intolleranza ad ASA e FANS. *G Ital Allergol Immunol Clin* 1992; 2: 157-62
54. Ispano M, Fontana A, Scibilia J, et al. Oral challenge with alternative non steroidal antiinflammatory drugs and paracetamol in patients intolerant to these agents. *Drugs* 1993; 46 Suppl. 1: 253-6
55. Andri L, Senna GE, Andri G, et al. Impiego della nimesulide in soggetti con intolleranza agli antiinfiammatori non steroidei. *Folia Allergol Immunol Clin* 1990; 37: 93-7
56. Andri L, Senna GE, Betteli C, et al. Tolerability of nimesulide in aspirin sensitive patients. *Ann Allergy* 1994; 72: 29-32
57. Passalacqua G, Albano M, Ruffoni S, et al. Safety of nimesulide as alternative drug in patients with adverse drug reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 288
58. Robuschi M, Refini M, Sturman M, et al. La nimesulide non induce asma in pazienti asmatici FANS intolleranti. *Proceedings of the International Symposium on Advances in Pneumology and Cardiology*; 1987 May 27-28; Parma. Bologna: Monduzzi Publish.; 1987: 431-5
59. Bianco S, Robuschi M, Petrigli G, et al. Efficacy and tolerability of nimesulide in asthmatic patients intolerant to aspirin. *Drugs* 1993; 46 Suppl. 1: 115-20
60. Senna GE, Andri G, Betteli C, et al. Tollerabilità della nimesulide nell'asma da aspirina e da antiinfiammatori non steroidei. *Riassunti XXI Congresso SIAIC*. 1994 Nov 9-12; Milan, 288
61. Bilancia R, Ferranini A, Chianese R, et al. Nimesulide tolerance in ASA-induced asthma. In: Basomba A, Sastre J, editors. *Proceedings of the XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology*; 1995 Jun 25-30; Madrid. Bologna: Monduzzi Publish.; 1995: 559-62
62. Hargreave FE, Ramsdale EH, Kirby JC, et al. Asthma and the role of inflammation. *Eur Resp J Dis* 1986; 69 Suppl. 147: 16-21
63. Durham SR, Carroll M, Walsh GM, et al. Leukocyte activation in allergen-induced late-phase asthmatic reaction. *N Engl J Med* 1984; 311: 1398-402
64. De Monchy JGR, Kauffman HF, Venge P, et al. Bronchoalveolar eosinophilia during allergen-induced late-phase asthmatic reaction. *Am Rev Resp Dis* 1985; 131: 3773-6
65. Fabbri LM, Boschetto P, Zoeca E, et al. Bronchoalveolar neutrophilia during late asthmatic reactions induced by toluene diisocyanate. *Am Rev Resp Dis* 1987; 136: 36-42
66. Durham SR, Kay AB. Eosinophils, bronchial hyperreactivity and late phase asthmatic reaction. *Clin Allergy* 1985; 16: 411-8
67. Fairfax AJ. Inhibition of the late asthmatic response to house dust mite by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Prostaglandins Leukot Med* 1982; 8: 239-48
68. Joubert JR, Shepard E, Mouton W, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in asthma: dangerous or useful therapy? *Allergy* 1985; 40: 202-7
69. Bianco S, Pieroni MG, Refini RM, et al. Could NSAIDs have a role as antiasthmatic agents? *Drugs* 1994; 48 (1): 9-15
70. Nasser SMS, Lee TH. Aspirin-induced early and late asthmatic response. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 1-3
71. De Lucia F, Bonavia M, Crimi E, et al. Antiinflammatory-antioxidant treatment with a methane sulfonanilide in allergen-induced asthma. *Ann Allergy* 1991; 66: 29-32
72. Andri L, Senna GE, Betteli C, et al. Combined treatment of allergic rhinitis with terfenadine and nimesulide, a non steroidal antiinflammatory drug. *Allergie Immunol* 1992; 24: 313-9
73. Andri L, Senna GE, Giovanni S, et al. Use of nimesulide, a non steroidal anti-inflammatory compound (NSAID) in allergic rhinitis [abstract]. *Allergy* 1992; 47: 243

Indirizzo per corrispondenza ed estratto in inglese: Professor *Luigi Andri*, Servizio Autonomo di Allergologia, Ospedale Civile Maggiore, P.za Stefani 1, 23100 Verona, Italia.