

Studio controllato sulla tollerabilità della nimesulide in pazienti con manifestazioni cutanee da intolleranza ad ASA e FANS

L. Muratore, A. Ferrannini, M.D. Toraldo, A. Iacobelli

Cod. 2

Estratto da:

Vol. 2, N. 3 - Giugno 1992

Giornale Italiano di
Allergologia
e Immunologia
Clinica

Organo Ufficiale della
Società Italiana di Allergologia
e Immunologia Clinica

Studio controllato sulla tollerabilità della nimesulide in pazienti con manifestazioni cutanee da intolleranza ad ASA e FANS

L. Muratore¹, A. Ferrannini², M.D. Toraldo³, A. Iacobelli²

¹Centro Allergologico, P.O. Multizonale "Vito Fazzi", USL LE/1, Lecce;

²Cattedra di Immunologia Clinica ed Allergologia, Università di Bari, Bari;

³P.O. Provinciale "A. Galateo" Specializzato in Malattie Respiratorie, USL LE/1, Lecce.

RIASSUNTO. Nelle reazioni da intolleranza a farmaci del gruppo ASA/FANS, la scelta del farmaco alternativo da utilizzare in caso di necessità è compito spesso difficile ed affidato esclusivamente al test dose orale. Abbiamo valutato con questa tecnica la tollerabilità alla nimesulide (NMS) in 42 pazienti che avevano manifestato reazioni tipo sindrome orticaria-angioedema da ASA/FANS. Lo studio, condotto in modalità singolo-cieco vs placebo, si è articolato su due challenge eseguiti a distanza di 10 giorni. Durante i challenge è stato monitorato il PEF. La NMS è stata completamente tollerata nel 92,8% dei casi. Nei tre casi di intolleranza, la sintomatologia, esclusivamente cutanea, è comparsa, a distanza di 30'-45', per dosaggi cumulativi variabili da 75 a 200 mg. Non si è mai registrato broncospasmo sintomatico né funzionale. Caratteristica del nostro studio è stata l'elevata età (media 52,67 anni) dei soggetti NMS-intolleranti. Si conclude per la proponibilità della NMS come farmaco antiflogistico alternativo nei soggetti ASA/FANS-intolleranti.

SUMMARY. In the ASA/NSAIDs intolerance the choice of an alternative drug to be utilized when necessary is often a difficult task, exclusively depending on oral dose test. The tolerance of nimesulide (NMS) in 42 patients with urticaria-angioedema reaction due to ASA/NSAIDs has been studied by oral challenge. A single-blind vs placebo study protocol has been utilized. During challenges PEF has been monitored. The NMS in the 92.8% of cases has been tolerated. In the three intolerant patients only cutaneous manifestations after 30-45 min at cumulative dosage ranging from 75 to 200 mg have been observed. No subjective, objective or functional signs of bronchospasm have been registered. The advanced age (mean 52.67 yrs) has been the main characteristic of NMS-intolerant patients. The use of NMS as alternative drug in NSAID-intolerant patients has been finally proposed.

Corrispondenza: Prof. Antonio Ferrannini, Cattedra di Immunologia Clinica ed Allergologia, Policlinico, Piazza G. Cesare, 70124 Bari.

Parole chiave: Nimesulide, ASA/FANS intolleranza.

Ricevuto il 25 Febbraio 1992; accettato l'1 Giugno 1992.

La scelta del farmaco antiflogistico non steroideo (FANS) alternativo nei pazienti che hanno presentato reazioni di intolleranza a queste molecole è uno dei problemi più difficili da risolvere nella pratica clinica quotidiana. È difficile per la notevole incidenza di questa patologia (1-4), per la sua gravità ed anche per il ruolo terapeutico dei FANS, farmaci di fondamentale importanza nel trattamento di un gran numero di patologie croniche ad impronta flogistica, ma anche di utilizzo quotidiano nella patologia infettiva e dolorosa di minore rilevanza clinica.

L'approccio globale a questo problema è carente (5). Poco attendibili sono le tecniche diagnostiche che tradizionalmente si utilizzano con efficacia in altri settori della patologia allergica o pseudo-allergica ed anche pieno di incertezza, e spesso di empiricità, è il momento preventivo. Alla base di tutto ciò vi è la incompleta conoscenza dei meccanismi patogenetici di questa patologia, e di quella da ASA/FANS in modo particolare, ancora in bilico tra reazioni immunologiche in senso stretto e reazioni pseudo-immunologiche.

L'unico aiuto concreto che, nella maggior parte dei casi, può essere dato è quello di saggiare con challenge in vivo la tollerabilità a

molecole che si definiscono generalmente alternative per il solo motivo di non avere una corposa letteratura che ne dimostri la pericolosità, le quali, inoltre, hanno spesso minore efficacia antiflogistica ed antalgica rispetto ai tradizionali FANS.

La nimesulide (4-nitro-2-fenossimetansulfonilide - NMS) è una sulfonilide con proprietà antiossidanti, dotata di buone attività antiflogistica, antipiretica ed analgesica, dimostrate in una serie di trial clinici in diverse patologie, maggiori e minori, ad impronta flogistica (6). Scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare la sua proponibilità come farmaco alternativo nei soggetti con reazioni tipo sindrome orticaria-angioedema (SOA) provocate dai farmaci del gruppo ASA/FANS.

MATERIALE E METODI

Casistica

Durante il periodo settembre 1990-ottobre 1991 sono stati reclutati 42 soggetti (Tab. 1) che avevano avuto negli ultimi due anni intolleranza ad ASA e/o FANS caratterizzate da manifestazioni cutanee sostanzialmente riconducibili a SOA, manifestatesi completamente o con la sola componente orticarioide. Nella Tabella 2 è riportato lo spettro di intolleranza ai succitati farmaci.

I criteri di inclusione nello studio sono stati: presenza di almeno tre episodi certi di SOA da intolleranza ad ASA/FANS assunti in monoterapia per finalità antiflogistiche e/o antalgiche;

Tabella 1 - Caratteristiche generali della popolazione studiata.	
N. pazienti	42
Età media (anni)	33.31
DS	13.81
Range	13-57
F	23
M	19

Tabella 2 - Incidenza delle intolleranze agli ASA/FANS nella popolazione studiata.

	N	%
ASA	10	23.8
Noramidopirina	7	16.6
Aminofenazone	4	9.5
Naprossene	4	9.5
Pirazonici	4	9.5
Ibuprofene	3	7.1
Indometacina	3	7.1
Diclofenac	3	7.1
Etodolac	2	4.7
Paracetamolo	2	4.7

assenza nella storia personale di reazioni asmatiche o di altre reazioni cliniche gravi (edema della glottide, shock anafilattico) in seguito all'assunzione dei predetti farmaci; buono stato di salute generale; latenza asintomatica di almeno 60 giorni dall'ultimo episodio di SOA da ASA/FANS; non assunzione di farmaci di qualsiasi tipo nei sette giorni precedenti l'inizio dei challenge.

Protocollo del challenge (Tab. 3)

Al tempo 0 sono stati somministrati 25 mg di NMS in confezione granulare, a stomaco vuoto. Lo stesso dosaggio veniva ripetuto ogni 120' fino alla sesta ora, per un totale di 100 mg di farmaco. Il paziente veniva seguito in regime di ricovero per 24 ore ed i risultati del test valutati in base alla comparsa di sintomatologia oggettiva.

A distanza di 10 giorni da questo 1° challenge è stato eseguito un 2° challenge consistente nella somministrazione di 100 mg di NMS due volte al giorno per due giorni consecutivi. Anche in questo caso i pazienti sono stati seguiti in regime di ricovero.

Sia in occasione del 1° che del 2° challenge si è provveduto a monitorare il flusso espirato-

rio mediante misuratore portatile. In particolare per il 1° challenge al tempo 0' ed in seguito ogni 30' fino alla 8° ora ed ogni ora fino alla 13° ora; per il 2° challenge all'inizio (prima somministrazione del primo giorno) ed in seguito ogni ora per 12 ore in entrambi i giorni del challenge.

Con le stesse modalità, in singolo cieco, è stato somministrato a tutti pazienti placebo, rappresentato da polvere di lattosio sciolto in acqua. Tra le due serie di challenge (attivo e placebo) intercorrevano tra 30 e 45 giorni.

Il test veniva sospeso se comparivano manifestazioni cutanee o respiratorie, se il paziente riferiva sintomatologia soggettiva o se si registrava una caduta del flusso espiratorio uguale o superiore al 20% rispetto ai valori basali. A tutti i pazienti è stato chiesto consenso informato.

RISULTATI

Nei 42 soggetti sottoposti al challenge orale con NMS, soltanto in tre casi (7.1%) si è dovuto sospenderlo per comparsa di reazioni da intolleranza; il test, quindi, è stato completa-

mente tollerato nella grande maggioranza dei pazienti (39/42 - 92.8%).

Analizzando in dettaglio i casi che hanno presentato reazione (Tab. 4) si nota, prima di tutto, la elevata età (media 52.67 ± 3.06) di questi soggetti.

La reazione è comparsa due volte dopo 30' ed una volta dopo 45' dalla somministrazione dell'attivo ed è consistita sempre in una manifestazione orticarioide disseminata, accompagnata in un caso da edema delle palpebre. Le reazioni sono sempre scomparse rapidamente (qualche ora) con terapia antiistaminica.

La dose cumulativa che ha provocato la comparsa della sintomatologia è stata variabile. In due casi la reazione si è avuta durante l'esecuzione del 1° challenge, per dosaggi cumulativi rispettivamente di 75 e 100 mg. In un caso, invece, la reazione è comparsa durante il 2° challenge, dopo la seconda somministrazione (dose cumulativa del 2° challenge: 200 mg).

Non si sono mai registrate manifestazioni, neanche soggettive, durante la somministrazione del placebo e non si sono neanche mai registrate modificazioni significative ($\geq 20\%$)

Tabella 3 - Protocollo del challenge orale con NMS.

1° challenge					← 10 giorni →	2° challenge	
Tempo (min.)	0'	120'	240'	360'		100 mg x 2 per os per 2 gg consecutivi	
Dose (mg)	25	25	25	25			

Tabella 4 - Caratteristiche dei casi di intolleranza alla NMS.

Iniz.	Sesso	Età	Intolleranza	Dosaggio* nimesulide	Latenza (min.)	Sintomatologia
C.G.	F	56	ASA	75	30	Orticaria diffusa
M.F.	M	52	Naprossene	100	30	Orticaria diffusa Edema palpebrale
C.N.	F	50	ASA	200**	45	Orticaria diffusa

*dosaggio cumulativo al quale è comparsa reazione; **2° challenge.

del picco di flusso espiratorio in nessun momento dei challenge.

DISCUSSIONE

La definizione diagnostica e le misure preventive da adottare nelle reazioni a farmaci sono compiti a tutt'oggi ancora non agevoli. A rigor di logica, e restando sul piano della pratica ambulatoriale, non sarebbe neanche necessaria una puntualizzazione della molecola e/o del meccanismo patogenetico in causa, in quanto in presenza di una reazione, anche solo sospetta, ad un determinato farmaco è imperativo vietarne l'impiego, a meno che non si tratti di farmaco terapeuticamente indispensabile ed insostituibile, nel qual caso si devono percorrere approcci differenti.

Se questo è relativamente facile per determinate e ben individuabili molecole, di scarsa o nessuna importanza terapeutica, il compito è notevolmente più difficile quando ci si trovi di fronte a farmaci importanti dal punto di vista terapeutico, come sono i FANS. In questo caso, a complicare il compito già di per sé arduo, vi è il gioco delle cross-reattività, che limita l'impiego di quasi tutti i prodotti appartenenti a questo gruppo.

Se è ormai prassi consolidata quella di non forzare l'iter diagnostico fino all'esecuzione del challenge diretto con il farmaco sospetto di aver provocato una reazione di particolare gravità clinica (crisi asmatiche, shock anafilattico), in quanto esporrebbe il paziente a rischi potenzialmente molto gravi (7), il problema della scelta del farmaco alternativo non è cosa di poco conto. Generalmente ci si indirizza verso molecole che statisticamente si sono dimostrate meno pericolose di altre, anche se spesso sono meno potenti nella loro attività antiflogistico-analgica.

La NMS è un farmaco analgesico anti-infiammatorio non steroideo di recente commercializzazione, che si è dimostrato efficace, a volte al pari dei più potenti farmaci di questo grup-

po, in una serie di malattie infiammatorie e stati dolorosi (6), anche di particolare impegno (8), dimostrando inoltre una buona tollerabilità complessiva.

Alla perenne ricerca di farmaci alternativi, la NMS fu subito considerata, anche per proprie peculiarità farmacologiche, in particolare la scarsa attività inibitoria nei riguardi dell'enzima ciclo-ossigenasi (6,9), meritevole di essere provata in questa ottica. I primi risultati di trial effettuati per valutarne la tollerabilità in pazienti che avevano avuto reazioni agli ASA/FANS sono stati incoraggianti (10-16).

Tra le evidenze emerse da gran parte di questi studi vi è anche quella riguardante la scarsa propensione della NMS a provocare reazioni asmatiche (12,15), inferiore anche a quella del paracetamolo, che è considerato uno dei farmaci alternativi di prima scelta.

Le tecniche per valutare la tollerabilità dei farmaci alternativi si basano concretamente soltanto sul challenge diretto, poiché altri approcci sia in vivo che in vitro non garantiscono riproducibilità e sicurezza tali da prospettarne un impiego pratico. Il challenge diretto deve essere eseguito su pazienti selezionati, quando sia realmente importante trovare un farmaco alternativo e sotto attenta osservazione medica.

Nel nostro studio la prevalenza dei pazienti ASA/FANS sensibili che hanno tollerato senza alcun problema il challenge con la NMS è stato elevato (92.8%).

A questo riguardo vi è da sottolineare come in letteratura la prevalenza di tolleranza al test sia variabile: dal circa 85% (14) fino al 100% (11). Probabilmente un parametro critico in grado di condizionare la risposta è la modalità di esecuzione del challenge. Noi abbiamo preferito un disegno che prevedesse due challenge a distanza di 10 giorni tra loro in quanto ci sembrava che fosse più idoneo a filtrare reazioni positive rispetto ai trial che si completano in due giorni consecutivi. Questa modalità di esecuzione permette anche di mettersi nella condizione di valutare la risposta all'abituale

dosaggio terapeutico medio del farmaco, che è di 200 mg /dì.

La bontà della nostra scelta ci è stata confermata dal paziente che ha manifestato una reazione in occasione del 2° challenge e che, probabilmente, non avremmo scoperto utilizzando un diverso disegno. Un'osservazione di questo tipo è emersa anche dallo studio di Astarita e coll. (10), il quale riporta una incidenza complessiva di negatività del challenge (93.8%) praticamente sovrapponibile alla nostra.

La sintomatologia manifestata nei tre casi di reazione è stata esclusivamente di tipo cutaneo; non si è mai riscontrato segno soggettivo, oggettivo o funzionale di broncospasmo. Anche nel nostro studio si conferma, almeno allo stato attuale delle conoscenze, la rarità di reazioni asmatiche da NMS. La nostra casistica era costituita soltanto da pazienti non asmatici che avevano avuto manifestazioni cutanee, ma questa particolarità è stata osservata anche su pazienti con asma da ASA/FANS (17).

Questo aspetto della NMS, se confermato su più ampia casistica, sembrerebbe farla preferire, come farmaco alternativo, allo stesso paracetamolo, il quale, se da un lato forse risulta meglio tollerato al challenge orale, dall'altro mostra una maggiore propensione alla provocazione di sintomatologia broncospastica (12,18) oltre ad avere minore attività antiflogistica ed antalgica.

Dal nostro studio è emerso un aspetto peculiare che non trova riscontro in altri studi sull'argomento: la elevata età dei soggetti nei quali il challenge è stato positivo. Mentre l'età media della popolazione esaminata era di 33.31 anni, quella dei challenge-positivi era di 52.67 anni. E' probabile che il basso numero di osservazioni abbia falsato questo dato, il quale, però, ci sembra meritevole di più attenta valutazione, in quanto potrebbe essere un criterio di ammissione dei pazienti a questo tipo di challenge.

In conclusione, limitatamente alla casistica esaminata ci sembra di poter considerare la NMS un'alternativa proponibile ai farmaci del gruppo ASA/FANS. A suo favore gioca la quasi

assoluta assenza di reazioni asmatiche e la maggior efficacia, rispetto ad altre tradizionali alternative, come antiflogistico-antalgico. A sfavore vi è invece la ancora scarsa letteratura al riguardo.

In ogni caso, si deve rammentare l'importanza che il challenge orale, che in questi casi è la sola possibilità di valutare la tollerabilità ad un farmaco, qualunque molecola si testi, venga sempre eseguito sotto stretto controllo medico ed in strutture adeguate.

BIBLIOGRAFIA

1. Muratore L., Macinagrossa V., Minervini C., Iacobelli A. Clinico-diagnostic investigation on 200 patients with adverse reaction to drugs. Atti Intern. Symposium "Recent advances in Allergy". Spoleto 7-8 sett. 1984, p. 301.
2. Pastorello E., Qualizza R., Luraghi M.T., Ispano M., Villa A.M., Ortolani C., Zanussi C. Incidenza delle reazioni da farmaci. Boll. Ist. Sieroter. Milan 65: 47, 1986.
3. Patriarca G. Reazioni allergiche e pseudoallergiche ai farmaci. Rec. Progr. Med. 81: 589, 1990.
4. Colucci M.L., Casale G., Toscano L., Guardavaccaro E., Mariani F., Ferrannini A., Tursi A. II. Reazioni cutanee avverse a farmaci: valutazione su una casistica ambulatoriale condotta negli anni 1988-1990. Atti 20° Congresso Nazionale SIAIC. Roma, 19-22 nov. 1991, p. 211.
5. De Swarte R.D. Drug allergy- Problems and strategies. J. Allergy Clin. Immunol. 74: 209, 1984.
6. Ward A., Brogden R.N. Nimesulide. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in inflammation and pain states. Drug 36: 732, 1988.
7. Memorandum elaborato dalla SIAIC. Diagnostica di allergia a farmaci. Folia Allergol. Immunol. Clin. 36: 437, 1989.
8. Pochobradsky M.G., Mele G., Beretta A., Montagnani G. Post-marketing survey of nimesulide in the short-term treatment of osteoarthritis. Drugs Exp. Clin. Res. 17: 3, 1991.

9. Berti F., Rossoni G.
La nimesulide, un farmaco antiinfiammatorio non steroideo da un insolito profilo farmacologico.
Rif. Med. 105: 325, 1990.
10. Astarita C., Franzese A., Sproviero S., Altucci P.
La nimesulide: una utile alternativa per i pazienti con ipersensibilità ai FANS.
Atti 19° Congresso Nazionale SIAIC.
Bari, 12-16 dic. 1989, p. 47.
11. Ispano M., Fontana A., Rotondo F., Ortolani C.
Reliability and safety study of skin tests (ST) and oral challenges (OC) in the intolerance to non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAID).
Proc. XIV Congress of EAACI.
Berlin, 17-22 sett. 1989, p. 94.
12. Patriarca G., Schiavino D., Schinco G., Nucera E., Pellegrino S.
Oral provocation test (OPT) with alternative drugs in NSAIDs-intolerant patients.
Proc. XIV Congress of EAACI.
Berlin, 17-22 sett. 1989, p. 94.
13. Sproviero S., Franzese A., Astarita C.
Nimesulide: a useful alternative for NSAID-hypersensitive patients.
Proc. XIV Congress of EAACI.
Berlin, 17-22 sett. 1989, p. 95.
14. Zara C., Gatti B., Confalonieri I., Stocchi L., Ventricelli R., Bigi A., Guidoboni A., Pastorello E.A.
Tollerabilità di paracetamolo e nimesulide in pazienti intolleranti ai FANS.
Atti 19° Congresso Nazionale SIAIC.
Bari, 12-16 dic. 1989, p. 168.
15. Andri L., Senna G.E., Andri G., Bettelli C., Scabicabarozzi I.
Impiego della nimesulide in soggetti con intolleranza agli antiinfiammatori non steroidei.
Folia Allergol. Immunol. Clin. 37: 93, 1990.
16. Savi E., Rossi A., Spada L.
Esperienze personali nella diagnostica di allergia a farmaci.
Atti 20° Congresso Nazionale SIAIC.
Roma, 19-22 nov. 1991, p. 212.
17. Robuschi M., Refini M., Sturman M., Patrigni G., Gambaro G., Bianco S.
La nimesulide non induce asma nei pazienti asmatici FANS-intolleranti.
Atti Simposio internazionale "Advances in Pneumology and Cardiology".
Parma, 26-27 maggio 1987, p. 125.
18. Szczeklink A.
Adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs.
Ann. Allergy 59: 113, 1987.