

600.5

## NOTE DI TERAPIA

### Impiego della nimesulide in soggetti con intolleranza agli anti-infiammatori non steroidei

L. ANDRI, G. E. SENNA, G. ANDRI,  
C. BETTELI, I. SCARICABAROZZI \*

*Nei soggetti che presentano intolleranza ad ASA e/o FANS il trattamento antiflogistico comporta notevoli problemi per le limitate possibilità terapeutiche. Nel presente studio viene valutata in questo tipo di pazienti la tollerabilità ad una nuova molecola, la nimesulide (Aulin® - Boehringer Mannheim Italia). La scelta di questo farmaco è giustificata dalla sua azione debolmente inibitoria nei confronti dell'enzima ciclo-ossigenasi, che ricopre un ruolo chiave nella patogenesi dell'ASA-intolleranza. In 87 soggetti intolleranti ad ASA, pirazolonici e/o FANS è stato effettuato un test di provocazione in tre sedute in singolo cieco a dosaggi crescenti, fino al raggiungimento di un dosaggio cumulativo di 200 mg, equivalente alla posologia terapeutica. La nimesulide è stata ben tollerata in 83 soggetti e solo in 4 pazienti (4,6%) ha dato luogo a manifestazioni orticarioidi. Questa molecola si affianca pertanto al paracetamolo, anch'esso debole inibitore della ciclo-ossigenasi, nel ristretto bagaglio terapeutico dell'ASA-intollerante.*

## INTRODUZIONE

L'acido acetilsalicilico (ASA), i pirazolonici ed in generale i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) sono tra le molecole più prescritte nella pratica ambulatoriale ed ospedaliera, in ragione del progressivo moltiplicarsi delle indicazioni al loro uso. Tuttavia, in una recente revisione promossa dalla Food and Drug Administration (FDA) americana, questi farmaci si collocano al primo posto come causa di ADR (Adverse Drug Reactions), essendo responsabili del 21% delle segnalazioni (Faich, 1986). Le reazioni di tipo allergico o più propriamente pseudoallergico da ASA o FANS, descritte già agli inizi del '900 (Hirschberger, 1902, citato da Pleskow et al., 1983), colpiscono una percentuale variabile dallo 0,3 allo 0,9% della popolazione generale (Settipane, 1983). Peraltro tale incidenza sale nettamente se si considera il gruppo dei soggetti adulti asmatici (10%) e raggiunge il 30-40% nei pazienti che presentano la classica ASA-triad, cioè quella sindrome caratterizzata dalla contemporanea presenza di ASA-intolleranza, asma intrinseco e poliposi nasale (Delaney, 1975).

Espressioni cliniche caratteristiche dell'ASA- e FANS-intolleranza sono una forma respiratoria (asma bronchiale e/o rinite), una cutanea (orticaria-angioedema) e lo shock

Servizio Autonomo di Allergologia, Istituti Ospitalieri di Verona (Primario: Prof. Luigi Andri).  
\* Centro Ricerche Boehringer Mannheim Italia S.p.A.

anafilattico. L'azione di inibizione dell'enzima ciclo-ossigenasi, di cui sono responsabili in modo variabile l'ASA ed i vari FANS, sembra essere, secondo le ipotesi attualmente più accreditate, il meccanismo patogenetico caratterizzante questa sindrome (Stevenson, 1984).

In considerazione dell'ampio utilizzo di questa categoria di farmaci da parte della classe medica, costituisce un problema di notevole importanza terapeutica l'impiego di molecole alternative all'ASA o ai comuni FANS nei soggetti intolleranti. In quest'ottica abbiamo valutato nel presente studio la nimesulide (Fig. 1), molecola per la quale è stato segnalato un utile impiego nell'ASA-intolleranza (Robuschi et al., 1987; Sproviero et al., 1989; Ispano et al., 1989; Patriarca et al., 1989).

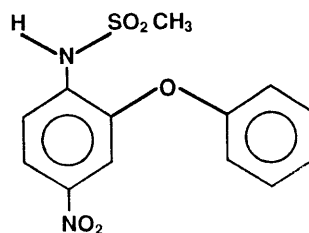


Fig. 1. Formula di struttura della nimesulide.

#### MATERIALI E METODI

Oggetto del nostro studio sono stati 87 soggetti, 31 maschi e 56 femmine, di età compresa fra 24 e 63 anni (età media=43,2), scelti in base ai seguenti criteri:

- 1) Documentata intolleranza ad ASA, pirazolonici e/o FANS, manifestatasi clinicamente come sindrome orticaria-angioedema nei 6 mesi precedenti lo studio. Data la certezza del dato anamnestico, abbiamo ritenuto opportuno, per motivi deontologici, non effettuare la provocazione con ASA o pirazolonici per via orale; la distribuzione delle reazioni di intolleranza in rapporto alle varie molecole era la seguente (Fig. 2): ASA = 28 soggetti (32%); pirazolonici = 19 soggetti (22%); ASA + pirazolonici

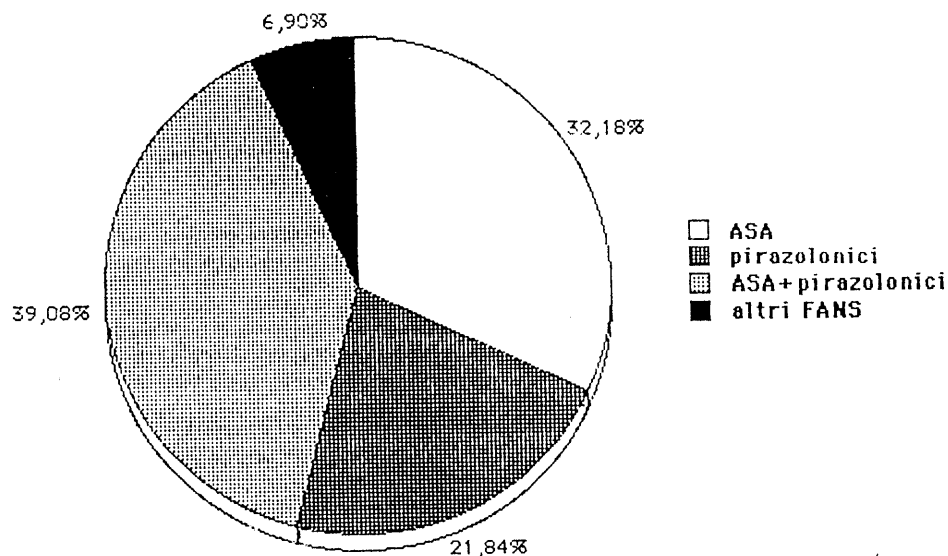


Fig. 2. Distribuzione dell'intolleranza ad ASA, FANS e pirazolonici nella casistica oggetto di studio.

= 54 soggetti (39%); altri FANS = 6 soggetti (7%), rispettivamente naprossene (4), diclofenac (1), piroxicam (1).

2) Espressione di consenso informato da parte di ogni paziente inserito nello studio.

Il test di provocazione, in analogia con quello già proposto per l'ASA (Stevenson, 1987), eseguito in singolo cieco, aveva la durata di tre giorni. Nella prima giornata veniva somministrata, ogni tre ore, una compressa di placebo. Nelle giornate successive si raggiungevano dosaggi cumulativi di nimesulide (Aulin® , Boehringer Mannheim Italia), rispettivamente di 75 mg il secondo giorno e di 200 mg il terzo (Tab. 1). Prima di ciascuna somministrazione del farmaco ed al termine del test di provocazione, il paziente era sottoposto ad una spirometria per escludere anche un'eventuale reazione broncospastica provocata dalla nimesulide. Terminato il test di provocazione, il paziente veniva invitato a ripresentarsi in quarta giornata per escludere la comparsa di eventuali manifestazioni tardive. Il test era considerato positivo sia in caso di comparsa di manifestazioni a tipo di orticaria-angioedema, sia in presenza di manifestazioni clinicamente rilevabili di broncospasmo o cali significativi del FEV1 rispetto al valore basale (>20%).

TAB. 1. PROTOCOLLO DI PROVOCAZIONE CON NIMESULIDE.

|                 | 1° giorno | 2° giorno | 3° giorno |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|
| Base            | Placebo   | 25 mg     | 100 mg    |
| 3 h             | Placebo   | 25 mg     | 100 mg    |
| 3 h             | Placebo   | 25 mg     | —         |
| Dose cumulativa | —         | 75 mg     | 200 mg    |

## RISULTATI

Degli 87 soggetti sottoposti alla provocazione, 4 (4,6%) hanno interrotto il test per la comparsa di reazioni di intolleranza. Un primo paziente ha lamentato al dosaggio cumulativo di 50 mg un prurito diffuso, pur in assenza di manifestazioni orticarioidi obiettivamente rilevabili; negli altri 3 si è assistito alla comparsa di orticaria diffusa al dosaggio cumulativo di 100 mg in un soggetto e di 200 negli altri due. I rimanenti 83 pazienti hanno ben tollerato, in assenza di manifestazioni cliniche immediate e/o tardive, il dosaggio cumulativo di 200 mg. In nessun soggetto si sono riscontrate manifestazioni cliniche o reperti funzionali di broncospasmo.

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Nelle segnalazioni finora esistenti in letteratura si riscontra un generale accordo sull'utilità di impiego della nimesulide in soggetti affetti da ASA-intolleranza (Robuschi et al., 1987; Astarita et al., 1989; Zara et al., 1989), peraltro non condiviso dall'esperienza di Quirino et al. (1989). I nostri risultati confermano le potenzialità di impiego di questa molecola anche nell'ASA- e/o FANS-intolleranza, che si manifesta clinicamente sotto forma di orticaria-angioedema.

Peraltro, non è stato ancora identificato con precisione il «razionale» della buona tollerabilità della nimesulide in questa particolare patologia.

Va sottolineato, tuttavia, come chimicamente questa molecola, essendo caratterizzata dalla presenza di un gruppo funzionale sulfonilidico (Fig. 1), differisca nettamente dagli altri FANS attualmente disponibili, dotati di gruppi carbossilici (indometacina, naprossene, ibuprofene) o enolici (fenilbutazone, piroxicam).

La debole azione di inibizione sulla ciclo-ossigenasi (Swingle et al., 1976; Vig-

dahl e Tukey, 1977; Rufer et al., 1982) avvicina la nimesulide al paracetamolo; per quest'ultima molecola è descritta una buona tollerabilità nell'ASA-intolleranza, pur essendosi verificate reazioni crociate nel 4-6% dei soggetti ASA-intolleranti, prevalentemente a dosaggi elevati (Szczeklik, 1987; Settipane et al., 1989). Nei soggetti da noi studiati, con la nimesulide è stato raggiunto un dosaggio complessivo di 200 mg, pari a quello normalmente utilizzato a scopo terapeutico (Biscarini et al., 1988; Ward et al., 1988). Un'altra ipotesi a supporto della buona tollerabilità della nimesulide nell'ASA-intolleranza potrebbe essere riconducibile al suo meccanismo d'azione, che sembra in parte differire da quello dei comuni FANS. Infatti l'efficacia del farmaco sembra dovuta non tanto all'inibizione ciclo-ossigenasica quando piuttosto ad un'azione di sequestro dei radicali superossido (Capsoni et al., 1987).

Tuttavia, se dal punto di vista speculativo esistono molte incertezze in generale sulla patogenesi dell'ASA-intolleranza e, di conseguenza, sul razionale d'impiego della nimesulide in tale patologia, sul piano pratico questo farmaco sembra costituire una valida alternativa nel limitato bagaglio terapeutico del paziente ASA- e/o FANS-intollerante.

Affiancandosi al paracetamolo, che tuttavia ha soprattutto caratteristiche farmacologiche di antipiretico ed analgesico, la nimesulide garantisce una più spiccata attività antiflogistica. La sicurezza d'impiego della nimesulide in pazienti ASA- e/o FANS-intolleranti, che va comunque studiata in ambiente specialistico, dovrà peraltro essere verificata su più ampie casistiche ed in trattamenti prolungati.

#### SUMMARY

##### Use of nimesulide as an alternative drug in patients with NSAID intolerance.

*In most patients with NSAID intolerance the choice, if necessary, of a well tolerated anti-inflammatory treatment is clinically problematic. In this study we evaluated the tolerability of a new drug, nimesulide (Aulin® , Boehringer Mannheim Italia), in 87 patients (31 males and 56 females) presenting a clear history of intolerance to NSAIDs. Nimesulide has been chosen due to its weak inhibitory action on ciclo-oxygenase, an important enzyme in the pathogenesis of NSAID intolerance. We carried out a single-blind challenge with cumulative doses of nimesulide administered in three different days, until the therapeutic dosage of 200 mg or intolerance symptoms were reached. Nimesulide has been well tolerated in 83 subjects and only 4 patients (4.6%) showed urticaria.*

*Therefore this new NSAID supports acetaminophen, a weak ciclo-oxygenase inhibitor, within the little group of drugs available for subjects with NSAID intolerance.*

#### BIBLIOGRAFIA

1. ASTARITA C., FRANZESE S., SPROVIERO S., ALTUCCI P. - La nimesulide: un'utile alternativa per i pazienti con ipersensibilità ai FANS. *Riassunti del 19° Congresso SIAIC* (Bari, 12-16 dicembre 1989), p. 47.
2. BISCARINI L., PATOIA L., FAVERO A. - Nimesulide. A new non steroidal anti-inflammatory agent. *Drugs of Today* 24: 23, 1988.
3. CAPSONI F., VENEGONI E., MINONZIO E. - Inhibition of neutrophil oxidative metabolism by nimesulide. *Agent and Actions* 21: 121, 1987.
4. DELANEY J. C. - Asthma, nasal polyps and aspirin idiosyncrasy. *Clin. Allergy* 5: 234, 1975.
5. FAICH G. A. - Adverse drug reaction monitoring. *N. Engl. J. Med.* 314: 1589, 1986.
6. HENOCOWICZ S. - Acetaminophen-induced asthma in a patient with aspirin idiosyncrasy. *Immunol. Allergy Pract.* 8: 43, 1986.
7. ISPANO M., FONTANA A., ROTONDO F., ORTOLANI C. - Reliability and safety of skin tests and oral challenge in the intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Allergologie: Abstracts of XIV Congress of EAACI* (Berlin W., 17-22 September 1989), p. 94.
8. PATRIARCA G., SCHIAVINO D., SCHINCO G., NUCERA E., PELLEGRINO S. - Oral provocation test

- with alternative drugs in NSAIDs-intolerant patients. *Allergologie: Abstracts of XIV Congress of EAACI* (Berlin W., 17-22 September 1989), p. 94.
9. PLESKOW W. W., STEVENSON D. D., SIMON R. A. - Aspirin-sensitive rhinosinusitis asthma: spectrum of adverse reactions to aspirin. *J. Allergy Clin. Immunol.* 71: 574, 1983.
10. QUIRINO T., COEN M., VIGEVANI G. M., MILAZZO F. - Reazioni a farmaci alternativi in pazienti con ipersensibilità ai FANS. *Riassunti del 19° Congresso SIAIC* (Bari, 12-16 dicembre 1989), p. 46.
11. ROBUSCHI M., REFINI M., STURMAN M., PETRIGNI G., GAMBARO G., BIANCO S. - La nimesulide non induce asma nei pazienti asmatici FANS-intolleranti. *Atti del Simposio Internazionale «Advances in Pneumology and Cardiology»* (Parma, 26-27 maggio 1987), p. 125.
12. RUFER C., SCHILLINGER E., BOTTCHE I. - Non steroidal anti-inflammatories. XII. Mode of action of anti-inflammatory methane sulfanilides. *Biochem. Pharmacol.* 31: 3591, 1982.
13. SETTIPANE G. A. - Aspirin and allergic disease. *Am. J. Med.* 74: 102, 1983.
14. SETTIPANE G. A., STEVENSON D. D. - Cross sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive subjects with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 84: 26, 1989.
15. SPROVIERO S., FRANZESE A., ASTARITA C. - Nimesulide: a useful alternative for NSAID-hypersensitivity patients. *Allergologie: Abstracts of XIV Congress of EAACI* (Berlin W., 17-22 September 1989), p. 95.
16. STEVENSON D. D. - Diagnosis, prevention and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J. Allergy Clin. Immunol.* 74: 617, 1984.
17. SWINGLE K. F., MOORE G. G. I., GRANT T. J. - 4-nitro-2-phenoxyethanesulfonamide (R-805): a chemically novel anti-inflammatory agent. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 221: 132, 1976.
18. SZCZEKLIK A. - Adverse reaction to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann. Allergy* 59 (Part 2): 113, 1987.
19. TOFANETTI O., CASCIARRI I., CIPOLLA P. V. - Effect of nimesulide on cyclo-oxygenase activity in rat gastric mucosa and inflammatory exudate. *Med. Sci. Res.* 17: 745, 1989.
20. VIGDAHL R. L., TUKEY R. H. - Mechanism of action of novel anti-inflammatory drugs diflumidone and R-805. *Biochem. Pharmacol.* 26: 307, 1977.
21. WARD A., BROGDEN R. N. - Nimesulide. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in inflammation and pain states. *Drugs* 36: 732, 1988.
22. 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. *Riassunti del 19° Congresso SIAIC* (Bari, 12-16 dicembre 1989), p. 168.

Lavoro pervenuto in Redazione il 27/2/1990 ed accettato per la pubblicazione il 22/3/1990.