

## Rinite allergica: terapia integrata



Ilaria Romei, Romina Fabbri, Elisa Milanesi,  
Barbara Bologgia, A. Loris Boner  
Clinica Pediatrica, Università di Verona

La rinite allergica è la più comune condizione patologica cronica nei bambini. Colpisce, infatti, circa il 40% dei bambini e il 10-30% degli adolescenti (1). Nonostante sia una patologia benigna può interferire sulla qualità di vita dei bambini che ne sono affetti in termini ad esempio di giorni di scuola persi e di capacità di apprendimento.

Secondo la nuova classificazione elaborata dalle linee guida ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) (2), si distingue la malattia in “intermittente” (quando i sintomi persistono meno di 4 giorni alla settimana o per meno di quattro settimane) e in “persistente” (quando i sintomi sono presenti per più di 4 giorni alla settimana e per più di 4 settimane).

Le indicazioni terapeutiche si basano sui diversi gradi di severità della malattia come viene rappresentato nella figura 1.

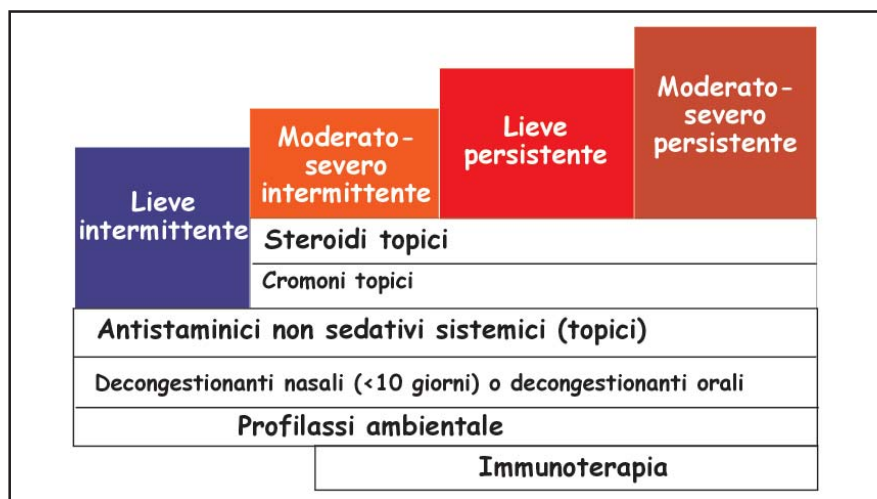


Figura 1: Trattamento della Rinite Allergica.  
Da ARIA (2).

Infatti nella *rinite allergica intermittente* si possono, al bisogno, prescrivere gli antistaminici orali di seconda generazione; questi ultimi sono preferibili a quelli di prima generazione che presentano effetti sedativi e causano alterazione dell'apprendimento.

In particolare gli antistaminici di seconda generazione correntemente utilizzati per i bambini sotto i 12 anni sono la Cetirizina e la Loratadina che sono ben tollerati ed efficaci (3). Tuttavia per i bambini sotto i cinque anni sono stati approvati solo la Cetirizina, la Loratadina e la Desloratadina. In alcuni preparati viene aggiunto un vasocostrittore orale per ridurre la congestione nasale, la Pseudoefedrina (4), in altri, invece, viene aggiunto l'anticolinergico spray nasale Ipratropio Bromuro per ridurre la rinorrea. La Desloratadina in particolare è indicata nel trattamento della rinite allergica stagionale e perenne e nell'orticaria cronica idiopatica. La Desloratadina ha un effetto a rapida insorgenza che dura per 24 ore dopo la somministrazione (5).

Per i pazienti che presentano *sintomi persistenti*, sono indicati i corticosteroidi intranasali; tuttavia questi ultimi farmaci fra i quali ad esempio il Beclometasone Dipropionato, il Triamcinolone, la Flunisolide e la Budesonide, possono essere somministrati ai bambini di età superiore ai 6 anni. Il Mometasone Furoato è un corticosteroide intranasale che viene somministrato una volta al giorno e che è indicato per la profilassi ed il trattamento delle riniti allergiche stagionali e il trattamento delle riniti perenni in bambini sopra i 6 anni di età (6).

E' importante sottolineare che per i pazienti che non rispondono alla terapia o per coloro che necessitano di un continuo trattamento per ottenere il controllo della sintomatologia, è opportuno identificare il tipo d'allergene in causa per poter poi seguire adeguate misure di prevenzione ambientale per ridurre al massimo il grado di esposizione a tale allergene.

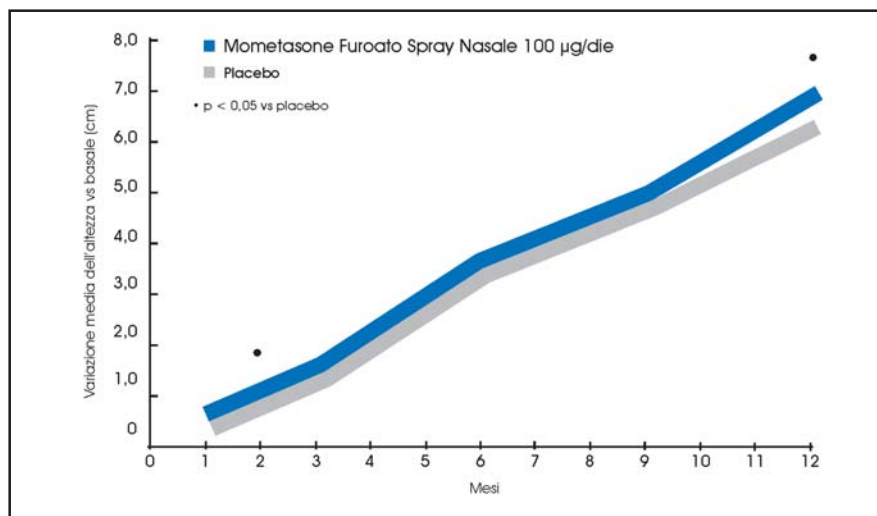
Un altro approccio terapeutico è costituito dall'immunoterapia che ha lo scopo di indurre uno stato di non responsività verso gli allergeni.

Analizziamo ora in modo più dettagliato le varie classi di farmaci che possono essere somministrate ai bambini affetti da rinite.

## I CORTICOSTEROIDI

Il trattamento di scelta della rinite persistente è rappresentato dai corticosteroidi intranasali che sono ben tollerati ed efficaci nel controllo dei sintomi (7), in particolare dell'ostruzione nasale. Tuttavia, come tutti i corticosteroidi, anche quelli intranasali possono creare effetti avversi soprattutto in quei soggetti che presentano riniti allergiche perenni o che ricevono una concomitante terapia inalatoria steroidea per l'asma. Tra i possibili effetti avversi, il ritardo di crescita, deve essere sempre attentamente valutato (8). Tuttavia mentre il Beclometasone Dipropionato ha determinato un rallentamento della crescita in bambini che lo assumeva-

no per periodi prolungati (9), il Mometasone Furoato, indicato per la profilassi ed il trattamento delle riniti allergiche stagionali e di quelle perenni (10-12), è risultato un farmaco efficace, sicuro e tollerato alla dose di 100 µg (50 µg per narice) una volta al giorno in bambini tra i 6 e gli 11 anni (13). Alcuni studi hanno dimostrato che l'azione del Mometasone Furoato è priva di effetti avversi (14-16); inoltre è stata dimostrata la sicurezza, a livello sistemico, di tale farmaco alla dose di 200 µg al giorno nei bambini (15) in quanto non è stata trovata alcuna evidenza della soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisario, nemmeno dopo un anno di trattamento (17) (Fig. 2).



**Figura 2:** Variazione media dell'altezza versus basale in 98 bambini affetti da rinite allergica stagionale (SAR) dopo 1 anno di trattamento con Mometasone Furoato Spray Nasale (100µg/die) o con placebo.

Anche il Fluticasone Propionato si è dimostrato un farmaco efficace e sicuro che non interferisce con la crescita staturale tanto quanto i bambini che non vengono trattati con corticosteroidi (18). Anche la Budesonide, assunta una volta al giorno alla dose di 256 µg, allevia i sintomi della rinite allergica stagionale senza determinare una inibizione della crescita o della produzione endogena di cortisolo (19).

Il trattamento steroideo è risultato sicuro e privo di effetti collaterali anche a livello locale: pazienti in trattamento per lunghi periodi non hanno presentato alla rinoscopia né atrofia della mucosa, né ulcerazioni e nemmeno candidosi (19).

Possiamo quindi concludere che il trattamento della rinite allergica con corticosteroidi è importante soprattutto nei soggetti che presentano anche asma dal momento in cui il rischio di sviluppare un attacco acuto d'asma è meno frequente in chi fa uso di corticosteroidi per via nasale (20).

## GLI ANTISTAMINICI

Gli antistaminici sono farmaci antagonisti competitivi del recettore  $H_1$  dell'istamina e continuano ad essere il trattamento di scelta della rinite allergica; infatti gli antistaminici orali riducono efficacemente la rinorrea, il prurito e gli starnuti, ed i sintomi oculari associati spesso alla rinite; questi farmaci hanno un'azione rapida e possono distinguersi in due categorie: quelli di prima generazione come la Difenidramina, la Clorfeniramina, la Bromfeniramina e la Clemastina e quelli di seconda generazione come la Loratadina, la Cetirizina, la Fexofenadina e la Desloratadina. Gli antistaminici di prima generazione riescono a raggiungere facilmente il SNC dove saturano i recettori dell'istamina che rappresenta un importante mediatore chimico, creando sonnolenza, inoltre hanno un effetto anticolinergico: essi infatti inibiscono i recettori muscarinici, in particolare modo  $M_2$  che regola il cronotropismo e l'inotropismo del cuore (21), ma anche  $M_1$  presente nei vasi del dotto deferente, uretra e prostata e  $M_3$  della muscolatura liscia dell'occhio, dei vasi e del sistema gastrointestinale.

Gli antistaminici di seconda generazione sono più specifici e non passando la barriera emato-encefalica hanno un minor effetto anticolinergico e sedativo rispetto a quelli prima generazione. Molti di questi come la Cetirizina, la Fexofenadina e la Loratadina sono utili in associazione con farmaci decongestionanti e procurano un maggior sollievo.

Tuttavia le nuove scoperte in campo farmacologico hanno portato alla sintesi di una terza generazione di principi attivi che differiscono per il livello di specificità, per la durata d'azione e per la tossicità (22). Tra questi si distinguono la Fexofenadina, la Levocetirizina e la Desloratadina. La Desloratadina alla dose di 5 mg, è antagonista selettivo del recettore  $H_1$  estremamente potente (fino a 150 volte più potente della Loratadina) (23). Dal punto di vista farmacologico, diversamente dalla Loratadina, dopo la somministrazione non richiede attivazione metabolica e la biodisponibilità non è influenzata dall'assunzione di cibo o succhi di frutta, né da macrolidi e altri farmaci di uso comune (24). La Desloratadina è molto rapida ed efficace nel controllo dei sintomi dell'orticaria cronica e della rinite allergica (25); inoltre è il primo antistaminico con un consistente effetto sulla congestione nasale (26) che nelle metanalisi è risultato superiore a quello dimostrato da Loratadina, Fexofenadina e Cetirizina. La Levocetirizina, enantiomero levogiro della Cetirizina, alla dose di 5 mg ha la stessa efficacia della Cetirizina alla dose di 10mg (27) ed è, inoltre, in grado di determinare una riduzione della congestione nasale (28). I vantaggi di questo farmaco rispetto alla Cetirizina, consistono nel fatto di avere una maggior affinità e selettività per i recettori  $H_1$ , in un inizio più rapido degli effetti terapeutici e una durata d'azione maggiore, oltre ad una maggior capacità antinfiammatoria.

Gli antistaminici intranasali erano utili un tempo come alternativa a quelli di prima generazione per ovviare ai loro effetti collaterali. Attual-

mente il loro uso è diminuito dopo l'introduzione degli antistaminici di seconda generazione, che agendo a livello sistemico, riducono il prurito. E' importante sottolineare tuttavia che gli antistaminici non risolvono in alcuni casi i sintomi legati alla rinite allergica rendendo necessario, quindi, l'utilizzo di corticosteroidi. Si è visto (29), infatti, che i corticosteroidi topici producono un maggior sollievo dei sintomi nasali rispetto agli antistaminici topici.

#### DECOGESTIONANTI NASALI

I decongestionanti nasali sono agenti  $\alpha$ -adrenergici che causano vasoconstrizione, riducendo il flusso di sangue ai turbinati; essi infatti agiscono soltanto sulla congestione causata dall'edema dei turbinati (30). L'applicazione topica di tali farmaci è più efficace e rapida di quella orale, ma non deve durare per più di 10 giorni per il rischio di tachifilassi, dell'effetto rebound di congestione sulla mucosa (30) e della rinite indotta da farmaci (rinite medicamentosa).

#### L'IMMUNOTERAPIA

L'immunoterapia è appropriata quando l'allontanamento dell'allergene non può essere fatto completamente e le terapie farmacologiche hanno sostanzialmente fallito. Alcuni studi (31) hanno dimostrato come un adeguato trattamento (3-4 anni di immunoterapia) può indurre remissione prolungata della malattia; altri hanno dimostrato l'efficacia dell'immunoterapia nel prevenire lo sviluppo dell'asma nei pazienti rinitici, mentre altri ancora sostengono l'efficacia dell'immunoterapia nel prevenire lo sviluppo di nuove sensibilizzazioni (32). In molti casi la terapia deve continuare per 3-5 anni per stabilire gli effetti a distanza.

#### GLI ANTILEUCOTRIENI

Tra i nuovi farmaci utilizzati nella rinite allergica ci sono gli antileucotrieni. L'uso di questi farmaci ha come razionale la dimostrazione, attraverso studi clinici e sperimentali, di una stretta correlazione fra rinite allergica e asma (33). Tuttavia una recente review ha dimostrato che gli antileucotrieni sono più efficaci del placebo ma non degli antistaminici di seconda generazione e dei corticosteroidi, pertanto il loro impiego va limitato a quei bambini che presentano sia rinite che asma.

#### TERAPIA NON FARMACOLOGICA: LA PROFILASSI AMBIENTALE

Nell'ambito dell'approccio terapeutico della rinite merita particolare attenzione la profilassi ambientale. Infatti numerosi studi hanno dimostrato l'importanza della profilassi ambientale per il controllo della sinto-

matologia allergica (34, 35), affermando che ridurre l'esposizione agli allergeni verso cui il soggetto risulta sensibilizzato porta ad un miglioramento della sintomatologia e ad una riduzione della terapia farmacologica che il soggetto stesso deve assumere (36); tuttavia affinché la profilassi ambientale sia efficace è necessario eseguirla in modo corretto; le principali regole prevedono infatti di rimuovere tappeti, peluche e moquette dalla stanza del bambino e che gli oggetti che possono accumulare polvere, come ad esempio i libri vengano riposti nei cassetti o negli armadi; inoltre i materassi, i cuscini, le coperte e i piumoni devono essere rivestiti con un tessuto che impedisce il passaggio di acari (Vedi [www.envicon.it](http://www.envicon.it)) che deve essere pulito settimanalmente con un panno umido e lavato circa ogni 6 settimane a 60 °C. La profilassi ambientale deve essere seguita correttamente soprattutto nei soggetti rinitici in quanto il naso, primo filtro delle vie aeree, è facilmente aggredibile da qualsiasi tipo di allergene e agente irritante. Nel caso in cui il paziente risulti sensibilizzato agli allergeni del cane o del gatto è importante o allontanare l'animale dall'abitazione o quando questo non sia possibile impedire che questo vada nella camera del bambino; inoltre è importante anche in questo caso utilizzare il coprimaterasso, il copricuscino e il copripiumone di tessuto antiacaro perché è stato dimostrato che questa misura preventiva è in grado di ridurre anche la concentrazione degli allergeni degli animali domestici anche nelle abitazioni in cui non siano presenti.

## CONCLUSIONI

L'approccio terapeutico dei bambini affetti da rinite allergica si basa sulla gravità della malattia e sul tipo di sintomi prevalenti. Prima di tutto, quando è possibile, deve sempre essere evitato il contatto con l'allergene, anche attraverso una corretta prevenzione ambientale. I farmaci di scelta sono, nel caso in cui predomini l'ostruzione nasale, gli steroidi per uso topico; nel caso in cui prevalga, invece, la componente prurito-secretiva e l'interessamento oculare è preferibile la somministrazione degli antistaminici. Infine quando il paziente presenti anche asma può essere indicato ricorrere agli antileucotrieni.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Berger WE. Overview of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 90 (6S): 7.
- 2) Bousquet J, van Couwenberge P, Khaltaev N; ARIA Workshop Group. World Allergy rhinitis and its impact on asthma *JACI* 2001; 108: 147-334.
- 3) Galant SP, Wilkinson R. Clinical prescribing of allergic rhinitis medication in the preschool and young school-age child: what are the opinions? *BioDrugs* 2001; 15 (7): 453.

- 4) Hurwitz ME. Treatment of allergic rhinitis with antistamines and decongestants and their effects on the lower airway. *Pediatr Ann.* 2000; 29: 411.
- 5) Murdoch D, Goa KL, Keam SJ. Desloratadine: an update of its efficacy in the management of allergic disorders. *Drugs* 2003; 63: 2051-77.
- 6) Schenkel E. Features of mometasone furoate nasal spray and its utility in management of allergic rhinitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2003; 4: 1579-91.
- 7) International Rhinitis Management Working Group. International consensus report on the diagnosis and management of rhinitis. *Eur J Allergy Clin Immunol* 1994; 49: 1-34. Supplement.
- 8) Allen DB. Influence of inhaled corticosteroids on growth: a pediatric endocrinologist's perspective. *Acta Paediatr.* 1998; 87: 123-129.
- 9) Skoner DP, Rochelefsky GS, Meltzer EO, Chervinsky P, Morris RM, Seltzer JM, Stornus WW, Wood PA. Detention of growth suppression in children during treatment with intranasal beclomethasone dipropionate. *Pediatrics* 2000; 105: E23.
- 10) Hebert JR, Nolop K, Lutsky BN. Once daily mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in seasonal allergic rhinitis: an active- and placebo-controlled study. *Allergy.* 1996; 51: 569-576.
- 11) Graft D, Aaronson D, Chervinsky P, et al. A placebo- and active-controlled randomised trial of prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis with mometasone furoate aqueous nasal spray. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 98: 724-731.
- 12) Drouin M, Yang WH, Bertrand B, et al. Once daily mometasone furoate aqueous nasal sprays are as effective as twice daily beclomethasone dipropionate for perennial allergic rhinitis patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1996; 77: 153-160.
- 13) Meltzer EO, Berger WE, Berkowitz RB, et al. A dose-ranging study of mometasone furoate aqueous nasal spray in children with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104:107-114.
- 14) Brannan MD, Sieberling M, Cutler DL, et al. Lack of systemic activity with intranasal mometasone furoate. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 97: 198. Abstract.
- 15) Brannan MD, Herron JM, Affrime MB. Safety and tolerability of once-daily mometasone furoate aqueous nasal spray in children. *Clin Ther.* 1997; 19: 1330- 1339.
- 16) Brannan MD, Herron JM, Reidenberg P, et al. Lack of HPA axis suppression following 36 days of intranasal mometasone furoate. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997; 78: 154. Abstract.
- 17) Eric J. Schenkel, David P. Skoner, Edwin A. Bronsky, S. David Miller, David S. Pearlman, Anthony Rookiiin, James P. Rosen et al. Absence of growth Retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics* 2000; 105: E22.
- 18) Fiocchi A, Hughes S, Medley HV. Effects of inhaled and intranasal corticosteroids on growth velocity in children: a comparison of fluticasone propionate with beclomethasone dipropionate. *Eur Resp J* 1999; 14 (S30): 13S.
- 19) Moller C, Ahlstrom H, Henricson KA, Malmqvist LA, Akerlund A, Hilderbrand H. Safety of nasal budesonide in long-term treatment of children with perennial rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 816.
- 20) Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and risk of emergency department for asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109: 636-42.
- 21) DuBuske LM. Second-generation antihistamines: the risk of ventricular arrhythmias. *Clin Ther* 1999; 21: 281.

- 22) Handley DA, Magnetti A, Higgins AJ. Therapeutic advantages of third generation antihistamines. *Exp Opin Invest Drugs* 1998; 7: 1045.
- 23) Bachert C. Therapeutic points of intervention and clinical implication: a role of desloratadine. *Allergy* 2002; 57 (S 75): 13.
- 24) DuBuske LM. Pharmacology of Desloratadine. *Clin Drug Invest* 2002; 22 (2S): 1.
- 25) van Cauwenberge P. Advances in allergy management. *Allergy* 2002; 57 (75S): 29.
- 26) Bachert C. Decongestant efficacy of desloratadine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 2001; 56 (65S):14.
- 27) Potter PC. Levocetirizine is effective on symptoms relief including nasal congestion in adolescent and adults (PAR) sensitized to house dust mites. *Allergy* 2003; 58: 896.
- 28) Gandon JM. Et al. Lack of effect of single and repeated doses of levocetirizine, a new antihistamine drug, on cognitive and psychomotor functions in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2002; 54:51.
- 29) Yanez A, Rodrigo GJ. Intranasal corticosteroids versus topical H<sub>1</sub> receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systemic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89 (5): 479.
- 30) van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000; 55: 116-34.
- 31) Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daures JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitization in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 450.
- 32) Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, Nickias R, Lee R, et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on practice Parameter in Allergy, Asthma, and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 478.
- 33) Nathan RA. Pharmacotherapy for allergic rhinitis: a critical review of leukotriene receptor antagonists compared with other treatments. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 182.
- 34) Boner AL, Niero E, Antolini I, et al. Pulmonary function and bronchial hyperreactivity in asthmatic children with house dust mite allergy during prolonged stay in Italian Alps. *Ann Allergy* 1985; 55: 42.
- 35) Terreehorst I, Hak E, Oosting AJ, Tempels-Pavlica Z, de Monchy JGR, Bruijnzeel-Koomen CAFM et al. Evaluation of impermeable covers for bedding in patients with allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2003; 349: 237.
- 36) Callhan KA, Eggleston PA, Rand CS, Kanchanara Ksa S, Swarts LJ, Wood RA. Knowledge and practice of dust mite control by specialist care. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 302.