

POSSIBILITÀ TERAPEUTICHE A CONFRONTO NELLA RINITE ALLERGICA

NICOLÒ MALANNINO - CALOGERO GRILLO - CARMELA TRIOLO - CATERINA GRILLO

Università degli Studi di Catania - Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche - Sezione di Otorinolaringoiatria

[Therapeutic possibilities compared in the allergic rhinopathy]

RIASSUNTO

La rinite allergica è una patologia spesso sottovalutata nella sua incidenza e nelle manifestazioni che inducono modificazioni della qualità di vita. Le stime più recenti indicano che dal 10% al 30% degli adulti e fino al 40% dei bambini abbiano una rinite allergica. L'insorgenza è rilevata prima dei 20 anni nell'80% dei casi. Nei ultimi tre decenni si è verificato un incremento del 100% per ciascuna decade in tale patologia nei paesi industrializzati tanto da far parlare alcuni esperti di epidemia.

In aggiunta ai disturbi intrinseci, molte condizioni patologiche sono associate con riniti allergiche scarsamente controllate: emergenza o peggioramento d'asma, sviluppo di sinusite ed otite media, disturbi del sonno, aggravamento di congiuntivite. Alcuni studi hanno correlato la rinite allergica con la depressione e bassa soglia del dolore.

Gli Autori discutono della fisiopatologia delle manifestazioni che inducono e portano alla rinite allergica e delle più recenti acquisizioni in campo farmacologico nella terapia sintomatica e specifica di tale patologia.

Parole chiave: Rinite allergica, IgE, immunoterapia allergene-specifica

SUMMARY

The allergic rhinopathy is a pathology often underestimated in incidence and manifestations, that induce modification of the life's quality.

The most recent valuations shows that from the 10% to the 30% of adults and even up to 40% of children has an allergic rhinopathy. The manifestation of the disease in the 80% of cases is detected before the twentieth years of life. In latest thirty years, in industrialized places, there was an increase of 100% of this disease for every decade, so that some experts talk about epidemic. In addition to intrinsic disorders, there are many pathologic conditions associated with bad controlled allergic rhinopathys: asthma, increase of sinusitis and middle otitis, sleepy sickness, aggravation of conjunctivitis. Some studies correlated the allergic rhinopathy with depression and low threshold of sorrow.

Authors talk about the physiopathology of manifestations that induces and leads to the allergic rhinopathy and latest new acquisitions in drug's field for the symptomatology and specific of this pathology.

Key words: Allergic rhinopathy, IgE, immunotherapy allergen-correlated

Introduzione

La rinite allergica è considerata da molti medici nulla più che un fastidio ed i sintomi vengono trattati solo secondo necessità. In realtà è in ordine d'incidenza la sesta malattia cronica e può avere un impatto significativo sulla qualità di vita del paziente. Le stime più recenti indicano che dal 10% al 30% degli adulti e fino al 40% dei bambini abbiano una rinite allergica^(1,2,3,4,5,6).

Questa può essere una sottostima poiché molti pazienti non ricorrono alle cure mediche per tale condizione.

L'insorgenza è rilevata prima dei 20 anni nell'80% dei casi. Nei ultimi tre decenni si è verificato un incremento del 100% per ciascuna decade in tale patologia nei paesi industrializzati tanto da far parlare alcuni esperti di epidemia. Molte teorie sono state proposte per spiegare tale incremento ma la causa rimane tutt'ora incerta^(7,8,9,10,11).

Le attuali opzioni terapeutiche hanno dimostrato di migliorare la qualità di vita e permettono alla maggior parte degli allergici di tenere sotto controllo la malattia e ridurre il suo impatto sulla qualità di vita.

La rinite allergica è caratterizzata da sintomi comuni quali starnuti, rinorrea, prurito nasale e congestione. Possono associarsi sintomi quali cefalalgia, iposmia, congiuntivite.

La malattia riduce in maniera significativa l'energia e modifica negativamente il comportamento dei bambini poiché influenza la funzione psichica, emotiva, il comportamento sociale, comportando anche difficoltà nell'apprendimento scolastico portando ad assenteismo e diminuzione del rendimento.

Il costo attuale della rinite allergica è enorme. Le ultime proiezioni indicano che circa 1.8 miliardi di dollari per anno negli USA vengono spesi per costi diretti, incluse visite mediche e medicazioni. Circa 3.8 miliardi di dollari per anno vengono poi spesi per costi indiretti, quali la perdita di produttività: per i bambini vengono persi due milioni di giorni scolastici l'anno.

In aggiunta ai disturbi intrinseci, molte condizioni patologiche sono associate con riniti allergiche scarsamente controllate: emergenza o peggioramento d'asma, sviluppo di sinusite ed otite media, disturbi del sonno, aggravamento di congiuntivite. Alcuni studi hanno correlato la rinite allergica con la depressione e bassa soglia del dolore.

Asma

La maggioranza dei pazienti con asma ha una rinite stagionale o perenne: la rinite allergica è presente in più del 75% dei pazienti con asma allergica e nell'80% dei pazienti con asma non allergica. Un adulto con storia familiare di asma o rinite ha un rischio 3-4 volte maggiore di sviluppare asma e 2-6 volte maggiore di sviluppare una rinite rispetto ad un adulto senza storia familiare.

Nel dicembre 1999 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) elaborò un documento (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma) (ARIA) riclassificando le riniti allergiche non più in forme stagionali o perenni ma in forme intermittenti o persistenti^(12,13).

Le linee guida dell'ARIA suggerivano un sistematico controllo per asma subclinica nei pazienti riniti allergici e viceversa. Veniva inoltre raccomandata una diagnosi e trattamento precoce della rinite allergica per evitare lo sviluppo di pato-

logie associate come l'asma combinando il trattamento sia per le vie aeree superiori che inferiori, riproponendo il concetto "one airway, one disease"^(14,15,16,17,18,19,20,21).

Sinusite

La sinusite è una frequente estensione della rinite ed è una delle più frequenti mancate diagnosi nei bambini. Come i pazienti che hanno sia la rinite sia l'asma, quelli affetti sia da sinusite sia asma sviluppano una significativa morbilità e maggiori costi medici^(22,23,24,25,26).

Sulla base della sola anamnesi può essere difficile distinguere tra rinite e sinusite; i sintomi clinici sono importanti per la diagnosi e vanno supportati dalla endoscopia nasale.

La radiologia non è necessaria per le forme sinusitiche acute e non complicate mentre è utile l'impiego delle scansioni TAC nella valutazione di sospetta sinusite cronica o di fallimento della terapia.

Altre condizioni patologiche associate

Oltre all'asma e sinusite, la rinite allergica si associa con numerose altre condizioni quali congiuntivite, otite media, faringite, laringite, russamento ed apnea notturna.

Patofisiologia della rinite allergica

La risposta allergica è una complessa interazione di molte differenti cellule flogistiche che esita nel rilascio di mediatori chimici che, reagendo con i propri recettori finali d'organo, danno vita a varie manifestazioni cliniche⁽²⁷⁾.

Le reazioni allergiche provocano sia risposte precoci che tardive. La risposta precoce è attribuita alle IgE fissate alle mastcellule che, sotto esposizione di un allergene, provocano con meccanismo grilletto l'immediata formazione e rilascio di mediatori chimici quali istamina, leucotrieni, bradichinine ed altri. Le reazioni tardive iniziano alcune ore dopo la fase immediata e sono riconducibili a infiltrato cellulare di eosinofili, basofili, monociti e linfociti nell'area della reazione precoce e promuovono un "priming" di sensibilizzazione specifica e una iperreattività delle vie aeree.

L'aumento di concentrazione di citochine come le interleuchine IL-4 e IL-5 nella mucosa nasale, generate dalle cellule T e dalle mastcellule, sono coinvolte nella genesi e persistenza degli infil-

trati flogistici.

Una volta innescati, questi processi flogistici nella mucosa nasale persistono per settimane dopo l'esposizione allergenica. Nei pazienti che hanno una rinite allergica perenne la continua esposizione a basse dosi allergeniche dà esito ad una flogosi nasale persistente.

Le misure terapeutiche dovrebbero essere rivolte al controllo di questa infiammazione piuttosto che al sollievo sintomatico.

Le cellule CD4+ sono eterogenee e possono essere suddivise in almeno due sottotipi: cellule Th1, che sono importanti nella attivazione dei macrofagi e nell'indurre immunità cellulo-mediata, e cellule Th2 addette all'immunità umorale e sviluppo della malattia allergica. Le cellule Th1 e Th2 derivano da un comune precursore e possono essere distinte dalla loro produzione di citochine e dalla risposta a IL-12 ed IFN-gamma.

Questa diversità nella espressione e risposta di citochine spiega la deviazione immunitaria che è inversa proporzione tra immunità umorale e cellulo mediata. La eterogeneità delle T cellule spiega lo sviluppo della malattia allergica dovuta alla iperproduzione di citochine Th-2 (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13) da parte di cellule CD4+ Th2 allergene specifiche.

La risposta Th2 è una risposta inappropriata e dannosa ad antigeni ambientali e dà luogo alle fasi tardive flogistiche che sottintendono la patologia asmatica e rinitica allergica.

Farmacoterapia

Molte preparazioni farmacologiche sono disponibili per il trattamento dei pazienti affetti da rinite allergica. Si distinguono le terapie sintomatiche da quelle etiologiche.

Diversi fattori vanno presi in considerazione nella scelta della terapia appropriata e, non ultima necessità, va tenuta presente anche la accettazione del paziente.

Antistaminici H1

Gli antistaminici sono tutt'ora considerati la terapia principale per i pazienti con rinite allergica. Essi riducono i sintomi (starnuti, prurito, rinorrea) ma non hanno effetto sulla congestione nasale.

Le linee guida ARIA indicano che gli antistaminici orali trovano indicazione nel trattamento della rinite lieve intermittente e persistente e nella

rinite severa intermittente: non sono indicati in quella severa persistente nella quale trovano indicazione i corticosteroidi per via intranasale.

Nuovi antistaminici sono allo studio quali la fexofenadina anche in paragone alla cetirizina e loratadina ed agli effetti sul sistema nervoso centrale.

Molti antistaminici producono sedazione, secchezza delle fauci, vertigini e riducono la qualità di vita ma in genere gli antistaminici di seconda generazione costituiscono il trattamento preferito rispetto a quelli di prima generazione^(28,29,30,31,32,33).

Corticosteroidi per via intranasale

Sono bene accetti poiché costituiscono la terapia più efficace della rinite allergica, alleviando sintomi quali starnuti, rinorrea, prurito e ostruzione nasale; essi hanno inoltre un effetto protettivo nella rinite allergica maggiore degli antistaminici, degli antagonisti di recettore dei leucotrieni o della loro combinazione.

I corticosteroidi intranasali sono raccomandati dall'ARIA in tutti gli stadi della rinite allergica, dalla forma lieve a quella moderata, dalla intermittente alla persistente dove sono considerati i farmaci di prima scelta.

Recenti studi indicano che le varie formulazioni di corticosteroidi intranasali sono efficaci, sicure e migliorano la qualità di vita nei pazienti con rinite allergica: la differenza maggiore tra i vari prodotti è basata sulla preferenza del singolo paziente delle proprietà gustative, olfattive e volumetriche dello spray.

La preferenza per la terapia con spray intranasale è stata dimostrata in numerosi studi. I medici di circa 500 pazienti trattati con triamcinolone o fluticasone o mometasone per sei mesi hanno riferito che la prescrizione si era adeguata alle preferenze sensoriali degli spray nasali e che la totalità dei pazienti chiedeva spray privi di retrogusto o di odore. Tuttavia solo la metà dei medici aveva chiesto ai pazienti le loro preferenze alla prima prescrizione ma quasi tutti erano stati indirizzati dai pazienti alla scelta delle successive prescrizioni⁽³⁵⁾.

Tutt'ora è scarsa preoccupazione del medico di interessarsi ai caratteri organolettici degli spray intranasali così che spesso il paziente devia dalla prescrizione originale.

In un altro gruppo di 95 pazienti è stato indagato il diverso gradimento di spray nasali a base di triamcinolone, fluticasone o mometasone: ricerca, randomizzata e a doppio cieco, si basò su undici

parametri obiettivi sensoriali e si concluse con la preferenza al triamcinolone per il maggiore confort durante la somministrazione, minore irritazione della mucosa nasale, minore residuo odoroso.

Sono state anche indagate e comparate le caratteristiche sensoriali dello spray acquoso a base di budesonide e quello a base di fluticasone in pazienti con sintomi da lievi a moderati di rinite allergica. In particolare si pose attenzione alla sensazione di arrivo dello spray nasale in orofaringe: esso fu avvertito con minore frequenza nel caso dello spray a base di budesonide che fu pertanto preferito al fluticasone con proporzione 3:2⁽³⁴⁾.

Poiché il presupposto degli spray nasali è che sono efficaci solo se usati alle dosi appropriate, la somministrazione monodose è quella ottimale quando la compliance è importante^(35,26,37,38,39,40,41,42,43).

Antistaminici per via intranasale

Essi sono risultati efficaci nel trattamento della rinite allergica; controllano molti sintomi compresi starnutazione, rinorrea e prurito nasale. Sono inoltre efficaci in combinazione con corticosteroidi intranasali nel trattamento di pazienti con rinite allergica grave^(44,45).

Gli antistaminici possono essere proposti come prima linea di difesa e dimostrano una efficacia maggiore degli antistaminici orali sulla congestione nasale.

In accordo con la linee guida ARIA, gli antistaminici intranasali sono una opzione di trattamento nei pazienti lieve rinite intermittente e persistente e rinite moderata-grave intermittente. Sono raccomandati solo nelle riniti gravi persistenti se i sintomi persistono dopo la terapia di prima scelta, i corticosteroidi intranasali.

Terapia con antileucotrieni

I leucotrieni sono i più potenti costrittori della muscolatura liscia bronchiale ed includono il leucotriene C4, il D4 ed E4. Inoltre il leucotriene D4 produce un significativo aumento nel flusso ematico nasale e nelle resistenze nasali al flusso aereo con una potenza di azione notevolmente superiore all'istamina (più di 300 volte)⁽⁴⁶⁾.

Numerose indagini sono state rivolte a studiare la efficacia comparata degli antileucotrieni ed antistaminici nel trattamento della rinite allergica.

E' stato così evidenziato che montelukast induce un miglioramento sintomatologico del

12.3% sui sintomi della rinite allergica mentre la loratadina arriva al 15.6% contro l'8% del placebo. Il montelukast induce una diminuzione degli eosinofili periferici del 16%, mentre ciò non si verifica con la loratadina.

Il significato della riduzione degli eosinofili circolanti rimane da chiarire poiché l'anti-IL-5 è più efficace nel ridurre la eosinofilia periferica, benché ciò si traduca in uno scarso beneficio clinico.

La associazione di montelukast con antistaminici è stata indagata nei confronti degli steroidi intranasali (budesonide) nel trattamento della rinite allergica. Le rilevazioni sono state obiettive tramite rinomanometria posteriore e rinometria acustica, con rilevazioni quotidiane anche in confronto a placebo. Ambedue i trattamenti sono risultati efficaci nel migliorare l'ostruzione nasale.

Ulteriori studi sono tuttavia necessari per verificare i risultati a lungo termine del trattamento con leucotrieni siano migliori di quelli delle terapie alternative.

Immunoterapia

L'immunoterapia allergene-specifica nel trattamento della rinite allergica ha una efficacia ormai ben documentata che si manifesta con una rilevante e significativa riduzione dei punteggi sintomatologici e della richiesta farmacologia, rilevate sulla base di studi randomizzati, a doppio cieco, rapportati a placebo.

Tale terapia dovrebbe essere presa in considerazione per i pazienti che presentano IgE nei confronti di allergeni clinicamente importanti; la decisione di iniziare l'immunoterapia iposensibilizzante specifica (TIS) deriva dal grado al quale possono essere ridotti i sintomi e dal risparmio di farmaci, con le relative reazioni indesiderate, viceversa necessari per controllare la sintomatologia.

I pazienti che desiderano evitare o ridurre gli effetti indesiderati a lungo termine dei farmaci sono buoni candidati alla TIS.

L'efficacia del TIS è stata valutata in studi su riniti allergiche stagionali. I risultati clinici indicano che nell'arco di due anni di trattamento attivo si verifica un miglioramento del 49% nel diario sintomatologico ed una riduzione dell'80% nella richiesta di farmaci, in contrasto con il 15% e 18% rispettivamente nel gruppo placebo; tali risultati hanno una significatività statistica e clinica rilevante.

Qualora si paragoni la efficacia clinica del TIS contro pollini con la terapia a base di corticosteroidi

interanasali e con gruppo placebo, non si registra differenza, partendo due mesi prima della stagione di massima impollinazione, tra i due gruppi nelle prime quattro settimane di trattamento; nelle due settimane successive i punteggi sintomatologici (statisticamente rilevanti) erano del 40% minori nel gruppo trattato con steroidi intranasali. I valori di picco di flusso respiratorio nel gruppo TIS rimanevano invariati al contrario che nel gruppo trattato con steroidi intranasali che mostrava una significativa riduzione di flusso ($P=.01$).

Nessuna differenza veniva registrata nel consumo di farmaci per alleviare sintomi nasali o bronchiali; inoltre la iperreattività bronchiale nei pazienti trattati con steroidi intranasali aumentava significativamente così come la eosinofilia ematica mentre ciò non si verificava nel gruppo trattato con immunoterapia.

Gli studi dimostrano con evidenza l'effetto sistemico dell'immunoterapia in contrasto con l'effetto locale della terapia con steroidi intranasali. Essi inoltre evidenziano l'importanza potenziale della immunoterapia nel trattare le disfunzioni alla base della malattia allergica, al contrario che con terapia locale steroidea^(47,48,49,50).

L'impiego della immunoterapia per la rinite allergica ha il vantaggio di ridurre i sintomi in grado significativo, ridurre la necessità di farmaci e così di poter potenzialmente interferire nel corso naturale della malattia, di riuscire a prevenire la progressione della patologia a livelli più gravi.

Benché i farmaci siano molto efficaci e di solito ben tollerati, essi rappresentano solo un trattamento sintomatico e temporaneo, mentre la immunoterapia specifica è l'unico trattamento capace di alterare il corso della malattia e di continuare a controllare la reattività allergenica anche dopo il termine della terapia.

Bibliografia

- 1) US Dept of Health and Human Services. AHRQ, Pub No 02-E023, May 2002.
- 2) Sibbald B. *Epidemiology of allergic rhinitis*. In: ML B, ed. *Epidemiology of Clinical Allergy. Monographs in Allergy*. Basel, Switzerland: Karger; 1993: 61-69.
- 3) Aberg N, Sundell J, Eriksson B, Hesselmar B, Aberg B. *Prevalence of allergic disease in schoolchildren in relation to family history, upper respiratory tract infections, and residential characteristics*. *Allergy*. 1996; 51: 232-237.
- 4) Sibbald B, Rink E, D'Souza M. *Is the prevalence of atopy increasing?* *Br J Gen Pract*. 1990; 40: 338-340.
- 5) Ceuppens J. *Western lifestyle, local defenses and the rising incidence of allergic rhinitis*. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 2000; 54: 391-395.
- 6) Strachan DP. *Hay fever, hygiene, and household size*. *BMJ*. 1989; 299: 1259-1260.
- 7) Liu AH, Murphy JR. *Hygiene hypothesis: fact or fiction?* *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111: 471-478.
- 8) Meltzer EO, Nathan RA, Selner JC, Storms W. *Quality of life and rhinitic symptoms: results of a nationwide survey with the SF-36 and RQLQ questionnaires*. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 99: S815-S819.
- 9) Juniper EF. *Quality of life in adults and children with asthma and rhinitis*. *Allergy*. 1997; 52: 971-977.
- 10) Casale TB, Lazarus SC. *Immunology of asthma and rhinitis: pathogenic factors and therapeutic options*. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 1778-1787.
- 11) Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, et al. *Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology*. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998; 81(5 Pt 2): 478-518.
- 12) Hurwitz EL, Morgenstern H. *Cross-sectional associations of asthma, hay fever, and other allergies with major depression and low-back pain among adults aged 20-39 years in the United States*. *Am J Epidemiol*. 1999; 150: 1107-1116.
- 13) Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. *Allergic rhinitis and its impact on asthma*. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108(5 suppl): S147-S334.
- 14) Sibbald B, Rink E. *Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history*. *Thorax*. 1991; 46: 895-901.
- 15) Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. *Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey*. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104: 301-304.
- 16) Lundback B. *Epidemiology of rhinitis and asthma*. *Clin Exp Allergy*. 1998; 2: 3-10.
- 17) National Heart, Lung, & Blood Institute. *Expert Panel Report 2, Guidelines for the diagnosis and management of asthma*. Bethesda, Md: National Institutes of Health; 1997: Pub No 97-4051.
- 18) Samolinski B, Szczesnowicz-Dabrowska P. *Relationship between inflammation of upper and lower respiratory airways*. *Otolaryngol Pol*. 2002; 56: 49-55.
- 19) Simon RA. *The allergy-asthma connection*. *Allergy Asthma Proc*. 2002; 23: 219-222.
- 20) Fireman P. *Rhinitis and asthma connection: management of coexisting upper airway allergic diseases and asthma*. *Allergy Asthma Proc*. 2000; 21: 45-54.
- 21) Gonzalez Diaz SN, Arias Cruz A. *Allergic rhinitis and asthma: two illnesses. The same disease?* *Rev Alerg Mex*. 2002; 49: 20-24.
- 22) Lack G. *Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders*. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108(1 suppl): S9-S15.
- 23) Dykewicz MS. *Rhinitis and sinusitis*. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111(2 suppl): S520-S529.
- 24) Mucha SM, Baroody FM. *Sinusitis update*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003; 3: 33-38.

- 25) Coste A. *ENT diseases associated with allergic rhinitis: a review of the literature*. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac. 2000;117:168-173.
- 26) Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, et al. *Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis*. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy. 2000; 55: 116-134.
- 27) Umetsu DT, DeKruyff RH. *Th1 and Th2 CD4+ cells in human allergic disease*. J Allergy Clin Immunol. 1997; 100: 1-6.
- 28) Day JH, Briscoe MP, Welsh A, et al. *Onset of action, efficacy, and safety of a single dose of fexofenadine hydrochloride for ragweed allergy using an environmental exposure unit*. Ann Allergy Asthma Immunol. 1997; 79: 533-540.
- 29) Day JH, Briscoe M, Widlitz MD. *Cetirizine, loratadine, or placebo in subjects with seasonal allergic rhinitis: effects after controlled ragweed pollen challenge in an environmental exposure unit*. J Allergy Clin Immunol. 1998; 101: 638-645.
- 30) Howarth PH, Stern MA, Roi L, et al. *Double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride (120 and 180 mg once daily) and cetirizine in seasonal allergic rhinitis*. J Allergy Clin Immunol. 1999; 104: 927-933.
- 31) Wilson AM, Haggart K, Sims EJ, et al. *Effects of fexofenadine and desloratadine on subjective and objective measures of nasal congestion in seasonal allergic rhinitis*. Clin Exp Allergy. 2002; 32: 1504-1509.
- 32) Kay GG, Berman B, Mockoviak SH, et al. *Initial and steady-state effects of diphenhydramine and loratadine on sedation, cognition, mood, and psychomotor performance*. Arch Intern Med. 1997; 157: 2350-2356.
- 33) Weiler JM, Bloomfield JR, Woodworth GG, et al. *Effects of fexofenadine, diphenhydramine, and alcohol on driving performance. A randomized, placebo-controlled trial in the Iowa driving simulator*. Ann Intern Med. 2000; 132: 354-363.
- 34) Casale TB, Blaiss MS, Gelfand E, et al. *First do no harm: managing antihistamine impairment in patients with allergic rhinitis*. J Allergy Clin Immunol. 2003; 111: 835-842.
- 35) Yanez A, Rodrigo GJ. *Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systemic review with meta-analysis*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002; 89: 479-484.
- 36) Nelson HS. *Advances in upper airway diseases and allergen immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol. 2003; 111: S793-S798.
- 37) Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. *Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials*. BMJ. 1998; 317: 1624-1629.
- 38) Stempel DA, Thomas M. *Treatment of allergic rhinitis: an evidence-based evaluation of nasal corticosteroids versus nonsedating antihistamines*. Am J Manag Care. 1998; 4: 89-96.
- 39) Kaliner MA. *Patient preferences and satisfaction with prescribed nasal steroids for allergic rhinitis*. Allergy Asthma Proc. 2001; 22(6 suppl): S11-S15.
- 40) Bachert C, EI-Akkad T. *Patient preferences and sensory comparisons of three intranasal corticosteroids for the treatment of allergic rhinitis*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002; 89: 292-297.
- 41) Shah SR, Miller C, Pethick N, O'Dowd L. *Patients with allergic rhinitis prefer budesonide aqueous nasal spray to fluticasone propionate nasal spray based on sensory attributes*. Program and s of the 58th Annual Meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; March 1-6, 2002; New York, NY. .
- 42) Ciprandi G, Canonica WG, Grosclaude M, Ostinelli J, Brazzola GG, Bousquet J. *Effects of budesonide and fluticasone propionate in a placebo-controlled study on symptoms and quality of life in seasonal allergic rhinitis*. Allergy. 2002; 57: 586-591.
- 43) Newson-Smith G, Powell M, Baehre M, Garnham SP, MacMahon MT. *A placebo controlled study comparing the efficacy of intranasal azelastine and beclomethasone in the treatment of seasonal allergic rhinitis*. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1997; 254: 236-241.
- 44) Ratner PH, Findlay SR, Hampel F Jr, van Bavel J, Widlitz MD, Freitag JJ. *A double-blind, controlled trial to assess the safety and efficacy of azelastine nasal spray in seasonal allergic rhinitis*. J Allergy Clin Immunol. 1994; 94: 818-825.
- 45) LaForce C, Dockhorn RJ, Prenner BM, et al. *Safety and efficacy of azelastine nasal spray (Astelin NS) for seasonal allergic rhinitis: a 4-week comparative multicenter trial*. Ann Allergy Asthma Immunol. 1996; 76: 181-188.
- 46) Philip G, Malmstrom K, Hampel FC Jr, et al. *Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring*. Clin Exp Allergy. 2002; 32: 1020-1028.
- 47) Wilson AM, Sims EJ, Orr LC, et al. *Effects of topical corticosteroid and combined mediator blockade on domiciliary and laboratory measurements of nasal function in seasonal allergic rhinitis*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2001; 87: 344-349.
- 48) Nathan RA. *Pharmacotherapy for allergic rhinitis: a critical review of leukotriene receptor antagonists compared with other treatments*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003; 90: 182-191.
- 49) Walker SM, Pajno GB, Torres Lima M, et al. *Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized controlled trial*. J Allergy Clin Immunol. 2001; 107: 87-93.
- 50) Rak S, Heinrich C, Jacobson L, et al. *A double-blind, comparative study of the effects of short pre-season specific immunotherapy and topical steroids in patients with allergic rhinoconjunctivitis and asthma*. J Allergy Clin Immunol. 2001; 108: 921-928.

Request reprints from:

Dott. CALOGERO GRILLO

Via Corsaro, 8

95030 S. Agata li Battiati (CT)

(Italy)