

La terapia della rinite allergica in età pediatrica: focus su rupatadina e budesonide

Review

Update on the therapy in children with allergic rhinitis: focus on rupatadine and budesonide

Cristiana Indolfi, Angela Klain, Giulio Dinardo, Elisabetta D'Addio, Chiara Lucia Bencivenga, Alessandra Perrotta, Fabio Decimo, Michele Miraglia del Giudice

Dipartimento della Donna del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

RIASSUNTO

Un progressivo incremento nell'incidenza di malattie allergiche si è osservato nelle ultime due decadi. La rinite allergica (RA) colpisce circa 400 milioni di persone nel mondo di cui circa l'80% prima dei 20 anni. In Italia si calcola che la RA è presente in circa il 15-20% della popolazione. La maggior parte di essi mostra un interessamento anche oculare (rino-congiuntiviti) quale espressione di una reazione infiammatoria locale di una malattia sistemica. Per tale motivo il trattamento di bambini affetti da RA include l'impiego di farmaci antistaminici e corticosteroidi endonasali. La rupatadina è un antistaminico di seconda generazione che ha dimostrato proprietà farmacologiche e farmacodinamiche adatte all'età pediatrica con una notevole efficacia nelle RA.

La budesonide è uno steroide inalatorio molto utilizzato in età pediatrica. Le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche rendono questo farmaco più efficace e meglio tollerato rispetto alla maggior parte degli altri corticosteroidi inalatori nel trattamento della RA. In conclusione il trattamento della RA nei bambini prevede l'utilizzo dei corticosteroidi endonasali farmaci molto efficaci e ben tollerati anche in età pediatrica. La budesonide, utilizzata per trattamenti prolungati nel tempo, non incide sull'altezza finale nell'età adulta e migliora anche la qualità di vita di questi pazienti.

PAROLE CHIAVE: rinite, allergia, bambini, rupatadina, budesonide

SUMMARY

A progressive increase in allergic diseases has been observed in the pediatric age in the last few decades. Allergic rhinitis (AR) affect about 400 million people worldwide and 80% have symptoms before the age of 20 years. In Italy, about 15-20% of people have been affected by AR. Many patients also have a conjunctivitis as an inflammatory reaction of a systemic disease. For this reason, the treatment of AR includes antihistamines and inhaled corticosteroids. Rupatadine is a second generation anti-allergic agent that has good efficacy in children, which is related to its favorable pharmacological and pharmacokinetics properties that provide a better balance between efficacy and safety compared to many newer inhaled corticosteroids. In conclusion, the treatment of AR in children does not differ substantially from adults and inhaled corticosteroids are effective and well-tolerated in both. Recent data has shown that inhaled budesonide has no adverse effects on childhood growth evaluated as final adult height and better quality of life.

KEY WORDS: rhinitis, allergy, children, rupatadine, budesonide

CORRISPONDENZA

Cristiana Indolfi

cristianaind@hotmail.com

Conflitto di interessi: Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo

Come citare questo articolo: Indolfi C, Klain A, Dinardo G, et al. La terapia della rinite allergica in età pediatrica: focus su rupatadina e budesonide. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2023;37(02):2-9. <https://doi.org/10.53151/2531-3916/2023-273>

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

INTRODUZIONE

Un progressivo incremento nell'incidenza di malattie allergiche si è osservato nelle ultime due decadi in età pediatrica. I motivi responsabili di tale incremento sono molteplici anche se sicuramente un ruolo determinante è da attribuirsi all'aumento di esposizione a inquinanti e allergeni¹. Una reazione allergica si divide classicamente in due fasi di cui una prima fase si verifica entro pochi minuti o addirittura secondi dall'esposizione all'allergene e pertanto viene classificata come reazione allergica immediata o reazione allergica di tipo I. In questa fase si verifica un legame tra l'antigene e gli anticorpi IgE presenti sui mastociti e sui basofili, con successiva degranulazione e rilascio di mediatori preformati quali istamina, proteasi, bradichinine, fattori chemiotattici, cisteinil-leucotrieni, citochine (interleuchina 3-5-6), GM-CSF, fattore attivante le piastrine (PAF), prostaglandine D2 e fattore di necrosi tumorale (TNF). Nello specifico della rinite allergica (RA), in questa prima fase il rilascio di tali mediatori determina sotto il profilo clinico prurito nasale, rinorrea e lacrimazione. A tale fase segue, dopo circa 8-12 ore, il verificarsi di una seconda fase, detta appunto tardiva, caratterizzata dall'attività dei mediatori rilasciati con conseguente stimolazione dell'espressione delle molecole di adesione sulle cellule endoteliali e conseguente migrazione nei tessuti di cellule infiammatorie (basofili, CD-4 T linfociti, eosinofili e monociti). Tale situazione determina ulteriore rilascio di mediatori infiammatori, edema locale e danno tissutale che sul piano clinico si traduce in

congestione e ostruzione nasale² (Fig. 1). All'aumento di incidenza di malattie allergiche consegue che anche i costi economici e il peso sociale delle malattie allergiche continuano ad aumentare. Pertanto è necessario un cambiamento nelle strategie di gestione della malattia, in accordo con lo sviluppo dei nuovi approcci tecnologici per la cura integrata. A tal proposito nel dicembre del 2018 si è tenuto un incontro a Parigi dedicato al trattamento delle malattie croniche. L'incontro è stato organizzato da MASK (*Mobile Airways Sentinel Network*)³ e POLLAR (*Impact of Air Pollution on Asthma and Rhinitis, EIT Health*)⁴, in collaborazione con operatori sanitari e organizzazioni di pazienti, nel contesto delle malattie respiratorie e allergiche.

RINITE ALLERGICA

Si tratta di una condizione clinica in verità poco frequente nei primi 2 anni di vita in rapporto alla considerazione che sono necessarie almeno due stagioni di esposizione ad allergeni ambientali per evidenziare il riscontro clinico di RA. È stato dimostrato da ripetute valutazioni su sangue delle IgE specifiche la progressiva sensibilizzazione che precede anche di anni l'inizio della sintomatologia clinica⁵. Dopo tale epoca di vita, tra i 3 e i 12 anni, si assiste a un incremento costante di circa il 2% per anno⁶. Infatti, attualmente si calcola che in Italia la RA è presente in circa il 15-20% della popolazione generale (variabile a seconda del metodo di rilevamento), con un picco di prevalenza negli

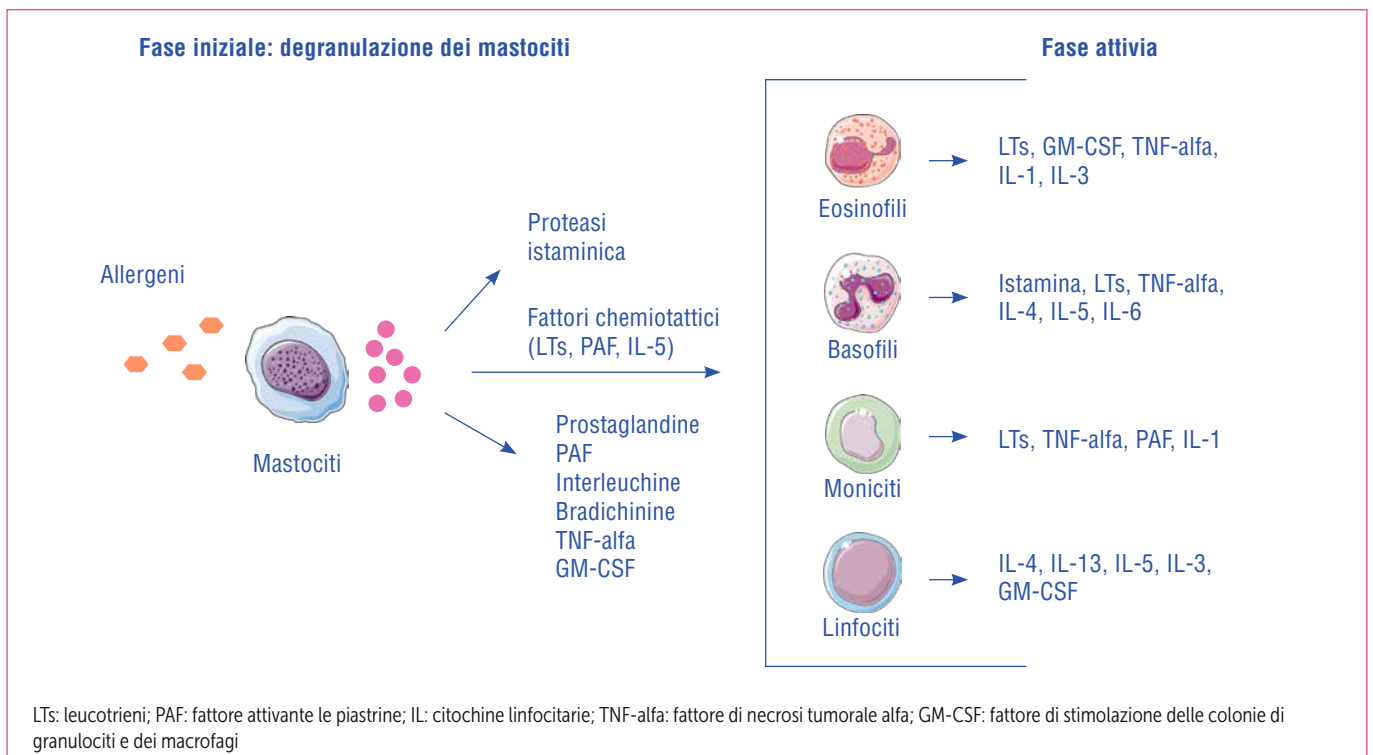


FIGURE 1. Rappresentazione schematica della reazione allergica (adattato da Mullol et al., 2008). *A schematic representation of the allergic reaction (adapted from Mullol et al., 2008).*

adolescenti e giovani adulti. Di essi circa l'80% presenta sintomi prima dei 20 anni, con una maggiore frequenza nei maschi rispetto alle femmine⁷. D'altra parte già nel 2006 il progetto ISAAC (*International study of asthma and allergies in childhood*) riportava una prevalenza di RA all'età di 6-7 anni di circa il 6-10% in Europa e il 7-16% in America Latina⁷. Il migliore predittore di RA rimane comunque la positività allergica familiare (padre o madre affetto da RA)⁸. La RA nei bambini si è dimostrata anche uno stretto predittore di asma negli adolescenti e a seguire in età adulta⁹. Questo risulta anche vero nei casi di rinite cronica perenne, anche se è più difficile stabilire una stretta relazione causale tra RA e asma rispetto alla rinite stagionale¹⁰. La maggior parte di essi mostrava un interessamento anche oculare (rino-congiuntiviti), rappresentando così l'espressione di una reazione infiammatoria locale di una malattia sistemica^{11,12}. Recenti lavori epidemiologici stimano che molto presto sarà affetto circa un terzo della popolazione generale. Inoltre, è anche da sottolineare che la situazione geografica italiana consente, con i suoi 7.550 km di coste, la presenza di numerose specie polliniche con distribuzioni preferenziali: betulacee e ambrosia al nord, cupressacee al centro, parietaria e olivo al centro-sud. Le graminacee e l'acaro della polvere sono ubiquitarie. Il maggior fattore di variazione epidemiologica è legato all'antropizzazione. È dimostrato che le patologie respiratorie tendono ad avere prevalenza più alta lungo le maggiori direttrici stradali e nei pressi delle zone ad alta industrializzazione^{13,14}.

L'asma riporta una prevalenza di circa il 10% e di essi il 10% affetti da asma grave secondo la classificazione ERS/ATS¹⁵. Esistono pochi dati di farmaco-economia, ma il carico sociale è comunque considerato elevato^{16,17}. Peraltro, una quota rilevante di pazienti con RA non risulta controllato, si autogestisce, non si rivolge al medico curante e fa largo uso di medicine complementari/alternative^{18,19}. L'aderenza alla terapia farmacologica è fondamentale per il controllo dei sintomi e per prevenire lo sviluppo di forme severe di malattia, che, come evidenziato in letteratura, possono associarsi all'insorgenza di asma precoce²⁰.

L'evidenza dell'interessamento anche oculare impone l'impiego di molecole con un'efficace attività antistaminica associata anche a un'attività antinfiammatoria capace di agire sul substrato infiammatorio responsabile della persistenza e della progressione della malattia²⁰. Per tale motivo il trattamento di bambini affetti da rino-congiuntivite allergica include l'impiego di farmaci antistaminici e corticosteroidi endonasali. Questi ultimi, se iniziati prima del periodo stagionale, circa 3 settimane prima, nei bambini con RA indotta da pollini hanno dimostrato di ridurre la sintomatologia allergica²².

RUPATADINA

L'uso di antistaminici di prima generazione in questi pazienti pur essendo efficace presentava lo svantaggio, essendo a elevata liposolubilità, di attraversare la barriera emato-encefalica e di conseguenza essere associati nella maggior parte dei casi a sedazione, rallentamento psico-motorio e riduzione della performance scolastica e aumento dell'appetito. Per tale motivo attualmente gli antistaminici H1 di secon-

da generazione sono preferiti e rappresentano il trattamento di prima scelta nei bambini affetti da rino-congiuntiviti allergiche, lievi o moderate, stagionali o perenni. La rupatadina è un antistaminico di seconda generazione. L'importanza di tale molecola è ben espressa nella Figura 2 dove viene descritta la sua struttura costituita da 2 gruppi chimici: un gruppo piperidinico responsabile dell'attività antistaminica anti H1 e un gruppo lutidinico responsabile dell'attività anti-PAF (Fig. 2). È ben noto infatti come l'istamina e il PAF siano due mediatori della cascata allergica responsabili dell'attività pro-infiammatoria e cross-reagenti²³. L'attività anti-PAF della rupatadina è capace non solo di ridurre la permeabilità vascolare, responsabile di rinorrea e congestione nasale, ma anche di agire sull'attività chemiotattica responsabile della fase tardiva della risposta allergica attraverso un incremento della quota eosinofila. Per queste proprietà la rupatadina viene attualmente utilizzata nel trattamento a breve e a lungo termine delle allergie respiratorie. Uno studio ha anche dimostrato che la rupatadina si lega al 70% dei recettori H1 del polmone e a meno del 10% dei recettori del SNC²⁴. In vitro invece è stata dimostrata una potenza della rupatadina di circa 7 volte superiore alla levocetiriziana e di circa 29 volte rispetto alla fexifenadina nel legarsi ai recettori H1 rispetto ad altre molecole di pari classe². Diversi studi sia in vivo che in vitro hanno anche dimostrato l'attività anti-PAF della rupatadina concludendo per una potenza di 160 volte superiore alla loratadina nell'inibire l'aggregazione piastrinica PAF indotta e anche una maggiore inibizione del broncospasmo rispetto alla stessa loratadina^{2,25}. Uno studio di farmacocinetica condotto nel 2009 da Izquierdo et al. ha permesso di formulare il profilo farmacocinetico della rupatadina nelle diverse fasce di età pediatrica (2-5 e 6-11 anni), dimostrando che la farmacocinetica di tale farmaco dipende dal peso

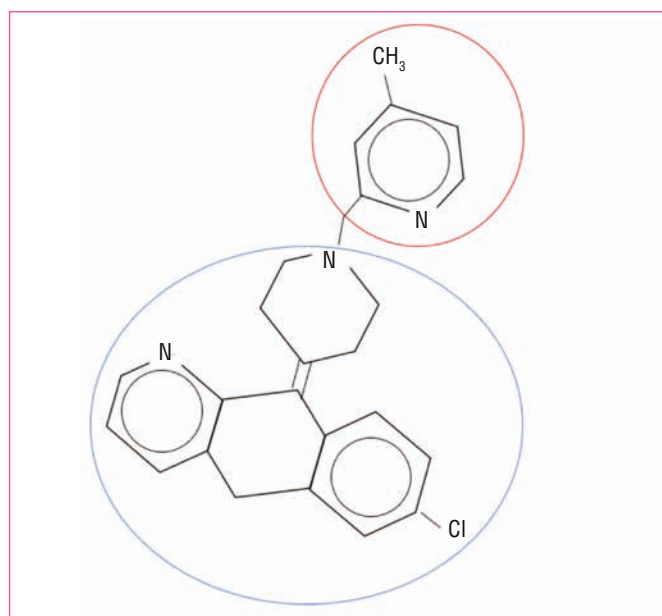


FIGURA 2. Struttura chimica della rupatadina fumarato. *Chemical structure of rupatadine fumarate.*

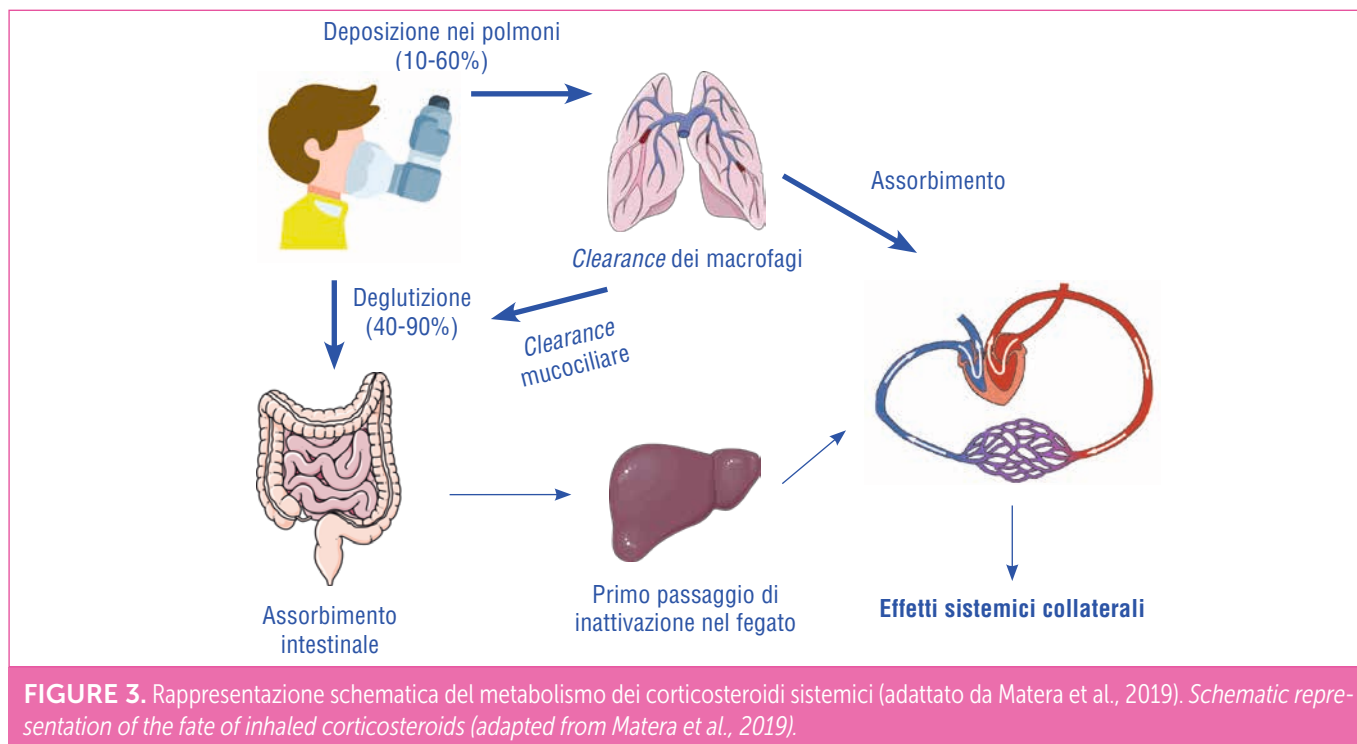
corporeo. La conclusione dello studio ha consentito di dichiarare che una dose di 2,5 mg deve essere utilizzata nei bambini di peso corporeo compreso tra 10 e 25 kg, mentre una dose di 5 mg può essere usata per i bambini di peso superiore²⁶. Uno studio osservazionale ha poi permesso l'approvazione nei bambini della nuova formulazione orale di 1 mg/ml⁵. Relativamente all'efficacia clinica della rupatadina nelle rino-congiuntiviti allergiche, una meta-analisi condotta su 2500 pazienti ne ha confermato l'evidenza²⁷. Tale evidenza è stata poi confermata in uno studio di fase 3 condotto su 360 pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni, affetti da RA persistente, che avrebbe dimostrato una superiorità dell'efficacia della rupatadina utilizzata in soluzione orale (1 mg/ml) rispetto al placebo con una riduzione del T4SS (*total nasal symptoms score*) a 4 ($p = 0,018$) e 6 ($p = 0,048$) settimane di trattamento²⁸. La formulazione orale della rupatadina ha anche mostrato un'incidenza veramente bassa di eventi avversi, con una percentuale di appena l'1,3% di casi in uno studio condotto su 626 pazienti²⁶. Da segnalare uno studio di Santamaria et al. condotto nel 2018 su bambini di età compresa tra 2 e 5 anni che avrebbe dimostrato la sicurezza della rupatadina e il miglioramento dei sintomi legati alla RA²⁹. Infine, uno studio multicentrico prospettico di fase 4 condotto su 360 bambini spagnoli avrebbe confermato l'efficacia del farmaco non solo sullo score dei sintomi nasali (TNSS) ($p < 0,001$ per ciascun sintomo) ma anche una riduzione in severità ($p < 0,0001$) e una migliore qualità di vita ($p < 0,001$) dopo 4 settimane di trattamento³⁰. Anche l'assorbimento della rupatadina risulta efficace per la presenza di diversi metaboliti attivi che non risultano alterati dalla presenza o meno di cibo, per cui il farmaco può essere assunto con o senza cibo. La via più importante di eliminazione è la bile³¹. Per valutare l'efficacia e il profilo di tollerabilità anche a lungo termine della rupatadina somministrata al dosaggio di 10 mg al giorno, Valero et al. hanno arruolato 324 pazienti (includendo anche adolescenti di età > 12 anni) affetti da RA persistente dimostrando la buona tollerabilità ed efficacia del farmaco anche in questa fascia di pazienti³². Inoltre, una ricerca condotta da Gonzalez-Nunez et al. in pazienti di età > 2 anni ha confermato che la rupatadina è ben tollerata in questi pazienti, con una percentuale bassa di eventi avversi del SNC o dell'apparato cardiovascolare³³.

BUDESONIDE

È già dagli anni '60 che ricercatori della *Swedish pharmaceutical company Bofors Nobel-Pharma* individuavano nuovi potenti corticosteroidi 17 α -acetati, tra cui la budesonide che dimostrò avere una potenza locale diverse volte superiore al beclometasone dipropionato. Infatti, già negli anni '70, la budesonide fu indicata come farmaco con primaria indicazione nel trattamento dell'asma. Non solo ma studi successivi hanno poi dimostrato che l'impiego anche protratto di tale farmaco mostrava solo pochi e transitori effetti collaterali sulla crescita a lungo-termine nei bambini trattati³⁴. Ancora negli anni '90 le innovazioni nella tecnologia inalatoria hanno migliorato l'efficacia nella somministrazione del farmaco, dimostrando non solo un deposito doppio polmonare del farmaco ma anche una minore variabilità con solo il 50% di diffusione sistemica rispetto alle meto-

diche precedenti. Recentemente è stato descritto come le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche della budesonide rendano questo farmaco migliore sotto il profilo dell'efficacia e della tollerabilità rispetto alla maggior parte degli altri corticosteroidi inalatori³⁵. Infatti, dopo l'assorbimento nelle vie aeree, una parte considerevole della budesonide può subire un processo reversibile di esterificazione nelle cellule. Questo processo (detto depot) favorisce la selettività del farmaco per il tratto respiratorio e l'efficacia del trattamento, anche in mono-somministrazione, in pazienti adulti e pediatrici. Inoltre, in rapporto all'inattivazione da primo passaggio epatico, la budesonide presenta una bassa biodisponibilità orale: solo il 10-13% della frazione inghiottita raggiunge la circolazione sistemica. La rapida biotrasformazione risponde all'esigenza di regolare il rapporto tra biodisponibilità topica e sistemica, così da migliorare il rapporto rischio-beneficio della terapia. La ridotta attività sistemica della budesonide si traduce in un più basso volume di distribuzione, un'inferiore emivita e una clearance plasmatica più rapida rispetto a fluticasone. La sua eliminazione è quindi più veloce e la sua attività sistemica minore, come mostrato dai dati di soppressione del cortisolo urinario ricavati da una metanalisi effettuata su 21 studi³⁶. Da tale metanalisi si evince che la budesonide esercita una soppressione del cortisolo urinario 4,3 volte inferiore a fluticasone ($p < 0,001$)³⁷. Grazie all'effetto depot, la budesonide ha una ritenzione tissutale maggiore di fluticasone e beclometasone dipropionato, grazie alla quale esercita un'azione prolungata sulle basse e sulle alte vie respiratorie. Nella mucosa nasale, a 6 ore dalla somministrazione, i livelli della budesonide risultano 14 volte maggiori rispetto a fluticasone ($p < 0,001$)³⁷.

I corticosteroidi inalatori differiscono molto a livello di solubilità in acqua. Un'elevata liposolubilità favorisce la penetrazione oltre la membrana cellulare; una buona idrosolubilità aumenta la dissoluzione nei fluidi bronchiali e la concentrazione dell'attivo all'interno della cellula. Nei corticosteroidi inalatori un'eccessiva lipofilia può essere svantaggiosa in quanto molecole altamente lipofile aumentano l'emivita del farmaco e conseguentemente il rischio di eventi avversi sistemici; inoltre, possono provocare una più durevole immunosoppressione locale, con potenziale aumento del rischio di infezioni respiratorie³⁷. Recenti studi hanno dimostrato che la budesonide è relativamente meno lipofila ma con una maggiore idrosolubilità, caratteristiche che si traducono in una più breve dissoluzione nei fluidi bronchiali umani in vitro rispetto agli altri corticosteroidi inalatori^{38,39}. Dopo l'assorbimento nei tessuti delle vie aeree, una frazione considerevole della budesonide va incontro a una reversibile esterificazione intracellulare, con produzione di acidi grassi altamente lipofili in una forma depot inattiva (budesonide 21-oleato)⁴⁰. Studi su ratti hanno dimostrato che circa il 70-80% della budesonide viene esterificata entro 20 minuti dalla somministrazione⁴¹. Come il livello intracellulare della budesonide libera cala nel tempo, i coniugati sono idrolizzati dalle lipasi con il conseguente rilascio di più farmaco attivo, capace di interagire con i recettori dei glucorticoidi. Pertanto il processo di esterificazione agisce come un meccanismo che prolunga il tempo di residenza della budesonide nelle vie aeree a livello intracellulare, prolunga la sua durata di azione e riduce il rischio di effetti sistemici³⁷.



Tale meccanismo spiega perché questo farmaco, pur con moderata lipofilità, presenta una più elevata efficacia locale rispetto ad altri corticosteroidi inalatori a maggiore lipofilità⁴². Sebbene sia stata dimostrata una più bassa capacità della budesonide di legarsi ai recettori dei glucocorticoidi, di converso presenta il vantaggio di una maggiore selettività verso tali recettori rispetto a quelli del progesterone, caratteristica diversa da altri corticosteroidi. Tali differenze di selettività sembrano essere inversamente proporzionali alla lipofilità e spiegare i minori effetti collaterali sistemici derivanti dall'uso della budesonide⁴³. Sebbene la nuova generazione di dispositivi inalatori è caratterizzata da una quantità di farmaco come deposito polmonare di circa il 40-60% rispetto alla dose nominale e quindi considerevolmente più alta rispetto al 10-15% dei precedenti dispositivi, ancora una significativa dose del farmaco deposita direttamente in orofaringe, nelle vie respiratorie centrali o negli alveoli in rapporto alla grandezza delle particelle e al tipo di dispositivo utilizzato⁴⁴ (Fig. 3). La maggior parte della dose orofaringea di solito è ingoiata e assorbita dall'intestino. La quantità di farmaco che sfugge all'inattivazione da parte della parete intestinale o del fegato diventa disponibile a livello sistemico (biodisponibilità orale). La maggior parte della dose che raggiunge i polmoni è poi assorbita nella circolazione sistemica attraverso i vasi polmonari e bronchiali (biodisponibilità polmonare). Pertanto, la concentrazione ematica di un corticosteroide inalatorio è funzione della somma delle frazioni orali e polmonari assorbite che sono sfuggite all'inattivazione epatica⁴⁵. È stato dimostrato che il metabolismo di questi farmaci a livello del fegato è elevato per fluticasone furoato e dipropionato, mometasone furoato e ciclesonide, mentre è basso per budesonide,

flunisolide e beclometasone dipropionato. Nei soggetti sani la biodisponibilità orale è l'1% per fluticasone e mometasone, mentre è l'11% per budesonide e del 41% per beclometasone dipropionato³⁸.

TRATTAMENTO

Esistono linee guida ben strutturate per il trattamento delle allergie nei bambini anche se alcuni problemi risultano ancora irrisolti, come il dosaggio e l'efficacia degli antistaminici, in questa popolazione di pazienti essendo nella maggior parte dei casi estrapolati da studi negli adulti. Nei bambini alcuni problemi etici quali la vulnerabilità, il consenso informato e anche la stessa natura eterogenea dell'età pediatrica spiegano la scarsità di *guidelines* pediatriche relative alla RA. Una delle linee guida più seguite in età adulta è l'ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) in cui la RA viene classificata come intermittente o persistente e la sua gravità sottoclassificata in lieve, moderata e severa⁴⁶. Secondo tali linee guida gli antistaminici sono raccomandati e approvati nel trattamento della RA sia stagionale che perenne, anche se pochi di essi hanno dimostrato efficacia e tollerabilità tra cui la rupatadina per le RA persistenti⁴⁷. Nelle ultime due decadi sono incrementate molto le conoscenze relativamente all'assorbimento e alla farmacocinetica degli antistaminici in età pediatrica, anche se ancora oggi non risulta ben studiato l'impatto legato alla loro farmacodinamica e al corretto dosaggio in rapporto alle diverse età. Infatti, i bambini non possono essere considerati dei piccoli adulti per le specifiche differenze sia fisiologiche che metaboliche. È stato infatti dimostrato nei bambini un diverso riempimento gastrico e una differente motilità intestinale. Non

TABELLA I. Raccomandazioni ARIA (*Allergic Rhinitis and its impact on Asthma*) - GRADE (*Grading of recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Recommendations of ARIA (*Allergic Rhinitis and its impact on Asthma*) - GRADE (*Grading of recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

	Raccomandazione GRADE	mHealth RWE (real-world)	Chamber studies
Gli antistaminici orali sono meno efficaci degli steroidi nasali, ma molti preferiscono i farmaci orali	Nessuna informazione chiara sulla preferenza	Nessuna informazione chiara sulla preferenza	
Gli anti H1 nasali sono meno efficaci degli steroidi intranasali		Nessuna informazione chiara sulla preferenza	
Gli antistaminici intranasali hanno efficacia in pochi minuti			
Gli steroidi nasali sono potenti			
L'insorgenza di azione degli steroidi nasali va da qualche ora a qualche giorno (ciclesonide risulta più veloce)			
L'associazione di steroide nasale e anti H1 orale non è più efficace dell'anti H1 orale			
L'associazione di anti H1-steroidi nasale è più efficace dello steroide nasale da solo	Sì nei moderati-gravi, con limitazioni dovute ai costi		
L'associazione di anti H1 + steroide nasale ha effetto in minuti			
Gli antileucotrieni sono meno efficaci degli steroidi nasali			

solo ma anche una immaturità enzimatica e l'incompleto sviluppo della funzione renale (immatura filtrazione glomerulare, secrezione e riassorbimento tubulare) contribuirebbero a un più veloce assorbimento. Anche la bassa concentrazione di proteine plasmatiche in associazione a una maggiore quantità di acqua potrebbero essere responsabili di una diversa distribuzione del farmaco nell'organismo con conseguente prolungata emivita e diverso meccanismo di eliminazione. Tutte queste considerazioni spiegano l'importanza della modifica del dosaggio dei farmaci nelle diverse età pediatriche^{47,48}. Di conseguenza nei trial clinici i risultati sull'efficacia degli antistaminici nei bambini devono essere considerati con cautela anche perché non sempre le informazioni ricevute riflettono l'esatta efficacia del farmaco soprattutto relativamente ai sintomi soggettivi, quali prurito nasale/oculare o ostruzione nasale con una tendenza alla sottostima dei reali effetti^{49,50}. Esiste una buona evidenza relativamente all'efficacia dei corticosteroidi intranasali nel trattamento della RA nei bambini. Non solo ma è stato anche dimostrato che tali farmaci risulterebbero più efficaci degli antistaminici H1 e antileucotrieni particolarmente per la congestione nasale, anche se per ottenere un'efficacia valida sono necessarie diverse ore o giorni. Un uso corretto degli spray con corticosteroidi intranasali riduce anche eventi avversi come irritazione nasale, sensazione di bruciore ed epistassi, oltre a non danneggiare la mucosa nasale anche in caso di trattamenti prolungati nel tempo. Uno studio, randomizzato e multicentrico, condotto su 202 pazienti affetti RA perenne, di età compresa tra 6 e 16 anni, ha dimostrato l'efficacia della budesonide somministrata come spray nasale *versus* placebo. L'efficacia della budesonide era dimostrata dal miglioramento non solo del PNIF (*Peak Nasal Inspiratory Flow*), ma anche dei sintomi nasali rispetto al placebo. Non solo ma l'effetto an-

tiinflammatorio della budesonide era anche dimostrato da una ridotta conta di eosinofili nel naso⁵¹⁻⁵⁵.

L'algoritmo di trattamento proposto per la scelta dei farmaci da usare nella RA è ancora un approccio *stepwise*, secondo quanto raccomandato dalla valutazione GRADE, dagli studi in *real-life* e dai risultati ottenuti con le *challenge chambers* (Tab. I).

L'approccio proposto conferma essenzialmente la validità della maggior parte delle raccomandazioni ARIA-GRADE per la RA, lascia spazio alle raccomandazioni condizionali, da confermarsi negli studi in *real-life* e suggerisce alcuni nuovi aspetti:

L'efficacia di antistaminici orali + corticosteroidi nasali non sembra maggiore di quella degli steroidi nasali da soli. L'associazione di steroide + antistaminico nasale è superiore a quella di steroide nasale da solo. Gli antistaminici intranasali hanno rapida efficacia. I costi più alti dell'associazione antistaminico + steroide intranasale sono giustificabili se i sintomi non possono essere controllati altrimenti. In generale, le linee guida GRADE ARIA sono in accordo su alcuni punti di rilievo (Box 1).

CONCLUSIONE

Ancora oggi solo pochi studi clinici hanno valutato l'efficacia clinica e la tollerabilità degli antistaminici nel trattamento della RA nella popolazione pediatrica. Di conseguenza per la maggior parte degli antistaminici, compresi gli ultimi in commercio, esistono solo studi di sicurezza, mentre di solito l'efficacia del farmaco è estrapolata da studi sugli adulti o adolescenti. Solo per la rupatadina in uno studio *double-blind*, randomizzato vs placebo su popolazione pediatrica di

BOX 1. Raccomandazioni per la terapia farmacologica della rinite allergica.

- Gli antistaminici orali o nasali sono meno efficaci degli steroidi nasali nel controllo dei sintomi. Tuttavia, alcuni pazienti con disturbo lieve/moderato preferiscono i farmaci orali a quelli intranasali.
- Il confronto tra antistaminici orali e nasali rimane incerto tra le linee guida. Non ci sono al momento raccomandazioni chiare.
- Nei pazienti con RA grave gli steroidi nasali rimangono il trattamento di prima linea, anche se l'effetto è ritardato.
- L'associazione di antistaminico orale e steroide nasale non risulta più efficace dello steroide nasale da solo.
- L'associazione di FP e azelastina intranasale in device singolo è più efficace di ciascuna terapia singola, nei pazienti con RA grave o quando è richiesta una rapida riduzione dei sintomi.
- Tutti i farmaci raccomandati sono considerati sicuri al dosaggio raccomandato. Gli antistaminici di prima generazione sono sedativi, e non dovrebbero essere utilizzati, così come i vasocostrittori topici o sistemici per periodi superiori ai 10 giorni.
- Gli steroidi intramuscolo depot sono controindicati.

età 2-11 anni, è stata confermata l'efficacia del farmaco utilizzando le attuali linee guida previste per la RA. Gli stessi risultati sono stati ottenuti in 2 trial condotti su pazienti adulti e adolescenti di età > 12 anni. In definitiva, il trattamento della RA nei bambini non differisce molto da quella degli adulti: i corticosteroidi endonasali sono efficaci e ben tollerati in entrambi i gruppi. Recenti dati hanno dimostrato che la budesonide, anche se utilizzata per lunghissimo tempo nei bambini, non presenta effetti avversi sull'altezza finale dell'età adulta³⁴. Non solo, ma la riduzione della congestione nasale legata all'impiego dei corticosteroidi endonasali migliora anche la qualità di vita di questi pazienti oltre al sonno e all'intensità di affaticamento giornaliero⁵². In conclusione, gli antistaminici di seconda generazione sono efficaci su rinorrea, starnuti e prurito, alcuni di essi come la rupatadina possiedono attività antinfiammatoria e agiscono in parte anche sull'ostruzione. Al contrario, se sono maggiormente presenti ostruzione e congestione nasale è raccomandato l'uso del corticosteroide intranasale, come la budesonide che ha dimostrato rapidità d'azione e buona tollerabilità. Nei pazienti con RA grave i corticosteroidi intranasali rimangono il trattamento di prima linea; se la sintomatologia non è controllata è indicata l'associazione di corticosteroidi + antistaminico intranasale. Nei pazienti con RA stagionale le linee guida suggeriscono la combinazione steroide + antistaminico intranasale o steroide intranasale da solo; nei pazienti con RA perenne si raccomanda sia l'associazione antistaminico+steroidi nasale che lo steroide nasale da solo⁴⁶.

Bibliografia

- 1 Yang L, Fu J, Zhou Y. Research progress in atopic march. *Front Immunol* 2020;11:1907. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01907>
- 2 Mullol J, Bousquet J, Bachert C, et al. Rupatadine in allergic rhinitis and

chronic urticaria. *Allergy* 2008;63(Suppl 87):5-28. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01640x>

- 3 Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A, et al. MASK 2017: ARIA digitally-enabled, integrated, person-centred care for rhinitis and asthma multimorbidity using real-world-evidence. *Clin Transl Allergy*. 2018;8:45. <https://doi.org/10.1186/s13601-018-0227-6>
- 4 Bousquet J, Anto JM, Annesi-Maesano I, et al. POLLAR: Impact of air POLLution on Asthma and Rhinitis; a European Institute of Innovation and Technology Health (EIT Health) project. *Clin Transl Allergy*. 2018;8:36. <https://doi.org/10.1186/s13601-018-0221-z>.
- 5 Scadding GK, Smith PK, Blaiss M, et al. Allergic rhinitis in childhood and the New EUFOREA algorithm. *Front Allergy* 2021;2:706589. <https://doi.org/10.3389/falgy.2021.706589>
- 6 Grabenhenrich LB, Keil T, Reich A, et al. Prediction and prevention of allergic rhinitis: a birth cohort study of 20 years. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:932-940. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.03.040>
- 7 Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69283-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69283-0)
- 8 Hatzler L, Panetta V, Illi S, et al. Parental hay fever reinforces IgE to pollen as pre-clinical biomarker of hay fever in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:366-373. <https://doi.org/10.1111/pai.12248-0>
- 9 Kulig M, Tacke U, Forster J, et al. Serum IgE levels during the first 6 years of life. *J Pediatr* 1999;134:453-458. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(99\)70203-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70203-9)
- 10 Wahn U, Keil T, Grabenhenrich L. The development of allergic rhinitis in childhood. In: Sampson HA, Wahn U, eds. *Allergy, Immunity and Tolerance in Early Childhood*. Academic Press 2016, pp. 103-111. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-420226-9.00007-3>
- 11 Feng CH, Miller MD, Simon RA. The united allergic airway: connections between allergic rhinitis, asthma and chronic sinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26:187-190. <https://doi.org/10.2500/arja.2012.26.3762>
- 12 Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1 antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1139-1150.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.09.005>
- 13 Baldacci S, Maio S, Cerrai S, et al. HEALS Study. Allergy and asthma: Effects of the exposure to particulate matter and biological allergens. *Respir Med* 2015;109:1089-1104. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.05.017>
- 14 Nuvolone D, Della Maggiore R, Maio S, et al. Geographical information system and environmental epidemiology: a cross-sectional spatial analysis of the effects of traffic-related air pollution on population respiratory health. *Environ Health* 2011;10:12. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-10-12>
- 15 Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-373. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>
- 16 Maio S, AGAVE group RItA. The Italian severe/uncontrolled asthma registry. *Allergy* 2018;73:683-695. <https://doi.org/10.1111/all.13342>
- 17 Heffler E, Blasi F, Latorre M, et al. SANI Network. The Severe Asthma Network in Italy: Findings and Perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1462-1468. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.10.016>
- 18 Faustini A, Stafoggia M, Berti G, et al.; EpiAir Collaborative Group. The relationship between ambient particulate matter and respiratory mortality: a multi-city study in Italy. *Eur Respir J* 2011;38:538-547. <https://doi.org/10.1183/09031936.00093710>
- 19 Lombardi C, Savi E, Costantino MT, et al. Italian Allergic Respiratory Diseases Task Force Appropriateness in allergic respiratory diseases health care in

- Italy: definitions and organizational aspects. *Clin Mol Allergy* 2016;14(5). <https://doi.org/10.1186/s12948-016-0042-3>
- 20 Testa D, Di Bari M, Nunziata M, et al. Allergic rhinitis and asthma assessment of risk factors in pediatric patients: a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020;129:109759. doi:10.1016/j.ijport.2019.109759
- 21 Baroody FM, Naclerio RM. Antiallergic effects of H1-receptor antagonists. *Allergy* 2000;55(Suppl 64):17-27 <https://doi.org/10.1347/j.1398-9995.2000.00803x>
- 22 Haruna T, Kariya S, Higaki T, et al. Determining an Appropriate Time to Start Prophylactic Treatment with Intranasal Corticosteroids in Japanese Cedar Pollinosis. *Med Sci (Basel)* 2019;7:11. doi:10.3390/medsci7010011
- 23 Akagi M, Kanoh R, Fukuishi N, et al. Contribution of platelet activating factor (PAF) in histamine-induced model of nasal allergy in rats. *Aerugi* 1995;44:114-121.
- 24 Barrón S, Ramis I, Garcia Rafanel J, et al. Inhibitory activity of rupatadine on pro-inflammatory cytokine production, relationship with binding affinity. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2005;27(Suppl 2):161.
- 25 Merlos M, Giral M, Balsa D, et al. Rupatadine, a new potent, orally active dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF). *J Pharmacol Exp Ther* 1997;280:114-121.
- 26 Izquierdo I, Cranswick N, Mc Creanor J, et al. Rupatadine in children aged 6-11 years with allergic rhinitis: a proof of concept evaluation by a 4 weeks treatment follow-up study. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20 (Suppl 20):2
- 27 Compalati E, Canonica GW. Efficacy and safety of rupatadine for allergic rhino-conjunctivitis systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled studies with meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2013;29:1539-1551 <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.822855>
- 28 Potter P, Maspero J, Vermuelen J, et al. Rupatadine oral solution in children with persistent allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:144-150. <https://doi.org/10.1111/pai.12036>
- 29 Santamaria E, Izquierdo I, Valle M, et al. Rupatadine oral solution for 2-5 years-old children with allergic rhinitis: a safety, open-label, prospective study. *J Asthma Allergy* 2018;11:225-231. <https://doi.org/10.2147/JAAS164632>
- 30 Valero A, Izquierdo I, Giral J, et al. Rupatadine improves nasal symptoms, quality of life (ESPRINT-15) and severity in a subanalysis of a cohort of spanish allergic rhinitis patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:229-235.
- 31 Muñoz-Cano RM, Casas-Saucedo R, Valero Santiago A, et al. Platelet-Activating Factor (PAF) in allergic rhinitis: clinical and therapeutic implications. *J Clin Med* 2019;8:1338. <https://doi.org/10.3390/jcm8091338>
- 32 Valero A, de la Torre F, Castillo JA, et al. Safety of rupatadine administered over a period of 1 year in the treatment of persistent allergic rhinitis: a multicentre, open-label study in Spain. *Drug Saf* 2009;32:33-42. <https://doi.org/10.2165/00002018-200932010-00003>
- 33 González-Núñez V, Bachert C, Mullol J, et al. Rupatadine: global safety evaluation in allergic rhinitis and urticaria. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15:1439-1448. <https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1221399>
- 34 Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1064-1069. <https://doi.org/10.1056/NEJM200010123431502>
- 35 Tashkin DP, Lipworth B, Brattsand R. Benefit: risk profile of budesonide in obstructive airways disease. *Drugs* 2019;79:1757-1775. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01198-7>
- 36 Donnelly R. Clinical pharmacokinetics of inhaled budesonide. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:427-440. <https://doi.org/10.2165/00003088-200140060-00004>
- 37 Brattsand R, Miller-Larsson A. The role of intracellular esterification in budesonide once-daily dosing and airway selectivity. *Clin Ther* 2003;25(Suppl C):C28-41. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(03\)80304-1](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(03)80304-1)
- 38 Daley-Yates PT. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:372-380. <https://doi.org/10.1111/bcp.12637>
- 39 Edsbaker S, Wollmer P, Selroos O, et al. Do airway clearance mechanisms influence the local and systemic effects of inhaled corticosteroids? *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:247-258. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2007.08.005>
- 40 Van Den Brink KIM, Boorsma M, Jeske Staal-van den Brekel A, et al. Evidence of the in vivo esterification of budesonide in human airways. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:27-35. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03164.x>
- 41 Jendbro M, Johansson CJ, Strandberg P, et al. Pharmacokinetics of budesonide and its major ester metabolite after inhalation and intravenous administration of budesonide in the rat. *Drug Metab Dispos* 2001;29:769-776.
- 42 Hochhaus G. New developments in corticosteroids. *Ann ATS*. 2004;1:269-274. <https://doi.org/10.1513/pats.200402-007MS>
- 43 Issar M, Sahasranaman S, Buchwald P, et al. Differences in the glucocorticoid to progesterone receptor selectivity of inhaled glucocorticoids. *Eur Respir J* 2006;27:511-516. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00060005>
- 44 Matera MG, Rinaldi B, Calzetta L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids for asthma treatment. *Pulm Pharmacol Ther* 2019;58:101828. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2019.101828>
- 45 Rossi CA, Cerasoli F, Cazzola M, et al. Safety and inhaled corticosteroids: room for improvement. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20:23-35. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2005.10.008>
- 46 Passalacqua G, Cecchi L, Canonica GW, et al., Bousquet per conto del Gruppo ARIA-ITALIA* J. ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) 2019. Percorsi di cura per la rinite allergica – ITALIA. *Recenti Prog Med* 2021;112:516-528. doi 10.1701/3638.36187
- 47 Mullol J. Positioning of antihistamines in the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines. *Clin Exp Allergy Rev* 2012;12:17-26. <https://doi.org/10.1111/j.1472-9733.2011.01158.x>
- 48 Tomasi PA, Egger GF, Pallidis C, et al. Enabling development of paediatric medicines in Europe: 10 years of the EU paediatric regulation. *Paediatr Drugs* 2017;19:505-513. <https://doi.org/10.1007/s40272-017-0261-1>
- 49 Chen ST, Lu KH, Sun HL, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing montelukast and cetirizine for treating perennial allergic rhinitis in children aged 2-6 yr. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:49-54. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2005.00351.x>
- 50 deBlic J, Wahn U, Billard E, et al. Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6-week randomized seasonal allergic rhinitis trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:267-275. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2005.00216.x>
- 51 Fokkens WJ, Cserhàti E, Lopes dos Santos JM, et al. Budesonide aqueous nasal spray is an effective treatment in children with perennial allergic rhinitis, with an onset of action within 12 hours. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:279-284. [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)61955-2](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)61955-2)
- 52 Craig TJ, Teets S, Lehman EB, et al. Nasal congestion secondary to allergic rhinitis as a cause of sleep disturbance and daytime fatigue and the response to topical nasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:633-637. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(98\)70171-x](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(98)70171-x)
- 53 Indolfi C, Dinardo G, Klain A, et al. Update sugli antistaminici in pediatria: focus sulla rupatadina. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2022;36:3-8. <https://doi.org/10.53151/2531-3916/2022-1>