

Raccomandazioni

1. La rinite allergica è un disturbo respiratorio cronico maggiore a causa di:

- elevata prevalenza
- impatto sulla qualità della vita
- impatto sul rendimento lavorativo e scolastico
- costo economico
- associazione con l'asma

2. La rinite allergica è associata con altre patologie come la sinusite e la congiuntivite

3. Insieme con gli altri fattori noti, la rinite allergica dovrebbe essere considerata come un fattore di rischio per l'asma.

4. La rinite allergica è stata riclassificata come:

- intermittente
- persistente

5. Per quanto riguarda la gravità, la rinite allergica è stata riclassificata come "lieve" o "moderata/severa" a seconda dell'intensità dei sintomi e degli effetti sulla qualità della vita.

6. Si raccomanda un approccio terapeutico "a gradini", che tenga conto del tipo e della severità del disturbo.

7. Il trattamento della rinite allergica dovrebbe associare:

- . allontanamento dell'allergene (quando possibile)
- . terapia farmacologica
- . immunoterapia

8. Dovrebbero essere ottimizzati i fattori ambientali e quelli sociali, per permettere ai pazienti rinitici di condurre una vita più normale possibile.

9. Nei pazienti con rinite allergica persistente dovrebbe essere accertata o esclusa l'esistenza di asma tramite: anamnesi, esame obiettivo e (se possibile e quando necessario) valutazione dell'ostruzione bronchiale e della sua reversibilità'.

10. Nei pazienti asmatici dovrebbe essere indagata l'esistenza di rinite tramite anamnesi ed esame obiettivo.

11. Una strategia combinata dovrebbe idealmente trattare i disturbi delle vie aeree superiori ed inferiori coesistenti rispettando le esigenze di efficacia e sicurezza.

INTRODUZIONE

La rinite allergica è definita, su base clinica, come un disturbo sintomatico del naso provocato da un'inflammatione IgE mediata che segue al contatto della mucosa nasale con l'allergene. I sintomi della rinite sono: rinorrea, prurito nasale, ostruzione, starnutazione. Tali sintomi sono reversibili spontaneamente od in seguito a terapia.

La rinite è classificata come "intermittente" o "persistente" e, in base alla severità dei sintomi, come "lieve" o "moderata-grave"

Tabella 1: Classificazione della rinite

| | |
|-----------------------------|---|
| INTERMITTENTE | Sintomi presenti - meno di 4 giorni alla settimana - o per meno di 4 settimane consecutive |
| PERSISTENTE | Sintomi presenti - Più di 4 giorni alla settimana -E per più di 4 settimane |
| LIEVE | Se non è presente alcuno dei seguenti: -Alterazioni del sonno -Limitazioni del tempo libero o attività sportiva -Limitazioni del rendimento scolastico o lavorativo -Sintomi molto fastidiosi |
| MODERATA - GRAVE | Se è presente almeno uno degli aspetti riportati sopra |

Fino ad oggi, la rinite allergica era definita, sulla base dell'esposizione all'allergene, come perenne, stagionale od occupazionale (1-3). La rinite perenne è principalmente causata da allergeni indoor (acari, muffe, scarafaggi, epiteli animali), mentre la rinite stagionale e' associata ad una grande varietà di allergeni outdoor, come ad esempio i pollini. Tuttavia, tale classificazione è risultata spesso insoddisfacente poiché

- in alcune zone geografiche pollini e muffe sono praticamente perenni (le graminacee in California o Florida, o la Parietaria nelle zone mediterranee) (4,5)
- i sintomi di rinite perenne possono non essere presenti per tutto l'arco dell'anno
- la maggior parte dei pazienti e' sensibilizzata a multipli allergeni e quindi può avere sintomi durante tutto l'anno (6). I pazienti con rinite perenne hanno spesso riacacerbazioni stagionali dovute ai pollini
- molti pazienti allergici a pollini sono anche allergici alle muffe e risulta quindi difficile definire con precisione la stagionalità (7)
- a causa dell'effetto priming (8) e della infiammazione minima persistente (9) mantenuti anche da concentrazioni basse

di allergeni, i sintomi possono comparire in modo non strettamente correlato alla stagione pollinica.

Per tutti questi motivi, viene proposta nel presente documento la nuova classificazione in rinite *intermittente* e *persistente*. Tuttavia, riferendosi ai risultati degli studi clinici verranno mantenuti i termini di *stagionale* e *perenne* che sono stati fino ad ora usati in letteratura.

La rinite allergica e' caratterizzata da ostruzione, rinorrea, starnutazione e prurito nasale con o senza scolo retronasale; si associano frequentemente anche sintomi oculari. In realtà, anche altre patologie possono causare lo stesso corteo sintomatologico: infezioni, squilibri ormonali, farmaci. Pertanto una diagnosi eziologica dettagliata e corretta è sempre la base irrinunciabile per la scelta della terapia.

La rinite allergica è un problema sanitario globale. E' frequentissima in tutto il mondo e la sua prevalenza varia dal 10 al 25% (1, 10-12). Questo valore è probabilmente sottostimato, in quanto molti pazienti non considerano la rinite come una malattia e non si rivolgono al medico (10). La prevalenza della rinite allergica nell'ultime decadi è in aumento (13, 14). Si ritiene che la rinite sia una delle prime 10 cause per cui i pazienti si rivolgono al medico di base (15).

Nonostante la rinite allergica non sia solitamente una malattia grave, essa influisce notevolmente sulla vita sociale, sulle prestazioni scolastiche e lavorative dei pazienti (16-20). Infine, i costi socioeconomici della rinite sono di importanza non trascurabile (21).

Nella valutazione dell'impatto socioeconomico della rinite, va tenuta in considerazione la possibile associazione con altri disturbi come asma, sinusite, otite media, poliposi nasale, infezioni del tratto respiratorio inferiore e persino malocclusione dentale (22).

L'asma e la rinite sono frequentemente associate e ciò suggerisce il concetto di *one airway one disease* (23): rinite ed asma sono collegate da caratteristiche epidemiologiche e fisiopatologiche, nonché da un approccio terapeutico condiviso (24-27). Anche se tale concetto non è attualmente accettato universalmente (28), recentemente è stato proposto il termine di *rinobronchite allergica* per definire il disturbo (29). Anche l'asma e la rinite non allergiche (30) sono associate tra di loro, ma in questo caso i meccanismi fisiopatologici sono poco conosciuti, se si eccettua il caso dell'asma indotta da aspirina (31). Infine, i costi socioeconomici dell'asma aumentano notevolmente nei pazienti con rinite concomitante (32). Pertanto, tutti i pazienti con rinite persistente dovrebbero essere studiati dal punto di vista dell'asma e viceversa. La strategia ottimale, in termini di efficacia e sicurezza, dovrebbe essere rivolta in maniera integrata a rinite ed asma contemporaneamente.

Le linee guida cliniche vengono sviluppate con approccio sistematico, al fine di fornire a medici e pazienti le migliori opzioni terapeutiche per specifiche malattie (33). Negli ultimi anni sono state prodotte moltissime linee guida (34) per le più svariate malattie, incluse l'asma (35, 36) e la rinite allergica (1-3, 37-40). Recentemente è stata sottolineata l'importanza delle linee guida basate sulla prova sperimentale come strumento per migliorare la qualità dell'assistenza. I medici sono sovraccaricati da un numero crescente di linee guida e per tale motivo esse dovrebbero essere quanto più possibile semplici da interpretare e applicare, poiché il loro fine ultimo è proprio quello della vasta disseminazione. Purtroppo, molte delle linee guida non sono validate e rimangono ostiche per il non specialista. La evidence-based medicine è un buon metodo per sviluppare linee guida semplici ed efficaci (41).

Negli ultimi anni si sono accumulate nuove conoscenze sui meccanismi fisiopatologici della rinite. Sulla base di tali conoscenze, le strategie terapeutiche sono state almeno in parte modificate e migliorate e sono stati studiati e sperimentati nuovi farmaci, sistemi di somministrazione e schemi posologici.

Il presente documento è inteso come uno "stato dell'arte" per specialisti e medici di medicina generale, con l'intento di:

- aggiornare la conoscenza sulla rinite allergica e del suo impatto sull'asma
- fornire una revisione ben documentata sui farmaci disponibili e sul loro ruolo nella terapia
- fornire una revisione ben documentata sulle strategie diagnostiche disponibili
- proporre un approccio "a gradini" per la gestione della malattia.

Il documento ARIA non è da intendersi come uno standard sanitario universale, bensì come una base di partenza per medici ed organizzazioni sanitarie sulla quale sviluppare strategie appropriate a ciascuna realtà locale.

1. CLASSIFICAZIONE

La rinite (o rinosinusite) viene classificata come riportato in **tabella 2**. La diagnosi differenziale è sintetizzata in **tabella 3**.

1.1 RINITE INFETTIVA

La rinosinusite acuta virale e' uno dei problemi sanitari più comuni ed infatti colpisce milioni di persone ogni anno (42). Si stima che lo 0.5-2% delle infezioni virali delle vie aeree superiori evolvano in infezione batterica. La rinosinusite cronica colpisce tra il 5 ed il 15% della popolazione civilizzata (43); tale prevalenza supera quella della maggior parte delle malattie croniche (44). Si distinguono quattro principali tipi clinici di rinite infettiva:

- acuta
- acuta ricorrente
- cronica
- esacerbazione acuta di rinite cronica.

Si è tentato, di volta in volta, di definire queste forme cliniche in base agli elementi fisiopatologici, microbiologici, radiologici oppure in base alla severità ed alla durata della sintomatologia (45-47). Quest'ultimo criterio è quello più largamente utilizzato nella pratica, anche se è ben noto che nella rinosinusite infettiva acuta la durata dei sintomi può variare da un solo giorno a quasi tre mesi (48-50).

I principali responsabili della rinite acuta virale sono i Rhinovirus e di virus influenzale e parainfluenzale, mentre gli agenti più comuni delle forme batteriche sono lo *Streptococcus pneumoniae* (20-35%) ed l'*Haemophilus influenzae* (6-26%)(51). Talvolta, anche la *Moraxella catharralis*, lo *Staphylococcus aureus* e alcuni batteri anaerobi possono essere agenti causali di rinite.

Gli stessi ceppi batterici sono importanti anche nella rinosinusite infettiva cronica, dove vengono frequentemente isolati dall'aspirato sinusale. Inoltre, essi possono anche causare esacerbazioni acute di forme croniche. In condizioni particolari, come la fibrosi cistica, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* sono importanti agenti patogeni. In realtà si possono individuare numerosi altri batteri, il cui ruolo preciso rimane però incerto (52). I miceti come *Aspergillus*, *Alternaria*, *Bipolaris* o *Curvularia*, stanno assumendo recentemente un'importanza sempre maggiore come patogeni (53-57). Sono stati descritti come agenti causali anche microrganismi come *Mycobacterium tuberculosis*, *Klebsiella rhinoscleromatis*, *Mycobacterium leprae* e Treponemi, così come protozoi (*Leishmania*) ed altri parassiti.

Anche le discinesie/anomalie ciliari, le immunodeficienze congenite o acquisite ed i traumi possono favorire l'insorgenza d'infezioni acute e croniche (58-60).

1.2 RINITE ALLERGICA

Viene classificata in *persistente* o *intermittente e lieve* o *moderata-grave* (**Tabella 1**).

Tabella 2: Classificazione della rinite

INFETTIVA

- Virale
- Batterica
- Da altri agenti

ALLERGICA

- Intermittente
- Persistente

OCCUPAZIONALE (Allergica e non)

- Intermittente
- Persistente

DA FARMACI

- Aspirina
- Altri farmaci

ORMONALE

ALTRE CAUSE

- NARES
- Da irritanti
- Da cibi
- Da causa emotiva
- Atrofica
- Riflusso gastroesofageo

IDIOPATICA

Tabella 3: Diagnostica differenziale

POLIPOSI

FATTORI MECCANICI

- Deviazione settale
- Ipertrofia adenoidea
- Corpi estranei
- Atresia coanale

TUMORI

- Benigni
- Maligni

GRANULOMATOSI

- Wegener
- Sarcoidosi
- Infettive
- Granuloma destruente della linea mediana

ANOMALIE CILIARI

RINOLIQUEURREA

1.3 RINITE OCCUPAZIONALE

La rinite occupazionale si sviluppa in risposta ad agenti aerodispersi presenti nell'ambiente lavorativo e può essere dovuta a reazione allergica o meccanismi non allergici di

persensibilità. La maggior parte degli agenti occupazionali sono irritanti. Tra le cause di rinite occupazionale vi sono gli animali di laboratorio (ratti, topi, cavie ecc.), i cereali, la polvere di legno (in particolare mogano e cedro rosso), il lattice e gli agenti chimici (anidridi acide, sali di platino, colle e solventi) (61).

1.4 RINITE DA FARMACI

Numerosi farmaci possono provocare rinite:

- aspirina e altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). L'intolleranza ad aspirina è caratterizzata da rinorrea, eosinofilia, frequente poliposi concomitante, sinusite, asma non allergica. Risponde bene al trattamento steroideo (vedi 3.2.2)
- reserpina (62)
- guanetidina (63)
- fentolamina
- metildopa
- ACE inibitori (64)
- antagonisti alfa adrenergici
- colliri contenenti betabloccanti (65)
- clorpromazina
- contraccettivi orali

Il termine di *rinite medicamentosa* (66, 67) si riserva all'ostruzione nasale "di rimbalzo" che si sviluppa nei pazienti che usano cronicamente decongestionanti topici. La rinite medicamentosa può complicare forme di rinite non allergica che sono a loro volta il motivo dell'assunzione del farmaco vasocostrittore.

Anche l'assunzione cronica di cocaina intranasale si associa a rinorrea, iposmia e perforazione del setto (68, 69).

1.5 RINITE DA CAUSE ORMONALI

E' noto che durante il ciclo mestruale (70), la pubertà, la gravidanza (71, 72) o in corso di endocrinopatie come l'ipertiroidismo (73) o l'acromegalia si possono verificare alterazioni della mucosa nasale. Così pure, lo squilibrio ormonale è ritenuto responsabile dell'atrofia della mucosa che si osserva talvolta in post menopausa.

Una rinite o rinosinusite persistente a base ormonale si può sviluppare nell'ultimo trimestre di gravidanza in donne peraltro sane, e scomparire dopo il parto. La severità del disturbo, che scompare col parto, e' correlata agli estrogeni circolanti (74). La rinite perenne può migliorare o peggiorare significativamente durante la gravidanza (74).

1.6 ALTRE CAUSE DI RINITE

1.6.1 Sintomi nasali da fattori fisico-chimici

Diversi agenti chimici o fisici possono provocare sintomi nasali che mimano la rinite, sia in soggetti con mucosa nasale particolarmente sensibile, sia in soggetti normali se la concentrazione della sostanza è abbastanza elevata (75, 76). La *rinite da freddo* dello sciatore (77) e la *rinite da stimoli gustativi* (cibi piccanti) (78) sono tipici esempi e vengono considerate come entità distinte. Tuttavia, il confine tra la fisiologica risposta della mucosa e la patologia non è sempre ben chiaro; tutti i pazienti rinitici possono rispondere in maniera esagerata a stimoli chimici o fisici non specifici. Scarse sono le informazioni sull'effetto acuto o cronico degli inquinanti atmosferici sulla mucosa nasale (vedi 3.2)(79).

1.6.2 Rinite da alimenti

L'allergia alimentare raramente è causa di rinite isolata (80). Tuttavia, i sintomi nasali compaiono spesso nell'anafilassi da alimenti. I cibi, in particolare le bevande alcoliche, possono indurre sintomi rinitici con meccanismi non conosciuti.

Rinorrea può essere provocata dalla capsaicina, contenuta negli alimenti piccanti, come il pepe rosso. La capsaicina stimola direttamente le terminazioni nervose sensoriali e causa il rilascio di tachichinine e altri neuropeptidi (81).

Coloranti e additivi possono essere causa di rinite occupazionale (82), ma provocano molto raramente rinite quando assunti nei cibi (80).

1.6.3 Rinite eosinofila

La rinite persistente non allergica con eosinofilia è una sindrome eterogenea in cui si distinguono almeno due sottotipi: la NARES e l'intolleranza all'aspirina.

La rinite nonallergica con eosinofilia (NARES) è stata individuata all'inizio degli anni '80 (83, 84). Probabilmente non costituisce un'entità nosologica a sé stante, ma piuttosto un sottogruppo delle riniti idiopatiche. La si ritrova sia nei bambini che nell'adulto ed è caratterizzata da eosinofilia nasale, iposmia variabile e sintomi rinitici perenni in assenza di allergia dimostrabile. L'asma non è comune, ma almeno il 50% dei pazienti ha iperreattività aspecifica (85). La NARES sembra evolvere attraverso tre stadi:

- migrazione selettiva degli eosinofili dai vasi alla mucosa
- permanenza degli eosinofili nella mucosa e loro attivazione
- poliposi

E' stato anche suggerito che la NARES possa rappresentare uno stadio precoce dell'intolleranza all'aspirina (87). La NARES non risponde a i cromoni (88), mentre regredisce quasi sempre con i corticosteroidi nasali (89).

1.6.4 Rinite emozionale

Lo stress e l'eccitazione sessuale possono provocare congestione della mucosa nasale,

probabilmente con meccanismo simpatico autonomo.

1.6.5 Rinite atrofica

La rinite atrofica primaria è caratterizzata da progressiva atrofia della mucosa e dell'osso sottostante (90). Le cavità nasali si ampliano, ma si formano croste fetide. Tale forma viene attribuita all'infezione da *Klebsiella ozenae* (91), anche se il ruolo di tale patogeno non è stato pienamente documentato. La malattia è caratterizzata da ostruzione nasale, iposmia e fetore (ozena). La rinite atrofica primaria deve essere tenuta distinta dalle forme secondarie a granulomatosi croniche, radiazioni, interventi chirurgici o traumi.

1.6.6 Reflusso gastroesofageo

Il reflusso gastroesofageo può essere associato alla rinite, specialmente nei bambini (92, 93).

1.7 RINITE IDIOPATICA

Altrimenti denominata *rinite vasomotoria*. Si manifesta più di frequente nelle femmine adulte (40-60 anni) come esagerata sensibilità a stimoli ambientali nonspecifici (sbalzi di temperatura o umidità, fumo di tabacco od odori intensi).

2. EPIDEMIOLOGIA E GENETICA

2.1 EPIDEMIOLOGIA DELLA RINITE ALLERGICA

Nonostante la rinite allergica sia riconosciuta come problema sanitario globale la cui prevalenza è in crescita (92-94), possediamo ancora pochi dati sulla sua distribuzione, sui fattori di rischio e sulla storia naturale. Tuttavia, i recenti studi epidemiologici multinazionali stanno rapidamente migliorando le nostre conoscenze sulla prevalenza e sui fattori di rischio. I principali studi sono:

- il secondo *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES II)(99-100)
- l'*European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS)(101)
- l'*International Study on Allergy and Allergic Asthma in Childhood* (ISAAC)(12)
- lo *Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults* (SAPALDIA) (11)
- lo *Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution* (SCARPOL)(102)

2.1.1 Definizioni Epidemiologiche

Diamo qui di seguito la definizione di alcuni termini utilizzati negli studi epidemiologici (36)

2.1.1.1 Definizioni generali

- *Prevalenza*: è la percentuale di soggetti con una data malattia/anomalia. *Prevalenza cumulativa* è il numero totale dei soggetti che abbiano manifestato il disturbo in qualsiasi periodo di tempo. *Prevalenza puntuale* è il numero di soggetti che hanno il disturbo in un dato momento
- *Incidenza*: è la percentuale di soggetti nei quali il disturbo insorge in un dato intervallo di tempo (solitamente un anno)
- *Morbilità*: è la stima dell'impatto del disturbo sulla qualità di vita
- *Atopia*: la definizione di atopia usata in epidemiologia non è quella classica che si ritrova nei dizionari. L'atopia viene definita in base alla positività cutanea, o al livello di IgE totali circolanti per l'allergene. A seconda del criterio usato, si osservano quindi discrepanze nelle stime di incidenza e prevalenza.

2.1.1.2 Definizione di rinite

La definizione di rinite non è utilizzabile negli studi su ampie popolazioni, dove non è possibile visitare o effettuare indagini immunologiche su tutti i pazienti. I primi studi epidemiologici si basano quindi su

definizioni operative della rinite, utilizzando alcuni questionari standard.

- I primi questionari per valutare la presenza di rinite stagionale utilizzavano le definizioni di: *catarro nasale* (British Medical Research Council, 1960) (105) e di *naso che cola in primavera* (British Medical research Council, 1962)(106).
- Successivamente, sono stati introdotti questionari che utilizzavano il termine di *rinite allergica stagionale* con domande del tipo: "Hai mai avuto la rinite allergica stagionale?" o "Il medico ti ha mai detto che hai la rinite allergica?"
- Nel questionario dello studio ECRHS, si domandava: "Hai qualche allergia nasale, compresa la rinite stagionale allergica?" (107). Tale questionario prevedeva anche domande sui possibili responsabili dei sintomi.
- Recentemente è stato proposto un questionario che considera più in dettaglio diversi aspetti: sintomi, stagionalità, fattori scatenanti, storia familiare, storia clinica (108). Utilizzando come standard di confronto la diagnosi medica (anamnesi, skin test, visita clinica), tale questionario risulta avere buoni valori predittivi positivi (84%) e negativi (74%) nell'identificare i pazienti rinitici.
- In uno studio (109), è stata considerata la durata del disturbo per distinguere la rinite perenne dal comune raffreddore.

Si possono utilizzare anche test obiettivi per la diagnosi di allergia IgE mediata, come gli skin test o il dosaggio delle IgE specifiche (110, 112). Il valore diagnostico di IgE, skin test e Phadiatop è stata valutata in un campione di 8.329 adulti nello studio SAPALDIA. Gli skin test risultano avere il miglior valore predittivo positivo (48.7%) nei confronti del Phadiatop (43.5%) e delle IgE totali (31.6%)(113). In futuro, la definizione operativa di rinite dovrà comprendere in contemporanea: sintomi, test immunologici, funzionalità nasale ed eventualmente test di provocazione (114).

2.1.2 Prevalenza

2.1.2.1 Studi monocentrici

Le stime di prevalenza ed incidenza della rinite allergica variano a seconda della popolazione studiata, della definizione utilizzate e dei metodi diagnostici

- La maggior parte dei dati riguardano la rinite allergica stagionale (6, 99, 100, 109)
- La prevalenza della rinite allergica stagionale varia dall'1 al 40% (**tabella 4**)
- La prevalenza della rinite allergica perenne varia dall' 1 al 18% (**tabella 4**)

Tabella 4: Valutazione della prevalenza della rinite mediante l'uso di questionario o esame obiettivo

| Studio | | Anno | Numero di soggetti | Studio | Età | Paese | Stagionale | Perennel | Sintomi nasali |
|-------------|-------|-------|--------------------|--------|-------------|----------------|------------|----------|----------------|
| Varjonen | (116) | 1992 | 1712 | Quest | 15-16 | Finland | 14% | | |
| Harf | (117) | 1992 | 629 | Quest | Adulti | France | 5.9% | | |
| Vervloet | (111) | 1991 | 2067 | Exam | 20-60 | France | 18.5% | | |
| Pariente | (109) | 1997 | 35615 | Quest | >18 | France | | 4.1% | |
| Dold | (118) | 1992 | 3984 | Quest | 9-11 | Germany | 9.5% | | |
| Weiland | (119) | 1994 | 2050 | Quest | 13-16 | Germany | 22.7% | | |
| Droste | (112) | 1996 | 2167 | Quest | 20-70 | Holland | 6.6% | 12.7% | 29.5% |
| Astarita | (120) | 1998 | 915 | Quest | 9-15 | Italy | 13.1% | | |
| Matricardi | (121) | 1997 | 1649 | Quest | Uomini | Italy | 13.3% | | |
| Ogino | (122) | 1990 | 471 | Exam | 18-22 | Japan | 32.7% | | |
| Okano | (123) | 1999 | 431 | Quest | Età scolare | | | | 22.5 |
| Okuma | (124) | 1994 | 1013 | Quest | 6-15 | Japan | 12.9% | | |
| Min | (125) | 1997 | 9069 | Exam | Tutte | Korea | | 1.14% | |
| Bakke | (126) | 1990 | 4492 | Quest | 15-70 | Norway | 10% | | |
| Dotterud | (127) | 1994 | 551 | Quest | 7-12 | Norway | 20.6% | | |
| Breborowicz | (128) | 1995 | | | 6-15 | Poland | 16.7% | | |
| Ng | (129) | 1994 | 2868 | Quest | 20-74 | Singapore | 4.5% | | 10.8% |
| Goh | (130) | 1996 | 6238 | Quest | 6-7 | Singapore | | | 13.4% |
| Azpiri | (131) | 1999 | 2216 | Quest | 10-40 | Spain (Basque) | 10.6% | | |
| Hattewig | (132) | 1990 | 1654 | Exam | 7 | Sweden | | 8% | |
| Aberg | (133) | 1995 | 2481 | Quest | 7 | Sweden | 13% | | |
| Norrman | (134) | 1994 | 1112 | Exam | 13-18 | Sweden | 17% | | |
| Varonier | (135) | 1984 | 4781 | Exam | 5-6 | Switzerland | 0.46% | 0.56% | |
| Varonier | (135) | 1984 | 2451 | Exam | 15 | Switzerland | 4.4% | 1.0% | |
| Wuttrich | (11) | 1995 | 8357 | Exam | 16-60 | Switzerland | 14.2% | | |
| Kalyoncu | (136) | 1999 | 738 | Quest | 6-13 | Turkey | | | 18.7% |
| Burr | (137) | 1989 | 965 | Exam | 12 | UK | 14.9% | | |
| Howarth | (138) | 1989 | 1792 | Quest | 16-20 | UK | 18% | | |
| Jones | (257) | 1998 | 2114 | Quest | >14 | UK | 19.8% | 8.6% | |
| Ninan | (139) | 1992 | 1989 | Quest | 8-13 | UK | 11.9% | | |
| Sibbald | (6) | 1991a | 2969 | Quest | 16-65 | UK | 3% | 13% | 24% |
| Richards | (140) | 1992 | 813 | Quest | 5-59 | UK | 29% | | |
| Strachan | (141) | 1995 | 12 355 | Quest | 23 | UK | 16.5% | | |
| Hagy | (142) | 1969 | 1836 | Exam | 16-21 | USA | 21.1% | 5.2% | |
| Broder | (143) | 1974b | 9226 | Exam | 4-7 | USA | 10.2% | | |
| Turkeltaub | (144) | 1988 | | Quest | | USA | | | 20.4% |
| Wright | (145) | 1994 | 747 | Quest | 6 | USA | 42% | | |

- In uno studio, l'impiego di skin test con 8 estratti non standardizzati ha confermato che la rinite perenne è frequentemente di natura allergica, data la larga incidenza di positività cutanee ad epiteli animali (99, 100)
- La rinite non allergica risulta responsabile dal 30 al 70% delle riniti perenni (146)
- Nello studio Tucson è stato osservato che la rinite allergica era già diagnosticata dal medico nel 42% dei bambini a 6 anni di età (145)

- La prevalenza di rinite stagionale è più elevata nei bambini e negli adolescenti che negli adulti, mentre per la rinite perenne succede il contrario, anche se i dati disponibili sono scarsi (146)
- L'allergia a pollini è molto omune in quasi tutto il mondo. In Estremo Oriente, America Latina e aree tropicali, sono più importanti gli acari della polvere (vedi 3.1)
- In uno studio statunitense, l'asma e la rinite da intolleranza ad aspirina è presente in circa il 10% degli asmatici adulti (147). Tale

percentuale aumenta se si esegue il test di provocazione (148). In uno studio scandinavo recente, l'intolleranza ad aspirina risulta essere più frequente nei soggetti con rinite allergica (2,6% vs 0,3%) (149). Tuttavia, ci sono troppe differenze tra le varie aree geografiche per poter trarre conclusioni definitive. Occorrono altri dati.

2.1.2.2 Lo studio ISAAC

Nonostante la mole di ricerche svolte, l'eziologia dell'asma e delle malattie allergiche rimane poco chiara. Lo studio ISAAC è stato sviluppato proprio per fornire nuovi dati in proposito, utilizzando una metodologia ben standardizzata e coinvolgendo molte Nazioni. Gli scopi specifici dell'ISAAC sono (150):

- descrivere con accuratezza la prevalenza e la gravità di asma, rinite e dermatite atopica nei bambini di tutto il mondo e di confrontarle nelle varie aree geografiche,
- ottenere stime di base per valutare nel futuro l'andamento epidemiologico delle allergie
- fornire un quadro d'insieme su cui innestare altri specifici studi sulla genetica, fattori ambientali e strategie di trattamento.

Lo studio ISAAC si è svolto in tre fasi (151):

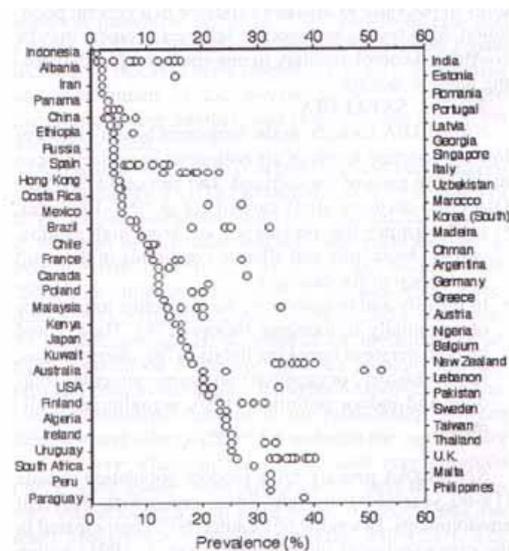
- Fase I. Questionario base per la prevalenza e gravità dell'asma e malattie allergiche in due gruppi di età. Questa fase ha coinvolto 156 centri di 56 paesi per un totale di 721.601

bambini. Per il gruppo di età 13-14 anni, sono disponibili i dati da 99 centri di 56 paesi per un totale di 463.801 bambini. Per il gruppo 6-7 anni sono disponibili i dati di 91 centri di 38 paesi per un totale di 257.800 bambini. La definizione operativa di rinite era "starnuti, oppure naso che cola, oppure naso chiuso, senza avere influenza o raffreddore". Erano previste anche domande sull'associazione di sintomi oculari, sull'interferenza con le attività di tutti i giorni e sulla storia clinica precedente. Uno dei problemi emersi da questo studio con singolo questionario era la sovrastima del sintomo rinite. Lo studio SCARPOL (152) ha applicato il questionario ISAAC a 2.954 bambini, usando come standard di confronto gli skin test. La specificità del questionario risultava essere alta (77,5-96%), ma la sensibilità bassa (2,6-42,7%). Il valore predittivo positivo per la presenza di atopica era 63% per la starnutazione, 67% per i sintomi solo stagionali e 70% per la storia clinica di rinite stagionale. La conclusione è che il questionario base ISAAC è specifico e quindi

utile per lo screening dei non atopici e per la conferma di atopica nei bambini sintomatici. Tuttavia, la scarsa sensibilità lo rende poco utile per la diagnosi di malattia nella popolazione generale. Inoltre i risultati variano a seconda della stagione in cui il questionario viene somministrato (153).

- La fase 2 sarà centrata sui fattori eziologici, partendo dai suggerimenti emersi dalla fase I
- La fase 3 prevede la ripetizione della fase I per stabilire le modificazioni della prevalenza nel tempo.

La fase 1 dello studio ISAAC ha evidenziato una grande variazione a livello mondiale della prevalenza di asma e rinite nei bambini. La prevalenza della rinocongiuntivite nell'anno precedente variava infatti tra 0,8 e 14,9% nel gruppo dei bambini di 6-7 anni e tra 1,4 e 39% nel gruppo di 13-14 anni (12, 130, 154-174)(figura 1). La correlazione globale tra asma e rinite risultava significativa ($p < 0.0001$) (12, 154). In particolare, i paesi con la minor prevalenza di asma (Indonesia, Albania, Romania, Georgia, Grecia) avevano anche la più bassa prevalenza di rinite. Per contro, i paesi con prevalenza di asma superiore al 30% (Australia, Nuova Zelanda, Gran Bretagna) avevano anche la massima prevalenza di rinite (oltre 15%). Identicamente, i paesi con elevata prevalenza (15-35%) di rinite (Nigeria, Paraguay, Brasile, Malta, Argentina, Hong-Kong) mostravano prevalenze di asma altrettanto alte (10-25%). Probabilmente, vi sono fattori ambientali importanti che rendono ragione delle differenze osservate tra paesi diversi.



I risultati dello studio ISAAC forniscono quindi un contesto ottimale per studi di confronto tra le popolazioni e sono preliminari ad una miglior conoscenza delle cause di asma e rinite.

2.1.2.3 Lo studio ECRHS

Non esistono studi cooperativi sulla sola rinite nell'adulto, ma lo studio ECRHS, dedicato all'asma ed alla sua terapia, fornisce comunque importanti informazioni sulla rinite (107). L'ECRHS è stato disegnato al fine di individuare la distribuzione dell'asma ed il suo trattamento nell'Unione Europea. Gli copi erano:

- stimare le variazioni di prevalenza dell'asma, dei sintomi simil-asma e della reattività bronchiale
- stimare le variazioni dell'esposizione a fattori di rischio noti o sospetti
- stabilire quanto la variazione dell'esposizione a tali fattori correla con le variazioni della prevalenza della malattia
- valutare il differente uso di farmaci antiasmatici nei vari paesi.

Il protocollo di studio è molto dettagliato per quanto riguarda il campionamento, i test da eseguire e la somministrazione dei questionari. Dati riguardanti la rinite allergica sono stati pubblicati solo in alcuni degli studi derivanti dall'ECRHS (30, 101, 112, 175-177). I risultati riportati da Droste et al (112), confermano la stretta associazione tra positività cutanee e sintomi rinitici e tra livelli di IgE e sintomi dopo esposizione all'allergene, nella popolazione generale. Skin test e dosaggio delle IgE specifiche possono quindi essere considerati complementari tra loro per la diagnosi di allergia.

2.1.2.4 Lo studio SAPALDIA

Lo studio SAPALDIA è incentrato sugli effetti a lungo termine sulla salute dell'esposizione a livelli moderati-bassi di inquinanti atmosferici, come si verifica in Svizzera. Gli scopi di questo studio cross-sectional condotto tra il 1991 e il 1993, erano infatti di:

- stabilire la prevalenza di asma, BPCO ed allergie nella popolazione svizzera adulta
- identificare e determinare il relativo peso di alcuni fattori (178) tra cui: fumo di sigaretta (179), storia clinica di allergia, attività lavorativa, esposizione ad inquinanti ambientali (180), allergeni e clima.

Lo studio SAPALDIA ha coinvolto una popolazione casuale di soggetti tra i 18 e i 60 anni, in 8 diverse aree della Svizzera. La prima parte, trasversale, alla quale hanno partecipato 9.651 soggetti comprendeva: storia clinica, spirometria, test alla metacolina, dosaggio delle IgE totali e specifiche, skin test (113) e misurazione della CO esalata. I soggetti con sintomi respiratori, positività alla metacolina o alterata funzionalità polmonare ($FEV1/FVC < 80\%$) e 150 soggetti sani (totale 3281 soggetti) hanno poi partecipato alla seconda fase che prevedeva durante il 1992-93 la misurazione quotidiana del picco di flusso, la registrazione di sintomi, farmaci assunti e visite mediche. In questo studio quindi era prevista anche la valutazione della rinite allergica.

- Sulla base della positività cutanea e/o delle IgE specifiche (Phadiatop), è risultato allergico il 32.3% della popolazione (35.7% maschi e 28.8% femmine, $p < 0,001$).
- La positività cutanea più frequente era per le graminacee (12.7%), seguite dagli acari (8.9%), dalla betulla (7.9%), dal gatto (3.8%) e cane (2.8%). *Parietaria* e muffe incidono per meno dell'1%.
- La prevalenza di rinite allergica risultava del 13.5%, ancora con prevalenza maschile (maschi 14.3% vs femmine 12.6% $p = 0.05$)
- La prevalenza di rinite allergica in atto risultava del 9.1% considerando positivo questionario e skin test, 11.2% considerando positivi questionario e atopia e 14.2% considerando il solo questionario positivo.
- La regressione multivariata mostrava che la positività delle IgE specifiche, degli skin test e la presenza di atopia diminuiscono significativamente al crescere dell'età (circa il 20% ogni 10 anni) (182).

Il fumo di sigaretta aumentava il livello di IgE totali, ma si associava ad una minor prevalenza di rinite (182). L'inquinamento atmosferico influiva significativamente sui sintomi di BPCO, sulla dispnea, sulla durata dei periodi asintomatici, ma non sulla prevalenza dell'asma (183). Il maggior impatto sull'asma e la bronchite cronica era ovviamente dovuto al fumo di tabacco.

2.1.2.5 Lo studio SCARPOL

Questo studio trasversale ha valutato l'impatto a lungo termine dell'inquinamento ambientale sulle malattie allergiche respiratorie in 4.470 bambini di età tra i 6 ed i 15 anni, in diverse regioni della Svizzera (184). In ogni regione venivano registrate le concentrazioni di NO₂ ed SO₂ nonché le condizioni meteorologiche. E' stata evidenziata una associazione positiva significativa tra le concentrazioni di inquinanti ed i sintomi respiratori. In questo studio, la rinite è stata valutata in 2.954 bambini (152). La sensibilizzazione cutanea ad allergeni era significativamente associata con la storia clinica di rinite stagionale (odds ratio = 5.7), con sintomi oculo-nasali (odds ratio = 4.4), con sintomi solo stagionali (odds ratio = 4.9) e con l'associazione di questi ultimi due (odds ratio = 5.8). E' stata evidenziata nello studio SCARPOL che la rinite è notevolmente sotto-diagnosticata.

E' stata anche studiata la differenza tra bambini che vivevano in fattoria e non. I bambini cresciuti in fattoria, risultavano meno propensi a sviluppare sensibilizzazione agli allergeni inalanti ed allergia respiratoria rispetto al gruppo di controllo (odds ratio 0.31) (102)

2.1.3 Fattori Di Rischio

La rinite allergica è strettamente correlata all'asma e all'eczema atopico. Tuttavia, il grado di tale associazione varia notevolmente col tempo e con l'area geografica. Tali variazioni possono essere utilizzate per spiegare almeno in parte i meccanismi dell'allergia. I fattori di rischio per la rinite possono intervenire a qualsiasi età. Gli studi epidemiologici sono stati fondamentali per indagare questo aspetto.

2.1.3.1 Genetica e familiarità

E' ben noto che esiste una componente genetica dell'allergia (185) e il fattore di rischio più significativo per lo sviluppo di allergia è la familiarità positiva, specialmente per rinite allergica (186). Inoltre, la rinite allergica stagionale aumenta significativamente il rischio di sviluppare asma, come evidenziato sia in studi di popolazione sia su gemelli (187). Nell'ultima decade, alcuni antigeni HLA sono stati indicati come possibili responsabili dello sviluppo di rinite allergica (185). Anche alcuni specifici geni sono stati indicati come candidati per l'aspetto genetico della rinite, ma i problemi di definizione clinica del fenotipo in oggetto, rende poco generalizzabili i risultati (vedi 2.2). E' comunque ovvio che l'aumento osservato della prevalenza di rinite allergica non può essere imputato ad una variazione del pool genetico della popolazione.

2.1.3.2 Fattori di rischio precoci

Alcuni studi hanno dimostrato che la sensibilizzazione ad allergeni può comparire molto precocemente (188). Tuttavia i fattori di rischio che intervengono molto precocemente, sono stati solo raramente studiati per la rinite (189). Di conseguenza, i risultati disponibili sono contraddittori e devono ancora essere confermati.

- La giovane età materna, la pluriparità, la prematurità, il basso peso alla nascita, il ritardo della crescita e l'ipossia perinatale sono tutti fattori che sembrano ridurre l'incidenza di allergia, come dimostrato in uno studio su militari di leva svedesi (190).
- Nello studio prospettico *Tucson Children's Respiratory Study* sono stati segnalati, come fattori favorevoli l'insorgenza di rinite: la precoce introduzione di cibi solidi nella dieta, il fumo materno (più di 20 sigarette/die) e il livello di IgE (145). Queste osservazioni sostengono l'ipotesi che la rinite allergica sia manifestazione clinica precoce della predisposizione genetica all'allergia scatenata da fattori ambientali.
- In uno studio inglese è stato osservato che l'età della madre in gravidanza, l'età gestazionale e il fumo durante la gravidanza non sono associati con aumentato rischio di rinite allergica (104).
- Per contro, in un altro studio, il fumo durante la gravidanza, l'allattamento prolungato, l'età materna e l'ordine di nascita sono apparsi come fattori di rischio significativi (191).

- Il mese di nascita è stato talvolta considerato come fattore di rischi per la rinite allergica, ma tali risultati sono probabilmente falsati dagli studi negativi non considerati (192-196).

2.1.3.3 Etnia

Sono stati effettuati alcuni studi a questo proposito sull'asma, ma ci sono pochi dati sulla rinite allergica. In Gran Bretagna, gli autoctoni sembrano avere più basso rischio rispetto ai nati in Asia o nelle Indie Orientali (197). Allo stesso modo, tra i Maori la rinite allergica è più frequente che non tra gli abitanti della Nuova Zelanda di origine inglese (198). Al momento, non è noto quanto questi aspetti siano da mettere in relazione alle origini etniche piuttosto che a fattori ambientali (99, 199).

2.1.3.4 Numero di fratelli, ordine di nascita e infezioni nel periodo neonatale

Alcuni studi hanno evidenziato una relazione inversa tra il rischio di atopìa (rinite e asma) ed il numero di fratelli o l'ordine di nascita (191, 200, 201). La rinite stagionale è meno frequente nelle famiglie numerose, anche se si corregge il dato per il mese di nascita (104). L'apparente effetto protettivo di un ampio gruppo familiare nei confronti dell'atopia non si può spiegare però solo con le più frequenti infezioni nella prima infanzia. Sostanzialmente, il reale meccanismo che correla il numero di fratelli al rischio di atopìa rimane sconosciuto (202).

Una ipotesi plausibile ma non ancora formalmente dimostrata si basa sul paradigma Th1/Th2 (203). Nei bambini che crescono in famiglie numerose, dove le infezioni sono più comuni, vi può essere uno spostamento verso il fenotipo Th1 proprio per difendere l'organismo da batteri e virus (204, 205). I bambini che crescono in famiglie piccole sarebbero meno soggetti ad infezioni e mancherebbe quindi lo stimolo a sviluppare il fenotipo Th1, a favore del Th2 con conseguente aumentata produzione di IgE. Ci sono sia elementi a favore che contro tale teoria. E' stato osservato che alcuni fattori possono confondere le osservazioni (206), come per esempio l'età di ingresso all'asilo nido dove le infezioni sono molto comuni (207). E' stato suggerito che la precoce vaccinazione con BCG possa agire come fattore protettivo (208), ma tale osservazione è stata confutata in altri studi (209). In alcuni studi, ma non in tutti, la parotite e' stata suggerita come fattore protettivo per lo sviluppo di atopìa (210-212).

Recentemente è stata sviluppata una nuova ipotesi (213), secondo la quale l'esposizione ad antigeni batterici favorirebbe lo sviluppo Th1 delle cellule CD4+ naive, attraverso un sistema di segnali cellulari CD14-dipendente. Il gene per CD14 si trova su 5q31.1, loco genico implicato nella regolazione della sintesi di IgE. Variazioni nel gene CD14 potrebbero quindi influenzare sia lo sviluppo del fenotipo Th1, sia la produzione di IgE totali. Il Cd14/-159 ha un ruolo significativo nella

regolazione dei livelli di CD14 ed IgE totali sieriche.

2.1.3.5 Esposizione agli allergeni

E' noto che gli allergeni sono sia fattori di rischio sia fattori scatenanti della rinite allergica (214) e che essi possono agire anche molto precocemente (188, 215). Gli allergeni outdoor sembrano essere fattori di rischio per la rinite stagionale più importanti che non quelli indoor (152). Nello studio NHANES II, la prevalenza della rinite perenne aumentava nel tempo in relazione alla positività cutanea per allergeni indoor, come il gatto o l'acaro (100). Sono state proposte anche altre ipotesi (157, 216, 217) secondo le quali l'esposizione precoce agli allergeni (effetti letterei, cuscini, animali domestici) possono avere addirittura un effetto protettivo in alcuni individui. Tali ipotesi sono suggestive, ma necessitano attualmente di conferme sperimentali.

2.1.3.6 Ambiente rurale, ambiente urbano e stile di vita

Diversi studi condotti in Nordamerica (100), Europa (103, 218) e Sudafrica (219) hanno evidenziato come la prevalenza di atopìa (positività cutanea per allergeni) e rinite allergica sia maggiore nelle aree urbane che in quelle rurali. A parte l'errore di campionamento che si verifica necessariamente nelle aree rurali (11, 100, 220-222), è dimostrato che l'inquinamento atmosferico urbano aumenta la potenza allergenica dei pollini (223, 224). Inoltre, non si può escludere a priori l'effetto di fattori di distorsione come quelli socioeconomici o l'incongruità di diagnostica e terapia tra aree urbane e rurali. Recentemente si è osservato che i figli di agricoltori hanno rinite allergica meno frequentemente che gli altri bimbi, facendo ipotizzare che lo stile di vita rurale possa avere effetto protettivo (102). Il possibile ruolo delle endotossine è stato suggerito, ma non confermato (212).

Asma e allergia nei paesi in via di sviluppo si possono associare al passaggio allo stile di vita occidentale od occidentalizzazione (225, 226). In Africa, l'urbanizzazione sta facendo aumentare l'incidenza di atopìa. Tutto questo è stato spiegato con l'intervento di fattori ambientali quali: maggior esposizione a fumo di sigaretta e inquinanti, prevalenza di ambienti confinati e ventilati artificialmente e presenza in casa di animali domestici.

Prima del 1989 la prevalenza di rinite stagionale e atopìa era più bassa nei bambini della Germania Orientale rispetto a quelli della Germania Occidentale (218, 227), cosa osservata anche negli stati baltici rispetto alla Scandinavia (228). Nonostante permangano alcune controversie sul fenomeno (229, 230), al giorno d'oggi (10 anni dopo la riunificazione) la prevalenza di allergie è uguale in tutta la Germania (189).

2.1.3.7 Inquinamento outdoor e indoor

Diversi studi hanno contribuito a chiarire il ruolo dell'inquinamento ambientale nelle allergie.

2.1.3.7.1 Effetti acuti dell'inquinamento outdoor.

Sono stati ben dimostrati gli effetti acuti di esposizione a gas/fumi/particolati sull'apparato respiratorio (231), ma mancano al momento dati sulla rinite.

2.1.3.7.1 Effetti cronici dell'inquinamento outdoor.

L'effetto di esposizione cronica ad inquinanti ambientali è stato studiato in maniera discontinua e gli unici dati sicuri si riferiscono ai ben noti effetti dei particolati sulle vie aeree inferiori (232). Al momento sono in corso studi per valutare l'effetto di determinate classi di inquinanti, come l'ozono, e gli scarichi diesel (233).

Sono disponibili alcuni dati interessanti sull'effetto dell'inquinamento outdoor sulla rinite.

- A Mexico City, è stato dimostrato che l'inquinamento atmosferico può indurre sintomi rinitici in soggetti non allergici (79, 234, 235).
- In Turchia, la prevalenza di rinite allergica è maggiore negli adolescenti che vivono in aree molto inquinate (22.8%), che in quelli che vivono in aree residenziali (6%)(236).
- In Italia, Corbo et al (237) hanno segnalato la maggior incidenza di sintomi nasali (1.7 volte maggiore) nei bambini che vivono in aree ad elevato inquinamento (n= 1477) rispetto a quelli che vivono in aree non inquinate (n= 749).
- In Thailandia, i poliziotti che lavorano in zone ad intenso traffico veicolare hanno più frequentemente sintomi rinitici e FEV1 più basso della popolazione generale (238)
- In Taiwan, i bambini che vivono in prossimità di impianti petrolchimici hanno rinite più frequentemente di quelli che vivono in campagna (239)
- In generale, l'inquinamento atmosferico è in grado di indurre i sintomi in pazienti affetti da rinite allergica (76, 119).

Il particolato degli scarichi diesel può indurre una infiammazione di tipo Th2 (vedi 3.2), ma non ci sono a questo proposito dati epidemiologici specifici su rinite e asma.

2.1.3.7.3 Effetti cronici dell'inquinamento indoor.

Poiché la popolazione occidentale passa la maggior parte del tempo in ambienti confinati, l'effetto dell'inquinamento indoor è di notevole rilievo (240).

- L'esposizione prenatale e post-natale precoce (145, 191) al fumo di tabacco favorisce l'insorgenza di sensibilizzazioni allergiche nei ragazzi (241) e nei bambini atopici nei primi tre anni di vita .
- Nella sezione francese dello studio ISAAC (circa 15.000 bambini), la prevalenza di dermatite atopica risultava maggiore nei

bambini che vivono in ambienti dove si fuma (242-243)

- In uno studio su bambini bavaresi di 9-11 anni, si è osservato che il rischio di sviluppare rinite stagionale è minore nei bambini che vivono in case riscaldate a legna o a carbone. Per ragioni tuttora sconosciute, il riscaldamento a legna o carbone aumenta l'incidenza di infezioni respiratorie (244).
- Non vi sono dati sull'effetto del gas usato per cucinare sullo sviluppo di allergia (245)

2.1.3.7.4 Studi futuri.

Gli elementi chiave per eventuali studi a venire sono

- stabilire il carico totale di inquinanti indoor e outdoor e le relazioni tra i due tipi di inquinanti

- determinare il contributo delle sorgenti indoor e degli scarichi veicolari all'esposizione totale utilizzando appropriate misure e stabilire la suscettibilità individuale sia a livello cellulare che molecolare. Nel caso di studi sul fumo passivo, dovrebbero essere misurati i livelli di cotinina sierica.
- lo studio di biomarcatori (246, 247) inclusi quelli biochimici e immunochimici (248) nonché gli addotti DNA (249, 250) dovrebbero facilitare l'individuazione dei meccanismi di danno
- tali marcatori dovrebbero essere usati sempre in associazione con gli indici clinici, fisiologici ed immunologici standard.

2.3.1.8 Fumo attivo

L'effetto del fumo attivo varia con l'età. Gli studi trasversali hanno evidenziato che i bambini e gli adolescenti che hanno rinite allergica fumano più degli altri (119). E' stato anche osservato che i pazienti allergici sono molto frequentemente ex fumatori (251). Per contro, i fumatori sono meno frequentemente affetti da rinite allergica stagionale che i non fumatori (251). Tuttavia, in mancanza di studi longitudinali risulta difficile dire se il fumo possa essere considerato un agente causale di allergia o meno (252-253). In ambito occupazionale, il fumo attivo può aumentare la sensibilizzazione ad allergeni professionali (254, 255).

2.1.3.9 Classe sociale e attività lavorativa

Anche questi fattori possono giocare un qualche ruolo nello sviluppo di allergia e rinite

- Nei nati nel 1958 in Inghilterra, i figli di genitori di elevata classe sociale avevano maggior rischio di sviluppare rinite stagionale (145, 256)
- Nello studio di Tucson e' stata osservata una maggior prevalenza di rinite allergica nei figli di madri con istruzione superiore (145)
- Nello studio di Nottingham su 2.114 soggetti, i rinitici perenni non avevano mai lavorato in ambienti polverosi o fumosi (257)
- Nello studio Guinea-Bissau i figli di madri con istruzione superiore erano più frequentemente allergici (212).

Tabella 5: Cambiamenti della prevalenza della rinite allergica stagionale

| Paese | Studio | Anni | Età | Prevalenza |
|--|--------|-----------|----------------|--------------------|
| <u>Australia</u> | | | | |
| Australian bureau of statistics (1991) | (259) | 1977-1990 | | Nessun cambiamento |
| <u>Denmark</u> | | | | |
| Linneberg <i>et al.</i> (1999) | (258) | 1989 | 15-41 | 22.3% |
| Linneberg <i>et al.</i> (1999) | (258) | 1997 | 15-41 | 31.5% |
| <u>Finland</u> | | | | |
| Alanko (1970) | (260) | 1970 | 10-19 | 2.7% |
| Rimpela <i>et al.</i> (1995) | (261) | 1977-9 | 12-18 | 5% |
| Rimpela <i>et al.</i> (1995) | (261) | 1991 | 12-18 | 14.9% |
| Haahtela <i>et al.</i> (1980) | (262) | 1980 | 15-17 | 22% |
| Varjonen <i>et al.</i> (1992) | (116) | 1991 | 15-16 | 14% |
| <u>Sweden</u> | | | | |
| Aberg <i>et al.</i> (1989) | (195) | 1971 | Coscritti 7 | 4.4% |
| Aberg <i>et al.</i> (1995) | (133) | 1979 | Coscritti | 5.45% |
| Aberg <i>et al.</i> (1989) | (195) | 1981 | 7 | 8.4% |
| Aberg <i>et al.</i> (1995) | (133) | 1991 | | 8.08% |
| <u>Switzerland</u> | | | | |
| Rehsteiner (1926) | (263) | 1926 | | 0.28% |
| Varonier (1970) | (135) | 1970 | 15 | 4.4% |
| Varonier <i>et al.</i> (1984) | (135) | 1980 | 15 | 4.4% |
| Wütrich <i>et al.</i> (1989) | (264) | 1985 | 15-24 | 16% |
| Wütrich <i>et al.</i> (1995) | (11) | 1991 | 18-60 | 14.2% |
| <u>United Kingdom</u> | | | | |
| Butland <i>et al.</i> (1997) | (191) | 1958 | Cohort to 16 | 12% |
| Butland <i>et al.</i> (1997) | (191) | 1970 | Cohort to 16 | 23.3% |
| Ninan and Russel (1992) | (139) | 1964 | 8-13 | 3.2% |
| Ninan and Russel (1992) | (139) | 1989 | 8-13 | 11.9% |
| Burr <i>et al.</i> (1989) | (137) | 1973 | 12 | 9% |
| Burr <i>et al.</i> (1989) | (137) | 1988 | 12 | 15% |
| Richards <i>et al.</i> (1992) | (140) | 1990 | 15-59 | 29% |

2.1.4 Aumento Della Prevalenza Della Rinite allergica e Possibili Fattori

E' stato osservato un sicuro incremento della prevalenza della rinite allergica negli ultimi 40 anni (95, 133, 139, 145, 191, 199, 258) (**Tabella 5**). Tali studi propongono differenti spiegazioni per la tendenza all'incremento, dipendenti sia dal variato carico allergenico sia da altri co-fattori, quali:

- modificazione dello stile di vita (265)
- aumentata esposizione agli allergeni (266), all'inquinamento e agli irritanti (267)
- modificazione delle abitudini alimentari
- diminuzione delle infezioni (268)
- stress

Quindi, l'interazione tra l'ambiente e la suscettibilità individuale (269) potrebbe essere responsabile dell'osservato incremento della

prevalenza. Uno studio, seppur con notevoli limiti metodologici, ha tentato di individuare specificamente le ragioni dell'incremento di prevalenza, senza trovare alcun fattore significativo a parte un' aumentata esposizione alle muffe. La definizione stessa di rinite allergica e la misura dell'esposizione ad allergeni sono fattori critici per questo tipo di studi.

2.1.5 Storia Naturale

Diversi studi longitudinali hanno valutato l'insorgenza di asma in soggetti con rinite allergica. ma solo pochi hanno fornito dati diretti sulla prognosi a lungo termine della rinite stessa. La prognosi della rinite varia con l'età e col sesso

- Si può osservare una remissione spontanea della rinite allergica dopo lunghi periodi, specialmente nella rinite stagionale
- I sintomi della rinite tendono a farsi più lievi col tempo (99, 145, 191) e nel contempo diminuisce la reattività cutanea (270)

- Alcuni studi hanno dimostrato un aumento della prevalenza di rinite allergica nei giovani adulti (142, 271-278)
- In uno studio a lungo termine (10 anni), il 20% dei pazienti riferiva la scomparsa della rinite e il 36% riferiva un notevole miglioramento (146)

2.1.6 Conclusioni

La rinite allergica è un disturbo molto comune nei paesi occidentali, con stile di vita occidentale e comunque nei paesi sviluppati. L'aumento continuo della sua prevalenza è ben accertato. Tuttavia, le ragioni di questo comportamento sono ben lungi dall'essere chiarite. Sono auspicabili ulteriori studi epidemiologici sulla rinite, anche per fornire spunti interpretativi delle alterazioni immunologiche che si osservano in questa malattia.

2.2 LA GENETICA DELLA RINITE ALLERGICA

Il carattere ereditario della rinite allergica e di altre malattie allergiche è stato evidenziato fin dai primi studi di famiglie e di gemelli (220). Gli studi di genetica sono incentrati sui geni della risposta immunitaria, sia specifica che aspecifica. La genetica della rinite non è stata studiata diffusamente come quella dell'asma o dell'atopia in generale. Una delle principali ragioni di ciò è la difficoltà di individuare uno specifico fenotipo della rinite allergica nella popolazione generale, anche perché diverse malattie nasali possono causare gli stessi sintomi. Tuttavia, l'atopia che è frequentemente causa di rinite allergica è stata approfonditamente studiata dal punto di vista genetico e sono stati individuati alcuni geni verosimilmente implicati nel processo.

2.2.1 Studi Familiari Di Segregazione

Nel 1916, Cooke e Van Der Veer, dopo aver studiato 504 famiglie, conclusero che la predisposizione alla sensibilizzazione allergica si trasmette come carattere mendeliano autosomico dominante (279). Negli anni successivi però, la teoria multifattoriale sostituì quella monogenica. Un altro studio suggerì poi una trasmissione poligenica, con geni ciascuno trasmesso in modo autosomico recessivo. In sostanza, gli studi che utilizzano una definizione clinica di allergia producono risultati discordanti, infatti la definizione clinica individua solo circa il 30% dei soggetti atopici.

L'atopia è classicamente definita come la tendenza del sistema immunitario a produrre aumentate quantità di IgE in risposta a minime quantità di allergene, ma i risultati degli studi basati solo sul livello di IgE totali sono discordanti. Ciò è probabilmente dovuto alla non trascurabile percentuale di allergici che hanno IgE totali normali. Peraltro, è stata proposta una trasmissione monogenica recessiva autosomica solo per gli *high-IgE responders* (281). Secondo altri autori, la trasmissione dell'atopia, in particolare nei soggetti con basse IgE totali è di tipo monogenico autosomico dominante (282). Nel 1988, Cookson e Hopkin (283) dimostrarono che l'atopia si trasmette in maniera autosomica dominante materna. Nel 1995, Martinez (284) e Meyers (285, 286) riconobbero l'influenza di geni diversi, in particolare un gene principale trasmesso rispettivamente in modo autosomico co-dominante o autosomico recessivo.

Attualmente, sono in corso in tutto il mondo altri studi di segregazione familiare.

2.2.2 Studi Sui Gemelli

Gli studi sui gemelli hanno confermato la trasmissione ereditaria dell'atopia. La concordanza

di allergia in gemelli monozigoti (e quindi geneticamente identici), è maggiore che nei gemelli dizigoti (220). Il ruolo dell'ereditarietà diventa comunque poco rilevante quando si considerano l'espressione clinica di atopia o la sensibilizzazione a determinati allergeni. In questo caso, i fattori ambientali sopravanzano quelli genetici

2.2.3 Studi Di Genetica Molecolare

2.2.3.1 Approccio del gene candidato (*candidate gene*) e della ricerca genomica a largo raggio (*wide genome search*)

Sono stati individuati alcuni linkage, utilizzando marker molecolari situati nelle o attorno alle regioni genomiche che codificano per molecole coinvolte nel processo allergico o anche con ricerca genomica a largo raggio (287, 288).

Il primo approccio, quello del "candidate gene", ha consentito di localizzare sei regioni cromosomiche suscettibili:

- 5q31.1q33.1 che contiene il complesso di geni per IL-4 (289, 290)
- 6p21.3 che contiene i geni del complesso maggiore di istocompatibilità HLA-D e il gene per TNF α
- 11q13 che contiene il gene per la catena β del recettore ad alta affinità per le IgE (291)
- 12q15-q24.1 che contiene il gene per IFN γ (292)
- 14q11.1 che contiene il gene per il recettore delle cellule T (TCR) α/δ (293). È stata osservata associazione tra l'insorgenza di asma nell'infanzia e il gene della catena β del TCR, almeno nei giapponesi (294). Il cromosoma 14q contiene un loco vicino al TCR α/δ in 14q11.2, associato alla reattività cutanea e un loco in 14q13-23 associato al livello di IgE totali (295)
- 16p12 che contiene il gene per il recettore di IL-4 (296)

La ricerca sul genoma a largo raggio ha dimostrato un'associazione tra determinati fenotipi e biomarkers: sul cromosoma 4 per la reattività bronchiale, sul cromosoma 6 per le IgE totali e gli eosinofili circolanti, sul 7 per IgE totali eosinofilia e broncoreattività, sul cromosoma 11 per la sensibilizzazione cutanea, l'asma e l'atopia, sul cromosoma 13 per l'atopia e sul cromosoma 16 per la reattività bronchiale e l'asma (297). Tuttavia, in un altro studio (298) nessuno dei singoli loci si è dimostrato singolarmente associato ad un fenotipo. Ciò conferma le precedenti dimostrazioni di una genesi multifattoriale della sensibilizzazione per esempio, al Der p 1. Le regioni 2q21-q23, individuate di recente, meritano studi più approfonditi. Per il momento non sono state effettuate mappature genetiche fini o studi di polimorfismo nella rinite allergica.

2.2.3.2 Geni candidati

Alcuni di questi geni sono responsabili di risposte immunitarie specifiche (HLA D, TCR), altri sono coinvolti nella regolazione e sintesi delle IgE (IL-4, IL-4R, IFN γ) o nella risposta infiammatoria (TNF α)

2.2.3.2.1 Geni associati con il sistema HLA.

Il controllo genetico delle IgE specifiche è diverso da quello per le IgE totali. La presentazione

dell'antigene ai linfociti T da parte delle antigen presenting cell (APC) coinvolge sia il TCR che le molecole HLA. Tali molecole sono quindi geni candidati. Nella regione HLA sono stati localizzati diversi geni responsabili di malattie (psoriasi, artrite reumatoide, diabete) caratterizzate da alterata risposta immune. L'espressione di particolari aplotipi HLA potrebbe favorire la maturazione timica di T linfociti specifici per determinati allergeni.

Nei soggetti monosensibili con basse IgE totali (282), è stato osservato un linkage disequilibrium tra particolari aplotipi HLA e sensibilizzazione ad allergeni purificati. Per esempio, la risposta IgE all'antigene Amb a 5 dell'ambrosia è fortemente associata con l'aplotipo HLA D2/Dw2 (299) e quella per il Lolium o il Dermatofagoide è associata con l'aplotipo HLA DR3. Allergia agli antigeni di ambrosia è stata anche dimostrata in associazione con le sequenze DRB1 1501, 1601, 1602, 0103, 0402, 0404, 0801, 1101 (300)

In un gruppo di pazienti allergici ad ambrosia, l'aplotipo HLA B7, SC31, DR2 era presente quasi esclusivamente negli asmatici, mentre l'aplotipo HLA B8, SC01, DR3 era più frequente nei rinitici (301).

2.2.3.2.2 Geni non HLA-associati.

E' stata anche osservata un'associazione genetica tra la catena alfa del TCR (sul cromosoma 14) e la sensibilizzazione a Der p 1, Amb a 5 (302), Fel d 1 e graminacee. Tale osservazione è riproducibile in soggetti sia inglesi sia australiani.

I geni i cui prodotti regolano la sintesi delle IgE non sono associati al sistema HLA. I geni per IL-4 e IL-13 sono sul cromosoma 5q, insieme al gene per IL-5. Marsh et al. (289) hanno trovato un'associazione tra i marker su 5q31.1 e la presenza di alti livelli di IgE (303).

Nel 1989, in uno studio su 20 famiglie, Cookson e Hopkin utilizzando una definizione sierologica di atopia hanno localizzato un gene in 11q12-13 (291) e hanno individuato differenti polimorfismi della catena beta del recettore per le IgE, il cui gene si trova proprio in quella regione (307).

Nella popolazione giapponese è stata osservata un'associazione tra asma allergica e marcatori sul cromosoma 13 (308). Infine, loci suscettibili di associazione con asma e rinite sono stati descritti anche in 12q (309).

2.2.4 Conclusione

I dati qui riportati sono frammentari. E' necessario pertanto che vengano riprodotti in altri centri e confermati nella popolazione generale. Dovremmo quindi essere cauti (la maggior parte dei dati attende conferma) e pazienti (non conosciamo ancora con certezza i geni responsabili). La fase finale di tutta questa ricerca dovrebbe portare alla modulazione del rapporto tra background genetico e fattori ambientali.

3. ALLERGENI E FATTORI SCATENANTI

3.1 ALLERGENI

Gli allergeni sono antigeni che inducono la produzione di IgE e con queste reagiscono. A partire dal 1860, quando Blackley comprese che i pollini erano i responsabili dell'allergia, il numero degli allergeni conosciuti è cresciuto a dismisura. Gli allergeni sono solitamente di origine animale o vegetale, ma possono anche essere sostanze chimiche a basso peso molecolare. Dal punto di vista chimico sono proteine o glicoproteine contenute in allergeni inalatori, veleni di insetti, cibi e farmaci. Più raramente, come nel caso della *Candida*, sono semplicemente zuccheri (310).

3.1.1 Nomenclatura degli allergeni

La nomenclatura ufficiale degli allergeni è stata stabilita dall'apposito sottocomitato della WHO/IUIS (311).

Il nome dell'allergene deriva dalla tassonomia della sua sorgente di origine e si abbrevia come segue: le prime tre lettere del genere, seguite dalla prima lettera della specie e da un numero arabo. Il numero viene assegnato secondo l'ordine cronologico di identificazione e solitamente allergeni omologhi di specie correlate hanno lo stesso numero. Ad esempio, *Der p 1* è stato il primo allergene del *Dermatophagoides pteronyssinus* ad essere identificato e quindi *Der f 1* si riferisce all'omologo allergene del *Dermatophagoides farinae*. Se necessario, al fine di evitare ambiguità si può aggiungere una seconda lettera alla sigla della specie. Ad esempio, gli allergeni 5 di *Vespula vulgaris* e *Vespula vidua* si distinguono assegnando le denominazioni *Ves v 5* e *Ves vi 5*. Nella nomenclatura degli allergeni rimane la definizione di allergeni maggiori e minori. Un allergene è definito "maggiore" se almeno il 50% degli individui testati ha specifiche IgE contro di esso.

3.1.2 Caratteristiche molecolari e funzioni degli allergeni

I primi allergeni purificati vennero ottenuti con metodi esclusivamente chimici negli anni 60 (312). Il successivo sviluppo delle tecniche biochimiche, immunochimiche e di biologia molecolare ha poi consentito di individuare rapidamente nuovi allergeni (313). A partire dal 1988, quando fu resa nota la prima sequenza DNA di un allergene, sono stati fatti progressi ancor più rapidi (314). Attualmente disponiamo di una vasta libreria di cDNA di moltissimi allergeni di acari, pollini, proteine animali, muffe e veleni di insetti (315, 316).

Le nuove tecnologie hanno reso possibile una migliore standardizzazione degli estratti allergenici per la vaccinazione (317) e probabilmente consentiranno di migliorare anche lo

standard diagnostico. Basti l'esempio dell'allergene *Bet v 1* della betulla che fa parte di una vasta famiglia multigenica ed è stato approfonditamente studiato. Sono state isolate diverse sue isoforme e proteine omologhe (da nocciolo, faggio ecc), la cui sequenza cDNA è nota e clonata. L'alto grado di eterogeneità è attribuito al vario grado di glicosilazione (e altre modificazioni post-trascrizionali), a geni codificanti per isoforme e/o a varianti alleliche (318).

E' stato dimostrato che praticamente ogni albero di betulla produce associazioni diverse di isoforme allergeniche che reagiscono in maniera differente sia con le IgE sia con le cellule T (319). Anche le isoforme ricombinanti di *Cor a 1* (allergene maggiore del nocciolo, ad ampia omologia con *Bet v 1*) reagiscono in modo differente con cloni T allergene-specifici (320). La dissociazione tra la reattività con le IgE e quella con i T linfociti delle varie isoforme di *Bet v 1*, prospetta la possibilità di usarle per l'immunoterapia (321): isoforme che venissero riconosciute dai T, ma non dalle IgE, potrebbero modificare la risposta immunitaria senza causare reazione allergica. E' stata anche studiata la cristallografia a diffrazione di raggi X di alcuni allergeni, come *Bet v 1*, profilino e *Phl p 2* (322, 323). La conoscenza della struttura quaternaria permette di individuare gli epitopi reattivi, che potrebbero essere usati isolatamente per l'immunizzazione. Un'altra strategia promettente per un'immunoterapia sicura è l'impiego di derivati allergenici non anafilattogeni. Alcune isoforme ipoallergeniche sono state già prodotte per mutagenesi in vitro per *Der p 2* e *Bet v 1* (324, 325).

Molti allergeni possiedono azioni o funzioni biologiche. Per tale motivo, gli allergeni possono anche essere suddivisi in categorie basate o sulla funzione biologica o sull'omologia con proteine di funzione nota (326). Si distinguono: enzimi, inibitori di enzimi, proteine di trasporto e proteine regolatrici. La profilina, una proteina a basso peso (13-15 kD) legante l'actina regola la formazione di strutture actiniche in vivo (327). Essa si localizza in determinate strutture cellulari ricche di prolina ed è essenziale per il riarrangiamento del citoscheletro e della crescita delle strutture vegetali (328). *Bet v 1* ha attività ribonucleasica (329) e può essere coinvolta sia nella difesa contro microrganismi (330), sia nell'ontogenesi delle antere (331). Molti allergeni degli acari sono enzimi digestivi (332), la cui specificità dipende in parte dal substrato su cui l'acaro cresce (squame cutanee per il Dermatofagoide o cereali per l'acaro delle derrate)

3.1.3 Allergeni inalatori

Gli allergeni inalatori o aeroallergeni causano spesso rinite allergica. (333). L'aumento degli allergeni domestici è probabilmente in parte responsabile dell'incremento di prevalenza e gravità delle allergopatie respiratorie (266). Gli allergeni domestici, sono rappresentati essenzialmente da acari della polvere, epiteli animali e derivati vegetali (es. ficus).

3.1.3.1 Acari

3.1.3.1.1 Acari della polvere. Gli acari sono la sorgente allergenica preponderante della polvere domestica e la maggior parte dei pazienti con rinite allergica persistente è sensibilizzata agli acari. Gli acari della polvere di casa appartengono alla famiglia Pyroglyphidae, sottoclasse Acari, classe Aracnidi, phylum Arthropoda (334, 335). I più importanti sono:

- *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p) e *Dermatophagoides farinae* (Der f) (336-341)
- *Euroglyphus maynei* (Eur m) (342-344)
- *Lepidoglyphus destructor* (Lep d) (345)
- *Blomia tropicalis* (Blo t) (343, 346-348) e *Blomia kulagini* (Blo k) (349) più frequenti nelle regioni tropicali e subtropicali (350-352) ed anch'essi causa di asma o rinite (353).
- Altre specie minori presenti nell'ambiente domestico (354).

Gli acari delle specie *Dermatophagoides* e *Euroglyphus* si nutrono di desquamazioni della cute umana che sono particolarmente abbondanti nei materassi dei letti, nei cuscini, nelle imbottiture e nei peluche (355-360). La loro crescita è massima in condizioni caldo-umide (sopra i 20 gradi e intorno all'80% di umidità). Quando l'umidità è inferiore al 50% gli acari muoiono (361). Questa è la ragione per cui gli acari sono praticamente assenti nelle regioni di alta montagna (>1800 m), dove l'aria è molto asciutta. Gli acari sono sempre

presenti nell'ambiente domestico, ma la loro concentrazione aumenta in Settembre-Ottobre e Aprile-Maggio in quasi tutti i paesi Europei (362, 363). I pazienti allergici ad acari hanno quindi sintomi perenni, ma con peggioramento durante tali picchi di concentrazione (364) ed i sintomi si aggravano in condizioni di elevata umidità. Gli allergeni dell'acaro sono contenuti nelle loro deiezioni (diametro 10-20 µm) e si disperdono nell'ambiente quando la polvere viene sollevata, per poi ridepositarsi rapidamente. E' stato dimostrato che 100 acari per grammo di polvere o 2 µg di allergene per grammo di polvere sono sufficienti a produrre sensibilizzazione. Con una concentrazione di 500 acari o 10 µg di Der p 1 per grammo di polvere, il rischio relativo di sviluppare clinicamente asma aumenta di 5 volte (365-367). Più è elevata la concentrazione di acari, più precoce è il primo episodio di asma (366). La prevalenza di sensibilizzazione ad acari è più alta nelle regioni umide (20-35%) che in quelle secche (15%).

3.1.3.1.2 Altri acari della polvere. Alcuni tipi di cosiddetti acari delle derrate (*Glyciphagus domesticus*, *Tyrophagus putrescentiae* e *Acarus Siro*) si trovano nei depositi di cereali (368). Tali acari non sono di solito presenti negli effetti lettereci, ma hanno una certa importanza nelle regioni tropicali e in quelle rurali. Sono di particolare rilievo per le allergie occupazionali degli agricoltori (369-371) e causano sia asma che rinite (372-373).

In alcuni ambienti particolari, si possono ritrovare altri tipi di acari: *Panonycus ulmi* nei frutteti di mele, *Panonycus citri* nei frutteti di limoni e *Ornithonyssus sylviarum* (374-377) nei mangimi per pollami (378).

3.1.3.2 Pollini

I pollini sono stati i primi allergeni ad essere identificati. Il granulo pollinico è, nelle specie vegetali, il gametofita maschile. A seconda di come vengono trasportati, i pollini si distinguono in anemofili ed entomofili.

- I pollini anemofili sono particolarmente aerodinamici per essere trasportati dal vento. Rappresentano un notevole problema per i pazienti sensibilizzati, perché vengono rilasciati in grande quantità e percorrono anche lunghe distanze (fino a 200 km); per tali motivi possono provocare sintomi anche in soggetti che si trovano distanti dalla sorgente allergenica. Comunque, di solito, la gravità dei sintomi cresce con la prossimità della sorgente pollinica.

- I pollini entomofili vengono invece trasportati dagli insetti, che fungono da vettori per la fecondazione delle piante; i granuli pollinici sono adesivi e rimangono attaccati alle antenne e alle zampe degli insetti. Questi tipi di pollini sono poco aerodispersi e quindi è necessario un contatto stretto tra il soggetto sensibilizzato e la fonte pollinica, come succede nel caso degli agricoltori (379) o dei fioristi (380). Solo occasionalmente, i pazienti

allergici possono sviluppare sensibilizzazione ai pollini entomofili (381, 382).

- Alcuni pollini, come il tarassaco, possono comportarsi sia da anemofili che da entomofili.

La capacità dei pollini di sensibilizzare è teoricamente universale, ma la natura e la concentrazione di polline variano con la geografia, la temperatura, ed il clima (383-385). La concentrazione dei pollini nell'atmosfera dipende inoltre dal tipo di vegetazione di una determinata zona ed esistono quindi notevoli differenze regionali. I pollini più frequentemente causa di allergia sono:

- graminacee
- alcuni arbusti come le *Compositae* (Artemisia e Ambrosia) (386) o le *Urticaceae* (Parietaria) (5, 387-391)
- alberi, come la betulla e altre *Betulaceae* (392-397), le *Oleaceae* (olivo (398-400)), le *Fagaceae* (quercia), il platano (401), le *Cupressaceae* (cipresso(402-405)), il ginepro (406) la tuia (407) ed i cedri (408-410).

Gli alberi generalmente pollinano alla fine dell'inverno e all'inizio della primavera, ma la stagione pollinica può variare anche di molto da un anno all'altro, rendendo la diagnosi più difficile. Inoltre, i pazienti allergici ai pollini arborei, sono spesso sensibilizzati anche ad altri pollini, ma i pollini degli alberi possono essere responsabili del *priming effect* (8). Le *Graminaceae* pollinano alla fine della primavera-inizio estate, mentre l'ambrosia pollina all'inizio dell'autunno. La parietaria ha un periodo di pollinazione molto lungo (Marzo-Novembre) e può addirittura essere considerata allergene perenne.

Il diametro dei pollini varia da 10 a 100 μm . Questo spiega la loro deposizione nelle vie aeree superiori e quindi perché i pazienti allergici a pollini hanno spesso rinocongiuntivite. Tuttavia le particelle più piccole di polline possono anche provocare asma associata alla rinite (411, 412), specialmente in occasione di forti perturbazioni atmosferiche (413-417).

Attualmente, grazie alle tecniche di biologia molecolare, sappiamo abbastanza sulla reattività crociata tra pollini (418-420). Tuttavia non è chiaro se le cross reattività osservate in vitro siano sempre di rilevanza clinica in vivo (421). Le principali reattività crociate coinvolgono le famiglie delle *Graminaceae*, delle *Oleaceae* (398, 422, 423), delle *Betulaceae* (424) e delle *Cupressaceae* (425), ma non quella delle *Urticaceae* (426, 427). Inoltre c'è scarsa cross-reazione tra l'ambrosia e gli altri componenti della famiglia *Compositae* (428-430). Nella famiglia delle graminacee, le reattività crociate sono molto ampie (431-433) eccetto che per *Cynodon dactylon* (434, 435) e *Bahia grass* (436), che cross-reagiscono poco.

3.1.3.3 Epiteli animali

3.1.3.3.1 Allergeni di cane e gatto. Il cambiamento dei rapporti uomo-animali domestici ed in particolare l'aumento del numero e della varietà di animali domestici stessi, implicano un aumento dell'esposizione e delle sensibilizzazioni, specie in ambiente urbano industrializzato. Si stima che in quasi tutti i paesi europei in una casa ogni quattro vi sia un gatto.

I prodotti di desquamazione e le secrezioni animali trasportano o contengono allergeni molto potenti, che causano sintomi anche severi (437). Cani e gatti sono i principali responsabili, anche perché spesso dimorano nelle camere da letto. L'allergene maggiore del gatto (Fel d 1) è una glicoproteina, aerodispersa in particelle di diametro inferiore a 2.5 μm (438). Tali particelle possono rimanere sospese nell'aria per periodi lunghi e aderire alle superfici anche per settimane o mesi dopo che l'animale è stato allontanato (439). Inoltre, le particelle aderiscono ai vestiti e quindi possono essere trasportate anche in ambienti dove gli animali non sono presenti.

Le principali sorgenti allergeniche sono le ghiandole sebacee, perianali e la saliva, mentre il pelo rappresenta il deposito dell'allergene. Fel d 1 è anche presente in quantità rilevanti nella polvere domestica, nei rivestimenti e anche nei materassi. Tuttavia, si possono trovare allergeni animali anche in luoghi dove gli animali non sono presenti, come nelle scuole (440-442) e negli ospedali (360, 443). Il basso livello di allergeni di gatto che si trova in mote case e' talvolta sufficiente ad evocare sintomi in pazienti molto sensibili (444). La sensibilizzazione al gatto varia dal 2 al 30 % della popolazione generale e dal 15 al 50% nei bambini con asma o rinite.

L'allergene maggiore del cane (Can f 1) si trova principalmente nel pelo, nella saliva (445) e nelle urine (446). Anche questo allergene è aerodisperso in piccole particelle.

I pazienti allergici a cane e gatto, spesso hanno IgE anche per altri animali (447, 448). Le albumine sieriche possono comportarsi come allergeni cross-reagenti (449). Negli allergeni di cane e gatto esistono diversi epitopi sia condivisi, sia specie-ristretti dimostrabili con procedure di *ra*-inibizione (450).

3.1.3.3.2 Allergeni del cavallo (Equ c 1). Dopo un certo calo negli ultimi 20 anni, l'allergia al cavallo sta aumentando di nuovo. I pazienti di solito hanno rinite o congiuntivite, ma l'asma grave non è infrequente. La sensibilizzazione può avvenire sia per contatto diretto che a distanza, poiché l'allergene è molto volatile (451). L'allergene maggiore Equ q 1 e' stato identificato; esso si trova principalmente nel pelo, nel sudore e nelle urine (452, 453). Possono occasionalmente presentarsi reattività crociate con altri equini (pony, zebre, muli) o con epiteli di cane e gatto.

3.1.3.3.4 Bovini. (Bos d) L'allergia a bovini e' ancora presente in alcune zone rurali (454-456). Gli

allergeni si trovano principalmente nel pelo, ma anche in urine, saliva e secreto lacrimale. Sono state descritte cross-reattività con capra e montone (457).

3.1.3.3.4 Coniglio (*oryctolagus cuniculus*). Dal 5 al 7% dei pazienti con sensibilizzazione ad epiteli animali, sono sensibilizzati al coniglio (soprattutto agricoltori o chi lavora con animali da laboratorio). Gli allergeni si trovano nel pelo e nella saliva, ma non nelle urine. Sono state descritte cross-reattività con altre specie di roditori.

3.1.3.3.5 Altri roditori: cavia, ratto, topo. Questi animali possono provocare allergia professionale nel personale dei laboratori (10-40% dei soggetti esposti) (458). Allergia ad animali di laboratorio è stata occasionalmente dimostrata in bambini i cui genitori sono esposti agli allergeni (459). Si distinguono due principali sindromi cliniche, La prima è caratterizzata da rinite con skin test negativi. La seconda consiste in rinite che evolve progressivamente in asma e con prick test positivi. L'atopia (461, 462) e il fumo attivo (463) sono fattori di rischio per lo sviluppo di allergia ad animali di laboratorio. Gli allergeni sono contenuti nel pelo, nelle urine (464), nel siero (465) e nella saliva. La pulizia delle gabbie degli animali di laboratorio mobilizza grandi quantità di allergeni. E' stato osservato che i bambini possono sensibilizzarsi a questi animali in meno di un anno, se direttamente esposti.

3.1.3.4 Allergeni fungini

I funghi superiori, le muffe e i lieviti sono vegetali senza clorofilla e che liberano grandi quantità di spore nell'ambiente circostante. I funghi e le muffe, che originano da materiale organico in putrefazione, sono praticamente ubiquitari, tranne che per le zone nevose o molto fredde. Il clima caldo ed umido favorisce il loro sviluppo e ciò spiega la loro abbondanza in alcune zone.

Le spore delle muffe sono di piccole dimensioni (3-10 µm) e penetrano profondamente nelle vie aeree, quindi possono provocare sia rinite che asma. Per ragioni non note, i bambini sono più spesso sensibilizzati alle muffe che non gli adulti (466).

- Le principali muffe aerodisperse sono *Cladosporium* (468), *Alternaria* (469-471) e *Stemphylium*. Il loro picco di diffusione è in estate, mentre *Aspergillus* e *Pencyillum* non hanno una stagionalità definita. Vi sono inoltre spiccate differenze geografiche nella loro diffusione (472-478).

- Anche le muffe domestiche sono allergeni importanti (475, 477, 479, 480). Alcuni funghi microscopici presenti nelle case possono diffondere le loro spore durante tutto l'anno e causare quindi sintomi persistenti, specialmente in ambienti umidi. Infatti le muffe domestiche sono solitamente associate ad elevata umidità (481-484). Le muffe si sviluppano bene in impianti di aerazione e condizionamento dell'aria ed attorno ai tubi dell'acqua; sono quindi particolarmente abbondanti

in bagni e cucine. Possono crescere anche su piante, rifiuti, carta da parati e materassi.

- Anche nei cibi possono crescere muffe e funghi, che possono quindi essere responsabili non solo di sintomi respiratori ma anche di allergia alimentare. I funghi predominanti sono *Penicillium*, *Aspergillus*, *Fusarium* e, più raramente *Mucor*. Muffe e lieviti possono essere presenti nei cibi anche come componenti della preparazione degli stessi. *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae* e *minor* (485) e *Pityrosporum* (486) sono i lieviti maggiormente allergenici. Una sensibilizzazione a lieviti è stata osservata in particolare nella dermatite atopica (486-489). I lieviti possono anche essere aerodispersi e lo *Sporobolomyces roseum* è responsabile di asma e rinite in Gran Bretagna e in regioni mediterranee.

Le spore di basidiomiceti ed ascomiceti si trovano anch'esse diffuse nell'atmosfera e possono causare asma e rinite (491, 492), ma il loro ruolo come veri e propri allergeni inalatori è discutibile. E' stata descritta occasionalmente allergia a spore di funghi superiori (493).

3.1.3.5 Insetti

L'inalazione di componenti o prodotti di insetti può indurre una risposta IgE ed allergie respiratorie. In questo caso, le IgE sono dirette contro frammenti di proteine degli insetti disperse nell'aria. Tuttavia, in questi casi, la concentrazione di allergene deve essere molto alta per poter indurre sensibilizzazione. Alcuni allergeni sono stati identificati, come l'emoglobina dei ditteri (494, 495).

- Può verificarsi allergia ad alcuni insetti in ambiente lavorativo (496)

- In alcune aree umide e calde degli Stati Uniti (497, 498) o in aree tropicali (499, 450), l'allergia a scarafaggi è altrettanto o anche più frequente che quella ad ambrosia o acari. Tuttavia, l'allergia a scarafaggi e' presente anche in alcuni paesi europei (443, 502, 503). Gli scarafaggi sono importanti allergeni specialmente nelle zone a basso reddito e sovraffollate, dove possono causare asma importante (504). Gli allergeni dello scarafaggio sono presenti nelle secrezioni gastrointestinali e nel rivestimento di chitina. Gli allergeni sono inglobati in particelle di grosse dimensioni che non si aerodisperdono. Gli scarafaggi tendono a nascondersi in luoghi bui ed escono per nutrirsi con l'oscurità; per tale motivo, vederli durante il giorno indica che sono presenti in grande numero nell'ambiente. All'interno delle case infestate l'allergene si distribuisce ubiquitariamente, senza che vi siano ambienti preferenziali (505).

- I chironomidi sono particolarmente diffusi in aree tropicali come il Sudan (506, 507).

3.1.3.6 Altri allergeni inalatori

Il ficus bejamin (*Ficus bejamina*), è una pianta senza fiori largamente usata come pianta ornamentale nelle abitazioni e nei luoghi pubblici.

Sono stati riportati casi di allergia al ficus (508), che sembra anzi essere relativamente frequente, probabilmente a causa della cross-reattività col lattice (509). Gli allergeni sono presenti nella polvere che si deposita sulla superficie liscia delle foglie e da qui sul pavimento. Gli allergeni possono persistere per mesi nell'ambiente, dopo la rimozione della pianta (510).

Il ruolo allergenico dei batteri è controverso.

- Al presente stato di conoscenza si può affermare che asma o rinite indotti da allergia a batteri è eccezionale, anche se talvolta sono state dimostrate IgE specifiche per batteri.
- Alcuni enzimi derivati da batteri usati in lavorazioni industriali possono però causare asma o rinite (511, 512).
- Alcuni batteri i cui geni vengono utilizzati nelle modificazioni transgeniche delle piante potrebbero provocare allergie, ma le dimostrazioni in proposito non sono conclusive (513).

3.1.4 Allergeni alimentari

L'allergia alimentare è rara nei soggetti con sola rinite allergica. Per contro, la rinite è uno dei sintomi più comuni di allergia alimentare nei pazienti con interessamento multiorgano. Nonostante il grande numero di sostanze introdotte nell'organismo con i cibi, soltanto poche di esse sono in grado di causare reazioni allergiche vere e proprie. Nei lattanti di meno di 6 mesi, la maggior parte delle reazioni allergiche sono causate da latte, uova o soia. Nell'adulto, i cibi che più frequentemente causano reazioni allergiche anche severe sono: arachidi (514), crostacei, uova, latte, aglio, sesamo e frutti come la pesca e la mela (515).

La maggior parte degli allergeni alimentari sono proteine naturali, ma l'attività di alcuni allergeni alimentari può andare perduta in conseguenza del riscaldamento (516) o in seguito ad immagazzinamento prolungato (517). Altri allergeni non vengono denaturati dal calore, e la cottura od il trattamento dei cibi può addirittura creare nuovi allergeni (518).

Possono emergere differenze anche importanti nel profilo proteico dei cibi a seconda dei fattori strettamente agronomici. Ad esempio, le condizioni di immagazzinamento possono condizionare l'allergenicità delle proteine delle arachidi e della soia (80).

Le opinioni riguardanti la modificazione genetica delle piante alimentari sono controverse. La Food and Drug Administration statunitense ha sottolineato la possibilità di introdurre nuove allergie nel corso dello sviluppo di vegetali geneticamente modificati (519). Tale avvertimento ha trovato conferma nel fatto che il gene dell'albumina 2S della noce brasiliana può essere trasferito nella soia transgenica; quest'ultima può evocare poi positività cutanea nei pazienti allergici alla noce brasiliana (520). L'introduzione sul mercato di nuove specie vegetali, geneticamente

modificate, rende necessario lo studio accurato del loro potenziale allergenico.

3.1.5 Reattività crociata tra allergeni inalatori e alimentari

Le reazioni crociate tra allergeni inalanti ed alimentari sono abbastanza comuni.

- I pazienti con rinite allergica da betulla o altre *Betulaceae* sono frequentemente allergici anche a vari frutti secchi ed a vegetali come le carote, le patate e le mele (521). I sintomi sono solitamente lievi, ma può verificarsi anche anafilassi. Alcuni degli allergeni del nocciolo o della betulla cross-reagiscono con quelli della mela (522, 523) o delle nocciole (424). Per contro, molti pazienti con allergia alimentare sono anche allergici a pollini (521).

- Alcuni allergeni delle *Compositae* cross-reagiscono con quelli di alcune ombrellifere (in particolare l'aglio) (521). Anche se le IgE ad alimenti sono frequentemente presenti in pazienti allergici a betulacee e composite, solo una piccola frazione di essi ha allergia alimentare clinicamente manifesta (525, 526).

- I soggetti allergici ad *Artemisia* o graminacee posso presentare sintomi se mangiano melone o banana (527, 528).

- La cross reattività tra cereali e graminacee è di scarso significato clinico (529).

- Sono stati identificati antigeni cross reagenti tra lattice, banana, nocciola e kiwi (530, 531)

- Anche se il rilievo di positività cutanea o IgE specifiche per alcuni legumi in pazienti allergici all'arachide è abbastanza comune, solo raramente si hanno manifestazioni cliniche dopo ingestione dei legumi (532), e tali manifestazioni sono meno gravi di quelle dovute all'arachide.

Fa eccezione il lupino, per il quale sono state descritte reazioni gravi in pazienti allergici all'arachide.

La biologia molecolare ha consentito di chiarire alcuni aspetti della reattività crociata tra allergeni. L'identificazione di allergeni di frutti e vegetali ha, per esempio, consentito di dimostrare la cross-reattività IgE con gli allergeni maggiori della betulla, Bet v 1 (533) e Bet v 2 (534-537). Sono stati identificati anche altri allergeni cross-reagenti.

A seconda degli allergeni implicati, i sintomi possono essere di vario tipo. Gli allergeni di tipo Bet v 1 delle pesche, mele, ciliegie e prugne, solitamente provocano sintomi lievi, come la sindrome allergica orale. La sensibilizzazione a Bet v 2 è invece più frequentemente associata a sintomi sistemici, come orticaria e angioedema (539). Le *lipid transfer proteins*, contenute ad esempio in mela e pesca, sono considerate un nuovo tipo di pan-allergene (540, 541).

3.1.6 Allergeni occupazionali

La rinite occupazionale è molto meno documentata rispetto all'asma occupazionale.

Peraltro, all'asma lavorativa spesso si associano sintomi di rinocongintivite. In uno studio (542) è stato osservato che il 92% dei pazienti con asma occupazionale ha anche rinite. Per quanto riguarda i composti a basso peso molecolare, la rinite è meno frequente dell'asma, anche se spesso la precede (542, 543). In Finlandia, si è osservato che panettieri e conciatori hanno il più elevato rischio di sviluppare rinite occupazionale (543). La prevalenza di rinite in soggetti che lavorano con animali di laboratorio è alta (vedi 3.1.3).

3.1.6.1 Lattice

L'allergia al lattice si sta rivelando un problema di crescente importanza specialmente tra gli operatori sanitari, a causa del largo uso di guanti in lattice (544) e di presidi chirurgici che contengono lattice.

Il lattice è ottenuto esclusivamente dalla pianta *Hevea brasiliensis* (famiglia delle *Euphorbiaceae*). Il primo caso clinico di allergia a lattice fu riportato da Stern nel 1927. Nel 1979, Nutter descrisse un caso accertato di orticaria da contatto da guanti in lattice (545).

La gomma è un prodotto industriale di grande importanza e di largo uso, ma anche gli additivi utilizzati nella sua preparazione sono una causa ben riconosciuta di reazioni di tipo ritardato, come la dermatite da contatto (546). Comunque, il problema sanitario più importante è l'allergia vera e propria al lattice. L'uso continuo e prolungato di guanti di gomma (medici, infermieri, operatori sanitari e operai) è un fattore di rischio per sviluppare sensibilizzazione (547-552). Inoltre, l'allergia al lattice è frequente anche in pazienti sottoposti a ripetute procedure chirurgiche o con spina bifida (553). Le reazioni di tipo immediato al lattice sono provocate da una reazione IgE, seguita da un'inflammatione di tipo Th2 (554); è stato osservato infiltrato eosinofilo nasale in corso di allergia a lattice (555). La sintomatologia clinica include: dermatite da contatto, orticaria, rinite, asma e più di rado anafilassi. (556). Per la diagnosi si ricorre a skin test e dosaggio delle IgE specifiche (557, 558), o al test di provocazione.

3.1.6.2 Composti a basso peso molecolare

Molti casi di rinite occupazionale sono sostenuti da agenti a basso peso molecolare come isocianati (559), aldeidi (560), ninidrina (561) ed altri farmaci o composti (562, 563). Sono state identificate più di 250 sostanze chimiche potenzialmente responsabili, che possono agire sia come apteni che con meccanismi non immunologici. Composti come la clorina, sono responsabili di rinite irritativa in 30-50% dei lavoratori esposti (75, 76).

La formaldeide è un composto volatile a basso peso molecolare largamente impiegato nell'industria e come sterilizzante in medicina. Ad elevate concentrazioni è tossico e causa reazioni irritative, ma essendo molto reattiva può comportarsi da aptene ed indurre reazioni sia IgE mediate, sia di tipo ritardato. Le reazioni IgE

mediate sono principalmente correlate con gli usi farmaceutici della formaldeide (564, 565). In ambiente domestico o lavorativo, la formaldeide agisce prevalentemente come irritante (566, 567) e solo eccezionalmente come allergene (568, 569).

3.1.6.3 Altri allergeni professionali

I panettieri soffrono frequentemente di rinite ed asma (570-572), che sono probabilmente provocate da allergeni contenuti nelle farine (573). In Svezia, è stato osservato che i panettieri hanno un rischio doppio di sviluppare rinite rispetto alla popolazione generale (574). L'inflammatione nasale nella rinite dei panettieri è prevalentemente neutrofila (575).

Altri allergeni a alto peso molecolare possono causare rinite, come i semi di caffè (575), enzimi proteolitici (511, 577, 578), altri tipi di enzimi (579), fiori e piante (580). Anche la polvere di legno può provocare asma o rinite, ma in questo caso il meccanismo è ancora sconosciuto (581-583).

3.2 INQUINANTI

I dati epidemiologici suggeriscono un collegamento tra inquinanti e rinite (vedi 2.1.3.7). Alcuni dei meccanismi per cui gli inquinanti causano rinite sono stati almeno in parte chiariti (584).

3.2.1 Caratteristiche dell'inquinamento atmosferico

3.2.1.1 Evoluzione dell'inquinamento esterno

Negli anni 60 e 70 si sono verificate delle vere e proprie epidemie di patologie respiratorie, con elevata mortalità, in relazione a picchi di inquinamento atmosferico. SO₂ e particolati, sono stati ritenuti i principali responsabili, favoriti da particolari condizioni climatiche e dal ristagno dell'aria. C'è peraltro stata una discreta riduzione del grado di inquinamento in molti paesi occidentali grazie all'impiego di filtri efficienti e all'uso di elettricità e petrolio che sono meno inquinanti del carbone. Tale fatto non si è ancora però verificato nei paesi in via di sviluppo. Nonostante i miglioramenti, l'inquinamento urbano rappresenta ancora un problema sanitario di rilievo, anche a causa di alcuni fattori concomitanti:

- sta aumentando il consumo pro capite di energia
- aumenta l'utilizzo di petrolio come fonte di energia
- aumenta il numero di automobili circolanti, soprattutto con motore diesel.

3.2.1.2 Inquinamento da motori a scoppio

L'inquinamento urbano è prodotto in larga parte dagli scarichi delle autovetture. I principali inquinanti prodotti dai motori sono:

- ossidanti. Subiscono trasformazioni chimiche nell'atmosfera a causa dei raggi solari. I principali sono: a) monossido di carbonio, largamente presente, ma che non sembra essere responsabile di sintomi rinitici; b) ossidi di azoto, specialmente NO e NO₂; c) composti organici volatili (VOC) come

gli idrocarburi; d) ozono e altre specie reattive (aldeidi, perossido di idrogeno, acido nitrico), che si formano dai precedenti.

- composti dello zolfo, come la SO₂ che si produce nella combustione diesel. Alti livelli di SO₂ sono caratteristici dell'inquinamento acido delle zone industriali.

- agenti organici, che includono benzopirene, benzofluoroantene, benzoantracene, benzopirilene. I composti chimici pesanti sono adsorbiti su microparticelle, mentre quelli più leggeri restano aerodispersi.

- anidride carbonica, principale prodotto degli scarichi da combustibile

- metalli, in particolare il piombo, presenti talvolta negli oli e carburanti

- particolato che si produce per combustione incompleta di lubrificanti e combustibili

3.2.1.3 Caratteristiche degli scarichi diesel

Le emissioni diesel hanno composizione estremamente complessa e contengono gas leggeri e particelle carboniose che adsorbono composti organici ad alto peso. La parte gassosa contiene sostanze tossiche e irritanti:

- gas che si producono durante la combustione (CO, SO₂, NO) e che possono formare ozono, l'emissione di CO è invece simile o inferiore a quella dei motori a benzina.

- Idrocarburi a basso peso molecolare e derivati.

La fase particolata degli scarichi diesel è costituita da aggregati di microparticelle sferiche (0.2 µm) con un nucleo carbonioso, sulle quali sono adsorbite altre sostanze. Queste microparticelle sono un modello di studio unico, in quanto presentano una vasta superficie di contatto, disponibile appunto per l'adsorbimento di composti organici. Tipicamente il 10-40% in peso di queste particelle è costituito dagli idrocarburi. Le nuove tecniche di produzione dei carburanti ha comunque ridotto la produzione di particolato di oltre il 95% rispetto ai motori diesel più vecchi.

3.2.1.4 Inquinamento indoor

L'inquinamento indoor è di notevole importanza in quanto nei paesi civilizzati, le persone passano la maggior parte del loro tempo in ambienti confinati. L'inquinamento indoor comprende il fumo di tabacco, gli allergeni domestici ed alcune sostanze gassose (156, 585). Quando sono presenti stufe, intervengono altri inquinanti quali CO₂, SO₂ e particolati, (586, 587). Il gas usato per cucinare può avere un qualche ruolo nell'allergia, specialmente nelle donne e negli atopici (245, 588). I mobili possono liberare nell'ambiente sostanze utilizzate durante la loro fabbricazione (formaldeide, colle, isocianati) (567)

3.2.2 INQUINANTI POSSIBILMENTE COINVOLTI NELLA RINITE ALLERGICA

3.2.2.1 Ozono

L'ozono è un inquinante derivato dagli ossidi di azoto e dai composti organici volatili per azione dei raggi solari. Queste trasformazioni

chimiche si svolgono in ore o giorni, cosicché l'ozono si può formare anche a distanza dal luogo dove i composti originari si sono prodotti (589). La produzione di ozono è massima nelle zone molto soleggiate come Sud California, Svizzera, Austria, Germania, Sud della Francia (590) e attorno alle grandi città. I picchi di concentrazione di ozono si verificano da aprile a settembre nell'emisfero boreale. La situazione sembra essere peggiorata negli ultimi anni a causa delle mutate condizioni climatiche.

Circa il 40% dell'ozono viene assorbito attraverso la mucosa nasale. L'ozono, in vitro, induce infiammazione (591) e il challenge nasale con ozono provoca congestione della mucosa, rilascio di istamina, e reclutamento di cellule infiammatorie (592-595). Inoltre, l'ozono aumenta le risposte di fase tardiva alla stimolazione con allergene, mentre non ha effetto sulla fase immediata (596, 597). In uno studio longitudinale, sono stati studiati in mesi diversi i lavaggi nasali di 170 bambini in età scolare e si è osservata infiammazione della mucosa nasale in concomitanza con i picchi di ozono (598). C'era infatti un aumento dose-dipendente di leucociti ed ECP ed un effetto adattativo successivo. In uno studio condotto a Mexico City, l'esposizione ad elevati livelli di inquinamento per un anno, produceva lesioni della mucosa nasale con sintomi di rinite (79).

Zwick et al hanno confrontato un gruppo di 218 bambini esposti ad elevate concentrazioni di ozono (> 120 µg/m³) con un gruppo di controllo non esposto. Le concentrazioni di SO₂ e NO₂ erano uguali per entrambi i gruppi. Non è stata osservata alcuna significativa differenza nei livelli di IgE, nella frequenza di rinite allergica e di positività cutanee, ma i bambini esposti avevano una maggior broncoreattività aspecifica (599). Non c'era correlazione tra i sintomi rinitici e picchi di ozono e nessuna differenza tra atopici e non atopici

3.2.2.2 Biossido di zolfo (SO₂)

Fino alla fine degli anni 80 l'inquinamento da SO₂ era ancora molto comune nell'Europa dell'Est. Attualmente, nell'Europa occidentale e in Nord America le reti di misurazione indicano concentrazioni media annuali inferiori ai 30 µg/m³ (standard EU <250 µg/m³). Nonostante questo, la rinite allergica è in aumento (218) e quindi è verosimile che SO₂ non giochi alcun ruolo in questo senso.

E' stato peraltro osservato che l'esposizione a SO₂ riduce la secrezione mucosa nasale e aumenta le resistenze nasali. (600, 601). L'esposizione sperimentale ad elevate concentrazioni di SO₂ (>1400 µg/m³) per 5 giorni e sotto sforzo incrementa le resistenze nasali.

3.2.2.3 Biossido di azoto (NO₂)

In Europa, gli ossidi di azoto vengono prodotti in ugual misura dalle centrali energetiche e dagli scarichi dei motori. Solitamente i livelli di NO₂ non

| Tabella 6 | |
|------------------|---|
| MOLECOLA | NOMI COMMERCIALI |
| Indometacina | Indoxen, Metacen, Liometacen |
| Piroxicam | Antiflog, Artroxicam, Brexin, Cicladol, Feldene |
| Ibuprofene | Brufen, Faspic |
| Naproxene | Axer alfa, Naprosyn, Synflex, |
| Ketoprofene | Xenar |
| Diclofenac | Artrosilene, Ibifen, Oki, Orudis |
| Diflunisal | Dicloream, Voltaren |
| Tolmetin | Dolobid |
| Acido Mefenamico | Tolectin |
| Flurbiprofene | Lysalco |
| Sulindac | Froben |
| Ketorolac | Clinoril, Suren |
| Etodolac | Toradol, Lixidol |
| Nabumetone | Lodine |
| Noramidopirina | Artaxan, Nabuser |
| Propilfenazone | Novalgina Optalidon, Spasmocibalgina |

eccedono il limite di sicurezza di 200 mcg/m³ all'ora. Tuttavia bisognerebbe tenere conto anche della quota di gas che si producono negli ambienti confinati. L'effetto dell'esposizione a NO₂ è stato studiato in 625 bambini prescolari in Svizzera, che vivevano in tre aree differenti: urbana, suburbana e rurale. (602). I sintomi irritativi a carico delle vie aeree risultavano più frequenti nelle zone a maggior concentrazione di NO₂.

3.2.2.4 Particolato (Particulate Matter, PM)

Viene classificato in base al diametro medio delle particelle come PM₁₀ (meno di 10 µm), PM_{2.5} (meno di 2.5 µm) e nanoparticolato (meno di 1 µm). Più piccole sono le particelle e più in profondità arrivano nelle vie respiratorie, fino a passare la membrana alveolare (603).

Pope et al. hanno studiato la relazione tra sintomi respiratori ed esposizione a PM₁₀ (604) in due gruppi di soggetti: 59 bambini e 66 asmatici. L'aumentato rischio di sviluppare sintomi respiratori in seguito ad esposizione a PM era aumentato solo nel gruppo dei bambini. In un altro studio (605), lo stesso autore ha confrontato 60 asmatici e 60 non asmatici, osservando che il PM induceva sintomi nasali nei soli asmatici.

3.2.2.5 Composti organici volatili (VOC) e formaldeide

Anche se i composti organici e la formaldeide sono classici inquinanti degli ambienti chiusi. Se ne possono però rilevare elevate concentrazioni atmosferiche in alcune città come ad esempio Los Angeles, tali da indurre la comparsa di rinite (606).

3.2.2.6 Scarichi delle autovetture

E' comprovato che i prodotti di combustione del petrolio possono agire come adiuvanti e anche stimolare l'infiammazione allergica (607, 608). Per questo motivo, tali sostanze potrebbero contribuire all'aumento di prevalenza della rinite e dell'asma. Il particolato prodotto dalla combustione diesel

stimola la produzione di IgE (609) e induce infiammazione allergica (610- 612). Studi sperimentali nell'animale (613-617) e nell'uomo (618) hanno confermato che il particolato diesel aumenta la produzione di IgE con diversi meccanismi che includono: produzione di citokine e chemokine (619) ed attivazione dei macrofagi e delle cellule epiteliali (620-623). Il particolato diesel può anche potenziare l'allergenicità dei pollini (624). L'attivazione cellulare e metabolica è probabilmente dovuta agli idrocarburi ad alto peso molecolare (625). Studi trasversali hanno evidenziato che la prevalenza di rinite allergica, specialmente da cedro giapponese, è notevolmente più frequente nei luoghi ad elevato inquinamento veicolare (626, 627). Tali studi epidemiologici devono comunque essere confermati.

3.2.2.7 Fumo di sigaretta

Nei fumatori l'irritazione nasale ed oculare è più comune che nei non fumatori (628). Inoltre, ci sono fumatori particolarmente sensibili al fumo di tabacco che presentano starnutazione, congestione nasale e cefalea (629). Tale osservazione è stata confermata tramite il test di provocazione nasale con tabacco (630). L'incidenza di rinite nel fumatore aumenta con la quantità di sigarette fumate (251). Il fumo di tabacco non sembra essere allergenico di per se' a differenza di quanto avviene con le foglie di tabacco nei lavoratori addetti (631, 632). Il fumo di tabacco altera la clearance mucociliare (633) e può causare un'infiammazione eosinofila nei bambini non atopici (634).

3.3 FARMACI

3.3.1 Intolleranza all'aspirina

L'aspirina e altri farmaci antinfiammatori nonsteroidici (FANS) frequentemente provocano rinite ed asma (**tabella 6**). In un campione random di popolazione, l'intolleranza ad aspirina risulta essere più frequente nei soggetti con rinite allergica (2.6% VS 0.3%, p<0.01) (149). In circa il 10% degli adulti con asma, i FANS ed altri inibitori della cicloossigenasi (COX) possono scatenare l'attacco asmatico o rinitico (148, 635). Questa sindrome clinica distinta, definita asma indotta da aspirina è caratterizzata da una sequenza di sintomi sostenuti da infiammazione eosinofila e iperproduzione di cisteinil-leucotrieni (Cys-LT). L'attacco di asma da aspirina di solito insorge entro tre ore dall'assunzione del farmaco, accompagnato da rinorrea profusa, iperemia congiuntivale, edema periorbitale e talvolta rush del collo e del viso. La poliposi nasale e l'asma persistono e progrediscono anche se si eliminano aspirina e farmaci correlati. E' presente eosinofilia periferica, nasale e bronchiale. In passato si pensava che l'asma da aspirina non si verificasse nei pazienti allergici, ma si è osservato che nei pazienti con asma da aspirina è frequente il rilievo di positività cutanee ad allergeni inalatori.

3.3.2 Altri farmaci

Vedi capitolo 1.4

4. MECCANISMI

L'allergia è il risultato di una reazione IgE-mediata associata ad infiammazione di intensità variabile.

Tuttavia e' attualmente noto che l'attività enzimatica di alcuni allergeni può essere di per se responsabile dell'attivazione cellulare (636). Infatti, gli allergeni degli acari possono attivare le cellule epiteliali in vitro (637) ed indurre il rilascio di citochine e chemochine, indipendentemente dalla presenza di IgE specifiche (638). Inoltre, Der p 1 è in grado di danneggiare le giunzioni serrate tra le cellule epiteliali e quindi di aumentarne la permeabilità (639, 640). L'importanza relativa di tali meccanismi non-IgE non è al momento definita.

La rinite indotta da pollini è il disturbo allergico più tipico ed è il risultato del rilascio di mediatori cellulari che sono coinvolti sia nell'infiammazione, sia nella reattività aspecifica (641). I sintomi clinici possono essere imitati artificialmente con il test di provocazione con allergene, ma questo modello differisce dall'esposizione naturale in quanto lo stimolo è unico e non continuo o ripetuto (642). Nella rinite persistente, i fattori scatenanti interagiscono con l'infiammazione già in atto ed i sintomi sono il risultato di quest'interazione.

L'istamina e' stata scoperta all'inizio dello scorso secolo ed è stata rapidamente individuata come responsabile di molti sintomi allergici compresa l'anafilassi. Alla fine degli anni 30 vennero scoperte altre sostanze coinvolte nella reazione allergica quali le SRS-A. Attualmente, i meccanismi dell'infiammazione allergica sono ben conosciuti. Anche se l'istamina rimane il principale mediatore della reazione allergica, si sa che anche molti altri vi sono coinvolti. Citochine, chemochine, molecole di adesione, neuropeptidi e cellule cooperano e contribuiscono alla complessa struttura che sfocia nei sintomi clinici e nell'iperreattività.

La rinite allergica è caratterizzata da una risposta cellulare che comprende:

- chemotassi delle cellule e migrazione trans-
endoteliale
- localizzazione delle cellule nella mucosa nasale
- attivazione e differenziazione dei vari tipi
cellulari ed aumento della loro sopravvivenza
- rilascio di mediatori
- regolazione della sintesi di IgE locale e sistemica
- interazione con il sistema immunitario e col
midollo osseo

Tutti questi eventi hanno luogo solo in quei soggetti già sensibilizzati ad un allergene, cioè che hanno già le IgE specifiche legate alle membrane di mastociti e basofili.

La comprensione dei meccanismi infiammatori e' il punto di partenza per una terapia razionale che non tenga quindi conto solo dei sintomi.

4.1 LA MUCOSA NASALE NORMALE

4.1.1 Anatomia e fisiologia del naso

Mentre il naso esterno è sostanzialmente costituito da cartilagine, muscoli superficiali e cute che gli danno la forma, il naso interno ha una struttura ossea, rivestita da mucosa respiratoria. Il setto nasale, anch'esso costituito da cartilagine e osso rivestiti da mucosa, divide la cavità nasale in due porzioni. Solo i primi millimetri della cavità nasale sono rivestiti da cute. La crescita lenta e continua del setto fino ai 30 anni circa, spiega la deviazione del setto nasale che si osserva frequentemente negli adulti e può provocare ostruzione nasale.

Da un punto di vista dell'aerodinamica, il naso può essere suddiviso in:

- vestibolo, ricoperto da epitelio squamoso stratificato
- istmo, che è responsabile del 50% della resistenza al passaggio dell'aria
- cavità nasali, con i turbinati inferiore, medio e superiore, rivestite da epitelio cigliato pseudostratificato. I turbinati elevano la superficie delle cavità nasali a circa 200 cm² e facilitano quindi l'umidificazione, il riscaldamento e la filtrazione.

Il flusso dell'aria diventa da laminare, turbolento a seconda della velocità e delle condizioni anatomiche. La rinomanometria attiva consente di misurare i flussi e la differenza di pressione tra naso e rinofaringe (643).

La mucosa olfattiva si trova sopra il turbinato medio, al di sotto della lamina cribrosa; contiene i recettori dell'olfatto. Alterazioni anatomiche o infiammatorie del naso possono modificare la funzione olfattiva. L'organo *vomer nasale* è un chemocettore per segnali sessuali e chimici di varia natura, ben descritto in molti vertebrati, ma la cui funzione nell'uomo non è certa.

La parete laterale delle cavità nasali riceve gli sbocchi dei seni mascellare, etmoidale anteriore e frontale ed anche lo sbocco del dotto lacrimale, mentre il seno sfenoidale drena nella parete posteriore. Il *complesso ostiomeatale*, situato nel meato medio lateralmente e sotto al turbinato medio raccoglie gli sbocchi del seno mascellare e frontale. Qualsiasi tipo di ostruzione, (alterazioni anatomiche, edema della mucosa) provoca alterazioni del drenaggio e della ventilazione dei seni con conseguente sinusite.

La mucosa nasale è costituita da tre strati (*figura 2*):

- epitelio cigliato
- membrana basale
- lamina propria o sottomucosa

Vi sono tre tipi di cellule nella mucosa nasale:

- cellule basali
- cellule calciformi
- cellule colonnari ciliate o non ciliate, ancorate alla membrana basale e aderenti tra loro a formare la barriera epiteliale.

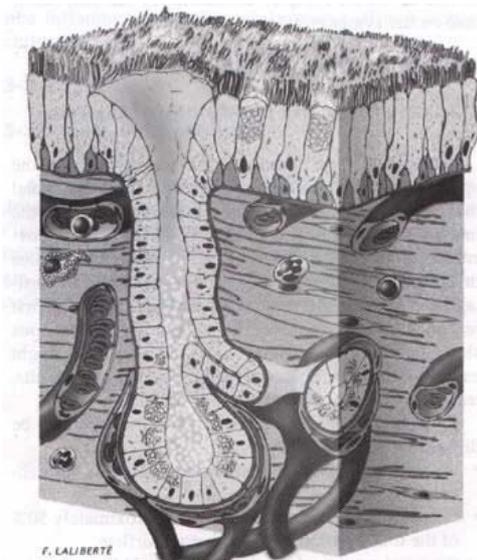


FIGURE 2: The nasal mucosa.

La sottomucosa contiene componenti cellulari, ghiandole mucose e sieromucose nervi e la ricca vascolarizzazione.

Un sottile strato di muco, composto da una fase sol a bassa viscosità e da una fase gel più viscosa, riveste tutta la mucosa nasale ed è continuamente trasportato verso la faringe dal movimento ciliare. Le secrezioni nasali originano dalle ghiandole sottomucose, dalle cellule calciformi, e dall'essudazione di plasma dai capillari. Nelle secrezioni sono contenuti enzimi batteriolitici e proteolitici, lisozima, albumina, immunoglobuline mediatori e cellule, che costituiscono una barriera protettiva aspecifica. Il trasporto mucociliare dipende dalla viscosità del muco e dall'efficienza del battito delle ciglia (al ritmo di circa 1000 battiti/minuto); le particelle intrappolate nel muco si spostano alla velocità di 3-25 mm/min. Le infezioni batteriche o virali riducono o aboliscono la clearance mucociliare (644). Quando le particelle allergeniche vengono inalate, la maggior parte di esse si deposita sulla superficie mucosa e viene trasportata verso la faringe entro 15-30 minuti. Durante questo processo, le particelle non penetrano nella mucosa nasale, ma le sostanze idrosolubili possono sciogliersi e quindi attraversare la barriera mucosa.

4.1.2 Vascolarizzazione nasale

La microvascolarizzazione del naso (645) è composta da (figura 3):

- una ricca rete subepiteliale di capillari con fenestrazioni. Questo microcircolo nutre l'epitelio e le ghiandole e favorisce l'umidificazione ed il riscaldamento dell'aria.
- anastomosi artero-venose che consentono un rapido flusso di sangue attraverso la mucosa. Le anastomosi sono probabilmente importanti per il riscaldamento dell'aria e per il meccanismo controcorrente che mantiene costante la temperatura del cervello. Il sistema di regolazione di tali strutture non è conosciuto nei dettagli.

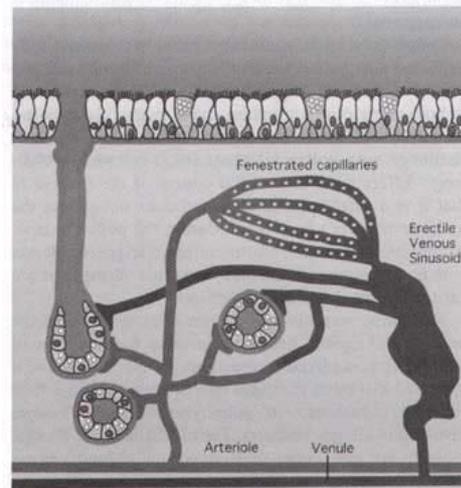


FIGURE 3: Nasal vasculature.

- sistema di vasi di capacità, o sinusoidi, che quando sono congesti chiudono il lume nasale. I loro cambiamenti di volume modificano quindi le funzioni di filtro e di condizionamento dell'aria. Le arterie sono circondate da uno strato di muscolatura liscia che controlla l'afflusso di sangue. Data la struttura anatomica, quindi, la mucosa nasale può rapidamente variare il proprio volume in risposta a meccanismi chimici, fisici o nervosi. L'abbondante vascolarizzazione è una delle caratteristiche principali della mucosa nasale e responsabile dell'ostruzione nasale (646). Le variazioni del contenuto di sangue in queste strutture regola la pervietà delle cavità nasali. Nella maggior parte degli individui sani, esiste un alternarsi ritmico di congestione e decongestione della mucosa noto come *ciclo nasale* (647, 648).

4.1.3 Le ghiandole mucose

Il muco nasale è estremamente eterogeneo per composizione. Ad esso contribuiscono la secrezione delle ghiandole, il drenaggio dei seni paranasali e il drenaggio lacrimale. Nei soggetti normali, la componente preponderante è quella delle ghiandole nasali (649). Il prodotto della secrezione delle ghiandole mucose e delle cellule calciformi è quindi estremamente importante, così come lo è il trasporto di acqua ed elettroliti.

4.1.3.1 Cellule calciformi e ghiandole mucose

La densità delle cellule calciformi nel naso e nella mucosa delle vie aeree superiori è di circa 10.000/mm² (650). Il numero di cellule calciformi e di ghiandole mucose non aumenta in corso di rinite (651-653).

Nella porzione anteriore del naso (ostio interno) vi sono circa 200 ghiandole mucose, il cui contributo alla rinorea non è noto. Nella sottomucosa nasale vi sono numerosissime ghiandole sieromucose (650). Alla nascita la loro densità è di circa 34/mm², mentre nell'età adulta è di circa 8/mm²: questo spiega perché la rinorea sia più frequente e

abbondante nei bambini. Non ci sono particolari differenze di distribuzione delle ghiandole tra le varie regioni del naso; il numero totale di ghiandole è circa 100.000.

I seni paranasali normali hanno pochissime ghiandole (50-100 in ciascun seno), mentre in corso d'infiammazione compaiono nuove ghiandole mucose pure (650). Le secrezioni dei seni paranasali sono costituite quindi da muco viscoelastico e non contribuiscono alla rinorrea, ma piuttosto allo scolo retronasale.

4.1.3.2 Origine della rinorrea

L'ipersecrezione delle ghiandole nasali è di rilevanza principale nella rinite. Nella rinorrea, interviene infatti un processo attivo di ipersecrezione (654). Inoltre, nei pazienti con rinite esiste un' aumentata produzione di muco, senza iperplasia delle ghiandole, a livello del turbinato inferiore (655). L'essudazione plasmatica è un segno importante di infiammazione e probabilmente contribuisce in maniera significativa all'aumento del volume delle secrezioni (656). Può esservi rinorrea anche in presenza di ghiandole normalmente funzionanti, quando il trasporto ciliare non è efficace come nel caso delle discinesie ciliari primitive (657).

4.1.3.3 Controllo della secrezione

Le ghiandole delle vie aeree sono controllate dal sistema nervoso parasimpatico. La stimolazione dei nervi sensoriali, da parte di aria fredda o istamina, innesca un arco riflesso che termina sui recettori colinergici delle ghiandole. Pertanto, gli effetti farmacologici degli anticolinergici possono essere usati per misurare il contributo del sistema parasimpatico alla quantità delle secrezioni nasali.

4.1.4 Cellule del naso

La struttura della mucosa nasale normale è stata studiata approfonditamente. Nella mucosa sono presenti diversi tipi cellulari: cellule di Langerhans, mastociti, linfociti CD4+, macrofagi ed alcuni eosinofili (658-662)

L'immunità secretoria è fondamentale per la difesa della mucosa nasale. Le cellule B coinvolte in questa difesa, sono stimulate dapprima nelle strutture linfoidi come le adenoidi e le tonsille. Da qui migrano ai siti mucosali dove si trasformano in plasmacellule secernenti immunoglobuline. (663). Le IgA secretorie (dimeriche, con una catena J che le unisce e dotate di componente secretoria) assieme alle IgG ed alle IgM pentameriche costituiscono la difesa umorale principale del naso. Nei pazienti con rinite allergica si possono trovare plasmacellule nella mucosa nasale (664).

4.1.5 Innervazione

I nervi della mucosa nasale sono colinergici e non-adrenergici non-colinergici (NANC), le fibre sensoriali C, dipendenti dal ganglio trigemino, contengono sostanza P (SP), neurochinina A e K e

calcitonine gene-related peptide (CGRP). Tutti questi mediatori sono contenuti nelle terminazioni nervose circostanti il ganglio sfenopalatino, i vasi e nello spessore dell'epitelio. Le fibre pregangliari colinergiche sfenopalatine ed i recettori nicotinici nei neuroni post-sinaptici contengono anche peptide intestinale vasoattivo (VIP). Alcune fibre postgangliari adrenergiche che innervano le arterie contengono anche neuropeptide Y (NPY), così come le fibre che circondano i sinusoidi (665-674). I neuropeptidi hanno alcune attività biologiche:

- controllo dell'omeostasi delle secrezioni nasali
 - i nervi parasimpatici inducono la secrezione delle ghiandole mucose. Tale effetto è antagonizzato da atropina e derivati
 - la stimolazione delle fibre simpatiche causa vasocostrizione e riduzione delle resistenze nasali.
- I peptidi dei nervi sensoriali come il CGRP, la sostanza P e la neurochinina A giocano probabilmente un ruolo fondamentale sia nei soggetti normali sia allergici nella vasodilatazione, nella extravasazione dai capillari, nell'infiammazione neurogenica e nelle interazioni tra innervazione e mastociti. (675, 676). Tuttavia la risposta nasale ai neuropeptidi ha ancora alcuni aspetti non chiari (677).
- La sostanza P ed il CGRP possono indurre secrezione mucosa (672, 678-682), ma per evocare i sintomi occorre somministrare dosi alte e non fisiologiche di tali peptidi.
 - La somministrazione intranasale di sostanza P non induce ipersecrezione (683) né sintomi di rinite (684)
 - La somministrazione nasale di sostanza P e neurochinina A aumenta la resistenza nasale in modo non dose-dipendente (685)
 - Occorrono elevatissime dosi di sostanza P per avere reclutamento locale di eosinofili (686)
 - La somministrazione nasale di CGRP non induce ipersecrezione (683)
 - La somministrazione nasale di NPY provoca una riduzione del flusso ematico nasale dose dipendente (687) e funziona quindi probabilmente come agente vasocostrittore long-acting (688)
 - La bombesina stimola la secrezione sierosa e mucosa in vivo (689)
 - Gli effetti colinergici sono predominanti, ma il VIP è in grado di aumentare la secrezione ghiandolare e provocare vasodilatazione (690).

4.2 CELLULE, MEDIATORI, CITOCHINE, CHEMOCHINE, MOLECOLE DI ADESIONE

4.2.1 Cellule

Grazie alle tecniche di immunistochemica è stato possibile dimostrare che non solo gli eosinofili e le cellule metacromatiche migrano nella mucosa nasale ma anche altre cellule IgE positive. A differenza di quanto si osserva fuori della stagione pollinica, in stagione le cellule IgE positive si

ridistribuiscono alla superficie della mucosa. È stato anche osservato che anche macrofagi e monociti migrano nella mucosa dopo stimolo allergenico naturale o artificiale. Lo stesso fenomeno si osserva per le cellule di Langerhans, che fungono da cellule presentanti l'antigene. Infine, anche il numero di cellule T attivate aumenta in corso di esposizione all'allergene.

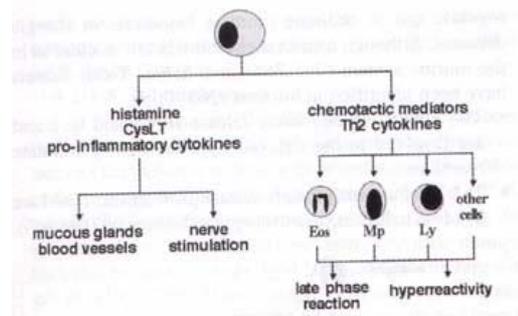
4.2.1.1 Mastociti

Dopo la scoperta di queste cellule (Mastzellen) da parte di Ehrlich nel 1879 e la descrizione di Riley (691) della presenza di istamina nei granuli, le conoscenze attorno ai mastociti sono migliorate rapidamente negli ultimi anni. Nel 1966 Enerbak classificò i mastociti (nel ratto) in base alla loro morfologia, alla dimensione e ai granuli di deposito (692). Poi, Irani et al. classificarono i mastociti umani in due distinte sottopopolazioni, basandosi sul contenuto di proteasi neutre: MCT, che contengono solo triptasi e MCTC che contengono triptasi e chimasi (o catepsina G e carbossipeptidasi) (693).

I mastociti derivano da progenitori emopoietici CD34+ (694, 695) che migrano e maturano nei tessuti (696). L'interazione il recettore c-kit espresso sulla superficie dei mastociti e precursori ed il c-kit ligando (stem cell factor, SCF) è essenziale per il normale sviluppo e sopravvivenza delle cellule stesse (697). Lo stem cell factor è espresso sulla membrana di diversi tipi cellulari come fibroblasti e cellule endoteliali. Il domain extracellulare del CSF può venir staccato e rilasciato ad opera di enzimi proteolitici (698). Infatti, le cellule CD34+ c-kit+ triptasi+ ed IgE+ (probabilmente precursori) sono state individuate sulla superficie della mucosa nasale (699, 700).

Quando vengono attivate dalle IgE o da altri meccanismi, i mastociti rilasciano:

- istamina e triptasi preformate
- metaboliti dell'acido arachidonico (cisteinil leucotrieni, Cys-LT) ad opera delle fosfolipasi di membrana
- citochine, presenti come mediatori preformati e liberate in seguito a reazione IgE. Il rilascio di citochine è più rapido nei mastociti che nelle cellule T, dove esse devono essere sintetizzate de novo. Le principali citochine mastocitarie sono quelle Th2 e cioè IL-4, IL-5 e IL-13 (701-703) e le citochine proinfiammatorie come IL-6, IL-8, IL-10 e TNF α (704, 705). Infine, i mastociti possono rilasciare anche GM-CSF, IC-8, RANTES, MIP1 α e CC-chemochine. I mastociti hanno recettori CCR-3 e rispondono a MCP-4, RANTES e eotaxina. Ci sono delle differenze nel pattern di secrezione citochinica tra i diversi subsets mastocitari: i MCT secernono principalmente IL-5, IL-6, IL-7, mentre i MCTC secernono principalmente IL4 (706, 707). Il rilascio delle citochine di tipo Th2 è di grande importanza nella reazione IgE mediata. I mastociti nasali possono stimolare la sintesi di IgE (707)(figura 4).



I mastociti si possono considerare le sentinelle dell'immunità innata (708).

Nella mucosa nasale dei pazienti con rinite allergica il numero di mastociti mucosali (MCT) è aumentato (700). Dal punto di vista morfologico, i mastociti della mucosa nasale superficiale sono di tipo MCT, mentre quelli più profondi sono di tipo MCTC (709). I mastociti sono attivati in corso di rinite (641, 710). Dopo challenge nasale e in stagione pollinica, nelle secrezioni si riscontrano aumentati livelli di istamina (642), PGD2 (642, 711), Cys-LT (712) e triptasi (713). I mastociti nasali dei soggetti allergici rilasciano IL-4, IL-6 e IL-13 se stimolati direttamente con allergeni (707, 714).

Recentemente è stato osservato che i mastociti della mucosa nasale dell'allergico aumentano l'espressione di VLA-4 e VLA-5 (715). L'interazione tra mastociti e matrice extracellulare aumenta la secrezione di citochine (716). I mastociti non sono solo effettrici della risposta immediata ma agiscono anche come cellule regolatrici della fase tardiva e dell'infiammazione persistente (717, 718).

4.2.1.2. Basofili

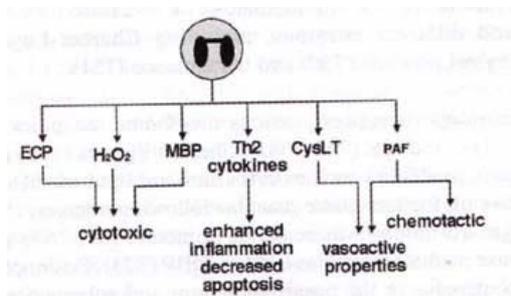
Come gli altri granulociti, i basofili originano da cellule pluripotenti CD34+. Si differenziano e maturano nel midollo osseo ed entrano in circolo nel sangue (694, 719). L'IL-3 è il fattore cruciale per lo sviluppo dei basofili, anche se altre citochine contribuiscono alla loro maturazione (720). Il basofilo è il granulocita meno rappresentato nel sangue periferico dove costituisce meno dell'1% delle cellule nucleate. Il ciclo vitale dei basofili è simile a quello degli eosinofili, ma a differenza di questi, i basofili sono poco rappresentati nei tessuti (717), tranne che nel caso di processi infiammatori immunomediati (721).

Normalmente non ci sono basofili nella mucosa nasale e nelle secrezioni, mentre se ne possono trovare nelle secrezioni nasali e bronchiali dei pazienti allergici e nella cute dei pazienti con dermatite atopica. Il numero dei basofili correla solitamente con la gravità dei disturbi (722). L'analisi dei basofili ricavati dalle secrezioni, mostra che essi contengono istamina ma non leucotrieni o PGD2 (723). Nonostante il profilo di secrezione dei basofili sia meno studiato che quello dei mastociti, è noto che i basofili umani possono rilasciare IL-4 e IL-13 in seguito all'attivazione del

recettore FcεRI (724, 725). Il rilascio di citochine è stimolato principalmente da IL-3 (726). Poiché i basofili si attivano rapidamente dopo stimolo allergenico, è stato ipotizzato che anch'essi abbiano un certo ruolo nella regolazione della reazione allergica (727).

4.2.1.3 Eosinofili

Gli eosinofili vennero descritti per la prima volta nel 1879 da Ehrlich in base alla loro caratteristica colorazione rosa. Negli anni successivi divenne sempre più chiaro il loro stretto rapporto con le patologie allergiche. Attualmente il ruolo degli eosinofili nell'infiammazione allergica cronica è ben accertato (728), tanto che li si considerano promettenti bersagli per la terapia (figura 5).



Gli eosinofili si formano nel midollo osseo da progenitori CD34+ comuni anche ai basofili (729). Progenitori eosinofili si possono trovare nella mucosa nasale dei rinitici allergici stagionali (730) e nei polipi nasali (731). L'eotaxina è il fattore che influenza la maturazione ed il rilascio di eosinofili dal midollo. Nel sangue periferico gli eosinofili rappresentano circa l'1% delle cellule nucleate e hanno una vita di 8-18 ore. Gli eosinofili migrano nei tessuti in seguito a segnali citochinici e chemochinici. L'IL-5 (732-733) e il GM-CSF stimolano la maturazione, lo sviluppo e l'espressione di molecole di adesione sugli eosinofili (734-736). Le chemochine come RANTES (737-738) ed eotaxina (739) agiscono in modo sinergico sull'eosinofilo favorendone reclutamento ed attivazione. Nei tessuti, gli eosinofili maturano e permangono come cellule residenti anche per settimane. La loro sopravvivenza dipende da segnali tissutali che contrastano quelli che inducono apoptosi (740, 741). La regolazione dell'apoptosi da parte di citochine e recettori di superficie è attualmente conosciuta in dettaglio e costituisce una valida prospettiva per il trattamento delle patologie eosinofile (742).

Gli eosinofili maturi si riconoscono facilmente per il loro nucleo bilobato e per i granuli con un core elettrodenso ed una matrice (o *crystalloide*) che contiene:

- proteina basica maggiore (MBP)(743)
- proteina cationica eosinofila (ECP) (744)
- neurotossina eosinofila (EDN)(745)

- perossidasi eosinofila
- beta glucuronidasi

I granuli più piccoli contengono enzimi come la fosfatasi acida e l'arilsulfatasi B che degrada i CysLT (746). Inoltre gli eosinofili sintetizzano e rilasciano:

- citochine: IL-3, IL-5, GM-CSF (747)
- chemochine: RANTES, IL-8, MIP-1 (748)
- mediatori lipidici: CysLT (749), PGE1, TXB2, PAF (728)
- specie reattive dell'ossigeno
- enzimi: costituenti dei cristalli di Charcot-Leyden (750) e istaminasi (751)

Gli eosinofili esprimono diversi recettori di membrana per IgG, IgE ed IgA (752-754), ligandi di adesione e mediatori.

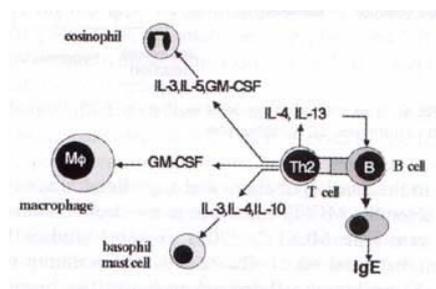
Durante la fase tardiva che segue allo stimolo allergenico, gli eosinofili aumentano rapidamente (756, 757) e secernono mediatori come la MBP e l'ECP (723). Il numero di eosinofili aumenta anche in corso di esposizione naturale all'allergene (758, 661). Nei pazienti con rinite da acari, si rilevano eosinofili e loro mediatori anche nelle fasi di asintomaticità (9, 759). Infine, gli eosinofili aumentano anche nelle secrezioni dei pazienti con NARES (83). I corticosteroidi riducono in maniera importante l'infiammazione eosinofila (760). I prodotti degli eosinofili attivati aumentano la permeabilità vascolare e la secrezione mucosa. I loro prodotti tossici (MBP, ECP, EDN) sono lesivi per la mucosa nasale.

4.2.1.4 Linfociti T

I linfociti T regolano e coordinano l'infiammazione nell'allergia. Anche se la distinzione non è così definita come nel modello murino (761-764), nell'uomo esistono due sottopopolazioni di linfociti T (203, 765):

- Th1, che producono principalmente IFNγ e IL-2 e sono responsabili delle reazioni di tipo ritardato
- Th2, che producono IL-4 e IL-5 e sono coinvolti nelle reazioni IgE mediate (figura 6)

Lo sbilanciamento Th1/Th2 è stato chiamato in causa in diverse patologie. Nell'atopia si ritiene ci sia una predominanza delle cellule Th2 che presiedono alla sintesi di IgE e al reclutamento delle cellule infiammatorie. La differenziazione delle cellule T, la loro attivazione e produzione di citochine è regolata a diversi livelli (766), dalle citochine (767) dai fattori di crescita (768) dai mediatori infiammatori (769) e dagli ormoni (770).



E' sempre più evidente che i Th1 e Th2 sono reclutati differenzialmente in siti diversi dove regolano differenti tipi di infiammazione (771). I Th1, ma non i Th2, vengono richiamati dalle selectine P ed E nei tessuti infiammati dove inducono una risposta di tipo ritardato. Il recettore CCR-3, originariamente descritto sugli eosinofili, è stato poi individuato anche sui linfociti Th2. La chemotassi dei Th2 da parte dell'eotaxina potrebbe essere uno dei meccanismi centrali necessari all'attivazione dei basofili e degli eosinofili (772). Anche altre chemochine comunque intervengono nel reclutamento dei Th2 (773).

L'infiammazione mucosale nella rinite allergica è caratterizzata dall'infiltrazione tessutale di linfociti T attivati (CD25+) sia nella mucosa sia nella sottomucosa (756, 774). Esiste una correlazione significativa tra l'aumento dei CD4+ durante la fase tardiva ed il numero di eosinofili (756). Tutto questo è associato ad un aumento di mRNA codificante per IL-4, IL-5 e GM-CSF (757). Nella rinite perenne sono aumentate le cellule CD4+ memoria, le cellule CD4+ attivate e le cellule B (774). A questo si associa un incremento delle cellule positive per IL-4, IL-5 e IL-13, che suggerisce un fenotipo Th2 (775-777). Nella rinite perenne è aumentato anche il numero delle cellule γ/δ (774, 778), che sono importanti in quanto regolano la sintesi di IgE (779-782).

4.2.1.5 Linfociti B

Le cellule B maturano nel midollo osseo, dove sono in stretto contatto con le cellule stromali (783) che le nutrono e ne regolano la differenziazione (784). La maggior parte dei precursori e progenitori non conclude il ciclo maturativo e muore all'interno del midollo. Alcune cellule B, invece, dopo essere state selezionate in base all'auto-reattività completano la maturazione ed esprimono IgM ed IgD di membrana (cellule B mature vergini) (785). Le cellule B mature migrano negli organi linfatici periferici (milza, tonsille, linfonodi) ed entrano a far parte del pool ricircolante. Negli organi linfatici, le cellule B mature sono attivate dalle cellule T, dopo il contatto con le APC. Le cellule B proliferano quindi nei follicoli formando i centri germinativi. Nei centri germinativi, le cellule B vengono selezionate in base alla specificità anticorpale, sotto il controllo delle cellule dendritiche follicolari, che sono in grado di conservare anche per tempi molto lunghi i complessi antigene-anticorpo. Il risultato finale del processo maturativo è la formazione di plasmacellule di isotipo determinato che secernono anticorpi ad elevata specificità per l'antigene e la formazione delle cellule B memoria.

Nell'epitelio e nella lamina propria della mucosa si possono trovare cellule B (786). Nei pazienti con rinite perenne, le cellule B rappresentano circa il 20% dei linfociti mucosali (774). Gli studi più recenti hanno dimostrato che le cellule B possono effettuare lo switch isotipico ad IgE direttamente nella mucosa nasale (787). Dopo challenge

specifico, le cellule CD23+ (B vergini), diminuiscono di numero, il che suggerisce una loro trasformazione in cellule B memoria (788).

4.2.1.6 Macrofagi e cellule dendritiche

La reazione allergica si verifica nella mucosa che è ricca in cellule dendritiche e macrofagi. Tuttavia vi sono importanti differenze tra le vie aeree superiori e quelle inferiori: i macrofagi costituiscono il 90% delle cellule del lavaggio broncoalveolare e solo l'1-2% delle cellule nasali (789, 790). I macrofagi mucosali aumentano dopo stimolazione aspecifica della mucosa nasale (790, 791), ma anche nella rinite allergica i macrofagi sono aumentati.

Le cellule di Langerhans sono un gruppo importante di cellule dendritiche del naso, caratterizzate dall'espressione di CD1 di membrana e granuli di Birbeck nel citoplasma (792). Anche le cellule dendritiche aumentano di numero durante stimolazione specifica con allergene o esposizione naturale (658, 791, 793).

La presentazione dell'antigene è una fase cruciale nell'attivazione delle cellule T e nella risposta immunitaria primaria, le cellule dendritiche sono le più importanti APC. Nella risposta secondaria, invece, qualsiasi cellula che esprima in membrana gli antigeni MHC può funzionare da APC.

4.2.1.6.1 Macrofagi. Il sistema dei fagociti mononucleati consiste in una popolazione specializzata di cellule migranti derivate da precursori midollari. Queste cellule possono circolare come monociti nel sangue periferico o essere residenti nel tessuto come macrofagi. I fagociti mononucleati sono le tipiche cellule "spazzine" dell'organismo, deputati alla rimozione di detriti cellulari e sostanze estranee (794). Questa funzione è quantitativamente predominante, ma grazie ai numerosi recettori di membrana ed al potente macchinario secretorio, i monociti giocano altri ruoli nella risposta infiammatoria e nei processi riparativi (795-797). I macrofagi secernono citochine e fattori di crescita come IL-1, TNF α , TNF β , PGDF e interferoni. La funzione dei macrofagi è essenzialmente controllata dalle cellule T attivate (798). Comunque, in confronto con le cellule dendritiche, i macrofagi non sono APC particolarmente efficienti (799).

4.2.1.6.2 Cellule dendritiche. Le cellule dendritiche sono le più efficaci APC. Sono specializzate nel presentare l'antigene alle cellule T naive e nella produzione di segnali umorali per le cellule T stesse (800-802). L'interazione tra cellule dendritiche e cellule T richiede l'intervento del MHC ma anche di segnali co-stimolatori come CD28-B7 e CD40-CD40L (801). Le cellule di Langerhans a riposo devono maturare ed attivarsi prima di poter interagire con le cellule T. La presentazione dell'antigene da parte delle cellule dendritiche delle vie aeree favorisce lo sviluppo di cloni Th2 (803).

Le cellule dendritiche formano una rete efficientissima di presentazione dell'antigene. Nelle vie respiratorie la loro densità è massima nelle vie aeree superiori e decresce nei bronchi periferici (799, 804). Dato che l'apparato respiratorio è in contatto continuo con allergeni, microrganismi e irritanti, le cellule dendritiche hanno un ruolo fondamentale nella risposta immunitaria primaria (805). Le cellule dendritiche respiratorie sono essenziali per la presentazione dell'allergene alle cellule Th2 differenziate (805, 806). Rimane da chiarire se la maturazione delle cellule di Langerhans avvenga direttamente nella mucosa o richieda il passaggio negli organi linfatici periferici. Nell'animale, la deplezione di cellule dendritiche abroga completamente l'infiammazione eosinofila (897). Gli steroidi sono i farmaci più efficaci nel ridurre il numero di cellule dendritiche, mentre e hanno scarso effetto sul numero dei macrofagi mucosali (760, 808, 809).

4.2.1.7 Cellule epiteliali

L'epitelio nasale rappresenta una barriera tra l'ambiente esterno e quello interno ed è una prima linea di difesa contro allergeni e microrganismi. Per molti anni le cellule epiteliali sono state considerate come una semplice barriera meccanica, ma di recente è stato scoperto che esse hanno un ampio spettro di attività comprendente la secrezione attiva di enzimi, citochine e chemochine (810-812). Inoltre esse degradano i neuropeptidi e rilasciano fibronectina (812-813). Le cellule epiteliali negli asmatici e nei rinitici sono attivate come provato da:

- aumentata espressione di molecole di adesione come ICAM-1 e VCAM-1 (814-819)
- aumentata espressione e produzione di mediatori infiammatori come IL-6, IL-8, GM-CSF e TNF α (820-824)
- aumentata secrezione di fattori chemotattici come RANTES ed eotaxina (825-827), fattori di crescita (828, 829) e metalloproteasi (830)
- la secrezione di fattori di crescita per i mastociti (SCF) e per gli eosinofili (831).

E' stato anche osservato che le cellule epiteliali dei soggetti allergici sono più sensibili agli inquinanti ed al particolato, probabilmente perché questi provocano un maggior rilascio di citochine infiammatorie (622). Inoltre, nei soggetti allergici, l'aumentata permeabilità dell'epitelio, consente agli allergeni di venire in contatto con le cellule effettrici (macrofagi, linfociti T, mastociti).

Le cellule epiteliali degli atopici esprimono in membrana Fc ϵ RI e Fc ϵ RII. L'attivazione di tali recettori provoca il rilascio di eicosanoidi e altri mediatori proinfiammatori (832, 833). Più di recente è stato dimostrato che le cellule epiteliali possono interagire direttamente con gli allergeni, secernendo IL-6, IL-8, MCP-1 e GM-CSF (834). Si pensa che quest'interazione sia proteasi-dipendente. Le cellule epiteliali possono anche essere attivate da mediatori infiammatori mastocitari come l'istamina

(835-837), l'IL-4 (838) e l'IL-13. La secrezione mucosa è regolata anch'essa da IL-4 e IL-13 (839, 840). Infine, alcune cellule epiteliali dei soggetti allergici esprimono HLA-DR e CD86 e quindi potrebbero essere coinvolte nel processo di presentazione dell'antigene (824).

4.2.1.8 Cellule endoteliali

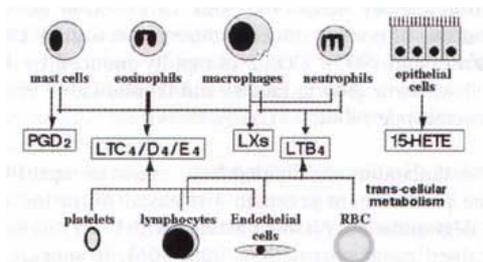
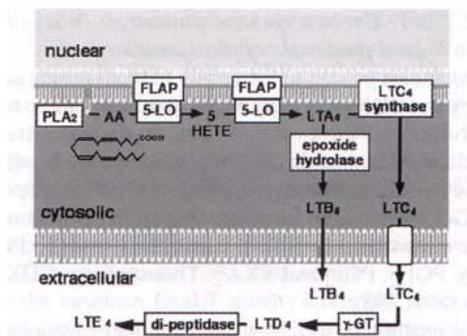
Il reclutamento di cellule infiammatorie nella mucosa è cruciale per lo sviluppo di asma e rinite. Le cellule strutturali come quelle endoteliali giocano quindi un ruolo fondamentale nella patogenesi (816, 841). Le cellule endoteliali sono direttamente coinvolte nel reclutamento delle cellule infiammatorie, mediante il rilascio di fattori chemotattici e l'espressione di molecole di adesione (842).

Nelle cellule endoteliali nasali degli allergici è stata osservata un'espressione di ICAM-1 e VCAM-1 aumentata rispetto ai soggetti di controllo (843) e VCA-1 incrementa ulteriormente durante la stagione di pollinazione (844). L'entità di espressione di VCAM-1 è correlata all'infiltrazione eosinofila (845, 846) e di cellule T (844). Citochine come IL-1, IL-4 e IL-13 (847, 755, 848, 849), TNF α , IFN γ e chemochine come RANTES e eotaxina (850) aumentano l'espressione di molecole di adesione sulle cellule endoteliali (851).

Le cellule endoteliali di pazienti rinitici e asmatici sono esse stesse importanti produttrici di RANTES ed eotaxina (852). Anch'esse esprimono il recettore H1 per l'istamina e possono essere attivate da questo mediatore (853, 854).

4.2.1.9 Fibroblasti

Anche i fibroblasti, cellule strutturali, contribuiscono all'infiammazione allergica con la produzione di diverse citochine come GM-CSF (855), IL-8, RANTES (855-858) o eotaxina (859). Anch'essi sono quindi essenziali per il reclutamento delle cellule infiammatorie e per la maturazione e crescita degli eosinofili (860, 861). L'interazione con i fibroblasti, modifica il contenuto di proteoglicani dei mastociti e favorisce lo sviluppo del fenotipo MCTC. Nell'asma, il fibroblasto gioca un ruolo essenziale nei fenomeni di remodelling (862), mentre nella rinite le sue funzioni sono ancora poco studiate.



4.2.2 Mediatori infiammatori

4.2.2.1 Istamina

L'istamina è un mediatore ubiquitario, scoperto nel 1910 da Dale e Laidlaw (863), e presto individuata come principale responsabile della reazione allergica immediata. L'istamina consiste di un anello eterociclico imidazolico legato ad un gruppo etilaminico. Il meccanismo molecolare di azione dell'istamina rimase sconosciuto fino alla scoperta nel 1966 del recettore H1 (864). La conoscenza del sistema istaminergico fu completata con la scoperta successiva del recettore H2 (865) coinvolto nella secrezione acida gastrica e H3 (866) distribuito nel sistema nervoso centrale. Negli anni 50 Riley et al descrissero la presenza di istamina come mediatore preformato nei mastociti (691).

L'istamina viene rilasciata in seguito all'attivazione mastocitaria IgE mediata, ma anche in seguito ad attivazione per vie non specifiche. L'istamina rappresenta il mediatore più abbondante rilasciato da mastociti e basofili.

L'istamina provoca tutti i sintomi della rinite allergica (rinorrea, ostruzione, starnuti e prurito) (867-869). Tuttavia l'effetto dell'istamina nell'ostruzione non è molto marcato e richiede la presenza di elevate concentrazioni del mediatore. La risposta istaminica si esaurisce in tempo un (870). La stimolazione delle fibre nervose sensoriali produce il prurito (871) e gli starnuti, mentre l'azione sulle cellule endoteliali causa essudazione, vasodilatazione ed edema (872-874). La trasudazione viene stimolata direttamente, mentre la secrezione di muco viene aumentata per stimolazione indiretta (875-877). Infatti la stimolazione istaminica della mucosa di una narice induce ipersecrezione di muco anche nella narice controlaterale (878).

L'istamina è il principale mediatore della fase immediata che segue la stimolazione nasale con allergene (642), ma entra anche nello sviluppo della risposta tardiva (723). I basofili sembrano essere la principale fonte di istamina durante la fase tardiva (723). L'istamina nelle secrezioni nasali aumenta sia nella rinite stagionale che in quella perenne, anche se in alcuni studi il fenomeno non si osserva (759, 879, 880), probabilmente a causa del rapido metabolismo del mediatore (870, 881, 882). Inoltre, data l'elevata potenza, possono essere sufficienti anche piccole quantità di istamina, non misurabili nelle secrezioni nasali, a produrre i sintomi (883).

L'istamina ha proprietà infiammatorie e immunomodulanti (84, 885). Essa aumenta il numero dei leucociti marginati, grazie all'azione della P-selectina, già pochi minuti dopo la stimolazione con allergene (886, 887). Inoltre, l'istamina induce espressione di E-selectina, ICAM-1 e LFA-1 sull'endotelio (888) e aumenta la produzione di IL-6 e IL-8 (853). Gli antistaminici sono in grado di inibire questi effetti (817). L'istamina incrementa l'espressione di ICAM1 anche sull'epitelio bronchiale e la produzione di citochine e chemochine (835-837). In conclusione, l'istamina ha un ruolo centrale nella reazione allergica nasale, non solo per i suoi effetti diretti sulle terminazioni nervose, ghiandole e vasi, ma anche per le sue azioni proinfiammatorie.

4.2.2.2 Metaboliti dell'acido arachidonico

(Scritto in collaborazione con C. Chavis)

La via biosintetica dell'acido arachidonico conduce alla formazione di composti denominati eicosanoidi, che comprendono prostanoidi, acidi idrossieicosatetraenoici (HETE), leucotrieni (LT) e lipoxine (LX) (889). Questi composti sono tutti potenti mediatori infiammatori della rinite (890-892)

L'acido arachidonico rilasciato dai fosfolipidi di membrana viene ossidato attraverso il seguente processo (893)(figura 7 e 8):

- perossidazione dei lipidi che produce eicosanoidi
- formazione di iso-eicosanoidi dai radicali liberi (894)

Gli eicosanoidi sono estremamente potenti. Sono in grado di produrre profonde alterazioni fisiopatologiche a concentrazioni bassissime e agiscono localmente mediante effetti autocrini o paracrini. Vi sono due vie enzimatiche principali ed una minore:

- la cicloossigenasi (COX) che genera prostaglandine (PG) e trombossani (TX)
- la lipoossigenasi (LO), che genera HETE, LT e LX
- enzimi simili al citocromo P450 producono HETE e acidi epoxieicosatetraenoici, la cui funzione non è ancora ben determinata (895).

4.2.2.2.1 Via della cicloossigenasi: biosintesi e proprietà biologiche dei prostanoidi

I prostanoidi appartengono alla famiglia degli eicosanoidi generati dalla via della COX. Le COX

sono enzimi emincipi ubiquitari della famiglia del citocromo b, localizzati nel reticolo endoplasmatico e nella membrana nucleare (896). Trasformano l'acido arachidonico in PGG₂ e PGH₂ che è il precursore dei prostanoidi. Il metabolismo di PGH₂ produce PGE₂, PGD₂, PGF₂, PGI₂ e TXA₂. Vi sono due isoforme della COX (897, 898).

- COX1 costituzionale, che regola fisiologicamente le vie biosintetiche ed è inibita dall'aspirina ma non dai corticosteroidi (899)

- COX2, inducibile, probabilmente coinvolta nel processo infiammatorio (900-902). Nella mucosa nasale dei soggetti normali ci sono piccole quantità di COX2 (903). La COX2 viene prontamente indotta da LPS, citochine e fattori di crescita e viene inibita dagli steroidi (904)

Le prostaglandine si dividono in diversi gruppi. PGD₂ è il prostanoido rilasciato in maggior quantità dai mastociti. La stimolazione nasale con PGD₂ induce una ostruzione persistente (905, 906), infatti PGD₂ è 10 volte più potente dell'istamina (870). PGE₂ e PGI₂ inducono vasodilatazione ed edema mucosale (907). E' stato suggerito che PGE₂ abbia differenti azioni nel naso e nei bronchi: generalmente PGE₂ agisce da vasodilatatore, ma nella mucosa nasale sembra comportarsi da vasocostrittore (908).

Le prostaglandine (PGD₂, PGE₂, PGF_{2a} e 6-keto-PGF_{1a}) sono state dosate nelle secrezioni nasali di soggetti normali e allergici (909-911). Sono state trovate concentrazioni aumentate di PGD₂ nella fase tardiva del challenge nasale e durante la rinite stagionale (912). Non si è riscontrata alcuna differenza nelle concentrazioni di PGF_{2a} e 6-keto-PGF_{1a} tra sani ed allergici (911). Il blocco delle prostaglandine ad opera di FANS non riduce i sintomi oculari nei pazienti allergici, pertanto si pensa che le prostaglandine non giochino un ruolo centrale nella genesi della sintomatologia (913). Però in uso studio sul challenge nasale, il flubiprofene è risultato efficace quasi quanto la clorfeniramina nel ridurre i sintomi. Tale risultato ha riproposto il possibile ruolo delle PG nell'infiammazione allergica (914). L'associazione di antistaminici e inibitori della COX è in grado di ridurre la sintomatologia della rinite da Ambrosia (915).

Lo studio del metabolismo dei prostanoidi nei pazienti intolleranti all'aspirina ha prodotto risultati interessanti. I dati più recenti indicano che l'mRNA per COX2 è ridotto nei polipi nasali di pazienti con asma o rinite da aspirina (916). In accordo con questi dati, si è osservato che le cellule epiteliali di pazienti intolleranti all'aspirina producono meno PGE₂ che quelle di pazienti sani (917). A questo punto occorre stabilire se queste anomalie sono dovute ad un difetto della COX o ad una aumentata attività della LTC₄ sintetasi (919, 920).

4.2.2.2.2 Via della lipossigenasi: biosintesi e attività biologiche dei leucotrieni (LT)

I leucotrieni (LT) appartengono alla famiglia degli eicosanoidi generati dalla via metabolica

lipossigenasica. Le lipossigenasi sono diossigenasi che aggiungono una molecola di ossigeno agli acidi grassi insaturi, come l'acido arachidonico. La arachidonato 5-LO è responsabile della sintesi dei leucotrieni (921). Questo processo è differente dalla perossidazione dei lipidi in quanto l'ossigeno singoletto agisce su entrambi i lati della molecola e produce una miscela racemica (922). Tra gli acidi grassi essenziali polinsaturi (PUFA), l'acido arachidonico (rilasciato dalla membrana ad azione della fosfolipasi A₂, PLA₂) presenta tre gruppi metilici attivati (sul carbonio in posizione 7, 10 e 13) e quindi è un substrato privilegiato per l'enzima LO. Nei mammiferi sono state individuate e clonate tre lipossigenasi, distinte dal numero dell'atomo di carbonio a cui si attacca l'ossigeno. Le lipossigenasi sono proteine citosoliche, calcio-dipendenti e traslocabili nel nucleo. Gli stadi della via biosintetica della LO sono:

- acidi mono idrossieicosatetraenoici (HETE). L'ossidazione iniziale dell'acido arachidonico da parte della LO porta alla formazione di acidi idroperossieicosatetraenoici (HPETE). Questi intermedi a breve vita sono convertiti in HETE dalle perossidasi cellulari. Gli HETE più importanti sono 5-, 12-, e 15-HETE, generati rispettivamente dalle 5-, 12- e 15-LO.

- acidi di-idrossieicosatetraenoici (diHETE), prodotti da due differenti LO in due successive ossidazioni. I prodotti più comuni sono: 5(S), 15(S)-diHETE, dal ruolo sconosciuto e 14(R),15(S)-diHETE, che ha azioni parzialmente simili a PGE₂

- leucotrieni (LT): LTB₄ e LTC₄ si generano per ossidazioni ulteriori da parte delle stesse LO (923). LTD₄ e LTE₄ si formano per azione sul LTC₄ della γ glutamil transpeptidasi

- lipoxine (LX). Le LXA₄ e LXB₄ si formano anch'esse per azione delle LO

Nella nomenclatura degli eicosanoidi, il numero 4 indica che il composto derivato dall'AA ha conservato il doppio legame originale in posizione 4.

Le LO sono coinvolte in quasi tutti i processi infiammatori, ma nella rinite e nell'asma predominano le 5-LO e 15-LO, che sono state clonate (924). Nella maggior parte delle cellule la funzione della LO dipende da una proteina di membrana di 18kD, denominata five lipoxygenase activating protein (FLAP) (925). Nei leucociti attivati, LO e FLAP si localizzano nella membrana nucleare e nel reticolo endoplasmatico, ma non sulla membrana cellulare.

La biosintesi dei LT è sintetizzata nella *figura 7*. Il primo passo è la produzione di 5-HPETE, seguito dalla formazione dell'intermedio LTA₄ da parte della 5-LO. L'idrolasi trasforma LTA₄ in LTB₄ mentre la glutatione perossidasi lo trasforma in LTC₄ (926). Il LTC₄ viene ulteriormente trasformato in LTD₄ e LTE₄. Questi ultimi sono denominati sulfido-peptido-LT o cisteinil-LT (Cys-LT) e rappresentano quelle sostanze che venivano definite in origine slow reacting substances of

anaphylaxis (SRS-A). I LT si formano quindi all'interno delle cellule e vengono poi rilasciati nell'ambiente circostante. Nel circolo periferico la formazione del LTC₄ si svolge in cooperazione tra neutrofili e piastrine: le piastrine possiedono l'enzima LTC₄ sintetasi, ma non hanno la LO.

Sono state descritte diverse proprietà biologiche dei LT:

- i Cys-LT incrementano la permeabilità vascolare e provocano edema nella mucosa nasale e bronchiale (927, 928)
- i Cys-LT richiamano eosinofili nella mucosa delle vie aeree (929)
- i Cys-LT sono importanti mediatori della rinite (930)
- il LTB₄ ha attività chemotattica per i neutrofili
- le lipoxine hanno proprietà antinfiammatorie (931)

Cys-LT si possono misurare nelle secrezioni nasali durante la fase precoce e tardiva dopo challenge specifico (712, 932, 933) e anche durante esposizione naturale nella rinite stagionale e perenne (934, 759). Anche la concentrazione di LTB₄ è aumentata nelle secrezioni nasali dopo challenge, ma il ruolo esatto di tale mediatore non è ancora ben determinato (932, 934)

4.2.2.2.3 Recettori per i leucotrieni (LTR)

Le azioni di LTB₄, LTC₄, LTD₄ e LTE₄ sulle cellule sono mediate da specifici recettori. È stato clonato il gene per LTB₄ da cavia (935). Gli studi farmacologici hanno consentito di individuare due principali recettori per i LT denominati CysLT(1) e CysLT(2), ed anche tali recettori sono stati recentemente clonati (936, 937). Zafirlukast e montelukast hanno un'affinità per detti recettori che è circa il doppio di quella del ligando naturale. Il recettore CysLT(1) è stato individuato nelle vie aeree umane a differenza del recettore CysLT(2).

4.2.2.2.4 Asma e rinite indotte da aspirina

Gli accessi di rinite che compaiono 10-20 minuti dopo l'ingestione di aspirina (nei soggetti sensibili), spesso seguiti da asma sono dovuti ad inibizione delle COX nelle vie aeree (938). Le prime osservazioni in vitro sull'inibizione della COX (635, 939) sono state recentemente confermate con metodi più adeguati (940, 941). In questi soggetti, l'escrezione urinaria di CysLT è aumentata e cresce ulteriormente dopo assunzione di aspirina. In seguito a challenge con aspirina vengono liberati CysLT nelle secrezioni bronchiali e possono essere dosati nelle urine (918). La LTC₄ sintetasi, enzima terminale della produzione dei CysLT è presente in quantità maggiori negli eosinofili e mastociti dei soggetti intolleranti all'aspirina (919) ed è stata individuata una variante allelica della LTC₄ sintetasi, associata all'asma indotta da aspirina (920).

L'asma da aspirina deve essere distinta da altre forme di intolleranza al farmaco. Circa il 10% dei pazienti con orticaria cronica mostrano un peggioramento delle lesioni cutanee dopo assunzione di aspirina o altri FANS. Solitamente

queste forme di orticaria non si associano a rinite o asma, e l'ostruzione nasale può intervenire solo quando l'orticaria è in fase attiva. I meccanismi alla base di queste reazioni non sono noti. Infine, le reazioni allergiche ai pirazolonicici sono ben distinte dalle reazioni ad aspirina (942).

4.2.2.3 Chinine

È stato suggerito un ruolo fisiopatologico delle chinine sia nella rinite virale (943) che nella rinite allergica (944). Gli effetti delle chinine sulla mucosa nasale (starnuti, rinorrea, ostruzione) mimano tutte le forme di rinite. Sono state osservate aumentate quantità di chinine nelle secrezioni nasali dopo challenge allergenico (945, 946). Sono stati effettuati anche alcuni studi con antagonisti della bradichinina B₂ nei soggetti allergici. La somministrazione nasale di tachichinine provoca:

- aumento dell'essudazione
- rinorrea
- ostruzione, indipendente dall'istamina (947, 948)

La sostanza P viene prodotta in vivo in seguito a challenge nasale con bradichinina (949). Anche la capsaicina, causa immediatamente starnutazione e rinorrea (talvolta con dolore) (959-953), ma la somministrazione prolungata riesce a ridurre i sintomi di rinite perenne (954).

4.2.3 Citochine

Il termine citochine raggruppa un insieme di proteine con attività regolatoria (chiamate anche linfocine, monocine, interleuchine ed interferoni) secrete da varie cellule dell'organismo. Le citochine sono coinvolte nelle risposte fisiologiche e fisiopatologiche dell'organismo e possono essere quindi bersaglio di interventi terapeutici (955).

Quasi tutte le citochine hanno un corto raggio di azione ed agiscono con meccanismo autocrino o paracrino. Esistono alcune eccezioni come IL-6, IL-1 e TNF α che possono agire anche a distanza dal sito di produzione.

Le citochine controllano e regolano la differenziazione, la crescita, le funzioni e la morte delle cellule del sistema immunitario ed emopoietico. Insieme alle cellule nervose, esse costituiscono un fondamentale modello per lo studio dei segnali inter-cellulari (956).

L'azione e la produzione delle citochine sono regolate da diversi segnali intracellulari: a) l'attivazione di recettori specifici ed il processo intracellulare di attivazione dei geni, b) la riorganizzazione del citoscheletro, c) la sintesi di DNA, d) l'attivazione dei fattori di trascrizione intracellulari (957, 958). Le azioni delle citochine sono (959, 960):

- pleiotropiche (azioni diverse su diverse cellule)
- ridondanti (citochine diverse hanno azioni sovrapponibili)
- sinergiche (effetto più che additivo) od antagoniste.

Inoltre, una citochina può innescare la cascata di sintesi di altre citochine, indurre la sintesi dei propri antagonisti e downregolare la propria attività a livello recettoriale. Conseguenza di tutto ciò è l'enorme complessità che si osserva del network citochinico. Per ragioni didattiche, le citochine vengono suddivise in *proinfiammatorie* e di tipo *Th2*.

4.2.3.1 Citochine proinfiammatorie

- Le citochine proinfiammatorie come TNF α , IL-1, IL-6 e IL-18 favoriscono i processi infiammatori aspecifici e sono quindi coinvolte nella difesa contro i microrganismi. Le loro funzioni principali sono:
 - favorire il reclutamento e la migrazione di cellule, inducendo l'espressione di E selectina
 - attivare i linfociti T e B
 - indurre la sintesi di metaboliti dell'acido arachidonico
 - indurre il rilascio di antagonisti delle citochine stesse

L'IL-18, strettamente correlata per azione e struttura all'IL-1 è stata identificata solo di recente (962, 963). Al pari di IL-1, essa attiva aspecificamente i T e i B linfociti e aumenta il rilascio di altre citochine proinfiammatorie. IL-18 sembra essere particolarmente importante nelle fasi croniche dell'infiammazione.

Il rilascio di citochine proinfiammatorie nei tessuti attiva anche la sintesi di IL-1 α e sIL-1RII così come riduce l'espressione di membrana del recettore per IL-1. Tutti questi fenomeni hanno la funzione di circoscrivere e regolare l'attività di IL-1 ed un loro difetto potrebbe spiegare alcuni processi infiammatori persistenti (961).

Le citochine proinfiammatorie sono coinvolte nella fase immediata e nella fase tardiva della risposta allergica (965, 966). Dopo challenge nasale allergene-specifico, si rilevano aumentate concentrazioni di IL-1 β , TNF α e IL-6 sia immediatamente dopo il challenge, sia durante la fase tardiva (967-969). Tali citochine potrebbero intervenire nelle fasi precoci di marginazione dei leucociti, aumentando l'espressione endoteliale di molecole di adesione e quest'effetto è sicuramente potenziato dall'azione dell'istamina (868, 970).

In corso di esposizione naturale all'allergene la concentrazione di IL-1 nelle secrezioni nasali degli allergici è costantemente aumentata rispetto ai controlli sani (971-973). Il rilascio di citochine proinfiammatorie persiste per alcune settimane dopo il termine della stagione pollinica (973) suggerendo che il processo infiammatorio si mantiene in qualche modo, come previsto dal modello dell'infiammazione minima persistente (9, 817)

Nelle secrezioni nasali dei soggetti normali esiste un eccesso molare di antagonisti dell'IL-1 (973): le concentrazioni di IL-1 α sono 3.000 volte e quelle di sIL-1RII sono 17 volte maggiori della

concentrazione di IL-1 β . Nel siero, l'eccesso molare è di circa 10.000 volte per sIL-1RII e 1.500 volte per IL-1 α . Questo sottolinea l'importanza degli antagonisti nel limitare le azioni infiammatorie. E' anche vero che IL-1 α deve essere in eccesso di almeno 100 volte per impedire il legame di IL-1 β al recettore.

Durante la stagione pollinica, IL-1 β , IL-1 α e anche sIL-1RII sono up-regolate in proporzione all'entità dell'esposizione pollinica (Bachert, dati non pubblicati). Questo conferma che le azioni proinfiammatorie sono regolate in modo molto stretto. Tuttavia in corso di rinite pollinica vi è uno sbilanciamento tra agonisti e antagonisti, ad indicare che l'equilibrio tra i due sistemi è un punto cruciale nella regolazione della flogosi. Esistono anche antagonisti del TNF α , come la *TNF α binding protein*, che pure viene up-regolata in corso di stagione pollinica (974).

Un aumento significativo della concentrazione di IL-18 si osserva invece nelle fasi avanzate di esposizione all'allergene (Bachert, dati non pubblicati). Questo suggerisce che IL-18 possa essere coinvolta nell'aspetto cronico dell'infiammazione. Si ipotizza l'esistenza di antagonisti dell'IL-18, come per le altre citochine, ma fino ad oggi non vi sono dati conclusivi.

Non si conosce molto sulle fonti di citochine proinfiammatorie nella rinite. Si suppone che almeno nelle prime fasi esse vengano secrete in seguito ad un meccanismo di attivazione cellulare IgE dipendente. Il TNF α è stato localizzato nei mastociti di soggetti allergici con rinite stagionale o perenne (705, 714). Tuttavia, i mastociti non producono quantità di IL-1 β sufficienti a spiegare le elevate concentrazioni della citochina nelle secrezioni nasali. Una sorgente verosimile di IL-1 sono i macrofagi che possono sintetizzare notevoli quantità di IL-1 β (975) e del suo antagonista recettoriale IL-1 α (976). Anche gli eosinofili sono in grado di produrre citochine proinfiammatorie.

4.2.3.2 Citochine Th2-correlate

Queste citochine sono così denominate in quanto nei primi studi esse venivano trovate solo in presenza di linfociti Th2 (203, 763, 977, 978). Le principali sono IL-3, IL-4 ed IL-5. Il GM-CSF è secreto sia dai Th1 che dai Th2. IL-13 è molto simile ad IL-4 ma non ha azioni sul linfocita T. Anche se la dicotomia tra Th1 e Th2 nell'uomo è meno pronunciata che nel topo (764, 761), il concetto è di fondamentale importanza per comprendere il meccanismo dell'infiammazione allergica.

IL-4 e l'IL-13 sono importanti nella regolazione della sintesi delle IgE (vedi 4.3.1). IL-5 e GM-CSF sono invece responsabili della maturazione, dello sviluppo, dell'attivazione e del reclutamento degli eosinofili.

Nella rinite allergica, la sintesi di mRNA per le citochine Th2 aumenta rapidamente dopo stimolo allergenico (757); poche ore dopo lo stimolo

allergenico si rileva un' aumentata produzione di IL-5 (968, 979). Durante la stagione pollinica i pazienti allergici hanno un aumentato numero di cellule che producono citochine Th2 (968, 972, 980-982). Dopo esposizione all' allergene aumenta la sintesi di IL-5 ma non di IgE (983). I corticosteroidi topici riducono l' espressione di mRNA per IL-5 e il reclutamento di eosinofili nella mucosa (981, 984). Anche nei pazienti con rinite allergica perenne c' è aumentata produzione di citochine né Th2 (776, 985). Non vi sono invece apprezzabili differenze nella produzione di IFN γ (986).

Nei soggetti con rinite allergica, viene up-regolata anche la sintesi dei recettori per IL-4 e IL-5, mentre il recettore per IFN γ non si modifica. L' espressione di tali recettori e' ben correlata all' infiltrazione eosinofila. Il pretrattamento con steroide topico riduce l' espressione dei recettori per IL-4 ed IL-5 ed aumenta il recettore per IFN γ . Pertanto, la cinetica delle citochine Th2 e dei loro recettori è strettamente parallela (987).

Da chi vengano prodotte le citochine Th2 nella mucosa nasale non è ancora chiaro: gli studi di ibridizzazione in situ dimostrano che linfociti T, eosinofili, mastociti e cellule epiteliali sono tutte in grado di produrre tali citochine (707, 775, 988, 989).

IL-12 è una citochina Th1 strutturalmente distinta, prodotta da linfociti B e macrofagi e probabilmente con effetti regolatori o soppressivi (990).

4.2.3.3 Altre citochine e fattori di crescita

Oltre ai grandi gruppi delle citochine infiammatorie e Th2 correlate, molti altri mediatori sono coinvolti nella reazione allergica. In coltura, le cellule epiteliali nasali producono stem cell factor (SCF) che favorisce la crescita e la differenziazione dei mastociti. IL SCF può anche essere misurato nelle secrezioni nasali di pazienti con rinite allergica e la sua concentrazione correla con l' attività dei mastociti e non viene soppressa dai corticosteroidi nasali (991). Pertanto, SCF può essere un importante fattore di regolazione dell' attività dei mastociti nel naso (831).

Sono state osservate anche aumentate concentrazioni di nerve growth factor (NGF) nella rinite, che correlano con la stimolazione delle fibre nervose (starnuti) e con la secrezione di fluidi (992). Il NGF è aumentato anche nel siero dei pazienti allergici (903). Anche questa neurotropina può quindi essere coinvolta almeno nei fenomeni di iperreattività nasale.

4.2.4 Chemochine

Nel corso degli ultimi 10 anni sono state individuate oltre 30 diverse chemochine, deputate al richiamo delle cellule infiammatorie (994). Le chemochine sono prodotte ed agiscono in sito tramite specifici recettori (995-997). E' noto attualmente che le chemochine possono agire anche come fattori di regolazione della crescita dei

leucociti e dello sviluppo dei tessuti linfatici. Le chemochine si distinguono in base alla loro struttura e conseguente attività. Le chemochine CXC, come IL-8, agiscono prevalentemente sui neutrofili (998, 999), mentre le chemochine CC, come RANTES ed eotaxina, agiscono preferenzialmente sugli eosinofili (1000).

Le cellule epiteliali nasali degli allergici rilasciano quantità maggiori di RANTES (ed altri fattori) rispetto ai non allergici. Tra gli atopici, quelli esposti agli allergeni, ne rilasciano quantità ancora maggiori (1001). La stessa cosa si verifica nel caso di challenge nasale specifico (748). La somministrazione nasale di RANTES, provoca intensa infiltrazione eosinofila e di linfociti (1002).

Nei tessuti nasali di pazienti con rinite allergica, vi è un' incrementata espressione di mRNA per eotaxina (1003, 1004), principalmente nelle cellule epiteliali. L' eotaxina è probabilmente la più importante chemochina per gli eosinofili (1005). Inoltre essa agisce anche come fattore chemotattico per i Th2, e sulla differenziazione di mastociti e basofili (1006). Anche se non è l' unica chemochina attiva sugli eosinofili, essa è fondamentale per la loro dismissione dal midollo osseo (1007). La somministrazione di steroidi inibisce l' espressione di eotaxina nella mucosa nasale (1008).

IL-8 viene liberata dopo stimolazione allergenica ed il suo rilascio è accompagnato dall' aumento dei neutrofili nel lavaggio nasale. Tuttavia l' inibizione selettiva di IL-8 con anticorpo monoclonale, blocca solo in parte la chemotassi dei neutrofili, suggerendo che altre chemochine sinergiche siano coinvolte nel processo (1009). IL-8 viene fortemente up-regolata dalle infezioni virali nasali, ma le sue concentrazioni possono addirittura essere ridotte in corso di stagione pollinica (973, 1011).

Per contro, MCP-1, fattore attivante monociti e basofili, aumenta durante la stagione pollinica. MCP-1 viene prodotto dai macrofagi e si ritrova dosabile nella mucosa di pazienti con rinite allergica stagionale e perenne (1011, 1012). MCP-3 ed MCP4, appartenenti alla famiglia delle CC chemochine (1013) aumentano in corso di challenge nasale e la loro espressione viene ridotta dal trattamento steroideo. Gli MCP hanno tutti attività chemotattica per linfociti T, eosinofili e monociti (1014).

Le chemochine hanno anche una variabile attività di rilascio di istamina dai mastociti, che potrebbe essere implicata nelle fasi tardive dell' infiammazione. Quest' attività viene aumentata dal pre-trattamento con IL-3 e GM-CSF (1015, 1016).

4.2.5 Molecole di adesione

4.2.5.1 Molecole di adesione endoteliali

Le molecole di adesione cellulare (CAM), giocano un ruolo fondamentale nel fare aderire i

leucociti circolanti all'endotelio. Il loro ruolo nell'infiammazione allergica sta assumendo sempre maggior importanza (1017). Le molecole di adesione meglio caratterizzate sono le integrine, quelle appartenenti alla superfamiglia delle Ig e le selectine (1018, 1019). I neutrofilii e gli eosinofili quiescenti di per sé non tendono ad aderire alle pareti vasali. Le cellule endoteliali sono attivate da numerose citochine come IL-4, IL-1, IFN γ , TNF α , IL-5 ed IL-13 (842, 849). Le chemochine come RANTES ed eotaxina attivano gli eosinofili, mentre IL-8, PAF ed istamina attivano i neutrofilii (738). E-selectina (1020), ICAM-1 e integrine CD18 partecipano all'aderenza delle cellule infiammatorie all'endotelio. Tuttavia, soltanto gli eosinofili esprimono VLA-4, che si lega a VCAM-1, la quale è cruciale per l'adesione degli eosinofili.

Nella mucosa nasale in condizioni basali le molecole endoteliali di adesione non vengono espresse fino a quando non interviene un processo infiammatorio. In vitro ex vivo si è osservato che E-selectina viene espressa entro 1 ora dallo stimolo allergenico. L'espressione di E-selectina è inibita da TNF-BP e dall'antagonista recettoriale per IL-1 (1021).

Le selectine sono preferenzialmente espresse nei vasi subepiteliali e aumentano nei soggetti con rinite allergica. L'espressione di E-selectina e VCAM-1 aumenta dopo challenge nasale specifico (1022). Anche nella rinite perenne si osserva un'aumentata espressione di VCAM-1 sull'endotelio, probabilmente a causa della cronica stimolazione infiammatoria.

4.2.5.2 ICAM-1

Le molecole appartenenti alla superfamiglia delle Ig, sono proteine di membrana caratterizzate dalla presenza di un dominio simile alle Ig. Tali molecole si trovano espresse su mastociti, linfociti, eosinofili, cellule epiteliali ed endoteliali. ICAM-1 è il principale recettore per i rinovirus umani (1023) ed è espressa costitutivamente, ma può anche venire upregolata entro le 24 ore dall'inizio del processo infiammatorio (1024, 1025).

ICAM-1 ed il suo ligando LFA-1 sono aumentate nelle cellule epiteliali nasali di pazienti con rinite allergica stagionale (817, 843, 1026) e perenne (9). Gli steroidi topici e molti dei nuovi antistaminici (835, 1027-1029) inibiscono l'overespressione di ICAM-1 sulle cellule epiteliali.

4.2.5.3 Molecole di adesione solubili

Molte delle molecole di adesione possono staccarsi dalla superficie cellulare e venire rilasciate in circolo e nelle secrezioni nasali, dove si possono dosare come markers di infiammazione. ICAM-1 solubile (sICAM-1) aumenta nei pazienti con rinite allergica, sia nella rinite perenne (1030) che nella rinite stagionale (819, 1031). I livelli di sICAM-1 rimangono elevati anche al termine della stagione pollinica (819). In altri studi, però, la concentrazione sierica di VCAM-1, E-selectina e

ICAM-1 è risultata uguale in soggetti allergici e nei controlli sani (1032).

4.2.6 Sopravvivenza delle cellule infiammatorie

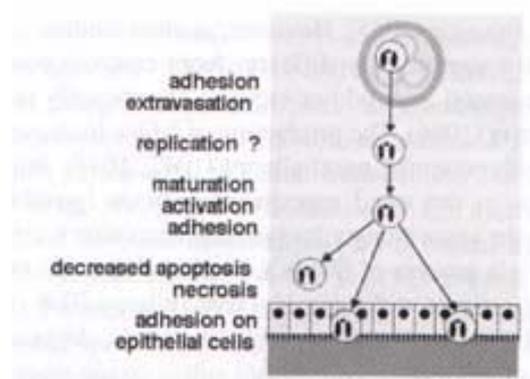
La sopravvivenza delle cellule infiammatorie nel sito della reazione allergica dipende da numerosi fattori. Le cellule infiammatorie possono andare incontro a morte in seguito alla loro adesione alla matrice extracellulare o alle cellule endoteliali ed epiteliali (1033-1035).

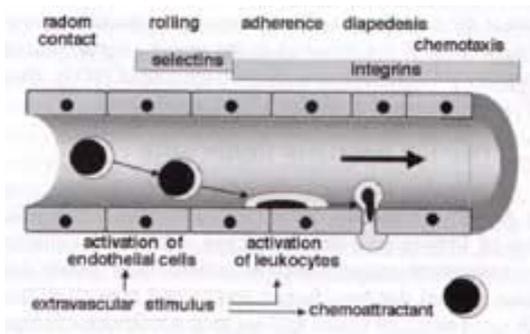
La morte cellulare programmata o apoptosi interviene nella rimozione delle cellule superflue o danneggiate. A differenza della necrosi, che avviene in ogni processo infiammatorio, l'apoptosi rappresenta il destino delle cellule flogistiche al fine di limitarne l'azione. I recettori per vitronectina ($\alpha v\text{-}\beta 3$) e trombospondina (CD36), almeno in via preliminare, sembrano essere cruciali per il processo di apoptosi. La ridotta apoptosi dell'eosinofilo in corso di asma sembra invece essere legata all'azione di GM-CSF (1036), il quale può venir secreto dagli eosinofili stessi (1037). I sopranantanti di cellule epiteliali nasali sono in grado in vitro di aumentare la sopravvivenza delle cellule infiammatorie (1038). Tuttavia, l'apoptosi nella rinite non è mai stata studiata direttamente anche se è noto che gli eosinofili dei polipi nasali vanno incontro a ridotta apoptosi (740). Anche i livelli sierici di Fas sono diversi nella rinite allergica e in quella nonallergica (1039).

L'espressione di molecole di adesione sulle cellule epiteliali aumenta rapidamente dopo la stimolazione con IFN γ o TNF α o con proteine derivate dall'eosinofilo (MBP, ECP) (1035). L'aumentata espressione di molecole di adesione sull'epitelio contribuisce all'aumentata sopravvivenza delle cellule (1035).

4.2.7 Conclusioni

La reazione infiammatoria nasale è il risultato di un aumentato reclutamento di cellule infiammatorie e della loro aumentata sopravvivenza. Ciò è correlato all'attività delle molecole di adesione e probabilmente ad una ridotta apoptosi (Figura 9 e 10).





4.3 NEUROTRASMETTITORI

4.3.1 Sistema non adrenergico non colinergico (NANC)

In aggiunta ai classici neurotrasmettitori adrenergici e colinergici (adrenalina e acetilcolina), anche i peptidi neuro-trasmettitori NANC, che si trovano nei neuroni sia centrali sia periferici, possono essere coinvolti nell'infiammazione allergica (infiammazione neurogenica) (676). Tuttavia il loro ruolo e soprattutto le loro dosi soglia per la provocazione di sintomi, sono ancora oggetto di discussione. I neuropeptidi NANC, sembrano avere in generale meno rilievo di quelli adrenergici o colinergici. Occorrono ulteriori studi per confermare il loro ruolo nella rinite.

4.3.2 Ossido nitrico

L'ossido nitrico (NO) è un gas solubile endogeno che può comportarsi da neurotrasmettitore sia nel sistema nervoso centrale sia in quello periferico. L'NO viene sintetizzato dall'enzima NO sintasi (NOS) della quale sono note tre isoforme. Oltre che nelle cellule nervose, NO viene prodotto anche dalle cellule epiteliali ed endoteliali. NO agisce come vasodilatatore, neurotrasmettitore e mediatore infiammatorio (1040-1042). Nei pazienti con rinite allergica e con sinusite, la produzione di NO è aumentata a livello nasale (1043-1045). Tuttavia, in altri studi non è stato rilevato un aumento dell'NO, neanche durante la stagione pollinica (1046). La produzione di NO è peraltro aumentata in corso di rinite perenne (1047, 1048), anche se il flusso ematico nasale è ridotto (1049). Nello stesso studi la produzione di nitrotirosina suggerisce che vi sia un processo di danno dell'epitelio dovuto a radicali ONOO-

L'NO nasale non sembra essere coinvolto nella regolazione della pervietà nasale tramite la congestione dei sinusoidi, in seguito a challenge nasale specifico (1050). NO può essere un mediatore del riflesso naso-nasale che aumenta la permeabilità vascolare (1051).

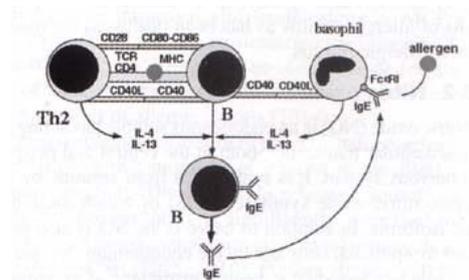
4.4. LA RISPOSTA IgE

L'allergia è causata da un'iperproduzione continua di IgE in risposta ad antigeni ambientali comuni come pollini, acari, cibi, muffe, insetti, epiteli animali. Livelli elevati di IgE sono quindi una caratteristica distintiva delle malattie allergiche come la rinite. Le IgE costituiscono in realtà una

piccola frazione delle Ig circolanti nell'uomo (50-300 ng/mL contro i circa 10 mg/mL delle IgG). Tuttavia le azioni biologiche delle IgE sono estremamente potenti grazie anche alla distribuzione su particolari cellule dei recettori per tali Ig.

4.4.1 Regolazione della risposta IgE

Uno degli aspetti più tipici dell'infiammazione in corso di rinite allergica è l'infiltrazione della mucosa nasale di cellule Th2 (263, 763, 764), basofili, cellule di Langerhans, eosinofili e mastociti. Ciascuna di queste cellule contribuisce in modo diverso alle modificazioni fisiopatologiche. Si presume che il primo passo della reazione sia la presentazione dell'antigene nel contesto del microambiente citochinico nasale. Tale primo stadio porta alla produzione di IgE con lo switch isotipico delle cellule B (figura 11).



4.4.1.1 Cellule presentanti l'antigene (APC)

Il ruolo delle APC è cruciale nello sviluppo della risposta allergica. Nei modelli animali, le modalità di presentazione dell'antigene sono critiche per lo sviluppo di una normale reazione infiammatoria Th1 mediata piuttosto che di un'ipersensibilità Th2 (1052). La presentazione dell'antigene da parte delle cellule di Langerhans porta ad uno sviluppo preferenziale della risposta Th2 che può essere a breve termine (picco di IgE) oppure prolungata nel tempo (806). Le APC di derivazione monocitaria dei pazienti allergici asmatici mostrano differenze fenotipiche nell'espressione di HLA-DR, CD11b e del recettore ad alta affinità per le IgE (1053).

4.4.1.2 Citochine Th2

La differenziazione delle cellule B in plasmacellule secernenti IgE è un evento complesso, sotto il preponderante controllo delle citochine (1054). Le citochine non solo inducono sintesi di Ig ma regolano anche lo switch isotipico. L'IL-4 e l'IL-13 sono in grado di indurre in vitro la sintesi di IgE in cellule mononucleati derivate da tonsille, milza anche dal sangue periferico (1055, 1056). Inoltre, IL-4 induce la sintesi di IgE in cellule mononucleate da cordone ombelicale o milza fetale; anche le cellule midollari fetali, che non esprimono IgM di superficie possono produrre IgE in risposta ad IL-4 (1057).

IL-4 ed IL-13 inducono la trascrizione di mRNA per le catene ϵ nelle cellule B purificate (1058). In presenza di appropriati segnali costimolatori, ciò dà origine a produzione di IgE sia nelle cellule B che pre-B (1059, 1060). IL-13 induce lo switch isotipico indipendentemente da IL-4 (1057). Anche se IL-4 e IL-13 sono sinergiche, la sintesi di IgG4 ed IgE indotta da IL-4 è tre volte maggiore di quella indotta da IL-13 (1057). In accordo con questa osservazione, IL-13 è molto più efficace nell'indurre produzione di IgE in presenza di bassi livelli di IL-4 (1061).

In aggiunta all'effetto sulla produzione di IgE, IL-4 e IL-13 hanno anche altre attività biologiche (vedi 1062):

- entrambe le citochine promuovono la crescita di cellule B pre-attivate
- inducono l'espressione di superficie di antigeni come CD23, CD71, CD72 ed MHC classe II
- inibiscono la produzione di citochine proinfiammatorie nei monociti, Le proprietà antinfiammatorie di IL-4 sono probabilmente di scarso rilievo nell'allergico (1063).

Nonostante alcune somiglianze funzionali e la parziale condivisione del recettore, vi sono alcune differenze notevoli tra IL-4 e IL-13:

- a differenza di IL-4, IL-13 è prodotta da Th1 e Th2 (1064)
- la secrezione di IL-13 dalle cellule T è più precoce
- la produzione di IL-13 è più prolungata di quella di IL-4 (1064, 1065)
- IL-13 non è in grado di attivare le cellule T, che non hanno il recettore specifico (1064)
- Questi dati suggeriscono che IL-13 intervenga nelle fasi precoci e poi mantenga la produzione di IgE per lunghi periodi, anche in assenza di cellule T
- A differenza di IL13, IL-4 è un potente fattore di crescita per i T e di differenziazione verso il fenotipo Th2
- IL-13 non ha effetto autocrino. La sua produzione da parte dei Th2 è IL-4 dipendente
- IL-13 è prodotta anche dalle cellule CD45RA+ naive (1065) e questo suggerisce che IL-13 regoli al produzione di IgE anche in completa assenza di IL-4 (1066).

4.4.1.3 Segnali costimolatori

La produzione di IgE da parte delle cellule B richiede non solo la presenza di IL-4 o IL-13, ma anche un'interazione fisica tra T e B, con intervento di recettori di adesione. Il contatto tra T e B può essere mimato da un anticorpo anti CD40 o dal CD40L (1060, 1067). Ciò indica che l'interazione CD40/CD40L è cruciale nella sintesi di IgE. Questa cognate interaction probabilmente si avvia se anche una sola delle due cellule è attivata (1068). Dopo attivazione, le cellule T esprimono transitoriamente CD40L ed inducono espressione di CD80 sulle cellule B. A questa fa seguito l'interazione tra CD80 e CD28 che stimola al produzione di citochine e aumenta ancora l'espressione di CD40L.

Si pensa che questa serie di mutue attivazioni T-b (tramite CD40/CD40L e CD28/CD80) sia di breve durata, essenzialmente per la breve espressione di CD40L sulle cellule T.

4.4.1.4 Cellule coinvolte nella sintesi di citochine Th2

La produzione di IL-4 e IL-13 non è prerogativa delle sole cellule T. IL-4 preformata è presente all'interno dei mastociti e viene rilasciata dopo l'attivazione (701, 702, 988); ciò vale anche per i basofili circolanti (724). Anche i basofili producono IL-4 e IL-13 in seguito all'attivazione IgE dipendente (1069-1071). Anche se il loro numero nel sangue circolante è basso, i basofili producono quantitativamente più IL-4 che non i T linfociti (727). Il fattore rilasciante l'istamina umano ricombinante stimola il rilascio di IL-4 e IL-13 da basofili umani di soggetti allergici che esprimono particolari IgE di membrana dette IgE+ (1070-1074). Questo fatto allarga il possibile ruolo dei basofili nell'infiammazione allergica. E' stato anche osservato che mastociti e basofili isolati da sangue periferico possono esprimere CD40L e quindi avere cognate interaction con i linfociti B. Una sintesi di IgE mediata da basofili può avvenire anche in assenza di IL-4 e IL-13 (1075). Ciò suggerisce che mastociti e basofili possono indurre la produzione di IgE anche in assenza delle cellule T. I mastociti nasali nella rinite perenne esprimono Fc ϵ RI, CD40L, IL-4, IL-13 e possono indurre la sintesi di IgE (707, 714).

In conclusione la produzione di IgE è il risultato di una complessa interazione tra cellule B, cellule T, mastociti e basofili. Questa coinvolge recettori superficiali di adesione nonché le citochine IL-4 e IL-13. Data la distribuzione cellulare, probabilmente la sintesi di IgE viene indotta sia nei centri germinativi che localmente a livello della mucosa nasale.

4.4.2 Risposta IgE locale

Già nel passato è stata suggerita una possibile produzione locale mucosale di IgE (1076). E' noto che durante la stagione pollinica vi è un incremento delle IgE sieriche (1077) e che anche il challenge nasale può farle aumentare in alcuni individui (1078). In generale la risposta IgE al challenge nasale è maggiore che quella durante esposizione naturale. L'esposizione a particolato diesel aumenta le IgE nasali che possono essere misurate nelle secrezioni (609) Questi dati suggeriscono che vi possa essere una produzione locale di IgE. In risposta al challenge nasale aumenta la produzione locale di mRNA per IL-4 e per la catena pesante delle IgE; tale risposta è bloccata dal pretrattamento con steroide (1079). Nei pazienti allergici si può verificare in sito uno switch isotipico ad IgE, inibito anch'esso dallo steroide (1080). Nei pazienti con rinite allergica perenne si osserva espressione della catena pesante C ϵ , che aumenta ulteriormente in

corso di esposizione all'allergene (1081). Le cellule epiteliali nasali producono esse stesse IgE e mRNA per le IgE (609, 1802), così come le plasmacellule nasali (1083, 1084). Molte delle citochine prodotte dai mastociti in seguito ad attivazione sono fattori di proliferazione e switching per le cellule B (707, 748, 757, 1058, 1075). Tutti questi dati suggeriscono che lo switch isotipico e la produzione di IgE possano avvenire anche nella mucosa nasale oltre che nei centri geminativi. Non è nota quale sia la rilevanza quantitativa della produzione locale di IgE. Una sintesi locale di IgE potrebbe spiegare come mai alcuni pazienti atopici sviluppano rinite e altri no (78).

4.4.3 Risposta IgE sistemica

L'allergia può manifestarsi in diversi organi, come occhio, naso, tratto gastroenterico, cute, in tempi diversi o contemporaneamente. La dermatite atopica e l'allergia alimentare spesso precedono le manifestazioni respiratorie.

La stimolazione allergene specifica di un organo può provocare manifestazioni anche a livello di altri organi bersaglio. E' stato osservato che pazienti asmatici possono presentare anche infiammazione asintomatica delle ghiandole salivari e dell'intestino (1085, 1086). I pazienti con rinite allergica possono avere infiammazione minima persistente ed asintomatica a livello bronchiale (1987).

Il midollo osseo partecipa attivamente nella produzione di cellule positive per il recettore IgE, come mastociti, basofili ed eosinofili. Negli asmatici esiste un' aumentata produzione midollare di progenitori di cellule infiammatorie (729); tale fatto è dimostrabile anche negli animali (1088). Il midollo osseo sembra essere coinvolto molto da vicino nella formazione dell'infiammazione eosinofila delle vie aeree (1089, 1090). In questo senso, l'allergia può essere considerata una malattia sistemica (729). Gli steroidi inalatori non sono in grado di ridurre l'aumento di progenitori infiammatori nel midollo in seguito a stimolo allergenico (1091).

4.4.4 Recettori per le IgE

Ishizaka e Tomioka (1092) furono i primi a descrivere il recettore ad alta affinità per le IgE sui mastociti.

4.4.4.1 Il recettore ad alta affinità (FcεRI)

La struttura di FcεRI è stata studiata approfonditamente (1093-1095). Le IgE si legano ai mastociti e ai basofili con il loro Fc che lega il FcεRI a struttura tetramerica. Il legame e la trasduzione dei segnali sono operate da diverse subunità del recettore. La porzione extracellulare del recettore contiene l'intero sito legante le IgE. Il recettore FcεRI fu descritto inizialmente solo su mastociti e basofili, ma esso è presente anche su:

- cellule di Langerhans (1096, 1097)
- piastrine (1098, 1099)

- eosinofili attivati (752)
- monociti (1100)
- cellule epiteliali bronchiali degli asmatici (832)

Tuttavia l'espressione del recettore su queste cellule è inferiore di 100-1000 volte rispetto ai mastociti. Inoltre, queste cellule solitamente esprimono un trimero e non un tetramero come i mastociti. Si pensa che tale struttura trimerica sia coinvolta nel processo di presentazione dell'antigene. La funzione APC è preminente nelle cellule dendritiche, ma è presente anche nei mastociti (1101).

Nei pazienti atopici, rispetto ai sani, l'espressione di FcεRI su mastociti, basofili, eosinofili e monociti è maggiore (1100, 1102, 1103) e questo può essere dovuto agli elevati livelli di IgE (1104, 1105) che upregolano l'espressione del recettore stesso (1106-1108). Le citochine Th2 sono in grado di upregolare l'espressione di FcεRI (1109). Nei pazienti con rinite allergica l'espressione di FcεRI è aumentata anche su eosinofili, macrofagi e cellule dendritiche (707, 1110).

L'aumentata espressione di FcεRI sui mastociti dei rinitici è stata messa in relazione con un maggior rilascio di istamina e citochine (714). Nei pazienti rinitici, solo pochi eosinofili montano il recettore FcεRI (1111). L'attivazione del recettore provoca rilascio immediato di istamina, di leucotrieni in pochi minuti e di citochine in 2-4 ore (1112). I mastociti isolati dai pazienti con rinite allergica rilasciano istamina, Cis-LT e citochine. L'attivazione di altre cellule via FcεRI induce la produzione di eicosanoidi (832) e citochine (1099).

4.4.4.2 Il recettore a bassa affinità (FcεRII, CD23)

Il recettore a bassa affinità per le IgE FcεRII ha un qualche ruolo nella risposta umorale e nella presentazione dell'antigene. Esso si trova su:

- cellule B
- macrofagi (1113)
- eosinofili (753, 1114)
- cellule natural killer
- cellule T
- cellule di Langerhans (1115)
- cellule epiteliali midollari e timiche (1116)
- epitelio bronchiale degli asmatici (833)

Ci sono due forme del recettore FcεRII, che differiscono solo per alcuni aminoacidi N terminali. FcεRIIα è espresso sulle cellule B attivate prima della loro differenziazione. FcεRIIβ è indicibile su tutti i tipi cellulari, specialmente da IL-4. FcεRII e' ampiamente rappresentato nelle tonsille e nei linfonodi e sembra giocare un ruolo importante nella maturazione dei B linfociti.

4.5 DAL CHALLENGE NASALE ALLA RINITE CRONICA

Il meccanismo della rinite allergica è stato ben studiato grazie al modello del challenge nasale con

allergene o con citochine e misurando poi le cellule e i mediatori rilasciati durante la fase precoce e tardiva. Tuttavia bisogna tenere conto dell'effetto priming e del fatto che il challenge nasale non riproduce esattamente l'esposizione naturale all'allergene. Nella rinite intermittente ed in quella persistente intervengono le stesse cellule, ma esiste la differenza della reattività aspecifica (*Figura 12*)

4.5.1 Challenge nasale: fase precoce e tardiva

Il challenge nasale ha migliorato notevolmente le nostre conoscenze sui meccanismi della rinite. Gli eleganti studi di Naclerio et al (642) hanno facilitato enormemente l'analisi degli eventi che avvengono durante l'infiammazione.

4.5.1.1 La fase precoce (early phase)

I pazienti allergici presentano sintomi di rinite pochi minuti dopo la stimolazione nasale con allergene. Tali sintomi sono rinorrea, starnuti, ostruzione e prurito (711).

4.5.1.1.1 Rilascio di mediatori vasoattivi

Gli studi fisiopatologici hanno evidenziato l'attivazione allergene dipendente dei mastociti ed il loro rilascio di mediatori che si possono dosare nelle secrezioni nasali:

- istamina (642, 711, 934)
- PGD2 (642, 711, 905)
- Cys-LT (712, 932, 934, 1117-1119)
- Triptasi (713, 1120)

Dopo challenge nasale, il livello di mediatori liberato è estremamente variabile da individuo ad individuo. Il rilascio di istamina non sempre è correlato in maniera precisa all'entità dei sintomi (642, 711, 1118, 1121), tranne forse gli starnuti (1122). I sintomi correlano meglio con il rilascio di mediatori lipidici (642, 711, 1118). Il ruolo dei Cys-LT è importante soprattutto nella fase tardiva.

4.5.1.1.2. Essudazione plasmatica

Durante la fase precoce si ha una riduzione del flusso nasale (646) ma un'essudazione plasmatica dai capillari che rende ragione sia dell'ipersecrezione sia della congestione. L'essudazione è un processo reversibile, senza danno anatomico, di filtrazione di plasma e proteine di varie dimensioni. L'essudato contiene molti enzimi infiammatori, inclusi chinine (945, 946, 1124-1126), mediatori, albumina (1123), immunoglobuline, istamina, e frazioni attivate del complemento (1127). Le chinine ed i composti correlati hanno probabilmente un ruolo fisiopatologico (947, 952, 1128, 1129).

4.5.1.1.3 Attivazione delle cellule epiteliali

Le cellule epiteliali si attivano rapidamente dopo la stimolazione allergenica, come testimoniato dall'incremento di espressione delle molecole di adesione (1024). Non è chiaro se l'attivazione epiteliale sia diretta o dipendente da mediatori rilasciati dai mastociti (833, 836) (*Figura 14*)

4.5.1.1.4 Neuropeptidi

Prurito e starnuti sono il prodotto dell'attivazione delle terminazioni nervose libere da parte dell'istamina. La secrezione ghiandolare è stimolata direttamente da agenti α adrenergici e colinergici (682, 877). E' ancora da dimostrare formalmente nell'uomo un rilascio assonico di sostanza P. Probabilmente l'ipersecrezione è in larga parte dovuta riflessi colinergici (1130).

4.5.1.1.5 Rilascio di fattori chemotattici

Durante la fase precoce vengono rilasciati numerosi fattori chemotattici come citochine e LTB4 (932, 1131) e PAF (1132, 1133). Subito dopo lo stimolo, si instaura un'infiltrazione infiammatoria estremamente eterogenea (1134).

4.5.1.2 Fase tardiva (late phase)

4.5.1.2.1 Attivazione cellulare e rilascio di mediatori infiammatori

Dopo un singolo challenge con allergene, circa il 30-40% dei pazienti sviluppano una fase tardiva, che comincia dopo 4-5 ore, ha un picco in 6-12 ore e che si manifesta con ostruzione nasale e in minor misura con rinorrea e starnuti (723). La fase tardiva è caratterizzata dall'infiltrato infiammatorio (1117) costituito da:

- Neutrofili, Il loro ruolo non è ben chiarito. Queste cellule si trovano molto aumentate nei lavaggi nasali eseguiti tra le 3 e le 8 ore dopo il challenge e sono presenti indipendentemente dai sintomi di fase tardiva. La presenza di neutrofili non è discriminante (641, 1135, 1136)
- Eosinofili, che rilasciano MBP ed ECP (641, 1135, 1137-1139). C'è una relazione temporale tra la comparsa degli eosinofili, l'incremento di MBP ed ECP e la comparsa dei sintomi tardivi (1140). L'intensità dell'ostruzione si correla bene con il numero di cellule (1141)
- Basofili, ma non mastociti (1142, 1143)
- Cellule T CD4+ ed esprimenti il recettore per IL-2 (CD25) (756)
- Macrofagi. Aumentati in alcuni studi, ma non in tutti (790).

Tra i mediatori ricordiamo

- Istamina
- Cys-LT
- Mediatori derivati dagli eosinofili
- Chinine (723)
- PGD2. Talvolta aumentata, ma non sempre, durante la fase tardiva

4.5.1.2.2. Citochine, chemochine e fase tardiva

Appare sempre più chiaro che la fase tardiva dipende da citochine e chemochine più ancora che di mediatori infiammatori. I chemotattici per eosinofili (RANTS, eotaxina, IL-5, GM-CSF)(757, 979, 1003,1144) e per i neutrofili (IL-8)(748) vengono rilasciati durante la fase tardiva. C'è una stretta correlazione tra l'espressione di mRNA per

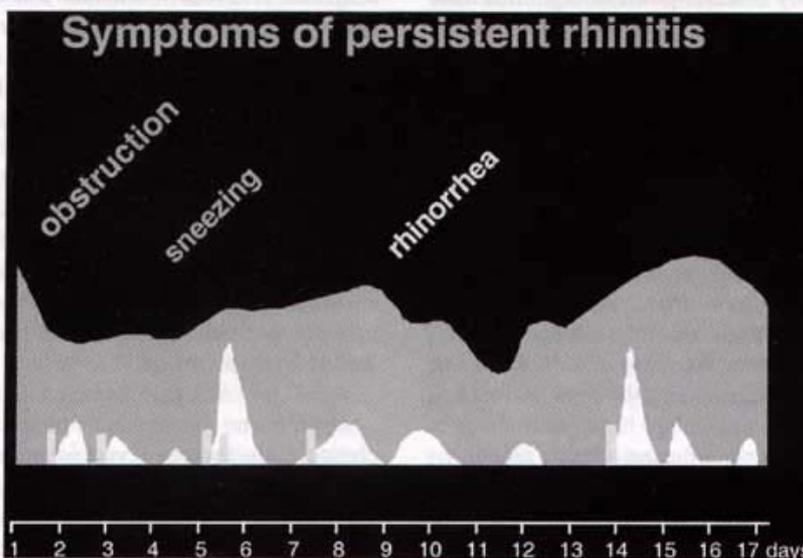
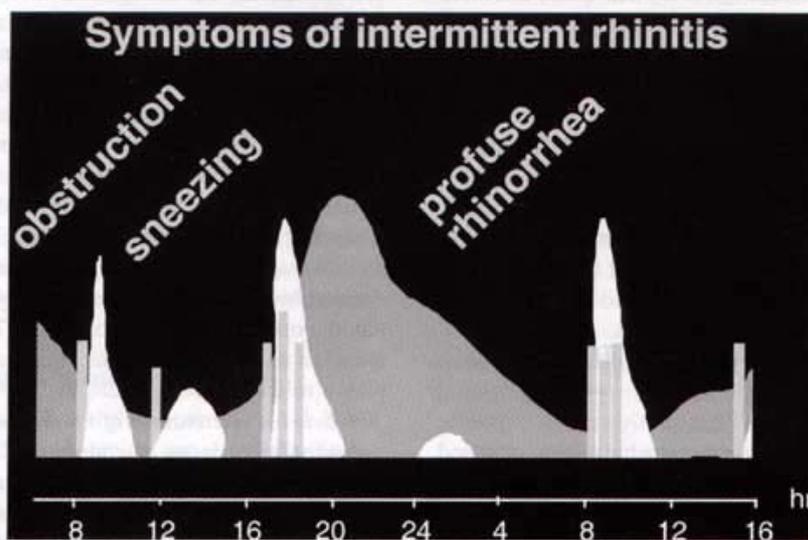
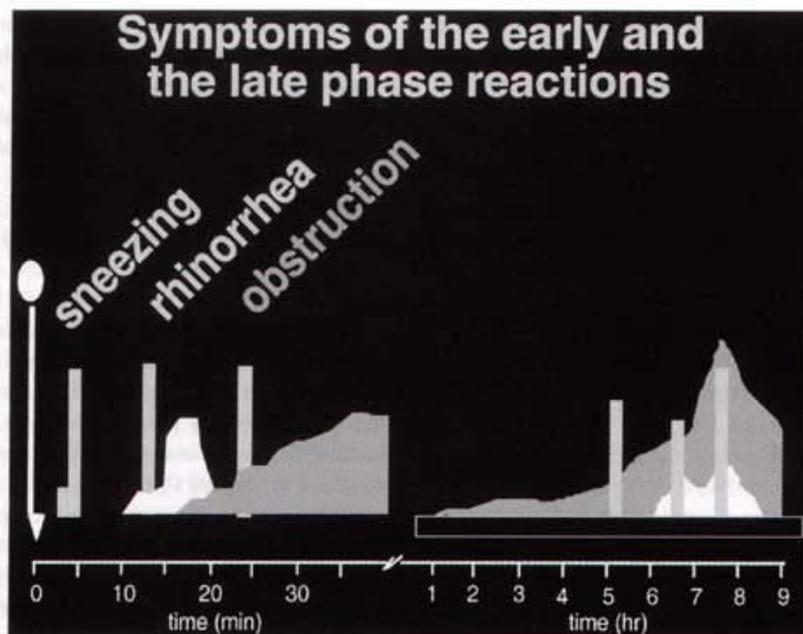
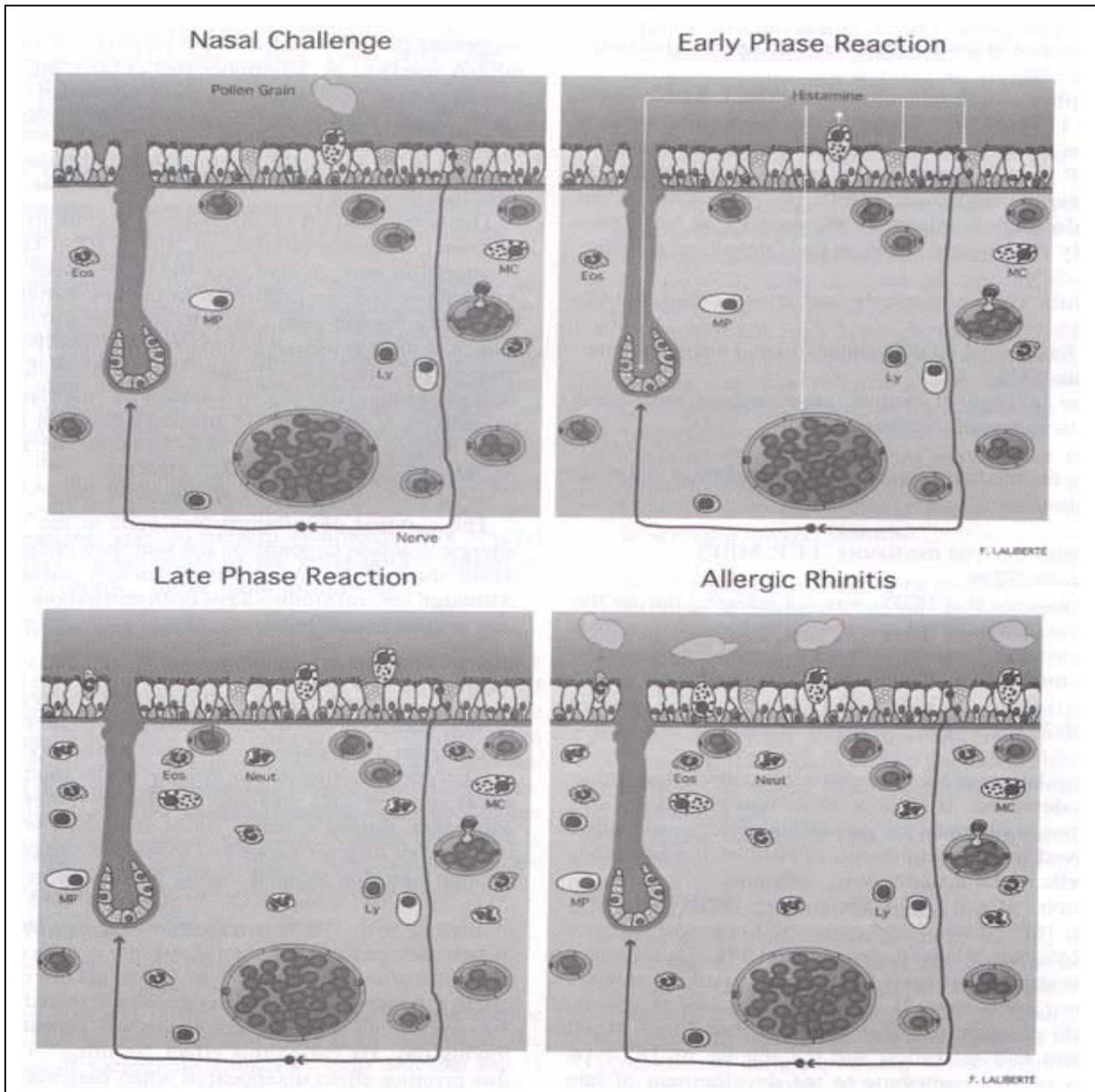
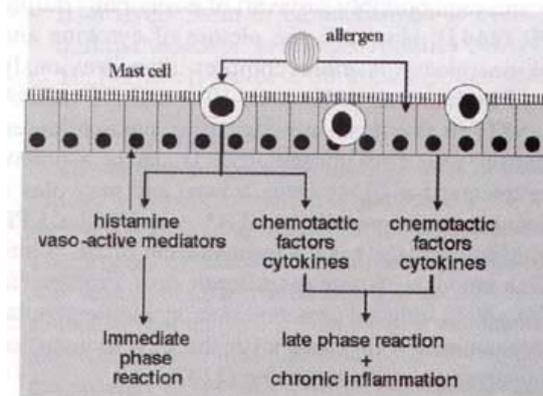


FIGURE 12: Symptoms induced by allergen challenge (early and late-phase reaction) and of intermittent and persistent rhinitis.



le citochine di tipo Th2 ed il numero di eosinofili attivati. Ciò suggerisce che fenomeni CD4+ Th2-dipendenti siano alla base della regolazione delle risposte tardive. Anche il GM-CSF sembra essere importante per l'attivazione ed il reclutamento degli eosinofili in questa fase (1145). Tuttavia il quadro delle citochine e chemochine coinvolte nella fase tardiva è ben più complesso di quanto si pensava in passato. IL-16 è un potente chemo-attrattore per le CD4+ in vitro e si pensa che possa essere importante nel reclutamento delle cellule CD4+ nella fase tardiva (1146). La somministrazione nasale di rIL-5 a pazienti allergici a *Cryptomeria Japonica* induce l'accumulo di eosinofili e lo sviluppo di iperreattività all'istamina (1147).



La precisa origine di queste citochine e chemochine non è ben conosciuta, anche se si pensa che la principale fonte siano i CD4+ (1148); tuttavia il

contributo dei mastociti sembra importante (702, 985, 1148). Anche i macrofagi possono rilasciare RANTES nella mucosa nasale (1149).

4.5.1.2.3 Reclutamento di cellule infiammatorie e molecole di adesione

L'accumulo di cellule infiammatorie nella mucosa nasale è caratteristica della fase tardiva. L'eosinofilia tessutale implica sia il reclutamento di eosinofili già maturi sia la proliferazione di progenitori. Un fattore chiave per il flusso di eosinofili è il loro passaggio dal sangue attraverso l'endotelio fino alla sottomucosa (*Figura 10*). Il challenge nasale con allergene induce l'espressione di molecole di adesione endoteliali, come osservato nelle biopsie nasali (1022, 1026), e induce il rilascio di sICAM-1 (1031).

4.5.1.2.4 Sopravvivenza delle cellule infiammatorie. La sopravvivenza delle cellule infiammatorie al sito di reazione allergica dipende dall'evolvere dell'infiammazione stessa. Ci sono diversi studi nell'asma, ma pochi dati per la rinite.

4.5.2 L'effetto priming

Il challenge nasale differisce dall'esposizione naturale all'allergene in quanto in quest'ultimo caso, la mucosa nasale è esposta alla causa scatenante per giorni o per settimane, sviluppando così infiammazione e reattività nasale. Inoltre, durante il challenge, la quantità di allergene che occorre per elicitare i sintomi è maggiore di quella che interviene durante esposizione naturale (642, 711). Nel 1968, Connell (8, 1150) suggerì che il challenge nasale con allergene era in grado di sensibilizzare la mucosa (priming). Egli osservò che ripetendo il challenge, la quantità di allergene necessario ad evocare i sintomi diminuiva di 10-100 volte dopo la prima stimolazione. Egli chiamò il fenomeno priming effect. L'effetto priming spariva se l'intervallo tra i challenge era superiore ad una settimana. Il meccanismo non poteva essere spiegato allora, mentre oggi si sa che l'influsso di cellule infiammatorie scatenato dal challenge specifico (1151) dura circa una settimana. E' anche possibile che le cellule infiammatorie vengano sensibilizzate dalle citochine rilasciate (1152, 1153). L'effetto priming può essere mimato utilizzando ripetute basse dosi di allergene. In tale caso, si osserva rilascio di mediatori infiammatori anche in assenza di sintomi (1154). Nei pazienti con rinite, ma anche nei sani, è possibile individuare la presenza di istamina releasing factors (HRF), ma tali HRF sono molto più attivi su basofili e mastociti di soggetti allergici che su quelli di soggetti sani (1155) ed il loro effetto è inibito dagli steroidi (1156).

Il fenomeno di priming è stato confermato anche utilizzando la flussimetria nasale Doppler in pazienti allergici alla betulla (1157).

L'effetto priming rende ragione dei rapporti temporali tra stagione pollinica e sintomi nei pazienti sensibilizzati ad alberi e graminacee

(1158). La stagione pollinica degli alberi precede quella delle graminacee. Quando la conta pollinica per alberi è alta, i pazienti sviluppano l'effetto priming e sviluppano sintomi non solo durante la stagione pollinica degli alberi, ma anche con bassi livelli di pollini di graminacee.

4.5.3 Infiammazione minima persistente

L'infiammazione minima persistente (MPI) è un concetto nuovo, recentemente proposto da Ciprandi et al (9) e confermato sia nella rinite perenne (9, 759) che in quella stagionale (1159). Nel caso di allergeni perenni, l'esposizione varia durante l'anno e vi sono periodi in cui il carico allergenico è troppo basso per produrre sintomi. Ciò si verifica ad esempio con gli acari durante l'estate nell'area Mediterranea. In questi periodi, i pazienti pur essendo asintomatici presentano a livello nasale un'infiammazione minima.

4.5.4 Infiammazione persistente

4.5.4.1 Rinite allergica stagionale

4.5.4.1.1 Cellule infiammatorie

- Gli studi mostrano che vi è incremento di cellule infiammatorie durante la stagione pollinica e che l'entità dell'infiltrato correla con la gravità dei sintomi e della reattività nasale aspecifica (641, 869, 871, 1160-1162)
- Gli eosinofili sono presenti praticamente sempre nella mucosa e sottomucosa (661, 1160-1162). L'eosinofilia tessutale è il risultato di chemotassi specifica, adesione, aumentata produzione nel midollo osseo e aumentata sopravvivenza in relazione al rilascio di citochine e fattori di crescita (973, 980, 984)
- I mastociti mucosali sono aumentati di numero e sono spesso degranulati (660, 661, 699, 1163-1165)
- Sono presenti anche neutrofili, ma il loro ruolo non è chiarito (1166)
- Durante la stagione pollinica aumentano i CD4+ e le cellule di Langerhans (793)

4.5.4.1.2 Cellule epiteliali

- A differenza che nell'asma, non vi è desquamazione epiteliale, nonostante l'elevato numero di eosinofili presenti (1167)
- Le cellule epiteliali esprimono aumentate quantità di ICAM-1 durante la stagione pollinica
- Nonostante l'attesa iper-permeabilità della mucosa, gli studi con Cr51-EDTA mostrano che le giunzioni funzionali tra le cellule sono anche più serrate (1168)

4.5.4.1.3 Mediatori infiammatori

Durante la stagione pollinica vengono secreti numerosi mediatori infiammatori nasali (1169)

- Cys-LT (1117, 1170)
- ECP (1171)
- Istamina L'aumento non è costante (870, 1172, 1173) nei confronti dei livelli di partenza ma correla bene con i sintomi
- Triptasi, i cui livelli non sono però particolarmente aumentati (1172).

4.5.4.1.4 Citochine e chemochine

- Durante la stagione pollinica aumentano i livelli di IL-1 β e IL-18, ma anche di IL-1 α e sIL-1RII (Bachert, dati non pubblicati)
- Aumentano le cellule che esprimono citochine Th2 (968, 972, 980-982)
- Aumenta l'espressione di mRNA per l'eotaxina (1003, 1004)
- I livelli di IL-8 sono invariati o diminuiti durante la stagione pollinica (973, 1011)
- Aumentano i livelli di MCP-1-

4.5.4.1.5 Edema

La mucosa delle vie aeree risponde agli stimoli infiammatori con abbondante essudazione di plasma e secrezione di muco. Questo processo è particolarmente rilevante nella rinite. L'essudazione rappresenta una prima linea di difesa e agisce come barriera contro i materiali estranei che vengono in contatto della mucosa (656, 1123).

4.5.4.1.6 Neuropeptidi

Il ruolo dei neuropeptidi non è chiaro.

- La sostanza P e il VIP possono essere presenti nelle secrezioni nasali durante la stagione pollinica (1174)
- Sono state osservate alterazioni dei recettori adrenergici e acetilcolinici (1175, 1176)
- Durante la stagione pollinica, gli allergici hanno un'aumentata reattività nasale (1177), che suggerisce che l'infiammazione aumenti la sensibilità ai neuropeptidi.

4.5.4.2 Rinite allergica perenne

4.5.4.2.1 Cellule infiammatorie

- L'eosinofilia mucosale non è un aspetto sempre presente in questo disturbo (83, 759, 1178-1180). Tuttavia, uno studio di cellularità nasale ha mostrato che spesso si trovano eosinofili nelle secrezioni quando sono presenti i sintomi (759)
- Anche i neutrofili sono presenti nella rinite allergica perenne (759).
- I mastociti epiteliali sono aumentati di numero nella rinite perenne allergica (1181) e non allergica (1182). Alcuni studi hanno però messo in dubbio un reale aumento dei mastociti nelle forme non allergiche (1183)
- La rinite allergica perenne è caratterizzata da un aumento selettivo delle cellule CD4+ memoria (774, 777), delle cellule CD3+ CD4-CD8-, delle cellule T γ/δ e dei B linfociti (774). L'aumento delle cellule memoria potrebbe avere un ruolo cruciale nello sviluppo dell'infiammazione.

4.5.4.2.2 Cellule epiteliali

- L'importanza delle cellule epiteliali nella rinite allergica è stata largamente discussa. Tuttavia, studi dettagliati non hanno mai evidenziato alterazioni importanti dell'integrità epiteliale né della membrana basale (1184).

- Le cellule calciformi non differiscono da quelle dei soggetti sani nella rinite perenne.

4.5.4.2.3 Mediatori infiammatori

- Non è stato dimostrato un aumento significativo dell'istamina (1185)

- Si possono dosare invece diversi mediatori eosinofili nelle secrezioni (759)

- Anche i Cys-LT sono aumentati e dosabili (759)
- Si riscontra un aumento della mieloperossidasi dei neutrofili nella rinite sia allergica che non (759)

4.5.4.2.4 Citochine

- Nella mucosa nasale di pazienti con rinite allergica perenne si osserva uno sbilanciamento della produzione di citochine, con aumentata produzione di IL-5 e ridotta produzione di IL-2 (777)

- L'IL-5 è aumentata nel lavaggio nasale di pazienti con rinite da acari; i corticosteroidi inalatori riducono la secrezione di citochine (1186)

- Durante l'esposizione naturale all'allergene si osserva un'aumentata espressione di mRNA per IL-5 e IL-4 (986)

- Nei pazienti con rinite perenne allergica, ma non in quelli con rinite non allergica, si osserva un'aumentata espressione del gene per IL-13 (776).

- L'espressione di membrana di ICAM-1 è aumentata nei pazienti con rinite allergica perenne (1187)

- L'immunocitochimica mostra che sia i mastociti, sia le cellule T sono in grado di sintetizzare e rilasciare IL-5.

4.5.4.2.5 Molecole di adesione

Sono stati effettuati pochi studi per valutare l'origine delle cellule presenti nell'infiltrato infiammatorio. Sull'endotelio dei pazienti con rinite allergica perenne è incrementata l'espressione di molecole di adesione (843, 1188). Nello studio di Saito et al, l'aumentata espressione di ICAM-1 sulla mucosa correla bene con l'entità dell'infiltrato linfocitario (1189)

4.6 RINITE INDOTTA DA ASPIRINA

Nei pazienti con rinite da aspirina sono state studiate sia le popolazioni cellulari sia l'espressione di messaggeri per le citochine (1190). Rispetto ai soggetti normali, si evidenzia un aumentato numero di eosinofili, mastociti e cellule T attivate. Inoltre si osserva un'aumentata espressione di mRNA per IL-5 e una ridotta espressione di mRNA per IL-4, ma nessuna variazione dell'espressione dei messaggeri per IFN γ o IL-2.

La larga predominanza di macrofagi e l'aumento di IL-5, senza aumento dell'IL-4, fanno propendere per meccanismi diversi da quello propriamente allergico. Anche nei bronchi dei pazienti con asma da aspirina si osserva incremento dell'IL-5 e della LTC₄ sintetasi (919, 920). Nei polipi dei soggetti con asma da aspirina si trovano numerosi eosinofili attivati (1191-1193).

4.7 IPERREATTIVITA' NASALE

L'iperreattività nasale non specifica è una caratteristica importante della rinite allergica e non allergica (1194). Può essere definita come la

risposta abnorme a stimoli normali, che si manifesta con i classici sintomi di rinite. Il fenomeno si può osservare con diversi tipi di stimolo (1195) come:

- riscaldamento (1196)
 - stimolazione con istamina (1197-1201) o metacolina (1202). Istamina e metacolina sono le sostanze più usate, ma il loro impiego non è ancora validato nelle riniti non allergiche-non infettive (871, 1194, 1198, 1199).
 - Stimolazione con aria fredda. Specialmente nei pazienti con rinite non allergica-non infettiva, lo stimolo con aria fredda produce ipersecrezione mucosa e ostruzione in modo dose-dipendente e per tale motivo, in questi pazienti, la stimolazione con aria fredda è ritenuta un metodo affidabile (1203)
 - Altri stimoli aspecifici: acroleina, capsaicina, profumi intensi, acqua distillata (904, 1204-1206)
- L'iperreattività nasale aspecifica può essere evocata anche da stimoli di tipo completamente diverso come:

- cambiamenti di posizione (1207)
- cambiamenti della temperatura corporea (1195)
- esercizio fisico (1208)
- alimenti molto caldi (1209).

Sono state proposte varie ipotesi per spiegare i meccanismi dell'iperreattività nasale nella rinite allergica e non allergica (675):

- danno diretto dell'epitelio
- aumento della sensibilità dei recettori irritativi (1210, 1211)
- modificazione della conduzione nervosa periferica o centrale (1212)
- rilascio di mediatori infiammatori (1213)
- aumento della sensibilità recettoriale delle cellule effettrici
- influsso di cellule infiammatorie (1214).

L'infiammazione che si verifica nella fase tardiva della reazione allergica potrebbe spiegare lo sviluppo di iperreattività in quel tipo di rinite (871, 1213, 1215, 1216)

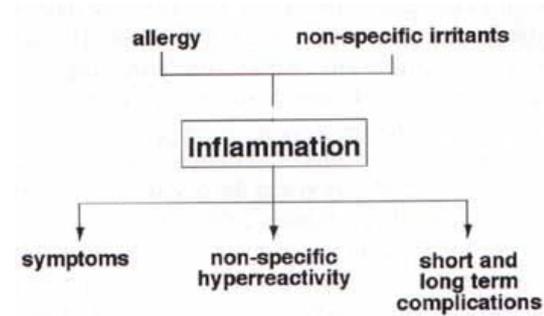
4.8 FATTORI SCATENANTI NON SPECIFICI

I pazienti affetti da rinite allergica possono essere esposti in misura variabile a fattori scatenanti, come riportato in *figura 15*.

Nei soggetti normali e nei pazienti con rinite allergica, gli inquinanti ambientali possono indurre i sintomi (2.1.3.7 e 3.2).

Il fumo di tabacco o il fumo passivo possono evocare in alcuni soggetti un'irritazione nasale i cui sintomi si sommano e confondono con quelli della rinite allergica (1217)

Le infezioni virali inducono l'attivazione di vari tipi cellulari, comprese le cellule epiteliali (1218) ed il rilascio di citochine (1219, 1220).



L'aria fredda può provocare una reazione infiammatoria con attivazione dei mastociti (1221, 1222) e sviluppo di una fase tardiva (1223).

5. RINITE NON-INFETTIVA,

NON-ALLERGICA

In senso stretto, “rinite” significa infiammazione della mucosa nasale. Tuttavia, nella pratica clinica corrente non si misurano i marcatori di infiammazione, e pertanto il termine rinite viene usato in senso clinico per definire il disturbo caratterizzato da prurito nasale, starnuti, rinorrea e ostruzione.

La rinite è “non-allergica”, quando non è dimostrabile un meccanismo IgE mediato, sulla base della storia clinica, dello skin prick test e del dosaggio delle IgE specifiche. La rinite è “non infettiva” quando la rinorrea è limpida e acquosa (non purulenta). La ricerca dei microrganismi patogeni non viene fatta nella clinica di routine e pertanto non entra nella definizione.

La rinite “non-allergica, non-infettiva” non ha solitamente stagionalità individuabile e quindi viene spesso accomunata impropriamente alla rinite perenne, anche se i sintomi tendono a essere più marcati durante i mesi invernali. In precedenza essa veniva anche definita rinite *vasomotoria*, il che implica una sottostante causa vascolare o nervosa nota, che in realtà non è stata dimostrata. Perciò il termine *rinite idiopatica* sembra essere più appropriato, quando l'eziologia della rinite non è conosciuta.

5.1 PREVALENZA E STORIA NATURALE

Si stima che circa il 2-4% della popolazione generale abbia rinite cronica, con sintomi giornalieri e necessità di trattamento pressochè continuo. Le cifre sono comunque imprecise, come imprecisa è la definizione del disturbo.

Curiosamente, i dati U.S. National Health Interview Survey statunitensi del 1983-1985 mettono la sinusite cronica (termine usato comunemente anche per i sintomi nasali) al primo posto tra le malattie croniche più comuni, con una prevalenza del 13.5%.

Al contrario della rinite allergica che solitamente appare nell'infanzia o nell'adolescenza, la rinite non-allergica, non-infettiva si sviluppa di preferenza nell'età adulta. Forse i cambiamenti correlati all'invecchiamento della mucosa nasale favoriscono lo sviluppo di questa condizione.

Il corso del disturbo è piuttosto capriccioso, ma l'insorgenza di sintomi severi, e' predittiva di una lunga durata della malattia

5.2. FISIOPATOLOGIA

La rinite non-allergica, non-infettiva è una malattia eterogenea ed i suoi meccanismi sono tuttora poco chiari.

5.2.1 Risposta ai farmaci

La nostra conoscenza di questi aspetti è ancora scarsa. La risposta agli antistaminici che si osserva specialmente nei pazienti che hanno come sintomo predominante gli starnuti, suggerisce un ruolo patogenetico dell'istamina. Purtroppo, gli antistaminici sono poco efficaci nella maggior parte dei pazienti. Nei pazienti sensibili all'aspirina gli antagonisti dei recettori dei leucotrieni sono di qualche beneficio. La risposta ai corticosteroidi può essere considerata come una prova indiretta dell'esistenza di un meccanismo infiammatorio, ma esistono molti pazienti che non hanno segni di infiammazione e nei quali gli steroidi sono inefficaci. Nei pazienti con rinite non eosinofila, non vi sono apparenti marker di infiammazione e la mucosa non differisce da quella dei soggetti sani. Pertanto, in tali soggetti, il disturbo non appare sostenuto da un processo infiammatorio e l'iperreattività nasale ha verosimilmente differenti basi fisiopatologiche.

5.2.2 Iperreattività nasale

L'iperreattività nasale è molto comune nei pazienti con rinite non-allergica, non-infettiva.

5.3 SINTOMI

Non è individuabile un fattore eziologico preciso, ma i sintomi sono spesso aggravati o scatenati da stimoli non specifici come il fumo di sigaretta, i profumi intensi, l'aria fredda ed i cibi piccanti.

I sintomi sono solitamente gli stessi che nella rinite allergica, ma i sintomi oculari sono meno frequenti e l'ostruzione è invece più grave. Dal punto di vista clinico può essere utile basarsi sul sintomo nasale preponderante, soprattutto in relazione al successo della terapia.

5.3.1 Forma con prevalenza di starnuti e prurito

Questi pazienti hanno gli stessi sintomi di quelli con la rinite allergica perenne e i sintomi rispondono abbastanza bene ad antistaminici e steroidi.

5.3.2 Forma con prevalenza di rinorrea

Alcuni pazienti, specialmente maschi anziani hanno come sintomo praticamente la sola rinorrea. Questa non risponde al trattamento con antistaminici o steroidi, ma è sensibile agli anticolinergici (ipratropio).

5.3.3 Forma con prevalenza di ostruzione

In questi pazienti l'ostruzione nasale è il sintomo predominante e, spesso, tanto intensa da abolire completamente la respirazione nasale. La mucosa è edematosa a causa della vasodilatazione e dell'iperplasia. Le anomalie anatomiche possono

contribuire in varia misura al disturbo. La risposta agli antistaminici è scarsa e quella agli steroidi è variabile. Solitamente i vasocostrittori sono i più efficaci e sono spesso utilizzati almeno nella fase iniziale di terapia.

5.4. CAUSE E CLASSIFICAZIONE

La causa è sconosciuta nella maggior parte dei casi e quindi il disturbo viene definito idiopatico. Può essere comunque utile cercare di individuare i fattori concausali o favorenti.

5.4.1 Sintomi parafisiologici

Il naso funziona da umidificatore, scambiatore di calore e filtro per le vie aeree inferiori. La mucosa nasale è pertanto esposta continuamente ad aria a varie temperature ed umidità e talvolta contenente inquinanti. Tali condizioni causano di per sé irritazione, starnuti, secrezione neuro-mediata e ostruzione. Quando la mucosa nasale è esposta a condizioni fisiche estreme, i sintomi di rinite possono essere considerati una risposta fisiologica. Tutti hanno rinorrea se esposti ad aria molto fredda o se mangiano cibi molto piccanti.

5.4.2 Eziologia

Esistono molte cause note di rinite non-allergica, non-infettiva (vedi capitolo 1.6)

5.4.3 Inappropriata percezione dei sintomi nasali

Gli starnuti occasionali e la rinorrea mattutina o dopo inalazione di aria molto fredda sono considerati una normale risposta nasale. Alcune persone considerano come patologici anche sintomi molto lievi e si rivolgono pertanto al medico. Una dettagliata anamnesi sul numero di starnuti giornalieri e sulla durata dei sintomi può essere utile nel distinguere tra la normale risposta nasale e una vera e propria condizione patologica.

5.4.4 Anomalie anatomiche

Le anomalie anatomiche lievi sono abbastanza frequenti e di scarsa rilevanza. Quando compaiono sintomi nasali importanti, non associati a trauma recente, l'anomalia anatomica non è solitamente la causa, anche se può contribuire o aggravare i sintomi. Una deviazione del setto, che porta in contatto il setto stesso con la parete laterale del naso provoca irritazione meccanica e induce sintomi di rinite. L'iperinflazione aerea del turbinato medio (*concha bullosa*) può provocare ostruzione nasale.

5.5 DIAGNOSI

Anche se la diagnostica si basa essenzialmente sulla sintomatologia, devono essere intrapresi alcuni accertamenti per distinguere la rinite non-allergica, non-infettiva dalla rinite allergica perenne. La procedura diagnostica

comporta l'esecuzione di test allergologici, endoscopia nasale, striscio nasale per la ricerca di eosinofili e, in casi selezionati, la TC.

Nella sindrome NARES si possono trovare gli eosinofili nella mucosa e nelle secrezioni (1124, 1125). La biopsia è superiore alla striscio nasale in efficacia diagnostica (1126).

5.6 DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Molte condizioni patologiche possono mimare la rinite non-allergica, non-infettiva. L'esame obiettivo deve essere meticoloso proprio per escludere la presenza di altre patologie o alterazioni anatomiche. L'atresia coanale congenita può essere causa di ostruzione nasale unilaterale nel bambino, ma in questa fascia di età i corpi estranei sono più frequenti. L'ipertrofia adenoidica è una causa di respirazione orale. Sanguinamento nasale unilaterale e dolore, sono importanti segnali di allarme in quanto fanno sospettare patologie maligne. Le neoplasie maligne e la granulomatosi di Wegener nel naso e nei seni paranasali esordiscono di solito con sintomi aspecifici ed in questi casi una prima diagnosi di rinite perenne non è infrequente.

5.7 CONCLUSIONI

Una volta escluse allergia e infezioni come cause di rinite, occorre prendere in considerazione per la diagnosi differenziale alcune condizioni morbose non ben definite. Tali patologie sono di difficile diagnosi e trattamento, se si eccettuano la rinite indotta da aspirina e la poliposi nasale che rispondono bene agli steroidi.

6. PATOLOGIE ASSOCIATE E COMPLICAZIONI

L'infiammazione allergica non si limita necessariamente alla mucosa nasale e vi sono diverse patologie associate alla rinite: asma, sinusite e congiuntivite

6.1 ASMA

6.1.1 Introduzione

La mucosa nasale e quella dei bronchi sono abbastanza simili ed i pazienti con asma sono affetti spesso da rinite concomitante (25, 28). Gli studi clinici, epidemiologici e fisiopatologici suggeriscono l'esistenza di una stretta relazione tra asma e rinite. Le osservazioni hanno condotto all'ipotesi che le vie aeree superiori ed inferiori possono essere considerate un'unica entità che può essere colpita da uno stesso processo infiammatorio con meccanismi interconnessi. La rinite allergica è correlata all'asma per la quale costituisce un fattore di rischio (145). E' stato suggerito che la prevenzione o il trattamento precoce della rinite allergica possa influenzare l'insorgenza o la severità dell'asma. Quando ci si trova a fare la diagnosi di rinite o di asma, occorre valutare sia le vie aeree superiori sia quelle inferiori. Tuttavia, così come ci sono molte somiglianze tra asma e rinite, esistono anche numerose differenze.

6.1.2 Epidemiologia

6.1.2.1 Associazione tra asma e rinite

Gli studi epidemiologici hanno dimostrato in maniera consistente che l'asma e la rinite spesso coesistono nello stesso paziente (6, 32, 145, 175, 187, 1227). In uno studio a questionario su una popolazione di 20.000 casalinghe (109), si è osservata una prevalenza di rinite perenne (sintomi continui per più di 6 mesi) del 4.1% ed un'associazione asma-rinite del 13.4%. L'asma sembra essere più frequentemente associato alla rinite perenne che non a quella stagionale (30).

La maggior parte dei pazienti con asma ha sintomi di rinite perenne o stagionale (175). La rinite è presente in circa il 75% dei pazienti con asma allergica e nell'80% di quelli con asma non allergica (6, 30). Tuttavia, in molti casi possono predominare i sintomi a carico di uno solo dei due organi. Anche i dati dagli studi svedesi mostrano che gli adulti con storia familiare di asma o rinite hanno un rischio aumentato di 3-4 volte di sviluppare asma e di 2-6 volte di sviluppare rinite (95).

L'età di insorgenza dell'atopia può influenzare in modo significativo il decorso e l'insorgenza di rinite e asma. In uno studio australiano è stato osservato che l'insorgere di atopia prima dei 6 anni è predittivo per asma nella tarda infanzia, mentre l'atopia acquisita più tardi è associata allo sviluppo di rinite stagionale (1128). Alcuni studi sia negli

adulti che nei bambini hanno evidenziato una minor prevalenza di asma e rinite nei paesi dell'Europa dell'est. Nell'ex Germania Orientale, dopo l'unificazione, lo stile di vita ha subito notevoli cambiamenti e si è occidentalizzato (189). La prevalenza di rinite e atopia nell'ex Germania Orientale ha subito un incremento notevole tra il 1991 e il 1996, come mostrato da uno studio su 2.334 bambini di Lipsia (218, 227), mentre non è stata osservata alcuna variazione della prevalenza dell'asma e della reattività bronchiale (189). Questi dati suggeriscono che voi sono importanti differenze nello svilupparsi dei vari disturbi atopici.

6.1.2.2 Associazione tra rinite e iperreattività bronchiale aspecifica

Molti dei pazienti con rinite allergica hanno anche iperreattività aspecifica alla metacolina o all'istamina (1229, 1230)

I pazienti con rinite allergica stagionale sviluppano broncocostrizione durante la stagione pollinica che non si manifesta come broncospasmo clinicamente evidente.(1231). Tuttavia, un incremento stagionale della reattività bronchiale a carbacolo, metacolina o istamina, nonché da sforzo, si osserva comunemente nei pazienti con rinite stagionale (1232-1234). Il fatto che la responsività bronchiale risponda al trattamento nasale con sodio cromoglicato (1235), nedocromile (1236) o steroidi (1237, 1238) suggerisce che alla base del fenomeno vi sia un processo infiammatorio (1239). Nei soggetti con rinite allergica perenne, la reattività bronchiale sembra anche più frequente e grave che nei pazienti con rinite stagionale (1240, 1241). In uno studio epidemiologico sulla popolazione generale è stato confermato che la reattività bronchiale è più frequente nei pazienti con rinite perenne che in quelli con rinite stagionale o che nei soggetti sani (176).

Il 41% dei pazienti con NARES, ha iperreattività bronchiale aspecifica anche in assenza di qualsiasi sintomo bronchiale, come dimostrato in uno studio clinico (85). Nello stesso studio, la reattività bronchiale correlava bene con l'aumento degli eosinofili nell'escreato ma non nella mucosa nasale.

La responsività bronchiale a stimoli aspecifici nei pazienti con asma è di circa 50 volte maggiore che nei soggetti sani, mentre nei rinitici la reattività nasale aspecifica è solo 2-8 volte maggiore che nei normali (1242, 1243). Il processo infiammatorio implicato nell'iperreattività sembra essere molto simile nella rinite e nell'asma, con infiltrazione eosinofila e rilascio di mediatori. La maggior entità della reattività aspecifica nell'asma rispetto alla rinite potrebbe essere la conseguenza della differente struttura anatomica dei due compartimenti.

6.1.3 L'asma e la rinite possono essere scatenate dagli stessi allergeni

Tra gli agenti causali che inducono asma o rinite, alcuni (allergeni o aspirina)(1244, 1245) possono provocare entrambe le patologie (1246, 1247). Nella popolazione generale, l'allergia agli acari della polvere è un fattore di rischio per lo sviluppo di asma e rinite, mentre l'allergia ai pollini è fattore di rischio solo per la rinite (1248-1251). Nell'allergia all'aspirina si possono misurare aumentati livelli di Cys-LT sia nel naso che nei bronchi dopo scatenamento. (148)

Un modello molto interessante per studiare le relazioni tra asma e rinite è rappresentato dalle allergie occupazionali. Solitamente la rinite compare prima dell'asma nel caso di agenti ad alto peso molecolare (561-563). Nell'allergia a piccoli mammiferi, la rinite può anche essere molto severa, ma anche in tal caso solitamente precede l'asma (1252). Questo sottolinea l'importanza dell'allontanamento dell'allergene nelle riniti occupazionali per prevenire l'insorgenza di asma.

In generale, esiste una forte evidenza epidemiologica che associa la rinite e l'asma e suggerisce un comune background genetico. Tuttavia, solo nel caso dell'allergia all'Ambrosia, è possibile distinguere i rinitici dagli asmatici sulla base dei soli alplotipi HLA (301).

6.1.4 Storia naturale della malattia

Gli studi hanno evidenziato anche una relazione temporale tra rinite ed asma, con la rinite che di solito insorge prima. La rinite allergica che si sviluppa nei primi anni di vita è una manifestazione precoce di una predisposizione atopica che può essere scatenata da diversi fattori (145). La presenza di rinite allergica e la positività dei test cutanei sono fattori di rischio significativi per lo sviluppo di asma (275). In uno studio prospettico di 10 anni su bambini rinitici è stato osservato che l'asma si sviluppava nel 19% dei casi ed era più frequente nei bambini con rinite perenne che con rinite stagionale (276). I soggetti con rinite stagionale e/o perenne hanno un rischio 2-3 volte maggiore che i sani di sviluppare asma (275). Tuttavia, in circa un quarto dei pazienti i due disturbi esordiscono contemporaneamente.

Nei pazienti sensibili all'aspirina, i sintomi si sviluppano in una sequenza abbastanza ripetitiva (31). La rinite è il sintomo di esordio e compare in concomitanza con un episodio simil influenzale. Compare intorno ai 30 anni di età come rinorrea e ostruzione; il dolore di tipo sinusale è più raro. La rinite è di tipo perenne, difficile da trattare e comporta anche anosmia nel 50% dei casi. Nei pazienti tipici, l'asma insorge circa due anni dopo la rinite, mentre l'intolleranza all'aspirina ed i polipi nasali si sviluppano anni dopo. L'intolleranza all'aspirina, una volta insorta, permane per tutto il resto della vita. Il challenge con aspirina si

positivizza con variabile espressione clinica e può talvolta anche negativizzarsi dopo anni.

6.1.5 La mucosa delle vie aeree

Nei soggetti normali, la struttura della mucosa delle vie aeree è simile nel naso e nei bronchi. Sia la mucosa nasale che quella bronchiale sono rivestite da epitelio pseudostratificato cigliato, che appoggia su una membrana basale. Nella sottomucosa vi sono vasi, nervi, ghiandole mucose, fibroblasti e alcune cellule infiammatorie (1253). Tra naso e bronchi esistono anche alcune differenze sostanziali. La mucosa nasale è estremamente vascolarizzata e predominano i sinusoidi cavernosi ed erettili che sono causa dell'ostruzione (646). Nell'albero bronchiale è invece abbondante la muscolatura liscia che provoca la broncoostruzione. I nervi presenti nella mucosa nasale sono di tipo adrenergico, colinergico e NANC (675, 690, 966). I neurotrasmettitori ed i neuropeptidi rilasciati dal sistema nervoso autonomo controllano l'omeostasi delle secrezioni nasali e l'attività delle ghiandole mucose. Anche nei bronchi, i neuropeptidi esercitano un controllo su vasi e muscoli lisci peribronchiali (1254, 1255). Il sistema colinergico è prevalentemente broncoostrittore. Non ci sono terminazioni adrenergiche vere e proprie sul muscolo bronchiale, ma recettori sparsi. Nell'asma, il ruolo del sistema NANC non è ben chiarito (1256), anche se si pensa che uno sbilanciamento tra neuropeptidi possa contribuire ai meccanismi fisiopatologici (656, 1257). Il controllo adrenergico è differente nel naso e nei bronchi: gli agonisti α -adrenergici sono potenti vasocostrittori nel naso, mentre gli agonisti β_2 sono broncodilatatori. L'ossido nitrico (NO) è un neurotrasmettitore sia centrale sia periferico. Inoltre, esso è prodotto non solo da cellule nervose ma anche da endotelio ed epitelio. Nel naso dei soggetti normali si producono grandi quantità di NO. NO è anche un mediatore importante del riflesso naso-nasale che aumenta la permeabilità capillare, ma non fa parte della via nervosa afferente (1258). NO funziona come mediatore, neurotrasmettitore e vasodilatatore anche nei bronchi, e nell'asma se ne producono grandi quantità (1259). Negli individui normali, l'NO esalato si produce principalmente nel naso e solo in misura minore nelle vie bronchiali (1260).

6.1.6 Analogie e differenze tra rinite e asma

I più recenti progressi di biologia molecolare e cellulare hanno consentito di riconoscere che il processo infiammatorio svolge un ruolo centrale nella patogenesi dell'asma e della rinite. Un numero sempre crescente di studi dimostra che l'infiammazione della mucosa nasale e bronchiale è sostenuta dallo stesso infiltrato, rappresentato da eosinofili, mastociti, linfociti T e cellule monocitiche (661, 1261-1263). Nell'infiammazione nasale e bronchiale sono coinvolti gli stessi

mediatori (istamina, Cys-LT), le citochine Th2 (IL-4, IL-5, IL-13), le chemochine (RANTES e eotaxina) e le molecole di adesione (661, 703, 814-818, 965, 988, 1003, 1264-1266). Tuttavia esistono delle differenze nell'entità dell'infiammazione, e la desquamazione epiteliale è presente solo nell'asma (1184). Le cellule infiammatorie si possono trovare nell'espettorato indotto dei pazienti con asma ma anche di quelli con rinite (1267).

I pazienti atopici non asmatici hanno un certo grado di infiammazione bronchiale con eosinofili attivati (1268). Nei pazienti rinitici c'è un certo grado di fibrosi subepiteliale con deposizione di collagene di tipo I e III e fibronectina, che suggerisce un remodelling simile a quello dell'asma anche se meno intenso. Il challenge segmentale endobronchiale nei rinitici senza asma induce una reazione sia precoce sia tardiva (1269) suggerendo che la mucosa bronchiale dei rinitici risponde all'allergene come la mucosa nasale.

E' ben accertato che l'infiammazione bronchiale dell'asma provoca desquamazione epiteliale, ispessimento della membrana basale e ipertrofia del muscolo liscio (1270). Per contro, nella rinite perenne non c'è desquamazione epiteliale (1167, 1226). Tale fatto è stato formalmente verificato mediante biopsie nasali e bronchiali negli stessi pazienti (1184).

Un remodelling è presente in quasi tutti se non tutti i pazienti asmatici (862) ed è rappresentato da ispessimento epiteliale, deposizione di collagene, aumento della massa muscolare e attivazione dei fibroblasti. Nella rinite allergica, il processo di remodelling è tuttora in discussione e richiede studi più accurati. In uno studio biotico è stato dimostrato che lo spessore della membrana basale è simile nei soggetti con asma e rinite ed in quelli normali (1184).

In uno studio sono state confrontate la risposta precoce e tardiva in 123 pazienti con rinite e asma lieve. La presenza di asma negli allergici era correlata alla responsività specifica dei bronchi (1271).

Non sono stati ancora effettuati al momento studi che valutino se il rilascio di citochine e mediatori causino differenti alterazioni nel naso e nei bronchi (figura 16).

6.1.7 Relazioni fisiologiche tra rinite e asma

La reazione infiammatoria del naso può provocare un peggioramento dell'asma con differenti meccanismi (26). Il challenge nasale non provoca broncospasmo, ma può evocare iperreattività aspecifica (1272, 1273).

Sono stati proposti diversi meccanismi per collegare la rinite e il peggioramento dei sintomi asmatici (1274):

- il challenge nasale induce il rilascio di mediatori che possono a loro volta provocare broncoostruzione

- lo scolo retronasale può indurre contrazione dei muscoli lisci bronchiali, ma tale fenomeno non sembra verificarsi nell'essere umano vigile e cosciente

- la respirazione orale secondaria all'ostruzione nasale è comune negli asmatici e potrebbe contribuire al peggioramento dell'asma

- è stato ipotizzato un riflesso diretto naso-bronchiale (1275) che tuttora non è stato dimostrato formalmente.

Esistono anche relazioni strette tra le infezioni nasali da rinovirus ed esacerbazioni asmatiche (1276). Nelle secrezioni nasali di soggetti con esacerbazione di asma, sono stati identificati i rinovirus, sia nei bambini sia negli adulti (1277, 1278). L'infezione nasale da rinovirus aumenta la broncoreattività aspecifica (1279, 1280) e aumenta l'eosinofilia bronchiale nei soggetti asmatici (1281-1283).

6.1.8 Relazioni cliniche tra rinite e asma

Solo pochi studi hanno esaminato la progressione cronologica durante la stagione di pollinazione. Solitamente i sintomi nasali esordiscono precocemente, all'inizio della stagione e raggiungono la massima intensità attorno al periodo di picco pollinico. Invece, i sintomi bronchiali insorgono dopo l'inizio della pollinazione, raggiungono il massimo dopo il picco e persistono per diverso tempo dopo (1284). In alcuni pazienti, l'iperreattività persiste per diverse settimane (6-1-2).

6.1.9 Costi

L'asma è una malattia frequente e costosa. La coesistenza di rinite incrementa ulteriormente le spese per i farmaci nei pazienti con asma. Uno studio ha confrontato i costi medici dei pazienti asmatici con o senza rinite concomitante, mostrando un incremento del 46% del costo annuo nei pazienti con rinite associata ad asma (32).

6.1.10 Conclusione

Le vie aeree superiori ed inferiori possono essere considerate un'unica entità, secondo il concetto di "vie aeree unite", ma vi sono tra loro alcune differenze da tenere in considerazione. La rinite allergica è strettamente connessa all'asma e ne costituisce un fattore di rischio. Il trattamento della rinite e dell'asma presenta alcune analogie (entrambe le patologie rispondono ugualmente bene ai corticosteroidi) e alcune differenze (alcuni farmaci come β_2 agonisti e α -adrenergici hanno efficacia solo su una delle due patologie). Inoltre, alcuni farmaci sono più efficaci nella rinite che nell'asma, come gli antistaminici. Infine, un trattamento ottimale della rinite può avere effetti favorevoli anche sull'asma concomitante.

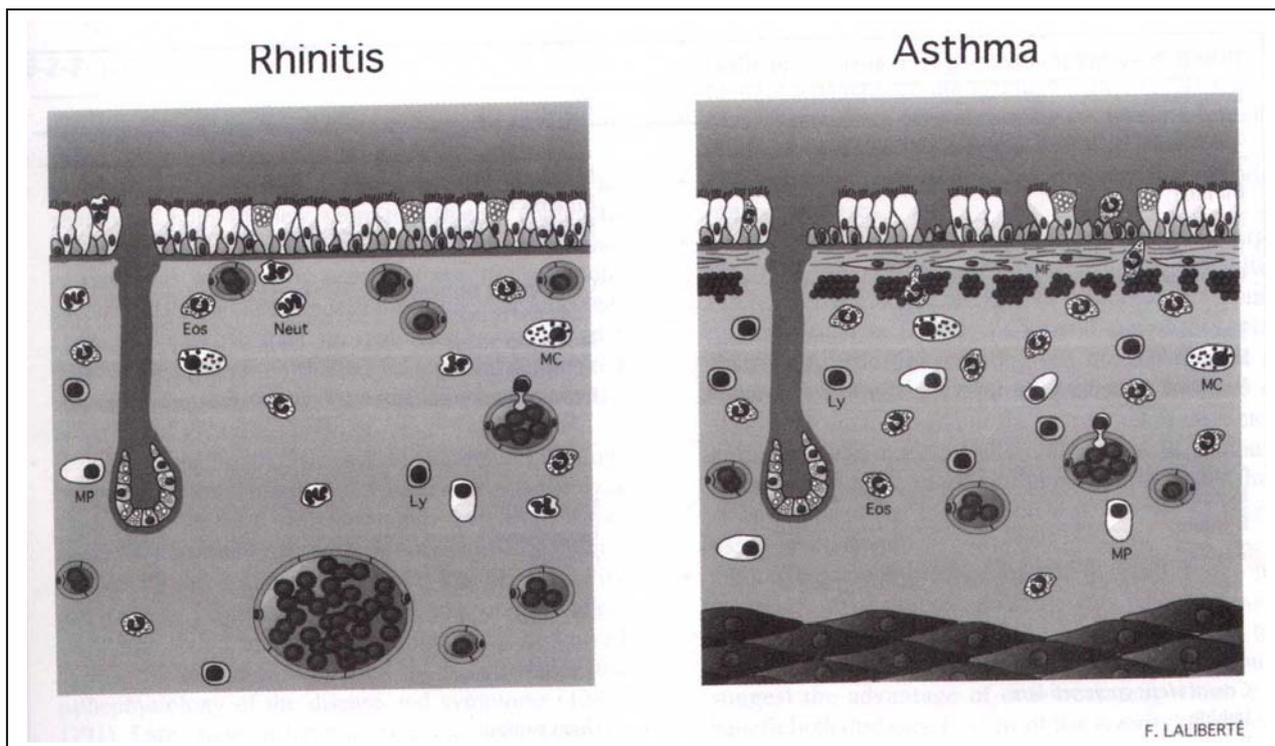


Tabella 7. Sintomi e segni di congiuntiviti

6.2 CONGIUNTIVITE

6.2.1 Prevalenza dell'associazione rinite-congiuntivite

Molti dei pazienti con rinite riferiscono il sintomo “occhi arrossati”. Tuttavia, l'associazione tra rinite e congiuntivite non è facile da inquadrare. I sintomi congiuntivali sono generalmente considerati di poca importanza (1285) e probabilmente non sono riferiti spontaneamente dai pazienti con asma/rinite, sia nei questionari, sia durante la visita medica (107, 150). Inoltre, alcuni dei segni di coinvolgimento dell'occhio esterno (**tabella 7**), possono essere rilevati solo con un esame accurato, che non è stato effettuato nella maggior parte degli studi su pazienti rinitici. La stessa cosa vale per gli studi epidemiologici. Un altro punto che rende poco affidabili gli studi sulla prevalenza della congiuntivite è l'eterogeneità dei sintomi che vengono accomunati sotto il termine generico di congiuntivite. L'arrossamento oculare può essere causato da una varietà di condizioni, anche non allergiche. Inoltre l'allergia oculare, è un'entità eterogenea che comprende diverse forme con differenti meccanismi, segni, sintomi e risposta al trattamento.

| SINTOMI | SEGNI |
|--|--|
| <i>Ocutorinite allergica stagionale</i> | |
| Lacrimazione Bruciore Prurito | Lieve iperemia Lieve edema Scarsa o assente reazione papillare |
| <i>Cheratocongiuntivite primaverile</i> | |
| Prurito intenso Lacrimazione Fotofobia Sensazione di corpo estraneo | Papille ad acciottolato Iperemia intensa Secrezione mucosa Congiuntiva lattea Cheratite puntata Ulcera di Togby |
| <i>Cheratocongiuntivite atopica</i> | |
| Prurito Bruciore Lacrimazione | Iperemia Lesioni eczematose delle palpebre Ulcere corneali Cataratta/panno congiuntivale Cheratocono Distacco di retina |
| <i>Congiuntivite da lenti a contatto</i> | |
| Prurito Dolore Sensazione di corpo estraneo Intolleranza alle lenti | Papille giganti Secrezione di muco Lesioni corneali |

La congiuntivite allergica è usualmente classificata come acuta, stagionale, perenne, primaverile o atopica. E' stato chiamato in causa un meccanismo immunologico anche per la congiuntivite dei portatori di lenti a contatto (**tabella 7**).

- Congiuntivite acuta allergica (AAC). E' una reazione di ipersensibilità immediata con iperemia e chemosi, accompagnata da lacrimazione intensa, prurito e bruciore oculare. E' causata di solito da esposizione accidentale a gas o liquidi irritanti o ad epiteli animali.

- Congiuntivite allergica stagionale (SAC). E' la tipica reazione congiuntivale che accompagna la rinite stagionale e che consegue all'esposizione a pollini nei soggetti sensibilizzati.

- Congiuntivite allergica perenne (PAC). E' una reazione congiuntivale, solitamente meno intensa di quella della SAC, che si verifica nei soggetti sensibilizzati esposti ad allergeni perenni

- Cheratocongiuntivite primaverile (VKC). E' un grave disturbo oculare bilaterale del bambino, con frequente coinvolgimento della cornea. E' caratterizzata da ipertrofia congiuntivale e ipersecrezione mucosa.

- Cheratocongiuntivite atopica. E' la forma associata a lesioni eczematose delle palpebre e della cute.

- Congiuntivite da lenti a contatto (CLC). E' una congiuntivite giganto-papillare dei portatori di lenti a contatto sia rigide dia morbide.

Da studi condotti su numerosi pazienti con riferita "congiuntivite allergica" (1285), la prevalenza dell'associazione con rinite, dipende dal tipo e dalla definizione della congiuntivite. In 239 pazienti di uno studio Italiano, sintomi oculari erano presenti nel 95% dei pazienti con rinite, nel 28.7% dei pazienti con asma e rinite e solo nell'1.2% dei pazienti con asma isolata.

La prevalenza di congiuntivite da lenti a contatto è sovrapponibile negli allergici e nei non allergici (1285).

Sembra quindi che l'associazione tra rinite e congiuntivite sia tipica della rinite stagionale da pollini. La presenza o meno di congiuntivite può aiutare a differenziare diversi fenotipi fisiopatologici di allergici.

6.2.2 Meccanismi

Sono stati invocati due meccanismi principali per spiegare l'associazione congiuntivite-rinite:

- L'esistenza di riflessi neuronali naso-congiuntivali è plausibile dal punto di vista anatomico. E' peraltro ben noto che il challenge specifico o aspecifico nasale o congiuntivale evoca sintomi anche nell'organo (naso o occhio) non stimolato e che il trattamento dei sintomi nasali, spesso migliora anche i sintomi oculari.

- L'esistenza di un meccanismo fisiopatologico comune venne suggerita fin dalle prime descrizioni fatte della febbre da fieno e successivamente confermata per le reazioni di tipo I. Nella

congiuntivite allergica stagionale e perenne di tipo IgE mediato, il meccanismo è infatti identico a quello che si ha nella mucosa nasale (1289, 1291). Anche nella congiuntiva si ha, dopo challenge specifico, una fase tardiva infiammatoria (1292).

Nella cheratocongiuntivite primaverile ed in quella allergica, i livelli sierici di IgE totali sono elevati (1293) e nella congiuntiva vi sono numerosissimi eosinofili e mastociti (1294-1296). Questi fatti non sono necessariamente associati alla presenza di IgE specifiche misurabili. E' stato suggerito che alla base delle manifestazioni e della scarsa risposta al trattamento antiallergico convenzionale, vi sia un'infiammazione cronica Th2 mediata (1297). Nella cheratocongiuntivite primaverile ed allergica vi sono lesioni corneali e proliferative che non sono invece mai presenti nelle forme stagionale e perenne. Tali aspetti rendono queste due forme più analoghe alla NARES che non alla rinite allergica stagionale o perenne.

E' stata anche descritta un'iperreattività congiuntivale aspecifica all'istamina (1298) o alla soluzione iperosmolare (1299). In analogia alla rinite vasomotoria, è verosimile che la reattività nonspecifica sia il frutto di meccanismi ancora non definiti, ma comunque ben distinti. Ciò spiegherebbe la presenza di congiuntivite anche in assenza di IgE ed infiammazione allergica, come per esempio nel caso delle lenti a contatto.

6.2.3 Aspetti clinici

- L'esame dell'occhio deve essere sempre effettuato in corso di visita per rinite allergica

- Il challenge congiuntivale specifico non aggiunge informazioni eziologiche di rilievo nei pazienti con rinite allergica (1300), ma può essere utile per monitorare gli effetti della terapia (1308)

- Il dosaggio delle IgE nelle lacrime ha solo utilità di ricerca

- La citologia congiuntivale è invece importante per definire la patologia

- I test in vitro ed in vivo danno risultati sovrapponibili per la diagnosi di allergia nella rinite e nella congiuntivite. Nonostante la piccola superficie della mucosa coinvolta, l'innalzamento dei livelli di ECP o la conta degli eosinofili può addirittura essere maggiore nella congiuntiva che nel naso (1309).

- Il trattamento sistemico è preferibile a quelli locali separati nel caso della rinite associata a congiuntivite perenne o stagionale. Nel caso della cheratocongiuntivite primaverile, occorre invece sempre instaurare il trattamento topico, anche se essa è associata a rinite.

6.3 SINUSITE E POLIPOSIS NASALE

6.3.1 Sinusite

6.3.1.1 Relazione tra allergia e sinusite

I seni mascellare, etmoidali anteriori e frontali drenano nel meato medio attraverso l'ostio del seno mascellare (complesso ostiomeatale). I seni

etmoidali posteriori drenano nel meato superiore, e lo sfenoidale drena nel recesso sfenoetmoidale. L'edema della mucosa, dovuto ad allergia o infezione o altre cause, può ostacolare il drenaggio e l'aerazione dei seni e quindi è ragionevole attendersi che l'allergia possa aumentare il rischio di sviluppare sinusite acuta o cronica (1310, 1311). Alcuni studi hanno suggerito che la rinosinusite sia una complicazione comune della rinite allergica (1312-1314). In uno studio il 43% dei casi di rinosinusite acuta era di tipo stagionale ed allergica nel 25% dei casi (1315). La sinusite mascellare acuta è stata trovata nel 25% dei giovani adulti allergici contro il 16% dei controlli non allergici (1316). Tuttavia, non è stata fornita alcuna prova della ridotta beanza dell'ostio o incremento dell'incidenza di sinusite purulenta durante la stagione pollinica (1317). Quest'ultima si presenta con la stessa frequenza negli allergici e non (1318). Il 40% dei pazienti con rinosinusite cronica hanno allergia, mentre la percentuale sale a 85% se si considerano le sinusiti mascellari bilaterali (1317). Due studi per contro non hanno mostrato differenze nel quadro TAC tra allergici e non allergici con rinosinusite cronica (1319, 1320).

È stato suggerito che l'allergene possa penetrare nei seni paranasali inducendo un'infiammazione allergica della mucosa degli stessi (1317). L'istillazione nasale di allergene può indurre edema mucosale e opacificazione dei seni (1321). Tuttavia, utilizzando pollini radiomarcati non è stato possibile dimostrare l'ingresso nei seni (1322). Alternativamente, è stato ipotizzato che gli allergeni possono raggiungere la mucosa sinusale attraverso la circolazione, dopo assorbimento attraverso il naso o la cute.

La fisiopatologia della sinusite è stata studiata accuratamente solo negli ultimi anni. Nelle biopsie di mucosa sinusale da pazienti allergici e non allergici con sinusite è possibile dimostrare la presenza di eosinofili attivati (1323-1326). Sono individuabili anche altre cellule quali mastociti, linfociti e neutrofili che rilasciano mediatori e citochine (1325-1327). Curiosamente, l'espressione di ICAM-1 nei pazienti con rinite allergica perenne è minore nella mucosa sinusale che nella mucosa nasale (1187). L'analisi del lavaggio nasale di pazienti con rinosinusite cronica mostra alte concentrazioni di istamina, Cys-LT e PGD₂, simili a quelle che si trovano dopo challenge specifico nasale (1328).

In conclusione, anche se è verosimile che la rinite allergica provochi alterazioni della comunicazione naso-sinusale, mancano ancora dati formali che dimostrino questo meccanismo fisiopatologico.

6.3.1.2 Relazione tra asma e sinusite

L'associazione di asma con sinusite è stata segnalata varie volte nella letteratura (1329-1331). Nei pazienti con asma cronica, l'associazione con rinosinusite e allergia sembra essere ristretta a quei pazienti con malattia molto grave (1332).

L'ispessimento della mucosa dei seni frontali, sfenoidali ed etmoidali (ma non mascellari) è più comune nei soggetti con asma acuta che nei controlli (1333). La sinusite può in qualche modo peggiorare i sintomi bronchiali (1334).

6.3.2 Poliposi nasale

I polipi sono strutture lisce a forma di acini che originano dalla mucosa paranasale infiammata. Possono crescere fino ad aggettare nella cavità nasale ed ostruirla. Sembrano esistere due istotipi di polipo nasale a seconda delle cellule che li infiltrano. I polipi associati alla fibrosi cistica sono infiltrati essenzialmente da neutrofili. I polipi associati all'asma, in particolare quella da aspirina, hanno infiltrazione eosinofila (1335-1338). Alcuni pazienti con fibrosi cistica possono avere rinite allergica concomitante ed allora la distinzione tra polipi eosinofili e neutrofili non è più così chiara (1339, 1340). La differenza di infiltrazione cellulare infiammatoria è dovuta a differenti espressioni di molecole di adesione e diverso grado di apoptosi (740, 945, 1341-1343).

6.3.2.1 Relazione tra allergia e poliposi

Per molti anni si è pensato che i polipi nasali avessero sempre eziologia allergica (1344). La prevalenza di poliposi nei pazienti allergici è invece abbastanza bassa e solitamente sotto il 5% (1345-1347). Wong e Dolovich (1348) in una serie di 249 pazienti sottoposti a polipectomia, trovarono che il 66% aveva almeno una positività cutanea usando un panel di 14 allergeni inalanti e 5 alimentari. Tuttavia la percentuale di positività cutanee nel gruppo di controllo senza poliposi era del 74%. Si può sospettare che:

- i test cutanei non identificano tutti gli allergeni che possono essere in causa (1349)
- ci può essere una produzione locale di IgE (1350, 1351). Tuttavia, Perkins et al. non trovarono nel liquido di lavaggio nasale IgE specifiche, che non fossero presenti anche nel siero (1352).

Drake-Lee (1353) non trovò alcuna correlazione tra la positività cutanea e le recidive dei polipi e identico risultato venne riferito da Wong e Dolowich (1348) nel loro studio prospettico. Esiste invece una correlazione tra le recidive e la presenza di asma e tra il loro numero e la conta degli eosinofili periferici.

6.3.2.2 Relazione tra intolleranza all'aspirina e poliposi

L'intolleranza all'aspirina si osserva spesso nella poliposi nasale (1354). Dei 500 pazienti registrati all'European Network on Aspirin Induced Asthma (AIANE), almeno l'80% avevano sintomi nasali e sinusitici (148). L'anosmia era presente nel 69% dei pazienti e nel 75% concomitavano anomalie dei seni paranasali (Livelli idroarei, ispessimento mucosale, opacificazione). La poliposi

nasale era presente nel 62% dei pazienti AIANE, e le recidive erano molto frequenti (148)

6.3.2.3. Relazione tra asma e poliposi

La poliposi nasale si trova abbastanza frequentemente associata ad asma o broncoreattività aspecifica (1355). I pazienti con poliposi nasale hanno elevata incidenza di iperreattività bronchiale (1356, 1357).

I pazienti con poliposi nasale e iperreattività bronchiale hanno un'infiltrazione eosinofila bronchiale uguale a quella dei pazienti con asma. D'altro canto, i pazienti con poliposi ma senza iperreattività bronchiale non mostrano segni di infiammazione (1358). Il significato dell'iperreattività bronchiale in associazione alla poliposi non è chiaro, ma può essere un rischio per lo sviluppo di asma. Occorrono studi dettagliati per valutare se l'infiammazione eosinofila è predittiva dello sviluppo di asma.

Il trattamento (medico o chirurgico) della poliposi nasale e della sinusite può avere un ruolo nel controllo dell'asma (1359-1361). La terapia con steroidi topici, influisce favorevolmente sui sintomi, riduce le dimensioni dei polipi e previene in parte le recidive (1362-1367). Uno studio su 205 pazienti ha tentato di stabilire se il trattamento chirurgico nasosinusale avesse qualche effetto sull'asma in pazienti con poliposi o intolleranza ad aspirina (1368). Il risultato è stato che il trattamento chirurgico migliorava la severità e frequenza dell'asma in modo significativo. Esistono comunque ancora alcune controversie su questo argomento (1368-1380), in quanto uno studio ha suggerito che il trattamento chirurgico può addirittura peggiorare l'asma (1381). Non esistono studi prospettici che abbiano utilizzato valutazioni obiettive come la spirometria o la misura della reattività bronchiale.

La risposta iniziale della poliposi al trattamento con steroidi può fornire alcune indicazioni aggiuntive. In 23 pazienti con poliposi resistente agli steroidi, Lamblin (1358) osservò che il trattamento chirurgico aumentava la broncoreattività e provocava un modesto ma significativo declino del FEV1 nei 12 mesi successivi, a differenza di 21 pazienti responsivi agli steroidi. Gli stessi autori hanno studiato in un follow up di 4 anni altri 46 pazienti con poliposi (1382), di cui 28 resistenti agli steroidi (trattati chirurgicamente) e 18 responsivi. Non c'erano differenze a distanza di 4 anni nella broncoreattività aspecifica e nei sintomi di asma tra i due gruppi, ma dopo 4 anni, il gruppo dei non responders aveva sviluppato un certo grado di broncostruzione irreversibile.

6.4 OTITE MEDIA

6.4.1 Introduzione

L'otite media è una malattia infiammatoria della mucosa dell'orecchio medio. L'eziologia e la patogenesi del disturbo sono multifattoriali ed i

meccanismi non sono conosciuti nel dettaglio. Possono intervenire, infatti, disfunzioni della tuba di Eustachio, infezioni ed infiammazione immunomediata indotta da antigeni.

La relazione eziologica tra rinite ed otite media essudativa sierosa (Otitis Media with Effusion, OME) è stata negli ultimi anni oggetto di controversie. Studi non controllati riportano che l'incidenza di allergia respiratoria nei bambini con OME varia tra il 4 e il 90% (1383). Tali discrepanze hanno generato non poca confusione nello studio delle relazioni tra le due patologie.

Il naso e l'orecchio medio sono organi contigui. Entrambe le cavità sono rivestite da mucosa di tipo respiratorio e sono in contatto diretto tra loro attraverso la tromba di Eustachio. Tuttavia non è ancora chiaro quanto l'ostruzione, l'infiammazione o le infezioni nasali possano intervenire nello sviluppo di otite. Ci sono alcune domande che attendono ancora una risposta precisa:

- se la presenza di rinite allergica predisponga l'individuo allo sviluppo di otite
- se le patologie nasali peggiorino l'otite
- se l'OME possa essere curata trattando la sottostante patologia nasale o sinusale
- se la mucosa dell'orecchio medio possa essere direttamente raggiunta dagli allergeni.

Per rispondere alle domande occorre sapere in quale modo l'allergia o altre patologie nasali possano influenzare l'orecchio medio. Occorrono d'altra parte studi longitudinali che utilizzino definizioni e metodiche standardizzate.

6.4.2 DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE DELL'OTITE MEDIA

L'otite media è definita come un'infiammazione dell'orecchio medio, indipendentemente dall'eziologia che la provoca (1384). Viene classificata in diversi tipi:

- otite media non essudativa (senza versamento): ad esempio negli stadi di esordio o di risoluzione di un'otite acuta, o anche come forma cronica
- otite media acuta purulenta
- otite media essudativa (versamento sieroso, mucoso o purulento)
- atelektasia della membrana timpanica

6.4.3 Relazione epidemiologica tra rinite e otite media

I disturbi del naso e dell'orecchio sono entrambi molto comuni e possono presentarsi in associazione. La rinite allergica e non allergica è uno dei più comuni disturbi dei bambini, ma il picco di prevalenza è nell'adolescenza. La rinite infettiva, in confronto a quella allergica, è più comune invece negli infanti e nei bambini in età prescolare (40).

L'otite media è il disturbo più comune diagnosticato nella prima infanzia e incide per il

20-35% delle visite dal pediatra nei primi 2 anni di vita (1385). La malattia è molto meno comune, anche se non rara nell'adulto. Negli Stati Uniti e in Europa, i pazienti con otite media acuta rappresentano il 10-15% delle visite del medico di medicina generale.

6.4.3.1 Rinite infettiva e otite media

Le complicazioni della rinite infettiva si riscontrano più di frequente nei bambini. L'otite media acuta è la complicazione più comune: la maggior parte dei casi nei bambini sotto i 3 anni sono preceduti o accompagnati da rinite virale, ma anche nei bambini più grandi le infezioni virali sono comuni (1386, 1387). Il virus respiratorio sinciziale (RSV) è quello che più comunemente causa otite media acuta (1388). Negli adulti, la complicazione più frequente del raffreddore è invece la sinusite. Il raffreddore comune è anch'esso causa frequente di otite acuta nel bambino (1389, 1390). La maggior prevalenza di otite media essudativa si riscontra dalle 5 alle 8 settimane dopo un episodio di raffreddore; dopo tale periodo, i sintomi auricolari tendono in ogni caso a migliorare. La correlazione tra alterazioni timpanometriche ed episodi annuali di raffreddore è meno marcata che tra raffreddore e otite acuta. Questo suggerisce che l'OME riconosce più fattori che non l'otite media acuta e che il raffreddore influenza l'OME in modo solo indiretto.

6.4.3.2. Allergia e otite media essudativa

Il ruolo dell'allergia come fattore eziologico dell'otite media essudativa è tuttora controverso. Nel 1973, sulla revisione di 19 studi pubblicati, Miglets suggerì che l'allergia è fortemente associata all'OME (1391), anche se il concetto non fu completamente accettato (1392). Le ragioni di tali controversie sono da ricercare probabilmente in alcuni errori metodologici di base, specialmente nella selezione dei pazienti.

Nel 1975, Reisman e Bernstein (1393) pubblicarono il primo studio sulla relazione tra OME e allergia utilizzando un gruppo non selezionato di bambini visti in ambulatorio ORL: il 23% dei bambini con OME risultava atopico. Tale dato fu confermato poco dopo da Ruokonen et al (1394), mentre Kjelman et al confermarono che l'incidenza di atopìa nei bambini con OME era significativamente più alta che nel gruppo di controllo (1395). E' ovvio che l'incidenza di atopìa nei bambini con OME, sia un poco più alta che nella popolazione generale (1396). E' possibile che i bambini con dermatite atopica abbiano una maggior prevalenza di OME, rispetto ai non atopici (1397). Asma e rinite sembrano non essere fattori predisponenti per l'OME, ma il numero di episodi di otite è maggiore nei bambini atopici (1398).

6.4.4 Possibili relazioni tra rinite e otite media

6.4.4.1 Disfunzioni della tuba di Eustachio

La tuba di Eustachio, data la sua struttura e funzione, protegge naturalmente l'orecchio medio. Il buon funzionamento della tuba (ventilazione, drenaggio e clearance ciliare) è critico per l'omeostasi dell'orecchio medio, ed, infatti, le sue disfunzioni sono il fattore patogenetico più importante per lo svilupparsi di patologia (1384). Il malfunzionamento della tuba può essere causato da malformazioni anatomiche congenite, infiammazione infettiva o immunomediata. L'ostruzione nasale altera l'equilibrio di pressioni tra il naso e l'orecchio medio e si pensa che batteri, virus e antigeni possano raggiungere la cavità auricolare per aspirazione o insufflazione.

6.4.4.2 Infezioni

Si riscontrano batteri patogeni (*Streptococcus*, *Moraxella*, *Haemophilus*) nel nasofaringe del 97% dei pazienti con otite media acuta e nel 69% dei casi l'isolamento corrisponde a quello dell'essudato dell'orecchio medio (1399). I microrganismi arrivano verosimilmente nell'orecchio medio attraverso la tuba; ciò può essere facilitato da: sanguinamento nasale, soffiarsi il naso, deglutizione (manovra di Tonybee) o per aspirazione diretta dovuta alla pressione negativa nell'orecchio medio stesso.

E' ancora oggetto di discussione se l'utilizzo indiscriminato di antibiotici possa ridurre le difese immunitarie o se esso possa essere vantaggioso, soprattutto per evitare il ricorso a manovre chirurgiche.

In molti casi, specialmente nei bambini più grandi, l'otite media sierosa può essere presente senza che vi sia evidenza di pregresse otiti medie. E' stato tuttavia osservato che l'essudato nell'otite non è sterile e contiene la stessa varietà di microrganismi che si trovano nell'essudato dell'otite acuta (1400). In questo caso l'essudato è prodotto dalla mucosa stessa dell'orecchio medio in risposta ad una stimolazione subclinica piuttosto che ad un processo infiammatorio acuto (1400).

6.4.4.3 Allergia e infiammazione allergica

La relazione, ammesso che esista, tra otite ed allergia non è chiara. Una delle principali questioni, discusse durante tutta l'ultima decade, è se l'orecchio medio possa essere considerato un organo di shock. Nel topo, ad esempio, l'orecchio medio è in grado di rispondere intensamente a stimolazione antigenica (1401). Nell'uomo, la mucosa dell'orecchio medio è uguale a quella del naso, ma contiene molte meno cellule immunocompetenti. Sia nell'uomo sia nell'animale, nell'essudato dell'otite media si trovano diverse citochine e chemochine (1042, 1043)

In alcuni studi è stato osservato che in corso di otite si accumulano linfociti, neutrofili e macrofagi, ma ci sono relativamente pochi mastociti nella mucosa normale, mentre nella cavia vi sono mastociti sparsi tra le cellule ciliate (1045).

Mastociti e triptasi sono solitamente presenti nell'essudato delle otiti croniche (1406), a dimostrare che la mucosa dell'orecchio medio è teoricamente in grado di organizzare una risposta allergica.

Il challenge nasale con allergene nell'animale fornisce risultati controversi. Miglets ha potuto indurre nelle scimmie un essudato acellulare nell'orecchio inoculando pollini di ambrosia, mentre il risultato non è stato poi riprodotto da Doyle (1391, 1407). Nella cavia, il challenge nasale con allergene induce un'intensa flogosi allergica nel naso, rinofaringe e ostio della tuba, ma non nella restante parte della tuba e nell'orecchio (1405).

Nell'uomo, l'ipotesi che la mucosa dell'orecchio possa agire da organo bersaglio, non è accettata generalmente perché si sa che tale mucosa non è mai direttamente esposta ad allergeni inalatori. Tuttavia, alcuni studi hanno dimostrato che la funzionalità tubarica è alterata durante il challenge nasale con allergene (1408-1410) o istamina (1411). Durante la stagione pollinica, circa il 15% dei bambini sviluppano ostruzione tubarica (1412)

E' stato suggerito che anche nell'uomo possa aver luogo un'infiammazione localizzata all'orecchio medio (1413, 1414). Hust e Venge (1414) hanno rilevato alti livelli di ECP nell'87% di pazienti con OME.

Oltre al meccanismo IgE mediato, possono intervenire anche le IgG, mentre le IgA sembrano più essere correlate alle forme croniche di otite (1046). Bikhazi e Ryan (1415) hanno dimostrato sia nell'uomo sia nell'animale che nell'OME acuta sono preminenti le cellule IL-5+ a scapito delle IL-4+. Si pensa quindi che nelle forme acute prevalga la produzione di IgG, mentre nelle forme croniche, grazie a IL-5 predominino le IgE.

6.4.4.4 Relazione tra OME e allergia alimentare

La relazione tra OME e allergia ad alimenti è altrettanto poco chiara. E' stata ipotizzata la formazione di immunocomplessi con proteine dei cibi, specialmente nei bambini inferiori ai 2 anni e suscettibili a ripetute otiti (1396). Nsouli et al (1416) hanno suggerito che l'allergia alimentare dovrebbe essere sempre presa in considerazione nei bambini con otite media sierosa ricorrente. Tuttavia, l'allergia alimentare è solo di rado associata alla OME.

6.4.5 Conclusione

Rinite e otite media sono frequenti e spesso associate. Il meccanismo fisiopatologico coinvolge numerosi fattori quali batteri, virus e allergeni. La rinite acuta virale o batterica è spesso associata a disturbi dell'orecchio medio, specialmente nel bambino, ma il malfunzionamento della tuba di Eustachio è la causa più frequente.

Le reazioni IgE mediate sono una causa frequente di rinite, ma probabilmente solo un fattore concausale nell'otite media. Si può presumere che

la rinite favorisca l'otite alterando la tuba, ma bisogna tenere conto della enorme discrepanza di prevalenza nelle fasce di età dei due disturbi.

La mucosa dell'orecchio medio, solo raramente può essere bersaglio diretto della reazione allergica, mentre è più verosimile che i mediatori rilasciati in corso di infiammazione nasale producano ostruzione tubarica. Sul lungo periodo di tempo, questa infiammazione cronica, insieme a infezioni intercorrenti può condurre ad essudato all'interno dell'orecchio. Per contro, nei pazienti con OME, l'allergia può contribuire al mantenimento del disturbo.

7. DIAGNOSI E VALUTAZIONE DELLA GRAVITA'

I test e le procedure diagnostiche elencate di seguito (**tabella 8**) rappresentano il pool di indagini disponibili per la diagnosi di rinite. Tuttavia solo alcune di esse vengono possono essere effettuate routinariamente ed in tutti i pazienti.

7.1 STORIA CLINICA

L'anamnesi è di importanza fondamentale nella valutazione del paziente con rinite, allergia e patologie associate. L'anamnesi comincia con le informazioni generali per poi indirizzarsi con domande sempre più dettagliate riguardo all'allergia, incluse quelle che riguardano l'attività lavorativa e l'ambiente. E' di rilievo anche l'anamnesi familiare per la presenza di allergia negli ascendenti.

7.1.1. Sintomi di Rinite e Complicazioni

La storia clinica è essenziale per una diagnosi accurata, ma anche per valutare la severità e stabilire il risultato del trattamento. Si dovrebbe cominciare con il racconto spontaneo del paziente e proseguire poi con le domande mirate.

Anche se alquanto semplicisticamente, i pazienti vengono suddivisi in due grandi gruppi (**Tabella 9**): quelli in cui prevalgono starnuti e rinorrea (*sneezers-runners*) e quelli in cui prevale l'ostruzione (*blockers*).

I sintomi sono solitamente più intensi nel primo mattino nel 70% dei pazienti (1418, 1419). L'anamnesi dovrebbe anche prendere in considerazione sintomi associati come:

- iposmia o anosmia (1420-1422)
- russamento e problemi del sonno (1423-1426)
- scolo retronasale o tosse cronica (1427, 1428) specialmente nei soggetti con sinusite
- sedazione che può essere causata dalla rinite (1429)
- asma e congiuntivite (vedi 7.3)

7.1.2 Altri Dati Anamnestici

- Frequenza, gravità, durata, stagionalità dei sintomi
- Impatto dei sintomi sulla qualità di vita, sul rendimento lavorativo e scolastico e sull'interferenza con le attività quotidiane o nel tempo libero
- Presenza di fattori scatenanti nell'ambiente domestico o lavorativo ed eventuali hobby
- I pazienti rinitici, indipendentemente dalla causa, hanno spesso iperreattività nasale a stimoli aspecifici (odori forti, aria fredda, fumo di sigaretta). Le caratteristiche dei sintomi indotti da fattori aspecifici sono spesso differenti da quelli indotti da allergia, tranne che nella rinite perenne, dove possono sovrapporsi.

| TEST DI ROUTINE | TEST OPZIONALI |
|-------------------------|---|
| Storia clinica | Biopsia nasale |
| Esame obiettivo | Tampone |
| Test allergologici | - Esame batteriologico |
| - Skin test | Risonanza Magnetica |
| - RAST | Funzione mucociliare |
| Endoscopia nasale | - clearance |
| - endoscopia rigido | - battito ciliare |
| - endoscopia flessibile | - microscopia elettronica |
| Secrezioni nasali | Valutazione pervietà nasale |
| - citologia | - Picco di flusso inspiratorio nasale |
| Provocazione nasale | - Rinomanometria (anteriore e posteriore) |
| - con allergene | - Rinometria acustica |
| - con aspirina | Test funzione olfattoria |
| Radiologia | Misurazione dell'NO |
| - TAC | VALUTAZIONE DI PATOLOGIE ASSOCIATE |
| - RX | - asma |
| | - congiuntivite |
| | - otite media |
| | - faringite |

● Anamnesi lavorativa, per la possibile esposizione ad allergeni ed irritanti. In questi casi i sintomi compaiono durante il lavoro o poco dopo, e spariscono durante le vacanze

● Occorre accertarsi se il paziente sta già mettendo in atto misure di prevenzione ambientale, ricordando che nel caso di gatti ed acari, l'allergene può persistere anche per mesi.

● Importante indagare sull'efficacia di eventuali trattamenti precedentemente effettuati

● Occorre valutare la possibile compliance del paziente nei confronti dei trattamenti e la sua propensione ad assumerli.

Nella maggioranza dei pazienti, la storia clinica, l'esame del naso ed i prick test sono sufficienti a confermare o escludere l'eziologia allergica. Ove vi siano dubbi o discordanze possono esser effettuati i test di provocazione specifica.

7.2 ESAME OBIETTIVO DEL NASO

7.2.1 Metodi

Nei pazienti con rinite lieve intermittente l'esame del naso è opzionale, mentre deve sempre essere eseguito nei pazienti con rinite persistente. L'esame del naso deve descrivere:

- situazione anatomica (setto, turbinati, strutture del meato medio)
- colore della mucosa
- quantità e aspetto del muco

La rinoscopia anteriore con lo speculum nasale fornisce informazioni piuttosto limitate, ma spesso

| Sneezers-runners | Blockers |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - starnuti - rinorrea abbondante e acquosa - rinorrea anteriore e posteriore - prurito - ostruzione variabile - ritmo circadiano (migliora la notte) - congiuntivite spesso associata | <ul style="list-style-type: none"> - starnutazione scarsa - muco nasale denso - rinorrea prevalentemente posteriore - scarso prurito - ostruzione grave - sintomi costanti, ma peggiori la notte |

Tabella 9: Differenze cliniche tra i pazienti

è sufficiente a individuare le alterazioni maggiori. L'endoscopia nasale può individuare patologie sinusali e nasali che sfuggono all'esame diretto con lo speculum (1430). L'esame endoscopico nelle cliniche ORL è reso facile dagli strumenti rigidi (tipo Hopkins) o flessibili a fibre ottiche (1431). Si consiglia sempre la somministrazione iniziale di anestetico locale. Si deve porre particolare attenzione all'esame del meato medio e del nasofaringe.

7.2.2 Reperti

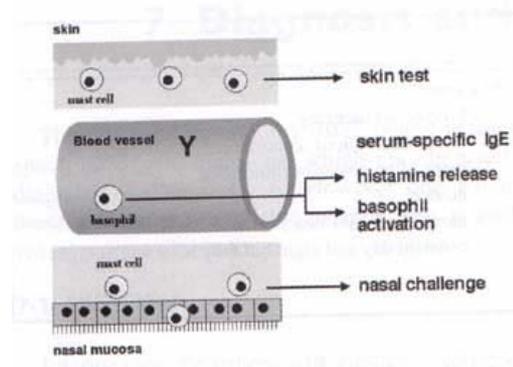
Nei pazienti con rinite allergica sembra non esserci una maggior frequenza di alterazioni anatomiche rispetto ai soggetti normali.

- Si può osservare edema bilaterale anche se non simmetrico. Questo è localizzato preferenzialmente al turbinato inferiore, che appare edematoso e ricoperto di secrezione limpida
- La mucosa del meato medio mostra talvolta micropolipi ed edema
- Tali anomalie sono spesso limitate al terzo posteriore del turbinato inferiore e richiedono quindi l'esame endoscopico (1432).
- Talvolta, l'edema imponente del turbinato inferiore rende impossibile qualsiasi altra valutazione
- Le variazioni di colore più frequenti sono il pallore o l'iperemia
- Si apprezza comunemente aumento della vascolarizzazione
- In assenza di esposizione all'allergene, la mucosa può essere totalmente normale. Tuttavia, nelle riniti di lunga durata si osserva solitamente edema e secrezioni viscosi.

7.3 DIAGNOSI DI ALLERGIA

7.3.1 Metodi

La diagnosi di rinite allergica è data dall'associazione di anamnesi e test diagnostici. Le IgE sono gli anticorpi tipici della reazione allergica (anche le IgG possono comportarsi da reagine, ma il loro significato clinico è trascurabile). Pertanto i test in vivo ed in vitro tendono alla determinazione di IgE libere o legate a cellule (figura 17). La diagnostica allergologica è significativamente migliorata con l'introduzione di estratti allergenici standardizzati.



7.3.1.2 Skin test

Gli skin test, basati sull'ipersensibilità immediata, sono largamente utilizzati per dimostrare la presenza di reazione IgE nella cute e rappresentano tuttora il più importante test allergologico. Se effettuati ed interpretati correttamente, consentono di porre od escludere la diagnosi di allergia. Poiché la loro esecuzione ed interpretazione tengono conto di numerosi fattori, si raccomanda che essi vengano sempre eseguiti da personale sanitario specializzato (1433). I test di ipersensibilità ritardata hanno poco rilievo nella diagnosi di allergia.

Metodi

Gli scratch test non sono più utilizzati, perché poco standardizzabili ed a rischio di reazioni gravi.

Il test per puntura (skin prick test, SPT):

- È raccomandato in prima istanza per la diagnostica di allergia
- La metodica modificata da Pepys (1434) è quella di riferimento corrente, anche se ha maggior variabilità del test intradermico
- Sono stati proposti diversi strumenti per ridurre la variabilità nell'esecuzione dello SPT (1435-1444). I pareri su questi metodi variano a seconda dell'esperienza e dei gusti dell'operatore. Comunque, se chi li usa è sufficientemente esperto, essi sono tutti molto riproducibili (1442, 1445)
- Gli SPT devono essere posti ad almeno 2 cm l'uno dall'altro
- In casi selezionati, possono essere effettuati anche i test intradermici, che sono più sensibili degli SPT ma meno specifici (falsi positivi) e correlano meno bene con i sintomi (1446). Inoltre, con i test intradermici si possono verificare, anche se

raramente, reazioni sistemiche (1447). Pertanto occorre particolare attenzione nei soggetti trattati cronicamente con β -bloccanti.

- Come regola generale, nei soggetti con SPT negativo, si dovrebbe iniziare il test intradermico con una diluizione di 10-1000 volte dell'estratto usato per lo skin test (1449).

- Non sembra che i test intradermici diano particolari vantaggi, rispetto agli SPT con estratti standardizzati, nella diagnosi di allergopatie respiratorie (1433, 1450, 1451).

L'Accademia Europea di Allergologia e Immunologia Clinica (EAACI)(1452) e l'US Joint Council of Allergy Asthma and Immunology (1449, 1453) raccomandano l'uso degli SPT come metodica di prima istanza sia per la diagnostica sia per gli scopi di ricerca.

Controllo positivo e negativo

A causa della notevole variabilità della reattività cutanea, è sempre necessario usare un controllo positivo ed uno negativo. Il controllo negativo è solitamente il diluente utilizzato nella preparazione dell'estratto. Rari pazienti hanno un dermografismo così intenso che danno reazione positiva al diluente. Il controllo negativo consente di verificare anche l'appropriatezza dell'esecuzione (1449). Qualsiasi reazione al controllo negativo inficia la lettura degli SPT con allergeni (1449).

Il controllo positivo serve per

- Verificare l'eventuale interferenza da farmaci
- Individuare i rari pazienti che non reagiscono all'istamina
- Verificare la corretta tecnica di esecuzione

Il controllo positivo più usato è l'istamina alla concentrazione di 5.43 mMol/L (2.7 mg/mL) equivalente a 1 mg/mL di istamina base (1454). Il diametro del pomfo provocato dall'istamina varia tra i 2 e i 7 mm. Solitamente si preferisce usare la concentrazione 10 volte maggiore, che provoca un pomfo di 5-8 mm. Per il test intradermico si usa la concentrazione di 10mcg/mL, che provoca pomfi di 10-12 mm. Possono venire utilizzati anche sostanze che fanno degranulare direttamente i mastociti come la codeina fosfato al 2.5% o 9% (1439, 1456).

7.3.1.2.1 Grado di positività

Il diametro del pomfo evocato dallo SPT deve essere misurato a 15 minuti dall'esecuzione. Non si tiene conto delle reazioni ritardate perché il loro significato è sconosciuto (1449, 1452). Esistono alcuni sistemi di punteggio per la positività degli SPT. Per esempio negli USA: 0= negativo, 1+= pomfo di 1 mm maggiore del controllo negativo, 2+= pomfo di 1-3 mm maggiore del negativo, 3+= pomfo di 3-5 mm maggiore del negativo e accompagnato da eritema. 4+= pomfo maggiore di 5 mm del controllo.

Quando il controllo è completamente negativo, si considerano positivi i pomfi di diametro uguale o superiore a 3 mm (1453, 1457), ma questo non

Tabella 10: Effetto inibitorio sulle reazioni IgE-mediate dei vari trattamenti

| Farmaco | Intens. | Dur. | Signif. Clinico |
|-------------------------------------|-----------|--------------|-----------------|
| Astemizolo | ++++ | 30-60 giorni | Si |
| Azelastina orale | ++++ | 3-10 giorni | Si |
| Cetirizina | ++++ | 3-10 giorni | Si |
| Clorfeniramina | ++ | 1-3 giorni | Si |
| Clemastina | +++ | 1-10 giorni | Si |
| Ebastina | ++++ | 3-10 giorni | Si |
| Fexofenadina | ++++ | 3-10 giorni | Si |
| Idrossizina | ++++ | 1-10 giorni | Si |
| Ketotifene | ++++ | 3-10 giorni | Si |
| Loratadina | ++++ | 3-10 giorni | Si |
| Mequitazina | ++++ | 3-10 giorni | Si |
| Mizolastina | ++++ | 3-10 giorni | Si |
| Oxatomide | ++++ | 3-10 giorni | Si |
| Terfenadina | ++++ | 3-10 giorni | Si |
| Antistaminici H2 | 0 a ++ | ? | No |
| Imipramina | ++++ | >10 giorni | Si |
| Fenotiazine | ++ | ? | Si |
| Steroidi orali/intramuscolari breve | 0 | | Improbabile |
| Steroidi Intramuscolari depot | Possibile | | Improbabile |
| Steroidi Nasali | 0 | | No |
| Steroidi inalatori | 0 | | No |
| Steroiditopici cutanei | 0 a ++ | | Si |
| Teofillina | 0 a + | | No |
| Cromoni | 0 | | No |
| Beta2agostisti sistemici | 0 a + | | No |
| Beta2agonisti inalatori | 0 a ++ | | No |
| Dopamina | + | | No |
| Clonidina | ++ | | No |
| ITS | 0 a ++ | | No |

implica automaticamente una rilevanza clinica dell'allergene (1433).

7.3.1.2.2 Fattori che influenzano i risultati dello SPT

La reazione cutanea è influenzata da diverse variabili che possono alterare i risultati dello SPT

- La qualità dell'estratto allergenico. Quando possibile devono essere usati estratti standardizzati e titolati in unità biologiche (1449, 1452). Si possono usare anche estratti ricombinanti (1458).
- L'età influisce sui risultati dello SPT (1459). Gli SPT possono essere già positivi nella primissima infanzia (1460, 1461) e decrescono nell'anziano (1462).
- Nell'allergia a pollini, vi possono essere variazioni stagionali della positività, legate al variare delle concentrazioni di IgE (1463). Le positività cutanee aumentano subito dopo la stagione pollinica e poi si riducono fino alla stagione successiva. Ciò può avere importanza nei pazienti con risposta cutanea ridotta (1464).
- Alcuni farmaci possono inibire la reazione cutanea. L'astemizolo abolisce la risposta cutanea per oltre 6 settimane (1433, 1465) (**Tabella 10**). Non dovrebbero essere praticati gli SPT in presenza di lesioni cutanee o orticaria.

7.3.1.2.3 Interpretazione degli SPT

Se effettuati correttamente e correttamente interpretati, gli SPT con un panel appropriato di allergeni (che siano rilevanti nell'area geografica del paziente) sono un metodo diagnostico semplice e molto efficiente.

Possono verificarsi sia falsi positivi che falsi negativi per inappropriata esecuzione o perché gli estratti sono inadeguati. I falsi positivi sono provocati da dermografismo o da reazioni "irritative" (1466). I falsi negativi possono essere dovuti a:

- estratti poco potenti o che abbiano perso attività (1466)
- farmaci
- malattie che riducono la risposta cutanea
- ridotta reattività cutanea nella primissima infanzia o nell'anziano
- tecnica non corretta

L'utilizzo del controllo positivo consente comunque di depistare i falsi negativi dovuti a bassa reattività cutanea. Il risultato positivo degli SPT per determinati allergeni non implica automaticamente che i sintomi siano dovuti ad una patologia IgE mediata per quegli allergeni. Infatti, gli SPT sono positivi in 15-30% di pazienti asintomatici, a seconda dell'area geografica e del tipo di allergene (1433). D'altra parte la presenza di positività cutanee in soggetti asintomatici può essere predittivo per l'insorgenza di allergie clinicamente manifeste (273, 1467). Sono stati riportati dei valori soglia di positività cutanea per Dermatophagoides (1468, 1469) ma occorrono ulteriori dati sul fenomeno.

7.3.1.2.4 Significato clinico degli SPT

Anche una volta che siano stati esclusi i falsi positivi e negativi, l'interpretazione dei risultati richiede una dettagliata conoscenza dell'anamnesi e valutazione dei sintomi. Uno SPT positivo, da solo non è sufficiente a confermare la reattività clinica a quell'allergene.

- Per gli allergeni inalatori, gli SPT rappresentano la prima linea diagnostica. Se i risultati correlano con la clinica e l'anamnesi, non sono necessarie ulteriori indagini diagnostiche (1449, 1452). Nella pratica clinica, la diagnosi di allergopatia nasale può essere fatta efficacemente con i soli SPT (o con il RAST) (1470)
- Per le allergie alimentari, occorre essere molto cauti, poiché sono pochi gli estratti standardizzati e gli SPT possono dare risultati negativi anche in pazienti veramente allergici. Gli estratti a base di vegetali e frutti sono quasi sempre di bassa qualità perché si deteriorano rapidamente. Gli SPT con cibi freschi sono sempre più accurati e affidabili
- Per la rinite occupazionale gli SPT sono quasi sempre poco affidabili, eccetto che quelli per i composti ad alto peso molecolare.

7.3.1.3 Dosaggio delle IgE

La scoperta delle IgE nel 1967 ha rappresentato un sostanziale avanzamento nella comprensione dei meccanismi e nella diagnostica delle allergie (1472, 1473).

7.3.1.3.1 IgE totali nel siero

Si dosano con metodi radioimmunometrici o immunoenzimatici (1474-1478).

Nei soggetti normali le IgE aumentano dalla nascita fino all'adolescenza e poi decrescono ancora per assestarsi intorno ai 20-30 anni. Negli adulti, si considerano anormali livelli oltre i 100-150 KU/L. Malattie allergiche, infestazioni parassitarie e altri disturbi aumentano il livello delle IgE totali. Il dosaggio delle IgE totali ha scarso valore per la diagnosi di rinite allergica e non dovrebbe essere più utilizzato come strumento diagnostico (2).

7.3.1.3.2 IgE specifiche nel siero

Al contrario delle IgE totali che hanno scarso valore diagnostico, le IgE specifiche sono di notevole importanza.

- Metodi. La prima tecnica usata per il dosaggio accurato delle IgE specifiche fu il RAST (Radioallergo Sorbent Test)(1479-1481). Attualmente sono disponibili diverse metodiche sia radiometriche che immunoenzimatiche (1482-1493). I reagenti utilizzati sono ovviamente critici per l'accuratezza del dosaggio (1494). E' disponibile anche una metodica a striscia reattiva (1495). I risultati vengono espressi in termini di radioattività totale legata (cpm), varie unità arbitrarie (classe RAST, PRU/mL) o in Unità internazionali (IU/mL, kU/L).
- Fattori che influenzano il dosaggio delle IgE specifiche

- le metodiche devono essere sensibili e specifiche su un largo intervallo di valori (1496)
- l'allergene deve essere presente in largo eccesso così da garantire il legame della massima quantità di IgE specifiche (1494)
- I ligandi anti IgE devono essere Fc-specifici e possibilmente costituiti da combinazioni di anticorpi monoclonali specifici per più epitopi Fc (1494)
- Le curve di calibrazione devono essere consistenti con gli standard WHO (International Reference Preparation for human IgE 75/502)(1494)
- Come per gli SPT, la qualità degli allergeni è di importanza critica e, ove possibile, dovrebbero essere usate solo preparazioni standardizzate. L'uso di materiale purificato in combinazione con reagenti purificati consentono di ottenere metodiche precise e riproducibili (1485). Tuttavia, l'impiego della biologia molecolare rende possibile ottenere grandi quantità di proteine allergeniche purificate. L'uso di Bet v1 ricombinante consente di fare diagnosi accurata in almeno il 95% dei pazienti allergici al polline di betulla (1497). Pertanto, un singolo allergene ricombinante o una miscela di allergeni maggiori ricombinanti possono sostituire l'estratto intero per la diagnosi in vitro (1498). Un'altra possibilità è quella di aggiungere allergeni ricombinanti ad estratti crudi.
- Sembra anche possibile semplificare la diagnostica in vitro sfruttando le cross-reattività. Gli estratti correntemente usati per la diagnostica sono composti da miscele di pollini da specie diverse di piante. La loro composizione complessa impedisce una standardizzazione accurata. È stato dimostrato recentemente che l'uso di una sola specie è sufficiente per la diagnosi in vitro. Gli allergeni Lol p 1 e Lol p 5 purificati diagnosticano oltre il 90% dei pazienti positivi. Infatti oltre l'80% delle IgE per le graminacee è diretto contro questi determinanti (1499). Una diagnostica in vitro affidabile è possibile usando un singolo estratto di betulacee (betulla o olmo). Lo stesso vale usando Bet v 1 o Bet v 2 purificati (1500)
- Il dosaggio delle IgE specifiche non è alterato dai farmaci.
- **Significato clinico del dosaggio delle IgE specifiche**
 - diversi studi hanno dimostrato che, usando estratti standardizzati, i risultati del dosaggio delle IgE correlano bene con gli SPT ed il challenge specifico.
 - Come per gli SPT, la presenza di IgE specifiche non implica automaticamente sintomatologia clinica e viceversa

- Anche se basse IgE specifiche possono non avere significato clinico, il livello di IgE non è sempre correlato con i sintomi.
- Il costo del dosaggio delle IgE specifiche è alto e quindi dovrebbero essere richiesti i dosaggi solo per allergeni selezionati.

7.3.1.3.3 Test di screening con il dosaggio delle IgE specifiche

Alcune metodiche utilizzano miscele di allergeni o allergeni diversi in un singolo test (1501-1504) o testano differenti allergeni in una sola seduta. Questi test possono essere utilizzati come metodiche di screening.

Il significato clinico di queste metodiche è stato studiato estensivamente, dimostrando che la loro sensibilità, specificità ed efficienza supera spesso l'85% (1501). Tuttavia, questi test consentono solo di definire i pazienti come allergici o non allergici e quindi richiedono poi altre indagini.

7.3.1.4 Altri test

7.3.1.4.1 Dosaggio di IgG ed IgG4

La misurazione di queste immunoglobuline non ha valore diagnostico per la rinite allergica.

7.3.1.4.2 Marker periferici di attivazione

I mastociti dei pazienti allergici degranulano e rilasciano quindi mediatori (istamina, Cys-LT) quando vengono in contatto con lo specifico allergene. Si può eseguire il dosaggio di tali mediatori o l'esame microscopico delle cellule per verificarne la degranolazione. All'inizio degli anni 80 fu proposto il test di degranolazione mastocitaria, che non è mai stato poi validato (1505, 1506). Nuovi test di attivazione dei basofili si basano sulla misurazione citofluorimetrica dell'espressione di CD63 (1507, 1508) o CD45 (1509) dopo stimolo allergenico o non specifico. Questi test possono essere utili in particolari tipi di allergie, come quella al cipresso (1510), ma richiedono apparecchiature sofisticate e costose e ulteriori conferme.

Di un certo interesse sono i test basati sul rilascio di Cys-LT dopo stimolazione allergenica (1511-1513).

7.3.1.4.3 IgE specifiche nasali

È stato suggerito che alcuni pazienti possano produrre IgE localmente, senza aumento delle IgE sistemiche (1514), cioè con SPT o IgE specifiche sieriche negative. Sulla base dei dati sperimentali, tale concetto non è attualmente sostenibile (1515) ed il dosaggio delle IgE nelle secrezioni nasali non può essere proposto per la diagnostica di routine (1516, 1517).

7.3.1.4.4 Mediatori rilasciati in corso di reazione allergica

Il dosaggio di specifici mediatori nel sangue periferico, nelle secrezioni nasali o nelle urine è stato reso possibile dallo sviluppo di metodi immunologici molto sensibili e specifici per istamina, PGD2, Cys-LT, chinine ed ECP. I mediatori possono essere dosati in condizioni basali e dopo challenge allergenici, fornendo importanti dati per la ricerca sperimentale, ma non possono

essere usati per la diagnostica di routine. In diversi studi è stata utilizzata la microaspirazione nasale (1172, 1518, 1519). Il maggior vantaggio di questa tecnica è quello di permettere una misurazione quantitativa dei mediatori nelle secrezioni nasali. E' possibile inoltre ottenere piccoli volumi, minimamente diluiti di secrezioni.

7.3.1.4.5 Citologia e istologia

Le tecniche per ottenere campioni da studiare includono: raccolta delle secrezioni, scraping, lavaggio e biopsia. Occorre una grande esperienza per la valutazione di tali campioni. L'uso della citologia nasale per la diagnostica non ha valore particolarmente alto (1520). Tuttavia, la citologia nasale può essere utilizzata per:

- distinguere le rinospatie infiammatorie da quelle non infiammatorie
- distinguere le riniti allergiche da quelle non allergiche o infettive
- distinguere le riniti batteriche da quelle virali
- per il follow-up della patologia
- per valutare la risposta al trattamento
- per valutare alterazioni comuni alle vie aeree superiori ed inferiori

7.3.1.4.6 Dosaggio dell'ossido nitrico (NO) nell'aria espirata

La misurazione dell'NO nell'aria nasale mostra che i livelli sono solitamente più elevati nei pazienti con rinite allergica rispetto a quelli senza rinite e perfino rispetto a quelli con rinite non allergica, anche se la sovrapposizione tra i tre gruppi è rilevante (1522). Attualmente il dosaggio dell'NO non può essere considerata una metodica diagnostica per la rinite allergica. Livelli significativamente bassi di NO espirato si rilevano nella fibrosi cistica.

7.3.1.5 Test di provocazione (challenge) nasale

I challenge nasali vengono utilizzati nella ricerca e, in misura minore, nella pratica clinica. Hanno particolare importanza nella diagnosi di rinite occupazionale.

Sono state già pubblicate raccomandazioni, direttive ed analisi critiche sull'esecuzione e sull'interpretazione dei test di provocazione (1523, 1524)(**Tabella 11**). Recentemente, il sottocomitato dell'International Committee on Objective Assessment of Nasal Airways, ha stabilito linee guida aggiornate sulle indicazioni, tecniche e valutazioni del test (1525).

Tabella 11: indicazioni al test di provocazione nasale

| |
|--|
| <p>Test con allergene</p> <ul style="list-style-type: none"> - Discrepanza tra storia clinica e test allergologici o discrepanza tra i risultati dei vari test - Diagnostica della rinite occupazionale - Prima di cominciare l'ITS. La durata ed il costo dell'ITS giustificano l'utilizzo del test per la diagnosi dettagliata dell'eziologia - Ricerca |
| <p>Test con aspirina</p> <p>Raccomandato in sostituzione del test di provocazione orale. Tuttavia, se il test nasale è negativo bisogna ricorrere a quello orale</p> |
| <p>Test per l'iperreattività aspecifica</p> <p>I test di provocazione con istamina, metacolina, aria fredda ecc, non sono di particolare utilità nella pratica corrente, ma hanno importanza per la ricerca</p> |

7.3.1.5.1 Challenge nasale con allergene

Sono stati utilizzati e proposti negli ultimi anni, diversi metodi per la misurazione della risposta nasale all'allergene. Ogni tecnica ha i suoi vantaggi e limiti. Per gli scopi clinici, può essere sufficiente la valutazione qualitativa, ma per la ricerca devono essere utilizzate tecniche quantitative e riproducibili (1526) (**tabella 12**)

Tabella 12 raccomandazioni per l'esecuzione del test di provocazione nasale

| |
|--|
| <p>1. Sostanze utilizzate</p> <ul style="list-style-type: none"> - Usare soluzioni a temperatura ambiente - Usare estratti standardizzati - Usare soluzioni isotoniche tamponate - Usare soluzioni di controllo |
| <p>2. Somministrazione</p> <ul style="list-style-type: none"> - Spruzzatori nasali - Dischetti di carta bibula |
| <p>3. Misurazione della risposta</p> <ul style="list-style-type: none"> - valutazione dei sintomi, associata a misure obiettive - numero degli starnuti - volume e peso delle secrezioni nasali |
| <p>4. Valutazione dell'ostruzione nasale</p> <ul style="list-style-type: none"> - rinomanometria - rinometria acustica - rinostereometria - picco nasale inspiratorio o espiratorio - Meno comuni: pletismografia, oscillometria |

• Agenti usati per il test di provocazione

Gli allergeni vengono usati in soluzione acquosa, che è più facile da somministrare, ma ha alcuni limiti:

- non sempre gli estratti sono standardizzati

- gli estratti possono non rappresentare l'allergene nativo e la quantità di allergene somministrato è sempre molto maggiore di quella che interviene durante l'esposizione naturale
- la potenza dell'estratto decresce rapidamente; per gli scopi di ricerca si suggerisce di usare preparazioni liofilizzate da ricostituire estemporaneamente
- i conservanti come glicerolo, fenolo e benzalconio cloruro possono indurre reazioni aspecifiche
- la temperatura ed il pH delle soluzioni devono essere attentamente controllate.

Gli allergeni possono anche essere somministrati in forma di polvere secca (1527), adsorbiti su dischetti di carta o come granuli miscelati in capsule con lattosio (642, 711)

• Deposizione nel naso

Gli allergeni acquosi possono essere somministrati con nebulizzatori, erogando dosi molto precise. Altri autori utilizzano micropipette e somministrano l'allergene in rinoscopia. Qualsiasi metodo venga utilizzato, occorre fare particolare attenzione alle eventuali risposte non specifiche e deve sempre essere applicato il diluente come controllo negativo prima del test. I dischetti di carta possono invece venir applicati direttamente e la polvere può essere facilmente somministrata con Spinhaler o simili.

Esistono anche altri metodi di somministrazione. Nella Vienna Challenge Chamber (1528, 1529) o nell'Unità di esposizione ambientale (1530-1533), l'allergene viene somministrato in condizioni molto simili a quelli dell'esposizione naturale. Questi sistemi sono comunque utilizzati solo per studi clinici e non hanno alcun ruolo nella pratica clinica corrente.

• Valutazione della risposta

- Sono stati usati vari metodi per misurare il risultato della provocazione con allergene, nessuno di questi universalmente accettato
- Si possono semplicemente registrare i sintomi (starnuti, rinorrea etc), meglio se in combinazione tra loro
- L'ostruzione è uno dei sintomi più importanti, e può essere l'unico nella fase ritardata della reazione allergica, pertanto la sua misurazione obiettiva è fondamentale (1534). Tuttavia, le fluttuazioni fisiologiche della resistenza nasale possono interferire in modo importante con questa misura (1535).
- Sono stati istituiti diversi comitati di esperti per stabilire quale metodica usare nella misura dell'ostruzione nasale: la rinomanometria è stata considerata il metodo più attendibile (1523, 1524, 1534, 1536, 1537).
- *La rinomanometria* è la tecnica più diffusa e più standardizzata, in particolare la *rinomanometria anteriore attiva* (1523). Con tale tecnica è possibile effettuare misurazioni monolaterali, a differenza della rinomanometria passiva posteriore. Quest'ultima, introdotta da

Clement nel 1981 (1538) è di più difficile esecuzione tecnica.

- *La rinometria acustica* (1539-1541) sembra essere abbastanza riproducibile, ed è già stata usata in alcuni studi clinici
- *La rinostereometria* (1542) viene usata per registrare i cambiamenti di spessore della mucosa nasale. Può individuare variazioni di spessore dell'ordine degli 0.2 mm, ma è un metodo complicato e lungo da mettere a punto. Può essere usata per scopi di ricerca, soprattutto per studiare le variazioni intra-soggetto, anche in combinazione con la flussimetria Doppler (1543).
- Il *picco di flusso nasale* correla bene con la rinomanometria (1544-1548). Si consigliano le misurazioni dei picchi di flusso nasale inspiratorio (NIPF) o espiratorio (NEPF) soprattutto per studi di follow-up a lungo termine.
- Sono stati proposti metodi più sofisticati come la *pletismografia corporea* (1549), che ovviamente non possono essere utilizzati nella pratica clinica.

Sono stati effettuati dei confronti fra i vari metodi di misura, usando il challenge con istamina (1550) e si è visto che tutte le metodiche sono equivalenti, ma NPIF e NPEF sono più sensibili ai cambiamenti di stato della mucosa (1551). La rinomanometria acustica risulta più veloce e più semplice della rinomanometria (1552).

• Dosaggio dei mediatori durante challenge

La provocazione nasale è un modello molto utile per lo studio della fisiopatologia della reazione allergica. Il challenge nasale induce una reazione immediata ed una tardiva, con rilascio di vari mediatori che possono quindi venire dosati. Si possono effettuare anche biopsie della mucosa (1553).

• Fattori che influenzano il challenge nasale

Come per tutti i test in vivo, anche il challenge nasale può venire influenzato o alterato da numerosi fattori, come la qualità degli estratti usati o l'interferenza di farmaci. Il sodio cromoglicato e gli antistaminici dovrebbero essere sospesi 24 ore prima del challenge, gli steroidi nasali 3-6 giorni prima, il ketotifene una settimana prima e l'astemizolo almeno un mese prima. I vasocostrittori nasali non influenzano il test, mentre l'immunoterapia riduce in generale la reattività nasale. La risposta della mucosa nasale può venire alterata inoltre da altri fattori:

- la reazione allergica stessa incrementa la risposta nasale al challenge, con il fenomeno del priming effect (1150)
- le infezioni virali inducono il rilascio di mediatori e citochine nella mucosa (1220), pertanto il challenge dovrebbe essere posticipato di 2-4 settimane da un episodio virale

- la reattività della mucosa nasale varia fisiologicamente, secondo il ciclo nasale (647).

7.3.1.5.2 Challenge nasale non specifico

Nei pazienti con rinite allergica, la reattività non specifica è abbastanza comune (868, 1198) e pertanto si possono effettuare test di provocazione con metacolina o istamina. Entrambe inducono un aumento dose-dipendente del volume delle secrezioni al sito di somministrazione, mentre la sola istamina evoca anche un riflesso controlaterale. La somministrazione ripetuta di istamina induce tachifilassi.

7.3.1.5.3 Challenge con agenti occupazionali

La diagnosi di rinite occupazionale spesso è complicata e richiede test di provocazione con gli specifici agenti (1555-1557). Il test può essere effettuato con l'esposizione naturale, soprattutto quando non sono disponibili gli estratti per la diagnostica. Ciò è stato fatto in diversi studi di rinite occupazionale da animali da laboratorio (1558).

7.3.1.5.4 Rinite ed asma indotte da aspirina

Quando la storia clinica del paziente fa sospettare un'intolleranza all'aspirina con rinite od asma, la diagnosi certa può essere fatta solo con il test di provocazione specifico. Ci sono tre tipi di challenge, a seconda della via di somministrazione usata:

- challenge orale (1257, 1559). E' quello che si effettua più comunemente e consiste nella somministrazione di dosi crescenti di aspirina (a partire da 1-20 mg) o placebo in cieco singolo. Si controllano la funzionalità respiratoria ed i sintomi nasali fino a 6 ore dopo il challenge. Si considera positivo se si verifica una caduta del FEV1 di 15-20% o compaiono sintomi di rinite o asma. Nella maggior parte dei pazienti, la dose che provoca sintomi è compresa tra 40 e 100 mg. I sintomi possono poi essere trattati con β_2 stimolanti o steroidi. Poiché si possono verificare reazioni anche gravi, il test deve essere effettuato in ambiente specialistico.
- Challenge inalatorio (1560). Si utilizza aspirina nebulizzata in aerosol (1561) o L-lisina-aspirina (1560, 1562). Si aumenta il dosaggio ogni 30-45 minuti e quindi il test può essere completato nel giro di un mattino. Questo challenge è quindi più rapido di quello orale (che può richiedere 2-3 giorni), ma elicitare risposte solo a livello dell'albero bronchiale. Non tutti i pazienti sensibili all'aspirina reagiscono all'acetilsalicilato di lisina.
- Challenge nasale (1563). Il test di provocazione nasale con aspirina è un interessante modello di ricerca ma può essere applicato anche nella pratica clinica (1563). E' utile nella diagnosi di quelle intolleranze all'aspirina che si manifestano con soli sintomi del tratto respiratorio superiore. I pazienti sospetti, con test nasale positivo, devono essere avviati a test orale o bronchiale.

7.3.2 Interpretazione dei risultati

7.3.2.1 Correlazioni tra i vari test

Gli SPT rappresentano la prima scelta tra le metodiche diagnostiche. La correlazione dei risultati degli SPT e del RAST dipende dal tipo di estratto usato e dalla tecnica per il test in vivo. La correlazione più bassa si ha per acari, muffe ed estratti epiteliali non standardizzati. C'è una buona correlazione tra risultati positivi o negativi dello SPT e quelli del RAST, mentre deboli positività cutanee o intradermiche spesso non hanno il riscontro di IgE specifiche nel siero (113).

La correlazione tra SPT, IgE specifiche e challenge nasale è meno buona, per l'esistenza del fenomeno di iperreattività aspecifica. Solitamente non c'è correlazione tra il livello di IgE specifiche e sintomi nei pazienti con rinite stagionale non trattati (1564).

7.3.2.2 Diagnosi di allergia a inalanti

La diagnosi di allergia è basata sulla correlazione tra storia clinica e test diagnostici. Non è possibile diagnosticare allergia sulla base dei soli SPT, dosaggio delle IgE e perfino challenge specifico. Per tale motivo l'esecuzione di SPT da parte di medici specializzati nel settore è la modalità di diagnosi più efficace. In alcuni paesi, gli SPT vengono effettuati dal medico di base. Studi condotti in Olanda e Gran Bretagna hanno mostrato che le comuni allergopatie respiratorie possono essere diagnosticate con facilità e accuratezza usando pochi semplici criteri (1470, 1565).

7.3.2.3 Diagnosi di allergia ad alimenti

L'allergia alimentare è solo raramente causa isolata di rinite. Nell'adulto, le reazioni avverse ad alimenti sono raramente dovute ad un meccanismo IgE, mentre diversi altri fattori immunologici possono contribuirvi. I test per il meccanismo IgE mediato sono gli SPT ed il dosaggio delle IgE specifiche. La diagnosi non è tuttavia semplice perché gli estratti per allergeni alimentari non sono standardizzati e la loro attività biologica è molto variabile (1566). La presenza di IgE specifiche ad alimenti nel siero non è sempre correlata ad allergia clinicamente manifesta, che tende a scomparire con l'età (1567, 1568). In molti casi la diagnosi deve essere confermata con il test di provocazione in doppio cieco contro placebo (1569, 1570) che richiede specifiche competenze. Le metodiche come il VEGA test, t test di citotossicità e la provocazione sublinguale, non hanno alcuna validità scientifica.

7.3.2.4 Diagnosi di allergia occupazionale

La rinite occupazionale richiede di solito una diagnostica più dettagliata che le altre forme di rinite allergica. L'anamnesi (relazione causale, tipo di sintomi, periodo di latenza, atopia) fornisce indicazioni importanti, ma spesso non è sufficiente a indirizzare la diagnosi. Pertanto occorre quasi

| Tabella 13. Indicatori chiave per la diagnosi di asma |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ● Respiro sibilante: ronchi e sibili specialmente espiratori. (La negatività obiettiva non esclude l'asma) ● Storia clinica di uno o più dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> - Tosse cronica, specialmente notturna - Respiro sibilante ricorrente - Difficoltà respiratoria ricorrente - Senso di oppressione toracica ● Sintomi che insorgono o peggiorano di notte e svegliano il paziente ● I sintomi si esacerbano in presenza di: <ul style="list-style-type: none"> - Esercizio fisico - Infezioni virali - Animali domestici - Ambiente polveroso - Fumo - Pollini - Variazioni di temperatura - Forti emozioni - Sostanze chimiche aerodispersi - Farmaci (aspirina, betabloccanti) ● Ostruzione al flusso variabile e reversibile, stabilita con la misurazione del picco di flusso o del FEV1: <ul style="list-style-type: none"> - PEF o FEV1 aumentano di oltre il 12%, dopo 15-20 minuti dalla somministrazione di beta₂ agonista, OPPURE - PEF o FEV1 variano di più del 20% dalla misurazione mattutina a quella di 12 ore dopo (o più del 10% se il paziente non assume broncodilatatori) - Il PEF o il FEV1 scendono di più del 15% dopo 6 minuti di corsa o esercizio fisico |

| Tabella 14. Domande da porre al paziente nel sospetto di asma |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Ha attacchi di respiro sibilante ricorrente? - Ha tosse fastidiosa, specie durante la notte? - Ha tosse o sibili dopo esercizio fisico? - Ha tosse o sibili o senso di costrizione toracica in presenza di pollini, polvere o inquinanti? |

sempre utilizzare tutte le tecniche: SPT, endoscopia nasale, dosaggio delle IgE e test di provocazione specifica (1555-1557).

7.4 ALTRE METODICHE DIAGNOSTICHE ORL

7.4.1 Batteriologia

La raccolta di tamponi nasali alla cieca non sono di alcuna utilità diagnostica. Hanno una certa validità se vengono raccolti sotto controllo endoscopico.

7.4.2 Diagnostica per immagini

7.4.2.1 Radiografia convenzionale

Non ha indicazioni nella diagnosi di rinite allergica o sinusite

7.4.2.2 Tomografia computerizzata (TC)

E' diventata l'indagine radiologica di scelta per le patologie nasosinusali, tuttavia ha limitata utilità nella diagnosi di rinite allergica (1320, 1573). La TC può essere effettuata, secondo la richiesta dello specialista per:

- escludere altre patologie (1574, 1575)
- escludere o confermare la sinusite cronica (*figura 19*)
- escludere complicazioni associate alla rinite
- precisare la diagnosi in quei pazienti che non rispondono al trattamento
- nei pazienti con rinite monolaterale.

7.4.2.3. Risonanza Magnetica Nucleare (RMN)

E' raramente indicata come strumento diagnostico per la rinite allergica. E' di utilità in particolari condizioni come la sinusite fungina

7.4.3 Funzione mucociliare

I test per la clearance mucociliare (1577) o per la misura della frequenza del battito ciliare (1578), sono di scarsa rilevanza nella rinite allergica, ma hanno un certo rilievo nella diagnosi differenziale della rinorrea cronica del bambino.

7.4.4 Valutazione della pervietà nasale

Si possono usare i picchi di flusso nasale inspiratorio o espiratorio (NIPF e NEPF), la rinomanometria o la rinometria acustica (7.1.1.5).

7.4.5 Valutazione dell'olfatto

Nonostante l'olfatto sia spesso compromesso, almeno parzialmente, nella rinite allergica, i metodi di valutazione della funzione olfattiva (1579) non sono utilizzati per la diagnosi.

7.5 DIAGNOSI DI ASMA

La diagnosi di asma può essere difficile a causa della natura accessuale del disturbo e della reversibilità della broncoostruzione. Gli indicatori chiave per la diagnosi di asma sono riportati nella **tabella 13** (36).

7.5.1 Storia clinica e sintomi

La diagnosi di asma si basa largamente sulla storia precedente di episodi di dispnea parossistica, associata a senso di costrizione toracica e sibili. Tali sintomi sono più intensi o più frequenti durante la notte e nel primo mattino. Questa sintomatologia non è comunque di per sé diagnostica di asma. In **tabella 14** vengono riportati alcuni punti da chiarire quando si prenda in considerazione la diagnosi di asma bronchiale. Uno degli aspetti più significativi è la storia di riesacerbazioni ricorrenti (attacchi),

Tabella 15: Vantaggi, svantaggi e criteri di applicabilità dei test di funzionalità polmonare per la valutazione degli outcome dell'asma

| | applicabilità | vantaggi | svantaggi |
|-----------------------------------|---------------|--|--|
| Spirometria basale | clinica | <input type="checkbox"/> Il più attendibile <input type="checkbox"/> riproducibile <input type="checkbox"/> risultato in meno di 1 ora | <input type="checkbox"/> attendibilità relativa <input type="checkbox"/> costoso |
| Spirometria dopo broncodilatatore | clinica | <input type="checkbox"/> il miglior test <input type="checkbox"/> ottiene la migliore FEV1 <input type="checkbox"/> risultato in meno di 1 ora | <input type="checkbox"/> necessita di maggior tempo di esecuzione |
| Picco di flusso espiratorio (PEF) | ambulatorio | <input type="checkbox"/> sensibile <input type="checkbox"/> facile da eseguire <input type="checkbox"/> economico | <input type="checkbox"/> meno attendibile del FEV1 <input type="checkbox"/> compliance del paziente <input type="checkbox"/> attesa di 2-4 settimane |
| Responsività delle vie aeree | clinica | <input type="checkbox"/> sensibile <input type="checkbox"/> può essere richiesto <input type="checkbox"/> risultato in 1 ora | <input type="checkbox"/> necessita di più tempo e abilità <input type="checkbox"/> costoso <input type="checkbox"/> presenta controindicazioni |

specialmente provocati da allergeni, irritanti, sforzo, infezioni virali. In certe circostanze, specialmente nei pazienti con elevata iperreattività, i fattori scatenanti provocano intensa broncoostruzione che progredisce rapidamente fino a mettere in pericolo la vita. Un altro dato suggestivo è la reversibilità spontanea o dopo broncodilatatori dell'attacco. Le variazioni stagionali dei sintomi e la storia familiare, sono anch'essi utili indicatori per la diagnosi.

La valutazione dei sintomi è stata largamente usata in tutti gli studi epidemiologici ed è stata recentemente rivista da O'Connor e Weiss (1580).

7.5.2 Esame obiettivo

Data l'episodicità dell'asma e la variabilità dei sintomi, l'esame obiettivo può anche essere completamente normale. Durante l'attacco sono presenti dispnea, iperinflazione e sibili (che non sono patognomonic dell'asma). Altri pazienti possono avere un esame obiettivo negativo, ma un'ostruzione bronchiale misurabile. Nell'attacco asmatico molto grave, può esserci silenzio respiratorio.

7.5.3. Funzionalità respiratoria

I pazienti con asma, spesso non riconoscono correttamente i propri sintomi e non sono coscienti della loro gravità (1581), specialmente se la malattia è presente da lungo tempo (1582). L'esame obiettivo, come già detto può comunicare informazioni incomplete o sbagliate e pertanto occorre sempre effettuare le prove di funzionalità respiratoria (PFR) ed il test di reversibilità.

7.5.3.1 Misura dell'ostruzione

I metodi più comunemente utilizzati, nei pazienti superiori ai 5 anni di età sono:

- misura del picco di flusso espiratorio (PEF)(1585), che può essere effettuata ripetutamente dal paziente a casa propria (1586). In **tabella 15** sono riportati vantaggi e problemi dei due metodi.

I due metodi (FEV1 e PEF) implicano entrambi l'esecuzione di una manovra di espirazione forzata a partire dalla capacità vitale, ma non sono equivalenti tra loro (1587-1590). Il FEV1 è più riproducibile e stima in maniera più accurata l'ostruzione al flusso aereo. Tuttavia, il PEF può essere usato domiciliarmene dal paziente. Diverse patologie possono provocare riduzione de FEV1, pertanto l'ostruzione dovrebbe essere precisata valutando il rapporto FEV1/FVC, che è superiore al 75% nell'adulto e superiore all'85% nel bambino.

7.5.3.2 Reversibilità dell'ostruzione

L'ostruzione reversibile dell'asma deve essere distinta da quella scarsamente reversibile della bronchite cronica e dell'enfisema (1591). La reversibilità si stabilisce somministrando β_2 stimolanti e valutando la variazione del FEV1 (1592). Un incremento del 12% o di almeno 200 mL in valore assoluto è considerato indice di reversibilità (1593). Tuttavia in alcuni asmatici gravi può essere necessario un trattamento aggressivo (solitamente con corticosteroidi sistemici) prima di poter apprezzare la reversibilità dell'ostruzione (1594). Per contro, alcuni pazienti con bronchite cronica ostruttiva possono mostrare una certa reversibilità dell'ostruzione se trattati con corticosteroidi (1594).

7.5.3.3 Variazioni circadiane dell'ostruzione

Una delle caratteristiche dell'asma è la variabilità ciclica dell'ostruzione bronchiale. I valori più bassi di PEF si hanno di mattino, con una variazione tra

PEF mattutino e serale di circa 15%. Le linee guida attuali sull'asma, suggeriscono di considerare la variabilità diurna del PEF come uno degli indici di severità o di controllo dell'asma (36, 1596, 1597). Una variazione superiore al 20% è considerata diagnostica di asma in atto (1597). La variazione diurna del PEF è stata usata come parametro di valutazione della gravità e della risposta alla terapia in alcuni studi clinici (1598-1601). Ci sono diversi problemi connessi con l'uso del PEF, che fanno ritenere comunque il FEV1 la misurazione più affidabile (1602).

7.5.3.4 Broncoreattività aspecifica

La responsività bronchiale alla metacolina, ad altri stimoli aspecifici o all'esercizio fisico si utilizza per diagnosticare la presenza di asma quando non c'è ostruzione bronchiale misurabile alla spirometria ($FEV1 > 80\%$) (1584). I metodi per il test aspecifico sono abbastanza ben standardizzati, anche se esistono differenze da paese a paese (1603). Tuttavia, l'asma non è la sola patologia con broncoreattività aspecifica che può essere presente anche nei rinitici senza asma clinicamente manifesta (6.1.2). Sono state anche proposte suddivisioni di gravità della broncoreattività aspecifica, parzialmente basate sulla PD20FEV1 (1604).

7.5.4 Gruppi particolari di pazienti

Nei bambini piccoli che hanno principalmente tosse o respiro sibilante in corso di infezioni respiratorie vengono spesso scorrettamente diagnosticate bronchite acuta o anche broncopolmonite e sono quindi prescritti antibiotici o sedativi della tosse. In questi casi, un trattamento antiasmatico risulta spesso efficace e diagnostico.

Molti dei bambini piccoli che hanno respiro sibilante in corso di infezioni respiratorie non sviluppano però asma persistente (1605), anche se hanno beneficio dalla terapia antiasmatica. Non esiste alcun fattore predittivo certo per lo sviluppo di asma, tranne l'allergia e la storia familiare di allergia o asma. L'esposizione perinatale a fumo passivo e allergeni sono in una certa misura fattori di rischio per l'asma successiva.

L'asma dovrebbe essere presa in considerazione in quei pazienti in cui i raffreddori danno costantemente sintomi bronchiali, o perdurano per più di 10 giorni, specialmente se la terapia antiasmatica risolve i sintomi.

I fumatori ed i pazienti con BPCO, hanno frequentemente sintomi simili all'asma. Infatti, le due patologie possono anche coesistere e l'efficacia del trattamento antiasmatico è, in questi casi, diagnostico.

I soggetti esposti a allergeni o sostanze chimiche nell'ambiente lavorativo possono sviluppare asma ed essere erroneamente etichettati come bronchitici o BPCO. La misurazione del PEF al lavoro ed a

casa, l'allontanamento dell'allergene e il trattamento precoce sono essenziali in questi casi.

L'attacco d'asma può essere difficile da diagnosticare. Per esempio, dispnea acuta, senso di costrizione toracica e sibili possono essere provocati anche da laringite, bronchite, scompenso cardiaco o patologie delle corde vocali. La diagnosi può essere precisata solo utilizzando la spirometria, valutando la reversibilità e accertando anamnesticamente le circostanze degli attacchi. La radiografia del torace consente di depistare i processi infettivi, le lesioni delle grosse vie aeree e la presenza di corpi estranei.

7.6 VALUTAZIONE DELLA GRAVITA' DELLA RINITE

Per quanto riguarda l'asma esistono misurazioni oggettive della severità, come le prove di funzionalità respiratoria ed i noti criteri sintomatologici (36). Anche per la dermatite atopica esiste uno score sintomatologico: lo SCORAD (1606). Invece, per la rinite non esiste uno standard di misurazione della severità dei sintomi. Il NIPF è stato ampiamente studiato, ma i risultati tra i vari studi sono inconsistenti (1544-1548). Inoltre, la correlazione tra le resistenze nasali misurate obiettivamente e la percezione soggettiva dei sintomi è scarsa. Spesso si utilizzano scale visuo-analogiche per valutare i sintomi, che includono la percezione di sintomi come il dolore (1607-1611). Negli ultimi 10 anni ci sono state intense controversie sulla correlazione tra misure oggettive e soggettive. Le scale visuo-analogiche correlano abbastanza bene con le misurazioni oggettive se studiate con il challenge istaminico (1612) o con capsaicina (1613) o per valutare l'efficacia dei decongestionanti (1610, 1611), anche se la correlazione è migliore se si considera l'ostruzione monolaterale. Dividendo la severità dell'ostruzione in 4 classi rinomanometriche, queste correlano bene o molto bene con le corrispondenti 4 divisioni della scala visuo-analogica (1614). In un altro studio sono stati confrontati i risultati della scala visuo-analogica con uno score combinato dei sintomi (1615), trovando una corrispondenza abbastanza grossolana. Anche nei bambini lo score visuo-analogico ha una correlazione abbastanza imprecisa con i sintomi (1616).

8. TRATTAMENTO E GESTIONE

La gestione della rinite allergica comprende: allontanamento dell'allergene, terapia farmacologica, immunoterapia specifica (ITS) ed educazione del paziente. In casi selezionati è necessario ricorrere alla chirurgia. Si raccomanda di considerare sempre una strategia combinata di trattamento delle vie aeree superiori ed inferiori.

8.1 ALLONTANAMENTO DELL'ALLERGENE

La rinite allergica è associata a numerosi possibili allergeni causali, dei quali gli acari della polvere sono sicuramente i più importanti e studiati (1617, 1618). Tuttavia, la maggior parte degli studi ha preso in considerazione principalmente l'asma e solo pochi sono specificamente dedicati alla rinite. L'efficacia dell'allontanamento dell'allergene venne inizialmente confermata in studi clinici dove i pazienti venivano trasferiti in località d'alta quota con aria molto secca (1619, 1620). I risultati di tali studi sono importanti dal punto di vista scientifico, tuttavia l'obiettivo pratico è quello di ridurre il carico allergenico nelle abitazioni dove i pazienti trascorrono il loro tempo. Sfortunatamente, la maggior parte delle singole misure tentate per la riduzione dell'esposizione non hanno dato risultati apprezzabili dal punto di vista clinico. Una meta-analisi degli studi controllati sulla riduzione del carico allergenico da acari ha confermato che i trattamenti sono sostanzialmente inefficaci nell'asma (1621). Questo studio di meta-analisi ha sollevato diversi problemi (1622, 1623), in quanto ha raggruppato assieme tutti i diversi tipi di misure di riduzione dell'allergene. E' chiaro che alcuni interventi sono molto meno efficaci di altri e pertanto l'approccio meta-analitico in questo caso sembra inappropriato. Attualmente tutte le linee guida sull'asma e sulla rinite considerano in ogni caso l'allontanamento dell'allergene come parte integrante della strategia terapeutica.

8.1.1 Acari della polvere

Sono disponibili diverse reviews sugli effetti dell'allontanamento dell'allergene nell'asma (335, 1617):

- L'approccio che da solo è più efficace nella riduzione del carico allergenico è quello dei rivestimenti antiallergici per gli effetti letterei. Rivestendo materassi e cuscini con apposite fodere impermeabili agli acari, si ottiene una riduzione significativa dell'allergene nell'ambiente (1624) ed un miglioramento dei sintomi (1625). Tuttavia, questa misura preventiva consente di ottenere solo modesti miglioramenti, se confrontata con il trasferimento del soggetto in ambienti privi di acari (1619, 1620). Gli allergeni degli acari si accumulano sulle federe e sulle coperte che

dovrebbero essere lavate almeno una volta la settimana in acqua calda (oltre i 55°) (1626). Il lavaggio della biancheria in acqua fredda riduce il livello di allergene, ma la maggior parte degli acari sopravvive (1627).

- I tappeti sono un importante microhabitat per gli acari della polvere ed un serbatoio di allergene che può quindi reinfestare continuamente i letti (1628). Teoricamente, i tappeti dovrebbero essere rimossi e sostituiti con oggetti di materiale sintetico. Se non è possibile eliminare i tappeti, almeno essi dovrebbero essere rivestiti con polietilene fissato con nastro adesivo, oppure cambiati di frequente. Infatti gli acari proliferano meglio su tappeti vecchi (1629). La pulizia a vapore, l'azoto liquido e gli acaricidi possono ridurre il numero di acari nei tappeti.

- Le tende dovrebbero essere lavabili a 55°C. Gli animali di peluche sono cospicui serbatoi di allergeni e dovrebbero essere lavati in acqua calda o messi in frigorifero almeno una volta la settimana

- Alcuni acaricidi in grado sia di uccidere gli acari sia di denaturare gli allergeni hanno mostrato una certa efficacia nel ridurre il carico allergenico ambientale (1632). Tuttavia, l'efficacia clinica è risultata scarsa o nulla in diversi studi (1625).

- Gli aspirapolvere con filtri ad alta efficienza (HEPA) possono ridurre il carico allergenico, ma anche in questo caso non è stata dimostrata alcuna efficacia clinica apprezzabile (1633, 1634). Tuttavia l'uso di aspirapolvere sprovvisti di filtri efficienti può addirittura aumentare il livello di allergeni aerodispersi (1635)

- L'elevata umidità nella casa è essenziale per lo sviluppo degli acari e la riduzione di essa può essere un buon metodo di riduzione degli allergeni. Tuttavia, i sistemi di condizionamento e deumidificazione hanno ottenuto risultati apprezzabili solo in paesi dove il numero di acari nelle abitazioni è di per sé basso (1636), mentre non è stato osservato alcun beneficio nei luoghi ad alta infestazione (1637, 1638). I sistemi di ventilazione, in generale, riducono il carico allergenico, ma non abbastanza da influire sui sintomi asmatici, come mostrato nei bambini (1639).

Pochi studi hanno valutato le misure preventive nella rinite. Tre studi hanno misurato l'effetto dell'acaricida benzil benzoato nella rinite perenne (1640-1642) e tutti hanno riportato un miglioramento dei sintomi. Due degli studi erano in aperto e non controllati, mentre l'altro era in doppio cieco, con 20 pazienti e della durata di 12 mesi. Il trattamento veniva applicato ad effetti letterei, tappeti e rivestimenti in tutte le stanze della casa, in associazione ad una costante pulizia con aspirapolvere. I sintomi rinitici risultavano ridotti significativamente nei pazienti attivi rispetto ai placebo. Tuttavia, considerando la valutazione del medico ed il consumo dei farmaci non si rilevavano differenze tra i due gruppi (1643). In uno studio è stato segnalato un significativo miglioramento

clinico della rinite perenne da acari con l'utilizzo di coprimaterassi antiallergici, ma tale studio è per ora disponibile solo come abstract.

Le misure di igiene ambientale dovrebbero comprendere gli aspetti riassunti in **Tabella 16**

| Tabella 16. Accorgimenti per ridurre l'esposizione ad acari della polvere | |
|--|--|
| Essenziali | <ul style="list-style-type: none">- Rivestire materassi i cuscini con tessuto impermeabile- Lavare tutti gli effetti lettereci almeno una volta la settimana a caldo (55-60°C) |
| Raccomandati | <ul style="list-style-type: none">- Eliminare i tappeti (sostituirli con linoleum o parquet)- Se i tappeti non possono essere rimossi, trattarli con acaricidi- Ridurre il più possibile la mobilia con imbottiture- Tenere chiusi gli oggetti che si impolverano facilmente- Usare aspirapolvere con filtri ad alta efficienza (HEPA)- Eliminare i tendaggi, o usare tende lavabili a caldo- Lavare frequentemente a caldo i pupazzi di peluche |

E' verosimile che nessuno dei singoli interventi dia risultati tali da risultare cost-effective e quindi occorrerebbe studiare l'effetto di strategie combinate in ampi campioni (1644).

8.1.2 Gatto e Cane

Anche l'allergia al gatto ed al cane è di rilevante importanza in alcuni paesi. Gli allergeni non provengono dalla forfora ma dalla saliva e dalle ghiandole sebacee e possono rimanere aerodispersi in microparticelle per tempi molto lunghi. Questo provoca una presenza ubiquitaria dell'allergene, che si può trovare non solo nell'abitazione, ma anche in ambienti dove i gatti non sono presenti (441-443, 1645). Questi fatti rendono molto difficile un efficace allontanamento dell'allergene, anche se quasi tutti sono consci del fatto che l'eliminazione dell'animale conduce ad un miglioramento dei sintomi. Il problema è che non vi sono abbastanza dati in letteratura per sostanziare formalmente l'affermazione, L'unico provvedimento efficace è allontanare l'animale e pulire accuratamente e ripetutamente tutti i tappeti, materassi, cuscini e rivestimenti. Nonostante il lavaggio frequente dell'animale possa ridurre il livello di allergene (1646), gli studi non hanno dimostrato un chiaro beneficio da questa procedura anche se ripetuta settimanalmente (1647). C'è un solo studio clinico sull'allontanamento dell'allergene nella rinite. Uno

studio controllato contro placebo con filtri HEPA non ha mostrato alcun beneficio nella rinite (1648). Esistono naturalmente altri animali domestici teoricamente in grado di causare allergia, ma data la loro ristretta diffusione non ci sono studi sulle misure di prevenzione al loro riguardo.

8.1.3 Scarafaggi

L'infestazione da scarafaggi è un'importante causa di allergia, specialmente nelle abitazioni a basso standard igienico (504). La strategia di eliminazione dell'allergene si basa su: a) bonifica degli ambienti, b) riduzione delle vie di accesso per gli scarafaggi (sigillando fessure e fori), c) uso di insetticidi (ambamectina). Due studi della durata di 8-12 mesi hanno mostrato che la bonifica ambientale effettuata da professionisti del settore è fattibile, ma che tali procedure non riducono significativamente il livello di allergene residuo (1649, 1650). Negli appartamenti, inoltre, può essere difficile prevenire la reinfestazione da appartamenti vicini. Non ci sono studi sulla prevenzione ambientale per gli scarafaggi nella rinite.

8.1.4 Allergeni esterni

Gli allergeni outdoor, come i pollini e le spore fungine non possono essere praticamente eliminati. Talvolta possono accumularsi nelle abitazioni e quindi è consigliabile agli allergici a pollini di tenere le finestre chiuse durante il giorno e di aprirle preferibilmente di notte, quando la conta pollinica è più bassa. Evitare i pollini è virtualmente impossibile, data la loro natura ubiquitaria. E' possibile dotare gli impianti di ventilazione di appropriati filtri per ridurre l'ingresso di pollini nelle abitazioni e nell'auto. Maschere protettive ed occhiali possono essere di qualche giovamento.

8.1.5 Muffe

Le muffe che si sviluppano all'interno delle abitazioni sono spesso causa di sintomi nasali e bronchiali e la loro riduzione può essere una valida strategia di prevenzione. La riduzione dell'infestazione da muffe richiede costanti misure igieniche e l'ispezione e la bonifica delle zone umide della casa. Tuttavia, anche se vi sono alcune segnalazioni aneddotiche, non esistono studi controllati sull'efficacia clinica della bonifica nei confronti delle muffe.

8.1.6 Allergeni Occupazionali

Un gran numero di sostanze è stato identificato come allergeni occupazionali e fattori di rischio per rinite ed asma. Sono stati proposti livelli soglia al di sopra dei quali la sensibilizzazione è più frequente (1252). Tuttavia, dopo che un paziente è stato sensibilizzato, possono essere sufficienti livelli di allergeni estremamente

bassi per provocare i sintomi. Le misure di allontanamento dell'allergene sono risultate efficaci specialmente nell'ambiente industriale. Alcuni allergeni potenti come la soia o enzimi proteolitici sono stati sostituiti con sostanze meno sensibilizzanti (511, 577). L'identificazione precoce della sensibilizzazione ad allergeni lavorativi e l'allontanamento del paziente dall'ambiente a rischio sono aspetti importanti della prevenzione dell'allergia occupazionale.

La prevenzione è altrettanto essenziale nell'allergia al lattice. La presenza di sintomi ed IgE specifiche è solitamente ben correlata al livello di allergeni aerodispersi del lattice nell'ambiente. Una concentrazione di particelle di 0.6 ng/mL è la soglia per le persone sensibilizzate (1651). La riduzione del carico allergenico può essere ottenuta utilizzando guanti senza polvere lubrificante e altre misure simili (1652-1654). Quando i livelli allergenici sono stati abbattuti a sufficienza, si osserva la riduzione dei sintomi asmatici e del consumo di farmaci (549, 1655), ma non ci sono studi sulla rinite. L'uso di guanti senza polvere può consentire agli allergici di continuare ad esercitare la loro professione, anche se essi devono continuare ad evitare il contatto diretto con il lattice (1656). Dovrebbero essere attuati programmi di valutazione e selezione dei guanti negli ospedali (1657, 1658) e nelle scuole per odontoiatri (1659).

8.1.7 Allergeni Alimentari

Esiste tuttora un certo disaccordo sull'importanza degli allergeni alimentari nella rinite allergica, anche se in qualche caso è stata accertata (1660). L'allergia al latte è quella più frequentemente associata alla rinite allergica. Il ruolo dell'eliminazione degli allergeni non è ancora stato studiato nel caso degli allergeni alimentari. (1661).

8.1.8 Conclusioni

L'eliminazione totale dell'allergene è efficace, come si dimostra nei pollinosici al di fuori della stagione pollinica o nel caso degli allergeni occupazionali. Tuttavia, i pazienti sono spesso sensibilizzati a diversi allergeni ed il grado di esposizione ad essi può variare notevolmente. Inoltre, non è ancora ben chiarito quale sia il grado di riduzione dell'allergene necessario a ridurre i sintomi clinici. Al momento, l'allontanamento dell'allergene è ancora raccomandato come misura preventiva anche se si ammette che occorrono ulteriori studi.

8.2 FARMACI

L'effetto dei farmaci cessa alla loro sospensione. Pertanto, nel caso di patologia persistente è necessario un trattamento di mantenimento. Non si verifica tachifilassi durante i trattamenti a lungo termine.

8.2.1 Vie di somministrazione

I farmaci per la rinite si somministrano nella maggior parte dei casi per via orale o intranasale. La via intramuscolare è usata molto di rado. La rinite è un disturbo confinato alla piccola superficie della mucosa nasale (300 cm²). Poiché lo spessore della mucosa è in media di 3 mm, il volume totale del tessuto affetto è di 100 cm³ ed il suo peso è di circa 100 g, ossia 0.1% della massa corporea.

8.2.1.1 Vantaggi della somministrazione intranasale

I principali vantaggi sono i seguenti:

- possono essere ottenute elevate concentrazioni di farmaco solo nell'organo bersaglio, minimizzando il rischio di effetti sistemici
- alcuni farmaci (come i cromoni) possono essere somministrati solo per via topica perché non sono assorbiti per via orale
- alcuni farmaci (come gli steroidi e gli anticolinergici) hanno effetti collaterali sistemici se somministrati per via orale
- l'insorgenza di azione è più rapida con la somministrazione nasale che con quella orale

8.2.1.2 Problemi connessi con la somministrazione nasale

Ci possono peraltro essere problemi con la via nasale:

- molti dei pazienti con rinite allergica hanno anche asma o congiuntivite e richiederebbero quindi somministrazione di farmaci topici per diverse vie. In questo caso la via orale consente di raggiungere contemporaneamente i vari organi bersaglio
- gli studi hanno mostrato che la distribuzione intranasale del farmaco non è ottimale. Solo il 20% degli aerosol pressurizzati e il 50% delle soluzioni acquose o delle polveri raggiungono la mucosa cigliata. Inoltre, non è provato che i farmaci topici riescano a raggiungere il complesso ostiomeatale che è cruciale per la patologia dei seni paranasali. Infine, i farmaci topici nasali non raggiungono comunque la mucosa dei seni.
- con i farmaci intranasali si può osservare talvolta un effetto tossico sulle ciglia od un effetto irritativo, dovuto ad additivi o propellenti, ed i conservanti sono comunque indispensabili componenti delle preparazioni acquose. L'irritazione è in parte conseguente all'infiammazione nasale e diminuisce col tempo specialmente se si usano corticosteroidi topici. Tuttavia il conservante benzalconio è citotossico e riduce in vitro la motilità ciliare (1662-1664).
- altri effetti collaterali locali sono invece direttamente provocati dal principio attivo. I corticosteroidi nasali possono provocare sanguinamento e, raramente, perforazione del setto. L'uso prolungato di vasocostrittori comporta il rischio di rinite medicamentosa, che non si può

verificare con i trattamenti orali. L'ipratropio bromuro provoca un fastidioso senso di secchezza nasale.

- i farmaci topici non possono essere somministrati o non raggiungono la mucosa quando il naso è completamente ostruito. E' stato dimostrato che un pretrattamento con corticosteroidi sistemici nell'ostruzione severa migliora la successiva risposta ai corticosteroidi topici.

- la compliance del paziente è di solito migliore con i farmaci orali che con quelli topici, specialmente se questi devono essere somministrati più volte ed in diversi organi. Probabilmente la corretta educazione all'uso ed ai vantaggi dei farmaci topici è in grado di migliorare la compliance.

8.2.2 Antistaminici Orali (tabella 17)

Gli antistaminici, o H1-antagonisti, o H1-antistaminici furono scoperti da Bovet e Staub all'Institut Pasteur nel 1937 (1665). I primi composti erano poco potenti e troppo tossici per l'utilizzo clinico, ma aprirono la strada alla sintesi di nuove molecole come la febenzamina (antergan), che fu il primo antistaminico commercializzato ed usato nel trattamento delle allergie (1666). Nel giro di pochi anni vennero prodotti altri antistaminici, alcuni dei quali sono ancora in uso: pirilamina maleato (1667), difenidramina (1668) e tripelemamina (1669). Gli antistaminici di prima generazione (clorfeniramina, difenidramina, prometazina, triprolidina) hanno un rapporto rischio/beneficio globalmente sfavorevole a causa degli effetti sedativi spiccati, degli effetti anticolinergici e della scarsa selettività per i recettori. Pertanto, se possibile, questi farmaci non dovrebbero più essere utilizzati nel trattamento della rinite (1, 3).

Durante gli ultimi 15 anni, la ricerca farmacologica ha prodotto nuove molecole di elevata potenza, lunga durata di azione e minimo effetto sedativo. Queste costituiscono la classe degli antistaminici di seconda generazione. Questa classe di farmaci è stata oggetto di notevole interesse medico e scientifico a causa delle loro proprietà antiallergiche e anche per i rari effetti cardi tossici segnalati con terfenadina ed astemizolo. Comunque, sono attualmente disponibili diverse molecole di elevata efficacia e sicurezza comprovata.

8.2.2.1 Meccanismo di azione e razionale

8.2.2.1.1 Antagonismo H1

Nella reazione allergica entrano in gioco molteplici mediatori, ma l'istamina rimane il principale. Il ruolo patogenetico dell'istamina è stato sperimentalmente provato in vivo, sia con test di provocazione, sia in condizione di esposizione naturale (642, 660, 1670). L'istamina agisce nel naso essenzialmente tramite il recettore H1; il ruolo del recettore H2 nella reazione allergica non è ben chiarito (1671-1673). Il gene per il recettore H1

Tabella 17. Caratteristiche ottimali degli antistaminici

Farmacologia

- Effetto selettivo H1 potente e non competitivo
- Proprietà antiallergiche addizionali
- Assenza di interferenza col cibo

Sicurezza

- Assenza di sedazione
- Assenza di effetti anticolinergici
- Assenza di incremento ponderale
- Assenza di cardiotoxicità

Farmacocinetica

- Rapida insorgenza di azione
- Lunga durata di azione (almeno 24 ore)
- Monosomministrazione
- Assenza di tachifilassi

umano, senza introni, è stato isolato utilizzando il cDNA del gene bovino (1674, 1675). La stimolazione del recettore H1 produce tutti i sintomi clinici della rinite, che quindi possono essere controllati dalla somministrazione di anti-H1 (1676-1681). L'ostruzione nasale, che predomina nella rinite persistente, è causata dalla cronica infiammazione e pertanto risponde solo parzialmente agli antistaminici. Gli antistaminici si legano al recettore H1, senza però attivare la risposta cellulare.

Gli studi molecolari sul recettore H1, resi possibili dall'ingegneria genetica, aprono il passo alla progettazione e sintesi di nuove molecole antagoniste. Inoltre lo studio della distribuzione cellulare del recettore consente di approfondire la conoscenza sulle vie di attivazione che stanno a valle del recettore stesso (1682). Le varie metodiche possono essere combinate per lo studio tridimensionale della struttura del recettore (1683-1686). Gli studi con recettori mutanti hanno evidenziato che gli antistaminici si legano a specifiche sequenze aminoacidiche transmembrana (domini 3 e 5 e Lys200). Ci si attende che queste conoscenze molecolari dettagliate sul legame recettore-farmaco, conducano nel prossimo futuro ad un miglioramento delle molecole.

8.2.2.1.2 Effetti antiallergici

L'ordine di potenza degli antistaminici è stato studiato da Simons et al, utilizzando il modello della risposta cutanea e singole dosi di farmaco. Tale ordine comprende, dal più potente al meno potente: cetirizina 10 mg, terfenadina 120 mg, terfenadina 60 mg, loratadina 10 mg, astemizolo 10 mg e clorfeniramina 4 mg (1687). Altri studi hanno sostanzialmente confermato quest'ordine di potenza (1688). Tuttavia, quando

questi farmaci sono studiati in trias clinici controllati, risulta difficile differenziare la loro potenza relativa nei confronti dei sintomi nasali, oculari e cutanei (1689-1697). Infatti, la reattività cutanea non correla con i sintomi clinici al test di provocazione o durante esposizione naturale (1698, 1699). Questo fatto suggerisce che gli antistaminici possiedano attività indipendenti dall'antagonismo recettoriale, o che anche un blocco parziale del recettore sia sufficiente a dare un'efficacia clinica. Inoltre gli inibitori della sintesi di istamina non sono in grado di controllare i sintomi provocati dal challenge nasale (1700).

Sembra ovvio quindi, che i farmaci che riducono la sintomatologia, hanno proprietà aggiuntive oltre al blocco del recettore. Negli ultimi 15 anni è stato chiarito che molti degli antistaminici hanno proprietà che vanno oltre l'antagonismo H1 (1701). Queste proprietà variano a seconda della molecola e delle cellule usate nella sperimentazione (1792-1706). Alte concentrazioni di antistaminico in vitro sono in grado di inibire il rilascio di mediatori dai basofili e mastociti (1707-1712) con meccanismo tuttora sconosciuto.

Gli effetti antiallergici possono essere osservati anche in vivo, nella cute, nella congiuntiva e nel naso. Usando il test di provocazione specifico, si è visto che azatadina, loratadina e terfenadina riducono il rilascio di istamina, PGD2 e chinine (1713-1716). Cetirizina riduce i livelli di triptasi nelle secrezioni nasali (1717) ed azelastina e cetirizina riducono il rilascio di Cys-LT (1716, 1718). Per contro, il ketotifene sembra non possedere questa attività almeno nei modelli studiati (1719). Anche per l'ebastina è stato osservato un effetto di inibizione del rilascio di citochine (1702). In alcuni studi è stato osservato che cetirizina è in grado di inibire la chemotassi eosinofila nella cute (1720-1724), ma questo effetto non si verifica nei bronchi o nel naso (1725, 1215). Terfenadina, cetirizina e loratadina riducono l'espressione di ICAM-1 a livello nasale e congiuntivale dopo provocazione con allergene (1024, 1726-1729) e durante l'esposizione naturale a pollini e acari (1027, 1028, 1031, 1730-1733).

Il peso di queste attività antiallergiche non è ancora ben definito, ma esse hanno consentito di introdurre la denominazione di farmaci antiallergici H1 bloccanti (1701, 1734). Al momento sarebbe comunque prematuro tentare di riclassificare gli antistaminici in base alle proprietà antiallergiche, soprattutto perché il contributo di dette proprietà all'efficacia clinica rimane sconosciuto (1735).

A causa delle variabili attività anti-H1, della diversa lipofilità e della diversa distribuzione tissutale, i vari antistaminici non hanno tutti la stessa efficacia su cute, bronchi e naso. Inoltre, pazienti che non rispondono ad un antistaminico possono rispondere favorevolmente ad un'altro (1736).

8.2.2.2 Effetti clinici e farmacologici

I nuovi antistaminici sono poco o nulla sedativi e grazie alla loro farmacodinamica possono essere somministrati in dose singola giornaliera (1465, 1537)

I nuovi antistaminici sono altamente selettivi per il recettore H1 e quindi molto efficaci nel controllare i sintomi nasali istamino-mediati (1676-1681), ma sono meno efficaci nel ridurre l'ostruzione (1738). E' importante ricordare, che un antistaminico somministrato per via orale esercita le sue azioni anche su sintomi non nasali. E' stato ripetutamente dimostrato che la somministrazione continua risulta più efficace che non quella al bisogno (1739) e che un trattamento a lungo termine può migliorare, nei bambini, anche i sintomi respiratori (1740). Il trattamento precoce con antistaminici nei bambini sensibilizzati a pollini o acari (ma non al gatto) può prevenire l'insorgenza di asma (1741).

Molti dei nuovi antistaminici hanno una rapida insorgenza di azione (1-2 ore) ed il loro effetto dura fino a 24 ore, eccetto che per l'acrivastina, che richiede multiple somministrazioni.. Tutti gli antistaminici, eccetto cetirizina e fexofenadina, vengono metabolizzati nel fegato dal sistema citocromo P450 (CYP450) e trasformati quasi sempre in metaboliti inattivi. Il CYP4503A è l'isoenzima più importante per il metabolismo degli antistaminici (1742, 1743). Le interazioni farmacologiche da inibizione o induzione enzimatica sono comuni quando si somministrano assieme due o più substrati per il CYP450 (1744). La cetirizina (metabolita dell'idrossizina) e la fexofenadina (metabolita della terfenadina) non vengono ulteriormente metabolizzate. Mizolastina non è un metabolita né un profarmaco e viene parzialmente ossidato da CYP450 e parzialmente glucuronato.

8.2.2.3 Effetti collaterali degli antistaminici

8.2.2.3.1 Sistema nervoso centrale

L'effetto collaterale più fastidioso dei vecchi antistaminici è la sedazione. La sedazione può essere definita come una riduzione globale delle prestazioni psicomotorie e dell'attenzione, percepita come una tendenza all'addormentamento. Ricordiamo che la rinite stessa causa sedazione (17).

L'istamina è considerato sia un ormone ad azione locale sia un neurotrasmettitore del SNC (1745), sintetizzato sia dai mastociti sia dai neuroni. I tre tipi recettoriali per l'istamina sono distribuiti in tutto il SNC. Il ruolo fisiologico dell'istamina nel cervello deve essere ancora elucidato, ma è certo che gli antistaminici esercitano alcune attività neurotrope:

- Sedazione, che varia da una lieve sonnolenza al sonno profondo, ed è l'effetto collaterale più tipico dei vecchi antistaminici
- Depressione del SNC, come in coordinazione, debolezza e difficoltà di concentrazione (1746, 1747)

- Stimolazione del SNC

Molti fattori sono coinvolti negli effetti centrali degli antistaminici tra cui:

- scarsa selettività per il recettore H1
- capacità di attraversare la barriera ematoencefalica (1748). Questa proprietà è determinata a sua volta da lipofilità, ionizzazione, legame alle proteine plasmatiche e trasporto attivo. Gli antistaminici non sedativi sono poco lipofili e quindi non passano la barriera.
- Esiste una buona correlazione tra l'effetto sedativo e ed il legame ai recettori nel SNC (1751). E' stato osservato che molti dei nuovi antistaminici hanno ridotta affinità per i recettori H1 del SNC (1752, 1753).

Gli antistaminici di seconda generazione sono praticamente privi di effetto sedativo (1754). L'assenza di sedazione è stata dimostrata in studi clinici per molte molecole (1755) usando test psicometrici (1756-1760). Gli effetti sul SNC dei vecchi antistaminici (1761) sono potenziati dall'alcool, cosa che non si verifica con i nuovi (1762-1764). I pazienti anziani sono più soggetti all'effetto sedativo e quindi i vecchi antistaminici non dovrebbero essere loro prescritti (1765).

8.2.2.3.2 Effetti cardiotoxici

Negli ultimi 10 anni sono state descritte aritmie anche mortali causate da terfenadina ed astemizolo (1755, 1766, 1767). Tuttavia, questo effetto collaterale non appartiene a tutta la classe di farmaci ma è tipico delle due molecole, che, infatti, sono state ritirate dal commercio quasi dovunque. Le aritmie sono dovute ad un effetto chinidino-simile, ossia ad un anomalo prolungamento del tratto QT (1768), che può provocare torsione di punta, tachicardia ventricolare, blocco AV e arresto (1769-1802).

Il potenziale di azione cardiaco è generato dal trasporto transmembrana di alcuni ioni come Na⁺, K⁺ e Ca⁺⁺, misurabili come correnti ioniche. Qualsiasi disturbo di tali correnti, particolarmente quelle del K⁺, può provocare aritmie (1803). Il meccanismo che genera l'effetto aritmogeno degli antistaminici è il blocco di alcuni canali del potassio, detti I_{Kr} ed I_{K1}, che sono responsabili della corrente rettificatrice (1804-1806). La capacità di bloccare tali canali dipende dalla conformazione della molecola ed è massima per terfenadina ed astemizolo. Tale effetto può diventare clinicamente significativo in presenza di alte concentrazioni plasmatiche del farmaco, dovute a overdose o ad alterato metabolismo.

Il rischio aritmogeno degli antistaminici è stato rivisto nel database WHO delle reazioni avverse a farmaci. E' stato suggerito che molti dei nuovi antistaminici possono provocare aritmie (1707). Tuttavia, detto rapporto è basato su descrizioni grossolane degli eventi avversi ed è limitato da numerosi errori metodologici. (1808) Pertanto la validità delle conclusioni non può essere confermata.

L'effetto cardiotoxici è dose-dipendente. Questo fatto è particolarmente critico per quei farmaci metabolizzati dal CYP450, poiché la somministrazione concomitante di farmaci che competono per il metabolismo (azoiici o macrolidi), può aumentare le concentrazioni plasmatiche dell'antistaminico. La loratadina (1809-1811) e l'ebastina (1813), anche se metabolizzate dal CYP450 non hanno intrinsecamente la capacità di bloccare i canali del potassio, anche se per ebastina i lavori sono ancora limitati. Per contro, cetirizina (1814), fexofenadina (1815, 1816) e mizolastina (1817) sono poco o niente metabolizzati. In volontari sani non è stato osservato alcun effetto di mizolastina ad una dose 4 volte superiore a quella terapeutica (1818).

8.2.2.3.3 Carcinogenicità

In 60 anni di utilizzo clinico non ci sono mai state segnalazioni di possibili effetti cancerogeni degli antistaminici. In un solo studio, condotto sul topo, è stato segnalato il potenziale effetto favorente la crescita tumorale di loratadina, idrossizina e astemizolo (1819), ma tali risultati non sono mai stati confermati. Inoltre, gli effetti osservati nel topo non possono venire traslati in toto all'uomo, data la differenza dei sistemi metabolici (1820, 1821). La cetirizina ha mostrato alcuni effetti clastogeni ed aneugenici usando i test FISH e CREST (1822), ma solo ad alte dosi e quindi di nessuna rilevanza clinica. In conclusione, non esistono al momento evidenze di effetto carcinogeno degli antistaminici nell'uomo (1823).

8.2.2.3.4 Altri effetti collaterali

- Molti antistaminici agiscono come anticolinergici in modo dose-dipendente (1824), e possono causare xerostomia e ritenzione urinaria
- Ciproepadina e ketotifene possono aumentare l'appetito e provocare aumento di peso. Questo effetto non si verifica con gli altri antistaminici (1825, 1826), tranne che, sporadicamente, con astemizolo (1827).
- Alcuni antistaminici, in particolare prometazina, hanno effetti anti α -adrenergici o simpaticomimetici ed altri posseggono azione antiserotoninergica (1828) o antidopaminergica (1829)
- Alcuni hanno effetto analgesico o adiuvante gli analgesici, come difenidramina, idrossizina, orfenadrina, pirilamina, prometazina, tripelenamina.
- Effetti gastroenterici possono essere nausea, vomito e perdita dell'appetito, osservati più frequentemente con le etilendiamine.

8.2.2.4 Farmaci usati nella pratica clinica

8.2.2.4.1 Acrivastina

- L'acrivastina è un derivato della triprolidina (1832, 1833).
- E' un antistaminico a breve durata di azione, il cui effetto dura dalle 4 alle 6 ore
- Studi in doppio cieco contro placebo hanno dimostrato che acrivastina (8 mg tre volte al giorno) è efficace nel trattamento della rinite stagionale (1834, 1835)

- L'acrivastina causa meno sedazione della clemastina (1836) ma ha comunque effetti sedativi misurabili (1757, 1837, 1838) ed è stato osservato effetto additivo con l'alcol (1839).

8.2.2.4.2 Astemizolo

- E' un antistaminico a lunga durata di azione, privo di effetti anticolinergici (1840-1842)
- Gli studi controllati hanno dimostrato la dose di 10 mg al dì è efficace nel trattamento della rinite allergica stagionale e perenne (1843-1850)
- E' efficace nella congiuntivite allergica
- In confronto ad altri antistaminici, l'astemizolo ha insorgenza di azione ritardata e quindi non è molto efficace nel trattamento dei sintomi acuti (1532, 1851, 1852)
- Non è sedativo
- Può causare aumento dell'appetito e incremento ponderale (1827)
- E' metabolizzato dal CYP450 e ci può essere interferenza con altri farmaci.
- Sono stati descritti effetti cardiotossici (1744, 1767, 1791, 1794, 1795, 1806, 1827, 1853-1860). Tali effetti sono dose-dipendenti e quindi il dosaggio consigliato non deve essere superato. Deve essere evitata la somministrazione concomitante di macrolidi o antifungini azolici. E' sconsigliato anche nei pazienti con insufficienza epatica o renale
- A causa dei possibili effetti collaterali cardiaci, l'astemizolo è stato ritirato dal commercio in molti paesi. Ove possibile, dovrebbero essere preferiti antistaminici più sicuri.

8.2.2.4.3 Azelastina

- E' un antistaminico H1
- Inibisce in vitro il rilascio di mediatori dai mastociti e da altre cellule a seguito di stimolazione specifica e non (1863-1870), Gli effetti antiallergici sono stati confermati anche in vivo nell'uomo (1718).
- Gli studi controllati hanno dimostrato che la somministrazione di azelastina (4 mg al giorno) è efficace sui sintomi della rinite allergica stagionale e perenne (1871, 1872)
- E' efficace nella rinite e congiuntivite se somministrata per via intranasale od oculare (vedi 8.2.3)
- E' stata studiata anche nell'asma, ma i risultati ottenuti (1873-1877) non sono conclusivi: azelastina è in grado di ridurre la broncocostrizione indotta da challenge specifico e non (1878- 1880). Nella maggior parte dei paesi non viene riportata l'indicazione per il trattamento dell'asma
- E' solitamente ben tollerata, anche se può causare ipoguesia e talvolta sedazione (1867). Alle dosi consigliate (0.56 mg) l'azelastina intranasale non causa sedazione. A dosi maggiori, come quelle usate negli Stati Uniti (1.2 mg) è possibile osservare un certo effetto sedativo.

8.2.2.4.4 Cetirizina

- E' un derivato piperazinico, metabolita carbossilato dell'idrossizina
- E' un antistaminico a lunga durata di azione ed ha elevata attività anti H1, misurata con gli skin test (1687, 1688, 1881-1884) e con il challenge nasale (1885, 1886). In questi modelli sperimentali, la cetirizina si è rivelata la più potente. Tuttavia, tali studi sono stati condotti con singola dose di farmaco: quando sono usate somministrazioni multiple, la differenza tra i vari antistaminici diventa meno importante (1887). Inoltre non è noto quale sia la reale rilevanza clinica dei risultati ottenuti con i modelli nasale e cutaneo.
- Non ha effetti anticolinergici (1888)
- Sono state dimostrate attività antiallergiche in vivo nell'uomo (8.2.2.2)
- Gli studi controllati ne hanno dimostrato l'efficacia (in dose singola giornaliera di 10 mg) nel trattamento della rinite allergica stagionale e perenne (1889 -1899) e della congiuntivite (1900, 1901)
- Nella rinite allergica perenne, cetirizina migliora anche la qualità della vita (1899)
- E' efficace anche nei bambini (1893, 1896, 1897, 1902, 1903), come dimostrato dagli studi controllati.
- Il trattamento continuo riduce i sintomi e l'infiammazione più che il trattamento al bisogno (1739).
- Nell'asma può ridurre i sintomi durante la stagione pollinica (1904-1906), ma occorrono altri studi in proposito. Gli studi sul challenge bronchiale sono controversi (1907), anche se è stato dimostrato un certo effetto broncodilatatore (1908, 1909). Al momento, cetirizina non è indicata nell'asma (1910-1912)
- Nello studio ETAC (Early Treatment of Atopic Child) (1741), sono stati trattati in doppio cieco 817 bambini per un anno. Il trattamento attivo ha ridotto di circa la metà l'insorgenza di asma nei bambini sensibilizzati a graminacee e acari.
- Usando metodi di autovalutazione, la cetirizina risulta essere meno sedativa dell'idrossizina (1913, 1914). In diversi studi, la cetirizina non risulta essere più sedativa del placebo o degli altri antistaminici. Tuttavia, in tre studi controllati (1889, 1892, 1894) è stato segnalata una significativa incidenza di sedazione. Non ci sono effetti sulla guida di veicoli né effetti additivi con l'alcol (1764, 1915, 1916), anche se alcuni studi sono risultati positivi in questo senso (1917). Risultati divergenti sono stati ottenuti per quanto riguarda la vigilanza (1918, 1919).
- Con valutazioni oggettive e farmacodinamiche la cetirizina risulta solo di rado più sedativa del placebo e degli altri antistaminici (1676, 1758, 1913, 1920-1926)
- La sicurezza a lungo termine nei bambini è stata ampiamente dimostrata (1927)
- Non è metabolizzata nel fegato
- Non sono mai stati segnalati effetti aritmogeni (1814).

8.2.2.4.5 Ebastina

- E' un derivato piperidinico (1678, 1928, 1929)
- L'ebastina ed il suo metabolita carebastina sono entrambi potenti e selettivi antagonisti H1 (1688, 1939-1932)
- Non agisce su altri recettori e non ha effetti anticolinergici
- Ha attività antiallergiche in vivo (vedi 8.2.2.2)
- Gli studi controllati hanno dimostrato che alla dose di 10 mg/die è efficace nel trattamento della rinite allergica stagionale e perenne (1933-1937).
- Tuttavia, la dose doppia è più efficace e pertanto è stato suggerito un dosaggio diversificato di somministrazione: 10 mg/die per la rinite lieve e 20 mg/die per la rinite stagionale severa e per quella perenne (1937-1939).
- E' efficace anche nella congiuntivite allergica
- E' efficace e sicura nei bambini
- Non ci sono dati di studi controllati nell'asma
- Non ha dimostrato effetti sedativi negli studi controllati. I risultati suggeriscono che non vi sono significative riduzioni delle performance psicomotorie fino alle dosi di 30 mg/die (1940).
- Non ha effetti additivi con l'alcool (1941). Non sono oggettivamente dimostrabili alterazioni psicomotorie o effetti anticolinergici (1942, 1943)
- E' metabolizzata dal CYP450 (1744)
- Non ha effetti aritmogeni alle dosi consigliate di 10 o 20 mg/die (1812, 1813, 1944-1946)

8.2.2.4.6 Emedastina

E' un antistaminico per uso topico congiuntivale (1947-1950). E' stato sperimentato con il modello del challenge congiuntivale (1951), ma non vi sono studi clinici pubblicati in Medline.

8.2.2.4.7 Epinastina

E' un antistaminico largamente studiato in vitro e negli animali (1688, 1952-1962), ma non ci sono trials clinici pubblicati in Medline. Epinastina sembra non avere effetti sedativi (1959). E' metabolizzata poco dagli enzimi epatici, in confronto a terfenadina, e non inibisce il CYP3A4 in vitro (1963). Per quanto riguarda gli effetti aritmogeni è stata testata in vitro e negli animali, dove non sono stati segnalati effetti collaterali (1964-1966).

8.2.2.4.8 Fexofenadina

- E' il metabolita attivo della terfenadina (1967)
- E' un potente anti-H1 nel modello cutaneo (1677, 1698, 1699)
- Non ha effetti anticolinergici
- La farmacocinetica studiata negli adulti e nei bambini (1970) conferma che può essere somministrata in singola dose giornaliera
- Sono state dimostrate attività antiallergiche in vivo nell'uomo
- Riduce i sintomi dopo challenge nasale (1971)
- Gli studi controllati hanno dimostrato che alla singola dose di 120-180 mg/die è efficace nel

trattamento della rinite allergica stagionale quanto la cetirizina. Altri studi controllati hanno osservato che alla dose di 40-240 mg/die è significativamente più efficace che il placebo (1816, 1894, 1972, 1973).

- E' efficace anche nella congiuntivite allergica
- In confronto col placebo, fexofenadina 120-180 mg/die migliora la qualità della vita e le performance lavorative nei pazienti con rinite allergica stagionale (1974)
- Non è sedativa (1816, 1894, 1972, 1973), non influisce sulle capacità di guida e non ha effetto additivo con l'alcool (1975)
- Non è metabolizzata dal fegato
- Negli studi controllati, fexofenadina non altera il tratto QTc anche alla dose di 480 mg/die per 2 settimane. In volontari sani, un dosaggio di 800 mg/die per 6 giorni non ha alcun effetto elettrocardiografico. E' stato segnalato un caso di prolungamento del tratto QT in un paziente trattato con fexofenadina (1976), ma gli studi successivi hanno escluso che il farmaco fosse la causa dell'alterazione (1977). Pertanto, fexofenadina può essere considerata sicura dal punto di vista cardiovascolare (1815, 1978).

8.2.2.4.9 Levocabastina

E' un derivato cicloexilpiperidinico a lunga durata d'azione e con proprietà antiallergiche dimostrate nell'animale (1979). E' disponibile solo per somministrazione topica oculare e nasale, a causa degli effetti sedativi. Negli studi controllati è risultata efficace e ben tollerata nel trattamento della rinite e congiuntivite allergica (8.2.3).

8.2.2.4.10 Loratadina

- E' un derivato piperidinico
- Ha lunga durata di azione (1753, 1980, 1981)
- Non si è osservata tachifilassi in uno studio della durata di 12 settimane (1831)
 - Non ha effetti anticolinergici
- Sono state osservate proprietà antiallergiche in vivo nell'uomo (8.2.2.2)
- Gli studi controllati hanno mostrato che loratadina 10 mg/die è efficace nella rinite allergica stagionale e perenne (1689-1693, 1699, 1982-1986)
- E' efficace anche nella congiuntivite allergica (1691, 1692, 1986)
- Riduce la reazione cutanea all'istamina, ma la sua efficacia clinica non è correlata ai risultati del modello cutaneo
- E' stata studiata la sua attività profilattica nella rinite stagionale ed è stato dimostrato che se somministrata prima dell'inizio della stagione, ritarda l'insorgenza dei sintomi nella stagione pollinica (1987)
- Ha un effetto aggiuntivo nel trattamento della sinusite acuta (1988)
- Non ha effetto sedativo né altera le performance cognitive e psicomotorie alla dose raccomandata di 10 mg/die (1989-1994)
- E' sicura nei bambini da 2 anni in su

- E' metabolizzata nel fegato dal CYP450
- Non sono stati descritti effetti aritmogeni della loratadina negli studi clinici (1744, 1767, 1806, 1827, 1854, 1995, 1996). E' stato segnalato un caso di aritmia (1997) ma la relazione causale con l'assunzione di loratadina non è stata dimostrata con certezza (1998). Pertanto non è stata modificata la scheda tecnica

8.2.2.4.11 Mequitazina

E' un antistaminico orale con blande proprietà anticolinergiche. E' efficace nella rinite allergica stagionale e perenne (1691, 1999, 2000). Sono stati descritti effetti sedativi, non confermati dai test psicomotori oggettivi (2001, 2002). E' stata usata anche come collirio ed è risultata efficace in uno studio con il challenge congiuntivale (2003).

8.2.2.4.12 Mizolastina

- E' un antistaminico a lunga durata d'azione (1818, 2004) senza effetti anticolinergici (2005, 2006)
- Ha effetti antiallergici dimostrati nell'animale (2007-2009) e nei volontari sani ed effetti antinfiammatori
- Non si verifica tachifilassi per trattamenti prolungati (2010)
- Gli studi controllati hanno dimostrato che la mizolastina è significativamente più efficace del placebo e altrettanto efficace degli altri antistaminici di seconda generazione, come loratadina e cetirizina, nei pazienti con rinite allergica stagionale e perenne (1679, 2011-2014)
- Ha un certo effetto anche sull'ostruzione nasale (2014)
- E' efficace anche nella congiuntivite allergica (1679, 2011, 2012)
- I dati disponibili suggeriscono che la somministrazione profilattica di mizolastina è più efficace del placebo ed altrettanto efficace della terfenadina nel ritardare l'insorgenza dei sintomi nella stagione pollinica (2011)
- La mizolastina alla dose di 10 mg/die è ben tollerata, con scarsi effetti collaterali. L'incidenza di sedazione non differisce dal placebo. I test psicomotori effettuati in volontari sani e in animali (1916, 2015-2017) sono risultati negativi.
- La mizolastina è parzialmente metabolizzata dal CYP450
- In volontari sani e pazienti, non si è osservata differenza tra attivi e placebo nel tratto QT (1818, 1996)
- Tuttavia, la mizolastina è controindicata nei pazienti con disturbi cardiaci o insufficienza epatica e non dovrebbe essere somministrata insieme ad eritromicina, ketoconazolo o antiaritmici di classe I e III.

8.2.2.4.13 Terfenadina

- E' un antagonista selettivo del recettore H1 (2018), privo di effetti sedativi e anticolinergici (1681, 2019).

- Sono state osservate proprietà antiallergiche in vivo nell'uomo (8.2.2.2)
- Gli studi controllati hanno dimostrato che terfenadina alla dose di 60 mg due volte al dì è efficace nei pazienti con rinite allergica stagionale e perenne (1689, 1690, 1692, 1892, 1984, 1985, 2020-2022)
- E' stata approvata per la monosomministrazione alla dose di 120 mg/die sulla base di dose-equivalenza in studi non controllati con placebo (2023)
- E' efficace anche nella congiuntivite allergica (1689, 1692, 1984, 1985, 2021) e nei bambini con rinite autunnale (2024)
- Se somministrata all'inizio della stagione è più efficace che se iniziata durante la stagione pollinica (2025).
- Non è sedativa, non altera le performance psicomotorie e non ha effetto additivo con alcool e benzodiazepine (1681, 1763, 2021)
- E' metabolizzata nel fegato dal CYP450 e ha significative interferenze farmacologiche con eritromicina, ketoconazolo ed itraconazolo (1789)
- Sono stati segnalati effetti aritmogeni, comprese le torsioni di punta (1744, 1766-1768, 1791, 1806, 1812, 1814, 1818, 1827, 1854, 1858-1862, 2026-2034) che sono dose-dipendenti. Il dosaggio raccomandato non deve essere superato e le interazioni farmacologiche devono essere assolutamente evitate.
- A causa degli effetti aritmogeni, la terfenadina è stata ritirata dal commercio in molti paesi (2035). Quando possibile dovrebbero essere preferiti antistaminici più sicuri dal punto di vista cardiologico.

8.2.2.4.14 Ketotifene

E' un antistaminico con proprietà antiallergiche dimostrate in vitro, ma non confermate in vivo nell'uomo (1719). E' efficace nel trattamento della rinite allergica (2036, 2037). La sedazione può essere di un certo rilievo nel bambino più grande e nell'adulto, solitamente nelle prime due settimane di trattamento. Un altro effetto collaterale è l'incremento dell'appetito (2038). In Giappone è disponibile anche per uso topico.

8.2.2.4.15 Oxatomide

E' un antistaminico a somministrazione orale, in grado anche di inibire il rilascio di mediatori (2039). E' efficace nel trattamento della rinite allergica (2040, 2041). La sedazione è un effetto collaterale abbastanza comune, come l'aumento dell'appetito (2042, 2043)

8.2.2.4.16 Altre molecole

Gli antistaminici di prima generazione (bromfeniramina, clorfeniramina, clemastina etc) non sono stati considerati nel presente documento a causa del loro basso rapporto beneficio/rischio. Sono in corso di studio altre molecole, che tuttavia

non sono state ancora testate in studi controllati (2042, 2043).

8.2.2.5 Il futuro degli antistaminici

Grazie alla clonazione del gene che codifica per il recettore H1, si è aperto un nuovo campo di ricerca. Attualmente è possibile esplorare nuovi bersagli per l'azione degli antistaminici, in virtù della conoscenza delle vie di attivazione a valle del recettore (1682). Ci si attende che i nuovi sviluppi della ricerca offriranno nuovi dettagli sull'interazione farmaco-recettore (2045).

8.2.2.6 Raccomandazioni

Gli antistaminici di prima generazione sono clinicamente efficaci (1871, 1983, 1986, 2046, 2047) e possono essere i soli disponibili nei paesi in via di sviluppo. Dato il miglior indice terapeutico e la farmacocinetica più vantaggiosa (1, 3, 1746, 1747, 1751, 1756-1758), gli antistaminici di seconda generazione dovrebbero essere sempre la prima scelta terapeutica, quando disponibili. Tuttavia, in alcuni paesi non sono disponibili tutte le molecole e la scelta può essere ristretta. Le attività antiallergiche di alcuni farmaci suggeriscono che la somministrazione continua è preferibile a quella al bisogno, specialmente nella patologia persistente. Nella rinite allergica perenne, quando predomina l'ostruzione, i glucocorticoidi topici dovrebbero essere associati agli antistaminici o usati come prima scelta.

8.2.3 Antistaminici Topici

8.2.3.1 Razionale

Il principale vantaggio della somministrazione topica è che si possono ottenere alte concentrazioni di farmaco sulla mucosa nasale e gli effetti collaterali possono essere minimizzati.

8.2.3.2 Efficacia

8.2.3.2.1 Somministrazione nasale

- Almeno due antistaminici sono disponibili per la somministrazione topica nella rinite: azelastina (1867, 2048) e levocabastina (1979, 2049).
- Azelastina e levocabastina sotto forma di spray nasale riducono rapidamente i sintomi di prurito e starnutazione (2050) e se usati in due somministrazioni giornaliere hanno effetto preventivo
- Sono efficaci nel challenge nasale con istamina o allergene (1717, 1718, 2051-2062) e nell'esposizione naturale (2056)
- Negli studi controllati, entrambi i farmaci sono efficaci per il trattamento della rinite allergica stagionale e perenne (2055, 2058, 2067-2070)
- Azelastina è stata dimostrata efficace anche nei bambini (2055, 2058, 2070)
- In uno studio controllato è stato dimostrato che il trattamento continuativo con azelastina collirio è più efficace del trattamento al bisogno
- L'azelastina intranasale è più rapida del beclometasone, ma a lungo termine quest'ultimo

risulta molto più efficace (2059). In alcuni studi è stato segnalato che l'azelastina agisce anche sull'ostruzione nasale, ma l'effetto è comunque minore di quello degli steroidi (2071). Il fluticasone intranasale è risultato più potente ed efficace della levocabastina nel trattamento della rinite allergica stagionale (2072, 2073), anche grazie allo spiccato effetto antinfiammatorio (2072).

8.2.3.2.2 Somministrazione congiuntivale

- Azelastina e levocabastina sono disponibili anche come colliri per la somministrazione topica oculare
- Negli studi controllati, entrambe si sono dimostrate efficaci nel trattamento dei sintomi della rinite stagionale (2074-2083) e indotti dal challenge (2084)
- Hanno un profilo di efficacia sovrapponibile a quello degli antistaminici orali, col vantaggio di una maggior rapidità di azione, ma ovviamente il loro effetto si limita al sito di somministrazione
- Levocabastina è più efficace di cromoglicato nel trattamento della congiuntivite allergica (2079, 2085)
- Sono disponibili anche colliri a base di nafazolina o antazolina, ma non ci sono al momento studi controllati sulla loro efficacia nella congiuntivite allergica (1303).

8.2.3.3 Sicurezza

In generale, l'azelastina e la levocabastina topiche alle dosi raccomandate non hanno effetto sedativo (2079, 2081, 2086, 2087). Con l'azelastina sono state descritte alterazioni del gusto.

8.2.3.4 Raccomandazioni

Gli antistaminici topici hanno una rapida insorgenza di azione (meno di 15 minuti) a dosaggio molto basso, ma agiscono solo a livello del sito di somministrazione. Gli antistaminici topici usualmente devono essere somministrati due volte al giorno per mantenere un'efficacia soddisfacente. Il loro uso è quindi consigliato nelle forme lievi di rinite, come trattamento al bisogno o continuativo (2088).

8.2.4 Corticosteroidi topici

I primi tentativi di utilizzare gli steroidi come desametasone o idrocortisone per via inalatoria diedero risultati deludenti, per la scarsa efficacia e gli effetti collaterali rilevanti. La situazione cambiò rapidamente con l'introduzione del beclometasone dipropionato (BDP) per aerosol nel 1972 (2089). Con il BDP le azioni antinfiammatorie sono ben separate da quelle metaboliche sistemiche grazie alla sua elevata affinità per il recettore. Inoltre, la quota deglutita dopo somministrazione inalatoria è ampiamente inattivata dal primo passaggio epatico. Nel 1973, il BDP venne introdotto in commercio per l'uso clinico, come spray nasale per la rinite allergica (2090). Negli anni successivi vennero sintetizzate nuove molecole di steroide: budesonide (BUD), flunisolide (FLU), fluticasone propionato (FP),

mometasone furoato (MF) e triamcinolone acetone (TA). La disponibilità commerciale di queste molecole varia da paese a paese.

I corticosteroidi sono attualmente i farmaci più potenti per il trattamento della rinite allergica e non allergica. Il loro effetto è strettamente legato all'attività locale, infatti, la somministrazione orale di dosi equivalenti non produce alcun beneficio clinico (2091-2093). I corticosteroidi topici rappresentano uno degli esempi più indicativi di come l'attività di un farmaco possa cambiare a seconda della via di somministrazione. Riservati inizialmente come seconda scelta, il loro ruolo e la loro importanza stanno cambiando radicalmente. In tre documenti internazionali, essi sono stati classificati come farmaci di prima linea negli adulti per il trattamento della rinite allergica stagionale o perenne moderata o severa (1-3).

8.2.4.1 Meccanismo di azione e razionale

La sintomatologia della rinite allergica è oggi considerata come il risultato dell'accumulo di cellule che rilasciano mediatori e citochine (infiammazione allergica). I corticosteroidi agiscono su molti stadi e componenti dell'infiammazione e questo spiega il loro rilevante effetto sulla sintomatologia. Inoltre, la sintomatologia è la conseguenza dell'effetto priming e dell'iperreattività e pertanto, è preferibile iniziare il trattamento con steroidi topici prima che la sintomatologia si sia sviluppata (2094). Infine, l'effetto è più marcato se vengono somministrati continuamente (2095).

Il razionale per l'uso degli steroidi topici nella rinite allergica è che si può ottenere un'elevata concentrazione di farmaco nel sito di infiammazione con minimi effetti collaterali.

8.2.4.1.1 Effetti a livello molecolare

L'effetto degli steroidi è la conseguenza del loro legame al recettore (GR) intracitoplasmatico. Dopo il legame, il complesso corticosteroide-recettore trasloca nel nucleo della cellula. Il GR è presente in alte concentrazioni cellulari nell'epitelio respiratorio (2096). I corticosteroidi producono il loro effetto attivando o inibendo la trascrizione di determinati geni, attraverso complessi processi di transattivazione e transrepressione (2097).

La transattivazione è causata dal legame del complesso steroide-recettore ad una specifica sequenza di DNA detta Glucocorticoid Receptor Element (GRE) (2098). Tutti i geni deputati all'omeostasi glucidica e pressoria contengono GRE (2099-2101). La transattivazione spiega quindi alcuni degli effetti indesiderati, come l'ipertensione, l'iperglicemia, la ritenzione idrosalina, l'ipokaliemia. Per contro la transattivazione può avere anche effetti favorevoli come l'aumento dell'espressione del recettore β_2 nell'asma (2102).

La transrepressione è mediata da interazioni inibitorie tra il complesso steroide-recettore e fattori

di trascrizione come AP-1 e NF-kB (2103). AP-1 è un dimero di proteine appartenenti alle famiglie c-Fos e c-Jun (2104), mentre NF-kB è un dimero strutturalmente correlato alle p65 (2105). Gli elementi di risposta denominati NF-kB e TRE sono presenti in molti dei geni che codificano per mediatori infiammatori e citochine (2103, 2105). Gli omodimeri Nur77 attivano la trascrizione mediante interazione con l'elemento palindromico di risposta Nur-RE e sono coinvolti nella regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) (2106). La cooperazione di segnali positivi mediati da Nur77 e di segnali negativi mediati da GR sembra essere un meccanismo generale del controllo della trascrizione, attivo nelle cellule epiteliali e linfatiche (2107). L'espressione del trasduttore di segnali e attivatore di trascrizione 6 (STAT6) è aumentato nella mucosa nasale dei rinitici allergici e soppresso dagli steroidi (2108).

8.2.4.1.2 Effetti antinfiammatori sulle cellule

I corticosteroidi sono in grado di sopprimere il processo infiammatorio a diversi dei suoi livelli; questo spiega la loro marcata efficacia nei confronti della sintomatologia allergica. Gli steroidi agiscono su molte delle cellule e delle citochine coinvolte nell'infiammazione allergica, anche se in diversa misura (760)

- Le APC (cellule di Langerhans) sono molto sensibili all'azione dei glucocorticoidi intranasali (809, 2109). Gli steroidi inibiscono l'internalizzazione dell'antigene e la sua processazione intracellulare, ma non la presentazione (2110). La riduzione delle cellule di Langerhans potrebbe spiegare la conseguente riduzione della risposta infiammatoria allergica secondaria.

- Anche il numero degli eosinofili ed i loro secreti vengono significativamente ridotti dai corticosteroidi intranasali (701, 1186, 2111-2117). Anche quando la quantità di allergene è elevata, come nel test di provocazione specifica, o quando la quantità di farmaco è bassa, l'effetto è spiccato (760). La riduzione del numero di eosinofili è particolarmente marcato nell'epitelio più che nella lamina propria. Infine è stato suggerito che i corticosteroidi riducano non solo il numero di eosinofili ma anche la loro sopravvivenza (2112, 2118).

- Gli steroidi diminuiscono anche l'influsso di basofili e mastociti nella mucosa nasale (1142, 2119-2121). Le variazioni del numero di mastociti nella lamina propria sono visibili solo in caso di elevata quantità di allergene o alte dosi di farmaco (758, 2111)

- Gli steroidi intranasali riducono il numero di cellule T e loro sottoclassi nell'epitelio, anche nella rinite perenne (809). Nella lamina propria quest'effetto è visibile sono usando alte dosi di allergene o di farmaco (2111, 758). Anche il funzionamento delle cellule T viene alterato (8.2.4.1.3)

- Alcuni tipi cellulari, come neutrofili e macrofagi, sembrano non essere influenzati dal trattamento topico steroideo (791), spiegando perché la terapia non modifica la risposta alle infezioni batteriche.

8.2.4.1.3 Effetti sulle citochine

Gli effetti sulle citochine Th2 sono stati abbondantemente comprovati, specialmente negli studi con test di provocazione. Gli steroidi topici riducono i livelli di mRNA per le proteine e le proteine stesse: IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 e recettori (760, 981, 984, 987, 1186, 2113, 2122). Tuttavia, gli effetti sono variabili, e rimangono alcune controversie nella letteratura scientifica.

FP inibisce l'incremento di trascritti ϵ (787, 1080) nelle cellule CD3⁺ e MBP⁺. Tuttavia l'inibizione non si verifica nei macrofagi che esprimono mRNA per GM-CSF, RANTES, IFN γ e TNF α (1145) o nei monociti (1014, 2123). Non è chiaro se i glucocorticoidi abbiano un effetto specifico per le citochine Th2. L'effetto diretto dei corticosteroidi può essere spiegato dalla presenza o meno di GRE sulle regioni promoter dei geni per le citochine (2124).

8.2.4.1.4. Altri effetti

Gli steroidi nasali sono anche in grado di ridurre il rilascio di mediatori preformati, come l'istamina, la triptasi, i prostanoidei e i LT (2125-2127). Tale effetto può però essere spiegato dalla riduzione dei mastociti nella mucosa.

Il FP ha effetti a lungo termine sulla risposta nasale all'istamina nella rinite allergica perenne, probabilmente per azioni di tipo vascolare (2128). Gli steroidi nasali possono anche agire sulle IgE. È noto che durante la stagione pollinica solitamente le IgE circolanti e mucosali aumentano (1077) e gli steroidi riducono tale incremento, come osservato nella rinite stagionale da ambrosia (2129).

8.2.4.2 Effetti clinici e farmacologici

L'effetto clinico degli steroidi topici sui sintomi della rinite allergica è indiscutibile. L'uso regolare e profilattico del farmaco è efficace nel ridurre prurito, rinorrea, starnuti ed anche ostruzione nasale, negli adulti e nei bambini. Nella rinite allergica stagionale o perenne, gli steroidi topici sono efficaci nella maggior parte dei pazienti; uno studio metaanalitico ha confermato che essi sono altrettanto o più efficaci degli antistaminici orali (1738).

Sono disponibili estese revisioni sull'efficacia clinica di BDP (2130, 2131), BUD (2132), FP (2133), MF (2134, 2135) e TA (2136), tutte concordi sull'efficacia clinica. Gli steroidi topici sono in generale più potenti degli antistaminici orali (2137-2139), degli antistaminici topici (2140) e dei cromoni (2141, 2142). L'effetto marcato sull'ostruzione nasale e le proprietà antinfiammatorie, favoriscono gli steroidi su qualsiasi altro trattamento farmacologico, specialmente nel caso della rinite persistente, ove l'ostruzione è il sintomo più importante (3). Peraltro, gli steroidi hanno insorgenza di azione più

lenta degli antistaminici ed il massimo effetto si esplica nel giro di giorni o settimane (2143-2145).

Quando la congestione nasale è molto intensa, gli steroidi topici possono non distribuirsi bene nel naso ed allora è consigliabile usare i decongestionanti nasali (xilometazolina e simili) o steroidi sistemici (per non più di una settimana) al fine di ridurre la congestione e favorire la penetrazione degli steroidi topici (3). Gli steroidi nasali devono essere somministrati in modo regolare e continuativo (2095) e possibilmente a partire da prima dell'inizio della stagione pollinica (3). La monosomministrazione giornaliera è solitamente sufficiente e consente una buona compliance (2116, 2146, 2147). Nei casi più severi e refrattari può essere necessaria la somministrazione due volte al giorno. La curva dose-risposta è a bassa pendenza e quindi, è consigliabile tentare di ridurre la dose quanto più possibile (2148).

Gli steroidi topici sono sempre stati preparati come spray monodose pressurizzati a base di CFC. Attualmente si tende ad evitare l'uso di CFC e pertanto le nuove preparazioni sono soluzioni acquose a pompa meccanica o inalatori di polvere secca. Queste nuove preparazioni farmacologiche sono altrettanto efficaci e sicure e quindi la scelta di quale device usare può essere lasciata al paziente.

8.2.4.3 Effetti collaterali degli steroidi nasali

8.2.4.3.1 Effetti collaterali locali

Le preparazioni nasali commercializzate sono solitamente ben tollerate e possono essere usate per lunghi periodi senza che si verifichi atrofia della mucosa nasale (2145). Si possono occasionalmente verificare effetti come la formazione di croste, secchezza mucosa ed epistassi di scarsa entità, ma tali problemi sono transitori e lievi (2145, 2147, 2149, 2157). Il passaggio ad altre preparazioni o altri sistemi di somministrazione spesso elimina gli effetti collaterali. La perforazione del setto in seguito ad uso prolungato del farmaco è raro (2152, 2153); il rischio è maggiore durante i primi 12 mesi di utilizzo e nelle giovani donne (2153). I pazienti devono essere istruiti spruzzare il farmaco all'interno delle cavità nasali e non in direzione del setto.

8.2.4.3.2 Effetti sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPAA)

In seguito a somministrazione intranasale o inalatoria, si può verificare un certo assorbimento sistemico, anche se la dose che causa un grado significativo di assorbimento non è ancora definita (2154, 2155). I pazienti che usano solo steroidi intranasali sono a basso rischio di sviluppare effetti collaterali sistemici dovuti all'azione sull'HPAA, date le bassissime dosi assorbite (2156, 2157). Gli studi clinici hanno dimostrato che gli steroidi nasali non hanno effetti rilevati sull'asse (2135, 2158-2160), se si eccettua il desametasone spray e il BDP

in gocce, per i quali sono stati segnalati rari effetti sistemici (2161-2165). Le nuove molecole, FP, BUD, TA e MF non hanno effetti sistemici sull'asse ipofisi-surrene (2134, 2166-2173).

In uno studio controllato, l'associazione di steroidi topici nasali e inalatori non ha fatto segnalare alcun effetto sull'asse (2174). Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per quantificare l'effetto combinato di steroidi nasali e bronchiali, e vi sono in teoria altri effetti sistemici oltre a quelli sull'asse endocrina.

8.2.4.3.3 Altri effetti collaterali sistemici

Uno studio ha segnalato un certo effetto di BDP intranasale sulla crescita dei bambini (2175), sollevando alcune perplessità sull'uso degli steroidi nasali in età pediatrica e richiamando l'attenzione sul fatto che sono necessari ulteriori studi (2155). Le indicazioni in scheda tecnica sono state infatti modificate negli Stati Uniti, segnalando i possibili rischi.

Sono stati raramente descritti altri effetti indesiderati, come assottigliamento cutaneo, cataratta, glaucoma, alterazioni metaboliche e modificazioni del tono dell'umore, ma solo con gli steroidi per via inalatoria bronchiale. Tali effetti non sono mai stati osservati nei pazienti trattati solo con steroidi topici nasali (2154).

8.2.4.3.4 Altri

Le reazioni da contatto sulla cute e sulla mucosa sono state segnalate solo in via aneddotica (2176, 2177) In uno studio è stata riportata corioretinopatia sierosa in 4 pazienti, apparentemente dovuta all'uso di steroidi nasali (2178).

8.2.4.3.5 Gravidanza

Non ci sono studi documentati sugli effetti collaterali dei comuni steroidi topici nasali in gravidanza. Tuttavia, sembra che BDP e BUD siano abbastanza sicuri (2179) e vengono infatti utilizzati nelle donne gravide con asma. La scelta del farmaco da utilizzare deve essere basata non solo sulla sicurezza per il feto, ma anche sull'efficacia clinica nella madre.

8.2.4.4 Farmaci usati nella pratica clinica

8.2.4.4.1 Beclometasone dipropionato (BDP)

● BDP è stato il primo farmaco ad essere usato per il trattamento della rinite allergica (2090)

● E' disponibile come aerosol pressurizzato e spray acquoso

● La dose iniziale consigliata è di 200 µg/die per gli adulti e di 100 µg/die per i bambini.

Gli studi controllati hanno dimostrato che BDP è efficace nel trattamento della rinite allergica stagionale e perenne (2090, 2130, 2144, 2180-2184) e della rinite non allergica (2185, 2186)

● E' efficace anche in età pediatrica (2187, 2188)

● BDP risulta efficace quanto FLU nella rinite allergica stagionale e perenne (2184, 2189-2192) e più efficace del cromoglicato (1284, 2193), della terfenadina (2194, 2195) e dell'astemizolo tranne che per i sintomi oculari (2137, 2196, 2197). E' stato anche dimostrato che l'aggiunta di loratadina

al BDP intranasale ne accresce l'efficacia nella rinite allergica stagionale grave (2198)

● BDP non ha sicuramente effetti misurabili sull'asse surrenale fino al dosaggio di 336 µg/die (2157), e induce solo una riduzione del cortisolo urinario alla dose di 800 µg/die (2199).

● E' stato osservato un effetto sulla crescita in un solo studio (2175). In detto studio, la terapia standard con BDP intranasale per un anno, riduceva la velocità di crescita di 1 cm in bambini di 6-9 anni.

● Non sono stati segnalati altri effetti collaterali sistemici

8.2.4.4.2 Budesonide (BUD)

● BUD è disponibile come spray pressurizzato, spray acquoso o polvere secca (2132)

● La dose iniziale consigliata è di 64-256 µg/die per l'adulto e di 64-128µg/die per il bambino al di sopra dei 6 anni

● Gli studi controllati hanno dimostrato che è efficace nel trattamento della rinite allergica stagionale e perenne (2146, 2148, 2209-2214) e della rinite non allergica (2148, 2212-2214).

● E' efficace anche in età pediatrica per la rinite stagionale e perenne (2210, 2215-2218)

● E' stato dimostrato un effetto profilattico, se somministrata prima dell'inizio della stagione pollinica (2219)

● BUD è efficace anche nei pazienti con poliposi nasale, riducendo globalmente i sintomi (2220, 2222), l'ostruzione (2221) e l'anosmia (2222).

● Negli studi controllati, BUD risulta più efficace di BDP nella rinite perenne (2223) e altrettanto efficace di FP e MF (2151, 2224, 2135). In uno studio, BUD ha mostrato un'insorgenza di azione più rapida che FP (2225) ed è risultata più efficace di azelastina topica (2071) e antistaminici orali (2226)

● Non ha effetti misurabili sull'asse surrenale alla dose di 200 µg/die (2170, 2171), Ma è stata osservata una riduzione del cortisolo libero urinario (2199)

● Non sono stati mai descritti effetti sulla crescita, né altri effetti sistemici e la sicurezza lungo termine sembra ben comprovata (2227).

8.2.4.4.3 Flunisolide (FLU)

● La dose raccomandata di FLU è di 200µg/die nell'adulto

● Gli studi controllati hanno dimostrato la sua efficacia nella rinite allergica stagionale e perenne (2184, 2228-22230) e nella rinite non allergica (2184, 2231-2233).

● L'efficacia è comprovata anche nei bambini al di sopra dei 4 anni (2234, 2235)

● Negli studi comparativi, FLU è risultata efficace quanto BDP (1284, 2189, 2191, 2192), BUD (2236) e più efficace di terfenadina (2237, 2238) e cromoglicato (1284, 2235).

● Non sono stati segnalati effetti sistemici, né sull'asse surrenale né sulla crescita

- Gli eccipienti polietilen-glicole e polipropilenglicole possono causare irritazione locale transitoria.

8.2.4.4.4 Triamcinolone acetone (TA)

- E' disponibile come aerosol o come spray acquoso alla dose consigliata di 220 µg/die
- Gli studi controllati hanno dimostrato la sua efficacia nella rinite allergica stagionale e perenne (2160, 2239-2246) negli adulti
- E' efficace anche nei bambini, entro il primo giorno di trattamento (2247, 2248)
- Negli studi comparativi, TA (220 µg/die) è risultato efficace quanto BDP (84-168 µg b.i.d.), FP (200 µg/die) e FLU (100 µg b.i.d.) (2136). In somministrazione aerosolica (220 µg/die) è risultato più efficace di loratadina, clemastina ed astemizolo (2250-2252).
- Non ha effetti misurabili sull'asse surrenale alle dosi terapeutiche, nei bambini e negli adulti (2158-2160, 2170, 2171).
- Non sono stati segnalati effetti collaterali significativi in trattamenti di almeno 12 mesi (2253, 2254)

8.2.4.4.5 Fluticasone propionato (FP)

- E' disponibile come spray nasale acquoso da somministrare alla dose iniziale di 200µg/die nell'adulto e 100µg/die nel bambino (2166)
- Gli studi controllati hanno dimostrato la sua efficacia nella rinite allergica stagionale e perenne (2109, 2116, 2120, 2145, 2255-2261)
- E' efficace nei bambini con rinite allergica stagionale al di sopra dei 4 anni (2169, 2262, 2263)
- E' efficace nei bambini al di sopra di 5 anni con rinite perenne (2264, 2265)
- I risultati nella rinite non allergica non infettiva dell'adulto sono positivi in uno studio (2258) e negativi in un altro (89).
- Negli studi comparativi, FP è risultato efficace quanto BDP (2261-2266), BU (2151, 2224), MF (2134, 2135, 2267) e TA (2249). E' efficace anche nella poliposi nasale (1365, 1367, 2269). FP somministrato in singola dose è più efficace di terfenadina (2138, 2269, 2270), loratadina (2271-2273) e levocabastina topica (2072, 2073) nel trattamento della rinite allergica stagionale. FP è più efficace del cromoglicato nella prevenzione della rinite stagionale (2141)
- FP non ha effetti misurabili sull'asse surrenale alla dose di 200 µg/die nel bambino e nell'adulto (2168, 2169, 2092).
- FP risulta essere sicuro almeno alla distanza di un anno nella rinite perenne (2145, 2274). Dopo un anno di trattamento, FP riduce il numero di cellule infiammatorie (2167), con effetto a lungo termine probabilmente vascolare (2128)
- Il trattamento con FP nasale riduce in parte l'incremento di reattività bronchiale durante la stagione pollinica (2275).

8.2.4.4.6 Mometasone furoato (MF)

- E' disponibile come spray acquoso; la dose iniziale suggerita è di 200µg/die per gli adulti e bambini sopra i 12 anni. E' approvato per i bambini dai 3 anni in su alla dose di 100 µg/die (2134, 2135)
- Gli studi controllati ne hanno mostrato l'efficacia nella rinite stagionale e perenne negli adulti (2150, 2267, 2276, 2277) e nei bambini (2278)
- Non ci sono al momento studi comparativi al riguardo, ma uno studio ha evidenziato una rapida insorgenza di azione (2143)
- Negli studi comparativi di efficacia, MF è risultato efficace quanto BDP (2147), FP (2267) e BUD (2135), nonché più efficace di loratadina nella rinite allergica stagionale (2134)
- Alla dose di 200 µg/die, non ha effetti sull'asse surrenale (2135, 2171)
- In uno studio di 1 anno nei bambini, MF alla dose di 100 µg/die non sono stati evidenziati effetti sulla crescita o sull'asse surrenale (2279)
- Non sono stati evidenziati effetti sulla mucosa nasale a seguito di trattamenti prolungati con MF (2280)

8.2.4.4.7 Altre molecole

La ciclesonide, nuova molecola di sintesi è stata dimostrata efficace nella rinite allergica (2281)

8.2.4.5. Il futuro degli steroidi topici nasali

Le nuove molecole, sono state create al fine di ottenere il massimo effetto antinfiammatorio locale e la minima biodisponibilità sistemica, ma fino ad oggi non è stato possibile eliminare completamente gli effetti metabolici, mantenendo intatte le proprietà antinfiammatorie.

Anche se gli effetti sistemici e metabolici degli steroidi inalatori nasali non hanno rilevanza clinica negli adulti con sola rinite, i bambini e gli adulti che usano steroidi i nasali e inalatori, dovrebbero essere mantenuti alle minime dosi efficaci.

8.2.4.6 Suggerimenti

Una recente meta-analisi ha mostrato che gli steroidi nasali topici sono più efficaci degli antistaminici orali nel controllo dei sintomi nasali. La superiorità degli steroidi è particolarmente spiccata per l'ostruzione nasale (1738). Tuttavia, nella pratica corrente debbono essere tenuti in considerazione i possibili effetti collaterali, la compliance e le preferenze del paziente.

Poiché i corticosteroidi nasali sono più marcatamente efficaci nella rinite moderata-severa ed agiscono sui fenomeni infiammatori, il loro rapporto rischio/beneficio deve essere tenuto in considerazione per la prescrizione. Generalmente, i pazienti con rinite allergica persistente con importante ostruzione hanno maggior beneficio dagli steroidi nasali. Quando invece i sintomi sono lievi o intermittenti, gli antistaminici orali sono una buona prima scelta. La preferenza tra antistaminici orali e steroidi nasali deve sempre essere valutata

caso per caso in base a severità, tipo e durata dei sintomi.

In conclusione, gli steroidi topici nasali sono un trattamento di prima scelta estremamente efficace nella rinite allergica con sintomi moderati-severi e/o persistenti. Solitamente sono meno efficaci nella rinite non allergica, ma può essere utile fare un tentativo.

8.2.5 Corticosteroidi Sistemici

8.2.5.1 Razionale

Nella pratica clinica vengono talvolta prescritti corticosteroidi orali o intramuscolari in preparazione depot, ma non ci sono molti dati sperimentali a favore di tale pratica. Soprattutto non ci sono studi comparativi sulle dosi ottimali, sulle vie di somministrazione e sulla relazione dose-risposta. Alcuni schemi terapeutici sono abbastanza standardizzati e accettati, come il prednisolone orale (20-40 mg/die) o il metilprednisolone depot (40-80 mg/iniezione) (2282).

8.2.5.2 Efficacia e sicurezza

Gli steroidi sistemici agiscono su un ampio spettro dei fenomeni infiammatori e sono molto efficaci sui sintomi di rinite, specialmente l'ostruzione (2283, 2284). Non ci sono dati controllati sull'efficacia e sulla sicurezza degli steroidi sistemici nella rinite allergica. L'unico studio comparativo è favorevole all'iniezione di steroidi depot rispetto agli steroidi orali (2285). Tuttavia ci sono anche argomenti a favore della somministrazione orale (2284): la somministrazione orale è più economica ed il dosaggio può essere adattato in base alle esigenze cliniche. Inoltre, l'iniezione di 80 mg di metilprednisolone corrisponde alla somministrazione di 100 mg di prednisolone e che il rilascio costante può interferire con l'asse ipofisi-surrene più che non la somministrazione di singole dosi orali mattutine per tre settimane. La somministrazione di steroidi depot può anche causare atrofia locale dei tessuti.

L'iniezione di steroidi nei turbinati edematosi e nei polipi deve essere assolutamente evitata per il rischio di effetti collaterali gravi (cecità).

Poiché il rischio di effetti collaterali dipende soprattutto dalla durata del trattamento, gli steroidi sistemici dovrebbero essere prescritti solo in selezionati casi e per brevi periodi.

8.2.5.3. Controindicazioni

Le controindicazioni all'uso degli steroidi sistemici sono: glaucoma, herpes, cheratite, diabete mellito, osteoporosi, disturbi del tono dell'umore, ipertensione grave, tubercolosi ed altre infezioni croniche.

8.2.5.4 Suggerimenti

I corticosteroidi sistemici non sono mai la prima scelta nel trattamento della rinite allergica. Possono essere utilizzati come ultima scelta, quando nessuno

degli altri trattamenti è risultato efficace. La somministrazione orale ha il vantaggio, rispetto all'iniezione di preparati depot, che il dosaggio può essere modificato. Gli steroidi sistemici raggiungono tutti i tessuti, e pertanto possono essere di una certa utilità come trattamento iniziale nella rinite allergica grave e nella poliposi.

Non dovrebbero mai essere utilizzati nelle donne gravide, nei bambini e nei pazienti con manifeste controindicazioni.

8.2.6 Cromoni

8.2.6.1 Razionale

I cromoni utilizzati nel trattamento delle allergie sono il disodio cromoglicato (DSCG) ed il sodio nedocromile (SN). Il loro meccanismo di azione non è tuttora ben chiaro (2286):

- La loro azione è sicuramente collegata alla stabilità della parete cellulare dei mastociti (2287, 2288) e/o agli eventi intracellulari che fanno seguito al legame dell'allergene con le IgE (2289)
- Il DSCG inibisce l'attività dei mastociti connettivali (2290), tuttavia esso non ha effetto sulla degranolazione dei basofili (2291)
- Tra i meccanismi suggeriti per l'azione del DSCG vi sono: blocco dei canali del Cl⁻, inibizione delle fosfodiesterasi, blocco della fosforilazione ossidativa (2292-2294)
- DSCG inibisce la sintesi di IgE indotta da IL-4 (2295)
- Il SN in vitro inibisce l'attivazione di neutrofili, eosinofili, monociti e mastociti (2296-2301)
- E' stato ipotizzato anche un effetto anestetico locale che agisce sui meccanismi neurosensoriali (2302).

Gli studi con il challenge nasale in vivo suggeriscono un'inibizione dei mastociti nasali da parte del SN (2303). DSCG riduce il numero di eosinofili nello striscio nasale di pazienti con rinite allergica stagionale (2304). DSCG e SN non sono assorbiti attraverso la mucosa e la frazione deglutita è scarsamente assorbita attraverso la mucosa gastrointestinale.

8.2.6.2 Efficacia e sicurezza

8.2.6.2.1 Somministrazione nasale

- Il DSCG (4 volte al dì) è risultato efficace nel trattamento della rinite allergica stagionale in alcuni studi (1284, 2305-2311), ma non tutti (2312, 2313)
- Anche nella rinite perenne, DSCG è risultato efficace in alcuni studi (2314-2317) e non efficace in altri (2318)
- E' più efficace su rinorrea e prurito che sull'ostruzione (2304)
- Non è efficace nella rinite non allergica, non infettiva (88)
- Un solo studio (non controllato) ha descritto efficacia equivalente per DSCG e terfenadina (2034), ma la maggior parte dei trials ha confermato che DSCG funziona meno bene degli antistaminici topici e orali e degli steroidi nasali (1284, 2061, 2064, 2141, 2142, 2235, 21315)

- Il SN somministrato 2 volte al dì è più efficace del placebo nel trattamento della rinite allergica stagionale (1396, 2319-2322)

- L'efficacia è stata dimostrata anche nei bambini (2323)

- L'associazione di SN e terfenadina è più efficace che l'antistaminico da solo (2324)

- L'effetto del SN è rapido (2321)

- Sia DSCG sia SN sono sicuri e praticamente privi di effetti collaterali.

8.2.6.2.2 Somministrazione congiuntivale

DSCG e SN sono entrambi disponibili sotto forma di collirio

- il DSCG è risultato efficace in molti studi (2325-2330), ma non in tutti (2331)

- il DSCG è solitamente meno efficace degli antistaminici topici oculari (2079, 2081, 2085, 2332)

- il DSCG può essere somministrato in unica dose giornaliera (2333) e tale schema è particolarmente accettato dai pazienti con sintomi lievi

- L'efficacia nella cheratocongiuntivite primaverile è scarsa (2334)

- DSCG deve essere somministrato 4 volte al dì per mantenere l'efficacia e la somministrazione continuativa è più efficace di quella al bisogno (2335)

- SN è risultato sicuro ed efficace nella congiuntivite stagionale allergica (2336-2341) e nella cheratocongiuntivite primaverile (2342-2344)

- NS è efficace anche nella congiuntivite stagionale allergica del bambino (2345)

- Non ci sono studio comparativi con altri farmaci, ma un solo studio con challenge nasale verso levocabastina (2346)

- Entrambi i farmaci DSCG e NS sono sicuri

8.2.6.3 Suggerimenti

- In uno studio controllato, il DSCG somministrato 4 volte al giorno è risultato efficace nella rinite e congiuntivite allergica, ma meno efficace degli antistaminici o steroidi topici

- Il SN parimenti è efficace nella rinite e nella congiuntivite ed ha il vantaggio di poter essere somministrato due volte al giorno

- Negli adulti, i cromoni non sono una scelta terapeutica principale per la rinite, anche se mantengono un certo valore per il trattamento della congiuntivite

- DSCG e NS sono raccomandati in gravidanza sulla base dell'ottimo profilo di sicurezza.

8.2.6.4. Acido N-Acetil Aspartil Glutamico (NAAGA)

L'acido spaglumico, un inibitore della C3 convertasi è stato dimostrato in grado di ridurre il reclutamento di cellule infiammatorie ed il rilascio di mediatori durante la fase tardiva (2347). In uno studio controllato, NAAGA è risultato efficace nella rinite allergica stagionale (2348). E' lievemente più efficace del DSCG ma meno ben tollerato. Ha un qualche effetto sull'ostruzione nasale (2349).

8.2.7 Decongestionanti

8.2.7.1 Meccanismo di azione e razionale

I decongestionanti o vasocostrittori agiscono sui recettori α -adrenergici (2350). Sono disponibili farmaci per somministrazione sia nasale che orale:

- agonisti α 1-drenergici come la fenilefrina (2351, 2352)

- agonisti α 2-adrenergici, come oximetazolina, xilometazolina e nafazolina (2351, 2353-2357)

- rilascianti noradrenalina, come efedrina, pseudoefedrina, anfetamina (2358)

- inibitori del reuptake della noradrenalina, come cocaina, antidepressivi triciclici e fenilpropanolamina (2359)

8.2.7.2. Efficacia

8.2.7.2.1 Decongestionanti per via nasale

- Nel breve periodo sono molto efficaci, soprattutto sull'ostruzione nasale sia nella rinite allergica che non allergica (2351, 2352)

- Hanno scarso effetto sugli starnuti, prurito e rinorrea

- Possono venire impiegati a scopo profilattico prima dei viaggi in aereo e per migliorare la pervietà nasale prima di somministrare altri farmaci

- La vasocostrizione nasale dopo somministrazione topica si ha in circa 10 minuti, indipendentemente dal farmaco utilizzato e l'effetto, con l'epinefrina, dura circa 1 ora.

- La lunga durata di azione (8-12 ore) di oximetazolina e xilometazolina può essere spiegata dalla ridotta clearance mucosale del farmaco in seguito alla vasocostrizione (2354)

8.2.7.2.2 Decongestionanti per via orale

- I vasocostrittori per os efedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina e pseudoefedrina sono quelli usati più comunemente (2360-2362)

- Possono essere usati sia a breve sia a lungo termine, anche se di solito si sfrutta la loro rapida insorgenza di azione

- Hanno effetto sull'ostruzione nasale inferiore ai decongestionanti topici, ma non causano congestione di rimbalzo

- Non agiscono sugli altri sintomi di rinite

- L'azione dei decongestionanti somministrati per os insorge entro i 30 minuti e dura fino a 6 ore. Con le preparazioni a lento rilascio l'effetto dura fino alle 8-24 ore

- La fenilefrina è probabilmente il meno efficace dei decongestionanti per somministrazione orale, a causa dell'estensivo metabolismo di primo passaggio (2363)

- I decongestionanti orali si usano nel trattamento della rinite allergica (2364) e delle infezioni virali (2365-2367).

8.2.7.3 Sicurezza

8.2.7.3.1 Effetti nasali

- Sono stati descritti bruciore, secchezza delle mucose, ulcerazioni e, raramente, perforazione del setto

- Gli studi mostrano che brevi trattamenti con decongestionanti nasali non comportano alterazioni tessutali o funzionali. Quando vengono usati per periodi più brevi di 10 giorni, la vasocongestione di rimbalzo si verifica molto di rado.

- Un uso prolungato (più di 10 giorni) può provocare tachifilassi, ostruzione di rimbalzo e rinite medicamentosa (2368, 2369). Con i vasocostrittori più nuovi (oximetazolina, xilometazolina) il rischio di rinite medicamentosa è ridotto (2370). Tuttavia, gli studi più recenti confermano che l'abuso di tali farmaci conduce frequentemente a congestione di rimbalzo e alterazioni istologiche della mucosa (66, 67). Il trattamento della rinite medicamentosa è ancora oggetto di controversie e non ci sono studi controllati in proposito. Il FP sembra essere molto efficace in tempi brevi (2371). Il trattamento della rinite medicamentosa si basa comunque sulla sospensione dei vasocostrittori e sui corticosteroidi topici.

- Il cloruro di benzalconio, usato come conservante, può produrre irritazione nasale.

8.2.7.3.2 Effetti collaterali sistemici

- Gli effetti sistemici non sono rari e comprendono: cefalea, irritabilità, tremore ed insonnia

- Possono insorgere tachicardia (2372), specialmente nei soggetti suscettibili e nelle gravide (2373) o ipertensione (2374, 2375). Meno comuni sono le allucinazioni (2376).

- Gli effetti sistemici sono dose-dipendenti. Occorre attenzione nel somministrare questi farmaci a pazienti con ipertensione o cardiopatia ischemica.

- Sono a rischio di effetti collaterali anche i pazienti anziani, con ipertiroidismo, glaucoma e ritenzione urinaria da ipertrofia prostatica

- Devono essere usati con cautela nelle gravide, per il rischio di assorbimento fetale tramite la circolazione placentare.

8.2.7.4 Suggerimenti

In generale, per il rischio di rinite medicamentosa, la somministrazione di decongestionanti topici non dovrebbe superare i 10 giorni (2377).

Brevi trattamenti con decongestionanti possono essere di beneficio per attenuare rapidamente l'ostruzione nasale e somministrare altri farmaci topici

I decongestionanti devono essere utilizzati con prudenza nei bambini piccoli a causa del basso indice terapeutico

Si suggerisce di non prescrivere pseudoefedrina a pazienti oltre i 60 anni ed alle gravide (2378) ed in generale ai pazienti con: ipertensione, cardiopatia, ipertiroidismo, ipertrofia prostatica, disturbi

psichiatrici maggiori, glaucoma ed a quelli in trattamento cronico con β -bloccanti o inibitori delle MAO.

8.2.7.5 Associazione di antistaminici e decongestionanti

In alcuni paesi sono disponibili combinazioni di antistaminici e decongestionanti. Il rationale di queste preparazioni è di migliorare l'ostruzione nasale che di solito è poco modificata dagli antistaminici.

La farmacocinetica delle due sostanze è però differente; quindi tali preparazioni devono essere somministrate in due volte. La somministrazione col cibo altera ulteriormente la farmacocinetica (2379)

L'associazione ovviamente somma gli effetti collaterali dei due farmaci.

Sono in commercio associazioni dei principali antistaminici con pseudoefedrina: clemastina (2380), acrivastina (2381, 2382), cetirizina (2383, 2384) fexofenadina (2385), loratadina (2386-2391), terfenadina (2392). Solo pochi studi hanno documentato l'efficacia superiore dell'associazione rispetto all'antistaminico da solo.

Esiste uno studio in cui la combinazione di antistaminico e vasocostrittore ha efficacia dimostrabile sui sintomi asmatici (2393).

Sono disponibili alcuni prodotti di associazione da banco (2394), che non dovrebbero tuttavia essere usati, perché la sedazione dell'antistaminico non è controbilanciata dall'agonista adrenergico e l'azione di quest'ultimo è troppo breve.

8.2.8 Anticolinergici topici

8.2.8.1 Meccanismo di azione

Le fibre parasimpatiche hanno origine nel nucleo salivare superiore e afferiscono al ganglio sfenopalatino, prima di distribuirsi alle ghiandole nasali ed ai vasi sanguigni (2395, 2396). L'attivazione parasimpatica provoca secrezione acquosa, mediata dal neurotrasmettitore acetilcolina, ed una vasodilatazione perighiandolare. I recettori muscarinici delle ghiandole mucose e possono essere bloccate dall'anticolinergico ipratropio bromuro (2397, 2398), disponibile in molti paesi come spray nasale. La dose giornaliera consigliata varia tra i 120 ed i 320 μ g, distribuiti in 3-6 somministrazioni (2399, 2400).

8.2.8.2 Efficacia

- L'atropina topica è in grado di ridurre significativamente la rinorea (2401)

- L'ipratropio bromuro, un derivato quaternario della noratropina, è poco assorbito dalla mucosa nasale perché poco liposolubile (2398) e può essere utilizzato come spray acquoso (2042, 2043)

- Gli studi controllati dimostrano che ipratropio è in grado di controllare molto bene la rinorea, ma

ha poco effetto sugli starnuti e sull'ostruzione nella rinite allergica e vasomotoria (2400, 2402-2410).

- È efficace nel raffreddore comune, nella rinite gustativa (2411) e nelle persone anziane (2412)
- Una dose singola di 42 µg per narice riduce la rinorrea per almeno tre ore: la dose di 168 µg raddoppia l'efficacia e la durata (2048, 2143)
- L'insorgenza di azione è rapida (15-30 minuti) ma la massima efficacia si ha nel giro di ore.
- Non si sviluppa tachifilassi (2414)
- E' stata anche studiata l'associazione di farmaci. L'associazione di ipratropio e terfenadina è più efficace della terfenadina da sola nel controllo della rinorrea (2415). L'associazione di ipratropio e BDP è più efficace dei singoli farmaci (2416)

8.2.8.3 Sicurezza

Gli effetti collaterali topici, dovuti all'azione anticolinergica sono inconsueti e dose-dipendenti. I più frequenti sono secchezza della mucosa, bruciore e d irritazione (2399, 2407, 2414), seguiti da secchezza delle fauci e cefalea (2399, 2407, 2414). Non ci sono effetti a lungo termine sull'istologia nasale, funzione e battito ciliare.

La biodisponibilità di ipratropio bromuro è circa 10% e quindi gli effetti sistemici sono rari (2399, 2407, 2417), ma possono verificarsi con dosi superiori ai 400 µg/die (2417)

8.2.8.4 Suggerimenti

Gli studi nella rinite perenne hanno mostrato che l'ipratropio riduce solo la rinorrea.

Non ci sono dati disponibili nella rinite stagionale. Siccome nella rinite perenne, il sintomo più importante è l'ostruzione, la preferenza dovrebbe andare ad altri farmaci di efficacia comprovata su tutti i sintomi.

L'ipratropio da solo può essere preso in considerazione nei pazienti il cui sintomo predominante è la rinorrea; lo stesso vale per la combinazione di ipratropio e altri farmaci o quando la rinorrea non risponde ad altri trattamenti.

Può essere considerato prima scelta nei pazienti con rinite da freddo

Nella rinorrea isolata dell'anziano, ipratropio bromuro può essere preso in considerazione come prima scelta.

8.2.9 Antileucotrienici

I Cys-LT sono importanti mediatori della reazione allergica nasale e la loro somministrazione nasale induce ostruzione. Pertanto, l'antagonismo nei confronti dei recettori dei Cys-L può essere importante nel trattamento della rinite, da soli od in combinazione con gli antistaminici (2418) che sono poco efficaci nell'ostruzione

Lo zileuton, un inibitore della 5-LO è in grado di ridurre l'ostruzione nasale (2419). L'efficacia di singole dosi dell'antagonista dei Cys-LT zafirlukast è stata studiata nella rinite stagionale acuta durante esposizione naturale (2040): gli effetti

maggiori sono stati osservati sulla congestione nasale, mentre meno spiccati sulla rinorrea e gli starnuti. In un altro studio controllato su 33 pazienti sono stati messi a confronto zafirlukast (20 mg b.i.d.), BDP 200 µg b.i.d. e placebo (2421). Il trattamento con zafirlukast risultava equivalente al placebo, mentre il gruppo trattato con BDP aveva un notevole miglioramento dei sintomi, inoltre zafirlukast, a differenza di BDP, non modificava il numero di eosinofili nasali. Anche se ottenuti su un piccolo campione, tali dati non supportano l'uso di zafirlukast come monoterapia nella rinite allergica stagionale.

L'associazione di montelukast e loratadina è però risultata più efficace dei due farmaci presi singolarmente (2422).

Si ritiene che gli antileucotrienici abbiano un ruolo importante nel trattamento della rinite/asma indotte da aspirina, ma le evidenze sperimentali sono ancora preliminari. Nell'unico studio pubblicato, zileuton è risultato significativamente efficace in pazienti con malattia respiratoria indotta da aspirina (2423).

8.2.10 Altri farmaci antiallergici

In Giappone e nell'Estremo Oriente vengono utilizzati farmaci antiallergici come il penirolast. Questi farmaci hanno effetto sul rilascio dei mediatori in vitro, ma la loro efficacia non è stata studiata in vivo in trials controllati. Un solo studio pilota su un piccolo campione ha dimostrato l'efficacia di pemirolast nella rinite allergica stagionale (2424)

8.2.11 Trattamenti di efficacia non dimostrata

Il ricorso alla medicina alternativa per il trattamento dell'asma negli adulti e nei bambini è comune e sta aumentando (2425). E' urgente la necessità di studi clinici su larghi campioni sull'efficacia delle terapie alternative nelle allergopatie e nella rinite. Al momento mancano dati clinici affidabili (2426).

8.2.11.1 Omeopatia

La preparazione dei farmaci omeopatici si basa sul principio del "potenziamento" e delle diluizioni estreme. In uno studio controllato contro placebo su 164 pazienti è stata testata l'efficacia di una preparazione omeopatica di Galphimia diluita 10-6 volte nella pollinosi. Non è stata dimostrata alcuna differenza significativa tra trattati e placebo (2427). In un altro studio controllato senza placebo la somministrazione intranasale di Luffa operculata e Galphimia glauca è risultata altrettanto efficace del DSCG (2428).

In altri due studi (2429, 2430), diluizioni omeopatiche di acari o graminacee sono risultate efficaci, tuttavia, la metodologia di questi studi non è rigorosa e lascia aperti molti dubbi.

8.2.11.2 Agopuntura

L'agopuntura è stata proposta in alcuni lavori (2431-2434), ma è stato effettuato un solo studio controllato, che non ha osservato alcun effetto (2435).

8.2.11.3 Chiropratica

La chiropratica viene usata in alcuni paesi per il trattamento della rinosinusite, ma non ci sono studi disponibili in Medline.

8.2.11.4 Medicina tradizionale e fitoterapia

L'uso della fitoterapia, di origine cinese, è estremamente diffuso e sta aumentando (2437). Molte delle piante usate in fitoterapia hanno proprietà farmacologiche e di conseguenza anche effetti collaterali (2438-2440). La medicina tradizionale cinese è comunque largamente utilizzata nel trattamento della rinite allergica e non allergica. Gli studi disponibili in Medline non sono controllati e randomizzati. Una preparazione cinese (Mao-bushi-saishin-to) è stata studiata in un trial controllato senza placebo ed è stata dimostrata efficace nella rinite allergica da cedro giapponese (2441).

Anche la medicina ayurvedica (2442-2444) viene usata nel trattamento della rinite e dell'asma, ma non ci sono studi clinici controllati disponibili in Medline.

8.2.11.5 Altre terapie alternative

Sono disponibili numerose terapie alternative tra cui ricordiamo: balneoterapia, terapia di Kneipp, terapia microbionica, dietoterapia, ossigenoterapia, uroterapia, terapia di Bach, terapia ortomolecolare, medicina ambientale, antroposofia, terapia neurale, elettroagopuntura secondo Voll, reflessoterapia nasale, massaggio, drenaggio linfatico, aromaterapia, biorisonanza, kinesiologia e candele hopi (2445). Nessuna di queste è stata sperimentata in studi clinici ed alcune possono anche avere effetti collaterali significativi.

E' stato variamente sostenuto che la cosiddetta biorisonanza può migliorare i sintomi delle malattie allergiche. Tuttavia, uno studio controllato in doppio cieco, in bambini ricoverati per dermatite atopica non ha dimostrato alcuna efficacia del trattamento (2446). Non ci sono studi controllati nella rinite.

8.2.11.6 Yoga

La ginnastica yoga può migliorare la tecnica di respirazione, ma non è mai stata dimostrata la sua efficacia nell'asma (2447). Non ci sono studi nella rinite.

8.2.11.7 Raccomandazioni

Nessuno dei rimedi della medicina alternativa ha al momento dimostrazioni scientifiche di efficacia. I pazienti dovrebbero essere avvertiti del fatto che tali pratiche, oltre ad essere costose, non sono scientificamente validate (2448). Sono necessari studi scientifici controllati e

rigorosi, che per il momento non sono stati ancora condotti.

8.2.12. Antibiotici

Nella rinite non complicata da infezioni accertate, non è necessario alcun trattamento antibiotico.

8.2.13 Lavaggi nasali

Il lavaggio nasale con soluzione debolmente alcalina o soluzione fisiologica sterile può avere una certa efficacia nel trattamento della rinite (2449).

8.2.14 Trattamento chirurgico

Il trattamento chirurgico non può guarire la rinite allergica, ma può essere di utilità nell'alleviare i sintomi di alcune patologie come l'ipertrofia dei turbinati o la deviazione del setto o alcune patologie dei seni paranasali. Nei pazienti con rinite allergica o non allergica persistente, che dura da molti anni, si può sviluppare un'ipertrofia del turbinato inferiore che provoca ostruzione nasale intrattabile. In questi casi, la riduzione chirurgica del volume e della superficie mucosa del turbinato ipertrofico è sicuramente di beneficio (2450).

La chirurgia endoscopica e le tecniche poco invasive, come la chirurgia laser (2451) hanno sostituito quasi dovunque le tecniche tradizionali. La nurotomia vidiana non è indicata per la rinite allergica, dati i numerosi effetti collaterali (2452) e la disponibilità di trattamenti farmacologici efficaci (954). Il ricorso alla chirurgia nasale e sinusale deve essere giustificato dall'inefficacia dei trattamenti medici e dalla valutazione della rilevanza anatomico del disturbo. Sono indicazioni alla chirurgia:

- ipertrofia del turbinato inferiore refrattaria al trattamento medico
- deviazione del setto di rilevanza funzionale
- alterazioni della piramide nasale di importanza estetica o funzionale
- sinusite cronica secondaria o indipendente dalla rinite (2453, 2454)
- poliposi nasale unilaterale (polipo coanale, polipo solitario, sinusite fungina) o poliposi bilaterale resistente alla terapia (1361, 2455)
- infezioni fungine dei seni (micetoma invasivo) o altre patologie non correlate all'allergia (fistola liquorale, papilloma, tumori benigni e maligni, granulomatosi di Wegener)

8.2.15 Intolleranza all'aspirina

8.2.15.1 Evitamento del farmaco responsabile

A scopo preventivo, tutti i pazienti con rinite/asma da aspirina dovrebbero essere istruiti ad evitare i farmaci non steroidei antinfiammatori che inibiscono la COX (938, 2456, 2457) (**tabella 6**). L'educazione sia del medico sia del paziente è quindi di importanza fondamentale. Al paziente dovrebbe essere fornita una lista (nome comune e

commerciale) di farmaci da evitare. Se necessario, può essere somministrato paracetamolo, a dosi non superiori ai 1000 mg (2458). Possono anche essere somministrati benzidamina, (2459), azapropazone (2460) e destropropossifene .

L'uso della nimesulide, un inibitore della COX2, sembra essere abbastanza sicuro (2461). Il FP è estremamente efficace in queste forme di rinite (2462)

8.2.15.2 Induzione della tolleranza

Nei pazienti con intolleranza all'aspirina con asma o rinite può essere indotta una desensibilizzazione. Vengono somministrate piccole dosi incrementali per bocca di aspirina in 2-3 giorni, fino al raggiungimento della dose totale di 450-600 mg. L'aspirina viene poi somministrata giornalmente alla dose di 80- 325 mg per mantenere la desensibilizzazione. Dopo ogni dose di aspirina si ha un periodo refrattario in cui la somministrazione di NSAIDS non causa alcun sintomo. Tuttavia, sospendere il trattamento di mantenimento per periodi più lunghi di 5 giorni può essere pericoloso per i pazienti, in quanto la nuova assunzione di farmaci può evocare sintomi gravi, come prima della desensibilizzazione. Tutto ciò è importante per i pazienti con intolleranza all'aspirina e che abbiano malattie degenerative delle ossa e articolazioni o che necessitino di trattamento cronico con aspirina come antiaggregante (2464)

I benefici clinici della desensibilizzazione all'aspirina non sono dimostrati, Molti studi non hanno evidenziato un beneficio a lungo termine. Durante la desensibilizzazione, se la dose viene aumentata a 650 mg b.i.d. alcuni pazienti possono avere un peggioramento dei sintomi respiratori, specialmente quelli nasali (2463, 2464). Il candidato ideale per la desensibilizzazione è il paziente sensibile all'aspirina, appena operato per poliposi nasale. Infatti, è stato comprovato che al desensibilizzazione riduce l'incidenza di recidive.

Il meccanismo di azione della desensibilizzazione è poco chiaro. La desensibilizzazione può indurre una riduzione della responsività delle vie aeree ai LT, tramite una down-regolazione dei recettori. Infatti in caso di desensibilizzazione acuta, il livello urinario dei Cys-LT è invariato rispetto ai livelli basali. I pazienti mantenuti in desensibilizzazione rispondono comunque con un incremento dei LT urinari al challenge con aspirina anche se il picco di LT è ridotto.

8.3 IMMUNOTERAPIA ALLERGENE SPECIFICA: VACCINI TERAPEUTICI PER LE MALATTIE ALLERGICHE

8.3.1 Introduzione

L'immunoterapia specifica (ITS) è la somministrazione di quantità crescenti di allergene al paziente allergico al fine di ridurre i sintomi in seguito all'esposizione naturale all'allergene stesso. L'ITS fu introdotta nella pratica nel 1911 da Noon e Freeman (1301) per il trattamento della rinite pollinosa. L'evidenza sperimentale conferma che l'ITS per allergeni inalatori è efficace nella rinite e nell'asma.

Negli anni scorsi, sono state pubblicate diverse linee guida sull'ITS da parte di: OMS (2465, 2466), EAACI (2467-2469), International Consensus Report on Asthma (35), GINA (36), International Consensus Report on Rhinitis (1), BSACI (2470), AAAAI e ACAAI (2471). Questi documenti forniscono di volta in volta linee guida per un miglior uso dell'immunoterapia.

Tutti i vaccini, compresa l'ITS, sono utilizzati in medicina come modificatori della risposta biologica. Le conoscenze sui meccanismi fini della risposta immunitaria (Th1/Th2, citochine, chemochine, induzione di tolleranza) possono essere applicati ad una varietà di disturbi immunologici, compresi quelli allergici. Questo è particolarmente vero per malattie autoimmuni come il diabete mellito e la sclerosi multipla. I concetti di base che sostengono l'uso dell'ITS nelle malattie allergiche vengono oggi applicati anche ad altre malattie immunologiche. Pertanto, il recente position paper dell'OMS è intitolato "Vaccini terapeutici per le malattie allergiche" proprio ad indicare che gli estratti allergenici (vaccini) che modificano o downregolano la risposta allergica fanno parte di quella vasta categoria di terapie immunologiche (2466).

8.3.2 Strategia di trattamento

La strategia di trattamento della rinite allergica comprende sia la riduzione dei sintomi mediante l'uso di farmaci, sia il tentativo di interferire con la risposta immune che sta alla base dei sintomi. Il peso e l'importanza relativi delle due modalità non è noto, ma in teoria la combinazione delle due dovrebbe ottimizzare i risultati. L'allontanamento dell'allergene è la prima misura da applicare e, anche se non completamente efficace, può ridurre il ricorso ad altri trattamenti (1621). Il passo successivo è ovviamente la terapia farmacologica. Tuttavia, nei pazienti che devono ricorrere ai farmaci costantemente si dovrebbe prendere in considerazione anche l'ITS, specialmente nelle fasi precoci del disturbo e quando ci si può attendere un effetto preventivo sull'asma (2466, 2469, 2472). L'ITS può ridurre i

sintomi ed il ricorso a farmaci, migliorando di conseguenza la qualità della vita dei pazienti (2473).

Una buona parte dei pazienti rinitici ha infiammazione minima persistente anche a livello delle vie aeree inferiori (9). Tale infiammazione è sottodiagnosticata e quindi non trattata. L'ITS è l'unico trattamento in grado di modulare l'infiammazione allergica indipendentemente dall'organo considerato. L'allergia deve essere considerata un disturbo multiorgano e l'ITS deve quindi basarsi solo sull'allergene e non sull'organo che è sede dei sintomi (2466).

In alcuni pazienti l'effetto dei farmaci non è soddisfacente (2474) o gli effetti collaterali sono mal tollerati. L'ITS è stata dimostrata in grado di ridurre i sintomi ed il ricorso ai farmaci nei pazienti con rinocongiuntivite severa (2475). I vantaggi del trattamento combinato con allontanamento dell'allergene, farmaci ed ITS devono essere formalmente quantificati da ulteriori studi

8.3.3 Standardizzazione degli allergeni

La qualità del vaccino usato è critica, sia per la diagnostica, sia per il trattamento. Quando possibile, dovrebbero essere usati vaccini di potenza e stabilità note (2476). I vaccini più comunemente utilizzati nella pratica clinica sono attualmente standardizzati o stanno per essere standardizzati. Per alcuni estratti, specie quelli usati solo occasionalmente, la standardizzazione non sarebbe economica né facilmente attuabile. La misura quantitativa del contenuto in proteine allergeniche è oggi un obiettivo realistico e auspicabile (2466, 2477). Vengono utilizzate diverse unità di standardizzazione, tra cui ricordiamo:

- IU (international Unit)
- AU (Allergy Unit)
- BAU (Biologica Allergy Unit)
- BU (Biological Unit)
- IR (Index of reactivity)
- TU (Therapeutic Unit).

Nella farmacopea Europea, le preparazioni di estratti per ITS includono:

- vaccini non modificati
- vaccini modificati chimicamente (es. allergoidi preparati con formaldeide)
- vaccini in formulazioni a lento rilascio (vaccini depot)

I vaccini modificati e depot sono stati sviluppati per aumentare l'efficacia e ridurre i rischi di effetti collaterali.

I vaccini dovrebbero essere commercializzati solo se la potenza, la composizione e la stabilità sono note e documentate. Distinguiamo:

- vaccini da singola sorgente di materiale allergenico
- vaccini contenenti proteine cross-reagenti, come quelle di graminacee o betulacee

- miscele di allergeni non correlati, sempre che siano documentate la stabilità e l'efficacia (2478). Nel caso di miscele, devono essere indicati sull'etichetta le proporzioni relative e le quantità dei vari componenti.

8.3.4 Meccanismi di azione

- L'azione dell'ITS è specifica per l'allergene somministrato (2479). I meccanismi di azione sono complessi e possono essere differenti a seconda del tipo di allergene e della via di somministrazione (2480, 2481).

- I primi studi erano particolarmente attenti alle Ig circolanti (IgE, IgG1, IgG4) (2482, 2483) ed in particolare ai cosiddetti anticorpi bloccanti. Sembra tuttavia che il beneficio clinico sia dissociato dal livello di queste Ig (2485). Potrebbe anche essere che la capacità di legame delle sottoclassi Ig si modifichi in corso di ITS, ma non ci sono dati sperimentali in proposito.

- Gli studi più recenti suggeriscono che l'ITS modifichi la risposta cellulare T o per deviazione immune (aumento del Th1) o per energia clonale (riduzione dei Th2), o probabilmente con una combinazione dei due effetti (2486, 2489). L'IL-10 sembra giocare un ruolo di rilievo (2490)

- Sono stati osservati incrementi locali e sistemici delle cellule CD8+ (2491)

- L'ITS riduce il reclutamento e l'attivazione delle cellule infiammatorie (2492-2495)

- Il meccanismo fine dell'ITS non è completamente chiarito, ma sicuramente è un effetto di tipo sistemico, come testimoniato dalle modificazioni delle Ig sieriche (2496)

8.3.5 Efficacia clinica

8.3.1 ITS sottocutanea

Il dosaggio ottimale dell'ITS è ancora oggetto di controversie e opinioni contrastanti. L'ITS a basse dosi è inefficace (2497, 2498), mentre quella a dosi troppo elevate si associa ad una frequenza inaccettabilmente alta di reazioni indesiderate (2499). La dose ottimale di vaccino è definita quella che è clinicamente attiva nella maggior parte dei pazienti, senza causare effetti collaterali (2466, 2500). Si raccomanda che la dose ottimale sia espressa in unità biologiche o in contenuto di allergeni maggiori (2466). Dosi di 5-20 mcg di allergene maggiore sembrano essere quelle ottimali per la maggior parte dei vaccini (2466), ed i pazienti le tollerano senza importanti effetti collaterali. Tuttavia, in alcuni pazienti, può essere necessario ridurre la dose di mantenimento. Il rapporto rischio/beneficio deve essere attentamente considerato nel proseguimento di ogni ITS.

L'efficacia dell'ITS è stata dimostrata in studi controllati con placebo nella rinite allergica (e congiuntivite) provocata da :

- Betulla e pollini di betulacee (2495, 2501)
- Graminacee (2475, 2485, 2493, 2502-2514)

- Ambrosia (2479, 2499, 2515-2523)

- Parietaria (2524-2527)

- Altre specie polliniche (2528, 2529)

- Acari della polvere (2530-2535)

- Epitelio di gatto, almeno per quanto riguarda l'asma (2536-2541), ma non ci sono dati sulla rinite, anche se l'efficacia è ipotizzabile

- *Alternaria* (1609). Non ci sono studi controllati per il *Cladosporium*

- L'ITS con *Candida*, estratti batterici (2542) e altri allergeni non identificati è inefficace e non deve essere prescritta.

Il 43 studi controllati in doppio cieco contro placebo, l'efficacia media dell'ITS sui sintomi è risultata del 45%, superiore quindi a quella di molti farmaci (2543). Una meta-analisi recente del Cochrane Database ha confermato che l'ITS è efficace nell'asma (2544).

8.3.5.2 Immunoterapia locale nasale (LNIT)

L'efficacia della terapia intranasale ad alte dosi di allergene è stata confermata nella maggior parte degli studi controllati con placebo. Nella rinite (e rinocongiuntivite) l'efficacia è comprovata per:

- betulla (2545, 2546)

- graminacee (2547-2550)

- ambrosia (2551-2556)

- parietaria (2557-2560)

- acari della polvere (2561).

Le dosi basse non sono efficaci.

8.3.5.3 Immunoterapia sublinguale (SLIT)

L'efficacia della SLIT ad alte dosi (50-100 volte quelle usate nella sottocutanea) è stata confermata nella rinite da:

- betulla (2562)

- graminacee (2563-2566)

- parietaria (2560, 2567-2569)

- acari (2473, 2570-2572)

In uno studio, la SLIT è apparsa leggermente meno efficace della sottocutanea (2570), ma comunque significativamente attiva. Si attendono comunque ulteriori dati, e per il momento non può essere fatto alcun confronto definitivo tra le due forme.

8.3.5.4 Immunoterapia orale

L'efficacia dell'immunoterapia orale (allergene immediatamente deglutito) è stata osservata in uno studio (2573), mentre gli altri sono risultati negativi (2574-2578).

8.3.6 Effetti collaterali

8.3.6.1 ITS Sottocutanea

L'ITS sottocutanea può provocare reazioni allergiche sistemiche. Il rischio di anafilassi è minore nei pazienti rinitici che in quelli asmatici (2466, 2579, 2580)

Da una revisione recente (2543), risulta che nel 20% degli studi non venivano fornite informazioni sui possibili effetti collaterali ed in un altro 20% non ne venivano segnalati. La frequenza media

globale degli effetti collaterali sistemici risultava del 14%, per la maggior parte lievi e con solo occasionali reazioni gravi o pericolose per la vita. Tuttavia, le reazioni sistemiche rappresentano un limite all'impiego di questo trattamento, che deve quindi essere prescritto e praticato dallo specialista esperto nel riconoscere e affrontare le reazioni gravi (2466-2468). Gli effetti collaterali sistemici maggiori sono: asma e anafilassi (2581, 2582). E' importante quindi cercare di minimizzare il rischio (tabella 18).

8.3.6.2 Immunoterapia Locale

Con la LNIT, sono stati solo aneddoticamente riportati episodi di asma, verosimilmente dovuti alla scorretta tecnica di assunzione del vaccino nasale. In uno studio con SLIT, sono stati riportati nei bambini alcuni effetti collaterali sistemici di rilievo (asma, orticaria) (2572). Tuttavia, in tutti gli altri studi sono state osservate solo reazioni molto lievi, anche nei bambini asmatici (2473, 2562-2571, 2583). Uno studio di sorveglianza post-marketing sulla SLIT nei bambini ha confermato che essa è molto ben tollerata in età pediatrica (2584). Poiché le ITS per vie locali sono autogestite dal paziente a casa, è indispensabile una dettagliata educazione e informazione dei pazienti stessi sulle eventuali reazioni avverse e su come affrontarle (2466).

8.3.7 L'ITS modifica la storia naturale della malattia e può prevenire l'insorgenza di asma

Nonostante i farmaci siano efficaci e ben tollerati, essi rappresentano solo una terapia sintomatica: L'ITS è l'unico trattamento in grado di modificare la storia naturale della malattia (2466). L'efficacia a lungo termine dell'ITS sottocutanea si mantiene anche dopo la sospensione del trattamento (2585-2589). In uno studio controllato con placebo (2589), gli effetti di 3-4 anni di trattamento con ITS per graminacee si mantenevano fino a dopo 3 anni dalla sua sospensione. Tale effetto era accompagnato da una prolungata riduzione della reattività cutanea all'allergene. In uno studio su pazienti allergici all'ambrosia di Naclerio et al (2588), la sospensione dell'ITS si accompagnava ad un aumento della risposta al challenge specifico, ma anche ad una prolungata remissione dei sintomi clinici. In uno studio retrospettivo su bambini allergici ad acari, l'effetto a lungo termine era più marcato dopo almeno tre anni di trattamento (2587). L'efficacia a lungo termini non è ancora stata documentata per le ITS locali (2590).

L'ITS ha lo scopo di ridurre i sintomi di allergia, ma essa può avere anche un effetto preventivo. La sensibilizzazione allergica, solitamente comincia presto nell'infanzia ed i sintomi compaiono nella prima decade di vita. E' stato osservato che l'ITS è meno efficace negli adulti che nei bambini. Inoltre, l'instaurarsi del

Tabella 18: Raccomandazioni per ridurre i rischi e ottimizzare l'efficacia dell'ITS

(International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma)

- L'ITS deve essere prescritta da specialisti e somministrata da medici in grado di gestire le eventuali reazioni avverse
- E' verosimile che i pazienti con singola sensibilizzazione abbiano dall'ITS benefici maggiori di quelli con sensibilizzazioni multiple
- L'ITS non è di alcun beneficio nei pazienti con manifestazioni non allergiche
- L'ITS è più efficace nei bambini e nei giovani che nelle età più avanzate
- Per ragioni di sicurezza è necessario che il paziente sia asintomatico all'atto della somministrazione dell'ITS. Le reazioni fatali sono più frequenti nei pazienti con asma in atto.
- All'atto della somministrazione, il FEV1 deve essere almeno del 70%

remodelling tessutale nell'asma di lunga durata, fa supporre che l'ITS, possa in questo caso essere meno efficace (2591). Se si vuole sfruttare l'effetto preventivo, l'ITS dovrebbe quindi essere instaurata il più presto possibile (2472).

L'effetto preventivo è stato studiato in uno studio prospettico controllato e non randomizzato su bambini al di sotto di 6 anni e con la sola sensibilizzazione ad acari della polvere (2592). In tale studio, il 45% dei bambini trattati con ITS non sviluppava nuove sensibilizzazioni in un periodo di tre anni, mentre tutti i controlli sviluppavano nuove positività cutanee. I risultati suggeriscono quindi che l'ITS modifica il corso della malattia e previene le nuove sensibilizzazioni.

Quando impiegata in pazienti con sola rinocongiuntivite, l'ITS può prevenire la successiva asma. Lo studio di Johnstone e Dutton (2593), con diversi estratti, dimostrava che il 78% dei bambini non trattati con ITS sviluppava asma, rispetto al 28% dei trattati. Per rispondere al quesito se l'ITS prevenga l'insorgenza di asma è stato disegnato lo studio PAT, multicentrico e controllato su bambini e che è tuttora in corso. Dopo 2 anni di ITS, il numero di bambini che ha sviluppato asma è significativamente maggiore nel gruppo di controllo, rispetto ai trattati (2594, 2595).

Si suggerisce pertanto che l'ITS venga iniziata quanto più precocemente possibile al fine di modificare il decorso naturale della malattia allergica e dell'infiammazione sottostante ad essa (1461, 2466, 2468).

8.3.8 Indicazioni

8.3.8.1 Considerazioni generali

Gli studi controllati hanno dimostrato l'efficacia dell'ITS, ma l'efficacia clinica non implica automaticamente indicazione al trattamento, anche perché gli studi clinici si svolgono in condizione controllate e rigorose che non si applicano alla vita

| Tabella 19. Aspetti da considerare per prescrivere l'ITS <i>(WHO Position Paper on Allergen Immunotherapy)</i> |
|---|
| 1) Presenza di patologia sicuramente IgE-mediata |
| 2) Conferma che la sensibilizzazione è responsabile dei sintomi clinici <ul style="list-style-type: none"> - Positività e concordanza degli skin test - Se necessario test di stimolazione specifico con allergene |
| 3) Valutazione degli altri possibili fattori scatenanti |
| 4) Severità e durata dei sintomi <ul style="list-style-type: none"> - sintomatologia soggettiva - parametri oggettivi - funzionalità respiratoria: escludere i pazienti con asma severa - monitoraggio del PEF negli asmatici |
| 5) Valutazione della risposta ai trattamenti <ul style="list-style-type: none"> - Allontanamento dell'allergene - Farmaci |
| 6) Disponibilità di vaccini di alta qualità e standardizzati |
| 7) Controindicazioni relative <ul style="list-style-type: none"> - Uso di betabloccanti - Malattie immunologiche - Scarsa compliance |
| 8) Fattori socioeconomici <ul style="list-style-type: none"> - Costo - Stile di vita e lavorativo - Alterazioni della QoL, nonostante il trattamento farmacologico |
| 9) Presenza di prove scientifiche dell'efficacia dell'ITS per patologia e allergene |

reale. Inoltre, disponiamo di molti farmaci efficaci e sicuri. Quindi, prima di iniziare l'ITS è importante fare un bilancio dei benefici attesi dall'allontanamento dell'allergene, dai farmaci e dall'ITS stessa (2466). Sono importanti fattori da considerare:

- dimostrazione certa che il disturbo è IgE mediato (**tabella 19**)
- dimostrazione del ruolo causale dell'allergene
- valutazione dell'esposizione all'allergene causale e, se possibile, allontanamento dello stesso. Ovviamente questo non è fattibile in molti pazienti, specie quelli allergici ad acari o polisensibili.
- potenziale gravità della malattia
- efficacia dei trattamenti disponibili
- qualità dei vaccini allergenici disponibili (dovrebbero essere usati solo estratti standardizzati)
- costo e durata
- rischi sia della malattia sia dei trattamenti
- compliance del paziente nei confronti di un trattamento che non è immediatamente sintomatico. Il paziente (i genitori nel caso dei bimbi) deve essere dettagliatamente informato sui rischi, sulla durata e sull'efficacia della terapia. La collaborazione e la compliance dei pazienti sono assolutamente indispensabili per la riuscita dell'ITS (40, 2466, 2468)

Le indicazioni all'ITS sono state spesso tenute separate per la rinite e per l'asma; tale separazione artificiosa ha generato dubbi irrisolti (2596, 2597), in quanto il disturbo IgE mediato è stato visto come limitato ad un singolo organo. Invece, l'ITS deve essere considerata solo dal punto di vista della specificità per l'allergene e non dal punto di vista della patologia da trattare (2466).

I pazienti giovani (bambini) rispondono meglio all'ITS che non gli adulti, specialmente per quanto riguarda i sintomi asmatici (2591). Questo fatto è legato verosimilmente alla durata della malattia e implica che il tentativo di modificare la risposta immunitaria deve essere fatto quando il paziente è ancora in grado di rispondere. In quest'ordine di idee, l'ITS non deve essere considerato un trattamento di ultima scelta, ma complementare al trattamento farmacologico nelle fasi precoci di malattia.

Alcuni pediatri suggeriscono di iniziare all'età di 1-2 anni, ma i benefici clinici dell'ITS in età inferiore ai 5 anni richiedono ulteriori valutazioni sperimentali. Al momento non ci sono dati per dire se l'ITS possa essere iniziata a bambini molto piccoli. Solitamente si inizia a partire di 5 anni di età (1461, 2466, 2468).

8.3.8.2 Immunoterapia sottocutanea

L'ITS iniettiva sottocutanea è indicata (2466):

- in pazienti ben selezionati con rinite, congiuntivite o asma allergiche da pollini, acari della polvere o epitelio di gatto. E' indicata quando la congiuntivite o la rinite durante la stagione pollinica si associano ad asma. Le linee guida britanniche (2470) affermano che l'ITS non dovrebbe essere prescritta a pazienti con asma cronica; questo è l'unico paese in cui si pone questa limitazione prescrittiva
- in pazienti rinitici non sufficientemente controllati da antistaminici e steroidi topici
- in pazienti che rifiutano la farmacoterapia o comunque farmaci da prendere a lungo termine
- in pazienti con rilevanti effetti collaterali della terapia farmacologica.

8.3.8.3 Immunoterapia locale

L'immunoterapia locale nasale (LNIT) e la sublinguale ad alte dosi possono essere indicate in (2466, 2469):

- pazienti ben selezionati con rinite, congiuntivite e/o asma causate da pollini o acari della polvere
- pazienti non ben controllati dalla terapia farmacologica
- pazienti che hanno presentato reazioni indesiderate gravi con l'ITS sottocutanea
- pazienti con scarsa compliance nei confronti dell'ITS iniettiva.

La dose di vaccino deve essere più alta di quella usata nell'ITS convenzionale; per la SLIT intorno alle 100 volte.

Nei position papers dell'OMS e dell'EAACI (2466, 2469) erano disponibili solo 4 studi controllati e,

dati gli effetti collaterali riportati in uno di essi, la SLIT non veniva consigliata nei bambini. Sono stati in seguito pubblicati altri studi, e i dati di farmacovigilanza hanno dimostrato che la SLIT non produce effetti collaterali gravi nei bambini. Pertanto, nel presente documento si stabilisce che essa possa essere somministrata sia agli adulti sia ai bambini.

8.3.9 Controindicazioni relative

Le controindicazioni relative includono (2468):

- malattie immunologiche e immunodeficienze
- tumori maligni
- gravi turbe psichiatriche
- trattamento cronico con β -bloccanti, anche topici
- scarsa compliance
- asma grave o non controllata dalla terapia farmacologica e/o pazienti con ostruzione irreversibile (FEV1 costantemente sotto il 70% nonostante adeguata terapia) (35)
- malattie cardiovascolari importanti, che aumentano i rischi dell'eventuale somministrazione di adrenalina
- bambini sotto i 5 anni, a meno che ci siano specifiche indicazioni (35, 1461, 2466)

La gravidanza non è considerata un'indicazione a sospendere l'ITS già in atto, ma per ragioni precauzionali, l'ITS non dovrebbe essere iniziata a gravidanza in corso.

8.3.10 Raccomandazioni

- L'ITS è suggerita come complemento all'allontanamento dell'allergene ed alla farmacoterapia per rendere il paziente più libero possibile dai sintomi
- L'ITS dovrebbe essere iniziata precocemente, per modificare il corso della malattia e prevenirne il peggioramento. Sono motivi per iniziare l'ITS
 - Insufficiente risposta alla terapia farmacologica
 - Rilevanti effetti collaterali dei farmaci
 - Rifiuto della farmacoterapia
- L'ITS sottocutanea dovrebbe essere presa in considerazione nella rinite allergica prolungata o severa, specialmente se associata con asma
- L'ITS locale (nasale e sublinguale) può essere prescritta a pazienti ben selezionati, specialmente se hanno avuto in passato effetti sistemici gravi con l'ITS sottocutanea o che rifiutano le iniezioni

8.4 PROSPETTIVE FUTURE DI TRATTAMENTO

La gestione della rinite allergica può essere suddivisa in tre approcci basilari: allontanamento dell'allergene, terapia farmacologica (2598) e immunoterapia specifica.

La farmacoeconomia e l'economia sanitaria stanno diventando parametri sempre più importanti nella valutazione delle strategie terapeutiche. Questo implica tenere conto dei costi della patologia, dell'efficacia e sicurezza della

terapia disponibile, dell'impatto e dei potenziali vantaggi di ogni nuovo sviluppo della ricerca e dei suoi costi. Sono attualmente in corso di valutazione diversi nuovi approcci per intervenire sull'infiammazione allergica a diversi livelli. Questi approcci implicano la valutazione in vitro su sistemi cellulari, sui modelli animali e sull'uomo. Il potenziale di utilizzo di queste nuove modalità deve essere messo alla prova nei confronti degli antistaminici e dei glucocorticoidi topici (che sono i principali farmaci per la terapia della rinite) e soprattutto valutato per il possibile impatto nella concomitante asma. La ricerca nel settore si è dedicata principalmente a trattamenti immunologici efficaci nell'asma, che ha un notevole impatto economico e sociale. Pertanto, ogni approccio futuro alla gestione della rinite dovrà essere valutato in base al suo possibile utilizzo nell'associazione asma-rinite o nella rinite da sola.

Risulta chiaro, dalla revisione della letteratura, che poco è stato fatto per valutare formalmente l'efficacia dell'allontanamento dell'allergene nel trattamento della rinite, in particolare nella rinite perenne, in quanto tali valutazioni sono state considerate non vantaggiose economicamente. Diverso è il caso dell'asma, proprio per il suo notevole impatto economico.

8.4.1 Associazione di rinite ed asma

Un'elevata percentuale di pazienti asmatici ha concomitante rinite, e quindi i trattamenti per l'asma che siano efficaci anche nella rinite sarebbero utilizzabili in molti pazienti. Un esempio di tali trattamenti è l'anticorpo monoclonale anti IgE.

8.4.1.1 Anticorpi monoclonali umanizzati anti-IgE

Tre industrie farmaceutiche (Genentech, Novartis Farma AG e Tanox Biosystems) hanno concentrato i loro sforzi ed hanno sviluppato anticorpi monoclonali umanizzati contro le IgE (RhuMAB-E25 e CGP 51901). Solo uno di questi ha raggiunto la fase di sperimentazione clinica nell'uomo.

L'anticorpo di origine (MAE11) è diretto contro il domain C ϵ 3 della molecola IgE. Questo domain è quello implicato nel legame dell'IgE al recettore ad alta affinità Fc ϵ RI. Il legame di MAE11 all'IgE ne impedisce il legame al recettore sui mastociti e quindi la successiva attivazione cellulare mediata dall'antigene (2599). MAE11 si lega solo alle IgE libere e non a quelle già legate al recettore e pertanto non attiva di per sé i mastociti. Tale caratteristica è necessaria per l'attività clinica senza che si verifichi anafilassi (2600). Tuttavia l'anticorpo monoclonale murino ha limitata utilità clinica (2601), e sono preferibili anticorpi umanizzati. Per tale ragione MAE11 è stato umanizzato e la versione 25 è stata selezionata per l'uso clinico e denominata appunto RhuMAB E25 (2599).

Gli studi di base hanno evidenziato che la densità di espressione del FcεRI è dipendente dal livello di IgE totali circolanti ed infatti, il trattamento con anticorpo anti-IgE riduce sia le IgE totali a meno dell'1% sia la densità del recettore sui basofili (2602). Tale effetto è reversibile in vitro ed in vivo (2603).

È stato preparato anche un altro anticorpo monoclonale con proprietà simili (2604, 2605).

È stato condotto uno studio su pazienti con rinite allergica da ambrosia. L'effetto del RhuMAB E25 è stato di ridotta entità, probabilmente perché sottodosato (2606). Solo i pazienti con una dose di 300 mg ogni mese hanno mostrato una riduzione del consumo di antistaminici del 60% rispetto al placebo con una riduzione del 20% dei sintomi. L'efficacia, la farmacocinetica e la farmacodinamica di CGP51901 sono state valutate in 153 pazienti con rinite allergica, somministrando dosi di 15, 30 o 60 mg bisettimanale per la durata di 6 settimane (2607). L'anticorpo è risultato efficace, anche se occorre ancora una valutazione di confronto con i trattamenti tradizionali.

RhuMAB-E25 è stato studiato nell'asma allergica, dove ha confermato le attese teoriche, inibendo la fase tardiva della reazione allergica (2608-2610). Nell'asma moderata-severa RhuMAB E25 è stato in grado di ridurre gli steroidi orali e sistemici e di migliorare la qualità della vita (2611).

La sicurezza è uno dei punti principali delle nuove terapie per l'asma e le malattie allergiche, che sono raramente fatali. La sicurezza a breve termine è stata studiata in tre trials. GCP51901 è risultato ben tollerato ed un solo paziente ha montato una debole risposta contro l'anticorpo (2612). RhuMAB-E25 è stato somministrato ad oltre 3000 pazienti in studi clinic e non sono mai stati segnalati eventi avversi gravi. Un altro possibile problema è il danno tessutale dovuto alla formazione di immuno-complessi IgE-anti-IgE, che però non sembra verificarsi, almeno negli studi condotti fino ad ora.

8.4.1.2 Inibizione dell'infiammazione eosinofila

Molti nuovi approcci terapeutici sono basati, in via teorica, sull'inibizione del reclutamento e dell'attività degli eosinofili a livello dei tessuti. Ricordiamo:

- anticorpi monoclonali contro IL-5 (2623, 2614)
- recettore solubile per IL-4 (2615)
- inibitori delle chemochine RANTES ed eotaxina (2616, 1617)
- inibitori dei recettori delle chemochine, in particolare i recettori CCR3, inibitori delle molecole di adesione, recettori solubili ecc.
- inibitori di ligandi come VLA-4 (2618). Poiché VLA-4 è responsabile del reclutamento di basofili, cellule T ed eosinofili, una sua inibizione funzionale potrebbe essere di importanza terapeutica (2619).

Anche se la rinite allergica è associata a reclutamento tessutale di eosinofili, non ci sono dati consistenti che mettano in relazione l'infiltrato

eosinofilo con l'entità della sintomatologia. Questo punto sarà chiarito solo quando si avranno disponibili per l'uso clinico inibitori efficaci del reclutamento eosinofilo. È comunque improbabile che tali trattamenti possano avere un grande effetto sulla rinite.

8.4.1.3 Inibizione dell'infiammazione allergica

Le cellule più importanti nello sviluppo della sintomatologia sono i basofili ed i mastociti. Lo sviluppo di inibitori efficaci di queste cellule e della loro degranolazione, come gli inibitori dei canali ionici (2620) e antagonisti per i recettori adenosinici (2621) sono in corso di valutazione.

Sono anche in corso di sviluppo differenti approcci per inibire l'attivazione dei linfociti T. Questi comprendono la modificazione della presentazione dell'antigene, l'inibizione dei recettori delle cellule T e l'inibizione dell'espressione di molecole accessorie come CTLA4 (2622, 2623). Nessuno di questi approcci è stato ancora valutato nella rinite.

8.4.1.4 Immunoterapia specifica

Vengono presi anche in considerazione approcci basati sull'immunoterapia specifica (2624) che includono:

- allergeni ricombinanti (2625, 2626),
- vaccini a base di peptidi (2627-2629)
- IL-12 come adiuvante l'ITS
- Prodotti batterici e micobatterici per stimolare la risposta Th1 (2630-2632)
- Vaccinazione con plasmidi di DNA codificanti per l'allergene (2633-2635)

8.4.2 Rinite allergica isolata

Una volta che sia stato valutato nella rinite persistente e considerato efficace, ogni possibile approccio terapeutico dovrebbe essere esteso anche alla rinite stagionale. Ovviamente ogni nuovo trattamento dovrebbe essere messo a confronto con gli steroidi nasali e con gli antistaminici. Si tenga conto che la recente clonazione del recettore HI e gli studi tridimensionali, fanno ipotizzare la produzione di antistaminici nuovi e più efficaci. (1686).

Gli steroidi sono i farmaci antinfiammatori più efficaci per l'asma e la rinite, ma la loro efficacia e sicurezza può essere sicuramente migliorata (2636). I glucocorticoidi ad attività dissociata potrebbero essere un buon campo di sviluppo (2637).

Un'area tuttora oggetto di valutazione è quella degli antileucotrienici, in particolare in associazione con gli antistaminici. Detta combinazione dovrebbe essere in grado di intervenire su due dei principali mediatori della reazione allergica. La valutazione di questa possibilità terapeutica è in corso o in pianificazione sperimentale.

Sono disponibili attualmente antagonisti specifici delle chinine (2638), ma il loro effetto nella rinite richiede ulteriori studi (2639, 2640).

Un'ultimo campo di sviluppo, ancora poco esplorato è quello dei neuropeptidi, come la sostanza P e il CGRP (2641). Lo sviluppo degli antagonisti delle tachichinine fornirà nuove informazioni una volta applicato alla clinica. La capsaicina intranasale può stimolare i nervi sensitivi e distruggere le cellule c-afferenti (2642) e deplezionare i neuropeptidi (81). La capsaicina è risultata efficace in periodi lunghi (fino a 9 mesi) nel trattamento della rinite non allergica (954, 1613).

L'ITS è di beneficio comprovato nella rinite allergica stagionale. Attualmente, il suo uso dovrebbe essere riservato alle forme più gravi di rinite, ma il suo potenziale di biological response modifier non esclude in teoria il suo uso anche per le forme più lievi.

8.5 LINEE GUIDA PRATICHE PER IL TRATTAMENTO DELLA RINITE ALLERGICA E PATOLOGIE ASSOCIATE

8.5.1 Sviluppo delle linee guida

I clinici possono trovare suggerimenti terapeutici nelle reviews tradizionali narrative o nelle discussioni degli articoli o nelle metaanalisi. Nell'approccio tradizionale, dove la raccolta e la valutazione delle prove sperimentali non è sistematica, possono non essere prese in considerazione tutte le opzioni terapeutiche, e quindi la valutazione rimane implicita e le raccomandazioni poco rigorose (2643)

Una maggior attenzione dovrebbe essere dedicata alla metodologia di preparazione delle linee guida ed alla validità delle raccomandazioni da esse fornite. Contemporaneamente alla metodologia di sviluppo delle linee guida, occorre anche sottolineare il ruolo centrale delle linee guida stesse, che vengono prodotte per aiutare i clinici a prendere le decisioni migliori. Queste linee guida sono basate sulle migliori evidenze sperimentali pubblicate e vengono sviluppate secondo l'opinione degli esperti, basate sui trials clinici o su un approccio meccanicistico. A partire dai nostri giorni l'evidence based medicine (EBM) verrà inclusa nell'analisi delle nuove linee guida.

L'EBM è un concetto di importanza sempre maggiore, destinato a diventare un paradigma in medicina (2644). Essa riassume la capacità di valutare criticamente ed incorporare le informazioni derivate dai trials controllati allo scopo di stabilire le basi cliniche per la diagnosi, la prognosi e la terapia (41). L'aumento dell'influenza dell'EBM è parzialmente dovuto al lavoro della Cochrane Collaboration, che deve essere riconosciuto, anche se ha dato origine a diverse critiche (2645-2648).

L'evidence based medicine è attraente e suggestiva nella sua semplicità, e nessuno la potrebbe criticare dal punto di vista filosofico.

Tuttavia, la praticabilità nella clinica corrente può presentare alcuni problemi. Può essere difficile interpretare la prova dei fatti, anche quando disponibile, ed applicarla nella visita ai pazienti. Le reviews narrative, che spesso non prendono in considerazione tutte le opzioni disponibili e non danno suggerimenti espliciti, danno indicazioni di rigidità intermedia (2643). Inoltre, le meta-analisi disponibili per la rinite sono poche (1738).

Nonostante lo sforzo di divulgazione, le linee guida cliniche hanno poco effetto sul comportamento dei medici (2649-2651) e si sa poco sul processo ed i fattori che intervengono nel modificare il comportamento clinico dei medici in risposta alle linee guida. Dovrebbero essere fatti i massimi sforzi per integrare le linee guida a livello dei medici di base.

Il primo punto di contatto per i pazienti con malattie allergiche è il medico di medicina generale, il cui parere e decisioni sono critiche. Sono state descritte linee guida per il medico di medicina generale per la diagnosi, al gestione ed il ricorso allo specialista (2652).

8.5.2 Sviluppo di linee guida per la rinite

Le linee guida pubblicate nel 1994 (1) seguono un approccio a gradini per il trattamento della rinite allergica e non allergica, che sembra il miglior sistema per il medico pratico e per lo specialista.

Nel 1999, l'EAACI ha proposto nuove linee guida (3), che a differenza delle precedenti consideravano non solo i casi lievi ma anche i casi più severi. Tali linee-guida sono rivolte sia al medico generico sia allo specialista. Ci sono tuttavia perplessità generalizzate su come interpretare e come applicare le linee guida nella pratica.

Nelle linee guida presenti, i suggerimenti provengono da un gruppo di esperti e sono basate sulla letteratura scientifica disponibile fino al Dicembre 1999. E' stato raggiunto un consenso praticamente unanime su tutto il materiale incluso nel presente position paper. Tutti i membri del panel hanno riconosciuto che i suggerimenti qui forniti sono validi per la maggior parte dei pazienti, anche se possono sempre esistere variabilità individuali. Si assume che sia stata fatta una diagnosi dettagliata e corretta prima di iniziare un trattamento.

L'affermazione della prova sperimentale per lo sviluppo delle presenti linee guida si basa sulle regole dell'OMS (**Tabella 20**) e su quanto pubblicato da Shekelle et al. (2653)

L'affermazione della prova sperimentale sull'efficacia dei differenti trattamenti della rinite allergica è stata esaminata dal panel di esperti (**tabella 21 e 22**). Sono state effettuate alcune lievi modifiche poiché:

- per la maggior parte delle opzioni terapeutiche sono disponibili studi controllati con placebo

| Tabella 20. Schema di classificazione delle evidenze sperimentali (BMJ 1999; 318: 593-6) | | |
|--|--|-----------------|
| CATEGORIE | DI | EVIDENZE |
| SPERIMENTALI | | |
| Ia : | risultati da meta-analisi di studi randomizzato controllati | |
| Ib : | risultati di almeno uno studio randomizzato controllato | |
| IIa: | risultati da almeno uno studio controllato ma non randomizzato | |
| Iib: | risultati da almeno uno studio con disegno quasi-sperimentale | |
| III: | risultati da studi non strettamente sperimentali, come studi caso-controllo, studi di correlazione e comparativi | |
| IV: | pareri di comitati di esperti o di autorità riconosciute | |
| FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI | | |
| A: | direttamente basate su evidenze sperimentali di categoria I | |
| B: | direttamente basate su evidenze di categoria II o estrapolate da evidenze di categoria I | |
| C: | direttamente basate su evidenze di categoria III o estrapolate da evidenze di categoria II | |
| D: | direttamente basate su evidenze di categoria IV o estrapolate dalle categorie I, II o III | |

- è dimostrato che né i pazienti né i medici sono in grado di distinguere con sicurezza tra un trattamento efficace ed uno non efficace senza effettuare una sperimentazione controllata (2654). Anche se tali considerazioni sono state derivate essenzialmente dall'immunoterapia, possono probabilmente essere applicate a tutti i trattamenti per la rinite allergica. Pertanto, per gli studi controllati, il livello di prova sperimentale è stato classificato come A per quelli con placebo e con A* per gli studi senza gruppo placebo.
- per ogni tipo di intervento il grado di forza della prova sperimentale è stato classificato da I a IV, (**tabella 20**) sulla base di risultati dei trials pubblicati in MedLine o Embase
- in **tabella 21**, è stato riportato per ogni trattamento il grado più alto di forza della prova sperimentale. Gli studi che forniscono gradi di evidenza più bassi non sono stati riportati.
- In **tabella 21** il livello di evidenza si intende:
Ib: studi controllati in doppio cieco contro placebo (DBPC)
Ib: studi controllati in doppio cieco
- La forza della raccomandazione (da A a D) è stata classificata come da **tabella 20**, con minime variazioni:
A per evidenze da metaanalisi e studi DBPC (Ib)
A* per evidenze da studi DB (Ib)

8.5.2.1 Definizione dei termini

E' necessario definire chiaramente i termini di "intermittente", "persistente", "lieve" e "moderata-grave", come riportato in **tabella 1**

8.5.2.2 Disponibilità dei trattamenti

Le linee guida vengono sviluppate e pubblicate presumendo che i trattamenti citati siano tutti disponibili per i pazienti. Esiste una lista di farmaci irrinunciabili pubblicata dall'OMS; è importante che tutti i farmaci principali siano disponibili in tutti i paesi.

Le linee guida non tengono conto del costo dei farmaci citati, dando per scontato che tali farmaci possano essere disponibili ed acquistabili dai pazienti.

8.5.3 Gestione della rinite allergica

8.5.3.1 Trattamento farmacologico

8.5.3.1.1 Disturbo lieve-intermittente (congiuntivite non considerata)

Le opzioni terapeutiche sono (non necessariamente nell'ordine):

- antistaminici orali o topici nasali
- decongestionanti nasali (per non più di 10 giorni e non più di due cicli mensili)
- decongestionanti orali (non raccomandati nei bambini)

8.5.3.1.2 Disturbo moderato/grave intermittente (congiuntivite non considerata)

Le opzioni terapeutiche sono (non necessariamente nell'ordine):

- antistaminici orali o topici nasali
- antistaminici orali in associazione a vasocostrittori
- steroidi topici nasali. L'efficacia di brevi cicli ripetuti non è documentata da studi clinici.
- (cromoni)
- Non è consigliato l'uso di steroidi per via intramuscolare, per l'incidenza di possibili effetti collaterali
- L'iniezione di steroidi intranasali dovrebbe essere evitata per il rischio di effetti collaterali severi.

8.5.3.1.3 Disturbo lieve persistente (congiuntivite non considerata)

Le opzioni terapeutiche sono (non necessariamente nell'ordine):

- antistaminici orali o topici nasali
- decongestionanti nasali (per non più di 10 giorni e non più di due cicli mensili)
- steroidi topici nasali
- (cromoni)
- non è consigliato l'uso di steroidi per via intramuscolare, per l'incidenza di possibili effetti collaterali
- l'iniezione di steroidi intranasali dovrebbe essere evitata per il rischio di effetti collaterali severi.
- si suggerisce un approccio "a gradini"
- Il paziente dovrebbe essere rivalutato dopo 2-4 settimane dalla prima prescrizione

Tabella 21: Forza delle raccomandazioni in base alle prove sperimentali

| INTERVENTO | Livello di prova sperimentale | Stagionale Adulti | Stagionale Bambini | Perenne Adulti | Perenne Bambini |
|-----------------------------------|-------------------------------|---|--|--|------------------------|
| Bonifica ambientale | | | | | |
| Acari | IV | | | 1641, 1643 | |
| gatto e cane | IV | | | 1648 | |
| scarafaggi | IV | | | 1649, 1650 | |
| pollini | IV | | | | |
| lattice | IV | | | 1651-55 | |
| Antistaminici | | | | | |
| orali | Ib dbpc | 1679, 1689, 1691-93, 1699, 1816, 1834, 1835, 1843, 1844, 1847, 1848, 1871, 1889, 1890, 1892, 1894, 1903, 1933-35, 1972-74, 1982-85, 1987, 1999, 2011, 2012, 2020-22, 2024, 2025, 2036, 2037, 2040 | 1893, 1902, 1903, 2024 | 1690, 1845, 1847, 1872, 1891, 1895, 1898, 1899, 1936, 1937, 1986, 2000, 2041 | 1896, 1897 |
| nasali | Ib dbpc | 2055, 2057-61, 2065-68, 2073 | 2055, 2058-60 | 2067, 2068 | 2067, 2070 |
| oculari | Ib dbpc | 2074, 2075, 2080, 2081 | 2075, 2076 | | |
| Steroidi | | | | | |
| Nasali | Ia | 1284, 2090, 2120, 2143, 2144, 2150, 2160, 2180, 2200-03, 2206-08, 2215, 2216, 2228, 2229, 2235, 2239-43, 2225, 2226, 2276, 2277 | 2169, 2187, 2188, 2217, 2218, 2247, 2260, 2262, 2263 | 2116, 2120, 2145, 2147, 2148, 2209, 2211, 2244-46, 2261, 2267 | 2210, 2248, 2264, 2265 |
| Orali | Ib dbpc | 2284 | | | |
| Intramuscolo | Ib dbpc | 2282 | | | |
| Cromoni | | | | | |
| nasali | Ib dbpc | 1284, 1366, 2305-13, 2319-22, 2655 | 2305, 2307-09, 2312, 1313, 2319-23, 2325 | 2314, 2318, 2256-9 | |
| oculari | Ib dbpc | 2326-29, 2331, 2333, 2336-41, 2660, 2661 | 2327, 2328, 2330, 2336, 2337, 2340, 2341, 2345, 2660 | 2329 | |
| NAAGA | Ib dbpc | 2348 | | | |
| Decongestionanti | | | | | |
| nasali | No dati | | | | |
| orali | No dati | | | | |
| Decongst.+antiH1 | Ib dbpc | 2380-2, 2386, 2388, 2389, 2391, 2393 | | 2380, 2386, 2388, 2390 | 2384 |
| Anticolinergici | Ib dbpc | | | 2410 | 2410 |
| Antileucotrienici | Ib dbpc | 2422 | | | |
| Antileucot.+AntiH1 | Ib dbpc | 2422 | | | |
| Altri antiallergici (a) | Ib dbpc | 2424 | | | |
| Omeopatia (a) | Ib dbpc | 2428 | | | |
| Agopuntura | No dati | | | | |
| Chiropratica | No dati | | | | |
| Fitoterapia | No dati | | | | |
| Altre medicine alternative | No dati | | | | |
| Immunoterapia spec. | | | | | |
| iniettiva asma | Ia | 2544 | 2544 | 2544 | 2544 |
| iniettiva rinite | Ib dbpc | 2475, 2479, 2485, 2493, 2495, 2499, 2501-29 | 2485, 2493 | 1609, 2530-35 | 1609, 2533, 2774 |
| nasale rinite | Ib dbpc | 2545-9 | 2665 | 2561 | |
| sublinguale rinite (b) | Ib dbpc | 2560, 2562, 2563, 2566-69 | 2563, 2566, 2583 | 2571, 2572 | |

Tabella 22: Forza delle raccomandazioni in base alle prove sperimentali

| INTERVENTO | Stagionale Adulti | Stagionale Bambini | Perenne Adulti | Perenne Bambini |
|--|------------------------------|-------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Bonifica ambientale | | | | |
| Acari | | | D | D |
| gatto e cane | | | D | D |
| scarafaggi | | | D | D |
| pollini | D | D | | |
| lattice | | | D | |
| Antistaminici | | | | |
| orali | A | A | A | A |
| nasali | A | A | A | A |
| oculari | A | A | | |
| Steroidi | | | | |
| Nasali | A | A | A | A |
| Orali | A | | | |
| Intramuscolo | A | | | |
| Cromoni | | | | |
| nasali | A | A | A | |
| oculari | A | A | A | |
| NAAGA | A | | | |
| Decongestionanti | | | | |
| nasali | | | | |
| orali | | | | |
| Decongst.+antiH1 | A | A | A | |
| Anticolinergici | | | A | A |
| Antileucotrienici | A | | | |
| Antileucot.+AntiH1 | A | | | |
| Altri antiallergici (a) | A | | | |
| Omeopatia (a) | A | | | |
| Agopuntura | | | | |
| Chiropratica | | | | |
| Fitoterapia | | | | |
| Immunoterapia spec. | | | | |
| iniettiva asma | A | A | A | A |
| iniettiva rinite | A | A | A | A |
| nasale rinite | A | A | A | |
| sublinguale rinite (b) | A | A | A | |
| a) un singolo studio: necessitano ulteriori dati | | | | |
| b) Solo per i vaccini ad alto dosaggio | | | | |

- se il paziente è asintomatico o comunque i sintomi sono diminuiti, proseguire il trattamento già in atto. Si può ridurre la dose degli steroidi nasali. Nel caso di allergia perenne possono essere necessari lunghi periodi di trattamento.
- se paziente già in terapia con antistaminici orali o nasali o cromoni continua ad avere sintomi, passare agli steroidi nasali
- se il paziente ha ancora sintomi moderati o severi, aumentare il trattamento.

8.5.3.1.4 Disturbo persistente moderato-grave (congiuntivite non considerata)

- si suggerisce un approccio “a gradini”

- lo steroide topico nasale è il trattamento di prima scelta
- se il naso è molto chiuso:
 - aggiungere un breve ciclo (1-2 settimane) di steroide orale
 - aggiungere decongestionanti nasali per non più di 10 giorni
- Il paziente dovrebbe essere rivalutato dopo 2-4 settimane dalla prima prescrizione
- Se non migliora, considerare le possibili cause di mancata risposta allo steroide nasale:
 - inadeguata compliance
 - errore di dosaggio

- ostruzione marcata che impedisce al farmaco di raggiungere la mucosa
- patologia nasale concomitante (poliposi, sinusite, deviazione del setto)
- esposizione intensa e persistente all'allergene causale
- errata diagnosi
- Prendere in considerazione i seguenti provvedimenti:
 - raddoppiare la dose di steroide nasale se l'ostruzione è il sintomo predominante
 - aggiungere antistaminici orali, se predominano gli starnuti ed il prurito
 - aggiungere ipratropio nasale se predomina la rinorrea
- Se il paziente migliora, ridurre il trattamento a quello del disturbo lieve persistente (step-down). Il trattamento dovrebbe comunque durare almeno tre mesi o per tutta la stagione pollinica. Possono essere necessarie basse dosi di steroide nasale per controllare i sintomi.
- Si dovrebbe ricorrere allo specialista se:
 - il trattamento non controlla completamente i sintomi
 - se dopo tre mesi il trattamento non è risultato efficace.

8.5.3.2 Trattamento della congiuntivite

- Se il paziente ha congiuntivite, i trattamenti suggeriti sono (non necessariamente nell'ordine):
 - antistaminici oculari
 - cromoni oculari
 - lavaggi con fisiologica
 - antistaminici orali
- Gli steroidi oculari provocano abbastanza di frequente effetti collaterali a lungo e breve termine. Non dovrebbero essere prescritti senza un previo esame accurato dell'occhio.

8.5.3.3 Trattamento preventivo

8.5.3.3.1 Allontanamento dell'allergene

Anche se non ci sono risultati conclusivi sull'allontanamento dell'allergene, esso dovrebbe sempre essere raccomandato ove possibile

8.5.3.3.2 Immunoterapia specifica

L'ITS è indicata nei pazienti in cui il disturbo sia sicuramente IgE mediato, con sintomi di lunga durata o in cui la terapia farmacologica non è efficace o induce effetti collaterali.

8.5.4 Trattamento della rinite allergica associata ad asma

8.5.4.1 Allontanamento dell'allergene

L'allontanamento dell'allergene è sempre indicato nella gestione della rinite allergica (1) e dell'asma (36). E' in generale efficace nel trattamento dei sintomi allergici, anche se non ci sono prove conclusive a suo favore nella rinite. Nell'asma, è stata pubblicata di recente una meta-analisi con risultati controversi (1621), ma l'allontanamento

dell'allergene è comunque una misura da prendere (1622).

8.5.4.2 Immunoterapia specifica

Le indicazioni all'ITS sono state spesso tenute separate per la rinite e per l'asma (2466); tale separazione artificiosa ha generato dubbi irrisolti (2596, 2597), in quanto il disturbo IgE mediato è stato visto come limitato ad un singolo organo. Invece, l'ITS deve essere considerata solo dal punto di vista della specificità per l'allergene e non dal punto di vista della patologia da trattare, anche perché molti dei pazienti con asma allergica hanno anche rinite o rinocongiuntivite (vedi 6.3).

8.5.4.3 Farmaci per somministrazione topica

I farmaci per l'asma e la rinite possono essere somministrati per via topica (nasale, oculare, inalatoria) o per via sistemica (orale o iniettiva). La somministrazione direttamente nell'organo bersaglio ha indiscutibili vantaggi, ma anche qualche svantaggio (8.2.1)(1, 36). Alcuni farmaci come il DSCG, non sono assorbiti per via orale e sono attivi solo per via topica. Nella rinite/asma, può essere necessaria la somministrazione di farmaci sia nasali che inalatori, il che può diminuire significativamente la compliance.

Gli steroidi sono i farmaci più efficaci per via topica sia nasale che inalatoria. Sono stati riportati effetti collaterali con alte dosi di steroidi inalatori (2172), mentre la via nasale sembra più sicura (2171). Uno dei problemi della somministrazione duplice è il possibile sommarsi degli effetti collaterali. In uno studio è stata osservata l'assenza di significativi effetti collaterali associando le somministrazioni nasale ed inalatoria, anche se nel gruppo con duplice somministrazione erano più frequenti i valori alterati di cortisolo (2174).

L'osservazione clinica che il trattamento della rinite può avere effetti favorevoli sull'asma, ha attirato l'interesse, sottolineando una volta di più lo stretto legame tra le due patologie.

Il trattamento della rinite con steroidi nasali produce alcuni miglioramenti dei sintomi bronchiali, come si è osservato in alcuni studi, ma non in tutti (2666). In particolare si è osservata una riduzione dei sintomi (2275, 2667), un miglioramento della funzionalità polmonare (2667, 2668) e della reattività bronchiale (1272, 2275, 2669). Il beclometasone nasale previene l'aumento stagionale della reattività bronchiale nei pazienti pollinosici (2670). Questa modalità di trattamento può essere vantaggiosa nei pazienti con asma e rinite coesistenti. I dati suggeriscono che il trattamento dell'infiammazione nasale può essere di beneficio nell'asma. Tuttavia rimane da chiarire quale sia l'entità della sovrapposizione di meccanismi fisiopatologici e quindi quanto il trattamento della rinite o dell'asma influenzi l'altra patologia.

Si sa ancora poco sui possibili effetti degli steroidi inalatori per l'asma nella rinite. In uno studio sono

stati esaminati gli effetti della budesonide per via inalatoria bronchiale nei pazienti con rinite senza asma (2093). La budesonide era in grado di ridurre l'eosinofilia nasale durante la stagione pollinica ed i sintomi di rinite, al dosaggio terapeutico usato nell'asma.

8.5.4.4 Farmaci per somministrazione orale

I farmaci somministrati per bocca possono ovviamente agire sia sulla rinite che sull'asma. Gli antistaminici rappresentano spesso il farmaco di prima scelta nella rinite allergica. Sono stati segnalati deboli effetti degli antistaminici sull'asma (1904) e spesso con dosaggi superiori a quelli terapeutici ((2671-2673). Pertanto gli antistaminici non hanno alcuna indicazione nel trattamento dell'asma (36, 2674, 2675). Tuttavia, in uno studio recente si è visto che l'associazione loratadina-pseudoefedrina migliora i sintomi asmatici, la funzionalità polmonare e la qualità della vita (2393). Peraltro, l'azelastina in molti paesi ha anche l'indicazione dell'asma.

Gli antileucotrieni sono efficaci per l'asma lieve e moderata e, in associazione con antistaminici, hanno qualche effetto anche sulla rinite. Pertanto questi farmaci potrebbero essere usati in pazienti con asma e rinite, ma occorrono ovviamente ulteriori dati. L'associazione di antileucotrieni ed antistaminici riduce la risposta sia early, sia late negli asmatici allergici (2676).

La teofillina è in grado di ridurre l'infiammazione nasale (2677) e può ridurre la reattività bronchiale nei pazienti rinitici (1273), ma non ci sono dati controllati a questo proposito.

8.6 ASPETTI PEDIATRICI

La rinite allergica fa parte della cosiddetta "marcia allergica" nell'infanzia (2678). La positività dei test cutanei e le IgE specifiche ad allergeni alimentari sono più frequenti nei primi due anni di vita, mentre la sensibilizzazione agli inalanti si sviluppa solitamente dopo, insieme ai sintomi clinici di asma o rinocongiuntivite (2679). La sensibilizzazione ai pollini può essere presente anche precocemente (1618), ma la rinite allergica stagionale è eccezionale prima dei due anni di età. Nello studio ISAAC, la prevalenza di rinite variava da paese a paese: 0.8-14.9% nella fascia di età 6-7 anni e 1.4-39.7 nella fascia 13-14 anni (12). Ciò coincide con la variazione di incidenza di positività agli skin test (2679).

8.6.1 Lo sviluppo dei seni paranasali nell'infanzia

Le quattro coppie di seni paranasali (etmoidali, sferoidali, frontali e mascellari) cominciano a formarsi durante l'ultimo trimestre di vita fetale e continuano a svilupparsi fino intorno ai 20 anni. Si sviluppano come estroflessioni piene d'aria dalla cavità nasale. Alla nascita, i seni etmoidali, sferoidali e mascellari sono già formati,

mentre i seni frontali si sviluppano in seguito, a partire dagli etmoidali. Pertanto, i seni frontali hanno poca rilevanza clinica nella prima infanzia.

8.6.2 Trattamento farmacologico

I principi generali di trattamento sono uguali a quelli dell'adulto, ma occorrono particolari precauzioni per evitare gli effetti collaterali (3, 40). I dosaggi dei farmaci devono essere adattati opportunamente. Se da un lato occorre prudenza nei trattamenti, dall'altro un trattamento precoce può avere un certo rilievo non solo come sintomatico, ma anche profilattico (2680, 2681). Pochi farmaci per l'asma sono stati studiati accuratamente al di sotto dei 2 anni di età. Tra gli aspetti più importanti vi sono quelli psicomotori, specialmente in relazione alla sedazione provocata dalla rinite di per sé e anche dai farmaci antistaminici (18).

Nei bambini dovrebbero essere evitati i corticosteroidi orali ed in preparazione iniettabile depot. Gli steroidi topici sono i farmaci più efficaci più efficaci per la rinite, ma i possibili effetti collaterali, anche se rari, devono suggerire prudenza nell'uso. I nuovi steroidi topici hanno una bassa biodisponibilità (< 30%); quelli con elevata biodisponibilità come il betametasone non dovrebbero essere usati nel bambino (2613). Un aspetto particolare è il possibile effetto sulla crescita e sulla velocità di crescita. Un recente studio ha dimostrato la sicurezza di budesonide e mometasone (2682). Gli steroidi inalatori possono avere un lieve effetto sulla velocità di crescita nel bambino asmatico (2683-2685) e questo è stato visto anche per alcuni degli steroidi nasali (2175). Recentemente, è stato dimostrato in bambini rinitici che mometasone e fluticasone (2279) non influiscono sulla velocità di crescita. Per contro, gli steroidi orali e depot, hanno un effetto ben accertato (2686).

Le indicazioni all'ITS sono state spesso tenute separate per la rinite e per l'asma; tale separazione artificiosa ha generato dubbi irrisolti (2596, 2597), in quanto il disturbo IgE mediato è stato visto come limitato ad un singolo organo. Invece, l'ITS deve essere considerata solo dal punto di vista della specificità per l'allergene e non dal punto di vista della patologia da trattare (2466).

Gli antistaminici sono un'opzione terapeutica molto importante nel bambino. Gli antistaminici di prima generazione hanno importanti effetti sedativi (2687). Inoltre, se usati a dosi troppo elevate possono provocare gravi sintomi e richiedere un trattamento con fisticigmina (2688). La risposta individuale è variabile ed è noto che bambini che non rispondono ad un antistaminico possono rispondere bene ad un altro (1736). Non si sono mai osservati effetti gravi con gli antistaminici di seconda generazione.

La rinite di per sé ha effetto sedativo e riduce le performance psicomotorie (18); gli antistaminici vecchi possono aggravare la

situazione (1825), mentre quelli di seconda generazione riducono i sintomi senza produrre sedazione e migliorano il quadro generale (18). Si ricordi che i macrolidi, usati comunemente nei bambini, possono avere interferenza metabolica con alcuni degli antistaminici.

Gli antistaminici topici nasali, hanno un buon effetto sui sintomi e sono praticamente privi di effetti collaterali, anche se agiscono solo sull'organo bersaglio. Pertanto sono indicati nei bambini con sola rinite o sola congiuntivite (2061).

Il DSCG è sempre stato uno dei farmaci più usati nel bambino. DSCG e NS sono più efficaci del placebo, ma meno degli antistaminici orali e degli steroidi topici. DSCG e NS, sono privi di effetti collaterali (2689). Tuttavia, questi farmaci devono essere somministrati 4-6 volte al giorno e quindi è difficile ottenere una buona compliance.

I lavaggi nasali con soluzione fisiologica possono essere utili per liberare il naso prima dei pasti o del sonno. Il trattamento della rinite allergica al di sotto dei 4 anni si basa sull'allontanamento dell'allergene, ma sono disponibili DSCG e antistaminici ad opportuno dosaggio. Il mometasone furoato può essere usato a partire dai 3 anni di età ed il fluticasone a partire dai 4 anni. Gli altri steroidi topici possono essere usati a partire dai 5 anni.

8.6.3 Relazione rinite-asma

La rinocongiuntivite allergica è spesso premonitrice dell'insorgenza di asma, mentre a volte la rinocongiuntivite e l'asma insorgono in contemporanea. Il trattamento della rinite con corticosteroidi può migliorare anche i sintomi asmatici (25, 2690). Non è noto se un trattamento precoce con steroidi nasali possa influenzare lo sviluppo successivo di asma nel bambino. Sono stati studiati i aperto oltre 200 bambini con rinite allergica, trattati con ITS. Il gruppo trattato ha sviluppato meno asma rispetto a quello di controllo (2595). Anche il trattamento farmacologica precoce può influenzare lo sviluppo successivo di asma (1724, 2691), ma occorrono dati più rigorosi in proposito.

8.6.4 Sport e rinite

I bambini e gli adolescenti spesso praticano attività sportive, anche a livello agonistico. Per bambini ed adolescenti che praticano sport ad un certo livello è importante sempre osservare le regole riguardo il doping stabilite dal Comitato Olimpico Internazionale. Nel caso della rinite allergica, i decongestionanti pseudoefedrina e fenilpropanolamina hanno un effetto stimolante centrale e quindi non sono ammessi negli sportivi professionisti. Le preparazioni di associazione antistaminico-vasocostrittore devono essere quindi evitate. Per gli steroidi nasali è necessario un certificato medico. I medici che hanno in cura i bambini e gli adolescenti

che praticano sport devono conoscere i regolamenti in materia di doping del proprio paese.

8.7 GRAVIDANZA

8.7.1 Considerazioni Generali

La rinite può essere un problema da risolvere durante la gravidanza, poiché l'ostruzione nasale è spesso peggiorata dalla gravidanza stessa (79, 72, 2692). Occorre cautela nel somministrare farmaci alle gravide perché la maggior parte di essi passa la placenta. Il rischio di malformazioni fetali è il principale motivo di preoccupazione. L'apparente sicurezza di un farmaco nell'adulto e nei modelli animali non elimina automaticamente il rischio di teratogenicità fetale. Sono disponibili solo dati sporadici e senza follow-up a lungo termine. Prescrivere un farmaco, anche collaudato da tempo, ad una donna gravida è completa responsabilità del medico. Occorre inoltre considerare il beneficio ed il rischio relativo per la madre e per il feto. In generale non ci sono grossi problemi con i trattamenti in commercio (74, 2378, 2693-2695), ma le regolamentazioni possono variare da paese a paese.

8.7.2 Considerazioni specifiche

A proposito degli anticolinergici, non è stata dimostrata teratogeneicità nell'animale. Quindi, l'atropina può essere prescritta in gravidanza anche se passa la placenta. Lo stesso vale per i suoi derivati; considerata però la mancanza di studi estensivi si consiglia di evitare la somministrazione durante il primo trimestre.

I glucocorticoidi sono tutti, in misura variabile, teratogeni nell'animale (labbro leporino e malformazioni cardiache), ma non è mai stata segnalata alcuna anomalia nell'uomo. Il rischio di ritardato o ridotto accrescimento intrauterino in corso di trattamenti steroidei sistemici prolungati sembra essere più in relazione alla patologia materna di base che non allo steroide stesso (2693). Il rischio paventato di insufficienza surrenale del neonato, non è stato confermato (2696). Per esempio, in 36 donne asmatiche e trattate con prednisone in gravidanza, Snyder et al (2697) non hanno osservato patologie gravidiche o dei neonati, seguiti poi per un periodo di 2 anni. Gli steroidi inalatori non sono mai stati sospettati di teratogeneicità e vengono comunemente utilizzati nelle gravide (2378). Greenberger et al (2698) non hanno osservato alcun effetto collaterale materno-fetale in donne asmatiche trattate con beclometasone.

Per i cromoni non sono mai stati segnalati effetti teratogeni nell'animale e nell'uomo (2699) anche se non ci sono studi prospettici. Schatz e Geiger (2693) propongono l'uso dei cromoni nasali come prima scelta nella rinite in gravidanza.

Gli antistaminici di seconda generazione non sono teratogeni nell'animale, ma la mancanza di studi prospettici nell'uomo ed il fatto che passino

la placenta, suggerisce di non usarli in gravidanza. Alcuni antistaminici di prima generazione (bromfeniramina, prometazina, difenidramina e idrossizina) hanno potenziale teratogeno nell'animale (2700, 2701). E' stato condotto uno studio prospettico caso-controllo con cetirizina e idrossizina in gravidanza senz trovare alcun effetto collaterale (2702).

Per quanto riguarda l'ITS Metzger et al, ne hanno mostrato la sicurezza in 121 donne in gravidanza (2703). In via precauzionale si consiglia di non eseguire incrementi di dosaggio in gravidanza e di non istituire l'ITS a gravidanza già in corso (2466).

8.8 L'ANZIANO

Con l'invecchiamento, si verificano cambiamenti fisiologici nel tessuto connettivo e nella vascolarizzazione del naso, che possono contribuire allo sviluppo di rinite cronica (2704). La distinzione tra rinite allergica e non allergica richiede l'esecuzione di test cutanei e dosaggio delle IgE specifiche. Il trattamento empirico (spesso autoprescritto) con farmaci da banco a base di antistaminici e decongestionanti può avere effetti indesiderati centrali o cardiovascolari (2705). Quindi è raccomandato l'uso di antistaminici di seconda generazione. Steroidi topici nasali, DSCG e ipratopio sono solitamente ben tollerati e con pochi effetti collaterali. Gli anticolinergici dovrebbero essere evitati nei pazienti con glaucoma o ritenzione urinaria. L'ITS non è generalmente raccomandata nell'anziano.

9. EDUCAZIONE

L'educazione del paziente e/o di chi ha cura del paziente è essenziale nella gestione della rinite. Un'educazione corretta rende massima la compliance e ottimizza i risultati della terapia (73). Dopo aver iniziato la terapia, un appropriato follow up consente di mettere a disposizione del paziente stesso tutte le opzioni terapeutiche disponibili. Inoltre consente di individuare prontamente le possibili complicazioni della rinite e/o gli effetti indesiderati del trattamento. L'educazione e l'informazione sono quindi elementi essenziali durante le visite di follow-up.

Una buona risposta terapeutica richiede necessariamente che il paziente segua le prescrizioni, ossia che sia compliant nei confronti del trattamento. La compliance è ottenibile più facilmente se il paziente capisce il proprio disturbo, quali sono le opzioni terapeutiche e i benefici attesi da ciascuna di esse. Tutto questo richiede che il paziente stabilisca con il medico un rapporto di fiducia. E' importante educare non solo il paziente ma anche i membri della famiglia che sono a stretto contatto con lui sulla natura del disturbo, cioè fornire informazioni generali sui sintomi, le cause ed i meccanismi della rinite. Il paziente deve anche essere informato sul significato e sul razionale dell'allontanamento dell'allergene, della terapia con farmaci e dell'immunoterapia.

E' particolarmente importante informare dei possibili effetti collaterali dei farmaci, di modo che il paziente non sospenda autonomamente la cura nel caso che tali effetti si presentino, ma piuttosto li comunichi al medico che li può gestire nella maniera migliore. Altrettanto importante è che il paziente conosca le possibili complicazioni della rinite, quali otite media, sinusite e poliposi nasali, e com'esse siano diagnosticate e trattate. I pazienti devono essere consci del possibile impatto della rinite sulla qualità della vita e quindi dei benefici connessi ad una buon'adesione al regime terapeutico. Infine, devono essere fornite aspettative realistiche sui risultati della terapia e sul fatto che una guarigione definitiva di una malattia cronica può non essere ottenuta.

La compliance aumenta quando:

- vengono prescritte poche somministrazioni al giorno
- gli schemi di somministrazione sono ben chiari e l'assunzione dei farmaci è in relazione ad eventi fissi giornalieri come i pasti
- c'è un rapporto di fiducia tra medico e paziente
- vengono rilasciate istruzioni scritte in maniera chiara ed immediata
- i farmaci vengono somministrati con cadenza simile a quella di altri farmaci già in uso

10. PREVENZIONE DELLA RINITE

Si pensa erroneamente che i fattori che inducono l'insorgenza di allergia siano gli stessi che poi evocano i sintomi nel paziente allergico. In realtà non è sempre così. Quindi, le misure di prevenzione primaria o profilassi possono anche essere molto diverse da quelle richieste nella gestione della malattia già instaurata. Usando l'analogia classica della profilassi della tubercolosi, la prevenzione può essere distinta in:

- profilassi primaria: si impiega in popolazioni ad alto rischio di sviluppare allergia, ma prima che l'allergia sia insorta (2707)
- profilassi secondaria: si effettua in soggetti già sensibilizzati ad allergeni, ma che non hanno ancora sviluppato sintomatologia
- profilassi terziaria: si applica ai pazienti che hanno già il disturbo in atto. Alla profilassi terziaria sono dedicati quasi tutti gli studi clinici.

Una descrizione più completa e dettagliata delle misure profilattiche è contenuta nel documento OMS "Prevenzione dell'allergia e dell'asma".

10.1 PREVENZIONE PRIMARIA

E' stato dimostrato che il feto non è completamente naive dal punto di vista immunologico: possono essere indotte risposte cellulari specifiche a partire dalla 20-22ma settimana di gestazione. La gravidanza può essere in un certo senso considerata uno stato immunologico di risposta Th2 della madre nei confronti degli antigeni fetali e paterni (2708) e pertanto non deve sorprendere il fatto che un'elevata percentuale di neonati è sensibilizzata ad antigeni cui è stata esposta la madre e che molti abbiano una risposta Th2-orientata (2709). La persistenza di questo stato e la sua evoluzione in allergia sono probabilmente influenzati da fattori post-natali, ma è stata suggerita la possibilità di introdurre interventi di profilassi primaria nelle famiglie ad alto rischio.

La maggior perplessità è dovuta al fatto che non abbiamo informazioni sulle dosi e sulle modalità di esposizione prenatale all'antigene, critiche per lo sviluppo di sensibilizzazione o tolleranza. In realtà, c'è solo una limitata evidenza del fatto che l'esposizione ad alte dosi di antigene (allergene) induca nella madre una risposta IgG e riduca quindi la possibilità di sensibilizzazione allergica nel prodotto del concepimento. E' stato pubblicato un interessante studio che riporta una ridotta incidenza di allergia nei figli di donne trattate con ITS in gravidanza (2710). Date queste osservazioni, è ragionevole pensare che l'allontanamento degli allergeni durante la gravidanza possa aumentare, piuttosto che diminuire, la frequenza di sensibilizzazione nel neonato.

A questo stadio di conoscenza, non può essere fatta alcuna raccomandazione per la prevenzione primaria, e sono assolutamente necessari studi sull'argomento.

10.2 PREVENZIONE SECONDARIA

Molti degli studi condotti sul precoce allontanamento dell'allergene, riguardano le proteine del latte di mucca, l'uovo e, talvolta i pesci e le arachidi. Molti studi hanno applicato l'evitamento dell'allergene subito nel periodo post-natale, con risultati variabili e nessun effetto ben definito. I due studi con follow-up più lungo hanno mostrato un beneficio transitorio sullo sviluppo di allergia alimentare e dermatite atopica. Tuttavia, il follow-up prolungato ha fatto osservare che l'effetto preventivo sulle allergie respiratorie decresce col tempo e scompare (2711, 2712). In uno di questi studi la conclusione è stata che la scarsità dei risultati non giustifica lo sforzo preventivo (2712). Inoltre, la manipolazione dietetica nella primissima infanzia non esclude effetti sul processo di crescita. Pertanto, occorre grande cautela nel usare approcci di questo tipo (2713).

La profilassi nei confronti degli aeroallergeni è stata fortemente suggerita, perché è ben noto che l'esposizione precoce ad allergeni inalatori aumenta il rischio di sviluppare sensibilizzazione allergica (366, 1618). Tuttavia, in contrasto con quanto pubblicato precedentemente, alcuni lavori recenti hanno dimostrato che l'allontanamento del gatto nella prima infanzia non ha alcun effetto preventivo (2714, 2715) e che anzi il contatto precoce con cani e gatti ha un effetto profilattico anche maggiore dell'allontanamento (217).

Questi risultati controversi hanno portato al suggerimento di tentare di ridirezionare il sistema immune verso la risposta Th1 durante la prima infanzia, per esempio con esposizione ad alte dosi di antigene invece che a basse dosi, come normalmente succede. Questo approccio può essere facilitato dall'utilizzo di proteine di fusione che uniscano allergene e citochine, come IL-12, che favoriscono la risposta Th1 (205). Quest'idea è divenuta sempre più realistica o almeno credibile sulla base dell'*ipotesi igienica*, secondo la quale una maggior esposizione ad infezioni microbiche nell'infanzia si associa ad una riduzione delle sensibilizzazioni allergiche (2176).

10.3 PREVENZIONE TERZIARIA

Vedi capitolo 8.1

11. QUALITÀ DELLA VITA **(Quality of Life, QoL)**

La qualità della vita (QoL) è un concetto che comprende numerose caratteristiche psicologiche e fisiche per valutare un problema nel contesto sociale e dello stile di vita.

Attualmente è riconosciuto che la rinite allergica va oltre i classici sintomi di ostruzione, rinorrea, starnuti e prurito. Negli ultimi anni sono stati compiuti molti sforzi per quantificare l'impatto socio-economico della rinite in termini di effetti sulla qualità della vita in relazione alla salute (health-related quality of life, HRQL) e di costi. E' stato riconosciuto in diversi documenti scientifici (1, 2) che la rinite ha effetti negativi sul "funzionamento" del paziente nella vita di tutti i giorni a casa, a scuola e sul lavoro. Con l'introduzione di un questionario disegnato per misurare l'effetto della rinite sulla QoL (1217) è diventato evidente che i pazienti hanno problemi di sonno, emozionali e limiti nelle attività e nei rapporti sociali. In termini generali, i pazienti con rinite hanno anche limitazioni dell'attività fisica e mentale e un'alterata percezione del proprio stato di salute (16).

11.1 QUALITÀ DELLA VITA IN RELAZIONE ALLA SALUTE (HRQL)

11.1.1 Metodi di misure della HRQL

Nella rinite sono stati usati due tipi di valutazione della HRQL: generica e specifica

11.1.1.1 Questionari generici

I questionari generici misurano le funzioni mentali, fisiche e sociali in tutte le condizioni di malattia, indipendentemente dallo specifico disturbo da cui è affetto il paziente, e quindi possono essere usati nella popolazione generale. Comprendono: Impact Sickness Profile, Nottingham Health Profile, Medical Outcomes Survey Short Form 36 (SF36). Il questionario SF36 è stato utilizzato per studiare i pazienti con la rinite allergica perenne (16, 109) ed anche per valutare gli effetti di un antistaminico non sedativo sulla qualità della vita (1899). Il vantaggio dei questionari generici è quello di poter confrontare i risultati tra diverse patologie e popolazioni di pazienti. Lo svantaggio è, ovviamente, che questi strumenti possono non essere abbastanza sensibili da percepire cambiamenti generali nello stato di salute a dispetto di eventuali problemi maggiori legati al disturbo (2718).

11.1.1.2 Questionari specifici

I questionari specifici sono stati sviluppati per indagare quali siano i problemi che lo specifico disturbo o malattia comporta per i pazienti. Questi strumenti descrivono accuratamente i problemi

associati a quella malattia e sono più sensibili ai cambiamenti che non i questionari generici.

Sono stati anche sviluppati strumenti differenziati per diversi gruppi di età. Rhinconjunctivitis Related Quality of Life Questionnaire (RQLQ) (2717) e Rhinitis Quality of Life Questionnaire (2718) sono stati applicati a pazienti con rinite allergica stagionale e perenne.

Considerando che gli adolescenti hanno tipi di problemi diversi da quelli degli adulti, è stato sviluppato un Adolescent RQLQ, specificamente dedicato a pazienti di età tra i 12 e i 17 anni (2720). E' una versione leggermente modificata di quello per gli adulti, che tiene conto del fatto che negli adolescenti i problemi scolastici e lavorativi e la percezione dello stato di salute sono di maggior rilievo.

E' stato sviluppato anche un Children RQLQ per la fascia di età 6-12 anni (2721). Questo questionario è differente dagli altri, perché i bambini percepiscono meno gli aspetti emozionali e la rinite interferisce meno con la vita di tutti i giorni.

Il questionario RQLQ è stato applicato in diversi studi sugli effetti dei corticosteroidi topici (2211, 2721-2723), degli antistaminici (2724) e sulla combinazione dei due farmaci (2273).

11.1.2 Importanza della misurazione della HRQL

La qualità della vita nella rinite sembra avere una correlazione solo parziale con i classici parametri di misura, come i sintomi e l'iperreattività nasale (2725). Questa osservazione è in accordo con quanto già evidenziato nei pazienti asmatici, confrontando la HRQL con sintomi, picco di flusso e iperreattività bronchiale (2726, 2727). E' stato pertanto suggerito che i classici parametri di valutazione rappresentino la malattia solo in modo incompleto ed è stato proposto che la QoL venga sempre affiancata, come parametro aggiuntivo, agli indici clinici (2728).

11.1.3 Alterazioni della HRQL nella rinite e patologie associate

Usando il questionario generico SF36, il livello della qualità della vita risulta significativamente ridotto nei pazienti con rinite allergica perenne moderato/severa (16), mentre gli effetti della rinite stagionale sono meno marcati, anche se misurabili. Tuttavia, anche se i questionari sulla qualità della vita sono molto utili per determinare l'impatto della malattia su un gruppo di soggetti, essi non possono essere utilizzati per la valutazione puntuale del singolo individuo. E' interessante notare che l'impatto della rinite sulla qualità della vita è di entità sovrapponibile a quello dell'asma (2731).

La sinusite è spesso associata alla rinite. Usando l'SF36 ed un questionario specifico (Chronic Sinusitis Survey, CSS) si è osservato che il trattamento chirurgico della sinusite cronica

migliora significativamente la qualità della vita dei pazienti (2732, 2733). Sulla scorta di queste osservazioni, sono stati sviluppati altri questionari specifici, come il Rhinosinusitis Disability Index (RDI) ed il Rhinosinusitis Outcome Measure (RSOM-31) (2734, 2735).

L'impatto sulla qualità della vita delle infezioni ricorrenti naso-sinusali nell'infanzia è difficile da determinare. Un'informazione indiretta in proposito può essere ottenuta misurando la qualità della vita dei genitori (2736).

11.1.4 Trattamento della rinite e qualità della vita

Quando si fanno valutazioni della HRQL durante un trattamento, sorge spontanea la domanda di quanto le variazioni nella qualità della vita siano clinicamente rilevanti. E' stato dimostrato che usando una scala a 7 punti, la differenza minima clinicamente rilevante deve essere di almeno 0.5 punti (2737).

Generalmente, gli effetti sulla HRQL sono paralleli a quelli misurati con parametri medici e clinici, tuttavia in alcuni studi si sono evidenziate alcune divergenze. Ad esempio, in uno studio che valutava gli effetti di antistaminici e steroidi topici da soli o in combinazione, non si è osservato alcun effetto sulla HRQL delle differenti strategie terapeutiche. Però, per alcuni sintomi soggettivi, la combinazione di farmaci aveva un effetto superiore sulla qualità di vita (2273). Questo può suggerire che i pazienti percepiscano differenze nei propri sintomi che non possono essere rilevate dai parametri convenzionali. Bisogna inoltre considerare che i pazienti con malattie croniche sviluppano un certo adattamento alla loro condizione. Siccome la percezione soggettiva del disturbo è importante per la soddisfazione del paziente e per la compliance, anche tale aspetto deve essere misurato.

In futuro saranno disponibili quantità maggiori di dati ed è possibile che la qualità della vita diventi un parametro fondamentale per la valutazione dei trattamenti.

11.2 RINITE E DIFFICOLTA' DI APPRENDIMENTO

Nei pazienti con rinite allergica, se i sintomi non vengono controllati in maniera ottimale, si possono verificare problemi di apprendimento scolastico, dovuti sia ai disturbi del sonno sia ad interferenza diretta con l'attività scolastica stessa (19, 1426). La rinite allergica può essere quindi causa di difficoltà all'apprendimento ed il trattamento con antistaminici sedativi può peggiorare il problema, mentre l'uso di antistaminici non sedativi lo risolve almeno in parte (18, 2738). In uno studio recente in 113 bambini rinitici, condotto in cieco singolo per una durata di 6 mesi, è stato dimostrato che un adeguato trattamento con beclometasone o

ipratropio, riduce le assenze e migliora le performance scolastiche (2739).

11.3 INTERFERENZA CON LE ATTIVITA' LAVORATIVE

La rinite allergica è una malattia che causa assenze dal lavoro e riduce le prestazioni lavorative; tali problemi vengono ovviamente peggiorati dall'uso di antistaminici sedativi (20). Negli Stati Uniti, la rinite allergica provoca la perdita di circa 811.000 giornate lavorative, 824.000 giornate scolastiche e complessivamente 4.230.000 giorni di ridotta attività per anno (21).

Questi dati indicano che la rinite può avere un impatto non trascurabile sulla produttività lavorativa. I pazienti sono infastiditi dal senso di affaticamento, dalla difficoltà di concentrazione, dalla cefalea e dal malessere generale; la congiuntivite può interferire con la visione. Non soltanto i disturbi direttamente legati alla patologia, ma spesso anche gli effetti collaterali del trattamento intervengono nella riduzione delle performance. E' stato stimato che il 50% dei lavoratori che assumono antistaminici sedativi hanno una riduzione globale delle loro capacità lavorative del 25% per almeno 2 settimane l'anno (2740). I pazienti che usano questi farmaci sono più soggetti ad infortuni sul lavoro come fratture, lussazioni, ferite, ustioni e contusioni (2741). Il problema è stato significativamente ridimensionato con l'uso dei nuovi antistaminici (20).

Si sa poco sull'impatto della rinite sulla carriera lavorativa dei pazienti, ma è ragionevole presumere che essi non perdano il lavoro o non lo debbano cambiare, fatta eccezione per le allergie occupazionali. Uno studio quinquennale di sorveglianza sui lavoratori dell'industria alimentare ha osservato che il 56% dei soggetti con rinite occupazionale diagnosticata continua a fare lo stesso lavoro, il 13% fa un altro lavoro nella stessa area ed il 31% si sposta ad altri tipi di lavorazione (2742).

11.4 QUALITA' DELLA VITA E COSTI SANITARI

L'elevata prevalenza della rinite allergica ed i problemi di gestione economica dell'assistenza sanitaria giustificano l'aumentato interesse per gli studi costo-efficacia. Non basta più dimostrare l'efficacia clinica di un trattamento, ma anche la sua efficacia in rapporto al costo deve essere documentata (capitolo 12). In questo tipo di studi deve necessariamente comparire la HRQL come parametro di valutazione, per poter fare i confronti tra popolazioni diverse. Non è comunque semplice introdurre le valutazioni fornite da questionari generici e specifici nel contesto di valutazioni farmacoeconomiche. A questo proposito sono stati elaborati sistemi come lo Standard Gamble Feeling Thermometer per valutare come i pazienti quantificano e quanto investono economicamente

sullo stato di salute. In alternativa ci sono sistemi che misurano quale valore la società attribuisce allo stato di salute e alle patologie. Ne sono esempi l'EuroQoL e il Multiattribute Health Utility Index. Questi strumenti forniscono come parametro i cosiddetti *anni di vita aggiustati per la qualità* (QALY), che sono utili per la valutazione dell'impatto di un trattamento sulla malattia.

Gli strumenti farmaco-economici sono solitamente generici. Ne è stato sviluppato di recente uno specifico per la rinite (Multiattribute Rhinitis Symptom Utility Index) da applicare negli studi clinici per il confronto dei trattamenti (2743).

11.5 PROSPETTIVE FUTURE: UTILIZZO DELLA MISURA DELLA QUALITÀ DI VITA NEI SINGOLI INDIVIDUI

La rinite altera significativamente la qualità della vita, come si vede usando questionari sia generici che specifici. La riduzione della qualità di vita misurata nei riniti perenni è sovrapponibile a quella degli asmatici, considerando le alterazioni del sonno e l'interferenza con attività lavorative e vita sociale.

Nonostante i risultati degli studi, per il momento la misura della qualità di vita non è applicabile al singolo individuo come strumento di valutazione clinica e quindi il passo successivo dovrebbe essere quello di poter misurare la qualità della vita in ogni paziente per valutarne singolarmente le variazioni. Inoltre occorrerebbe uno strumento da applicare a pazienti con asma e rinite concomitante; tale strumento potrebbe essere uno degli outcomes principali degli studi clinici. Comunque, i questionari per la HRQL vengono costantemente perfezionati e affinati, anche nel campo della rinite. Sono state sollevate alcune critiche nei confronti della proliferazione dei questionari e della marea montante di letteratura dedicata alla qualità della vita (2745) ed in effetti, alcuni problemi sono tuttora irrisolti (2727). Le ricerche future dovranno quindi concentrarsi sulla creazione di pochi e semplici strumenti, facilmente applicabili a tutti i pazienti, per una migliore valutazione dei risultati degli studi clinici.

12. IMPATTO SOCIOECONOMICO DI ASMA E RINITE

L'asma e la rinite sono entrambe patologie croniche che hanno quindi un certo impatto economico sul paziente, sulla famiglia, sul sistema sanitario e sulla società globalmente. La spesa globale è composta dai costi diretti di assistenza e dai costi indiretti associati con la perdita di produttività. Le persone asmatiche si devono confrontare continuamente con l'impatto immediato ed a lungo termine di una malattia che spesso riduce le loro attività quotidiane. Esse devono talvolta redistribuire le risorse personali e famigliari in base alle necessità sanitarie per il trattamento della patologia. Il carico economico di queste malattie si riversa anche sul lavoro, dati gli effetti negativi della malattia sulla performance lavorativa e sulla produttività.

Si sta sviluppando di recente una letteratura a livello mondiale sugli aspetti economici dell'asma e della rinite, anche se per il momento l'asma è l'oggetto di studio principale. Tuttavia, anche i pochi studi focalizzati sulla rinite ne evidenziano un impatto economico non trascurabile.

12.1 L'IMPATTO DI ASMA E RINITE

L'asma e la rinite allergica sono condizioni frequentissime che provocano malattia e disabilità in tutto il mondo. Gli studi come l'ISAAC (154) e l'ECRHS (107) hanno confermato che l'asma ha elevata prevalenza in tutti i paesi, suggerendo che almeno 150 milioni di persone al mondo soffrono di asma. Ugualmente, la rinite è diffusa ubiquitariamente e durante tutto l'arco della vita con prevalenze che variano dal 10% al 20% in Gran Bretagna, Svizzera, Germania, Finlandia e Stati Uniti (11, 261, 912, 2746).

Il peso economico di queste condizioni si riflette sul ricorso a risorse sanitarie e sulla ridotta produttività lavorativa. Solo di recente gli studi di farmacoeconomia hanno cominciato quantificare questi aspetti in termini economici.

12.2 CAPIRE I COSTI DELLA MALATTIA

Il costo della malattia è il parametro per valutare il carico socio-economico (2747). Il costo della malattia raggruppa i costi diretti (cure mediche) e quelli indiretti (perdite e mancati guadagni dovuti alla patologia stessa). Esistono già metodi standard per assegnare valori ai costi diretti, mentre si stanno sviluppando solo ora i modelli per valutare costi poco quantificabili come il disagio psicologico in generale. Il costo della malattia può essere considerato da un punto di vista sociale, dal punto di vista dell'assistenza pubblica o anche da un

punto di vista solo individuale. Esistono in letteratura studi farmacoeconomici su asma e rinite.

12.3 IL COSTO DELLA MALATTIA NELL'ASMA

Esistono almeno sette studi internazionali sul costo della malattia asma (36, 2748-2755). Tale costo globale varia notevolmente, da un minimo di 433.5 milioni in Canada ad un massimo di 6.4 miliardi negli Stati Uniti. L'ampiezza della popolazione è probabilmente la principale responsabile delle variazioni. Tuttavia, anche il costo per persona varia molto, da meno di 400\$ a più di 1.000 \$ annuali e non c'è alcuna relazione diretta tra costi diretti ed indiretti. Un riscontro comune degli studi è che gli eventi evitabili come l'ospedalizzazione e le cure in terapia intensiva, sono le voci di spesa maggiori. E' stato anche calcolato che sarà necessario un incremento dei costi diretti dell'asma per raggiungere un controllo accettabile della malattia (2754).

Il carico economico associato all'asma non può dunque essere trascurato. Si stima che l'asma nel bambino sia responsabile di oltre 7 milioni di giornate a letto e della perdita di almeno dieci milioni di giorni di scuola all'anno (2756). In Australia, i bambini perdono almeno un milione di giorni di scuola l'anno a causa dell'asma. (2757). L'asma influisce anche sulla gestione familiare: la malattia dei bambini influenza molte decisioni riguardanti vacanze, arredamento, animali domestici e stile di vita (2758-2760). Gli studi indicano anche che i giorni di lavoro persi per assistere il bambino malato incidono sul peso economico della malattia. La perdita di giornate lavorative, dovuta alla malattia, è parimenti un problema nell'adulto (2761).

Gli studi internazionali di farmacoeconomia hanno quindi cominciato a tratteggiare un quadro del carico economico legato all'asma nella società. Ci sono al momento poche informazioni di farmacoeconomia su paesi a densa popolazione come India, Indonesia e Cina. I costi in tali paesi sono differenti da quelli degli Stati Uniti e dell'Europa. Un piccolo studio condotto nella comunità di Transkei (Sud Africa) riporta un costo per persona inferiore ai 10 \$ annui, che è ben distante da quelli riportati in altri paesi (36). Questa segnalazione richiama l'attenzione sulla farmacoeconomia dell'asma nei paesi in via di sviluppo.

12.4 COSTO DELLA MALATTIA PER LA RINITE

La letteratura sulla farmacoeconomia della rinite è molto più ridotta rispetto a quella dell'asma. Ci sono tre studi che hanno esaminato il costo di malattia della rinite (21, 2762, 2763). Nel 1994, la stima delle persone affette da rinite negli Stati Uniti era di 39 milioni di soggetti, per un costo annuo di circa 1.2 miliardi di dollari (21). E' interessante

notare che circa 5 milioni di questi individui non si rivolgono al medico e quindi i costi diretti incidono per almeno il 93% della spesa. Molti dei costi associati alla rinite potrebbero essere sottostimati, per il frequente ricorso ad automedicazione (21).

Uno studio sui costi diretti di malattia nei bambini con e senza asma, mostra che quelli con l'asma fanno maggior ricorso alle risorse sanitarie (3.1 volte più prescrizioni, 1.9 più visite ambulatoriali e 2.2 più ricoveri d'urgenza dei bambini senza asma). Tuttavia, solo il 26% della spesa era correlata alla specifica cura dell'asma. Una rilevante percentuale dei costi è associata alle condizioni patologiche concomitanti come infezioni delle vie respiratorie superiori e rinite (2753).

Il popolo giapponese è tutto iscritto a organizzazioni di assistenza sanitaria pubblica e quindi i costi possono essere valutati abbastanza facilmente. Nel 1994 i costi totali per la rinite sono stati di 1.5 miliardi di dollari, inclusi costi diretti, indiretti e farmaci da banco. La spesa annuale per paziente è risultata di 118\$ (2764).

La rinite aumenta i costi dell'asma. In uno studio l'aumento dei costi è risultato del 46% più alto negli asmatici con rinite, rispetto a quelli con sola asma (32).

12.5 RICERCA DELLA STRATEGIA TERAPEUTICA MIGLIORE PER IL PAZIENTE CON ASMA E RINITE

La disponibilità ed il costo delle risorse influenza tutte le decisioni di tipo medico. Attualmente non abbiamo sufficienti dati per poter informare i pazienti, i curanti e i sistemi sanitari circa l'impatto relativo di ciascuna strategia disponibile. Gli studi di costo di malattia danno solo una misura del carico economico globale della malattia stessa. Possono però essere impiegati altri metodi farmacoeconomici per migliorare le decisioni mediche e gestionali, procurando dati più precisi sulla relazione decisione medica-risultato-costi.

Per asma e rinite vi sono numerose alternative di scelta terapeutica, come trattamenti farmacologici, allontanamento dell'allergene, immunoterapia, educazione. Tradizionalmente la scelta terapeutica si è sempre basata sulla prova di efficacia clinica, ma ad oggi le considerazioni di ordine economico rendono la scelta sempre più complicata.

Talvolta, le decisioni terapeutiche si basano sull'evidenza fornita dagli studi clinici controllati, che sono a loro volta incentrati su efficacia e sicurezza del trattamento. Questi studi coinvolgono popolazioni selezionate di pazienti e si svolgono in condizioni controllate e pertanto sono molto rigorosi ma non trasferibili alla realtà clinica. Gli studi clinici hanno avuto di recente un'evoluzione verso la valutazione dei trattamenti in condizioni più vicine alla realtà. Trattamenti o tecnologie vengono valutati nel loro risultato, applicandoli in

condizioni di pratica clinica usuale e a popolazioni non selezionate (2765, 2766). Tale evoluzione ha portato dagli studi di efficacia agli studi costo-efficacia (*cost-effectiveness*). Questi forniscono una valutazione in relazione all'applicabilità ed al costo del trattamento (2767, 2768).

Gli studi di *cost-effectiveness* mettono quindi in relazione i risultati sul paziente con il costo delle risorse. I risultati di questi studi si distribuiscono in quattro categorie principali. La prima è quella dei trattamenti meno efficaci e più costosi. La seconda è quella più comune, dei trattamenti più efficaci ma anche più costosi. La terza è quella dubbia dei trattamenti meno costosi ma anche meno efficaci e la quarta, rara, è quella dei trattamenti più efficaci e meno costosi.

L'attenzione, diffusa ovunque sul rapporto tra efficacia dell'intervento e suoi costi, si è ovviamente incentrata anche su asma e rinite (36, 2769). Al momento gli studi di farmacoeconomia sono dedicati essenzialmente all'asma, ma sono prossimi anche studi di questo tipo sulla rinite. Ad oggi non esiste per l'asma e per la rinite una strategia significativamente *cost-effective* rispetto ad altre, tuttavia i dati suggeriscono che l'uso continuato di steroidi inalatori nell'asma persistente è più *cost-effective* che non i soli β_2 agonisti al bisogno. Inoltre la maggior parte degli studi ad argomento farmacoeconomico si riferisce ad Europa e Stati Uniti e non ci sono dati per altri paesi in cui il carico economico della malattia può essere più elevato.

12.6 IMPLICAZIONI POLITICHE DELLA FARMACOECONOMIA

Coloro a cui spetta prendere le decisioni di politica sanitaria o di organizzazione della gestione sanitaria pubblica si trovano costantemente a confronto con una scala di priorità nell'assegnare le risorse, che sono spesso limitate nei paesi in via di sviluppo. La scala di priorità deve tener conto sia delle malattie croniche, sia delle malattie contagiose o trasmissibili, sia dello sforzo educativo, e non è sempre facile stabilire un ordine di importanza.

Allo scopo di ridurre il carico economico di una malattia occorre prima sapere con precisione quanto quella malattia è presente nella popolazione e quanto incide globalmente. Solo avuti questi dati è possibile decidere di ricollocare o ridistribuire le risorse. I costi ed i benefici dell'introduzione di nuovi trattamenti dell'asma e della rinite devono essere valutati non solo dal punto di vista scientifico ma anche tenendo conto delle risorse esistenti in una data comunità. Infine, la decisione deve anche tenere conto di quello che le risorse disponibili consentono di acquisire, anche al di fuori dal campo sanitario.

Anche se teoricamente l'allocazione delle risorse per nuove strategie dovrebbe dipendere da una decisione a livello comunitario, spesso per asma e rinite il costo ricade quasi esclusivamente

sul singolo individuo. Molte persone, in particolare con rinite, spesso ricorrono non all'assistenza sanitaria, ma ad altre risorse, come i farmaci da banco, le terapie alternative, l'omeopatia. Il costo di tali trattamenti ricade solo ed esclusivamente sull'individuo che li sceglie. Per tale motivo si ribadisce ancora una volta la necessità di una valutazione obiettiva dell'efficacia e della cost-effectiveness di tali approcci.

12.7 CONCLUSIONI

Milioni di persone hanno limitazioni importanti delle loro attività e performance in conseguenza di asma e rinite. Gli studi di farmacoeconomia hanno contribuito a caratterizzare meglio i costi delle malattie, ma questi studi sono limitati alle nazioni industrializzate e non ci sono confronti affidabili dal punto di vista economico per le varie strategie. Dato l'incremento generale della spesa sanitaria, si sente sempre più la necessità di studi farmacoeconomici avanzati.

13. NECESSITA' DI STUDI ULTERIORI

13.1 DATI EPIDEMIOLOGICI

Ci sono diversi studi che hanno dimostrato la frequente coesistenza di asma e rinite nello stesso paziente. Sembra che la rinite perenne sia più di frequente associata all'asma

Esigenze di Ricerca

- Occorrono altri studi epidemiologici per stabilire meglio la reale prevalenza della rinite intermittente e persistente e per individuarne meglio le cause
- Occorrono altri dati epidemiologici a sostegno del legame tra asma, rinite e congiuntivite
- Nei nuovi studi, dovrebbe essere precisata meglio la definizione di rinite
- Dovrebbero essere usati criteri oggettivi per la valutazione dell'ostruzione nasale
- Dovrebbero essere usate la nuova classificazione di rinite

13.2 SEVERITA' DELLA RINITE E RISCHIO DI ASMA

E' di fondamentale importanza sapere se la gravità della rinite modifica il rischio di sviluppare asma, ma non ci sono dati in proposito. Sono necessari nuovi studi che rispondano a questo interrogativo.

13.3 STORIA NATURALE DELL'ASMA E DELLA RINITE

La relazione cronologica tra rinite e asma è ancora oggetto di discussione. Dagli studi finora disponibili, sembra che la rinite preceda spesso l'asma e potrebbe quindi essere fattore predittivo. Occorre studiare l'effetto dei fattori confondenti come sesso, tipo di allergene e attività lavorativa.

Esigenze di ricerca

Occorrono dati epidemiologici più dettagliati sulla storia naturale della rinite e dell'asma

13.4 PERCHE' RINITE E/O ASMA E/O DERMATITE ATOPICA

Nei bambini che hanno asma, la rinite è estremamente comune, ma sono necessari studi ulteriori sui bambini con sola rinite, anche se è difficile studiare i bambini al di sotto dei 4 anni. Nei pazienti con sola rinite, il challenge endobronchiale provoca sintomi.

Genotipi clinici

Esistono geni che differenziano la rinite dall'asma? Ci sono geni importanti per lo sviluppo di reattività bronchiale, ma non sappiamo se questi geni

polimorfi differiscono tra asmatici e rinitici. Occorre una caratterizzazione genotipica molto precisa. Al momento, la risposta ai trattamenti antiallergici/antiasmatici è molto eterogenea e può essere dovuta, almeno in parte, a polimorfismo genetico. Deve essere verificato se il polimorfismo è differente nella rinite e nell'asma.

Esposizione ambientale: Vedi "Prevenzione di allergia e asma"

13.5 MECCANISMI FISIOPATOLOGICI COMUNI E DIFFERENTI NELLE VIE AEREE SUPERIORI E INFERIORI

Alcuni studi dimostrano che la risposta fisiopatologia è simile nel naso dei rinitici e nei bronchi degli asmatici, ma occorrono ulteriori dati per confermare queste osservazioni. Inoltre dovremmo chiederci:

- esiste una patologia comune?
- quali sono le differenze e le similitudini nelle fisiopatologie?
- i cambiamenti fisiopatologici nel naso riflettono quelli dei bronchi e vice versa?

13.6 ESISTE UN REMODELLING NEL NASO?

Non ci sono dati e occorrono ricerche specifiche.

13.7 INFLUENZA DELLA SINUSITE E POLIPOSII SULL'ASMA

Molti lavori hanno tentato di stabilire un nesso causale tra asma, sinusite e poliposi. Tuttavia è molto difficile preparare un disegno sperimentale rigoroso, e non si possono derivare conclusioni sicure dagli studi già condotti. Occorrono studi prospettici disegnati con molta attenzione.

13.8 INFLUENZA DELLA RINITE SULL'ASMA DA SFORZO

L'impatto della rinite sull'asma da sforzo è sostenuta dalle osservazioni sull'influenza della temperatura dell'aria sui bronchi (2770, 2771) e per il fatto che il naso protegge i bronchi dall'aria fredda e secca. Occorrono dati fisiopatologici sul questo aspetto.

13.9 LA RINITE PREDICE LE ESACERBAZIONI DELL'ASMA?

E' stato segnalato molte volte il fatto che un accesso di rinite può essere prodromico all'attacco d'asma. Le infezioni virali nasali possono evocare anch'esse attacchi d'asma. Necessitano dati ulteriori:

- sul reale legame tra esacerbazioni di rinite ed attacchi d'asma

- in caso l'associazione esista, come possa essere sfruttata nella gestione dell'asma
- se il trattamento delle infezioni virali del naso possa prevenire lo sviluppo successivo di sintomi bronchiali.

13.12 IL TRATTAMENTO DELLA RINITE NEL BAMBINO PREVIENE LO SVILUPPO DI ASMA

Vedi l'iniziativa "Prevention of allergy and asthma"

13.10 TRATTAMENTO DELLA RINITE E SUA INFLUENZA SULL'ASMA

Poiché molti degli asmatici hanno anche sintomi nasali, il trattamento di tali pazienti richiede una terapia su entrambi i fronti. Tuttavia, nonostante vi siano dati suggestivi:

- non sappiamo con certezza se il trattamento di uno dei due compartimenti (naso o bronchi) agisce anche sull'altro
- non sappiamo se l'associazione di steroidi nasali ed inalatori modifichi il profilo di sicurezza
- non sappiamo se l'aggiunta di uno steroide nasale possa condurre ad una riduzione della dose di steroide inalatorio. Studi di questo tipo devono essere disegnati con molta attenzione, date le difficoltà nel misurare la riduzione delle dosi di steroidi
- non è ancora stata definita la terapia ottimale per trattare insieme asma e rinite
- farmaci somministrati per via sistemica possono raggiungere entrambi gli organi bersaglio: occorrono studi in questo senso.
- dovrebbe essere valutato l'impatto sulla qualità della vita del trattamento integrato
- dovrebbe essere valutato l'effetto del trattamento integrato di naso e bronchi sulle riacacerbazioni o sul controllo dell'asma.

13.11 TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE VERSUS TRATTAMENTO AL BISOGNO

Nell'asma, è stato dimostrato in modo convincente che è necessaria una terapia a lungo termine per mantenere il controllo dei disturbi e prevenire le riacacerbazioni

Nella rinite, è stata provata l'esistenza di infiammazione minima persistente anche in assenza di sintomi, ma la rilevanza clinica reale di tale fenomeno deve essere stabilita con certezza. Si suggerisce di proseguire la terapia a lungo termine anche quando i sintomi sono sotto controllo, ma devono essere ancora sviluppate e testate linee guida in questo senso

Il possibile ruolo dell'infiammazione minima persistente sulle vie bronchiali deve essere tenuto in considerazione.

14. RACCOMANDAZIONI PER I PAESI IN VIA DI SVILUPPO

Nadia Ait-Khaled, Donald Enarson – International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases (IUATLD)

Nei paesi in via di sviluppo, chi programma l'assistenza sanitaria deve confrontarsi con le priorità sanitarie nel distribuire le risorse, specialmente in presenza di malattie infettive che rimangono un problema principale. Come per la gestione del singolo paziente, anche nella sanità pubblica ogni azione intrapresa dovrebbe essere evidence-based. Chiaramente le prove sperimentali da considerare in materia di sanità pubblica differiscono talvolta da quelle per la pratica clinica e devono prendere in considerazione molti aspetti.

14.1 DECIDERE IN MATERIA DI SANITA' PUBBLICA

Nel pianificare interventi di sanità pubblica devono essere sempre considerate le seguenti componenti:

14.1.1 Efficacia

Quando si pianificano interventi (in questo caso nei confronti di rinite e asma), occorre prima determinare se l'intervento proposto ha o meno una base scientifica. Di solito, gli interventi proposti devono essere sostenuti dalla dimostrazione sperimentale. I requisiti minimi dei trials clinici sono ben noti. Gli studi dovrebbero essere in doppio cieco contro placebo e randomizzati ed il campione in studio dovrebbe essere rappresentativo della popolazione generale alla quale si propone di somministrare il trattamento.

Quando si intende applicare interventi di tipo diagnostico è importante valutare bene tutte le caratteristiche del test in oggetto. In particolare: sensibilità (capacità di identificare il maggior numero possibile di soggetti con la malattia), specificità (capacità di identificare il maggior numero possibile di soggetti senza la malattia). Inoltre vanno valutate la riproducibilità (capacità di fornire risultati sempre uguali nelle stesse situazioni) e la validità in generale, ossia la capacità di un test positivo di diagnosticare la malattia.

14.1.2 Efficienza

L'efficienza, a differenza dell'efficacia, è la capacità dell'intervento scelto (diagnostico o terapeutico) di funzionare bene in ampie popolazioni. Per esempio è necessario che un trattamento, quando applicato ad una popolazione di soggetti non selezionati, dia gli stessi risultati di quando viene studiato in un trial clinico con soggetti selezionati. Per esempio, se un trattamento è efficace ma ha notevoli effetti collaterali, non sarà efficiente in una larga popolazione perché molti rifiuteranno di assumerlo.

Allo stesso modo, per la diagnostica è necessario dimostrare sia applicabile ad una vasta popolazione e che fornisca risultati ragionevoli. Quindi è necessario valutare la capacità predittiva nei soggetti che si presentano avere una diagnosi. Il valore predittivo positivo è la probabilità che un soggetto con test positivo abbia la malattia. Il valore predittivo negativo è la probabilità che un soggetto con test negativo non abbia la malattia. Il valore di questi due parametri varia però con la prevalenza della malattia. Succede spesso che test con buoni valori di sensibilità e specificità funzionino male in senso predittivo quando la malattia è rara.

14.1.3 Fattibilità

Il passo successivo per sostenere l'applicazione di un qualsiasi intervento è la dimostrazione della fattibilità, cioè se esso può venir realmente somministrato alla grande maggioranza dei pazienti che hanno il disturbo. Questo aspetto è spesso trascurato dai clinici. Anche quando un qualsiasi intervento sia efficace ed efficiente, ma non applicabile a tutti i soggetti malati o a rischio, esso non è un buon candidato per essere applicato in sanità pubblica. I fattori che possono influenzare la fattibilità o applicabilità sono:

- il trattamento non è immediatamente disponibile, o è troppo costoso
- non è possibile distribuirlo regolarmente a tutti per difficoltà logistiche
- il servizio di sanità pubblica non è facilmente accessibile a causa delle distanze

La valutazione di fattibilità spesso richiede un *progetto pilota*. Nessun intervento deve essere adottato nella sanità pubblica se non è dimostrato fattibile.

14.1.4 Rapporto costo/beneficio

E' indispensabile che qualsiasi intervento efficace, efficiente e fattibile sia anche disponibile alla popolazione. Ci si dimentica troppo spesso che le risorse disponibili non sono infinite e che c'è competizione per le risorse stesse, le quali vengono assegnate in base alle priorità. Per dimostrare la priorità occorre dimostrare il favorevole rapporto costo/beneficio: l'intervento che avrà il rapporto più favorevole sarà più meritevole di assegnamento delle risorse.

In aggiunta a questo concetto base, si deve considerare anche il processo attraverso cui passa lo sviluppo di un intervento a livello pubblico. Quando un problema è largamente diffuso e necessita di provvedimenti immediati, può succedere che non siano disponibili sufficienti evidenze sperimentali di base. In tal caso, si dovrebbe procedere come segue:

- date le conoscenze disponibili, raggiungere il consenso di un gruppo di esperti sull'approccio migliore. Usare questo consenso per proporre un approccio standardizzato.
- usare il consenso degli esperti per fornire l'evidenza sperimentale, attraverso gli studi clinici, gli studi "sul campo", i progetti pilota e lo studio farmaco-economico
- una volta iniziata l'azione a livello di sanità pubblica, cominciare le attività di monitoraggio e valutazione. Questo richiede una raccolta standardizzata di dati e una valutazione sistematica
- stabilire un periodo di tempo, trascorso il quale effettuare una valutazione critica
- rivedere, se necessario, la politica intrapresa sulla base della valutazione critica
- ripetere la procedura.

Iterando più volte la scelta, l'applicazione, la revisione dell'intervento è possibile aumentare l'efficienza ed il costo/beneficio ed assicurare che il trattamento raggiunga gli obiettivi preposti. La gestione della apolitica sanitaria senza un approccio sistematico, conduce spesso al fallimento.

14.2 GESTIONE STANDARDIZZATA PER LA PRATICA INDIVIDUALE

La rinite allergica può essere considerata un problema di sanità pubblica in molti paesi in via di sviluppo e lo sta diventando anche in alcuni paesi a basso reddito, anche per la sua frequente associazione con l'asma (154). I pazienti vengono spesso trattati inadeguatamente, per esempio con antibiotici, e si spendono molti soldi in cure non corrette. Per tali motivi, si dovrebbe proporre un piano di trattamento standardizzato affinché i medici dei paesi in via di sviluppo prescrivano i trattamenti più efficaci disponibili per la cura della rinite.

14.2.1 Diagnosi

La diagnosi di rinite allergica è facile quando le manifestazioni nasali sono associate ad altri tipici disturbi, come la congiuntivite, le reazioni cutanee e l'asma. La diagnosi può essere più difficile quando la rinite è isolata. Data l'elevata co-morbidità di rinite ed asma, anche nei paesi in via di sviluppo, i pazienti con rinite dovrebbero essere attentamente studiati anche dal punto di vista dell'asma e viceversa.

14.2.1.1 Questionari

Quando un paziente si rivolge per la prima volta al medico per problemi di tipo rinitico, un questionario standard può essere un buon strumento diagnostico da applicare in prima battuta. Il questionario dovrebbe valutare i sintomi maggiori (rinorrea, ostruzione, prurito e starnuti) che si presentano al di fuori degli episodi di raffreddore comune.

In **tabella 23** viene proposto un questionario standard per l'identificazione e la valutazione della gravità della rinite allergica. Alcune delle domande sono state adattate, dai questionari standard usati degli studi ISAAC (154) e ECRHS (107). Questo questionario standardizzato si articola in tre parti:

- domande concernenti i sintomi, i fattori scatenanti, l'anamnesi personale e familiare
- domande atte a stabilire la gravità del disturbo
- domande per individuare la rinite allergica od occupazionale
 - sensibilizzazione ai pollini (sintomi che si ripetono sempre durante lo stesso periodo dell'anno, associati a congiuntivite)
 - sensibilizzazione all'aspirina (grave ostruzione nasale, associata a poliposi esacerbazione di asma dopo assunzione di FANS)
 - sintomi occupazionali (che insorgono solo sul posto di lavoro o la notte dopo, miglioramento durante il week-end o le ferie, associazione con asma)

Nella maggior parte dei casi, un questionario conciso e chiaro è sufficiente a fare la diagnosi di rinite allergica, stabilire le co-morbidità e identificare i casi più complicati o difficili. Questi ultimi, in base alle disponibilità ed ai servizi offerti, dovrebbero essere indirizzati allo specialista per precisare la diagnosi ed istituire un trattamento.

Un gruppo di esperti (Annesi I, Didier A, Klosek M et al.) ha proposto uno score clinico per la severità della rinite (SFAR) che, se sarà validato, potrà essere di grande aiuto.

14.2.1.2 Esame obiettivo

Nei casi più gravi, dovrà essere comunque eseguita l'ispezione delle cavità nasali, possibilmente con rinoscopia anteriore. In assenza della strumentazione adeguata, anche l'osservazione diretta potrà rivelare segni indicativi di rinite allergica:

- segni di infiammazione localizzati al turbinato inferiore, che appare edematoso, iperemico e ricoperto di secrezioni
- presenza di polipi, specialmente nei pazienti intolleranti ad aspirina

14.2.1.3 Classificazione

La classificazione di gravità dei sintomi proposta per i paesi industrializzati può essere applicata parimenti anche nei paesi in via di sviluppo. Le tre domande della seconda parte del questionario proposto in **tabella 23** sono sufficienti a stabilire la gravità del disturbo.

Le altre domande specifiche, aiutano ad individuare casi particolari, come la sensibilizzazione ad aspirina e la rinite occupazionale.

14.2.2 Gestione

14.2.2.1 Allontanamento dell'allergene

Le misure preventive dovrebbero sempre essere applicate. Queste comprendono l'allontanamento

Tabella 23. Proposta di questionario standardizzato per pazienti con sintomi nasali cronici.

(Alcune domande sono riprese o adattate dai questionari ECRHS e ISAAC)

RINITE ALLERGICA

- 1) Durante gli scorsi 12 mesi hai avuto problemi di starnuti, o di naso che cola o di naso chiuso pur non avendo l'influenza ?
- 2) Se si: nei 12 mesi scorsi hai avuto anche problemi di prurito agli occhi o lacrimazione?
- 3) In quali mesi il problema è stato più intenso?
- 4) Pensi che ci sia qualcosa che ti provoca i sintomi? Se si, cosa?
- 5) Sai se avere o aver avuto febbre da fieno, asma o allergie cutanee
- 6) Qualcuno della tua famiglia ha mai avuto asma o allergia cutanea o nasale?

SEVERITA' DELLA RINITE

- 1) Nei 12 mesi scorsi quante volte hai avuto i sintomi?
 - meno di 4 giorni alla settimana o meno di 4 settimane all'anno
 - più di 4 giorni alla settimana e per più di 4 settimane all'anno
- 2) Nei 12 mesi scorsi, il problema al naso ti ha causato alterazioni del sonno?
- 3) Nei 12 mesi scorsi, i problemi al naso quanto hanno interferito con la tua vita di tutti i giorni (scuola, lavoro, tempo libero sport ecc)?
 - Per niente
 - Poco
 - Abbastanza
 - Molto

RINITE STAGIONALE E OCCUPAZIONALE

- 1) Hai i sintomi nasali solo in un particolare periodo dell'anno e sempre in quello?
- 2) Hai i sintomi nasali solo quando sei al lavoro? Spariscono durante le vacanze?
- 3) I sintomi compaiono o peggiorano dopo che hai preso farmaci tipo aspirina?
Se si, quali:

degli animali domestici e l'uso di coprimaterassi e copricuscini. Alcune di queste ultime misure non sono ovviamente attuabili in condizioni economiche precarie.

Nel caso di patologie occupazionali è indispensabile allontanare il paziente dall'ambiente lavorativo, ma in molti casi il paziente non accetta questa soluzione, per motivi economici. La miglior soluzione è, quando possibile, di eliminare o sostituire almeno gli agenti più nocivi. Ciò è spesso fattibile e consente al paziente di continuare a fare il proprio lavoro.

14.2.2.2 Farmaci

Tra i farmaci proposti per il trattamento, almeno due sono sicuramente disponibili nei paesi in via di sviluppo: l'antistaminico di prima generazione clorfeniramina ed il beclometasone topico nasale. Il razionale per l'uso di questi farmaci si basa su 4 punti:

- elevata efficacia: gli steroidi topici sono probabilmente i farmaci con miglior rapporto costo/beneficio (2272)
- basso costo, sostenibile dalla maggior parte dei pazienti: il costo mensile della clorfeniramina si aggira intorno ad 1-2 \$ e quello del beclometasone intorno ai 5 \$ (**Tabella 24**).
- inclusione nella lista OMS dei farmaci essenziali: entrambi i farmaci menzionati appartengono alla lista, ma possono ovviamente anche essere usati antistaminici di seconda generazione se disponibili
- in caso di incremento della domanda, è verosimile che tali farmaci diventino disponibili a prezzi più bassi, utilizzando i prodotti generici. I nuovi antistaminici orali sono più efficaci e sicuri, ma non sono suggeriti come prima scelta nei paesi in via di sviluppo a causa dell'elevato costo (9-20 \$ per mese di terapia). Tali farmaci sono anche più costosi degli steroidi topici.

Tabella 24. Prezzi indicativi dei principali farmaci antiallergici in Italia

| NOME | MOLECOLA | CONFEZ. | Prezzo E | DOSE | Costo/die | Costo/mese |
|-------------------|-------------------|---------|----------|------------|-----------|------------|
| Polaramin | Desclorfeniramina | | | 1-2 cp/die | | |
| Zaditen | Ketotifene | | | 1 cp/die | | |
| Zirtec, Virlix | Cetirizina | | | 1 cp/die | | |
| Claritin | Loratadina | | | 1 cp/die | | |
| Allergodil | Azelastina | | | 4/die | | |
| Telfast | Fexofenadina | | | 1 cp/die | | |
| Tinset | Oxatomide | | | 2 cp/die | | |
| Lomudal nasale | DSCG | | | 4-8/die | | |
| Rinoclenil | Beclometasone | | | 4/die | | |

14.2.2.3 Immunoterapia

L'ITS può essere prescritta a determinati pazienti, secondo quanto raccomandato in 8.3.5.1. Le indicazioni sono comunque molto limitate nei paesi in via di sviluppo per le seguenti ragioni:

- alcuni allergeni dei paesi in via di sviluppo non sono stati ancora identificati
- i vaccini dovrebbero essere prescritti dallo specialista

il costo dei vaccini è molto elevato

- l'ITS non è efficace se si usano dosi basse e preparati non standardizzati.

14.2.2.4 Proposta di trattamento a gradini

- Rinite lieve intermittente. Clorfeniramina al bisogno. Il paziente deve essere avvertito del possibile effetto sedativo e deve essere suggerita la somministrazione preferibilmente serale. I nuovi antistaminici sono la scelta migliore, ma soltanto quando il loro costo potrà essere affrontato dai pazienti.
- Rinite moderata/grave intermittente. Beclometasone topico (300-400 mcg/die). Se necessario aggiungere un ciclo di 7 giorni di antistaminico o steroide orale.
- Rinite lieve persistente. Antistaminico orale a bassa dose di beclometasone (100-200 mcg/die)
- Rinite moderata/grave persistente. Steroide topico alla dose di 300-400 mcg/die, più antistaminico orale ed eventualmente un ciclo iniziale di steroide per os.

Il trattamento deve essere continuo in caso di sintomi persistenti. In caso di sintomi stagionali può essere limitato alla sola stagione pollinica.

Nel caso di associazione con asma, il trattamento di quest'ultima ha ovviamente la priorità. Le linee guida per il trattamento dell'asma nei paesi in via di sviluppo sono proposte nel documento IUATLD Asthma Guide (2273). La disponibilità per il

paziente di steroide inalatorio è bassa in questi paesi (2274). Se possibile dal punto di vista della disponibilità dei farmaci e del costo, la terapia della rinite dovrebbe essere associata a quella dell'asma.

Casi particolari In aggiunta al piano di trattamento standard e a seconda della gravità del disturbo, possono essere necessarie altre misure:

- Rinite occupazionale: polveri, segatura di legno e isocianati sono cause frequenti di malattia occupazionale anche nei paesi in via di sviluppo. Se l'esposizione si mantiene nel tempo, la malattia inevitabilmente si aggrava, nonostante il trattamento. Se è impossibile

allontanare l'agente responsabile, allora dovrebbe essere proposto l'allontanamento del paziente.

- Se tutti i pazienti con rinite occupazionale vengono inviati allo specialista, allora sarebbe utile tenere un registro delle patologie, per individuare facilmente i luoghi a rischio ed intraprendere misure collettive di prevenzione.

- La maggior parte dei pazienti intolleranti ad aspirina hanno anche asma grave e richiedono un trattamento adeguato e controlli rigorosi. Dovrebbe sempre essere fornita una lista dei farmaci da evitare. Il paracetamolo è solitamente ben tollerato.

14.3 CONCLUSIONE

Si propone un piano strategico di gestione per la rinite allergica nei paesi in via di sviluppo. Nella maggioranza dei casi, la diagnosi di rinite allergica può essere posta utilizzando un semplice questionario standard. La gestione è possibile utilizzando due soli farmaci. In caso di asma associata, se possibile, il trattamento della rinite dovrebbe essere aggiunto a quello dell'asma. E'

necessario un programma di ricerca per determinare le future necessità di sanità pubblica.

ABBREVIAZIONI, ACRONIMI E SIGLE

Diamo qui di seguito, in ordine alfabetico, il significato degli acronimi e delle sigle utilizzate nel documento. La maggior parte di esse sono in Inglese, ma di uso praticamente universale in letteratura e pertanto sono state mantenute nella loro forma originale.

AA: Acido arachidonico
AAAI: American Academy of Allergy Asthma & Immunology
AIANE: European Network on Aspirin-Induced Asthma
AOM: Acute Otitis Media, Otite media acuta
APC: Antigen Presenting Cells, cellule presentanti l'antigene
AQLQ: asthma quality of life questionnaire
ATS: American Thoracic Society
CCR: CC chemokine receptor
CD: Cluster of differentiation
CGRP: Calcitonine gene related peptide
COX: cyclooxygenase, ciclossigenasi
Cys-LT: cisteinil-leucotrieni (leucotrieni C4, D4, E4)
DSCG: Disodiocromoglicato
CXCR: Recettore per le chemochine CXC
EAACI: European Academy of Allergology and Clinical Immunology
ECP: Eosinophil Cationic Protein, proteina cationica degli eosinofili
ECRHS: European Community Respiratory Health Survey
EDN: Eosinophil-derived Neurotoxin, neurotossina eosinofila
FEV1: Forced Expiratory Volume 1 second (VEMS)
FLAP: Five-Lipoxygenase Activating Protein
FVC: Forced vital capacity, capacità vitale forzata
GM-CSF: Granulocyte macrophage Colony Stimulating Factor
GR: Glucocorticoid Receptor
HPAA: Hypothalamic-Pituitary Adrenal Axis, Asse ipotalamo ipofisi surrene
HPETE: acidi idrossiperossieicosatetraenoici
HRQL: Health related quality of life, qualità della vita correlata allo stato di salute
ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule 1
IFN γ : Interferon gamma
IL-: Interleuchina
ISAAC: International Study on Allergy and Asthma in Childhood
ITS: Immunoterapia Specifica
IUALTD: International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases
LT: leucotrieni
LO: Lipoxygenase, lipossigenasi
LX: Lipoxina
MAb: Monoclonal antibody, anticorpo monoclonale

MBP: Major Basic Protein, proteina basica maggiore
MCT: Mast Cells Tryptase+, mastociti triptasi positivi
MCTC: Mast Cells Tryptase Chymase+, mastociti triptasi-chimasi
MCP4: Macrophage Chemotactic Factor 4
MHC: Major Histocompatibility Complex, complesso maggiore di istocompatibilità
NANC: non adrenergico-non colinergico
NARES: Non Allergic Rhinitis-Eosinophilia Syndrome, rinite nonallergica con eosinofilia
NGF: Nerve Growth Factor
NHANES II: secondo National Health and Nutrition Examination Survey
NK: Neurokinin
NOS: Nitric Oxide Synthetase
NPY: neuropeptide Y
OME: Otitis media with effusion, otite media essudativa
OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO)
PAF: Platelet Activating Factor, fattore attivante le piastrine
PG: Prostaglandins, prostaglandine
PM: Particulate Matter, particolato
PRIST: Paper Radio Immuno Sorbent Test
QoL: Quality of Life, qualità della vita
SAPALDIA: Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults
SCARPOL: Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution
SCF: Stem Cell Factor, fattore staminale
SP: Sostanza P
SRSA: Slow reacting substances of anaphylaxis
TCR: T cell receptor, recettore delle cellule T
TNF α : Tumor Necrosis Factor – α
TX: Thromboxanes, trombossani
VCAM: Vascular Cell Adhesion Molecule
VIP: vasoactive intestinal peptide, peptide intestinale vasoattivo
VLA4: Very Late Antigen 4

Bibliografia

1. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy* 1994;49(19 Suppl):1-34.
2. Dykewicz MS, Fineman S. Executive Summary of Joint Task Force Practice Parameters on Diagnosis and Management of Rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:463-8.
3. Van-Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica G, Durham S, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. EAACI Position paper. *Allergy* 2000;55:116-34.
4. Bucholtz GA, Lockey RF, Wunderlin RP, Binford LR, Stablein JJ, Serbousek D, et al. A three-year aerobiologic pollen survey of the Tampa Bay area, Florida. *Ann Allergy* 1991;67:534-40.
5. D'Amato G, Ruffilli A, Sacerdoti G, Bonini S. Parietaria pollinosis: a review. *Allergy* 1992;47:443-9.
6. Sibbald B, Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax* 1991;46:895-901.
7. Bruce CA, Norman PS, Rosenthal RR, Lichtenstein LM. The role of ragweed pollen in autumnal asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59:449-59.
8. Connell J. Quantitative intranasal pollen challenges. II. Effect of daily pollen challenge, environmental pollen exposure and placebo challenge on the nasal membrane. *J Allergy* 1968;41:123-9.
9. Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Pronzato C, Ricca V, Parmiani S, et al. Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:971-9.
10. Sibbald B. Epidemiology of allergic rhinitis. In: ML B, editor. *Epidemiology of clinical allergy. Monographs in Allergy. Basel: karger; 1993. p. 61-9.*
11. Wuthrich B, Schindler C, Leuenberger P, Ackermann-Liebrich U. Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population of Switzerland (SAPALDIA study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;106:149-56.
12. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:161-76.
13. Aberg N, Sundell J, Eriksson B, Hesselmar B, Aberg B. Prevalence of allergic diseases in schoolchildren in relation to family history, upper respiratory infections, and residential characteristics. *Allergy* 1996;51:232-7.
14. Ciprandi G, Vizzaccaro A, Cirillo I, Crimi P, Canonica GW. Increase of asthma and allergic rhinitis prevalence in young Italian men. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;111:278-83.
15. Gregory C, Cifaldi M, Tanner LA. Targeted intervention programs: creating a customized practice model to improve the treatment of allergic rhinitis in a managed care population. *Am J Manag Care* 1999;5:485-96.
16. Bousquet J, Bullinger M, Fayol C, Marquis P, Valentin B, Burtin B. Assessment of quality of life in patients with perennial allergic rhinitis with the French version of the SF-36 Health Status Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:182-8.
17. Spaeth J, Klimek L, Mosges R. Sedation in allergic rhinitis is caused by the condition and not by antihistamine treatment. *Allergy* 1996;51:893-906.
18. Vuurman EF, van-Veggel LM, Uiterwijk MM, Leutner D, O'Hanlon JF. Seasonal allergic rhinitis and antihistamine effects on children's learning. *Ann Allergy* 1993;71:121-6.
19. Simons FE. Learning impairment and allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 1996;17:185-9.
20. Cockburn IM, Bailit HL, Berndt ER, Finkelstein SN. Loss of work productivity due to illness and medical treatment. *J Occup Environ Med* 1999;41:948-53.
21. Malone DC, Lawson KA, Smith DH, Arrighi HM, Battista C. A cost of illness study of allergic rhinitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:22-7.
22. Spector SL. Overview of comorbid associations of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S773-80.
23. Grossman J. One airway, one disease. *Chest* 1997;111(2 Suppl):11S-6S.
24. Rowe-Jones JM. The link between the nose and lung, perennial rhinitis and asthma--is it the same disease? *Allergy* 1997;52(36 Suppl):20-8.
25. Vignola AM, Chané P, Godard P, Bousquet J. Relationships between rhinitis and asthma. *Allergy* 1998;53:833-9.
26. Corren J. The impact of allergic rhinitis on bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:S352-6.
27. Townley RG, Kiboneka A. Allergic rhinitis: relationship to asthma: similarities, differences, and interactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:137-9.
28. Immunobiology of Asthma and Rhinitis. Pathogenic factors and therapeutic options. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1778-87.
29. Simons FE. Allergic rhinobronchitis: the asthma-allergic rhinitis link. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:534-40.
30. 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;301-4.
31. Szczeklik A, Sanak M. Leukotrienes and aspirin-sensitive asthma. In: C Folco BS, RC Murphy, editor. *Novel inhibitors of leukotrienes. Basel: Birkhauser Vlg; 1999. p. 165-76.*
32. Yawn BP, Yunginger JW, Wollan PC, Reed CE, Silverstein MD, Harris AG. Allergic rhinitis in Rochester, Minnesota residents with asthma: frequency and impact on health care charges. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:54-9.
33. Jackson R, Feder G. Guidelines for clinical guidelines. *Bmj* 1998;317:427-8.
34. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *Bmj* 1999;318:527-30.
35. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma. International Asthma Management Project. *Allergy* 1992;47(13 Suppl):1-61.
36. Global strategy for asthma management and prevention. WHO/NHLBI workshop report: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, Publication Number 95-3659; 1995 January 1995.
37. Dykewicz MS, Fineman S, Nicklas R, Lee R, Blessing-Moore J, Li JT, et al. Joint Task Force Algorithm and Annotations for Diagnosis and Management of Rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:469-73.
38. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, Nicklas R, Lee R, Blessing-Moore J, et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:478-518.
39. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP. Joint Task Force summary statements on Diagnosis and Management of Rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:474-7.
40. Passali D, Mösges R. International Conference on Allergic Rhinitis in childhood. *Allergy* 1999;54 (supl 55):4-34.
41. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Bmj* 1996;312:71-2.
42. Gwaltney J, Jr. Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis* 1996;23:1209-23; quiz 24-5.
43. Melen I. Chronic sinusitis: clinical and pathophysiological aspects. *Acta Otolaryngol Suppl* 1994;515:45-8.
44. Williams J, Jr. Sinusitis--beginning a new age of enlightenment? *West J Med* 1995;163:80-2.
45. Shapiro GG, Rachelefsky GS. Introduction and definition of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:417-8.
46. Williams J, Jr., Simel DL. Does this patient have sinusitis? Diagnosing acute sinusitis by history and physical examination. *Jama* 1993;270:1242-6.
47. Lund V. Infectious rhinosinusitis in adults: Classification, Etiology and Management. *ENT J* 1997;76, suppl:1-22.
48. Stankiewicz J, Osguthorpe JD. Medical treatment of sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;110:361-2.
49. Ferguson BJ. Acute and chronic sinusitis. How to ease symptoms and locate the cause. *Postgrad Med* 1995;97:45-8, 51-2, 5-7.
50. Report of the Rhinosinusitis Task Force Committee Meeting. Alexandria, Virginia, August 17, 1996. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117:S1-68.

51. Gwaltney J, Jr., Scheld WM, Sande MA, Sydnor A. The microbial etiology and antimicrobial therapy of adults with acute community-acquired sinusitis: a fifteen-year experience at the University of Virginia and review of other selected studies. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:457-61; discussion 62.
52. Van Cauwenberge PB, Ingels KJ, Bachert C, Wang DY. Microbiology of chronic sinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1997;51:239-46.
53. Lawson W, Blitzer A. Fungal infections of the nose and paranasal sinuses. Part II. *Otolaryngol Clin North Am* 1993;26:1037-68.
54. deShazo RD, Swain RE. Diagnostic criteria for allergic fungal sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:24-35.
55. Torres C, Ro JY, el-Naggar AK, Sim SJ, Weber RS, Ayala AG. Allergic fungal sinusitis: a clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol* 1996;27:793-9.
56. Schubert MS, Goetz DW. Evaluation and treatment of allergic fungal sinusitis. I. Demographics and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:387-94.
57. Manning SC, Holman M. Further evidence for allergic pathophysiology in allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope* 1998;108:1485-96.
58. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science* 1976;193:317-9.
59. Pedersen H, Mygind N. Absence of axonemal arms in nasal mucosa cilia in Kartagener's syndrome. *Nature* 1976;262:494-5.
60. Lund VJ, Scadding GK. Immunologic aspects of chronic sinusitis. *J Otolaryngol* 1991;20:379-81.
61. Schiffman SS, Nagle HT. Effect of environmental pollutants on taste and smell. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;106:693-700.
62. Girgis IH, Yassin A, Hamdy H, Moris M. Estimation of effect of drugs on the nasal circulation. *J Laryngol Otol* 1974;88:1163-8.
63. Bauer GE, Hull RD, Stokes GS, Raftos J. The reversibility of side effects of guanethidine therapy. *Med J Aust* 1973;1:930-3.
64. Proud D, Naclerio RM, Meyers DA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Valentine MD. Effects of a single-dose pretreatment with captopril on the immediate response to nasal challenge with allergen. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990;93:165-70.
65. Kaufman HS. Timolol-induced vasomotor rhinitis: a new iatrogenic syndrome. *Arch Ophthalmol* 1986;104:967, 70.
66. Graf P. Rhinitis medicamentosa: aspects of pathophysiology and treatment. *Allergy* 1997;52(40 Suppl):28-34.
67. Scadding GK. Rhinitis medicamentosa. *Clin Exp Allergy* 1995;25:391-4.
68. Schwartz RH, Estroff T, Fairbanks DN, Hoffmann NG. Nasal symptoms associated with cocaine abuse during adolescence. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115:63-4.
69. Dax EM. Drug dependence in the differential diagnosis of allergic respiratory disease. *Ann Allergy* 1990;64:261-3.
70. Ellegard E, Karlsson G. Nasal congestion during the menstrual cycle. *Clin Otolaryngol* 1994;19:400-3.
71. Mabry RL. Rhinitis of pregnancy. *South Med J* 1986;79:965-71.
72. Ellegard E, Karlsson G. Nasal congestion during pregnancy. *Clin Otolaryngol* 1999;24:307-11.
73. Incaudo G, Schatz M. Rhinosinusitis associated with endocrin conditions: hypothyroidism and pregnancy. In: M Schatz RZ, GA settipane, editor. *Nasal manifestations of systemic diseases*. Providence, RI; 1991.
74. Schatz M. Special considerations for the pregnant woman and senior citizen with airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:S373-8.
75. Leroyer C, Malo JL, Girard D, Dufour JG, Gautrin D. Chronic rhinitis in workers at risk of reactive airways dysfunction syndrome due to exposure to chlorine. *Occup Environ Med* 1999;56:334-8.
76. Shusterman DJ, Murphy MA, Balmes JR. Subjects with seasonal allergic rhinitis and nonrhinitic subjects react differentially to nasal provocation with chlorine gas. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:732-40.
77. Silvers WS. The skier's nose: a model of cold-induced rhinorrhea. *Ann Allergy* 1991;67:32-6.
78. Raphael G, Raphael MH, Kaliner M. Gustatory rhinitis: a syndrome of food-induced rhinorrhea. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:110-5.
79. Calderon-Garciduenas L, Osorno-Velazquez A, Bravo-Alvarez H, Delgado-Chavez R, Barrios-Marquez R. Histopathologic changes of the nasal mucosa in southwest Metropolitan Mexico City inhabitants. *Am J Pathol* 1992;140:225-32.
80. Bousquet J, Metcalfe D, Warner J. Food allergy. Report of the Codex Alimentarius. *ACI International* 1997;9:10-21.
81. Lacroix JS, Buvelot JM, Polla BS, Lundberg JM. Improvement of symptoms of non-allergic chronic rhinitis by local treatment with capsaicin. *Clin Exp Allergy* 1991;21:595-600.
82. Quirce S, Cuevas M, Olaguibel JM, Tabar AI. Occupational asthma and immunologic responses induced by inhaled carmine among employees at a factory making natural dyes. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:44-52.
83. Mullarkey MF, Hill JS, Webb DR. Allergic and nonallergic rhinitis: their characterization with attention to the meaning of nasal eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 1980;65:122-6.
84. Jacobs RL, Freedman PM, Boswell RN. Nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES syndrome). Clinical and immunologic presentation. *J Allergy Clin Immunol* 1981;67:253-62.
85. Leone C, Teodoro C, Pelucchi A, Mastropasqua B, Cavigioli G, Marazzini L, et al. Bronchial responsiveness and airway inflammation in patients with nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:775-80.
86. Moneret-Vautrin DA, Jankowski R, Bene MC, Kanny G, Hsieh V, Faure G, et al. NARES: a model of inflammation caused by activated eosinophils? *Rhinology* 1992;30:161-8.
87. Moneret-Vautrin DA, Hsieh V, Wayoff M, Guyot JL, Mouton C, Maria Y. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome a precursor of the triad: nasal polyposis, intrinsic asthma, and intolerance to aspirin. *Ann Allergy* 1990;64:513-8.
88. Nelson BL, Jacobs RL. Response of nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES) syndrome to 4% cromoly sodium nasal solution. *J Allergy Clin Immunol* 1982;70:125-8.
89. Blom HM, Godthelp T, Fokkens WJ, KleinJan A, Mulder PG, Rijntjes E. The effect of nasal steroid aqueous spray on nasal complaint scores and cellular infiltrates in the nasal mucosa of patients with nonallergic, noninfectious perennial rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:739-47.
90. Goodman WS, De Souza FM. Atrophic rhinitis. *Otolaryngol Clin North Am* 1973;6:773-82.
91. Henriksen S, Gundersen W. The aetiology of azaena. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1959;47:380-6.
92. Euler AR. Upper respiratory tract complications of gastroesophageal reflux in adult and pediatric-age patients. *Dig Dis* 1998;16:111-7.
93. Halstead LA. Role of gastroesophageal reflux in pediatric upper airway disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:208-14.
94. Aberg N. Asthma and allergic rhinitis in Swedish conscripts. *Clin Exp Allergy* 1989;19:59-63.
95. Lundback B. Epidemiology of rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 1998;2:3-10.
96. Sakurai Y, Nakamura K, Teruya K, Shimada N, Umeda T, Tanaka H, et al. Prevalence and risk factors of allergic rhinitis and cedar pollinosis among Japanese men. *Prev Med* 1998;27:617-22.
97. Sly RM. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:233-48; quiz 48-52.
98. Holgate ST. The epidemic of allergy and asthma. *Nature* 1999;402(6760 Suppl):B2-4.
99. Turkeltaub PC, Gergen PJ. Prevalence of upper and lower respiratory conditions in the US population by social and environmental factors: data from the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976 to 1980 (NHANES II). *Ann Allergy* 1991;67:147-54.
100. Gergen PJ, Turkeltaub PC. The association of individual allergen reactivity with respiratory disease in a national sample: data from the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976-80 (NHANES II). *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:579-88.
101. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996;9:687-95.
102. Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS, et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. SCARPOL team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution. *Clin Exp Allergy* 1999;29:28-34.
103. Charpin D, Sibbald B, Weeke E, Wuthrich B. Epidemiologic identification of allergic rhinitis. *Allergy* 1996;51:293-8.
104. Sibbald B, Strachan D. Epidemiology of rhinitis. In: Busse W,

- Holgate S, editors. Asthma and rhinitis. London UK: Blackwell Scientific; 1995. p. 32-43.
105. Medical Research Council's Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. Standardized questionnaire on respiratory symptoms. *bmj* 1960;2:1665.
 106. Brille D, Bolt V, Greve L, Minette A, Sartorelli E. European Coal and Steel Community (ECSC): high authority questionnaire on the study of chronic bronchitis and emphysema. Luxembourg: ESCS; 1962.
 107. Burney PG, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994;7:954-60.
 108. Annesi-Maesano I, Didier A, Klossk J, Guillet G, Chanal I, Matthieu J, et al. Development and validation of a diagnostic criteria score for allergic rhinitis for use in epidemiological studies. Hospital validation. *Eur Respir J* 1998;10:143S.
 109. Pariente PD, LePen C, Los F, Bousquet J. Quality-of-life outcomes and the use of antihistamines in a French national population-based sample of patients with perennial rhinitis. *Pharmacoeconomics* 1997;12:585-95.
 110. Tollerud DJ, O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST. Asthma, hay fever, and phlegm production associated with distinct patterns of allergy skin test reactivity, eosinophilia, and serum IgE levels. The Normative Aging Study. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:776-81.
 111. Vervloet D, Haddi E, Tafforeau M, Lanteaume A, Kulling G, Charpin D. Reliability of respiratory symptoms to diagnose atopy. *Clin Exp Allergy* 1991;21:733-7.
 112. Droste JH, Kerhof M, de Monchy JG, Schouten JP, Rijcken B. Association of skin test reactivity, specific IgE, total IgE, and eosinophils with nasal symptoms in a community-based population study. The Dutch ECRHS Group. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:922-32.
 113. Tschopp JM, Sistek D, Schindler C, Leuenberger P, Perruchoud AP, Wuthrich B, et al. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Allergy* 1998;53:608-13.
 114. Annesi-Maesano I. Rhinitis and asthma. *Epidemiological evidence. Allergy & Clin Immunol Int* 2001; 13:1-7.
 115. Jones NS, Carney AS, Davis A. The prevalence of allergic rhinosinusitis: a review. *J Laryngol Otol* 1998;112:1019-30.
 116. Varjonen E, Kalimo K, Lammintausta K, Terho P. Prevalence of atopic disorders among adolescents in Turku, Finland. *Allergy* 1992;47:243-8.
 117. Harf R, Contassot JC, Dechamp C, Despres B, Deviller P, Diter P, et al. [Biological and clinical prevalence of pollinosis caused by ragweeds of the upper valley of the Rhone corridor]. *Allerg Immunol (Paris)* 1992;24:95-7.
 118. Dold S, Wjst M, von Mutius E, Reitmeir P, Stiepel E. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1992;67:1018-22.
 119. Weiland SK, Mundt KA, Ruckmann A, Keil U. Self-reported wheezing and allergic rhinitis in children and traffic density on street of residence. *Ann Epidemiol* 1994;4:243-7.
 120. Astarita C, Harris RI, de Fusco R, Franzese A, Biscardi D, Mazzacca FR, et al. An epidemiological study of atopy in children. *Clin Allergy* 1988;18:341-50.
 121. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, Nisini R, Rapicetta M, Chionne P, et al. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *Bmj* 1997;314:999-1003.
 122. Ogino S, Irifune M, Harada T, Matsunaga T, Ishida M. Nasal allergy in medical students. *Rhinology* 1990;28:163-8.
 123. Okano M, Nishizaki K, Nakada M, Kawarai Y, Goto S, Satoskar AR, et al. Prevalence and prediction of allergic rhinitis using questionnaire and nasal smear examination in schoolchildren. *Acta Otolaryngol Suppl* 1999;540:58-63.
 124. Okuma M. *Alerugi* 1994;43:492-500.
 125. Min YG, Jung HW, Kim HS, Park SK, Yoo KY. Prevalence and risk factors for perennial allergic rhinitis in Korea: results of a nationwide survey. *Clin Otolaryngol* 1997;22:139-44.
 126. Bakke P, Gulsvik A, Eide GE. Hay fever, eczema and urticaria in southwest Norway. Lifetime prevalences and association with sex, age, smoking habits, occupational airborne exposures and respiratory symptoms. *Allergy* 1990;45:515-22.
 127. Dotterud LK, Kvammen B, Bolle R, Falk ES. A survey of atopic diseases among school children in Sor-Varanger community. Possible effects of subarctic climate and industrial pollution from Russia. *Acta Derm Venereol* 1994;74:124-8.
 128. Breborowicz A, Burchardt B, Pieklik H. [Asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in schoolchildren]. *Pneumonol Alergol Pol* 1995;63:157-61.
 129. Ng TP, Tan WC. Epidemiology of allergic rhinitis and its associated risk factors in Singapore. *Int J Epidemiol* 1994;23:553-8.
 130. Goh DY, Chew FT, Quek SC, Lee BW. Prevalence and severity of asthma, rhinitis, and eczema in Singapore schoolchildren. *Arch Dis Child* 1996;74:131-5.
 131. Azpiri A, Gamboa PM, Fernandez E, Fernandez de Corres L, Alonso E, Escobar A, et al. Prevalence of pollinosis in the Basque Country. *Allergy* 1999;54:1100-4.
 132. Hattevig G, Kjellman B, Bjorksten B. Appearance of IgE antibodies to ingested and inhaled allergens during the first 12 years of life in atopic and non-atopic children. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4:182-6.
 133. Aberg N, Hesselmar B, Aberg B, Eriksson B. Increase of asthma, allergic rhinitis and eczema in Swedish schoolchildren between 1979 and 1991. *Clin Exp Allergy* 1995;25:815-9.
 134. Norrman E, Rosenhall L, Nystrom L, Jonsson E, Stjernberg N. Prevalence of positive skin prick tests, allergic asthma, and rhinoconjunctivitis in teenagers in northern Sweden. *Allergy* 1994;49:808-15.
 135. Varonier HS, de Haller J, Schopfer C. [Prevalence of allergies in children and adolescents]. *Helv Paediatr Acta* 1984;39:129-36.
 136. Kalyoncu AF, Selcuk ZT, Enunlu T, Demir AU, Coplu L, Sahin AA, et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in primary school children in Ankara, Turkey: two cross-sectional studies, five years apart. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:261-5.
 137. Burr ML, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch Dis Child* 1989;64:1452-6.
 138. Howarth PH. Allergic rhinitis: a rational choice of treatment. *Respir Med* 1989;83:179-88.
 139. Ninan TK, Russell G. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren: evidence from two surveys 25 years apart. *Bmj* 1992;304:873-5.
 140. Richards S, Thornhill D, Roberts H, Harries U. How many people think they have hay fever, and what they do about it. *Br J Gen Pract* 1992;42:284-6.
 141. Strachan DP. Epidemiology of hay fever: towards a community diagnosis. *Clin Exp Allergy* 1995;25:296-303.
 142. Hagy GW, Settignano GA. Bronchial asthma, allergic rhinitis, and allergy skin tests among college students. *J Allergy* 1969;44:323-32.
 143. Broder I, Higgins MW, Mathews KP, Keller JB. Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community, Tecumseh, Michigan. 3. Second survey of the community. *J Allergy Clin Immunol* 1974;53:127-38.
 144. Turkeltaub PC, Gergen PJ. Prevalence of upper and lower respiratory conditions in the US population by social and environmental factors: data from the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976 to 1980 (NHANES II). *Ann Allergy* 1991;67:147-54.
 145. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Halonen M, Morgan W, Taussig LM. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994;94:895-901.
 146. Jessen M, Malm L. Definition, prevalence and development of nasal obstruction. *Allergy* 1997;52(40 Suppl):3-6.
 147. Spector SL, Wangaard CH, Farr RS. Aspirin and concomitant idiosyncrasies in adult asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64:500-6.
 148. Szezeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:5-13.
 149. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol* 1999;28:717-22.
 150. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995;8:483-91.

151. Asher MI, Weiland SK. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee. *Clin Exp Allergy* 1998;5:52-66; discussion 90-1.
152. Braun-Fahrlander C, Wuthrich B, Gassner M, Grize L, Sennhauser FH, Varonier HS, et al. Validation of a rhinitis symptom questionnaire (ISAAC core questions) in a population of Swiss school children visiting the school health services. SCARPOL-team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptom with respect to Air Pollution and Climate. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:75-82.
153. Stewart AW, Asher MI, Clayton TO, Crane J, D'Souza W, Ellwood PE, et al. The effect of season-of-response to ISAAC questions about asthma, rhinitis and eczema in children. *Int J Epidemiol* 1997;26:126-36.
154. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998;351:1225-32.
155. Bjorksten B, Dumitrascu D, Foucard T, Khetsuriani N, Khaitov R, Leja M, et al. Prevalence of childhood asthma, rhinitis and eczema in Scandinavia and Eastern Europe. *Eur Respir J* 1998;12:432-7.
156. Burr ML, Anderson HR, Austin JB, Harkins LS, Kaur B, Strachan DP, et al. Respiratory symptoms and home environment in children: a national survey. *Thorax* 1999;54:27-32.
157. Duhme H, Weiland SK, Rudolph P, Wienke A, Kramer A, Keil U. Asthma and allergies among children in West and East Germany: a comparison between Munster and Greifswald using the ISAAC phase I protocol. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Eur Respir J* 1998;11:840-7.
158. Esamai F, Anabwani GM. Prevalence of asthma, allergic rhinitis and dermatitis in primary school children in Uasin Gishu district, Kenya. *East Afr Med J* 1996;73:474-8.
159. Falade AG, Olawuyi F, Osinusi K, Onadeko BO. Prevalence and severity of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema in secondary school children in Ibadan, Nigeria. *East Afr Med J* 1998;75:695-8.
160. Habbick BF, Pizzichini MM, Taylor B, Rennie D, Senthilselvan A, Sears MR. Prevalence of asthma, rhinitis and eczema among children in 2 Canadian cities: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Cmaj* 1999;160:1824-8.
161. Keil U, Weiland SK, Duhme H, Chambless L. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): objectives and methods; results from German ISAAC centres concerning traffic density and wheezing and allergic rhinitis. *Toxicol Lett* 1996;86:99-103.
162. Lau YL, Karlberg J. Prevalence and risk factors of childhood asthma, rhinitis and eczema in Hong Kong. *J Paediatr Child Health* 1998;34:47-52.
163. Leung R, Wong G, Lau J, Ho A, Chan JK, Choy D, et al. Prevalence of asthma and allergy in Hong Kong schoolchildren: an ISAAC study. *Eur Respir J* 1997;10:354-60.
164. Manning PJ, Curran K, Kirby B, Taylor MR, Clancy L. Asthma, hay fever and eczema in Irish teenagers (ISAAC protocol). *Ir Med J* 1997;90:110-2.
165. Moyes CD, Waldon J, Ramadas D, Crane J, Pearce N. Respiratory symptoms and environmental factors in schoolchildren in the Bay of Plenty. *N Z Med J* 1995;108:358-61.
166. Montefort S, Lenicker HM, Caruna S, Agius Muscat H. Asthma, rhinitis and eczema in Maltese 13-15 year-old schoolchildren -- prevalence, severity and associated factors [ISAAC]. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Clin Exp Allergy* 1998;28:1089-99.
167. Pin I, Pilenko-McGuigan C, Cans C, Gousset M, Pison C. [Epidemiology of respiratory allergy in children]. *Arch Pediatr* 1999;6:6S-13S.
168. Quah BS, Razak AR, Hassan MH. Prevalence of asthma, rhinitis and eczema among schoolchildren in Kelantan, Malaysia. *Acta Paediatr Jpn* 1997;39:329-35.
169. Remes ST, Korppi M, Kajosaari M, Koivikko A, Soininen L, Pekkanen J. Prevalence of allergic rhinitis and atopic dermatitis among children in four regions of Finland. *Allergy* 1998;53:682-9.
170. Robertson CF, Dalton MF, Peat JK, Haby MM, Bauman A, Kennedy JD, et al. Asthma and other atopic diseases in Australian children. Australian arm of the International Study of Asthma and Allergy in Childhood. *Med J Aust* 1998;168:434-8.
171. Vichayanond P, Jirapongsananuruk O, Visitsunton N, Tuchinda M. Prevalence of asthma, rhinitis and eczema in children from the Bangkok area using the ISAAC (International Study for Asthma and Allergy in Children) questionnaires. *J Med Assoc Thai* 1998;81:175-84.
172. Suarez-Varela MM, Gonzalez AL, Martinez Selva MI. Socioeconomic risk factors in the prevalence of asthma and other atopic diseases in children 6 to 7 years old in Valencia Spain. *Eur J Epidemiol* 1999;15:35-40.
173. Ronmark E, Lundback B, Jonsson E, Platts-Mills T. Asthma, type-I allergy and related conditions in 7- and 8-year-old children in northern Sweden: prevalence rates and risk factor pattern. *Respir Med* 1998;92:316-24.
174. Renzoni E, Forastiere F, Biggeri A, Viegi G, Bisanti L, Chellini E, et al. Differences in parental- and self-report of asthma, rhinitis and eczema among Italian adolescents. SIDRIA collaborative group. *Studi Italiani sui Disordini Respiratori dell'Infanzia e l'Ambiente. Eur Respir J* 1999;14:597-604.
175. Neukirch F, Pin I, Knani J, Henry C, Pison C, Liard R, et al. Prevalence of asthma and asthma-like symptoms in three French cities. *Respir Med* 1995;89:685-92.
176. Leynaert B, Bousquet J, Henry C, Liard R, Neukirch F. Is bronchial hyperresponsiveness more frequent in women than in men? A population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1413-20.
177. Papageorgiou N, Gaga M, Marossis C, Reppas C, Avarlis P, Kyriakou M, et al. Prevalence of asthma and asthma-like symptoms in Athens, Greece. *Respir Med* 1997;91:83-8.
178. Kaiser R, Schindler C, Kunzli N, Ackermann-Liebrich U, Heeb D, Medici TC, et al. Use of transition probabilities to estimate the effect of smoking on the duration of episodes of respiratory symptoms in diary data: the Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA). *Am J Epidemiol* 1998;148:600-8.
179. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, Blaser K, Bolognini G, Bongard JP, et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1221-8.
180. Monn C, Brandli O, Schindler C, Ackermann-Liebrich U, Leuenberger P. Personal exposure to nitrogen dioxide in Switzerland. SAPALDIA team. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Sci Total Environ* 1998;215:243-51.
181. Martin BW, Ackermann-Liebrich U, Leuenberger P, Kunzli N, Stutz EZ, Keller R, et al. SAPALDIA: methods and participation in the cross-sectional part of the Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Soz Praventivmed* 1997;42:67-84.
182. Wuthrich B, Schindler C, Medici TC, Zellweger JP, Leuenberger P. IgE levels, atopy markers and hay fever in relation to age, sex and smoking status in a normal adult Swiss population. SAPALDIA (Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults) Team. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;111:396-402.
183. Zemp E, Elsasser S, Schindler C, Kunzli N, Perruchoud AP, Domenighetti G, et al. Long-term ambient air pollution and respiratory symptoms in adults (SAPALDIA study). The SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1257-66.
184. Braun-Fahrlander C, Vuille JC, Sennhauser FH, Neu U, Kunzle T, Grize L, et al. Respiratory health and long-term exposure to air pollutants in Swiss schoolchildren. SCARPOL Team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution, Climate and Pollen. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1042-9.
185. Barnes K, Marsh D. The genetics and complexity of allergy and asthma. *Immunol Today* 1998;19:325-32.
186. Bahna SL. Factors determining development of allergy in infants. *Allergy Proc* 1992;13:21-5.
187. Huovinen E, Kaprio J, Laitinen LA, Koskenvuo M. Incidence and prevalence of asthma among adult Finnish men and women of the Finnish Twin Cohort from 1975 to 1990, and their relation to hay fever and chronic bronchitis. *Chest* 1999;115:928-36.

188. Strachan DP. Is allergic disease programmed in early life? *Clin Exp Allergy* 1994;24:603-5.
189. von Mutius E, Weiland SK, Fritzsche C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998;351:862-6.
190. Braback L, Hedberg A. Perinatal risk factors for atopic disease in conscripts. *Clin Exp Allergy* 1998;28:936-42.
191. Butland BK, Strachan DP, Lewis S, Bynner J, Butler N, Britton J. Investigation into the increase in hay fever and eczema at age 16 observed between the 1958 and 1970 British birth cohorts. *Bmj* 1997;315:717-21.
192. Bjorksten F, Suoniemi I, Koski V. Neonatal birch-pollen contact and subsequent allergy to birch pollen. *Clin Allergy* 1980;10:585-91.
193. Kemp AS. Relationship between the time of birth and the development of immediate hypersensitivity to grass-pollen antigens. *Med J Aust* 1979;1:263-4.
194. Pedersen PA, Weeke ER. Month of birth in asthma and allergic rhinitis. *Scand J Prim Health Care* 1983;1:97-101.
195. Aberg N. Birth season variation in asthma and allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1989;19:643-8.
196. Sibbald B, Rink E. Birth month variation in atopic and non-atopic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1990;20:285-8.
197. Gillam SJ, Jarman B, White P, Law R. Ethnic differences in consultation rates in urban general practice. *Bmj* 1989;299:953-7.
198. Pattemore PK, Asher MI, Harrison AC, Mitchell EA, Rea HH, Stewart AW. Ethnic differences in prevalence of asthma symptoms and bronchial hyperresponsiveness in New Zealand schoolchildren. *Thorax* 1989;44:168-76.
199. Smith JM. The long-term effect of moving on patients with asthma and hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 1971;48:191-9.
200. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *Bmj* 1989;299:1259-60.
201. Svanes C, Jarvis D, Chinn S, Burney P. Childhood environment and adult atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:415-20.
202. Ponsonby AL, Couper D, Dwyer T, Carmichael A, Kemp A. Relationship between early life respiratory illness, family size over time, and the development of asthma and hay fever: a seven year follow up study. *Thorax* 1999;54:664-9.
203. Romagnani S. Human TH1 and TH2 subsets: doubt no more. *Immunol Today* 1991;12:256-7.
204. Holt P. Environmental factors and primary T-cell sensitization to inhalant allergens in infancy: reappraisal of the role of infections and air pollution. *Pediatr Allergy Immunol* 1995;6:1-10.
205. Holt PG, Macaubas C. Development of long-term tolerance versus sensitization to environmental allergens during the perinatal period. *Curr Opin Immunol* 1997;9:782-7.
206. von Mutius E. The influence of birth order on the expression of atopy in families: a gene-environment interaction?. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1454-6.
207. Kramer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet* 1999;353:450-4.
208. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997;275:77-9.
209. Alm JS, Lilja G, Pershagen G, Scheynius A. Early BCG vaccination and development of atopy. *Lancet* 1997;350:400-3.
210. Lewis SA, Britton JR. Measles infection, measles vaccination and the effect of birth order in the aetiology of hay fever. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1493-500.
211. Paunio M, Heinonen OP, Virtanen M, Leinikki P, Patja A, Peltola H. Measles history and atopic diseases: a population-based cross-sectional study. *Jama* 2000;283:343-6.
212. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996;347:1792-6.
213. Baldini M, Lohman IC, Halonen M, Erickson RP, Holt PG, Martinez FD. A Polymorphism* in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:976-83.
214. Boulet LP, Turcotte H, Laprise C, Lavertu C, Bedard PM, Lavoie A, et al. Comparative degree and type of sensitization to common indoor and outdoor allergens in subjects with allergic rhinitis and/or asthma. *Clin Exp Allergy* 1997;27:52-9.
215. Wahn U, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bauer CP. The natural course of sensitization and atopic disease in infancy and childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8(10 Suppl):16-20.
216. Frosh AC, Sandhu G, Joyce R, Strachan DP. Prevalence of rhinitis, pillow type and past and present ownership of furred pets. *Clin Exp Allergy* 1999;29:457-60.
217. Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, Eriksson B, Bjorksten B. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy* 1999;29:611-7.
218. von-Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:358-64.
219. Crockett AJ, Cranston JM, Alpers JH. The changing prevalence of asthma-like respiratory symptoms in South Australian rural schoolchildren. *J Paediatr Child Health* 1995;31:213-7.
220. Edfors-Lubs M. Allergy in 7,000 twin pairs. *Acta Allergol* 1971;26:249-85.
221. Pedersen PA, Weeke ER. Allergic rhinitis in Danish general practice. Prevalence and consultation rates. *Allergy* 1981;36:375-9.
222. Braback L, Kalvesten L, Sundstrom G. Prevalence of bronchial asthma among schoolchildren in a Swedish district. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:821-5.
223. Behrendt H, Becker WM, Fritzsche C, Sliwa-Tomczok W, Tomczok J, Friedrichs KH, et al. Air pollution and allergy: experimental studies on modulation of allergen release from pollen by air pollutants. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113:69-74.
224. Molfino NA, Slutsky AS, Zamel N. The effects of air pollution on allergic bronchial responsiveness. *Clin Exp Allergy* 1992;22:667-72.
225. Yemaneberhan H, Bekele Z, Venn A, Lewis S, Parry E, Britton J. Prevalence of wheeze and asthma and relation to atopy in urban and rural Ethiopia. *Lancet* 1997;350:85-90.
226. Odhiambo JA, Ng'ang'a LW, Mungai MW, Gicheha CM, Nyamwaya JK, Karimi F, et al. Urban-rural differences in questionnaire-derived markers of asthma in Kenyan school children. *Eur Respir J* 1998;12:1105-12.
227. von-Mutius E, Fritzsche C, Weiland SK, Roll G, Magnussen H. Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany: a descriptive comparison. *Bmj* 1992;305:1395-9.
228. Braback L, Breborowicz A, Dreborg S, Knutsson A, Pieklik H, Bjorksten B. Atopic sensitization and respiratory symptoms among Polish and Swedish school children. *Clin Exp Allergy* 1994;24:826-35.
229. Heinrich J, Hoelscher B, Jacob B, Wjst M, Wichmann HE. Trends in allergies among children in a region of former East Germany between 1992-1993 and 1995-1996. *Eur J Med Res* 19:107-13.
230. Heinrich J, Richter K, Magnussen H, Wichmann HE. Is the prevalence of atopic diseases in East and West Germany already converging? *Eur J Epidemiol* 1998;14:239-45.
231. Samet JM, Speizer FE. Assessment of health effects in epidemiologic studies of air pollution. *Environ Health Perspect* 1993;4:149-54.
232. Lebowitz MD. Epidemiological studies of the respiratory effects of air pollution. *Eur Respir J* 1996;9:1029-54.
233. Pope Cr, Bates DV, Raizenne ME. Health effects of particulate air pollution: time for reassessment? *Environ Health Perspect* 1995;103:472-80.
234. Calderon-Garciduenas L, Roy-Ocotla G. Nasal cytology in southwest metropolitan Mexico City inhabitants: a pilot intervention study. *Environ Health Perspect* 1993;101:138-44.
235. Calderon-Garciduenas L, Rodriguez-Alcaraz A, Garcia R, Sanchez G, Barragan G, Camacho R, et al. Human nasal mucosal changes after exposure to urban pollution. *Environ Health Perspect* 1994;102:1074-80.
236. Keles N, Ilicali C, Deger K. The effects of different levels of air pollution on atopy and symptoms of allergic rhinitis. *Am J Rhinol* 1999;13:185-90.
237. Corbo GM, Forastiere F, Dell'Orco V, Pistelli R, Agabiti N, De Stefanis B, et al. Effects of environment on atopic status and respiratory disorders in children. *J Allergy Clin Immunol*

- 1993;92:616-23.
238. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Nana A, Naruman C, Aksornint M, Chalernsanyakorn T. Respiratory symptoms and pulmonary function of traffic policemen in Thonburi. *J Med Assoc Thai* 1999;82:435-43.
 239. Chen PC, Lai YM, Wang JD, Yang CY, Hwang JS, Kuo HW, et al. Adverse effect of air pollution on respiratory health of primary school children in Taiwan. *Environ Health Perspect* 1998;106:331-5.
 240. Burr ML. Indoor air pollution and the respiratory health of children. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1999;18:3-5.
 241. Martinez FD, Antognoni G, Macri F, Bonci E, Midulla F, De-Castro G, et al. Parental smoking enhances bronchial responsiveness in nine-year-old children. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:518-23.
 242. Murray AB, Morrison BJ. It is children with atopic dermatitis who develop asthma more frequently if the mother smokes. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:732-9.
 243. Murray AB, Morrison BJ. Passive smoking by asthmatics: its greater effect on boys than on girls and on older than on younger children. *Pediatrics* 1989;84:451-9.
 244. von-Mutius E, Illi S, Nicolai T, Martinez FD. Relation of indoor heating with asthma, allergic sensitisation, and bronchial responsiveness: survey of children in south Bavaria. *Bmj* 1996;312:1448-50.
 245. Jarvis D. Gas cooking and respiratory disease. *Thorax* 1999;54:1054.
 246. Bechtold WE, Waide JJ, Sandstrom T, Stjernberg N, McBride D, Koenig J, et al. Biological markers of exposure to SO₂: S-sulfonates in nasal lavage. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1993;3:371-82.
 247. Hirvonen MR, Ruotsalainen M, Roponen M, Hyvarinen A, Husman T, Kosma VM, et al. Nitric Oxide and Proinflammatory Cytokines in Nasal Lavage Fluid Associated with Symptoms and Exposure to Moldy Building Microbes. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1943-6.
 248. Koren HS, Hatch GE, Graham DE. Nasal lavage as a tool in assessing acute inflammation in response to inhaled pollutants. *Toxicology* 1990;60:15-25.
 249. Lee JG, Madden MC, Reed W, Adler K, Devlin R. The use of the single cell gel electrophoresis assay in detecting DNA single strand breaks in lung cells in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996;141:195-204.
 250. Calderon-Garciduenas L, Osnaya N, Rodriguez-Alcaraz A, Villarreal-Calderon A. DNA damage in nasal respiratory epithelium from children exposed to urban pollution. *Environ Mol Mutagen* 1997;30:11-20.
 251. Annesi-Maesano I, Oryszczyn MP, Neukirch F, Kauffmann F. Relationship of upper airway disease to tobacco smoking and allergic markers: a cohort study of men followed up for 5 years. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;114:193-201.
 252. Jarvis D, Luczynska C, Chinn S, Burney P. The association of age, gender and smoking with total IgE and specific IgE. *Clin Exp Allergy* 1995;25:1083-91.
 253. Jarvis D, Chinn S, Luczynska C, Burney P. The association of smoking with sensitization to common environmental allergens: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:934-40.
 254. Venables KM, Topping MD, Howe W, Luczynska CM, Hawkins R, Taylor AJ. Interaction of smoking and atopy in producing specific IgE antibody against a hapten protein conjugate. *Br Med J Clin Res* 1985;290:201-4.
 255. Calverley AE, Rees D, Dowdeswell RJ, Linnett PJ, Kielkowski D. Platinum salt sensitivity in refinery workers: incidence and effects of smoking and exposure. *Occup Environ Med* 1995;52:661-6.
 256. Williams HC, Strachan DP, Hay RJ. Childhood eczema: disease of the advantaged? *Bmj* 1994;308:1132-5.
 257. Jones NS, Smith PA, Carney AS, Davis A. The prevalence of allergic rhinitis and nasal symptoms in Nottingham. *Clin Otolaryngol* 1998;23:547-54.
 258. Linneberg A, Nielsen NH, Madsen F, Frolund L, Dirksen A, Jorgensen T. Increasing prevalence of allergic rhinitis symptoms in an adult Danish population. *Allergy* 1999;54:1194-8.
 259. National health survey: asthma and other respiratory conditions, Australia. Australian Bureau of Statistics, Canberra, Commonwealth of Australia 1991;4373.0:1-77.
 260. Alanko K. Prevalence of asthma in a Finnish rural population. A study of symptomatic subjects tested for bronchial hyperreactivity. *Scand J Respir Dis Suppl* 1970;76:1-64.
 261. Rimpela AH, Savonius B, Rimpela MK, Haahela T. Asthma and allergic rhinitis among Finnish adolescents in 1977-1991. *Scand J Soc Med* 1995;23:60-5.
 262. Haahela TM. The prevalence of allergic conditions and immediate skin test reactions among Finnish adolescents. *Clin Allergy* 1979;9:53-60.
 263. Rehsteiner R. Beitrage zur Kenntnis der Verarbeitung des Heufiebers. *Ssch Zeit Gesund* 1926;1:1-33.
 264. Wuthrich B. Epidemiology of the allergic diseases: are they really on the increase? *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1989;1:3-10.
 265. Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. *Lancet* 1999;353:1485-8.
 266. Korsgaard J, Iversen M. Epidemiology of house dust mite allergy. *Allergy* 1991;46 (suppl 11):14-8.
 267. Davies RJ, Rusznak C, Devalia JL. Why is allergy increasing?--environmental factors. *Clin Exp Allergy* 1998;6:8-14.
 268. Howarth PH. Is allergy increasing?--early life influences. *Clin Exp Allergy* 1998;6:2-7.
 269. Seaton A, Godden DJ, Brown K. Increase in asthma: a more toxic environment or a more susceptible population? *Thorax* 1994;49:171-4.
 270. Simola M, Holopainen E, Malmberg H. Changes in skin and nasal sensitivity to allergens and the course of rhinitis; a long-term follow-up study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:152-6.
 271. Eaton KK. The incidence of allergy--has it changed? *Clin Allergy* 1982;12:107-10.
 272. Fleming DM, Crombie DL. Prevalence of asthma and hay fever in England and Wales. *Br Med J Clin Res Ed* 1987;294:279-83.
 273. Hagy G, Settupane G. Prognosis of positive allergy skin tests in an asymptomatic population. A three year follow-up of college students. *J Allergy* 1971;48:200.
 274. Hagy GW, Settupane GA. Risk factors for developing asthma and allergic rhinitis. A 7-year follow-up study of college students. *J Allergy Clin Immunol* 1976;58:330-6.
 275. Settupane RJ, Hagy GW, Settupane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 1994;15:21-5.
 276. Linna O, Kokkonen J, Lukin M. A 10-year prognosis for childhood allergic rhinitis. *Acta Paediatr* 1992;81:100-2.
 277. Danielsson J, Jessen M. The natural course of allergic rhinitis during 12 years of follow-up. *Allergy* 1997;52:331-4.
 278. Viner AS, Jackman N. Retrospective survey of 1271 patients diagnosed as perennial rhinitis. *Clin Allergy* 1976;6:251-9.
 279. Cooke R, Van-der-Veer A. Human sensitization. *J Immunol* 1919;1:201-5.
 280. Tips R. A study of inheritance of atopic hypersensitivity in lan. *Am J Human Genet* 1954;6.
 281. Gerrard JW, Rao DC, Morton NE. A genetic study of immunoglobulin E. *Am J Hum Genet* 1978;30:46-58.
 282. Marsh DG, Meyers DA, Bias WB. The epidemiology and genetics of atopic allergy. *N Engl J Med* 1981;305:1551-9.
 283. Cookson WO, Hopkin JM. Dominant inheritance of atopic immunoglobulin-E responsiveness. *Lancet* 1988;1:86-8.
 284. Martinez FD, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Wright AL, Taussig LM. Evidence for Mendelian inheritance of serum IgE levels in Hispanic and non-Hispanic white families. *Am J Hum Genet* 1994;55:555-65.
 285. Postma DS, Bleeker ER, Amelung PJ, Holroyd KJ, Xu J, Panhuysen CI, et al. Genetic susceptibility to asthma--bronchial hyperresponsiveness coinherit with a major gene for atopy. *N Engl J Med* 1995;333:894-900.
 286. Meyers DA, Postma DS, Panhuysen CI, Xu J, Amelung PJ, Levitt RC, et al. Evidence for a locus regulating total serum IgE levels mapping to chromosome 5. *Genomics* 1994;23:464-70.
 287. Bleeker ER. Mapping susceptibility genes for asthma and allergy. *Clin Exp Allergy* 1998;5:6-12; discussion 26-8.
 288. Wilkinson J, Thomas NS, Morton N, Holgate ST. Candidate gene and mutational analysis in asthma and atopy. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;118:265-7.
 289. Marsh DG, Neely JD, Breazeale DR, Ghosh B, Freidhoff LR,

- Ehrlich-Kautzky E, et al. Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations. *Science* 1994;264:1152-6.
290. Noguchi E, Shibasaki M, Arinami T, Takeda K, Maki T, Miyamoto T, et al. Evidence for linkage between asthma/atopy in childhood and chromosome 5q31-q33 in a Japanese population. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1390-3.
291. Cookson WO, Sharp PA, Faux JA, Hopkin JM. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet* 1989;1:1292-5.
292. Barnes KC, Neely JD, Duffy DL, Freidhoff LR, Breazeale DR, Schou C, et al. Linkage of asthma and total serum IgE concentration to markers on chromosome 12q: evidence from Afro-Caribbean and Caucasian populations. *Genomics* 1996;37:41-50.
293. Moffatt MF, Hill MR, Cornelis F, Schou C, Faux JA, Young RP, et al. Genetic linkage of T-cell receptor alpha/delta complex to specific IgE responses. *Lancet* 1994;343:1597-600.
294. Noguchi E, Shibasaki M, Arinami T, Takeda K, Kobayashi K, Matsui A, et al. Evidence for linkage between the development of asthma in childhood and the T-cell receptor beta chain gene in Japanese. *Genomics* 1998;47:121-4.
295. Mansur AH, Bishop DT, Markham AF, Morton NE, Holgate ST, Morrison JF. Suggestive evidence for genetic linkage between IgE phenotypes and chromosome 14q markers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1796-802.
296. Deichmann KA, Starke B, Schlenker S, Heinzmann A, Sparholt SH, Forster J, et al. Linkage and association studies of atopy and the chromosome 11q13 region. *J Med Genet* 1999;36:379-82.
297. Daniels SE, Bhattacharya S, James A, Leaves NI, Young A, Hill MR, et al. A genome-wide search for quantitative trait loci underlying asthma. *Nature* 1996;383:247-50.
298. Hizawa N, Freidhoff LR, Chiu YF, Ehrlich E, Luehr CA, Anderson JL, et al. Genetic regulation of Dermatophagoides pteronyssinus-specific IgE responsiveness: a genome-wide multipoint linkage analysis in families recruited through 2 asthmatic sibs. Collaborative Study on the Genetics of Asthma (CSGA). *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:436-42.
299. Marsh DG, Meyers DA, Freidhoff LR, Ehrlich-Kautzky E, Roebber M, Norman PS, et al. HLA-Dw2: a genetic marker for human immune response to short ragweed pollen allergen Ra5. II. Response after ragweed immunotherapy. *J Exp Med* 1982;155:1452-63.
300. Zwollo P, Ehrlich-Kautzky E, Scharf SJ, Ansari AA, Erlich HA, Marsh DG. Sequencing of HLA-D in responders and nonresponders to short ragweed allergen, Amb a 5. *Immunogenetics* 1991;33:141-51.
301. Blumenthal M, Marcus-Bagley D, Awdeh Z, Johnson B, Yunis EJ, Alper CA. HLA-DR2, [HLA-B7, SC31, DR2], and [HLA-B8, SC01, DR3] haplotypes distinguish subjects with asthma from those with rhinitis only in ragweed pollen allergy. *J Immunol* 1992;148:411-6.
302. Huang SK, Yi M, Palmer E, Marsh DG. A dominant T cell receptor beta-chain in response to a short ragweed allergen, Amb a 5. *J Immunol* 1995;154:6157-62.
303. Doull IJ, Lawrence S, Watson M, Begishvili T, Beasley RW, Lampe F, et al. Allelic association of gene markers on chromosomes 5q and 11q with atopy and bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1280-4.
304. Sandford AJ, Shirakawa T, Moffatt MF, Daniels SE, Ra C, Faux JA, et al. Localisation of atopy and beta subunit of high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) on chromosome 11q. *Lancet* 1993;341:332-4.
305. Shirakawa T, Li A, Dubowitz M, Dekker JW, Shaw AE, Faux JA, et al. Association between atopy and variants of the beta subunit of the high-affinity immunoglobulin E receptor. *Nat Genet* 1994;7:125-9.
306. Hill MR, James AL, Faux JA, Ryan G, Hopkin JM, le-Souef P, et al. Fc epsilon RI-beta polymorphism and risk of atopy in a general population sample. *Bmj* 1995;311:776-9.
307. Amelung PJ, Postma DS, Xu J, Meyers DA, Bleecker ER. Exclusion of chromosome 11q and the Fc epsilon RI-beta gene as aetiological factors in allergy and asthma in a population of Dutch asthmatic families. *Clin Exp Allergy* 1998;28:397-403.
308. Kimura K, Noguchi E, Shibasaki M, Arinami T, Yokouchi Y, Takeda K, et al. Linkage and association of atopic asthma to markers on chromosome 13 in the Japanese population. *Hum Mol Genet* 1999;8:1487-90.
309. Barnes KC, Freidhoff LR, Nickel R, Chiu YF, Juo SH, Hizawa N, et al. Dense mapping of chromosome 12q13.12-q23.3 and linkage to asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:485-91.
310. Savolainen J, Viander M, Koivikko A. IgE-, IgA- and IgG-antibody responses to carbohydrate and protein antigens of *Candida albicans* in asthmatic children. *Allergy* 1990;45:54-63.
311. King TP, Hoffman D, Lowenstein H, Marsh DG, Platts-Mills TA, Thomas W. Allergen nomenclature. *Allergy* 1995;50:765-74.
312. King T, Norman P. Isolation studies of allergens from ragweed pollen. *Biochemistry* 1962;1:709-20.
313. Cromwell O. Biochemistry of allergens. In: Kay A, editor. Allergy and allergic diseases. Oxford: Blackley Science Ltd; 1997. p. 797-824.
314. Chua KY, Stewart GA, Thomas WR, Simpson RJ, Dilworth RJ, Plozza TM, et al. Sequence analysis of cDNA coding for a major house dust mite allergen, Der p 1. Homology with cysteine proteases. *J Exp Med* 1988;167:175-82.
315. Scheiner O, Kraft D. Basic and practical aspects of recombinant allergens. *Allergy* 1995;50:384-92.
316. Sehon A, HayGlass K, Kraft D. New horizons in allergen immunotherapy. Proceedings of the Second International Conference on the Molecular Biology of Allergens and the Atopic Immune Response.; 1997.
317. van-Ree R. Analytical aspects of standardization of allergenic extracts. *Allergy* 1997:795-806.
318. Swoboda I, Jilek A, Ferreira F, Engel E, Hoffmann-Sommergruber K, Scheiner O, et al. Isoforms of Bet v 1, the major birch pollen allergen, analyzed by liquid chromatography, mass spectrometry, and cDNA cloning. *J Biol Chem* 1995;270:2607-13.
319. Lowenstein H, Sparholt SH, Klysner SS, Ipsen H, Larsen JN. The significance of isoallergenic variations in present and future specific immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107:285-9.
320. Schenk S, Breiteneder H, Susani M, Najafian N, Laffer S, Duchene M, et al. T-cell epitopes of Phl p 1, major pollen allergen of timothy grass (*Phleum pratense*): evidence for crossreacting and non-crossreacting T-cell epitopes within grass group I allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:986-96.
321. Ferreira FD, Mayer P, Sperr WR, Valent P, Seiberler S, Ebner C, et al. Induction of IgE antibodies with predefined specificity in rhesus monkeys with recombinant birch pollen allergens, Bet v 1 and Bet v 2. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:95-103.
322. Fedorov A, Ball T, Mahoney N, Valenta R, Almo S. Crystal structure and IgE-epitope mapping of birch pollen profilin: Molecular basis for allergen cross-reactivity. *Structure* 1997;15:33-45.
323. Gajhede M, Osmark P, Poulsen F, Larsen J, van-Neerven J, Schou C, et al. X-ray and NMR structure of Bet v1, the origin of birch pollen allergy. *Nature Struct Biol* 1996;3:1040-4.
324. Smith AM, Chapman MD. Reduction in IgE binding to allergen variants generated by site-directed mutagenesis: contribution of disulfide bonds to the antigenic structure of the major house dust mite allergen Der p 2. *Mol Immunol* 1996;33:399-405.
325. Ferreira F, Ebner C, Kramer B, et al. Modulation of IgE reactivity of allergens by site-directed mutagenesis: potential use of hypoallergenic variants for immunotherapy. *FASEB J* 1998;12:231-42.
326. Stewart GA, Thompson PJ. The biochemistry of common aeroallergens. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1020-44.
327. Valenta R, Duchene M, Ebner C, Valent P, Sillaber C, Deviller P, et al. Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergens. *J Exp Med* 1992;175:377-85.
328. Mahoney NM, Janmey PA, Almo SC. Structure of the profilin-poly-L-proline complex involved in morphogenesis and cytoskeletal regulation. *Nat Struct Biol* 1997;4:953-60.
329. Bufe A, Spangfort MD, Kahlert H, Schlaak M, Becker WM. The major birch pollen allergen, Bet v 1, shows ribonuclease activity. *Planta* 1996;199:413-5.
330. Swoboda I, Scheiner O, Kraft D, Breitenbach M, Heberle-Bors E, Vicente O. A birch gene family encoding pollen allergens and pathogenesis-related proteins. *Biochim Biophys Acta* 1994;1219:457-64.

331. Huang JC, Chang FC, Wang CS. Characterization of a lily tapetal transcript that shares sequence similarity with a class of intracellular pathogenesis-related (IPR) proteins. *Plant Mol Biol* 1997;34:681-6.
332. Thomas W. Molecular analysis of house dust mite allergens. In: Roberts A, Walker M, editors. *Allergic mechanisms and immunotherapeutic strategies*. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 1997. p. 77-98.
333. Platts-Mills TA, Wheatley LM, Aalberse RC. Indoor versus outdoor allergens in allergic respiratory disease. *Curr Opin Immunol* 1998;10:634-9.
334. Spieksma FT. Domestic mites from an acarologic perspective. *Allergy* 1997;52:360-8.
335. Platts-Mills TA, Vervloet D, Thomas WR, Aalberse RC, Chapman MD. Indoor allergens and asthma: report of the Third International Workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:S2-24.
336. Platts-Mills TA, Thomas WR, Aalberse RC, Vervloet D, Chapman MD. Dust mite allergens and asthma: report of a second international workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:1046-60.
337. Morsy TA, el-Said AM, Salama MM, Arafah MA, Younis TA, Ragheb DA, et al. Four species of house dust mites recovered from houses of patients with allergic respiratory diseases. *J Egypt Soc Parasitol* 1995;25:195-206.
338. Munir AK, Bjorksten B, Einarsson R, Ekstrand-Tobin A, Moller C, Warner A, et al. Mite allergens in relation to home conditions and sensitization of asthmatic children from three climatic regions. *Allergy* 1995;50:55-64.
339. Munir AK, Einarsson R, Dreborg SK. Mite (Der p I, Der f I), cat (Fel d I) and dog (Can f I) allergens in dust from Swedish day-care centres. *Clin Exp Allergy* 1995;25:119-26.
340. Placido JL, Cuesta C, Delgado L, da-Silva JP, Miranda M, Ventas P, et al. Indoor mite allergens in patients with respiratory allergy living in Porto, Portugal. *Allergy* 1996;51:633-9.
341. Rizzo MC, Fernandez-Caldas E, Sole D, Naspitz CK. IgE antibodies to aeroallergens in allergic children in Sao Paulo, Brazil. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997;7:242-8.
342. Colloff MJ, Stewart GA, Thompson PJ. House dust acarofauna and Der p I equivalent in Australia: the relative importance of *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Euroglyphus maynei*. *Clin Exp Allergy* 1991;21:225-30.
343. Arruda LK, Chapman MD. A review of recent immunochemical studies of *Blomia tropicalis* and *Euroglyphus maynei* allergens. *Exp Appl Acarol* 1992;16:129-40.
344. Walshaw MJ, Evans CC. The effect of seasonal and domestic factors on the distribution of *Euroglyphus maynei* in the homes of *Dermatophagoides pteronyssinus* allergic patients. *Clin Allergy* 1987;17:7-14.
345. Colloff MJ. A review of the biology and allergenicity of the house-dust mite *Euroglyphus maynei* (Acari: Pyroglyphidae) [published erratum appears in *Exp Appl Acarol* 1991 Sep;12:151]. *Exp Appl Acarol* 1991;11:177-98.
346. Arlian LG, Vyzzenski-Moher DL, Fernandez-Caldas E. Allergenicity of the mite, *Blomia tropicalis*. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:1042-50.
347. Caraballo L, Puerta L, Martinez B, Moreno L. Identification of allergens from the mite *Blomia tropicalis*. *Clin Exp Allergy* 1994;24:1056-60.
348. Stanaland BE, Fernandez-Caldas E, Jacinto CM, Trudeau WL, Lockey RF. Sensitization to *Blomia tropicalis*: skin test and cross-reactivity studies. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:452-7.
349. Garcia-Robaina JC, Eraso E, Martinez J, Martinez A, de-la-Torre-Morin F, Hernandez-Nieto L, et al. Sensitization to *Blomia kulagini* in a general population of a subtropical region of Spain (Canary Islands). *Allergy* 1997;52:727-31.
350. Fernandez-Caldas E, Puerta L, Mercado D, Lockey RF, Caraballo LR. Mite fauna, Der p I, Der f I and *Blomia tropicalis* allergen levels in a tropical environment. *Clin Exp Allergy* 1993;23:292-7.
351. Puerta L, Fernandez-Caldas E, Lockey RF, Caraballo LR. Mite allergy in the tropics: sensitization to six domestic mite species in Cartagena, Colombia. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1993;3:198-204.
352. Tsai JJ, Wu HH, Shen HD, Hsu EL, Wang SR. Sensitization to *Blomia tropicalis* among asthmatic patients in Taiwan. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;115:144-9.
353. Stanaland BE, Fernandez-Caldas E, Jacinto CM, Trudeau WL, Lockey RF. Positive nasal challenge responses to *Blomia tropicalis*. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1045-9.
354. Chew FT, Lim SH, Goh DY, Lee BW. Sensitization to local dust-mite fauna in Singapore. *Allergy* 1999;54:1150-9.
355. Pauli G, Quiox E, Hedelin G, Bessot JC, Ott M, Dietemann A. Mite allergen content in mattress dust of Dermatophagoides-allergic asthmatics/rhinitics and matched controls. *Clin Exp Allergy* 1993;23:606-11.
356. Pauli G, de-Blay F, Bessot JC, Ott M, Gries P. The role of mattress bases in the mite infestation of dwellings. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:261-3.
357. van-der-Hoeven WA, de-Boer R, Bruin J. The colonisation of new houses by house dust mites (Acari: Pyroglyphidae). *Exp Appl Acarol* 1992;16:75-84.
358. Van-Strien RT, Verhoeff AP, Brunekreef B, Van-Wijnen JH. Mite antigen in house dust: relationship with different housing characteristics in The Netherlands. *Clin Exp Allergy* 1994;24:843-53.
359. Zock JP, Brunekreef B, Hazebroek-Kampschreur AA, Roosjen CW. House dust mite allergen in bedroom floor dust and respiratory health of children with asthmatic symptoms. *Eur Respir J* 1994;7:1254-9.
360. Custovic A, Taggart SC, Woodcock A. House dust mite and cat allergens in different indoor environments. *Clin Exp Allergy* 1994;24:1164-8.
361. Lintner TJ, Brame KA. The effects of season, climate, and air-conditioning on the prevalence of *Dermatophagoides* mite allergens in household dust. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:862-7.
362. Kalra S, Crank P, Hepworth J, Pickering CA, Woodcock AA. Absence of seasonal variation in concentrations of the house dust mite allergen Der p1 in south Manchester homes. *Thorax* 1992;47:928-31.
363. Platts-Mills TA, Hayden ML, Chapman MD, Wilkins SR. Seasonal variation in dust mite and grass-pollen allergens in dust from the houses of patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:781-91.
364. Chan-Yeung M, Becker A, Lam J, Dimich-Ward H, Ferguson A, Warren P, et al. House dust mite allergen levels in two cities in Canada: effects of season, humidity, city and home characteristics. *Clin Exp Allergy* 1995;25:240-6.
365. Lau S, Falkenhurst G, Weber A, Werthmann I, Lind P, Buettner-Goetz P, et al. High mite-allergen exposure increases the risk of sensitization in atopic children and young adults. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:718-25.
366. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med* 1990;323:502-7.
367. Kuehr J, Frischer T, Meinert R, Barth R, Forster J, Schraub S, et al. Mite allergen exposure is a risk for the incidence of specific sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:44-52.
368. van-Hage-Hamsten M, Johansson SG. Storage mites. *Exp Appl Acarol* 1992;16:117-28.
369. Terho EO, Vohlonen I, Husman K, Rautalahti M, Tukiainen H, Viander M. Sensitization to storage mites and other work-related and common allergens among Finnish dairy farmers. *Eur J Respir Dis Suppl* 1987;152:165-74.
370. Iversen M, Korsgaard J, Hallas T, Dahl R. Mite allergy and exposure to storage mites and house dust mites in farmers. *Clin Exp Allergy* 1990;20:211-9.
371. van-Hage-Hamsten M, Johansson SG, Hoglund S, Tull P, Wiren A, Zetterstrom O. Storage mite allergy is common in a farming population. *Clin Allergy* 1985;15:555-64.
372. Bernd LA, Ambrozio LC, Baggio D. Storage mite allergy in perennial rhinitis patients not sensitized to house dust mites. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996;6:94-7.
373. Patussi V, Mazzucato S, Lorusso A, Collareta A, Chermaz E, Buttazzi P, et al. Storage mites and their role in the onset of asthma and oculorhinitis among cattle farmers in north-east Italy. *Med Lav* 1994;85:402-11.
374. Burches E, Pelaez A, Morales C, Braso JV, Rochina A, Lopez S, et al. Occupational allergy due to spider mites: *Tetranychus urticae* (Koch) and *Panonychus citri* (Koch). *Clin Exp Allergy* 1996;26:1262-7.
375. Delgado J, Gomez E, Palma JL, Gonzalez J, Monteseirin FJ,

- Martinez A, et al. Occupational rhinoconjunctivitis and asthma caused by *Tetranychus urticae* (red spider mite). A case report. *Clin Exp Allergy* 1994;24:477-80.
376. Kim YK, Son JW, Kim HY, Park HS, Lee MH, Cho SH, et al. Citrus red mite (*Panonychus citri*) is the most common sensitizing allergen of asthma and rhinitis in citrus farmers. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1102-9.
377. Kim YK, Lee MH, Jee YK, Hong SC, Bae JM, Chang YS, et al. Spider mite allergy in apple-cultivating farmers: european red mite (*Panonychus ulmi*) and two-spotted spider mite (*Tetranychus urticae*) may be important allergens in the development of work-related asthma and rhinitis symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1285-92.
378. Lutsky I, Teichtahl H, Bar-Sela S. Occupational asthma due to poultry mites. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:56-60.
379. Bousquet J, Dhivert H, Clauzel AM, Hewitt B, Michel FB. Occupational allergy to sunflower pollen. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:70-4.
380. Kanerva L, Makinen-Kiljunen S, Kiistala R, Granlund H. Occupational allergy caused by spathe flower (*Spathiphyllum wallisii*). *Allergy* 1995;50:174-8.
381. Jimenez A, Moreno C, Martinez J, Martinez A, Bartolome B, Guerra F, et al. Sensitization to sunflower pollen: only an occupational allergy? *Int Arch Allergy Immunol* 1994;105:297-307.
382. Goldberg A, Confino-Cohen R, Waisel Y. Allergic responses to pollen of ornamental plants: high incidence in the general atopic population and especially among flower growers. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:210-4.
383. Leuschner RM. Pollen. *Experientia* 1993;49:931-42.
384. D'Amato G, Lobefalo G. Allergenic pollens in the southern Mediterranean area. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:116-22.
385. Ariano R, Panzani RC, Chiapella M, Augeri G. Pollinosis in a Mediterranean area (Riviera Ligure, Italy): ten years of pollen counts, correlation with clinical sensitization and meteorological data. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1994;4:81-6.
386. D'Amato G, Spieksma FT, Liccardi G, Jager S, Russo M, Kontou-Fili K, et al. Pollen-related allergy in Europe. *Allergy* 1998;53:567-78.
387. Cvitanovic S, Marusic M, Zekan L, Kohler-Kubelka N. Allergy induced by *Parietaria officinalis* pollen in southern Croatia. *Allergy* 1986;41:543-5.
388. Cvitanovic S, Marusic M, Juricic M, Vrdoljak E, Petroveckii M, Rozga A, et al. Hypersensitivity to *Parietaria officinalis* pollen in newcomers to the area with the plant. *Allergy* 1993;48:592-7.
389. Holgate ST, Jackson L, Watson HK, Ganderton MA. Sensitivity to *Parietaria* pollen in the Southampton area as determined by skin-prick and RAST tests. *Clin Allergy* 1988;18:549-56.
390. Kaufman HS. *Parietaria*: an unrecognized cause of respiratory allergy in the United States. *Ann Allergy* 1990;64:293-6.
391. Botey J, Torres A, Belmonte J, Eserverri JL, Marin A. *Parietaria* allergy in children. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1999;18:157-62.
392. Lewis WH, Imber WE. Allergy epidemiology in the St. Louis, Missouri, area. III. Trees. *Ann Allergy* 1975;35:113-9.
393. Eriksson NE. Allergy to pollen from different deciduous trees in Sweden. An investigation with skin tests, provocation tests and the radioallergosorbent test (RAST) in springtime hay fever patients. *Allergy* 1978;33:299-309.
394. Eriksson NE, Wihl JA, Arrendal H, Strandhede SO. Tree pollen allergy. II. Sensitization to various tree pollen allergens in Sweden. A multi-centre study. *Allergy* 1984;39:610-7.
395. Strandhede SO, Wihl JA, Eriksson NE. Tree pollen allergy. I. Features of plant geography and pollen counts. *Allergy* 1984;39:602-9.
396. Eriksson NE, Wihl JA, Arrendal H, Strandhede SO. Tree pollen allergy. III. Cross reactions based on results from skin prick tests and the RAST in hay fever patients. A multi-centre study. *Allergy* 1987;42:205-14.
397. Laurent J, Lafay M, Lattanzi B, Le Gall C, Sauvaget J. Evidence for chestnut pollinosis in Paris. *Clin Exp Allergy* 1993;23:39-43.
398. Bousquet J, Guerin B, Hewitt B, Lim S, Michel FB. Allergy in the Mediterranean area. III: Cross reactivity among Oleaceae pollens. *Clin Allergy* 1985;15:439-48.
399. Tamir R, Pick AI, Topilsky M, Kivity S. Olive pollen induces asthmatic response. *Clin Exp Allergy* 1991;21:329-32.
400. Liccardi G, D'Amato M, D'Amato G. Oleaceae pollinosis: a review. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;111:210-7.
401. Varela S, Subiza J, Subiza JL, Rodriguez R, Garcia B, Jerez M, et al. *Platanus* pollen as an important cause of pollinosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:748-54.
402. Bousquet J, Cour P, Guerin B, Michel FB. Allergy in the Mediterranean area. I. Pollen counts and pollinosis of Montpellier. *Clin Allergy* 1984;14:249-58.
403. Bousquet J, Knani J, Hejjaoui A, Ferrando R, Cour P, Dhivert H, et al. Heterogeneity of atopy. I. Clinical and immunologic characteristics of patients allergic to cypress pollen. *Allergy* 1993;48:183-8.
404. Caballero T, Romualdo L, Crespo JF, Pascual C, Munoz-Pereira M, Martin-Esteban M. Cupressaceae pollinosis in the Madrid area. *Clin Exp Allergy* 1996;26:197-201.
405. Barletta B, Afferni C, Tinghino R, Mari A, Di Felice G, Pini C. Cross-reactivity between *Cupressus arizonica* and *Cupressus sempervirens* pollen extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:797-804.
406. Iacovacci P, Afferni C, Barletta B, Tinghino R, Di Felice G, Pini C, et al. *Juniperus oxycedrus*: a new allergenic pollen from the Cupressaceae family. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:755-61.
407. Guerin B, Kanny G, Terrasse G, Guyot JL, Moneret-Vautrin DA. Allergic rhinitis to thuja pollen. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;110:91-4.
408. Ganbo T, Hisamatsu K, Inoue H, Kitta Y, Nakajima M, Goto R, et al. Detection of specific IgE antibodies to Japanese cypress pollen in patients with nasal allergy: a comparative study with Japanese cedar. *Auris Nasus Larynx* 1995;22:158-64.
409. Ramirez DA. The natural history of mountain cedar pollinosis. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:88-93.
410. Bucholtz GA, Lockey RF, Serbousek D. Bald cypress tree (*Taxodium distichum*) pollen, an allergen. *Ann Allergy* 1985;55:805-10.
411. Solomon WR, Burge HA, Muilenberg ML. Allergen carriage by atmospheric aerosol. I. Ragweed pollen determinants in smaller micronic fractions. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:443-7.
412. Suphioglu C, Singh MB, Taylor P, Bellomo R, Holmes P, Puy R, et al. Mechanism of grass-pollen-induced asthma. *Lancet* 1992;339:569-72.
413. Anto JM, Sunyer J. Thunderstorms: a risk factor for asthma attacks. *Thorax* 1997;52:669-70.
414. Bauman A. Asthma associated with thunderstorms. *Bmj* 1996;312:590-1.
415. Bellomo R, Gigliotti P, Treloar A, Holmes P, Suphioglu C, Singh MB, et al. Two consecutive thunderstorm associated epidemics of asthma in the city of Melbourne. The possible role of rye grass pollen. *Med J Aust* 1992;156:834-7.
416. Knox RB. Grass pollen, thunderstorms and asthma. *Clin Exp Allergy* 1993;23:354-9.
417. Venables KM, Allitt U, Collier CG, Emberlin J, Greig JB, Hardaker PJ, et al. Thunderstorm-related asthma--the epidemic of 24/25 June 1994. *Clin Exp Allergy* 1997;27:725-36.
418. Scheiner O, Aberer W, Ebner C, Ferreira F, Hoffmann-Sommergruber K, Hsieh LS, et al. Cross-reacting allergens in tree pollen and pollen-related food allergy: implications for diagnosis of specific IgE. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113:105-8.
419. Fedorov AA, Ball T, Mahoney NM, Valenta R, Almo SC. The molecular basis for allergen cross-reactivity: crystal structure and IgE-epitope mapping of birch pollen profilin. *Structure* 1997;5:33-45.
420. Ipsen H, Lowenstein H. Basic features of crossreactivity in tree and grass pollen allergy. *Clin Rev Allergy Immunol* 1997;15:389-96.
421. Pham NH, Baldo BA. Allergenic relationship between taxonomically diverse pollens. *Clin Exp Allergy* 1995;25:599-606.
422. Baldo BA, Panzani RC, Bass D, Zerboni R. Olive (*Olea europea*) and privet (*Ligustrum vulgare*) pollen allergens. Identification and cross-reactivity with grass pollen proteins. *Mol Immunol* 1992;29:1209-18.
423. Batanero E, Villalba M, Ledesma A, Puente XS, Rodriguez R. Ole e 3, an olive-tree allergen, belongs to a widespread family of pollen proteins. *Eur J Biochem* 1996;241:772-8.
424. Hirschwahr R, Valenta R, Ebner C, Ferreira F, Sperr WR, Valent

- P, et al. Identification of common allergenic structures in hazel pollen and hazelnuts: a possible explanation for sensitivity to hazelnuts in patients allergic to tree pollen. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:927-36.
425. Pham NH, Baldo BA, Bass DJ. Cypress pollen allergy. Identification of allergens and crossreactivity between divergent species. *Clin Exp Allergy* 1994;24:558-65.
426. Corbi AL, Cortes C, Bousquet J, Basomba A, Cistero A, Garcia-Selles J, et al. Allergenic cross-reactivity among pollens of Urticaceae. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1985;77:377-83.
427. Bousquet J, Hewitt B, Guerin B, Dhivert H, Michel FB. Allergy in the Mediterranean area. II: Cross-allergenicity among Urticaceae pollens (*Parietaria* and *Urtica*). *Clin Allergy* 1986;16:57-64.
428. Leiferman KM, Gleich GJ, Jones RT. The cross-reactivity of IgE antibodies with pollen allergens. II. Analyses of various species of ragweed and other fall weed pollens. *J Allergy Clin Immunol* 1976;58:140-8.
429. Fernandez C, Martin-Esteban M, Fiandor A, Pascual C, Lopez Serrano C, Martinez Alzamora F, et al. Analysis of cross-reactivity between sunflower pollen and other pollens of the Compositae family. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:660-7.
430. Hirschwehr R, Heppner C, Spitzauer S, Sperr WR, Valent P, Berger U, et al. Identification of common allergenic structures in mugwort and ragweed pollen. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:196-206.
431. Freidhoff LR, Ehrlich-Kautzky E, Grant JH, Meyers DA, Marsh DG. A study of the human immune response to *Lolium perenne* (rye) pollen and its components, Lol p I and Lol p II (rye I and rye II). I. Prevalence of reactivity to the allergens and correlations among skin test, IgE antibody, and IgG antibody data. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:1190-201.
432. Hiller KM, Esch RE, Klapper DG. Mapping of an allergenically important determinant of grass group I allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:335-40.
433. Mourad W, Mecheri S, Peltre G, David B, Hebert J. Study of the epitope structure of purified Dac G I and Lol p I, the major allergens of *Dactylis glomerata* and *Lolium perenne* pollens, using monoclonal antibodies. *J Immunol* 1988;141:3486-91.
434. Matthiesen F, Schumacher MJ, Lowenstein H. Characterization of the major allergen of *Cynodon dactylon* (Bermuda grass) pollen, Cyn d I. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:763-74.
435. Lovborg U, Baker P, Tovey E. A species-specific monoclonal antibody to *Cynodon dactylon*. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;117:220-3.
436. Phillips JW, Bucholtz GA, Fernandez-Caldas E, Bukantz SC, Lockey RF. Bahia grass pollen, a significant aeroallergen: evidence for the lack of clinical cross-reactivity with timothy grass pollen. *Ann Allergy* 1989;63:503-7.
437. Gordon S. Allergy to furred animals. *Clin Exp Allergy* 1997;27:479-81.
438. Luczynska CM, Li Y, Chapman MD, Platts-Mills TA. Airborne concentrations and particle size distribution of allergen derived from domestic cats (*Felis domesticus*). Measurements using cascade impactor, liquid impinger, and a two-site monoclonal antibody assay for Fel d I. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:361-7.
439. Wood RA, Chapman MD, Adkinson N, Jr., Eggleston PA. The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:730-4.
440. Berge M, Munir AK, Dreborg S. Concentrations of cat (Fel d1), dog (Can f1) and mite (Der f1 and Der p1) allergens in the clothing and school environment of Swedish schoolchildren with and without pets at home. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:25-30.
441. Perzanowski MS, Ronmark E, Nold B, Lundback B, Platts-Mills TA. Relevance of allergens from cats and dogs to asthma in the northernmost province of Sweden: schools as a major site of exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1018-24.
442. Almqvist C, Larsson PH, Egmar AC, Hedren M, Malmberg P, Wickman M. School as a risk environment for children allergic to cats and a site for transfer of cat allergen to homes. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1012-7.
443. Custovic A, Green R, Taggart SC, Smith A, Pickering CA, Chapman MD, et al. Domestic allergens in public places. II: Dog (Can f1) and cockroach (*Bla g 2*) allergens in dust and mite, cat, dog and cockroach allergens in the air in public buildings. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1246-52.
444. Bollinger ME, Eggleston PA, Flanagan E, Wood RA. Cat antigen in homes with and without cats may induce allergic symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:907-14.
445. Konieczny A, Morgenstern JP, Bizinkauskas CB, Lilley CH, Brauer AW, Bond JF, et al. The major dog allergens, Can f 1 and Can f 2, are salivary lipocalin proteins: cloning and immunological characterization of the recombinant forms. *Immunology* 1997;92:577-86.
446. Spitzauer S, Rumpold H, Ebner C, Schweiger C, Valenta R, Gabl F, et al. Allergen profiles of dog hair and dander, body fluids and tissues as defined by immunoblotting. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991;94:346-8.
447. Wuthrich B, Guerin B, Hewitt BE. Cross-allergenicity between extracts of hair from different dog breeds and cat fur. *Clin Allergy* 1985;15:87-93.
448. Boutin Y, Hebert H, Vrancken ER, Mourad W. Allergenicity and cross-reactivity of cat and dog allergenic extracts. *Clin Allergy* 1988;18:287-93.
449. Spitzauer S, Schweiger C, Sperr WR, Pandjaitan B, Valent P, Muhl S, et al. Molecular characterization of dog albumin as a cross-reactive allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:614-27.
450. Spitzauer S, Pandjaitan B, Muhl S, Ebner C, Kraft D, Valenta R, et al. Major cat and dog allergens share IgE epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:100-6.
451. Berrens L, Koers WJ. Allergy to horse dander allergens. *Clin Allergy* 1978;8:311-2.
452. Gregoire C, Rosinski-Chupin I, Rabillon J, Alzari PM, David B, Dandeu JP. cDNA cloning and sequencing reveal the major horse allergen Equ c1 to be a glycoprotein member of the lipocalin superfamily. *J Biol Chem* 1996;271:32951-9.
453. Goubran Botros H, Gregoire C, Rabillon J, David B, Dandeu JP. Cross-antigenicity of horse serum albumin with dog and cat albumins: study of three short peptides with significant inhibitory activity towards specific human IgE and IgG antibodies. *Immunology* 1996;88:340-7.
454. van-Ketel WG, van-Diggelen MW. A farmer with allergy to cows. *Contact Dermatitis* 1982;8:279.
455. Prahl P. Allergens in cow hair and dander. Origin of cow allergens in the environment. *Allergy* 1981;36:561-71.
456. Virtanen T, Zeiler T, Rautiainen J, Taivainen A, Pentikainen J, Rytönen M, et al. Immune reactivity of cow-asthmatic dairy farmers to the major allergen of cow (BDA20) and to other cow-derived proteins. The use of purified BDA20 increases the performance of diagnostic tests in respiratory cow allergy. *Clin Exp Allergy* 1996;26:188-96.
457. Gillespie DN, Dahlberg MJ, Yunginger JW. Inhalant allergy to wild animals (deer and elk). *Ann Allergy* 1985;55:122-5.
458. Bush RK, Wood RA, Eggleston PA. Laboratory animal allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:99-112.
459. Krakowiak A, Szulc B, Gorski P. Allergy to laboratory animals in children of parents occupationally exposed to mice, rats and hamsters. *Eur Respir J* 1999;14:352-6.
460. Slovak AJ, Hill RN. Laboratory animal allergy: a clinical survey of an exposed population. *Br J Ind Med* 1981;38:38-41.
461. Sjostedt L, Willers S, Orbaek P. A follow-up study of laboratory animal exposed workers: the influence of atopy for the development of occupational asthma. *Am J Ind Med* 1993;24:459-69.
462. Renstrom A, Malmberg P, Larsson K, Sundblad BM, Larsson PH. Prospective study of laboratory-animal allergy: factors predisposing to sensitization and development of allergic symptoms. *Allergy* 1994;49:548-52.
463. Venables KM, Upton JL, Hawkins ER, Tee RD, Longbottom JL, Newman Taylor AJ. Smoking, atopy, and laboratory animal allergy. *Br J Ind Med* 1988;45:667-71.
464. Heederik D, Venables KM, Malmberg P, Hollander A, Karlsson AS, Renstrom A, et al. Exposure-response relationships for work-related sensitization in workers exposed to rat urinary allergens: results from a pooled study. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:678-84.
465. Wahn U, Peters T, Jr., Siraganian RP. Studies on the allergenic significance and structure of rat serum albumin. *J Immunol* 1980;125:2544-9.
466. Tariq SM, Matthews SM, Stevens M, Hakim EA. Sensitization to *Alternaria* and *Cladosporium* by the age of 4 years. *Clin Exp Allergy* 1996;26:794-8.

467. Horner WE, Helbling A, Salvaggio JE, Lehrer SB. Fungal allergens. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:161-79.
468. Malling HJ, Dreborg S, Weeke B. Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. III. Diagnosis of *Cladosporium* allergy by means of symptom score, bronchial provocation test, skin prick test, RAST, CRIE and histamine release. *Allergy* 1986;41:57-67.
469. Fadel R, David B, Paris S, Guesdon JL. *Alternaria* spore and mycelium sensitivity in allergic patients: in vivo and in vitro studies. *Ann Allergy* 1992;69:329-35.
470. D'Amato G, Chatzigeorgiou G, Corsico R, Gioulekas D, Jager L, Jager S, et al. Evaluation of the prevalence of skin prick test positivity to *Alternaria* and *Cladosporium* in patients with suspected respiratory allergy. A European multicenter study promoted by the Subcommittee on Aerobiology and Environmental Aspects of Inhalant Allergens of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1997;52:711-6.
471. Corsico R, Cinti B, Feliziani V, Gallesio MT, Liccardi G, Loreti A, et al. Prevalence of sensitization to *Alternaria* in allergic patients in Italy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:71-6.
472. Solomon WR. A volumetric study of winter fungus prevalence in the air of midwestern homes. *J Allergy Clin Immunol* 1976;57:46-55.
473. Moustafa AF, Kamel SM. A study of fungal spore populations in the atmosphere of Kuwait. *Mycopathologia* 1976;59:29-35.
474. Torras MA, Artigas JG, Fernandez GS. Air-borne fungi in the air of Barcelona (Spain). IV. The genus *Cladosporium*. *Mycopathologia* 1981;74:19-24.
475. Beaumont F, Kauffman HF, Sluiter HJ, de Vries K. A volumetric-aerobiologic study of seasonal fungus prevalence inside and outside dwellings of asthmatic patients living in northeast Netherlands. *Ann Allergy* 1984;53:486-92.
476. Olonitola OS, Dada JD, Galadima M, Odama LE. Fungal spores in the homes of asthmatic patients in Zaria, Nigeria. *Ann Allergy* 1994;73:273-4.
477. Li CS, Hsu LY, Chou CC, Hsieh KH. Fungus allergens inside and outside the residences of atopic and control children [published erratum appears in *Arch Environ Health* 1996 Jan-Feb;51:87]. *Arch Environ Health* 1995;50:38-43.
478. Pumhirun P, Towiwat P, Mahakit P. Aeroallergen sensitivity of Thai patients with allergic rhinitis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1997;15:183-5.
479. Sneller MR, Pinnas JL. Comparison of airborne fungi in evaporative cooled and air conditioned homes. *Ann Allergy* 1987;59:317-20.
480. Katz Y, Verleger H, Barr J, Rachmiel M, Kiviti S, Kuttin ES. Indoor survey of moulds and prevalence of mould atopy in Israel. *Clin Exp Allergy* 1999;29:186-92.
481. Jaakkola JJ, Jaakkola N, Ruotsalainen R. Home dampness and molds as determinants of respiratory symptoms and asthma in pre-school children. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1993;1:129-42.
482. Yang CY, Chiu JF, Chiu HF, Kao WY. Damp housing conditions and respiratory symptoms in primary school children. *Pediatr Pulmonol* 1997;24:73-7.
483. Rylander R, Etzel R. Introduction and Summary: Workshop on Children's Health and Indoor Mold Exposure. *Environ Health Perspect* 1999;3:465-8.
484. Etzel R, Rylander R. Indoor Mold and Children's Health. *Environ Health Perspect* 1999;3:463.
485. Baldo BA, Baker RS. Inhalant allergies to fungi: reactions to bakers' yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) and identification of bakers' yeast enolase as an important allergen. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988;86:201-8.
486. Lindgren L, Wahlgren CF, Johansson SG, Wiklund I, Nordvall SL. Occurrence and clinical features of sensitization to *Pityrosporum orbiculare* and other allergens in children with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1995;75:300-4.
487. Nordvall SL, Johansson S. IgE antibodies to *Pityrosporum orbiculare* in children with atopic diseases. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:343-8.
488. Savolainen J, Lammintausta K, Kalimo K, Viander M. *Candida albicans* and atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1993;23:332-9.
489. Morita E, Hide M, Yoneya Y, Kannbe M, Tanaka A, Yamamoto S. An assessment of the role of *Candida albicans* antigen in atopic dermatitis. *J Dermatol* 1999;26:282-7.
490. Koivikko A, Kalimo K, Nieminen E, Savolainen J, Viljanen M, Viander M. Allergenic cross-reactivity of yeasts. *Allergy* 1988;43:192-200.
491. Horner WE, Helbling A, Lehrer SB. Basidiomycete allergens. *Allergy* 1998;53:1114-21.
492. Lehrer SB, Hughes JM, Altman LC, Bousquet J, Davies RJ, Gell L, et al. Prevalence of basidiomycete allergy in the USA and Europe and its relationship to allergic respiratory symptoms. *Allergy* 1994;49:460-5.
493. Symington IS, Kerr JW, McLean DA. Type I allergy in mushroom soup processors. *Clin Allergy* 1981;11:43-7.
494. Baur X, Liebers V. Insect hemoglobins (Chi tI) of the diptera family Chironomidae are relevant environmental, occupational, and hobby-related allergens. *Int Arch Occup Environ Health* 1992;64:185-8.
495. van-Kampen V, Liebers V, Czuppon A, Baur X. Chironomidae hemoglobin allergy in Japanese, Swedish, and German populations. *Allergy* 1994;49:9-12.
496. Lugo G, Cipolla C, Bonfiglioli R, Sassi C, Maini S, Cancellieri MP, et al. A new risk of occupational disease: allergic asthma and rhinoconjunctivitis in persons working with beneficial arthropods. Preliminary data. *Int Arch Occup Environ Health* 1994;65:291-4.
497. Kang BC, Wilson M, Price KH, Kambara T. Cockroach-allergen study: allergen patterns of three common cockroach species probed by allergic sera collected in two cities. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:1073-80.
498. Garcia DP, Corbett ML, Sublett JL, Pollard SJ, Meiners JF, Karibo JM, et al. Cockroach allergy in Kentucky: a comparison of inner city, suburban, and rural small town populations. *Ann Allergy* 1994;72:203-8.
499. Barnes KC, Brenner RJ. Quality of housing and allergy to cockroaches in the Dominican Republic. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;109:68-72.
500. Lan JL, Lee DT, Wu CH, Chang CP, Yeh CL. Cockroach hypersensitivity: preliminary study of allergic cockroach asthma in Taiwan. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:736-40.
501. Sakaguchi M, Inouye S, Miyazawa H, Okabe T, Yasueda H, Muto A, et al. Sensitization to cockroach allergens of asthma patients in Japan. *Arerugi* 1994;43:1309-15.
502. Riario-Sforza GG, Della-Torre F, Antonicelli L, Bonifazi F, Giordano T, D'Amato G, et al. Sensitization to cockroach in Italy: a multicentric study. *Allergy Asthma Proc* 1997;18:23-8.
503. Sastre J, Ibanez MD, Lombardero M, Laso MT, Lehrer S. Allergy to cockroaches in patients with asthma and rhinitis in an urban area (Madrid). *Allergy* 1996;51:582-6.
504. Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, Baker D, Slavin RG, Gergen P, et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997;336:1356-63.
505. Eggleston PA, Rosenstreich D, Lynn H, Gergen P, Baker D, Kattan M, et al. Relationship of indoor allergen exposure to skin test sensitivity in inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:563-70.
506. Kay AB, MacLean CM, Wilkinson AH, Gad El Rab MO. The prevalence of asthma and rhinitis in a Sudanese community seasonally exposed to a potent airborne allergen (the "green nimitti" midge, *Cladotanytarsus lewisi*). *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:345-52.
507. Cranston PS, Gad El Rab MO, Tee RD, Kay AB. Immediate-type skin reactivity to extracts of the 'green nimitti' midge, (*Cladotanytarsus lewisi*), and other chironomids in asthmatic subjects in the Sudan and Egypt. *Ann Trop Med Parasitol* 1983;77:527-33.
508. Axelsson IG, Johansson SG, Zetterstrom O. A new indoor allergen from a common non-flowering plant. *Allergy* 1987;42:604-11.
509. Brehler R, Abrams E, Sedlmayr S. Cross-reactivity between *Ficus benjamina* (weeping fig) and natural rubber latex. *Allergy* 1998;53:402-6.
510. Bircher AJ, Langauer S, Levy F, Wahl R. The allergen of *Ficus benjamina* in house dust. *Clin Exp Allergy* 1995;25:228-33.
511. Pepys J, Wells ID, D'Souza MF, Greenberg M. Clinical and immunological responses to enzymes of *Bacillus subtilis* in factory workers and consumers. *Clin Allergy* 1973;3:143-60.
512. Flood DF, Blofeld RE, Bruce CF, Hewitt JI, Juniper CP, Roberts DM. Lung function, atopy, specific hypersensitivity, and

- smoking of workers in the enzyme detergent industry over 11 years. *Br J Ind Med* 1985;42:43-50.
513. Bernstein IL, Bernstein JA, Miller M, Tierzieva S, Bernstein DI, Lummus Z, et al. Immune responses in farm workers after exposure to *Bacillus thuringiensis* pesticides. *Environ Health Perspect* 1999;107:575-82.
 514. Hourihane J, Kilburn S, Dean P, Warner J. Clinical characteristics of peanut allergy. *Clin Exp Allergy* 1997;27:634-9.
 515. Bousquet J, Bjorksten B, Brujinzeel-Koomen CA, Huggett A, Ortolani C, Warner JO, et al. Scientific criteria and the selection of allergenic foods for product labelling. *Allergy* 1998;53(47 Suppl):3-21.
 516. Baur X, Czuppon A, Sander I. Heating inactivates the enzymatic activity and partially inactivates the allergenic activity of Asp o2. *Clin Exp Allergy* 1996;26:232-4.
 517. Bjorksten F, Halmepuro L, Hannuksela M, Lahti A. Extraction and properties of apple allergens. *Allergy* 1980;35:671-7.
 518. Malanin K, Lundberg M, Johansson S. Anaphylactic reaction caused by neoallergens in heated pecan nut. *Allergy* 1995;50:988-91.
 519. Metcalfe DD, Astwood JD, Townsend R, Sampson HA, Taylor SL, Fuchs RL. Assessment of the allergenic potential of foods derived from genetically engineered crop plants. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1996;36:S165-86.
 520. Nordlee JA, Taylor SL, Townsend JA, Thomas LA, Bush RK. Identification of a Brazil-nut allergen in transgenic soybeans. *N Engl J Med* 1996;334:688-92.
 521. Eriksson NE, Formgren H, Svenonius E. Food hypersensitivity in patients with pollen allergy. *Allergy* 1982;37:437-43.
 522. Pastorello EA, Pravettoni V, Ispano M, Farioli L, Ansaloni R, Rotondo F, et al. Identification of the allergenic components of kiwi fruit and evaluation of their cross-reactivity with timothy and birch pollens. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:601-10.
 523. Ebner C, Birkner T, Valenta R, Rumpold H, Breitenbach M, Scheiner O, et al. Common epitopes of birch pollen and apples-studies by western and northern blot. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:588-94.
 524. Bauer L, Ebner C, Hirschwehr R, Wuthrich B, Pichler C, Fritsch R, et al. IgE cross-reactivity between birch pollen, mugwort pollen and celery is due to at least three distinct cross-reacting allergens: immunoblot investigation of the birch-mugwort-celery syndrome. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1161-70.
 525. Pauli G, Bessot JC, Dietemann-Molard A, Braun PA, Thierry R. Celery sensitivity: clinical and immunological correlations with pollen allergy. *Clin Allergy* 1985;15:273-9.
 526. Wuthrich B, Stager J, Johansson SG. Celery allergy associated with birch and mugwort pollinosis. *Allergy* 1990;45:566-71.
 527. Enberg RN, Leickly FE, McCullough J, Bailey J, Ownby DR. Watermelon and ragweed share allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:867-75.
 528. Garcia Ortiz JC, Cosmes Martin P, Lopez-Asunolo A. Melon sensitivity shares allergens with Plantago and grass pollens. *Allergy* 1995;50:269-73.
 529. Jones SM, Magnolfi CF, Cooke SK, Sampson HA. Immunologic cross-reactivity among cereal grains and grasses in children with food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:341-51.
 530. M'Raihi L, Charpin D, Pons A, Bongrand P, Vervloet D. Cross-reactivity between latex and banana. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:129-30.
 531. Moller M, Kayma M, Vieluf D, Paschke A, Steinhart H. Determination and characterization of cross-reacting allergens in latex, avocado, banana, and kiwi fruit. *Allergy* 1998;53:289-96.
 532. Burks W, Bannon GA, Sicherer S, Sampson HA. Peanut-Induced Anaphylactic Reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;119:165-72.
 533. Breiteneder H, Hoffmann-Sommergruber K, O'Riordain G, Susani M, Ahorn H, Ebner C, et al. Molecular characterization of Api g 1, the major allergen of celery (*Apium graveolens*), and its immunological and structural relationships to a group of 17-kDa tree pollen allergens. *Eur J Biochem* 1995;233:484-9.
 534. Menz G, Dolecek C, Schonheit-Kenn U, Ferreira F, Moser M, Schneider T, et al. Serological and skin-test diagnosis of birch pollen allergy with recombinant Bet v I, the major birch pollen allergen. *Clin Exp Allergy* 1996;26:50-60.
 535. Valenta R, Duchene M, Pettenburger K, Sillaber C, Valent P, Bettelheim P, et al. Identification of profilin as a novel pollen allergen; IgE autoreactivity in sensitized individuals. *Science* 1991;253:557-60.
 536. Ebner C, Hirschwehr R, Bauer L, Breiteneder H, Valenta R, Hoffmann K, et al. Identification of allergens in apple, pear, celery, carrot and potato: cross-reactivity with pollen allergens. *Monogr Allergy* 1996;32:73-7.
 537. Hoffmann-Sommergruber K, Demoly P, Cramer R, Breiteneder H, Ebner C, Laimer Da Camara Machado M, et al. IgE reactivity to Api g 1, a major celery allergen, in a Central European population is based on primary sensitization by Bet v 1. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:478-84.
 538. Pastorello EA, Ortolani C, Farioli L, Pravettoni V, Ispano M, Borgia A, et al. Allergenic cross-reactivity among peach, apricot, plum, and cherry in patients with oral allergy syndrome: an in vivo and in vitro study. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:699-707.
 539. Ebner C, Hirschwehr R, Bauer L, Breiteneder H, Valenta R, Ebner H, et al. Identification of allergens in fruits and vegetables: IgE cross-reactivities with the important birch pollen allergens Bet v 1 and Bet v 2 (birch profilin). *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:962-9.
 540. Sanchez-Monge R, Lombardero M, Garcia-Selles FJ, Barber D, Salcedo G. Lipid-transfer proteins are relevant allergens in fruit allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:514-9.
 541. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, Ortolani C, Ispano M, Monza M, et al. The major allergen of peach (*Prunus persica*) is a lipid transfer protein. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:520-6.
 542. Malo JL, Lemiere C, Desjardins A, Cartier A. Prevalence and intensity of rhinoconjunctivitis in subjects with occupational asthma. *Eur Respir J* 1997;10:1513-5.
 543. Hytonen M, Kanerva L, Malmberg H, Martikainen R, Mutanen P, Toikkanen J. The risk of occupational rhinitis. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;69:487-90.
 544. Levy DA, Charpin D, Pecquet C, Leynadier F, Vervloet D. Allergy to latex. *Allergy* 1992;47:579-87.
 545. Nutter AF. Contact urticaria to rubber. *Br J Dermatol* 1979;101:597-8.
 546. Wakelin SH, White IR. Natural rubber latex allergy. *Clin Exp Dermatol* 1999;24:245-8.
 547. Sussman GL, Liss GM, Deal K, Brown S, Cividino M, Siu S, et al. Incidence of latex sensitization among latex glove users. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:171-8.
 548. Baur X, Ammon J, Chen Z, Beckmann U, Czuppon AB. Health risk in hospitals through airborne allergens for patients presensitized to latex. *Lancet* 1993;342:1148-9.
 549. Liss GM, Sussman GL, Deal K, Brown S, Cividino M, Siu S, et al. Latex allergy: epidemiological study of 1351 hospital workers. *Occup Environ Med* 1997;54:335-42.
 550. Tarlo SM, Sussman GL, Holness DL. Latex sensitivity in dental students and staff: a cross-sectional study. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:396-401.
 551. Kujala V. A review of current literature on epidemiology of immediate glove irritation and latex allergy. *Occup Med* 1999;49:3-9.
 552. Tarlo SM, Wong L, Roos J, Booth N. Occupational asthma caused by latex in a surgical glove manufacturing plant. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:626-31.
 553. Bernardini R, Novembre E, Lombardi E, Mezzetti P, Cianferoni A, Danti AD, et al. Prevalence of and risk factors for latex sensitization in patients with spina bifida. *J Urol* 1998;160:1775-8.
 554. Masuyama K, Jacobson M, Cullinan P, Cannon J, Newman-Taylor A, Durham S. Latex allergy in a dental nurse: late nasal response associated with eosinophil recruitment and Th2-type cytokine messenger RNA expression. *Int Allergol* 1998;47:103-7.
 555. Raulf-Heimsoth M, Wirtz C, Papenfuss F, Baur X. Nasal lavage mediator profile and cellular composition of nasal brushing material during latex challenge tests. *Clin Exp Allergy* ;30:110-21.
 556. Jaeger D, Kleinhans D, Czuppon AB, Baur X. Latex-specific proteins causing immediate-type cutaneous, nasal, bronchial, and systemic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:759-68.
 557. Hamilton RG, Adkinson N, Jr. Diagnosis of natural rubber latex

- allergy: multicenter latex skin testing efficacy study. Multicenter Latex Skin Testing Study Task Force. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:482-90.
558. Turjanmaa K, Palosuo T, Alenius H, Leynadier F, Autegarden JE, Andre C, et al. Latex allergy diagnosis: in vivo and in vitro standardization of a natural rubber latex extract. *Allergy* 1997;52:41-50.
559. Sari-Minodier I, Charpin D, Signouret M, Poyen D, Vervloet D. Prevalence of self-reported respiratory symptoms in workers exposed to isocyanates. *J Occup Environ Med* 1999;41:582-8.
560. Yokota K, Johyama Y, Yamaguchi K, Takeshita T, Morimoto K. Exposure-response relationships in rhinitis and conjunctivitis caused by methyltetrahydrophthalic anhydride. *Int Arch Occup Environ Health* 1999;72:14-8.
561. Piirila P, Estlander T, Hytonen M, Keskinen H, Tupasela O, Tuppurainen M. Rhinitis caused by ninhydrin develops into occupational asthma. *Eur Respir J* 1997;10:1918-21.
562. Moscato G, Galdi E, Scibilia J, Dellabianca A, Omodeo P, Vittadini G, et al. Occupational asthma, rhinitis and urticaria due to piperacillin sodium in a pharmaceutical worker. *Eur Respir J* 1995;8:467-9.
563. Moscato G, Omodeo P, Dellabianca A, Colli MC, Pugliese F, Locatelli C, et al. Occupational asthma and rhinitis caused by 1,2-benzisothiazolin-3-one in a chemical worker. *Occup Med Oxf* 1997;47:249-51.
564. Bousquet J, Michel FB. Allergy to formaldehyde and ethylene-oxide. *Clin Rev Allergy* 1991;9:357-70.
565. Maurice F, Rivory JP, Larsson PH, Johansson SG, Bousquet J. Anaphylactic shock caused by formaldehyde in a patient undergoing long-term hemodialysis. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:594-7.
566. Dykewicz MS, Patterson R, Cugell DW, Harris KE, Wu AF. Serum IgE and IgG to formaldehyde-human serum albumin: lack of relation to gaseous formaldehyde exposure and symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:48-57.
567. Norback D, Bjornsson E, Janson C, Widstrom J, Boman G. Asthmatic symptoms and volatile organic compounds, formaldehyde, and carbon dioxide in dwellings. *Occup Environ Med* 1995;52:388-95.
568. Wantke F, Demmer CM, Tappler P, Gotz M, Jarisch R. Exposure to gaseous formaldehyde induces IgE-mediated sensitization to formaldehyde in school-children. *Clin Exp Allergy* 1996;26:276-80.
569. Smedley J. Is formaldehyde an important cause of allergic respiratory disease?. *Clin Exp Allergy* 1996;26:247-9.
570. Baur X. Baker's asthma: causes and prevention. *Int Arch Occup Environ Health* 1999;72:292-6.
571. Musk AW, Venables KM, Crook B, Nunn AJ, Hawkins R, Crook GD, et al. Respiratory symptoms, lung function, and sensitisation to flour in a British bakery. *Br J Ind Med* 1989;46:636-42.
572. Brisman J, Jarvholm B. Bakery work, atopy and the incidence of self-reported hay fever and rhinitis. *Eur Respir J* 1999;13:502-7.
573. Baur X, Degens PO, Sander I. Baker's asthma: still among the most frequent occupational respiratory disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:984-97.
574. Brisman J, Jarvholm B. Bakery work, atopy and the incidence of self-reported hay fever and rhinitis. *Eur Respir J* 1999;13:502-7.
575. Brisman J, Toren K, Lillienberg L, Karlsson G, Ahlstedt S. Nasal symptoms and indices of nasal inflammation in flour-dust-exposed bakers. *Int Arch Occup Environ Health* 1998;71:525-32.
576. Laresse F, Fiorito A, Casasola F, Molinari S, Peresson M, Barbina P, et al. Sensitization to green coffee beans and work-related allergic symptoms in coffee workers. *Am J Ind Med* 1998;34:623-7.
577. Pepys J, Mitchell J, Hawkins R, Malo JL. A longitudinal study of possible allergy to enzyme detergents. *Clin Allergy* 1985;15:101-15.
578. Johnsen CR, Sorensen TB, Ingemann Larsen A, Bertelsen Secher A, Andreassen E, Kofoed GS, et al. Allergy risk in an enzyme producing plant: a retrospective follow up study. *Occup Environ Med* 1997;54:671-5.
579. Park HS, Nahm DH. New occupational allergen in a pharmaceutical industry: serratial peptidase and lysozyme chloride. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:225-9.
580. Giavina BP, Jr., Castro FF, Machado ML, Duarte AJ. Occupational respiratory allergic disease induced by *Passiflora alata* and *Rhamnus purshiana*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:449-54.
581. Wilhelmsson B, Jernudd Y, Ripe E, Holmberg K. Nasal hypersensitivity in wood furniture workers. An allergological and immunological investigation with special reference to mould and wood. *Allergy* 1984;39:586-95.
582. Kanerva L, Vaehri E. Occupational allergic rhinitis in Finland. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;64:565-8.
583. Fernandez-Rivas M, Perez-Carral C, Senent CJ. Occupational asthma and rhinitis caused by ash (*Fraxinus excelsior*) wood dust. *Allergy* 1997;52:196-9.
584. Health effects of outdoor air pollution. Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:3-50.
585. Burr ML. Indoor air pollution and the respiratory health of children. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1999;18:3-5.
586. Volkmer RE, Ruffin RE, Wigg NR, Davies N. The prevalence of respiratory symptoms in South Australian preschool children. II. Factors associated with indoor air quality. *J Paediatr Child Health* 1995;31:116-20.
587. Ostro BD, Lipsett MJ, Mann JK, Wiener MB, Selner J. Indoor air pollution and asthma. Results from a panel study. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1400-6.
588. Kerkhof M, de Monchy JG, Rijcken B, Schouten JP. The effect of gas cooking on bronchial hyperresponsiveness and the role of immunoglobulin E. *Eur Respir J* 1999;14:839-44.
589. Wardlaw AJ. Air pollution and allergic disease. Report of a Working Party of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. *Clin Exp Allergy* 1995;3:6-8.
590. Linn WS, Shamoo DA, Anderson KR, Peng RC, Avol EL, Hackney JD, et al. Short-term air pollution exposures and responses in Los Angeles area schoolchildren. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1996;6:449-72.
591. Schierhorn K, Zhang M, Kacy M, Kunkel G. Ozone-induced augmentation of eicosanoid metabolism in human nasal mucosa in vitro. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113:312-5.
592. Devlin RB, McDonnell WF, Mann R, Becker S, House DE, Schreinemachers D, et al. Exposure of humans to ambient levels of ozone for 6.6 hours causes cellular and biochemical changes in the lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991;4:72-81.
593. Graham DE, Koren HS. Biomarkers of inflammation in ozone-exposed humans. Comparison of the nasal and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:152-6.
594. McBride DE, Koenig JQ, Lucht DL, Williams PV, Henderson W, Jr. Inflammatory effects of ozone in the upper airways of subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1192-7.
595. Frischer TM, Kuehr J, Pullwitt A, Meinert R, Forster J, Studnicka M, et al. Ambient ozone causes upper airways inflammation in children. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:961-4.
596. Peden DB, Setzer R, Jr., Devlin RB. Ozone exposure has both a priming effect on allergen-induced responses and an intrinsic inflammatory action in the nasal airways of perennially allergic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1336-45.
597. Michelson PH, Dailey L, Devlin RB, Peden DB. Ozone effects on the immediate-phase response to allergen in the nasal airways of allergic asthmatic subjects. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:225-32.
598. Kopp MV, Ulmer C, Ihorst G, Seydewitz HH, Frischer T, Forster J, et al. Upper airway inflammation in children exposed to ambient ozone and potential signs of adaptation. *Eur Respir J* 1999;14:854-61.
599. Zwick H, Popp W, Wagner C, Reiser K, Schmoeger J, Bock A, et al. Effects of ozone on the respiratory health, allergic sensitization, and cellular immune system in children [published erratum appears in *Am Rev Respir Dis* 1992 Apr;145:980]. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1075-9.
600. McManus MS, Altman LC, Koenig JQ, Lucht DL, Covert DS, Virant FS, et al. Human nasal epithelium: characterization and effects of in vitro exposure to sulfur dioxide. *Exp Lung Res* 1989;15:849-65.
601. Koenig JQ. Indoor and outdoor pollutants and the upper respiratory tract. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:1055-9.

602. Braun-Fahrlander C, Ackermann-Liebrich U, Schwartz J, Gnehm HP, Rutishauser M, Wanner HU. Air pollution and respiratory symptoms in preschool children. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:42-7.
603. Seaton A, MacNee W, Donaldson K, Godden D. Particulate air pollution and acute health effects. *Lancet* 1995;345:176-8.
604. Pope Cd, Dockery DW, Spengler JD, Raizenne ME. Respiratory health and PM10 pollution. A daily time series analysis. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:668-74.
605. Pope Cd, Dockery DW. Acute health effects of PM10 pollution on symptomatic and asymptomatic children. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1123-8.
606. Imbus HR. Clinical evaluation of patients with complaints related to formaldehyde exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:831-40.
607. Frew AJ, Salvi SS. Diesel exhaust particles and respiratory allergy. *Clin Exp Allergy* 1997;27:237-9.
608. Nel AE, Diaz-Sanchez D, Ng D, Hiura T, Saxon A. Enhancement of allergic inflammation by the interaction between diesel exhaust particles and the immune system. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:539-54.
609. Diaz-Sanchez D, Tsien A, Fleming J, Saxon A. Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human in vivo nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern. *J Immunol* 1997;158:2406-13.
610. Diaz-Sanchez D, Tsien A, Casillas A, Dotson AR, Saxon A. Enhanced nasal cytokine production in human beings after in vivo challenge with diesel exhaust particles. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:114-23.
611. Boland S, Baeza-Squiban A, Fournier T, Houcine O, Gendron MC, Chevrier M, et al. Diesel exhaust particles are taken up by human airway epithelial cells in vitro and alter cytokine production. *Am J Physiol* 1999;276:L604-13.
612. Fahy O, Tsicopoulos A, Hammad H, Pestel J, Tonnel AB, Wallaert B. Effects of diesel organic extracts on chemokine production by peripheral blood mononuclear cells. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1115-24.
613. Muranaka M, Suzuki S, Koizumi K, Takafuji S, Miyamoto T, Ikemori R, et al. Adjuvant activity of diesel-exhaust particulates for the production of IgE antibody in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:616-23.
614. Takafuji S, Suzuki S, Koizumi K, Tadokoro K, Miyamoto T, Ikemori R, et al. Diesel-exhaust particulates inhaled by the intranasal route have an adjuvant activity for IgE production in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:639-45.
615. Kanoh T, Suzuki T, Ishimori M, Ikeda S, Ohasawa M, Ohkuni H, et al. Adjuvant activities of pyrene, anthracene, fluoranthene and benzo(a)pyrene in production of anti-IgE antibody to Japanese cedar pollen allergen in mice. *J Clin Lab Immunol* 1996;48:133-47.
616. Takano H, Yoshikawa T, Ichinose T, Miyabara Y, Imaoka K, Sagai M. Diesel exhaust particles enhance antigen-induced airway inflammation and local cytokine expression in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:36-42.
617. Miyabara Y, Takano H, Ichinose T, Lim HB, Sagai M. Diesel exhaust enhances allergic airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1138-44.
618. Fujieda S, Diaz-Sanchez D, Saxon A. Combined nasal challenge with diesel exhaust particles and allergen induces in vivo IgE isotype switching. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;19:507-12.
619. Terada N, Hamano N, Maesako KI, Hiruma K, Hohki G, Suzuki K, et al. Diesel exhaust particulates upregulate histamine receptor mRNA and increase histamine-induced IL-8 and GM-CSF production in nasal epithelial cells and endothelial cells. *Clin Exp Allergy* 1999;29:52-9.
620. Steerenberg PA, Zonnenberg JA, Dormans JA, Joon PN, Wouters IM, van Bree L, et al. Diesel exhaust particles induced release of interleukin 6 and 8 by (primed) human bronchial epithelial cells (BEAS 2B) in vitro. *Exp Lung Res* 1998;24:85-100.
621. Bayram H, Devalia JL, Khair OA, Abdelaziz MM, Sapsford RJ, Sagai M, et al. Comparison of ciliary activity and inflammatory mediator release from bronchial epithelial cells of nonatopic nonasthmatic subjects and atopic asthmatic patients and the effect of diesel exhaust particles in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:771-82.
622. Devalia JL, Bayram H, Abdelaziz MM, Sapsford RJ, Davies RJ. Differences between cytokine release from bronchial epithelial cells of asthmatic patients and non-asthmatic subjects: effect of exposure to diesel exhaust particles. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;118:437-9.
623. Ohtoshi T, Takizawa H, Okazaki H, Kawasaki S, Takeuchi N, Ohta K, et al. Diesel exhaust particles stimulate human airway epithelial cells to produce cytokines relevant to airway inflammation in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:778-85.
624. Knox RB, Suphioglu C, Taylor P, Desai R, Watson HC, Peng JL, et al. Major grass pollen allergen Lol p 1 binds to diesel exhaust particles: implications for asthma and air pollution. *Clin Exp Allergy* 1997;27:246-51.
625. Takenaka H, Zhang K, Diaz-Sanchez D, Tsien A, Saxon A. Enhanced human IgE production results from exposure to the aromatic hydrocarbons from diesel exhaust: direct effects on B-cell IgE production. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:103-15.
626. Miyamoto T. Epidemiology of pollution-induced airway disease in Japan. *Allergy* 1997;52(38 Suppl):30-4; discussion 5-6.
627. Ishizaki T, Koizumi K, Ikemori R, Ishiyama Y, Kushibiki E. Studies of prevalence of Japanese cedar pollinosis among the residents in a densely cultivated area. *Ann Allergy* 1987;58:265-70.
628. Bascom R, Kesavanathan J, Permutt T, Fitzgerald TK, Sauder L, Swift DL. Tobacco smoke upper respiratory response relationships in healthy nonsmokers. *Fundam Appl Toxicol* 1996;29:86-93.
629. Jinot J, Bayard S. Respiratory health effects of exposure to environmental tobacco smoke. *Rev Environ Health* 1996;11:89-100.
630. Bascom R, Kulle T, Kagey-Sobotka A, Proud D. Upper respiratory tract environmental tobacco smoke sensitivity. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1304-11.
631. Gleich GJ, Welsh PW, Yunginger JW, Hyatt RE, Catlett JB. Allergy to tobacco: an occupational hazard. *N Engl J Med* 1980;302:617-9.
632. Ortega N, Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Alvarez MJ, Carrillo T. Tobacco allergy: demonstration of cross-reactivity with other members of Solanaceae family and mugwort pollen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:194-7.
633. Bascom R, Kesavanathan J, Fitzgerald TK, Cheng KH, Swift DL. Sidestream tobacco smoke exposure acutely alters human nasal mucociliary clearance. *Environ Health Perspect* 1995;103:1026-30.
634. Vinke J, KleinJan A, Severijnen L, Fokkens W. Passive smoking causes an "allergic" cell infiltrate in the nasal mucosa of non-atopic children. *Int J Pediatr Otorhinol* 1999;51:73-81.
635. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *Br Med J* 1975;1:67-9.
636. Roche N, Chinnet TC, Huchon GJ. Allergic and nonallergic interactions between house dust mite allergens and airway mucosa. *Eur Respir J* 1997;10:719-26.
637. Thompson PJ. Unique role of allergens and the epithelium in asthma. *Clin Exp Allergy* 1998;5:110-6; discussion 7-8.
638. King C, Brennan S, Thompson PJ, Stewart GA. Dust mite proteolytic allergens induce cytokine release from cultured airway epithelium. *J Immunol* 1998;161:3645-51.
639. Wan H, Winton HL, Soeller C, Tovey ER, Gruenert DC, Thompson PJ, et al. Der p 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions. *J Clin Invest* 1999;104:123-33.
640. Winton HL, Wan H, Cannell MB, Thompson PJ, Garrod DR, Stewart GA, et al. Class specific inhibition of house dust mite proteinases which cleave cell adhesion, induce cell death and which increase the permeability of lung epithelium. *Br J Pharmacol* 1998;124:1048-59.
641. Pipkorn U. Hay fever: in the laboratory and at natural allergen exposure. *Allergy* 1988;8:41-4.
642. Naclerio RM, Meier HL, Kagey-Sobotka A, Adkinson N, Jr., Meyers DA, Norman PS, et al. Mediator release after nasal airway challenge with allergen. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:597-602.
643. Clement PA, Hirsch C. Rhinomanometry--a review. *Orl J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1984;46:173-91.

644. Eccles R. Rhinitis as a mechanism of respiratory defense. *Eur Arch Otorhinolaryngol Suppl* 1995;1:S2-7.
645. Widdicombe J. Microvascular anatomy of the nose. *Allergy* 1997;52(40 Suppl):7-11.
646. Holmberg K, Bake B, Pipkorn U. Nasal mucosal blood flow after intranasal allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:541-7.
647. Eccles R, Eccles KS. Asymmetry in the autonomic nervous system with reference to the nasal cycle, migraine, anisocoria and Meniere's syndrome. *Rhinology* 1981;19:121-5.
648. Van Cauwenberge PB, Deleve L. Nasal cycle in children. *Arch Otolaryngol* 1984;110:108-10.
649. Mygind N, Brofeldt S, Ostberg B, Cerkez V, Tos M, Marriott C. Upper respiratory tract secretions: pathophysiology. *Eur J Respir Dis Suppl* 1987;153:26-33.
650. Tos M. Distribution of mucus producing elements in the respiratory tract. Differences between upper and lower airway. *Eur J Respir Dis Suppl* 1983;128:269-79.
651. Larsen PL, Tos M, Mogensen C. Nasal glands and goblet cells in chronic hypertrophic rhinitis. *Am J Otolaryngol* 1986;7:28-33.
652. Karlsson G, Pipkorn U. Natural allergen exposure does not influence the density of goblet cells in the nasal mucosa of patients with seasonal allergic rhinitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1989;51:171-4.
653. Berger G, Marom Z, Ophir D. Goblet cell density of the inferior turbinates in patients with perennial allergic and nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol* 1997;11:233-6.
654. Brofeldt S, Mygind N, Sorensen CH, Readman AS, Marriott C. Biochemical analysis of nasal secretions induced by methacholine, histamine, and allergen provocations. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:1138-42.
655. Berger G, Moroz A, Marom Z, Ophir D. Inferior turbinate goblet cell secretion in patients with perennial allergic and nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol* 1999;13:473-7.
656. Persson CG, Erjefalt I, Alkner U, Baumgarten C, Greiff L, Gustafsson B, et al. Plasma exudation as a first line respiratory mucosal defence. *Clin Exp Allergy* 1991;21:17-24.
657. Pedersen M, Mygind N. Rhinitis, sinusitis and otitis media in Kartagener's syndrome (primary ciliary dyskinesia). *Clin Otolaryngol* 1982;7:373-80.
658. Fokkens WJ, Vroom TM, Rijntjes E, Mulder PG. Fluctuation of the number of CD-1(T6)-positive dendritic cells, presumably Langerhans cells, in the nasal mucosa of patients with an isolated grass-pollen allergy before, during, and after the grass-pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:39-43.
659. Fokkens WJ, Godthelp T, Holm AF, Blom H, Mulder PG, Vroom TM, et al. Dynamics of mast cells in the nasal mucosa of patients with allergic rhinitis and non-allergic controls: a biopsy study. *Clin Exp Allergy* 1992;22:701-10.
660. Gomez E, Corrado OJ, Baldwin DL, Swanston AR, Davies RJ. Direct in vivo evidence for mast cell degranulation during allergen-induced reactions in man. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:637-45.
661. Bentley AM, Jacobson MR, Cumberworth V, Barkans JR, Moqbel R, Schwartz LB, et al. Immunohistology of the nasal mucosa in seasonal allergic rhinitis: increases in activated eosinophils and epithelial mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:877-83.
662. Igarashi Y, Kaliner MA, Hausfeld JN, Irani AA, Schwartz LB, White MV. Quantification of resident inflammatory cells in the human nasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:1082-93.
663. Brandtzaeg P. Immunocompetent cells of the upper airway: functions in normal and diseased mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol Suppl* 1995;1:S8-21.
664. Yang PC, Okuda M, Pawankar R, Aihara K. Electron microscopical studies of the cell population in nasal secretions. *Rhinology* 1995;33:70-7.
665. Anggard A. Vasomotor rhinitis--pathophysiological aspects. *Rhinology* 1979;17:31-5.
666. Hauser-Kronberger C, Hacker GW, Muss W, Saria A, Albegger K. Autonomic and peptidergic innervation of human nasal mucosa. *Acta Otolaryngol Stockh* 1993;113:387-93.
667. Okayama M, Mullol J, Baraniuk JN, Hausfeld JN, Feldman B, Merida M, et al. Muscarinic receptor subtypes in human nasal mucosa: characterization, autoradiographic localization, and function in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993;8:176-87.
668. Baraniuk JN, Lundgren JD, Okayama M, Mullol J, Merida M, Shelhamer JH, et al. Vasoactive intestinal peptide in human nasal mucosa. *J Clin Invest* 1990;86:825-31.
669. Baraniuk JN, Lundgren JD, Mizoguchi H, Peden D, Gawin A, Merida M, et al. Bradykinin and respiratory mucous membranes. Analysis of bradykinin binding site distribution and secretory responses in vitro and in vivo. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:706-14.
670. Baraniuk JN, Castellino S, Lundgren JD, Goff J, Mullol J, Merida M, et al. Neuropeptide Y (NPY) in human nasal mucosa. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990;3:165-73.
671. Baraniuk JN, Lundgren JD, Goff J, Peden D, Merida M, Shelhamer J, et al. Gastrin-releasing peptide in human nasal mucosa. *J Clin Invest* 1990;85:998-1005.
672. Baraniuk JN, Lundgren JD, Goff J, Mullol J, Castellino S, Merida M, et al. Calcitonin gene-related peptide in human nasal mucosa. *Am J Physiol* 1990;258:L81-8.
673. Baraniuk JN, Ohkubo K, Kwon OJ, Mak J, Rohde J, Kaliner MA, et al. Identification of neutral endopeptidase mRNA in human nasal mucosa. *J Appl Physiol* 1993;74:272-9.
674. Lacroix JS, Anggard A, Hokfelt T, O'Hare MM, Fahrenkrug J, Lundberg JM. Neuropeptide Y: presence in sympathetic and parasympathetic innervation of the nasal mucosa. *Cell Tissue Res* 1990;259:119-28.
675. Anggard A. Basic mechanisms in autonomic nervous responses in specific and nonspecific nasal hyperreactivity. *Acta Otolaryngol Stockh* 1993;113:394-6.
676. Joos GF, Germonpre PR, Kips JC, Peleman RA, Pauwels RA. Sensory neuropeptides and the human lower airways: present state and future directions. *Eur Respir J* 1994;7:1161-71.
677. Bertrand C, Geppetti P. Tachykinin and kinin receptor antagonists: therapeutic perspectives in allergic airway disease. *Trends Pharmacol Sci* 1996;17:255-9.
678. Tani E, Shiosaka S, Sato M, Ishikawa T, Tohyama M. Histamine acts directly on calcitonin gene-related peptide- and substance P-containing trigeminal ganglion neurons as assessed by calcium influx and immunocytochemistry. *Neurosci Lett* 1990;115:171-6.
679. Tonnesen P, Schaffalitzky-de-Muckadell OB. Substance P and vasoactive intestinal peptide in serotonin-induced nasal secretions in normal subjects. *Allergy* 1987;42:146-50.
680. Baraniuk JN, Lundgren JD, Okayama M, Goff J, Mullol J, Merida M, et al. Substance P and neurokinin A in human nasal mucosa. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991;4:228-36.
681. Guarnaccia S, Baraniuk JN, Bellanti J, Duina M. Calcitonin gene-related peptide nasal provocation in humans. *Ann Allergy* 1994;72:515-9.
682. Mullol J, Rieves RD, Baraniuk JN, Lundgren JD, Merida M, Hausfeld JH, et al. The effects of neuropeptides on mucous glycoprotein secretion from human nasal mucosa in vitro. *Neuropeptides* 1992;21:231-8.
683. Geppetti P, Fusco BM, Marabini S, Maggi CA, Fanciullacci M, Sicuteri F. Secretion, pain and sneezing induced by the application of capsaicin to the nasal mucosa in man. *Br J Pharmacol* 1988;93:509-14.
684. Miadonna A, Tedeschi A, Leggieri E, Lorini M, Qualizza R, Froidi M, et al. Activity of substance P on human skin and nasal airways. *Ann Allergy* 1988;61:220-3.
685. Devillier P, Dessanges JF, Rakotosihanaka F, Ghaem A, Boushey HA, Lockhart A, et al. Nasal response to substance P and methacholine in subjects with and without allergic rhinitis. *Eur Respir J* 1988;1:356-61.
686. Fajac I, Braunstein G, Ickovic MR, Lacroix J, Frossard N. Selective recruitment of eosinophils by substance P after repeated allergen exposure in allergic rhinitis. *Allergy* 1995;50:970-5.
687. Cervin A, Onnerfalt J, Edvinsson L, Grundemar L. Functional Effects of Neuropeptide Y Receptors on Blood Flow and Nitric Oxide Levels in the Human Nose. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1724-8.
688. Baraniuk JN, Silver PB, Kaliner MA, Barnes PJ. Neuropeptide Y is a vasoconstrictor in human nasal mucosa. *J Appl Physiol* 1992;73:1867-72.
689. Baraniuk JN, Silver PB, Lundgren JD, Cole P, Kaliner MA, Barnes PJ. Bombesin stimulates human nasal mucous and serous cell secretion in vivo. *Am J Physiol* 1992;262:L48-52.
690. Baraniuk JN, Kaliner MA. Neuropeptides and nasal secretion. *J*

- Allergy Clin Immunol 1990;86:620-7.
- 691.Riley JF. Amine secreting tumors. The amine content of mast cells. Proc R Soc Med 1967;60:797-8.
- 692.Enerback L. Mast cells in rat gastrointestinal mucosa. I. Effects of fixation. Acta Pathol Microbiol Scand 1966;66:289-302.
- 693.Irani AA, Schechter NM, Craig SS, DeBlois G, Schwartz LB. Two types of human mast cells that have distinct neutral protease compositions. Proc Natl Acad Sci U S A 1986;83:4464-8.
- 694.Valent P, Bettelheim P. The human basophil. Crit Rev Oncol Hematol 1990;10:327-52.
- 695.Kirshenbaum AS, Kessler SW, Goff JP, Metcalfe DD. Demonstration of the origin of human mast cells from CD34+ bone marrow progenitor cells. J Immunol 1991;146:1410-5.
- 696.Li L, Krilis SA. Mast-cell growth and differentiation. Allergy 1999;54:306-12.
- 697.Galli SJ, Zsebo KM, Geissler EN. The kit ligand, stem cell factor. Adv Immunol 1994;55:1-96.
- 698.Costa JJ, Demetri GD, Harrist TJ, Dvorak AM, Hayes DF, Merica EA, et al. Recombinant human stem cell factor (kit ligand) promotes human mast cell and melanocyte hyperplasia and functional activation in vivo. J Exp Med 1996;183:2681-6.
- 699.Enerback L, Pipkorn U, Olofsson A. Intraepithelial migration of mucosal mast cells in hay fever: ultrastructural observations. Int Arch Allergy Appl Immunol 1986;81:289-97.
- 700.Kawabori S, Kanai N, Toshio T, Adachi T. Existence of c-kit receptor-positive, tryptase-negative, IgE-negative cells in human allergic nasal mucosa: a candidate for mast cell progenitor. Int Arch Allergy Immunol 1997;112:36-43.
- 701.Bradding P, Feather IH, Wilson S, Holgate ST, Howarth PH. Cytokine immunoreactivity in seasonal rhinitis: regulation by a topical corticosteroid. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:1900-6.
- 702.Bradding P, Feather IH, Howarth PH, Mueller R, Roberts JA, Britten K, et al. Interleukin 4 is localized to and released by human mast cells. J Exp Med 1992;176:1381-6.
- 703.Bradding P, Roberts JA, Britten KM, Montefort S, Djukanovic R, Mueller R, et al. Interleukin-4, -5, and -6 and tumor necrosis factor-alpha in normal and asthmatic airways: evidence for the human mast cell as a source of these cytokines. Am J Respir Cell Mol Biol 1994;10:471-80.
- 704.Gordon JR, Burd PR, Galli SJ. Mast cells as a source of multifunctional cytokines. Immunol Today 1990;11:458-64.
- 705.Bradding P, Mediawake R, Feather IH, Madden J, Church MK, Holgate ST, et al. TNF alpha is localized to nasal mucosal mast cells and is released in acute allergic rhinitis. Clin Exp Allergy 1995;25:406-15.
- 706.Bradding P, Okayama Y, Howarth PH, Church MK, Holgate ST. Heterogeneity of human mast cells based on cytokine content. J Immunol 1995;155:297-307.
- 707.Pawankar R, Okuda M, Yssel H, Okumura K, Ra C. Nasal mast cells in perennial allergic rhinitis exhibit increased expression of the Fc epsilonRI, CD40L, IL-4, and IL-13, and can induce IgE synthesis in B cells. J Clin Invest 1997;99:1492-9.
- 708.Galli SJ, Maurer M, Lantz CS. Mast cells as sentinels of innate immunity. Curr Opin Immunol 1999;11:53-9.
- 709.Okuda M, Sakaguchi Y, Suzuki F, Ohtsuka H, Kawabori S. Ultrastructural heterogeneity of the basophilic cells in the allergic nasal mucosa. Ann Allergy 1985;54:152-7.
- 710.Friedman MM, Kaliner M. In situ degranulation of human nasal mucosal mast cells: ultrastructural features and cell-cell associations. J Allergy Clin Immunol 1985;76:70-82.
- 711.Lebel B, Bousquet J, Morel A, Chanal I, Godard P, Michel FB. Correlation between symptoms and the threshold for release of mediators in nasal secretions during nasal challenge with grass-pollen grains. J Allergy Clin Immunol 1988;82:869-77.
- 712.Creticos PS, Peters SP, Adkinson N, Jr., Naclerio RM, Hayes EC, Norman PS, et al. Peptide leukotriene release after antigen challenge in patients sensitive to ragweed. N Engl J Med 1984;310:1626-30.
- 713.Castells M, Schwartz LB. Tryptase levels in nasal-lavage fluid as an indicator of the immediate allergic response. J Allergy Clin Immunol 1988;82:348-55.
- 714.Pawankar R, Ra C. IgE-Fc epsilonRI-mast cell axis in the allergic cycle. Clin Exp Allergy 1998;3:6-14.
- 715.Pawankar R, Ra C. Heterogeneity of mast cells and T cells in the nasal mucosa. J Allergy Clin Immunol 1996;98:S248-62.
- 716.Boesiger J, Tsai M, Maurer M, Yamaguchi M, Brown LF, Claffey KP, et al. Mast cells can secrete vascular permeability factor/vascular endothelial cell growth factor and exhibit enhanced release after immunoglobulin E-dependent upregulation of Fc epsilon receptor I expression. J Exp Med 1998;188:1135-45.
- 717.Costa JJ, Weller PF, Galli SJ. The cells of the allergic response: mast cells, basophils, and eosinophils. JAMA 1997;278:1815-22.
- 718.Pawankar W. Mast cell function modulating IgE-mediated allergy. Allerg Int 1999;48:171.
- 719.Enerback L. The differentiation and maturation of inflammatory cells involved in the allergic response: mast cells and basophils. Allergy 1997;52:4-10.
- 720.Burdach S, Nishinakamura R, Dirksen U, Murray R. The physiologic role of interleukin-3, interleukin-5, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and the beta c receptor system. Curr Opin Hematol 1998;5:177-80.
- 721.Denbarg JA, Woolley M, Leber B, Linden M, O'Byrne P. Basophil and eosinophil differentiation in allergic reactions. J Allergy Clin Immunol 1994;94:1135-41.
- 722.Schroeder JT, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. The role of the basophil in allergic inflammation. Allergy 1995;50:463-72.
- 723.Naclerio RM, Proud D, Togias AG, Adkinson N, Jr., Meyers DA, Kagey-Sobotka A, et al. Inflammatory mediators in late antigen-induced rhinitis. N Engl J Med 1985;313:65-70.
- 724.Mueller R, Heusser CH, Rihs S, Brunner T, Bullock GR, Dahinden CA. Immunolocalization of intracellular interleukin-4 in normal human peripheral blood basophils. Eur J Immunol 1994;24:2935-40.
- 725.Devouassoux G, Foster B, Scott LM, Metcalfe DD, Prussin C. Frequency and characterization of antigen-specific IL-4- and IL-13- producing basophils and T cells in peripheral blood of healthy and asthmatic subjects. J Allergy Clin Immunol 1999;104:811-9.
- 726.Redrup AC, Howard BP, MacGlashan D, Jr., Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Schroeder JT. Differential regulation of IL-4 and IL-13 secretion by human basophils: their relationship to histamine release in mixed leukocyte cultures. J Immunol 1998;160:1957-64.
- 727.Kasaian MT, Clay MJ, Happ MP, Garman RD, Hirani S, Luqman M. IL-4 production by allergen-stimulated primary cultures: identification of basophils as the major IL-4-producing cell type. Int Immunol 1996;8:1287-97.
- 728.Silberstein DS. Eosinophil function in health and disease. Crit Rev Oncol Hematol 1995;19:47-77.
- 729.Denbarg JA. Bone marrow in atopy and asthma: hematopoietic mechanisms in allergic inflammation. Immunol Today 1999;20:111-3.
- 730.Linden M, Svensson C, Andersson M, Greiff L, Andersson E, Denbarg JA, et al. Circulating eosinophil/basophil progenitors and nasal mucosal cytokines in seasonal allergic rhinitis. Allergy 1999;54:212-9.
- 731.Kim YK, Uno M, Hamilos DL, Beck L, Bochner B, Schleimer R, et al. Immunolocalization of CD34 in nasal polyposis. Effect of topical corticosteroids. Am J Respir Cell Mol Biol 1999;20:388-97.
- 732.Lopez AF, Sanderson CJ, Gamble JR, Campbell HD, Young IG, Vadas MA. Recombinant human interleukin 5 is a selective activator of human eosinophil function. J Exp Med 1988;167:219-24.
- 733.Roboz GJ, Rafii S. Interleukin-5 and the regulation of eosinophil production. Curr Opin Hematol 1999;6:164-8.
- 734.Neeley SP, Hamann KJ, Dowling TL, McAllister KT, White SR, Leff AR. Augmentation of stimulated eosinophil degranulation by VLA-4 (CD49d)-mediated adhesion to fibronectin. Am J Respir Cell Mol Biol 1994;11:206-13.
- 735.Sedgwick JB, Quan SF, Calhoun WJ, Busse WW. Effect of interleukin-5 and granulocyte-macrophage colony stimulating factor on in vitro eosinophil function: comparison with airway eosinophils. J Allergy Clin Immunol 1995;96:375-85.
- 736.Sung KL, Li Y, Elices M, Gang J, Sriramarao P, Broide DH. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor regulates the functional adhesive state of very late antigen-4 expressed by eosinophils. J Immunol 1997;158:919-27.
- 737.Alam R, Stafford S, Forsythe P, Harrison R, Faubion D, Lett-Brown MA, et al. RANTES is a chemotactic and activating factor for human eosinophils. J Immunol 1993;150:3442-8.
- 738.Baggiolini M, Dahinden CA. CC chemokines in allergic

- inflammation. *Immunol Today* 1994;15:127-33.
739. Garcia-Zepeda EA, Rothenberg ME, Ownbey RT, Celestin J, Leder P, Luster AD. Human eotaxin is a specific chemoattractant for eosinophil cells and provides a new mechanism to explain tissue eosinophilia. *Nat Med* 1996;2:449-56.
740. Simon HU, Yousefi S, Schranz C, Schapowal A, Bachert C, Blaser K. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *J Immunol* 1997;158:3902-8.
741. Simon HU. Eosinophil apoptosis in allergic diseases--an emerging new issue. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1321-4.
742. Revillard JP, Adorini L, Goldman M, Kabelitz D, Waldmann H. Apoptosis: potential for disease therapies. *Immunol Today* 1998;19:291-3.
743. Plager DA, Stuart S, Gleich GJ. Human eosinophil granule major basic protein and its novel homolog. *Allergy* 1998;53(45 Suppl):33-40.
744. Venge P, Bystrom J, Carlson M, Hakansson L, Karawacjzyk M, Peterson C, et al. Eosinophil cationic protein (ECP): molecular and biological properties and the use of ECP as a marker of eosinophil activation in disease. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1172-86.
745. Rosenber HF. The eosinophil ribonucleases. *Cell Mol Life Sci* 1998;54:795-803.
746. Egesten A, Weller PF, Olsson I. Arylsulfatase B is present in crystalloid-containing granules of human eosinophil granulocytes. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;104:207-10.
747. Broide DH, Paine MM, Firestein GS. Eosinophils express interleukin 5 and granulocyte macrophage-colony-stimulating factor mRNA at sites of allergic inflammation in asthmatics. *J Clin Invest* 1992;90:1414-24.
748. KleinJan A, Dijkstra MD, Boks SS, Severijnen LA, Mulder PG, Fokkens WJ. Increase in IL-8, IL-10, IL-13, and RANTES mRNA levels (in situ hybridization) in the nasal mucosa after nasal allergen provocation. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:441-50.
749. Owen W, Jr., Soberman RJ, Yoshimoto T, Sheffer AL, Lewis RA, Austen KF. Synthesis and release of leukotriene C4 by human eosinophils. *J Immunol* 1987;138:532-8.
750. Weller PF, Bach DS, Austen KF. Biochemical characterization of human eosinophil Charcot-Leyden crystal protein (lysophospholipase). *J Biol Chem* 1984;259:15100-5.
751. Zeiger RS, Colten HR. Histamine release from human eosinophils. *J Immunol* 1977;118:540-3.
752. Gounni AS, Lamkhioued B, Ochiai K, Tanaka Y, Delaporte E, Capron A, et al. High-affinity IgE receptor on eosinophils is involved in defence against parasites. *Nature* 1994;367:183-6.
753. Capron M, Soussi Gounni A, Morita M, Truong MJ, Prin L, Kinet JP, et al. Eosinophils: from low- to high-affinity immunoglobulin E receptors. *Allergy* 1995;50(25 Suppl):20-3.
754. Capron M, Desreumaux P. Immunobiology of eosinophils in allergy and inflammation. *Res Immunol* 1997;148:29-33.
755. Schleimer RP, Sterbinsky SA, Kaiser J, Bickel CA, Klunk DA, Tomioka K, et al. IL-4 induces adherence of human eosinophils and basophils but not neutrophils to endothelium. Association with expression of VCAM-1. *J Immunol* 1992;148:1086-92.
756. Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Robinson DS, Irani AM, Schwartz LB, et al. Immunohistology of the nasal mucosa following allergen-induced rhinitis. Identification of activated T lymphocytes, eosinophils, and neutrophils. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:170-6.
757. Durham SR, Ying S, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackay IS, et al. Cytokine messenger RNA expression for IL-3, IL-4, IL-5, and granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor in the nasal mucosa after local allergen provocation: relationship to tissue eosinophilia. *J Immunol* 1992;148:2390-4.
758. Fokkens WJ, Godthelp T, Holm AF, Blom H, Klein-Jan A. Allergic rhinitis and inflammation: the effect of nasal corticosteroid therapy. *Allergy* 1997;52(36 Suppl):29-32.
759. Knani J, Campbell A, Enander I, Peterson CG, Michel FB, Bousquet J. Indirect evidence of nasal inflammation assessed by titration of inflammatory mediators and enumeration of cells in nasal secretions of patients with chronic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:880-9.
760. Fokkens WJ, Godthelp T, Holm AF, Klein-Jan A. Local corticosteroid treatment: the effect on cells and cytokines in nasal allergic inflammation. *Am J Rhinol* 1998;12:21-6.
761. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986;136:2348-57.
762. de-Vries JE, de-Waal-Malefyt R, Yssel H, Roncarolo MG, Spits H. Do human TH1 and TH2 CD4+ clones exist? *Res Immunol* 1991;142:59-63.
763. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996;383:787-93.
764. Borish L, Rosenwasser L. TH1/TH2 lymphocytes: doubt some more. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:161-4.
765. Romagnani S. The Th1/Th2 paradigm. *Immunol Today* 1997;18:263-6.
766. Parronchi P, Maggi E, Romagnani S. Redirecting Th2 responses in allergy. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999;238:27-56.
767. de Vries JE, Carballido JM, Aversa G. Receptors and cytokines involved in allergic TH2 cell responses. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:S492-6.
768. Kulkarni AB, Karlsson S. Inflammation and TGF beta 1: lessons from the TGF beta 1 null mouse. *Res Immunol* 1997;148:453-6.
769. Snijdewint FG, Kalinski P, Wierenga EA, Bos JD, Kapsenberg ML. Prostaglandin E2 differentially modulates cytokine secretion profiles of human T helper lymphocytes. *J Immunol* 1993;150:5321-9.
770. Romagnani S. Regulation of the development of type 2 T-helper cells in allergy. *Curr Opin Immunol* 1994;6:838-46.
771. Lichtman AH, Abbas AK. T-cell subsets: recruiting the right kind of help. *Curr Biol* 1997;7:R242-4.
772. Sallusto F, Mackay CR, Lanzavecchia A. Selective expression of the eotaxin receptor CCR3 by human T helper 2 cells. *Science* 1997;277:2005-7.
773. Sallusto F, Lanzavecchia A, Mackay CR. Chemokines and chemokine receptors in T-cell priming and Th1/Th2-mediated responses. *Immunol Today* 1998;19:568-74.
774. Pawankar RU, Okuda M, Okubo K, Ra C. Lymphocyte subsets of the nasal mucosa in perennial allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2049-58.
775. Ying S, Durham SR, Barkans J, Masuyama K, Jacobson M, Rak S, et al. T cells are the principal source of interleukin-5 mRNA in allergen-induced rhinitis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993;9:356-60.
776. Pawankar RU, Okuda M, Hasegawa S, Suzuki K, Yssel H, Okubo K, et al. Interleukin-13 expression in the nasal mucosa of perennial allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2059-67.
777. Varga EM, Jacobson MR, Till SJ, Masuyama K, O'Brien F, Rak S, et al. Cellular infiltration and cytokine mRNA expression in perennial allergic rhinitis. *Allergy* 1999;54:338-45.
778. Pawankar RU, Okuda M, Suzuki K, Okumura K, Ra C. Phenotypic and molecular characteristics of nasal mucosal gamma delta T cells in allergic and infectious rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1655-65.
779. Vercelli D, Geha RS. Regulation of IgE synthesis: from the membrane to the genes. *Springer Semin Immunopathol* 1993;15:5-16.
780. Zuany-Amorim C, Ruffie C, Haile S, Vargaftig BB, Pereira P, Pretolani M. Requirement for gammadelta T cells in allergic airway inflammation. *Science* 1998;280:1265-7.
781. Holt PG, Sly PD. gammadelta T cells provide a breath of fresh air for asthma research. *Nat Med* 1999;5:1127-8.
782. Born W, Cady C, Jones-Carson J, Mukasa A, Lahn M, O'Brien R. Immunoregulatory functions of gamma delta T cells. *Adv Immunol* 1999;71:77-144.
783. Hayakawa K, Li YS, Wasserman R, Sauder S, Shinton S, Hardy RR. B lymphocyte developmental lineages. *Ann N Y Acad Sci* 1997;815:15-29.
784. Ghia P, ten Boekel E, Rolink AG, Melchers F. B-cell development: a comparison between mouse and man. *Immunol Today* 1998;19:480-5.
785. Burrows PD, Cooper MD. B cell development and differentiation. *Curr Opin Immunol* 1997;9:239-44.
786. Fokkens WJ, Holm AF, Rijntjes E, Mulder PG, Vroom TM. Characterization and quantification of cellular infiltrates in nasal mucosa of patients with grass pollen allergy, non-allergic patients with nasal polyps and controls. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990;93:66-72.

787. Durham SR, Gould HJ, Hamid QA. Local IgE production in nasal allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113:128-30.
788. Davidsson A, Karlsson MG, Hellquist HB. Allergen-induced changes of B-cell phenotypes in patients with allergic rhinitis. *Rhinology* 1994;32:184-90.
789. Bousquet J, Chanez P, Arnoux B, Vignola M, Damon M, Michel F, et al. Monocytes and macrophages in asthma. In: Townley R, Agrawal D, editors. *Immunopharmacology of allergic diseases*. NY: Marcel Dekker Inc; 1996. p. 263-86.
790. Juliusson S, Bachert C, Klementsson H, Karlsson G, Pipkorn U. Macrophages on the nasal mucosal surface in provoked and naturally occurring allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol Stockh* 1991;111:946-53.
791. Godthelp T, Fokkens WJ, Kleinjan A, Holm AF, Mulder PG, Prens EP, et al. Antigen presenting cells in the nasal mucosa of patients with allergic rhinitis during allergen provocation. *Clin Exp Allergy* 1996;26:677-88.
792. Fokkens WJ, Vroom TM, Rijntjes E, Mulder PG. CD-1 (T6), HLA-DR-expressing cells, presumably Langerhans cells, in nasal mucosa. *Allergy* 1989;44:167-72.
793. Fokkens WJ, Broekhuis-Fluitsma DM, Rijntjes E, Vroom TM, Hoefsmit EC. Langerhans cells in nasal mucosa of patients with grass pollen allergy. *Immunobiology* 1991;182:135-42.
794. Aderem A, Underhill DM. Mechanisms of phagocytosis in macrophages. *Annu Rev Immunol* 1999;17:593-623.
795. Keshav S, Chung LP, Gordon S. Macrophage products in inflammation. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1990;13:439-47.
796. Morrisette N, Gold E, Aderem A. The macrophage--a cell for all seasons. *Trends Cell Biol* 1999;9:199-201.
797. Wilson K. Wound healing: the role of macrophages. *Nurs Crit Care* 1997;2:291-6.
798. Doherty TM. T-cell regulation of macrophage function. *Curr Opin Immunol* 1995;7:400-4.
799. Holt PG. Regulation of antigen-presenting cell function(s) in lung and airway tissues. *Eur Respir J* 1993;6:120-9.
800. Cella M, Sallusto F, Lanzavecchia A. Origin, maturation and antigen presenting function of dendritic cells. *Curr Opin Immunol* 1997;9:10-6.
801. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998;392:245-52.
802. Lane PJ, Brocker T. Developmental regulation of dendritic cell function. *Curr Opin Immunol* 1999;11:308-13.
803. Kapsenberg ML, Hilkens CM, Wierenga EA, Kalinski P. The paradigm of type 1 and type 2 antigen-presenting cells. Implications for atopic allergy. *Clin Exp Allergy* 1999;29:33-6.
804. Holt PG, Haining S, Nelson DJ, Sedgwick JD. Origin and steady-state turnover of class II MHC-bearing dendritic cells in the epithelium of the conducting airways. *J Immunol* 1994;153:256-61.
805. Holt PG, Stumbles PA, McWilliam AS. Functional studies on dendritic cells in the respiratory tract and related mucosal tissues. *J Leukoc Biol* 1999;66:272-5.
806. Stumbles PA. Regulation of T helper cell differentiation by respiratory tract dendritic cells. *Immunol Cell Biol* 1999;77:428-33.
807. Lambrecht BN, Salomon B, Klatzmann D, Pauwels RA. Dendritic cells are required for the development of chronic eosinophilic airway inflammation in response to inhaled antigen in sensitized mice. *J Immunol* 1998;160:4090-7.
808. Nelson DJ, McWilliam AS, Haining S, Holt PG. Modulation of airway intraepithelial dendritic cells following exposure to steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:475-81.
809. Holm AF, Fokkens WJ, Godthelp T, Mulder PG, Vroom TM, Rijntjes E. Effect of 3 months' nasal steroid therapy on nasal T cells and Langerhans cells in patients suffering from allergic rhinitis. *Allergy* 1995;50:204-9.
810. Hunter JA, Finkbeiner WE, Nadel JA, Goetzl EJ, Holtzman MJ. Predominant generation of 15-lipoxygenase metabolites of arachidonic acid by epithelial cells from human trachea. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82:4633-7.
811. Shoji S, Ertl RF, Linder J, Koizumi S, Duckworth WC, Rennard SI. Bronchial epithelial cells respond to insulin and insulin-like growth factor-I as a chemoattractant. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990;2:553-7.
812. Campbell AM, Chanez P, Vignola AM, Bousquet J, Couret I, Michel FB, et al. Functional characteristics of bronchial epithelium obtained by brushing from asthmatic and normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:529-34.
813. Luts A, Uddman R, Alm P, Basterra J, Sundler F. Peptide-containing nerve fibers in human airways: distribution and coexistence pattern. *Int Arch Allergy Immunol* 1993;101:52-60.
814. Vignola AM, Campbell AM, Chanez P, Bousquet J, Paul-Lacoste P, Michel FB, et al. HLA-DR and ICAM-1 expression on bronchial epithelial cells in asthma and chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:689-94.
815. Vignola AM, Chanez P, Campbell AM, Bousquet J, Michel FB, Godard P. Functional and phenotypic characteristics of bronchial epithelial cells obtained by brushing from asthmatic and normal subjects. *Allergy* 1993;48(17 Suppl):32-8.
816. Montefort S, Holgate ST, Howarth PH. Leucocyte-endothelial adhesion molecules and their role in bronchial asthma and allergic rhinitis. *Eur Respir J* 1993;6:1044-54.
817. Ciprandi G, Pronzato C, Ricca V, Bagnasco M, Canonica GW. Evidence of intercellular adhesion molecule-1 expression on nasal epithelial cells in acute rhinoconjunctivitis caused by pollen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:738-46.
818. Canonica GW, Ciprandi G, Pesce GP, Buscaglia S, Paolieri F, Bagnasco M. ICAM-1 on epithelial cells in allergic subjects: a hallmark of allergic inflammation. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107:99-102.
819. Kato M, Hattori T, Kitamura M, Beppu R, Yanagita N, Nakashima I. Soluble ICAM-1 as a regulator of nasal allergic reaction under natural allergen provocation. *Clin Exp Allergy* 1995;25:744-8.
820. Cromwell O, Hamid Q, Corrigan CJ, Barkans J, Meng Q, Collins PD, et al. Expression and generation of interleukin-8, IL-6 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by bronchial epithelial cells and enhancement by IL-1 beta and tumour necrosis factor-alpha. *Immunology* 1992;77:330-7.
821. Becker S, Koren HS, Henke DC. Interleukin-8 expression in normal nasal epithelium and its modulation by infection with respiratory syncytial virus and cytokines tumor necrosis factor, interleukin-1, and interleukin-6. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993;8:20-7.
822. Kenney JS, Baker C, Welch MR, Altman LC. Synthesis of interleukin-1 alpha, interleukin-6, and interleukin-8 by cultured human nasal epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:1060-7.
823. Mullol J, Xaubet A, Gaya A, Roca-Ferrer J, Lopez E, Fernandez JC, et al. Cytokine gene expression and release from epithelial cells. A comparison study between healthy nasal mucosa and nasal polyps. *Clin Exp Allergy* 1995;25:607-15.
824. Nonaka M, Nonaka R, Jordana M, Dolovich J. GM-CSF, IL-8, IL-1R, TNF-alpha R, and HLA-DR in nasal epithelial cells in allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1675-81.
825. Terada N, Maesako K, Hamano N, Houki G, Ikeda T, Sai M, et al. Eosinophil adhesion regulates RANTES production in nasal epithelial cells. *J Immunol* 1997;158:5464-70.
826. Lilly CM, Nakamura H, Kesselman H, Nagler-Anderson C, Asano K, Garcia-Zepeda EA, et al. Expression of eotaxin by human lung epithelial cells: induction by cytokines and inhibition by glucocorticoids. *J Clin Invest* 1997;99:1767-73.
827. Li L, Xia Y, Nguyen A, Lai YH, Feng L, Mosmann TR, et al. Effects of Th2 cytokines on chemokine expression in the lung: IL-13 potently induces eotaxin expression by airway epithelial cells. *J Immunol* 1999;162:2477-87.
828. Pertovaara L, Kaipainen A, Mustonen T, Orpana A, Ferrara N, Saksela O, et al. Vascular endothelial growth factor is induced in response to transforming growth factor-beta in fibroblastic and epithelial cells. *J Biol Chem* 1994;269:6271-4.
829. Vignola AM, Chanez P, Chiappara G, Merendino A, Pace E, Rizzo A, et al. Transforming growth factor-beta expression in mucosal biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:591-9.
830. Yao PM, Buhler JM, d'Ortho MP, Leborgy F, Delclaux C, Harf A, et al. Expression of matrix metalloproteinase gelatinases A and B by cultured epithelial cells from human bronchial explants. *J Biol Chem* 1996;271:15580-9.
831. Otsuka H, Kusumi T, Kanai S, Koyama M, Kuno Y, Takizawa R. Stem cell factor mRNA expression and production in human nasal epithelial cells: contribution to the accumulation of mast cells in the nasal epithelium of allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:757-64.
832. Campbell AM, Vachier I, Chanez P, Vignola AM, Lebel B,

- Kochan J, et al. Expression of the high-affinity receptor for IgE on bronchial epithelial cells of asthmatics. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;19:92-7.
833. Campbell A, Vignola A, Chanez P, Godard P, Bousquet J. Low-affinity receptor for IgE on human bronchial epithelial cells in asthma. *Immunology* 1994;82:506-8.
834. Tomee JF, van-Weissenbruch R, de-Monchy JG, Kauffman HF. Interactions between inhalant allergen extracts and airway epithelial cells: effect on cytokine production and cell detachment. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:75-85.
835. Vignola AM, Crampette L, Mondain M, Sauvere G, Czarlewski W, Bousquet J, et al. Inhibitory activity of loratadine and descarboethoxyloratadine on expression of ICAM-1 and HLA-DR by nasal epithelial cells. *Allergy* 1995;50:200-3.
836. Vignola AM, Campbell AM, Chanez P, Lacoste P, Michel FB, Godard P, et al. Activation by histamine of bronchial epithelial cells from nonasthmatic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993;9:411-7.
837. Takizawa H, Ohtoshi T, Kikutani T, Okazaki H, Akiyama N, Sato M, et al. Histamine activates bronchial epithelial cells to release inflammatory cytokines in vitro. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;108:260-7.
838. Kato M, Liu W, Hattori T, Nakashima I. Evidence of potential regulation by interleukin-4 of the soluble intercellular adhesion molecule 1 level in patients with seasonal allergic rhinitis under provocation by a small amount of natural allergen. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107:232-5.
839. Jayawickreme SP, Gray T, Nettesheim P, Eling T. Regulation of 15-lipoxygenase expression and mucus secretion by IL-4 in human bronchial epithelial cells. *Am J Physiol* 1999;276:L596-603.
840. Zhu Z, Homer RJ, Wang Z, Chen Q, Geba GP, Wang J, et al. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J Clin Invest* 1999;103:779-88.
841. Pearlman DS. Pathophysiology of the inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:S132-7.
842. Bochner B, Schleimer R. The role of adhesion molecules in human eosinophil and basophil recruitment. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:427-39.
843. Montefort S, Feather IH, Wilson SJ, Haskard DO, Lee TH, Holgate ST, et al. The expression of leukocyte-endothelial adhesion molecules is increased in perennial allergic rhinitis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992;7:393-8.
844. Karlsson MG, Hellquist HB. Endothelial adhesion molecules for nasal-homing T cells in allergy. *Virchows Arch* 1996;429:49-54.
845. Jahnsen FL, Haraldsen G, Aanesen JP, Haye R, Brandtzaeg P. Eosinophil infiltration is related to increased expression of vascular cell adhesion molecule-1 in nasal polyps. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;12:624-32.
846. Terada N, Sagara H, Yagita H, Okumura K, Makino S, Konno A, et al. The effect of anti-VLA-4 monoclonal antibody on eosinophil accumulation and leukotriene production in nasal mucosa. *Acta Otolaryngol* 1996;116:883-7.
847. Sironi M, Sciacca FL, Matteucci C, Conni M, Vecchi A, Bernasconi S, et al. Regulation of endothelial and mesothelial cell function by interleukin-13: selective induction of vascular cell adhesion molecule-1 and amplification of interleukin-6 production. *Blood* 1994;84:1913-21.
848. Iademaro MF, Barks JL, Dean DC. Regulation of vascular cell adhesion molecule-1 expression by IL-4 and TNF-alpha in cultured endothelial cells. *J Clin Invest* 1995;95:264-71.
849. Bochner BS, Klunk DA, Sterbinsky SA, Coffman RL, Schleimer RP. IL-13 selectively induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *J Immunol* 1995;154:799-803.
850. Hohki G, Terada N, Hamano N, Kitaura M, Nakajima T, Yoshie O, et al. The effects of eotaxin on the surface adhesion molecules of endothelial cells and on eosinophil adhesion to microvascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;241:136-41.
851. Delneste Y, Jeannin P, Gosset P, Lassalle P, Cardot E, Tillie-Leblond I, et al. Allergen-stimulated T lymphocytes from allergic patients induce vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) expression and IL-6 production by endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 1995;101:164-71.
852. Terada N, Maesako K, Hamano N, Ikeda T, Sai M, Yamashita T, et al. RANTES production in nasal epithelial cells and endothelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:S230-7.
853. Jeannin P, Delneste Y, Gosset P, Molet S, Lassalle P, Hamid Q, et al. Histamine induces interleukin-8 secretion by endothelial cells. *Blood* 1994;84:2229-33.
854. Delneste Y, Lassalle P, Jeannin P, Joseph M, Tonnel AB, Gosset P. Histamine induces IL-6 production by human endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 1994;98:344-9.
855. Nonaka M, Pawankar R, Saji F, Yagi T. Distinct Expression of RANTES and GM-CSF by Lipopolysaccharide in Human Nasal Fibroblasts but Not in Other Airway Fibroblasts. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;119:314-21.
856. Maune S, Berner I, Sticherling M, Kulke R, Bartels J, Schroder JM. Fibroblasts but not epithelial cells obtained from human nasal mucosa produce the chemokine RANTES. *Rhinology* 1996;34:210-4.
857. Maune S, Werner JA, Sticherling M, Schroder JM. Fibroblasts obtained from human nasal, laryngeal and tracheal mucosa produce the chemokine RANTES. *Otolaryngol Pol* 1997;51:3-10.
858. Meyer JE, Berner I, Teran LM, Bartels J, Sticherling M, Schroder JM, et al. RANTES production by cytokine-stimulated nasal fibroblasts: its inhibition by glucocorticoids. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;117:60-7.
859. Teran LM, Mochizuki M, Bartels J, Valencia EL, Nakajima T, Hirai K, et al. Th1- and Th2-type cytokines regulate the expression and production of eotaxin and RANTES by human lung fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:777-86.
860. Vancheri C, Gauldie J, Bienenstock J, Cox G, Scicchitano R, Stanisz A, et al. Human lung fibroblast-derived granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) mediates eosinophil survival in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1989;1:289-95.
861. Levi-Schaffer F, Weg VB. Mast cells, eosinophils and fibrosis. *Clin Exp Allergy* 1997;1:64-70.
862. Bousquet J, Jeffery P, Busse W, Johnson M, Vignola A. Asthma: from bronchospasm to airway remodelling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1720-45.
863. Dale H, Laidlaw P. The physiological action of β -imidazolethilamine. *J Physiol (London)* 1910;41:318-44.
864. Ash A, Schild H. Receptors mediating some actions of histamine. *Br J Pharmacol* 1966;27:427-39.
865. Black W, Dunian W, Durant C, Ganellin C, Parsons E. Definition and antagonism of histamine H2 receptors. *Nature* 1972;236:385-90.
866. Arrang J, Garbarg M, Lancelot J, Lecomte J, Schwartz J. Highly potent and selective ligands for histamine H3 receptors. *Nature* 1987;327:117-23.
867. Beaven MA. Histamine: its role in physiological and pathological processes. *Monogr Allergy* 1978;13:1-113.
868. Bachert C. Histamine-a major role in allergy? *Clin Exp Allergy* 1998;6:15-9.
869. Corrado OJ, Gould CA, Kassab JY, Davies RJ. Nasal response of rhinitic and non-rhinitic subjects to histamine and methacholine: a comparative study. *Thorax* 1986;41:863-8.
870. Howarth PH. Mediators of nasal blockage in allergic rhinitis. *Allergy* 1997;52(40 Suppl):12-8.
871. Gerth-van-Wijk R. Nasal hyperreactivity: its pathogenesis and clinical significance. *Clin Exp Allergy* 1991;21:661-7.
872. Niimi N, Noso N, Yamamoto S. The effect of histamine on cultured endothelial cells. A study of the mechanism of increased vascular permeability. *Eur J Pharmacol* 1992;221:325-31.
873. Baldwin AL, Thurston G. Changes in endothelial actin cytoskeleton in venules with time after histamine treatment. *Am J Physiol* 1995;269:H1528-37.
874. Dachman WD, Bedarida G, Blaschke TF, Hoffman BB. Histamine-induced venodilation in human beings involves both H1 and H2 receptor subtypes. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:606-14.
875. Raphael GD, Meredith SD, Baraniuk JN, Druce HM, Banks SM, Kaliner MA. The pathophysiology of rhinitis. II. Assessment of the sources of protein in histamine-induced nasal secretions. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:791-800.
876. Ichikawa K, Okuda M, Naka F, Yago H. The sources of chemical

- substances in allergic nasal fluid. *Rhinology* 1991;29:143-9.
877. Mullol J, Raphael GD, Lundgren JD, Baraniuk JN, Merida M, Shelhamer JH, et al. Comparison of human nasal mucosal secretion in vivo and in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:584-92.
 878. Wagenmann M, Baroody FM, Cheng CC, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Naclerio RM. Bilateral increases in histamine after unilateral nasal allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:426-31.
 879. Pipkorn U, Enerback L. Nasal mucosal mast cells and histamine in hay fever. Effect of topical glucocorticoid treatment. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1987;84:123-8.
 880. Linder A, Strandberg K, Deuschl H. Histamine concentrations in nasal secretion and secretory activity in allergic rhinitis. *Allergy* 1987;42:126-34.
 881. Abe Y, Ogino S, Irifune M, Imamura I, Fukui H, Wada H, et al. Histamine content, synthesis and degradation in human nasal mucosa. *Clin Exp Allergy* 1993;23:132-6.
 882. Okayama M, Yamauchi K, Sekizawa K, Okayama H, Sasaki H, Inamura N, et al. Localization of histamine N-methyltransferase messenger RNA in human nasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:96-102.
 883. Pipkorn U, Karlsson G, Enerback L. The cellular response of the human allergic mucosa to natural allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:1046-54.
 884. Novak I, Falus A. Molecular biology and role of histamine in physiological and pathological reactions. A review. *Acta Biol Hung* 1997;48:385-94.
 885. Lagier B, Lebel B, Bousquet J, Pene J. Different modulation by histamine of IL-4 and interferon-gamma (IFN- gamma) release according to the phenotype of human Th0, Th1 and Th2 clones. *Clin Exp Immunol* 1997;108:545-51.
 886. Kubes P, Kanwar S. Histamine induces leukocyte rolling in post-capillary venules. A P-selectin-mediated event. *J Immunol* 1994;152:3570-7.
 887. Asako H, Kurose I, Wolf R, DeFrees S, Zheng ZL, Phillips ML, et al. Role of H1 receptors and P-selectin in histamine-induced leukocyte rolling and adhesion in postcapillary venules. *J Clin Invest* 1994;93:1508-15.
 888. Miki I, Kusano A, Ohta S, Hanai N, Otoshi M, Masaki S, et al. Histamine enhanced the TNF-alpha-induced expression of E-selectin and ICAM-1 on vascular endothelial cells. *Cell Immunol* 1996;171:285-8.
 889. Spokas EG, Rokach J, Wong PY. Leukotrienes, lipoxins, and hydroxyeicosatetraenoic acids. *Methods Mol Biol* 1999;120:213-47.
 890. Naclerio RM, Baroody FM, Togias AG. The role of leukotrienes in allergic rhinitis: a review. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:S 91-5.
 891. Naclerio RM. Pathophysiology of perennial allergic rhinitis. *Allergy* 1997;52(36 Suppl):7-13.
 892. Lane SJ. Leukotriene antagonism in asthma and rhinitis. *Resp Med* 1998;92:795-809.
 893. Reilly MP, Lawson JA, Fitzgerald GA. Eicosanoids and isoeicosanoids: Indices of cellular function and oxidant stress. *J Nutr* 1998;128(2 Suppl.):S434-S8.
 894. Liu TZ, Stern A, Morrow JD. The isoprostanes: Unique bioactive products of lipid peroxidation - An overview. *J BIOMED SCI* 1998;5:415-20.
 895. Carroll MA, Balazy M, Margiotta P, Huang DD, Falck JR, Mcgiff JC. Cytochrome P-450-dependent HETEs: Profile of biological activity and stimulation by vasoactive peptides. *Amer J Physiol-Regul Integr C* 1996;40:R863-R9.
 896. Pablos JL, Santiago B, Carreira PE, Galindo M, GomezReino JJ. Cyclooxygenase-1 and-2 are expressed by human T cells. *Clin Exp Immunol* 1999;115:86-90.
 897. Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:97-120.
 898. Smith WL, Dewitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and -2. In: Dixon FJ, editor. *Advances in Immunology*, Vol 62. 525 B Street, Suite 1900, San Diego, CA 92101-4495: Academic Press Inc; 1996. p. 167-215.
 899. Dworski RT, Funk CD, Oates JA, Sheller JR. Prednisone increases PGH-synthase 2 in atopic humans in vivo. *Amer J Respir Crit Care Med* 1997;155:351-7.
 900. Mitchell JA, Larkin S, Williams TJ. Cyclooxygenase-2: regulation and relevance in inflammation. *Biochem Pharmacol* 1995;50:1535-42.
 901. Herschman HR, Reddy ST, Xie W. Function and regulation of prostaglandin synthase-2. *Adv Exp Med Biol* 1997;407:61-6.
 902. ElBayoumy K, Iatropoulos M, Amin S, Hoffmann D, Wynder EL. Increased expression of cyclooxygenase-2 in rat lung tumors induced by the tobacco-specific nitrosamine 4-(Methylnitrosamino)-4-(3-pyridyl)-1-butanone: The impact of a high-fat diet. *Cancer Res* 1999;59:1400-3.
 903. Demoly P, Crampette L, Lebel B, Campbell AM, Mondain M, Bousquet J. Expression of cyclo-oxygenase 1 and 2 proteins in upper respiratory mucosa. *Clin Exp Allergy* 1998;28:278-83.
 904. O'Banion MK. Cyclooxygenase-2: Molecular biology, pharmacology, and neurobiology. *Crit Rev Neurobiol* 1999;13:45-82.
 905. Doyle WJ, Boehm S, Skoner DP. Physiologic responses to intranasal dose-response challenges with histamine, methacholine, bradykinin, and prostaglandin in adult volunteers with and without nasal allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:924-35.
 906. Howarth P, Walsh S, Robinson C. The comparative nasal effects of prostaglandin D2 in normal and rhinitic subjects. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 1991:449-52.
 907. Thien FC, Walters EH. Eicosanoids and asthma: an update. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1995;52:271-88.
 908. Jackson RT, Birnbaum JE. Nasal vasoconstrictor activity of a novel PGE2 analog. *Prostaglandins* 1981;21:1015-24.
 909. Okazaki T, Reisman RE, A Arbesman CE. Prostaglandin E in the secretions of allergic rhinitis. *Prostaglandins* 1977; 13:681-90.
 910. Ramis I, Serra J, Rosello J, Picado C, Gelpi E, Vidal AA. PGE2 and PGF2 alpha in the nasal lavage fluid from healthy subjects: methodological aspects. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1988;34:109-12.
 911. Sugimoto M, Sugiyama S, Yanagita N, Ozawa T. Laser high performance liquid chromatography determination of prostaglandins in nasal lavage fluid in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1994;24:324-9.
 912. Naclerio RM. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 1991;325:860-9.
 913. Lee WC, Morgan DW, Marriott JF. Are prostaglandins major mediators in perennial allergic rhinitis? *Rhinology* 1996;34:130-5.
 914. Brooks CD, Nelson AL, Metzler C. Effect of flurbiprofen, a cyclooxygenase inhibiting drug, on induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:584-9.
 915. Brooks CD, Karl KJ. Hay fever treatment with combined antihistamine and cyclooxygenase-inhibiting drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:1110-7.
 916. Picado C, Fernandez-Morata JC, Juan M, Roca-Ferrer J, Fuentes M, Xaubet A, et al. Cyclooxygenase-2 mRNA is downexpressed in nasal polyps from aspirin-sensitive asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:291-6.
 917. Kowalski M, Pawliczak R, Woźniak J, et-al. Differential metabolism of arachidonic acid in nasal polyp epithelial cells cultured from aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:391-8.
 918. Szczeklik A, Sladek K, Dworski R, Nizankowska E, Soja J, Sheller J, et al. Bronchial aspirin challenge causes specific eicosanoid response in aspirin-sensitive asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1608-14.
 919. Cowburn AS, Sladek K, Soja J, Adamek L, Nizankowska E, Szczeklik A, et al. Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *J Clin Invest* 1998;101:834-46.
 920. Sanak M, Simon HU, Szczeklik A. Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. *Lancet* 1997;350:1599-600.
 921. Samuelsson B. Some recent advances in leukotriene research. *Adv Exp Med Biol* 1997;433:1-7.
 922. Mlakar A, Spitteller G. Previously unknown aldehydic lipid peroxidation compounds of arachidonic acid. *Chem Phys Lipids* 1996;79:47-53.
 923. Devillier P, Baccard N, Advenier C. Leukotrienes, leukotriene receptor antagonists and leukotriene synthesis inhibitors in asthma: an update. Part I: synthesis, receptors and role of leukotrienes in asthma. *Pharmacol Res* 1999;40:3-13.
 924. Ford-Hutchinson AW, Gresser M, Young RN. 5-Lipoxygenase.

- Annu Rev Biochem 1994;63:383-417.
925. Ford-Hutchinson AW. FLAP: a novel drug target for inhibiting the synthesis of leukotrienes. *Trends Pharmacol Sci* 1991;12:68-70.
926. Yoshimoto T, Soberman RJ, Lewis RA, Austen KF. Isolation and characterization of leukotriene C4 synthetase of rat basophilic leukemia cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82:8399-403.
927. Sampson AP. The leukotrienes: mediators of chronic inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy* 1996;26:995-1004.
928. Barnes NC, Smith LJ. Biochemistry and physiology of the leukotrienes. *Clin Rev Allergy Immunol* 1999;17:27-42.
929. Wenzel SE. Inflammation, leukotrienes and the pathogenesis of the late asthmatic response. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1-3.
930. Simon RA. The role of leukotrienes and antileukotriene agents in the pathogenesis and treatment of allergic rhinitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 1999;17:271-5.
931. Serhan CN. Lipoxins: Biosynthesis and Evidence for their Involvement in Respiratory Disease. In: Robinson C, editor. *Lipid Mediators in Allergic Diseases of the Respiratory Tract*. Boca Raton: CRC Press, Inc.; 1994. p. 65-78.
932. Shaw RJ, Fitzharris P, Cromwell O, Wardlaw AJ, Kay AB. Allergen-induced release of sulphidopeptide leukotrienes (SRS-A) and LTB4 in allergic rhinitis. *Allergy* 1985;40:1-6.
933. Volovitz B, Osur SL, Bernstein JM, Ogra PL. Leukotriene C4 release in upper respiratory mucosa during natural exposure to ragweed in ragweed-sensitive children. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:414-8.
934. Miadonna A, Tedeschi A, Leggieri E, Lorini M, Folco G, Sala A, et al. Behavior and clinical relevance of histamine and leukotrienes C4 and B4 in grass pollen-induced rhinitis. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:357-62.
935. Masuda K, Yokomizo T, Izumi T, Shimizu T. cDNA cloning and characterization of guinea-pig leukotriene B4 receptor. *Biochem J* 1999;342:79-85.
936. Lynch KR, O'Neill GP, Liu Q, Im DS, Sawyer N, Metters KM, et al. Characterization of the human cysteinyl leukotriene CysLT1 receptor. *Nature* 1999;399:789-93.
937. Sarau HM, Ames RS, Chambers J, Ellis C, Elshourbagy N, Foley JJ, et al. Identification, molecular cloning, expression, and characterization of a cysteinyl leukotriene receptor. *Mol Pharmacol* 1999;56:657-63.
938. Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 1990;3:588-93.
939. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1977;60:276-84.
940. Stevenson DD, Lewis RA. Proposed mechanisms of aspirin sensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:788-90.
941. Lee TH. Mechanism of aspirin sensitivity. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:S34-6.
942. Czerniawska-Mysik G, Szczeklik A. Idiosyncrasy to pyrazolone drugs. *Allergy* 1981;36:381-4.
943. Proud D, Naclerio RM, Gwaltney JM, Hendley JO. Kinins are generated in nasal secretions during natural rhinovirus colds. *J Infect Dis* 1990;161:120-3.
944. Proud D. The kinin system in rhinitis and asthma. *Clin Rev Allergy Immunol* 1998;16:351-64.
945. Proud D, Togias A, Naclerio RM, Crush SA, Norman PS, Lichtenstein LM. Kinins are generated in vivo following nasal airway challenge of allergic individuals with allergen. *J Clin Invest* 1983;72:1678-85.
946. Baumgarten CR, Togias AG, Naclerio RM, Lichtenstein LM, Norman PS, Proud D. Influx of kininogens into nasal secretions after antigen challenge of allergic individuals. *J Clin Invest* 1985;76:191-7.
947. Proud D, Reynolds CJ, Lacapra S, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Naclerio RM. Nasal provocation with bradykinin induces symptoms of rhinitis and a sore throat. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:613-6.
948. Churchill L, Pongracic JA, Reynolds CJ, Naclerio RM, Proud D. Pharmacology of nasal provocation with bradykinin: studies of tachyphylaxis, cyclooxygenase inhibition, alpha-adrenergic stimulation, and receptor subtype. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991;95:322-31.
949. Baumgarten CR, O'Connor A, Dokic D, Schultz KD, Kunkel G. Substance P is generated in vivo following nasal challenge of allergic individuals with bradykinin. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1322-7.
950. Philip G, Baroody FM, Proud D, Naclerio RM, Togias AG. The human nasal response to capsaicin. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:1035-45.
951. Philip G, Sanico AM, Togias A. Inflammatory cellular influx follows capsaicin nasal challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1222-9.
952. Rajakulasingam K, Polosa R, Lau LC, Church MK, Holgate ST, Howarth PH. Nasal effects of bradykinin and capsaicin: influence on plasma protein leakage and role of sensory neurons. *J Appl Physiol* 1992;72:1418-24.
953. Sanico AM, Atsuta S, Proud D, Togias A. Dose-dependent effects of capsaicin nasal challenge: in vivo evidence of human airway neurogenic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:632-41.
954. Blom HM, Severijnen LA, Van Rijswijk JB, Mulder PG, Van Wijck RG, Fokkens WJ. The long-term effects of capsaicin aqueous spray on the nasal mucosa. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1351-8.
955. Balkwill FR, Burke F. The cytokine network. *Immunol Today* 1989;10:299-304.
956. Arai K, Tsuruta L, Watanabe S, Arai N. Cytokine signal networks and a new era in biomedical research. *Mol Cells* 1997;7:1-12.
957. Young PR. Pharmacological modulation of cytokine action and production through signaling pathways. *Cytokine Growth Factor Rev* 1998;9:239-57.
958. Rubinstein M, Dinarello CA, Oppenheim JJ, Hertzog P. Recent advances in cytokines, cytokine receptors and signal transduction. *Cytokine Growth Factor Rev* 1998;9:175-81.
959. Onishi M, Nosaka T, Kitamura T. Cytokine receptors: structures and signal transduction. *Int Rev Immunol* 1998;16:617-34.
960. Hirano T. Molecular basis underlying functional pleiotropy of cytokines and growth factors. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;260:303-8.
961. Rosenwasser LJ. Biologic activities of IL-1 and its role in human disease. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:344-50.
962. Dinarello CA. Interleukin-1 beta, interleukin-18, and the interleukin-1 beta converting enzyme. *Ann N Y Acad Sci* 1998;856:1-11.
963. Dinarello CA. IL-18: A TH1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:11-24.
964. Dayer JM, Burger D. Interleukin-1, tumor necrosis factor and their specific inhibitors. *Eur Cytokine Netw* 1994;5:563-71.
965. Baraniuk JN. Pathogenesis of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S763-72.
966. Bousquet J, Vignola AM, Campbell AM, Michel FB. Pathophysiology of allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;110:207-18.
967. Bachert C, Wagenmann M, Holtappels G. Cytokines and adhesion molecules in allergic rhinitis. *Am J Rhinol* 1998;12:3-8.
968. Sim TC, Grant JA, Hilsmeier KA, Fukuda Y, Alam R. Proinflammatory cytokines in nasal secretions of allergic subjects after antigen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:339-44.
969. Gosset P, Malaquin F, Delneste Y, Wallaert B, Capron A, Joseph M, et al. Interleukin-6 and interleukin-1 alpha production is associated with antigen-induced late nasal response. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:878-90.
970. van Haaster CM, Derhaag JG, Engels W, Lemmens PJ, Gijsen AP, Hornstra G, et al. Mast cell-mediated induction of ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin in endothelial cells in vitro: constitutive release of inducing mediators but no effect of degranulation. *Pflügers Arch* 1997;435:137-44.
971. Bachert C, Wagenmann M, Hauser U. Proinflammatory cytokines: measurement in nasal secretion and induction of adhesion receptor expression. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107:106-8.
972. Linden M, Greiff L, Andersson M, Svensson C, Akerlund A, Bende M, et al. Nasal cytokines in common cold and allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1995;25:166-72.
973. Bachert C, van Kempen M, Van Cauwenberge P. Regulation of proinflammatory cytokines in seasonal allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;118:375-9.

- 974.Kato M, Hattori T, Kato Y, Matsumoto Y, Yamashita T, Nakashima I. Elevated soluble tumor necrosis factor receptor levels in seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy* 1999;54:278-82.
- 975.Borish L, Mascali JJ, Rosenwasser LJ. IgE-dependent cytokine production by human peripheral blood mononuclear phagocytes. *J Immunol* 1991;146:63-7.
- 976.Gosset P, Tillie-Leblond I, Oudin S, Parmentier O, Wallaert B, Joseph M, et al. Production of chemokines and proinflammatory and antiinflammatory cytokines by human alveolar macrophages activated by IgE receptors. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:289-97.
- 977.Del Prete G. The concept of type-1 and type-2 helper T cells and their cytokines in humans. *Int Rev Immunol* 1998;16:427-55.
- 978.Umetsu DT, DeKruyff RH. TH1 and TH2 CD4+ cells in human allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:1-6.
- 979.Terada N, Konno A, Fukuda S, Yamashita T, Shirotori K, Okamoto Y, et al. Interleukin-5 gene expression in nasal mucosa and changes in amount of interleukin-5 in nasal lavage fluid after antigen challenge. *Acta Otolaryngol Stockh* 1994;114:203-8.
- 980.Karlsson MG, Davidsson A, Viale G, Graziani D, Hellquist HB. Nasal messenger RNA expression of interleukins 2, 4, and 5 in patients with allergic rhinitis. *Diagn Mol Pathol* 1995;4:85-92.
- 981.Ghaffar O, Laberge S, Jacobson MR, Lowhagen O, Rak S, Durham SR, et al. IL-13 mRNA and immunoreactivity in allergen-induced rhinitis: comparison with IL-4 expression and modulation by topical glucocorticoid therapy. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17:17-24.
- 982.Ohashi Y, Nakai Y, Tanaka A, Kakinoki Y, Ohno Y, Sakamoto H, et al. Seasonal rise in interleukin-4 during pollen season is related to seasonal rise in specific IgE for pollens but not for mites. *Acta Otolaryngol* 1998;118:243-7.
- 983.Ohashi Y, Nakai Y, Tanaka A, Kakinoki Y, Masamoto T, Kato A, et al. Allergen-induced synthesis of interleukin-5, but not of IgE, is a key mechanism linked to symptomatic episodes of seasonal allergic rhinitis in sensitized individuals. *Scand J Immunol* 1998;47:596-602.
- 984.Masuyama K, Till SJ, Jacobson MR, Kamil A, Cameron L, Juliusson S, et al. Nasal eosinophilia and IL-5 mRNA expression in seasonal allergic rhinitis induced by natural allergen exposure: effect of topical corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:610-7.
- 985.Saito H, Asakura K, Ogasawara H, Watanabe M, Kataura A. Topical antigen provocation increases the number of immunoreactive IL-4-, IL-5- and IL-6-positive cells in the nasal mucosa of patients with perennial allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;114:81-5.
- 986.Lee CH, Rhee CS, Oh SH, Min YG, Lee MS. Increase in expression of IL-4 and IL-5 mRNA in the nasal mucosa of patients with perennial allergic rhinitis during natural allergen exposure. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106:215-9.
- 987.Wright ED, Christodoulouopoulos P, Small P, Frenkiel S, Hamid Q. Th-2 type cytokine receptors in allergic rhinitis and in response to topical steroids. *Laryngoscope* 1999;109:551-6.
- 988.Bradding P, Feather IH, Wilson S, Bardin PG, Heusser CH, Holgate ST, et al. Immunolocalization of cytokines in the nasal mucosa of normal and perennial rhinitic subjects. The mast cell as a source of IL-4, IL-5, and IL-6 in human allergic mucosal inflammation. *J Immunol* 1993;151:3853-65.
- 989.Kay AB, Ying S, Durham SR. Phenotype of cells positive for interleukin-4 and interleukin-5 mRNA in allergic tissue reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107:208-10.
- 990.Wright ED, Christodoulouopoulos P, Frenkiel S, Hamid Q. Expression of interleukin (IL)-12 (p40) and IL-12 (beta 2) receptors in allergic rhinitis and chronic sinusitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1320-5.
- 991.Nilsson G, Hjertson M, Andersson M, Greiff L, Svensson C, Nilsson K, et al. Demonstration of mast-cell chemotactic activity in nasal lavage fluid: characterization of one chemotaxin as c-kit ligand, stem cell factor. *Allergy* 1998;53:874-9.
- 992.Sanico AM, Koliatsos VE, Stanis AM, Bienenstock J, Togias A. Neural hyperresponsiveness and nerve growth factor in allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;118:154-8.
- 993.Bonini S, Lambiase A, Bonini S, Angelucci F, Magrini L, Manni L, et al. Circulating nerve growth factor levels are increased in humans with allergic diseases and asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:10955-60.
- 994.Kunkel SL. Through the looking glass: the diverse in vivo activities of chemokines. *J Clin Invest* 1999;104:1333-4.
- 995.Baggiolini M. Chemokines and leukocyte traffic. *Nature* 1998;392:565-8.
- 996.Luster AD. Chemokines--chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 1998;338:436-45.
- 997.Zlotnik A, Morales J, Hedrick JA. Recent advances in chemokines and chemokine receptors. *Crit Rev Immunol* 1999;19:1-47.
- 998.Baggiolini M, Loetscher P, Moser B. Interleukin-8 and the chemokine family. *Int J Immunopharmacol* 1995;17:103-8.
- 999.Mukaida N, Harada A, Matsushima K. Interleukin-8 (IL-8) and monocyte chemoattractant and activating factor (MCAF/MCP-1), chemokines essentially involved in inflammatory and immune reactions. *Cytokine Growth Factor Rev* 1998;9:9-23.
1000. Van Coillie E, Van Damme J, Opdenakker G. The MCP/eotaxin subfamily of CC chemokines. *Cytokine Growth Factor Rev* 1999;10:61-86.
1001. Calderon MA, Devalia JL, Prior AJ, Sapsford RJ, Davies RJ. A comparison of cytokine release from epithelial cells cultured from nasal biopsy specimens of atopic patients with and without rhinitis and nonatopic subjects without rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:65-76.
1002. Kuna P, Alam R, Ruta U, Gorski P. RANTES induces nasal mucosal inflammation rich in eosinophils, basophils, and lymphocytes in vivo. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:873-9.
1003. Minshall EM, Cameron L, Lavigne F, Leung DY, Hamilos D, Garcia-Zepeda EA, et al. Eotaxin mRNA and protein expression in chronic sinusitis and allergen-induced nasal responses in seasonal allergic rhinitis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17:683-90.
1004. Bartels J, Maune S, Meyer JE, Kulke R, Schluter C, Rowert J, et al. Increased eotaxin-mRNA expression in non-atopic and atopic nasal polyps: comparison to RANTES and MCP-3 expression. *Rhinology* 1997;35:171-4.
1005. Foster PS. Allergic networks regulating eosinophilia. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;21:451-4.
1006. Gutierrez-Ramos JC, Lloyd C, Gonzalo JA. Eotaxin: from an eosinophilic chemokine to a major regulator of allergic reactions. *Immunol Today* 1999;20:500-4.
1007. Palframan RT, Collins PD, Williams TJ, Rankin SM. Eotaxin induces a rapid release of eosinophils and their progenitors from the bone marrow. *Blood* 1998;91:2240-8.
1008. Jahnsen FL, Haye R, Gran E, Brandtzaeg P, Johansen FE. Glucocorticosteroids inhibit mRNA expression for eotaxin, eotaxin-2, and monocyte-chemotactic protein-4 in human airway inflammation with eosinophilia. *J Immunol* 1999;163:1545-51.
1009. Gosset P, Tillie-Leblond I, Malaquin F, Durieu J, Wallaert B, Tonnel AB. Interleukin-8 secretion in patients with allergic rhinitis after an allergen challenge: interleukin-8 is not the main chemotactic factor present in nasal lavages. *Clin Exp Allergy* 1997;27:379-88.
1010. Roseler S, Holtappels G, Wagenmann M, Bachert C. Elevated levels of interleukins IL-1 beta, IL-6 and IL-8 in naturally acquired viral rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol Suppl* 1995;1:S61-3.
1011. Kuna P, Lazarovich M, Kaplan AP. Chemokines in seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:104-12.
1012. Fujikura T, Otsuka H. Monocyte chemotactic and activating factor/monocyte chemoattractant protein-1-mediated histamine release from human nasal mucosa. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:1331-5.
1013. Dieu-Nosjean MC, Vicari A, Lebecque S, Caux C. Regulation of dendritic cell trafficking: a process that involves the participation of selective chemokines. *J Leukoc Biol* 1999;66:252-62.
1014. Christodoulouopoulos P, Wright E, Frenkiel S, Luster A, Hamid Q. Monocyte chemotactic proteins in allergen-induced inflammation in the nasal mucosa: effect of topical corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1036-44.
1015. Baggiolini M, Dahinden C. CC chemokines in allergic inflammation. *Immunol Today* 1994;15:127-33.
1016. Dahinden CA, Rihs S, Ochsensberger B. Regulation of cytokine

- expression by human blood basophils. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113:134-7.
1017. Baroody FM, Lee BJ, Lim MC, Bochner BS. Implicating adhesion molecules in nasal allergic inflammation. *Eur Arch Otorhinolaryngol Suppl* 1995;1:S50-8.
 1018. Meager A. Cytokine regulation of cellular adhesion molecule expression in inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev* 1999;10:27-39.
 1019. Petruzzelli L, Takami M, Humes HD. Structure and function of cell adhesion molecules. *Am J Med* 1999;106:467-76.
 1020. Vestweber D, Blanks JE. Mechanisms that regulate the function of the selectins and their ligands. *Physiol Rev* 1999;79:181-213.
 1021. Bachert C, Hauser U, Prem B, Rudack C, Ganzer U. Proinflammatory cytokines in allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol Suppl* 1995;1:S44-9.
 1022. Lee BJ, Naclerio RM, Bochner BS, Taylor RM, Lim MC, Baroody FM. Nasal challenge with allergen upregulates the local expression of vascular endothelial adhesion molecules. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:1006-16.
 1023. Greve JM, Davis G, Meyer AM, Forte CP, Yost SC, Marlor CW, et al. The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell* 1989;56:839-47.
 1024. Canonica GW, Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Bagnasco M. Adhesion molecules of allergic inflammation: recent insights into their functional roles. *Allergy* 1994;49:135-41.
 1025. Schleimer RP, Bochner BS. The role of adhesion molecules in allergic inflammation and their suitability as targets of antiallergic therapy. *Clin Exp Allergy* 1998;3:15-23.
 1026. Ciprandi G, Pronzato C, Ricca V, Passalacqua G, Bagnasco M, Canonica GW. Allergen-specific challenge induces intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1 or CD54) on nasal epithelial cells in allergic subjects. Relationships with early and late inflammatory phenomena. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1653-9.
 1027. Ciprandi G, Ricca V, Passalacqua G, Tosca M, Milanese M, Danzig M, et al. Loratadine reduces in vivo nasal epithelial ICAM-1 expression. *J Allergy Clin Immunol* 1997;(abstract).
 1028. Ciprandi G, Tosca M, Ricca V, Passalacqua G, Riccio AM, Bagnasco M, et al. Cetirizine treatment of rhinitis in children with pollen allergy: evidence of its antiallergic activity. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1160-6.
 1029. Ciprandi G, Ricca V, Passalacqua G, Fasolo A, Canonica GW. Intranasal fluticasone propionate reduces ICAM-1 on nasal epithelial cells both during early and late phase after allergen challenge. *Clin Exp Allergy* 1998;28:293-9.
 1030. Ohashi Y, Nakai Y, Tanaka A, Kakinoki Y, Ohno Y, Masamoto T, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 level in sera is elevated in perennial allergic rhinitis. *Laryngoscope* 1997;107:932-5.
 1031. Campbell A, Chanal I, Czarlewski W, Michel FB, Bousquet J. Reduction of soluble ICAM-1 levels in nasal secretion by H1-blockers in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1997;52:1022-5.
 1032. Liu CM, Shun CT, Cheng YK. Soluble adhesion molecules and cytokines in perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:176-80.
 1033. Haslett C, Savill JS, Whyte MK, Stern M, Dransfield I, Meagher LC. Granulocyte apoptosis and the control of inflammation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1994;345:327-33.
 1034. Shimizu Y, Shaw S. Lymphocyte interactions with extracellular matrix. *Faseb J* 1991;5:2292-9.
 1035. Altman LC, Ayars GH, Baker C, Lucht DL. Cytokines and eosinophil-derived cationic proteins upregulate intercellular adhesion molecule-1 on human nasal epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:527-36.
 1036. Simon HU, Blaser K. Inhibition of programmed eosinophil death: a key pathogenic event for eosinophilia? *Immunol Today* 1995;16:53-5.
 1037. Ohtoshi T, Tsuda T, Vancheri C, Abrams JS, Gaudie J, Dolovich J, et al. Human upper airway epithelial cell-derived granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induces histamine-containing cell differentiation of human progenitor cells. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991;95:376-84.
 1038. Xing Z, Ohtoshi T, Ralph P, Gaudie J, Jordana M. Human upper airway structural cell-derived cytokines support human peripheral blood monocyte survival: a potential mechanism for monocyte/macrophage accumulation in the tissue. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992;6:212-8.
 1039. Kato M, Hattori T, Ito H, Kageyama M, Yamashita T, Nitta Y, et al. Serum-soluble Fas levels as a marker to distinguish allergic and nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1213-4.
 1040. Ramis I, Lorente J, Rosello-Catafau J, Quesada P, Gelpi E, Bulbena O. Differential activity of nitric oxide synthase in human nasal mucosa and polyps. *Eur Respir J* 1996;9:202-6.
 1041. Watkins DN, Lewis RH, Basclain KA, Fisher PH, Peroni DJ, Garlepp MJ, et al. Expression and localization of the inducible isoform of nitric oxide synthase in nasal polyp epithelium. *Clin Exp Allergy* 1998;28:211-9.
 1042. Furukawa K, Harrison DG, Saleh D, Shennib H, Chagnon FP, Gaid A. Expression of nitric oxide synthase in the human nasal mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:847-50.
 1043. Martin U, Bryden K, Devoy M, Howarth P. Increased levels of exhaled nitric oxide during nasal and oral breathing in subjects with seasonal rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:768-72.
 1044. Kawamoto H, Takeno S, Yajin K. Increased expression of inducible nitric oxide synthase in nasal epithelial cells in patients with allergic rhinitis. *Laryngoscope* 1999;109:2015-20.
 1045. Arnal JF, Flores P, Rami J, Murris-Espin M, Bremont F, Pasto I, Aguilla M, et al. Nasal nitric oxide concentration in paranasal sinus inflammatory diseases. *Eur Respir J* 1999;13:307-12.
 1046. Henriksen AH, Sue-Chu M, Lingaas Holmen T, Langhammer A, Bjermer L. Exhaled and nasal NO levels in allergic rhinitis: relation to sensitization, pollen season and bronchial hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 1999;13:301-6.
 1047. Garrelds IM, van Amsterdam JG, de Graaf-in't Veld C, Gerth van Wijk R, Zijlstra FJ. Nitric oxide metabolites in nasal lavage fluid of patients with house dust mite allergy. *Thorax* 1995;50:275-9.
 1048. Gratzou C, Lignos M, Dassiou M, Roussos C. Influence of atopy on exhaled nitric oxide in patients with stable asthma and rhinitis. *Eur Respir J* 1999;14:897-901.
 1049. Sato M, Fukuyama N, Sakai M, Nakazawa H. Increased nitric oxide in nasal lavage fluid and nitrotyrosine formation in nasal mucosa—indices for severe perennial nasal allergy. *Clin Exp Allergy* 1998;28:597-605.
 1050. Silkoff PE, Roth Y, McClean P, Cole P, Chapnik J, Zamel N. Nasal nitric oxide does not control basal nasal patency or acute congestion following allergen challenge in allergic rhinitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108:368-72.
 1051. Lane AP, Prazma J, Baggett HC, Rose AS, Pillsbury HC. Nitric oxide is a mediator of neurogenic vascular exudation in the nose. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116:294-300.
 1052. McWilliam AS, Nelson DJ, Holt PG. The biology of airway dendritic cells. *Immunol Cell Biol* 1995;73:405-13.
 1053. van den Heuvel MM, Vanhee DD, Postmus PE, Hoefsmit EC, Beelen RH. Functional and phenotypic differences of monocyte-derived dendritic cells from allergic and nonallergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:90-5.
 1054. de-Vries JE, Gauchat J-F, Aversa G, Punnonen J, Gascan H, Yssel H. Regulation of IgE synthesis by cytokines. *Curr Opin Immunol* 1992;3:851-8.
 1055. Pene J, Rousset F, Briere F, Chretien I, Paliard X, Banchereau J, et al. IgE production by normal human B cells induced by alloreactive T cell clones is mediated by IL-4 and suppressed by IFN-gamma. *J Immunol* 1988;141:1218-24.
 1056. Pene J, Rousset F, Briere F, Chretien I, Wideman J, Bonnefoy JY, et al. Interleukin 5 enhances interleukin 4-induced IgE production by normal human B cells. The role of soluble CD23 antigen. *Eur J Immunol* 1988;18:929-35.
 1057. Punnonen J, Aversa G, Cocks BG, McKenzie AN, Menon S, Zurawski G, et al. Interleukin 13 induces interleukin 4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:3730-4.
 1058. Cocks BG, de-Waal-Malefyt R, Galizzi JP, de-Vries JE, Aversa G. IL-13 induces proliferation and differentiation of human B cells activated by the CD40 ligand. *Int Immunol* 1993;5:657-63.
 1059. Gascan H, Gauchat JF, Roncarolo MG, Yssel H, Spits H, de-Vries JE. Human B cell clones can be induced to proliferate and to switch to IgE and IgG4 synthesis by interleukin 4 and a signal provided by activated CD4+ T cell clones. *J Exp Med* 1991;173:747-50.

1060. Punnonen J, Aversa G, Vanderkerckhove B, Roncarolo M-G, de Vries JE. Induction of isotype switching and Ig production by CD5+ and CD10+ human fetal B cells. *J. Immunol.* 1992;148:3398-404.
1061. Punnonen J, Yssel H, de-Vries J. The relative contribution of IL-4 and IL-13 to human IgE synthesis induced by activated CD4+ and CD8+ T cells. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:792-801.
1062. Zurawski G, de Vries JE. Interleukin 13, an interleukin 4-like cytokine that acts on monocytes and B cells, but not on T cells. *Immunol. Today* 1994;15:19-26.
1063. Chanez P, Vignola AM, Paul-Eugene N, Dugas B, Godard P, Michel FB, et al. Modulation by interleukin-4 of cytokine release from mononuclear phagocytes in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:997-1005.
1064. de-Waal-Malefyt R, Abrams JS, Zurawski SM, Lecron JC, Mohan-Peterson S, Sanjanwala B, et al. Differential regulation of IL-13 and IL-4 production by human CD8+ and CD4+ Th0, Th1 and Th2 T cell clones and EBV-transformed B cells. *Int Immunol* 1995;7:1405-16.
1065. Jung T, Wijdenes J, Neumann C, de-Vries JE, Yssel H. Interleukin-13 is produced by activated human CD45RA+ and CD45RO+ T cells: modulation by interleukin-4 and interleukin-12. *Eur J Immunol* 1996;26:571-7.
1066. van-Kooten C, van der Popuw Kraan T, Rensink I, van Oers R, Aarden L. Both naive and memory T cells can provide help for human IgE production, but with different cytokine production requirements. *Eur. Cytokine Netw.* 1992;3:289-97.
1067. Armitage RJ, Fanslow WC, Strockbine L, Sato TA, Clifford KN, Macduff BM, et al. Molecular and biological characterization of a murine ligand for CD40. *Nature* 1992;357:80-2.
1068. Clark E, Ledbetter J. How B and T cells talk to each other. *Nature* 1994;367:425-8.
1069. Brunner T, Heusser CH, Dahinden CA. Human peripheral blood basophils primed by interleukin 3 (IL-3) produce IL-4 in response to immunoglobulin E receptor stimulation. *J. Exp. Med.* 1993;177:605-11.
1070. MacGlashan D, Jr., White JM, Huang SK, Ono SJ, Schroeder JT, Lichtenstein LM. Secretion of IL-4 from human basophils. The relationship between IL-4 mRNA and protein in resting and stimulated basophils. *J Immunol* 1994;152:3006-16.
1071. Ochensberger B, Rihs S, Brunner T, Dahinden CA. IgE-independent interleukin-4 expression and induction of a late phase of leukotriene C4 formation in human blood basophils. *Blood* 1995;86:4039-49.
1072. Schroeder JT, Lichtenstein LM, MacDonald SM. An immunoglobulin E-dependent recombinant histamine-releasing factor induces interleukin-4 secretion from human basophils. *J Exp Med* 1996;183:1265-70.
1073. Schroeder JT, MacGlashan D, Jr. New concepts: the basophil. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:429-33.
1074. Schroeder JT, Howard BP, Jenkens MK, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, MacGlashan D, Jr. IL-4 secretion and histamine release by human basophils are differentially regulated by protein kinase C activation. *J Leukoc Biol* 1998;63:692-8.
1075. Gauchat JF, Henchoz S, Mazzei G, Aubry JP, Brunner T, Blasey H, et al. Induction of human IgE synthesis in B cells by mast cells and basophils. *Nature* 1993;365:340-3.
1076. Platts-Mills TA. Local production of IgG, IgA and IgE antibodies in grass pollen hay fever. *J Immunol* 1979;122:2218-25.
1077. Henderson LL, Larson JB, Gleich GJ. Maximal rise in IgE antibody following ragweed pollination season. *J Allergy Clin Immunol* 1975;55:10-5.
1078. Naclerio RM, Adkinson N, Jr., Moylan B, Baroody FM, Proud D, Kagey-Sobotka A, et al. Nasal provocation with allergen induces a secondary serum IgE antibody response. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:505-10.
1079. Durham SR, Gould HJ, Thienes CP, Jacobson MR, Masuyama K, Rak S, et al. Expression of epsilon germ-line gene transcripts and mRNA for the epsilon heavy chain of IgE in nasal B cells and the effects of topical corticosteroid. *Eur J Immunol* 1997;27:2899-906.
1080. Cameron LA, Durham SR, Jacobson MR, Masuyama K, Juliusson S, Gould HJ, et al. Expression of IL-4, Cepsilon RNA, and Iepsilon RNA in the nasal mucosa of patients with seasonal rhinitis: effect of topical corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:330-6.
1081. Pawankar R. Revisiting the roles of mast cells and its relation to local IgE synthesis. *Am J Rhinol* 1999;14: 309-317.
1082. Zurcher AW, Derer T, Lang AB, Stadler BM. Culture and IgE synthesis of nasal B cells. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;111:77-82.
1083. KleinJan A, Godthelp T, van-Toornenbergen AW, Fokkens WJ. Allergen binding to specific IgE in the nasal mucosa of allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:515-21.
1084. KleinJan A, Godthelp T, van-Toornenbergen A, Fokkens W. Production and detection of (specific) IgE in nasal B cells and plasma cells of allergic rhinitis patients. *Eur Respir J* 2000;15 :491-7.
1085. Wallaert B, Desreumaux P, Copin MC, Tillie I, Benard A, Colombel JF, et al. Immunoreactivity for interleukin 3 and 5 and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor of intestinal mucosa in bronchial asthma. *J Exp Med* 1995;182:1897-904.
1086. Wallaert B, Janin A, Lassalle P, Copin MC, Devisme L, Gosset P, et al. Airway-like inflammation of minor salivary gland in bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:802-9.
1087. Djukanovic R, Lai CK, Wilson JW, Britten KM, Wilson SJ, Roche WR, et al. Bronchial mucosal manifestations of atopy: a comparison of markers of inflammation between atopic asthmatics, atopic nonasthmatics and healthy controls. *Eur Respir J* 1992;5:538-44.
1088. Inman MD, Ellis R, Wattie J, Denburg JA, O'Byrne PM. Allergen-induced increase in airway responsiveness, airway eosinophilia, and bone-marrow eosinophil progenitors in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;21:473-9.
1089. Gibson PG, Manning PJ, O'Byrne PM, Girgis-Gabardo A, Dolovich J, Denburg JA, et al. Allergen-induced asthmatic responses. Relationship between increases in airway responsiveness and increases in circulating eosinophils, basophils, and their progenitors. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:331-5.
1090. Gaspar Elsas MI, Joseph D, Elsas PX, Vargaftig BB. Rapid increase in bone-marrow eosinophil production and responses to eosinopoietic interleukins triggered by intranasal allergen challenge. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17:404-13.
1091. Wood LJ, Sehmi R, Gauvreau GM, Watson RM, Foley R, Denburg JA, et al. An inhaled corticosteroid, budesonide, reduces baseline but not allergen-induced increases in bone marrow inflammatory cell progenitors in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1457-63.
1092. Ishizaka K, Tomioka H, Ishizaka T. Mechanisms of passive sensitization. I. Presence of IgE and IgG molecules on human leukocytes. *J Immunol* 1970;105:1459-67.
1093. Kinet JP. The high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI): from physiology to pathology. *Annu Rev Immunol* 1999;17:931-72.
1094. Garman SC, Kinet JP, Jardetzky TS. The crystal structure of the human high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI alpha). *Annu Rev Immunol* 1999;17:973-6.
1095. Metzger H, Chen H, Goldstein B, Haleem-Smith H, Inman JK, Peirce M, et al. A quantitative approach to signal transduction. *Immunol Lett* 1999;68:53-7.
1096. Bieber T. Fc epsilon RI-expressing antigen-presenting cells: new players in the atopic game. *Immunol Today* 1997;18:311-3.
1097. Haas N, Hamann K, Grabbe J, Niehus J, Kunkel G, Kolde G, et al. Demonstration of the high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) on Langerhans' cells of diseased nasal mucosa. *Allergy* 1997;52:436-9.
1098. Joseph M, Gounni AS, Kusnier JP, Vorng H, Sarfati M, Kinet JP, et al. Expression and functions of the high-affinity IgE receptor on human platelets and megakaryocyte precursors. *Eur J Immunol* 1997;27:2212-8.
1099. Hasegawa S, Pawankar R, Suzuki K, Nakahata T, Furukawa S, Okumura K, et al. Functional expression of the high affinity receptor for IgE (FcepsilonRI) in human platelets and its' intracellular expression in human megakaryocytes. *Blood* 1999;93:2543-51.
1100. Maurer D, Fiebiger E, Reininger B, Wolff-Winiski B, Jouvin MH, Kilgus O, et al. Expression of functional high affinity immunoglobulin E receptors (Fc epsilon RI) on monocytes of

- atopic individuals. *J Exp Med* 1994;179:745-50.
1101. Mecheri S, David B. Unravelling the mast cell dilemma: culprit or victim of its generosity? *Immunol Today* 1997;18:212-5.
 1102. Sihra BS, Kon OM, Grant JA, Kay AB. Expression of high-affinity IgE receptors (Fc epsilon RI) on peripheral blood basophils, monocytes, and eosinophils in atopic and nonatopic subjects: relationship to total serum IgE concentrations. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:699-706.
 1103. Ying S, Barata LT, Meng Q, Grant JA, Barkans J, Durham SR, et al. High-affinity immunoglobulin E receptor (Fc epsilon RI)-bearing eosinophils, mast cells, macrophages and Langerhans' cells in allergen-induced late-phase cutaneous reactions in atopic subjects. *Immunology* 1998;93:281-8.
 1104. Malveaux FJ, Conroy MC, Adkinson N, Jr., Lichtenstein LM. IgE receptors on human basophils. Relationship to serum IgE concentration. *J Clin Invest* 1978;62:176-81.
 1105. MacGlashan D, Jr., Schleimer RP, Peters SP, Schulman ES, Adams GK, Sobotka AK, et al. Comparative studies of human basophils and mast cells. *Fed Proc* 1983;42:2504-9.
 1106. Yamaguchi M, Lantz CS, Oettgen HC, Katona IM, Fleming T, Miyajima I, et al. IgE enhances mouse mast cell Fc(epsilon)RI expression in vitro and in vivo: evidence for a novel amplification mechanism in IgE-dependent reactions. *J Exp Med* 1997;185:663-72.
 1107. MacGlashan D, Jr., McKenzie-White J, Chichester K, Bochner BS, Davis FM, Schroeder JT, et al. In vitro regulation of FcepsilonRIalpha expression on human basophils by IgE antibody. *Blood* 1998;91:1633-43.
 1108. MacGlashan D, Jr., Lichtenstein LM, McKenzie-White J, Chichester K, Henry AJ, Sutton BJ, et al. Upregulation of FcepsilonRI on human basophils by IgE antibody is mediated by interaction of IgE with FcepsilonRI. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:492-8.
 1109. Toru H, Ra C, Nonoyama S, Suzuki K, Yata J, Nakahata T. Induction of the high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) on human mast cells by IL-4. *Int Immunol* 1996;8:1367-73.
 1110. Rajakulasingam K, Durham SR, O'Brien F, Humbert M, Barata LT, Reece L, et al. Enhanced expression of high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) alpha chain in human allergen-induced rhinitis with co-localization to mast cells, macrophages, eosinophils, and dendritic cells. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:78-86.
 1111. Terada N, Konno A, Terada Y, Fukuda S, Yamashita T, Abe T, et al. IL-4 upregulates Fc epsilon RI alpha-chain messenger RNA in eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:1161-9.
 1112. Kobayashi H, Okayama Y, Ishizuka T, Pawankar R, Ra C, Mori M. Production of IL-13 by human lung mast cells in response to Fcepsilon receptor cross-linkage. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1219-27.
 1113. Joseph M, Tonnel AB, Torpier G, Capron A, Arnoux B, Benveniste J. Involvement of immunoglobulin E in the secretory processes of alveolar macrophages from asthmatic patients. *J Clin Invest* 1983;71:221-30.
 1114. Capron M, Truong MJ, Aldebert D, Gruart V, Suemura M, Delespesse G, et al. Heterogeneous expression of CD23 epitopes by eosinophils from patients. Relationships with IgE-mediated functions. *Eur J Immunol* 1991;21:2423-9.
 1115. Maurer D, Stingl G. Immunoglobulin E-binding structures on antigen-presenting cells present in skin and blood. *J Invest Dermatol* 1995;104:707-10.
 1116. Sarfati M, Fournier S, Wu CY, Delespesse G. Expression, regulation and function of human Fc epsilon RII (CD23) antigen. *Immunol Res* 1992;11:260-72.
 1117. Volovitz B, Welliver RC, De-Castro G, Krystofik DA, Ogra PL. The release of leukotrienes in the respiratory tract during infection with respiratory syncytial virus: role in obstructive airway disease. *Pediatr Res* 1988;24:504-7.
 1118. Meslier N, Braunstein G, Lacronique J, Dessanges JF, Rakotosihanaka F, Devillier P, et al. Local cellular and humoral responses to antigenic and distilled water challenge in subjects with allergic rhinitis. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:617-24.
 1119. Okuda M, Watase T, Mezawa A, Liu CM. The role of leukotriene D4 in allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1988;60:537-40.
 1120. Juliusson S, Holmberg K, Baumgarten CR, Olsson M, Enander I, Pipkorn U. Tryptase in nasal lavage fluid after local allergen challenge. Relationship to histamine levels and TAME-esterase activity. *Allergy* 1991;46:459-65.
 1121. Baroody FM, Ford S, Proud D, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein L, Naclerio RM. Relationship between histamine and physiological changes during the early response to nasal antigen provocation. *J Appl Physiol* 1999;86:659-68.
 1122. Baroody FM, Ford S, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Naclerio RM. Physiologic responses and histamine release after nasal antigen challenge. Effect of atropine. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1457-65.
 1123. Eccles R. Plasma exudation in rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1992;22:319-20.
 1124. Baumgarten CR, Nichols RC, Naclerio RM, Lichtenstein LM, Norman PS, Proud D. Plasma kallikrein during experimentally induced allergic rhinitis: role in kinin formation and contribution to TAME-esterase activity in nasal secretions. *J Immunol* 1986;137:977-82.
 1125. Baumgarten CR, Nichols RC, Naclerio RM, Proud D. Concentrations of glandular kallikrein in human nasal secretions increase during experimentally induced allergic rhinitis. *J Immunol* 1986;137:1323-8.
 1126. Proud D, Baumgarten CR, Naclerio RM, Ward PE. Kinin metabolism in human nasal secretions during experimentally induced allergic rhinitis. *J Immunol* 1987;138:428-34.
 1127. Andersson M, Michel L, Lull JB, Pipkorn U. Complement activation on the nasal mucosal surface—a feature of the immediate allergic reaction in the nose. *Allergy* 1994;49:242-5.
 1128. Rajakulasingam K, Polosa R, Lau LC, Church MK, Holgate ST, Howarth PH. Comparative nasal effects of bradykinin and histamine: influence on nasal airways resistance and plasma protein exudation. *Thorax* 1993;48:324-9.
 1129. Braunstein G, Fajac I, Lacronique J, Frossard N. Clinical and inflammatory responses to exogenous tachykinins in allergic rhinitis [published erratum appears in *Am Rev Respir Dis* 1993 Dec;148:following 1700]. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:630-5.
 1130. Uddman R, Angaard A, Widdicombe J. Nerves and neurotransmitters in the nose. In: Mygind N, U Pipkorn, editors. *Allergic and vasomotor rhinitis: Physiopathological aspects*. Copenhagen: Munksgaard; 1987. p. 50-65.
 1131. Freeland HS, Pipkorn U, Schleimer RP, Bascom R, Lichtenstein LM, Naclerio RM, et al. Leukotriene B4 as a mediator of early and late reactions to antigen in humans: the effect of systemic glucocorticoid treatment in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:634-42.
 1132. Miadonna A, Tedeschi A, Arnoux B, Sala A, Zanussi C, Benveniste J. Evidence of PAF-acether metabolic pathway activation in antigen challenge of upper respiratory airways. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:142-7.
 1133. Klementsson H, Andersson M. Eosinophil chemotactic activity of topical PAF on the human nasal mucosa. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;42:295-9.
 1134. Pelikan Z, Pelikan-Filipek M. Cytologic changes in the nasal secretions during the immediate nasal response [published erratum appears in *J Allergy Clin Immunol* 1989 May;83:870]. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:1103-12.
 1135. Iliopoulos O, Proud D, Adkinson N, Jr., Norman PS, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, et al. Relationship between the early, late, and rechallenge reaction to nasal challenge with antigen: observations on the role of inflammatory mediators and cells. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:851-61.
 1136. Pelikan Z, Pelikan-Filipek M. Cytologic changes in the nasal secretions during the late nasal response. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:1068-79.
 1137. Klementsson H. Eosinophils and the pathophysiology of allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1992;22:1058-64.
 1138. Bascom R, Pipkorn U, Lichtenstein LM, Naclerio RM. The influx of inflammatory cells into nasal washings during the late response to antigen challenge. Effect of systemic steroid pretreatment. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:406-12.
 1139. Bascom R, Pipkorn U, Proud D, Dunnette S, Gleich GJ, Lichtenstein LM, et al. Major basic protein and eosinophil-derived neurotoxin concentrations in nasal-lavage fluid after antigen challenge: effect of systemic corticosteroids and relationship to eosinophil influx. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:338-46.
 1140. Linder A, Venge P, Deuschl H. Eosinophil cationic protein and myeloperoxidase in nasal secretion as markers of inflammation in allergic rhinitis. *Allergy* 1987;42:583-90.

1141. Pastorello EA, Riario-Sforza GG, Incorvaia C, Segala M, Fumagalli M, Gandini R. Comparison of rhinomanometry, symptom score, and inflammatory cell counts in assessing the nasal late-phase reaction to allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:85-92.
1142. Bascom R, Wachs M, Naclerio RM, Pipkorn U, Galli SJ, Lichtenstein LM. Basophil influx occurs after nasal antigen challenge: effects of topical corticosteroid pretreatment. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:580-9.
1143. Iliopoulos O, Baroody FM, Naclerio RM, Bochner BS, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Histamine-containing cells obtained from the nose hours after antigen challenge have functional and phenotypic characteristics of basophils. *J Immunol* 1992;148:2223-8.
1144. Alam R, Sim TC, Hilsmeier K, Grant JA. Development of a new technique for recovery of cytokines from inflammatory sites in situ. *J Immunol Methods* 1992;155:25-9.
1145. Nouri-Aria KT, Masuyama K, Jacobson MR, Rak S, Lowhagen O, Schotman E, et al. Granulocyte/macrophage-colony stimulating factor in allergen-induced rhinitis: cellular localization, relation to tissue eosinophilia and influence of topical corticosteroid. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;117:248-54.
1146. Laberge S, Durham SR, Ghaffar O, Rak S, Center DM, Jacobson M, et al. Expression of IL-16 in allergen-induced late-phase nasal responses and relation to topical glucocorticosteroid treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:569-74.
1147. Terada N, Konno A, Tada H, Shirotori K, Ishikawa K, Togawa K. The effect of recombinant human interleukin-5 on eosinophil accumulation and degranulation in human nasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:160-8.
1148. Ying S, Durham SR, Jacobson MR, Rak S, Masuyama K, Lowhagen O, et al. T lymphocytes and mast cells express messenger RNA for interleukin-4 in the nasal mucosa in allergen-induced rhinitis. *Immunology* 1994;82:200-6.
1149. Rajakulasingam K, Hamid Q, O'Brien F, Shotman E, Jose PJ, Williams TJ, et al. RANTES in human allergen-induced rhinitis: cellular source and relation to tissue eosinophilia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:696-703.
1150. Connell JT. Quantitative intranasal pollen challenges. 3. The priming effect in allergic rhinitis. *J Allergy* 1969;43:33-44.
1151. Wachs M, Proud D, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Naclerio RM. Observations on the pathogenesis of nasal priming. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:492-501.
1152. Grant JA, Alam R, Lett-Brown MA. Histamine-releasing factors and inhibitors: historical perspectives and possible implications in human illness. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:683-93.
1153. Takafuji S, Bischoff SC, De-Weck AL, Dahinden CA. Opposing effects of tumor necrosis factor-alpha and nerve growth factor upon leukotriene C4 production by human eosinophils triggered with N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine. *Eur J Immunol* 1992;22:969-74.
1154. Roquat A, Ihre E, van Hage-Hamsten M, Hallden G, Zetterstrom O. Allergen-induced inflammation in the nose: a comparison of acute and repeated low-dose allergen exposure. *Allergy* 1996;51:42-8.
1155. Sim TC, Alam R, Forsythe PA, Welter JB, Lett-Brown MA, Grant JA. Measurement of histamine-releasing factor activity in individual nasal washings: relationship with atopy, basophil response, and membrane-bound IgE. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:1157-65.
1156. Sim TC, Hilsmeier KA, Alam R, Allen RK, Lett-Brown MA, Grant JA. Effect of topical corticosteroids on the recovery of histamine releasing factors in nasal washings of patients with allergic rhinitis. A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1316-20.
1157. Juliusson S, Bende M. Priming effect of a birch pollen season studied with laser Doppler flowmetry in patients with allergic rhinitis. *Clin Allergy* 1988;18:615-8.
1158. Bousquet J, Hejjaoui A, Becker WM, Cour P, Chanal I, Lebel B, et al. Clinical and immunologic reactivity of patients allergic to grass pollens and to multiple pollen species. I. Clinical and immunologic characteristics. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:737-46.
1159. Ricca V, Landi M, Ferrero P, Bairo A, Tazzer C, Canonica GW, et al. Minimal persistent inflammation is also present in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:54-7.
1160. Juliusson S, Pipkorn U, Karlsson G, Enerback L. Mast cells and eosinophils in the allergic mucosal response to allergen challenge: changes in distribution and signs of activation in relation to symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:898-909.
1161. Hakansson L, Rak S, Dahl R, Venge P. The formation of eosinophil and neutrophil chemotactic activity during a pollen season and after allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:933-9.
1162. Andersson M, Svensson C, Andersson P, Pipkorn U. Objective monitoring of the allergic inflammatory response of the nasal mucosa in patients with hay fever during natural allergen exposure. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:911-4.
1163. Igarashi Y, Skoner DP, Doyle WJ, White MV, Fireman P, Kaliner MA. Analysis of nasal secretions during experimental rhinovirus upper respiratory infections. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:722-31.
1164. Otsuka H, Denburg J, Dolovich J, Hitch D, Lapp P, Rajan RS, et al. Heterogeneity of metachromatic cells in human nose: significance of mucosal mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:695-702.
1165. Viegas M, Gomez E, Brooks J, Gatland D, Davies RJ. Effect of the pollen season on nasal mast cells. *Br Med J Clin Res Ed* 1987;294:414.
1166. Gomez E, Clague JE, Gatland D, Davies RJ. Effect of topical corticosteroids on seasonally induced increases in nasal mast cells. *Br Med J Clin Res Ed* 1988;296:1572-3.
1167. Lim MC, Taylor RM, Naclerio RM. The histology of allergic rhinitis and its comparison to cellular changes in nasal lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:136-44.
1168. Greiff L, Wollmer P, Svensson C, Andersson M, Persson CG. Effect of seasonal allergic rhinitis on airway mucosal absorption of chromium-51 labelled EDTA. *Thorax* 1993;48:648-50.
1169. Wilson SJ, Lau L, Howarth PH. Inflammatory mediators in naturally occurring rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1998;28:220-7.
1170. Skoner DP, Lee L, Doyle WJ, Boehm S, Fireman P. Nasal physiology and inflammatory mediators during natural pollen exposure. *Ann Allergy* 1990;65:206-10.
1171. Rasp G, Thomas PA, Bujia J. Eosinophil inflammation of the nasal mucosa in allergic and non-allergic rhinitis measured by eosinophil cationic protein levels in native nasal fluid and serum. *Clin Exp Allergy* 1994;24:1151-6.
1172. Wang D, Clement P, Smitz J, De-Waele M, Derde MP. Correlations between complaints, inflammatory cells and mediator concentrations in nasal secretions after nasal allergen challenge and during natural allergen exposure. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;106:278-85.
1173. Pipkorn U, Karlsson G, Enerback L. Nasal mucosal response to repeated challenges with pollen allergen. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:729-36.
1174. Chaen T, Watanabe N, Mogi G, Mori K, Takeyama M. Substance P and vasoactive intestinal peptide in nasal secretions and plasma from patients with nasal allergy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993;102:16-21.
1175. van-Megen YJ, Klaassen AB, Rodrigues-de-Miranda JF, van-Ginneken CA, Wentges BT. Alterations of adrenoceptors in the nasal mucosa of allergic patients in comparison with nonallergic individuals. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:530-40.
1176. van-Megen YJ, Klaassen AB, Rodrigues-de-Miranda JF, van-Ginneken CA, Wentges BT. Alterations of muscarinic acetylcholine receptors in the nasal mucosa of allergic patients in comparison with nonallergic individuals. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:521-9.
1177. White MV. Nasal cholinergic hyperresponsiveness in atopic subjects studied out of season. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:278-87.
1178. Malmberg H, Middleton E, Holopainen E, Withl J. Eosinophilia. In: Mygind N, Weeke B, editors. *Allergic and vasomotor rhinitis: Clinical Aspects*. Copenhagen: Munksgaard; 1986. p. 91.
1179. Malmberg H. Symptoms of chronic and allergic rhinitis and occurrence of nasal secretion granulocytes in university students, school children and infants. *Allergy* 1979;34:389-94.

1180. Spector SL, English G, Jones L. Clinical and nasal biopsy response to treatment of perennial rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66:129-37.
1181. Slater A, Smallman LA, Drake-Lee AB. Increase in epithelial mast cell numbers in the nasal mucosa of patients with perennial allergic rhinitis. *J Laryngol Otol* 1996;110:929-33.
1182. Berger G, Goldberg A, Ophir D. The inferior turbinate mast cell population of patients with perennial allergic and nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol* 1997;11:63-6.
1183. Okuda M, Ohtsuka H, Kawabori S. Basophil leukocytes and mast cells in the nose. *Eur J Respir Dis Suppl* 1983;128:7-15.
1184. Chanez P, Vignola AM, Vic P, Guddo F, Bonsignore G, Godard P, et al. Comparison between nasal and bronchial inflammation in asthmatic and control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:588-95.
1185. Wilson J, Reilly K, Salter D, Yap PL, Dawes J, Barnetson R, et al. Nasal histamine and heparin in chronic rhinitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1988;97:389-92.
1186. Garrelds I, De-Graaf-in't-Veld T, Nahori M, Vargaftig B, Van-Wijk R, Zilstra F. Interleukin-5 and eosinophil cationic protein in nasal lavages of rhinitis patients. *Eur J Pharmacol* 1995;275:295-300.
1187. Demoly P, Sahla M, Campbell AM, Bousquet J, Crampette L. ICAM-1 expression in upper respiratory mucosa is differentially related to eosinophil and neutrophil inflammation according to the allergic status. *Clin Exp Allergy* 1998;28:731-8.
1188. Saito H, Asakura K, Kataura A. Study on the IL-5 expression in allergic nasal mucosa. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;104:39-40.
1189. Kowalski ML, Grzegorzczak J, Sliwiska-Kowalska M, Wojciechowska B, Rozniecka M, Rozniecki J. Neutrophil chemotactic activity (NCA) in nasal secretions from atopic and nonatopic subjects. Effect of antigen challenge. *Allergy* 1993;48:409-14.
1190. Varga EM, Jacobson MR, Masuyama K, Rak S, Till SJ, Darby Y, et al. Inflammatory cell populations and cytokine mRNA expression in the nasal mucosa in aspirin-sensitive rhinitis. *Eur Respir J* 1999;14:610-5.
1191. Jankowski R. Eosinophils in the pathophysiology of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol* 1996;116:160-3.
1192. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Cunningham L, Bean DK, Yasruel Z, et al. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:537-44.
1193. Ogata Y, Okinaka Y, Takahashi M. Detection of activated eosinophils in nasal polyps of an aspirin-induced asthma patient. *Rhinology* 1999;37:16-20.
1194. Gerth van Wijk RG, de Graaf-in 't Veld C, Garrelds IM. Nasal hyperreactivity. *Rhinology* 1999;37:50-5.
1195. Assanasen P, Baroody FM, Naureckas E, Naclerio RM. Warming of feet elevates nasal mucosal surface temperature and reduces the early response to nasal challenge with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:285-93.
1196. Naito K, Miyata S, Baba R, Mamiya T, Senoh Y, Iwata S, et al. The alteration of nasal resistance before and after local exposure to heated aerosol in perennial allergic rhinitis. *Rhinology* 1999;37:66-8.
1197. Mullins RJ, Olson LG, Sutherland DC. Nasal histamine challenges in symptomatic allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:955-9.
1198. Gerth-van-Wijk R, Dieges PH. Nasal hyper-responsiveness to histamine, methacholine and phenolamine in patients with perennial non-allergic rhinitis and in patients with infectious rhinitis. *Clin Otolaryngol* 1991;16:133-7.
1199. Gerth van Wijk R, Dieges PH. Nasal reactivity to histamine and methacholine: two different forms of upper airway responsiveness. *Rhinology* 1994;32:119-22.
1200. Ohm M, Juto JE, Andersson K, Bodin L. Nasal histamine provocation of tenants in a sick-building residential area. *Am J Rhinol* 1997;11:167-75.
1201. Kolbeck KG, Ehnhage A, Juto JE. Nasal and bronchial histamine reactivity in patients with allergic rhinitis out of season. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:55-60.
1202. Asakura K, Enomoto K, Ara H, Azuma E, Kataura A. Nasal responsiveness to methacholine stimulation in allergic rhinitis patients. *Arch Otorhinolaryngol* 1984;239:273-8.
1203. Braat JP, Mulder PG, Fokkens WJ, van Wijk RG, Rijntjes E. Intranasal cold dry air is superior to histamine challenge in determining the presence and degree of nasal hyperreactivity in nonallergic noninfectious perennial rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1748-55.
1204. Morris JB, Stanek J, Gianutsos G. Sensory nerve-mediated immediate nasal responses to inspired acrolein. *J Appl Physiol* 1999;87:1877-86.
1205. Baldwin CM, Bell IR, O'Rourke MK. Odor sensitivity and respiratory complaint profiles in a community-based sample with asthma, hay fever, and chemical odor intolerance. *Toxicol Ind Health* 1999;15:403-9.
1206. Baudoin T, Anzic SA, Kalogjera L. Distilled water nasal provocation in hyperreactive patients. *Am J Rhinol* 1999;13:229-33.
1207. Hasegawa M. Nasal cycle and postural variations in nasal resistance. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1982;91:112-4.
1208. Sakethkoo K, Kaplan I, Sackner MA. Effect of exercise on nasal mucous velocity and nasal airflow resistance in normal subjects. *J Appl Physiol* 1979;46:369-71.
1209. Sakethkoo K, Januszkiewicz A, Sackner MA. Effects of drinking hot water, cold water, and chicken soup on nasal mucus velocity and nasal airflow resistance. *Chest* 1978;74:408-10.
1210. Desrosiers M, Baroody FM, Proud D, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Naclerio RM. Treatment with hot, humid air reduces the nasal response to allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:77-86.
1211. Desrosiers M, Proud D, Naclerio RM. Lack of effect of hot, humid air on response to nasal challenge with histamine. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996;105:146-54.
1212. Sanico AM, Philip G, Proud D, Naclerio RM, Togias A. Comparison of nasal mucosal responsiveness to neuronal stimulation in non-allergic and allergic rhinitis: effects of capsaicin nasal challenge. *Clin Exp Allergy* 1998;28:92-100.
1213. de-Graaf-in't-Veld C, Garrelds IM, van-Toorenenbergen AW, Gerth-van-Wijk R. Nasal responsiveness to allergen and histamine in patients with perennial rhinitis with and without a late phase response. *Thorax* 1997;52:143-8.
1214. de Graaf-in t Veld C, Garrelds IM, Koenders S, Gerth van Wijk R. Relationship between nasal hyperreactivity, mediators and eosinophils in patients with perennial allergic rhinitis and controls. *Clin Exp Allergy* 1996;26:903-8.
1215. Klementsson H, Andersson M, Pipkorn U. Allergen-induced increase in nonspecific nasal reactivity is blocked by antihistamines without a clear-cut relationship to eosinophil influx. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:466-72.
1216. Klementsson H, Andersson M, Baumgarten CR, Venge P, Pipkorn U. Changes in non-specific nasal reactivity and eosinophil influx and activation after allergen challenge. *Clin Exp Allergy* 1990;20:539-47.
1217. Willes SR, Fitzgerald TK, Bascom R. Nasal inhalation challenge studies with sidestream tobacco smoke. *Arch Environ Health* 1992;47:223-30.
1218. Afzelius BA. Ultrastructure of human nasal epithelium during an episode of coronavirus infection. *Virchows Arch* 1994;424:295-300.
1219. Proud D, Gwaltney J, Jr., Hendley JO, Dinarello CA, Gillis S, Schleimer RP. Increased levels of interleukin-1 are detected in nasal secretions of volunteers during experimental rhinovirus colds. *J Infect Dis* 1994;169:1007-13.
1220. van Kempen M, Bachert C, Van Cauwenberge P. An update on the pathophysiology of rhinovirus upper respiratory tract infections. *Rhinology* 1999;37:97-103.
1221. Proud D, Bailey GS, Naclerio RM, Reynolds CJ, Cruz AA, Eggleston PA, et al. Tryptase and histamine as markers to evaluate mast cell activation during the responses to nasal challenge with allergen, cold, dry air, and hyperosmolar solutions. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:1098-110.
1222. Togias AG, Naclerio RM, Proud D, Fish JE, Adkinson N, Jr., Kagey-Sobotka A, et al. Nasal challenge with cold, dry air results in release of inflammatory mediators. Possible mast cell involvement. *J Clin Invest* 1985;76:1375-81.
1223. Iliopoulos O, Proud D, Norman PS, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Naclerio RM. Nasal challenge with cold, dry air induces a late-phase reaction. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:400-5.

1224. Schiavino D, Nucera E, Milani A, Della Corte AM, D'Ambrosio C, Pagliari G, et al. Nasal lavage cytometry in the diagnosis of nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome (NARES). *Allergy Asthma Proc* 1997;18:363-6.
1225. Phillips DE, Jones AS, Hoffman J, Gilles J. Distribution of eosinophils in the nose in patients with perennial rhinitis. *Clin Otolaryngol* 1992;17:478-81.
1226. Ingels K, Durdurez JP, Cuvelier C, van-Cauwenberge P. Nasal biopsy is superior to nasal smear for finding eosinophils in nonallergic rhinitis. *Allergy* 1997;52:338-41.
1227. Greisner Wr, Settupane RJ, Settupane GA. Co-existence of asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Asthma Proc* 1998;19:185-8.
1228. Peat JK, Salome CM, Woolcock AJ. Longitudinal changes in atopy during a 4-year period: relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population sample of Australian schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:65-74.
1229. Townley RG, Ryo UY, Kolotkin BM, Kang B. Bronchial sensitivity to methacholine in current and former asthmatic and allergic rhinitis patients and control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:429-42.
1230. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. *Thorax* 1984;39:912-8.
1231. Gerblich AA, Schwartz HJ, Chester EH. Seasonal variation of airway function in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:676-81.
1232. Madonini E, Briatico-Vangosa G, Pappacoda A, Maccagni G, Cardani A, Saporiti F. Seasonal increase of bronchial reactivity in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:358-63.
1233. Karjalainen J, Lindqvist A, Laitinen LA. Seasonal variability of exercise-induced asthma especially outdoors. Effect of birch pollen allergy. *Clin Exp Allergy* 1989;19:273-8.
1234. Prieto L, Lopez M, Berto JM, Peris A. Modification of concentration-response curves to inhaled methacholine after the pollen season in subjects with pollen induced rhinitis. *Thorax* 1994;49:711-3.
1235. Lowhagen O, Rak S. Modification of bronchial hyperreactivity after treatment with sodium cromoglycate during pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:460-7.
1236. Dorward AJ, Roberts JA, Thomson NC. Effect of nedocromil sodium on histamine airway responsiveness in grass-pollen sensitive asthmatics during the pollen season. *Clin Allergy* 1986;16:309-15.
1237. Sotomayor H, Badier M, Vervloet D, Orehek J. Seasonal increase of carbachol airway responsiveness in patients allergic to grass pollen. Reversal by corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:56-8.
1238. Prieto L, Berto JM, Gutierrez V, Tornero C. Effect of inhaled budesonide on seasonal changes in sensitivity and maximal response to methacholine in pollen-sensitive asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1994;7:1845-51.
1239. Boulet LP, Turcotte H, Boutet M, Montminy L, Laviolette M. Influence of natural antigenic exposure on expiratory flows, methacholine responsiveness, and airway inflammation in mild allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:883-93.
1240. Verdiani P, Di Carlo S, Baronti A. Different prevalence and degree of nonspecific bronchial hyperreactivity between seasonal and perennial rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:576-82.
1241. Prieto JL, Gutierrez V, Berto JM, Camps B. Sensitivity and maximal response to methacholine in perennial and seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1996;26:61-7.
1242. Wittman AM, Sjamsoedin DH, Jansen HM, van der Zee JS. Differences in nonspecific bronchial responsiveness between patients with asthma and patients with rhinitis are not explained by type and degree of inhalant allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;112:65-72.
1243. Dahl R, Mygind N. Mechanisms of airflow limitation in the nose and lungs. *Clin Exp Allergy* 1998;2:17-25.
1244. Szczeklik A. Aspirin-induced asthma: an update and novel findings. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 1994;22:185-98.
1245. Szczeklik A. Mechanism of aspirin-induced asthma. *Allergy* 1997;52:613-9.
1246. Settupane GA. Adverse reactions of aspirin and related drugs. *Arch Intern Med* 1981;141:328-32.
1247. Stevenson DD, Pleskow WW, Simon RA, Mathison DA, Lumry WR, Schatz M, et al. Aspirin-sensitive rhinosinusitis asthma: a double-blind crossover study of treatment with aspirin. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:500-7.
1248. Sears MR, Herbison GP, Holdaway MD, Hewitt CJ, Flannery EM, Silva PA. The relative risks of sensitivity to grass pollen, house dust mite and cat dander in the development of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1989;19:419-24.
1249. Shibasaki M, Hori T, Shimizu T, Isoyama S, Takeda K, Takita H. Relationship between asthma and seasonal allergic rhinitis in schoolchildren. *Ann Allergy* 1990;65:489-95.
1250. Magnan A, Foure-Julian C, Julian H, Badier M, Lanteaume A, Vervloet D, et al. Rhinitis alone or rhinitis plus asthma: what makes the difference? *Eur Respir J* 1998;12:1073-8.
1251. Yssel H, Abbal C, Pene J, Bousquet J. The role of IgE in asthma. *Clin Exp Allergy* 1998;5:104-9; discussion 17-8.
1252. Chan-Yeung M, Malo JL. Occupational asthma. *N Engl J Med* 1995;333:107-12.
1253. Igarashi Y, Goldrich MS, Kaliner MA, Irani AM, Schwartz LB, White MV. Quantitation of inflammatory cells in the nasal mucosa of patients with allergic rhinitis and normal subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:716-25.
1254. Baraniuk JN. Neural receptors and asthma. *Allergy Proc* 1995;16:227-33.
1255. Laitinen LA, Laitinen A. Innervation of airway smooth muscle. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:S38-42.
1256. Howarth PH, Springall DR, Redington AE, Djukanovic R, Holgate ST, Polak JM. Neuropeptide-containing nerves in endobronchial biopsies from asthmatic and nonasthmatic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;13:288-96.
1257. Barnes PJ. Is asthma a nervous disease? The Parker B. Francis Lectureship. *Chest* 1995;107(3 Suppl):119S-25S.
1258. Lane AP, Prazma J, Baggett HC, Rose AS, Pillsbury HC. Nitric oxide is a mediator of neurogenic vascular exudation in the nose. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116:294-300.
1259. Barnes PJ. NO or no NO in asthma? *Thorax* 1996;51:218-20.
1260. Lundberg JO, Weitzberg E, Lundberg JM, Alving K. Nitric oxide in exhaled air. *Eur Respir J* 1996;9:2671-80.
1261. Bentley AM, Maestrelli P, Saetta M, Fabbri LM, Robinson DS, Bradley BL, et al. Activated T-lymphocytes and eosinophils in the bronchial mucosa in isocyanate-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:821-9.
1262. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990;323:1033-9.
1263. Poston RN, Chanez P, Lacoste JY, Litchfield T, Lee TH, Bousquet J. Immunohistochemical characterization of the cellular infiltration in asthmatic bronchi. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:918-21.
1264. Sousa AR, Poston RN, Lane SJ, Nakhosteen JA, Lee TH. Detection of GM-CSF in asthmatic bronchial epithelium and decrease by inhaled corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1557-61.
1265. Ying S, Robinson DS, Meng Q, Rottman J, Kennedy R, Ringle DJ, et al. Enhanced expression of eotaxin and CCR3 mRNA and protein in atopic asthma. Association with airway hyperresponsiveness and predominant co-localization of eotaxin mRNA to bronchial epithelial and endothelial cells. *Eur J Immunol* 1997;27:3507-16.
1266. Altman GB, Altman LC, Luchtel DL, Jabbour AJ, Baker C. Release of RANTES from nasal and bronchial epithelial cells. *Cell Biol Toxicol* 1997;13:205-13.
1267. Foresi A, Leone C, Pelucchi A, Mastropasqua B, Chetta A, D'Ippolito R, et al. Eosinophils, mast cells, and basophils in induced sputum from patients with seasonal allergic rhinitis and perennial asthma: relationship to methacholine responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:58-64.
1268. Chakir J, Laviolette M, Boutet M, Laliberte R, Dube J, Boulet LP. Lower airways remodeling in nonasthmatic subjects with allergic rhinitis. *Lab Invest* 1996;75:735-44.
1269. Calhoun WJ, Jarjour NN, Gleich GJ, Stevens CA, Busse WW. Increased airway inflammation with segmental versus aerosol antigen challenge. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1465-71.
1270. Jeffery P. Bronchial biopsies and airway inflammation. *Eur Respir J* 1996;9:1583-7.

1271. Bonavia M, Crimi E, Quaglia A, Brusasco V. Comparison of early and late asthmatic responses between patients with allergic rhinitis and mild asthma. *Eur Respir J* 1996;9:905-9.
1272. Corren J, Adinoff AD, Irvin CG. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:611-8.
1273. Aubier M, Levy J, Clerici C, Neukirch F, Cabrieres F, Herman D. Protective effect of theophylline on bronchial hyperresponsiveness in patients with allergic rhinitis. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:346-50.
1274. Corren J. Allergic rhinitis and asthma: how important is the link? *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S781-6.
1275. Bucca C, Rolla G, Scappaticci E, Chiampo F, Bugiani M, Magnano M, et al. Extrathoracic and intrathoracic airway responsiveness in sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:52-9.
1276. Busse WW. The role of respiratory infections in airway hyperresponsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:S77-9.
1277. Johnston SL. Influence of viral and bacterial respiratory infections on exacerbations and symptom severity in childhood asthma. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997;16:88-9.
1278. Johnston SL. Natural and experimental rhinovirus infections of the lower respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:S46-52.
1279. Lemanske R, Jr., Dick EC, Swenson CA, Vrtis RF, Busse WW. Rhinovirus upper respiratory infection increases airway hyperreactivity and late asthmatic reactions. *J Clin Invest* 1989;83:1-10.
1280. Sterk PJ. Virus-induced airway hyperresponsiveness in man. *Eur Respir J* 1993;6:894-902.
1281. Calhoun WJ, Dick EC, Schwartz LB, Busse WW. A common cold virus, rhinovirus 16, potentiates airway inflammation after segmental antigen bronchoprovocation in allergic subjects. *J Clin Invest* 1994;94:2200-8.
1282. Fraenkel DJ, Bardin PG, Sanderson G, Lampe F, Johnston SL, Holgate ST. Immunohistochemical analysis of nasal biopsies during rhinovirus experimental colds. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1130-6.
1283. Fraenkel DJ, Bardin PG, Sanderson G, Lampe F, Johnston SL, Holgate ST. Lower airways inflammation during rhinovirus colds in normal and in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:879-86.
1284. Welsh PW, Stricker WE, Chu CP, Naessens JM, Reese ME, Reed CE, et al. Efficacy of beclomethasone nasal solution, flunisolide, and cromolyn in relieving symptoms of ragweed allergy. *Mayo Clin Proc* 1987;62:125-34.
1285. Bonini S, Bonini S. Studies of allergic conjunctivitis. *Chibret Int J* 1987;5:12-22.
1286. Allansmith MR, Ross RN. Ocular allergy. *Clin Allergy* 1988;18:1-13.
1287. Allansmith MR. Giant papillary conjunctivitis. *J Am Optom Assoc* 1990;61(6 Suppl):S42-6.
1288. Bonini S, Bonini S. Pathogenesis: allergic conjunctivitis. In: Denburg J, editor. *Allergy and allergic diseases: the mechanisms and therapeutic*. Tollawa, USA: Human Press Inc; 1998. p. 509-19.
1289. McGill JI, Holgate ST, Church MK, Anderson DF, Bacon A. Allergic eye disease mechanisms. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1203-14.
1290. Anderson DF, MacLeod JD, Baddeley SM, Bacon AS, McGill JI, Holgate ST, et al. Seasonal allergic conjunctivitis is accompanied by increased mast cell numbers in the absence of leucocyte infiltration. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1060-6.
1291. Metz DP, Bacon AS, Holgate S, Lightman SL. Phenotypic characterization of T cells infiltrating the conjunctiva in chronic allergic eye disease. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:686-96.
1292. Bonini S, Bonini S, Bucci MG, Berruto A, Adriani E, Balsano F, et al. Allergen dose response and late symptoms in a human model of ocular allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:869-76.
1293. Henriquez AS, Kenyon KR, Allansmith MR. Mast cell ultrastructure. Comparison in contact lens-associated giant papillary conjunctivitis and vernal conjunctivitis. *Arch Ophthalmol* 1981;99:1266-72.
1294. Trocme SD, Kephart GM, Allansmith MR, Bourne WM, Gleich GJ. Conjunctival deposition of eosinophil granule major basic protein in vernal keratoconjunctivitis and contact lens-associated giant papillary conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1989;108:57-63.
1295. Bonini S, Magrini L, Rotiroti G, Lambiase A, Tomassini M, Rumi C, et al. The eosinophil and the eye. *Allergy* 1997;52(34 Suppl):44-7.
1296. Montan PG, van Hage-Hamsten M. Eosinophil cationic protein in tears in allergic conjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 1996;80:556-60.
1297. Bonini S, Lambiase A, Matricardi P, Rasi G, D'Amato M, Bonini S. Atopic and vernal keratoconjunctivitis: a model for studying atopic disease. *Curr Probl Dermatol* 1999;28:88-94.
1298. Bonini S, Bonini S, Schiavone M, Centofanti M, Allansmith MR, Bucci MG. Conjunctival hyperresponsiveness to ocular histamine challenge in patients with vernal conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:103-7.
1299. Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Lotti R, Rolando M, Bagnasco M, et al. Effects of conjunctival hyperosmolar challenge in allergic subjects and normal controls. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;104:92-6.
1300. Bonini S, Bonini S, Berruto A, Tomassini M, Carlesimo S, Bucci MG, et al. Conjunctival provocation test as a model for the study of allergy and inflammation in humans. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1989;88:144-8.
1301. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;i:1572-3.
1302. Moller C, Bjorksten B, Nilsson G, Dreborg S. The precision of the conjunctival provocation test. *Allergy* 1984;39:37-41.
1303. Abelson MB, Allansmith MR, Friedlaender MH. Effects of topically applied ocular decongestant and antihistamine. *Am J Ophthalmol* 1980;90:254-7.
1304. Abelson MB, Paradis A, George MA, Smith LM, Maguire L, Burns R. Effects of Vasoon-A in the allergen challenge model of acute allergic conjunctivitis. *Arch Ophthalmol* 1990;108:520-4.
1305. Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce GP, Marchesi E, Canonica GW. Protective effect of loratadine on specific conjunctival provocation test. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991;96:344-7.
1306. Ciprandi G, Buscaglia S, Iudice A, Canonica GW. Protective effect of different doses of terfenadine on the conjunctival provocation test. *Allergy* 1992;47:309-12.
1307. Ciprandi G, Buscaglia S, Marchesi E, Danzig M, Cuss F, Canonica GW. Protective effect of loratadine on late phase reaction induced by conjunctival provocation test. *Int Arch Allergy Immunol* 1993;100:185-9.
1308. Ciprandi G, Buscaglia S, Iudice A, Pesce GP, Bagnasco M, Canonica GW. Protective effects of deflazacort on allergen-specific conjunctival challenge. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45:S35-41.
1309. Tomassini M, Magrini L, Bonini S, Lambiase A, Bonini S. Increased serum levels of eosinophil cationic protein and eosinophil-derived neurotoxin (protein X) in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1994;101:1808-11.
1310. Derebery MJ. Otolaryngic allergy. *Otolaryngol Clin North Am* 1993;26:593-611.
1311. Rowe-Jones J, Mackay I. Management of sinusitis. Sinusitis and rhinitis, or rhinosinusitis?. *Bmj* 1995;310:670.
1312. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinus disease with associated reactive airway disease in children. *Pediatrics* 1984;73:526-9.
1313. Slavin RG. Sinusitis in adults and its relation to allergic rhinitis, asthma, and nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:950-6.
1314. Berrettini S, Carabelli A, Sellari-Franceschini S, Bruschini L, Abruzzese A, Quartieri F, et al. Perennial allergic rhinitis and chronic sinusitis: correlation with rhinologic risk factors. *Allergy* 1999;54:242-8.
1315. Ruoppi P, Seppa J, Nuutinen J. Acute frontal sinusitis: etiological factors and treatment outcome. *Acta Otolaryngol* 1993;113:201-5.
1316. Savolainen S. Allergy in patients with acute maxillary sinusitis. *Allergy* 1989;44:116-22.
1317. Karlsson G, Holmberg K. Does allergic rhinitis predispose to sinusitis? *Acta Otolaryngol Suppl* 1994;515:26-8; discussion 9.
1318. Hinrikssdottir I, Melen I. Allergic rhinitis and upper respiratory tract infections. *Acta Otolaryngol Suppl* 1994;515:30-2.

1319. Iwens P, Clement PA. Sinusitis in allergic patients. *Rhinology* 1994;32:65-7.
1320. Naclerio RM, deTineo ML, Baroody FM. Ragweed allergic rhinitis and the paranasal sinuses. A computed tomographic study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:193-6.
1321. Pelikan Z, Pelikan-Filipek M. Role of nasal allergy in chronic maxillary sinusitis--diagnostic value of nasal challenge with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:484-91.
1322. Adkins TN, Goodgold HM, Hendershott L, Slavin RG. Does inhaled pollen enter the sinus cavities? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:181-4.
1323. Harlin SL, Ansel DG, Lane SR, Myers J, Kephart GM, Gleich GJ. A clinical and pathologic study of chronic sinusitis: the role of the eosinophil. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:867-75.
1324. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Meyers A, Stephens JK, Barkans J, et al. Chronic hyperplastic sinusitis: association of tissue eosinophilia with mRNA expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-3. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:39-48.
1325. Demoly P, Crampette L, Mondain M, Campbell AM, Lequeux N, Enander I, et al. Assessment of inflammation in noninfectious chronic maxillary sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:95-108.
1326. Hamilos DL, Leung DY, Huston DP, Kamil A, Wood R, Hamid Q. GM-CSF, IL-5 and RANTES immunoreactivity and mRNA expression in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (NP). *Clin Exp Allergy* 1998;28:1145-52.
1327. Demoly P, Crampette L, Mondain M, Enander I, Jones I, Bousquet J. Myeloperoxidase and interleukin-8 levels in chronic sinusitis. *Clin Exp Allergy* 1997;27:672-5.
1328. Georgitis JW, Matthews BL, Stone B. Chronic sinusitis: characterization of cellular influx and inflammatory mediators in sinus lavage fluid. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;106:416-21.
1329. Rachelefsky GS, Spector SL. Sinusitis and asthma. *J Asthma* 1990;27:1-3.
1330. Slavin RG. Complications of allergic rhinitis: implications for sinusitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:S357-60.
1331. de Benedictis FM, Bush A. Rhinosinusitis and asthma: epiphenomenon or causal association? *Chest* 1999;115:550-6.
1332. Newman LJ, Platts-Mills TA, Phillips CD, Hazen KC, Gross CW. Chronic sinusitis. Relationship of computed tomographic findings to allergy, asthma, and eosinophilia [published erratum appears in *JAMA* 1994 Sep 21;272:852]. *Jama* 1994;271:363-7.
1333. Crater SE, Peters EJ, Phillips CD, Platts-Mills TA. Prospective analysis of CT of the sinuses in acute asthma. *Ajr Am J Roentgenol* 1999;173:127-31.
1334. Rossi OV, Pirila T, Laitinen J, Huhti E. Sinus aspirates and radiographic abnormalities in severe attacks of asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;103:209-13.
1335. Moloney JR. Nasal polyps, nasal polypectomy, asthma, and aspirin sensitivity. Their association in 445 cases of nasal polyps. *J Laryngol Otol* 1977;91:837-46.
1336. Fujisawa T, Kephart GM, Gray BH, Gleich GJ. The neutrophil and chronic allergic inflammation. Immunohistochemical localization of neutrophil elastase. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:689-97.
1337. Park HS, Nahm DH, Park K, Suh KS, Yim HE. Immunohistochemical characterization of cellular infiltrate in nasal polyp from aspirin-sensitive asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:219-24.
1338. Rudack C, Stoll W, Bachert C. Cytokines in nasal polyposis, acute and chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 1998;12:383-8.
1339. Rowe-Jones JM, Trendell-Smith N, Shembekar M, Mackay IS. Polypoid rhinosinusitis in patients with host defence deficiencies: cellular infiltration and disease severity. *Rhinology* 1997;35:113-7.
1340. Rowe-Jones JM, Shembekar M, Trendell-Smith N, Mackay IS. Polypoid rhinosinusitis in cystic fibrosis: a clinical and histopathological study. *Clin Otolaryngol* 1997;22:167-71.
1341. Symon FA, Lawrence MB, Williamson ML, Walsh GM, Watson SR, Wardlaw AJ. Functional and structural characterization of the eosinophil P-selectin ligand. *J Immunol* 1996;157:1711-9.
1342. Symon FA, McNulty CA, Wardlaw AJ. P- and L-selectin mediate binding of T cells to chronically inflamed human airway endothelium. *Eur J Immunol* 1999;29:1324-33.
1343. McNulty CA, Symon FA, Wardlaw AJ. Characterization of the integrin and activation steps mediating human eosinophil and neutrophil adhesion to chronically inflamed airway endothelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:1251-9.
1344. Drake-Lee AB. Histamine and its release from nasal polyps: preliminary communication. *J R Soc Med* 1984;77:120-4.
1345. Settignano GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59:17-21.
1346. Caplin I, Haynes JT, Spahn J. Are nasal polyps an allergic phenomenon? *Ann Allergy* 1971;29:631-4.
1347. Bunnag C, Khanjanasthiti P, Dhoranitra B. The incidence of sinus involvement in allergic rhinitis in Thai patients. In: Takahashi R, editor. *Proceedings of the International Symposium of Infection and Allergy of the Nose and Paranasal Sinuses*. Tokyo: Scimed Publications Inc; 1976. p. 273-7.
1348. Wong D, Dolovich J. Blood eosinophilia and nasal polyps. *Am J Rhinol* 1992;6:195-8.
1349. Keith PK, Conway M, Evans S, Wong DA, Jordana G, Pengelly D, et al. Nasal polyps: effects of seasonal allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:567-74.
1350. Small P, Barrett D, Frenkiel S, Rochon L, Cohen C, Black M. Local specific IgE production in nasal polyps associated with negative skin tests and serum RAST. *Ann Allergy* 1985;55:736-9.
1351. Drake-Lee AB, Barker TH. Free and cell bound IgE in nasal polyps. *J Laryngol Otol* 1984;98:795-801.
1352. Perkins JA, Blakeslee DB, Andrade P. Nasal polyps: a manifestation of allergy? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;101:641-5.
1353. Drake-Lee A. Nasal polyps. In: Mackay I, editor. *Rhinitis: mechanisms and management*. London: Royal Society of Medicine; 1989. p. 141-52.
1354. Patriarca G, Romano A, Schiavino D, Venuti A, Di-Rienzo V, Fais G, et al. ASA disease: the clinical relationship of nasal polyposis to ASA intolerance. *Arch Otorhinolaryngol* 1986;243:16-9.
1355. Lamblin C, Tillie-Leblond I, Darras J, Dubrulle F, Chevalier D, Cardot E, et al. Sequential evaluation of pulmonary function and bronchial hyperresponsiveness in patients with nasal polyposis: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:99-103.
1356. Hallen H, Graf P, Juto JE. The nasal reactivity in patients with nasal polyps. *Orl J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1994;56:276-8.
1357. Hallen H, Graf P, Kolbeck KG, Juto JE. Airway reactivity of nose and bronchi in patients with nasal polyps. *Orl J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1995;57:328-32.
1358. Lamblin C, Gosset P, Salez F, Vandezande LM, Perez T, Darras J, et al. Eosinophilic airway inflammation in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:85-92.
1359. Drake-Lee AB. Medical treatment of nasal polyps. *Rhinology* 1994;32:1-4.
1360. Holmberg K, Karlsson G. Nasal polyps: medical or surgical management? *Clin Exp Allergy* 1996;3:23-30.
1361. Stammberger H. Surgical treatment of nasal polyps: past, present, and future. *Allergy* 1999;53:7-11.
1362. Holopainen E, Grahne B, Malmberg H, Makinen J, Lindqvist N. Budesonide in the treatment of nasal polyposis. *Eur J Respir Dis Suppl* 1982;122:221-8.
1363. Kanai N, Denburg J, Jordana M, Dolovich J. Nasal polyp inflammation. Effect of topical nasal steroid. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1094-100.
1364. Mygind N. Effects of corticosteroid therapy in non-allergic rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol* 1996;116:164-6.
1365. Holmberg K, Juliusson S, Balder B, Smith DL, Richards DH, Karlsson G. Fluticasone propionate aqueous nasal spray in the treatment of nasal polyposis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:270-6.
1366. Ruhno J, Denburg J, Dolovich J. Intranasal nedocromil sodium in the treatment of ragweed-allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:570-4.
1367. Lund VJ, Flood J, Sykes AP, Richards DH. Effect of fluticasone in severe polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:513-8.
1368. English GM. Nasal polypectomy and sinus surgery in patients with asthma and aspirin idiosyncrasy. *Laryngoscope*

- 1986;96:374-80.
1369. Brown BL, Harner SG, Van Dellen RG. Nasal polypectomy in patients with asthma and sensitivity to aspirin. *Arch Otolaryngol* 1979;105:413-6.
1370. Vleming M, Stoop A, Middelweerd R, de-Vries N. Results of endoscopic sinus surgery for nasal polyps. *Am J Rhinol* 1991;5:173-6.
1371. Jankowski R, Moneret-Vautrin DA, Goetz R, Wayoff M. Incidence of medico-surgical treatment for nasal polyps on the development of associated asthma. *Rhinology* 1992;30:249-58.
1372. Manning SC, Wasserman RL, Silver R, Phillips DL. Results of endoscopic sinus surgery in pediatric patients with chronic sinusitis and asthma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120:1142-5.
1373. Nishioka GJ, Cook PR, Davis WE, McKinsey JP. Functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic sinusitis and asthma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;110:494-500.
1374. McFadden EA, Woodson BT, Fink JN, Toohill RJ. Surgical treatment of aspirin triad sinusitis. *Am J Rhinol* 1997;11:263-70.
1375. Dinis PB, Gomes A. Sinusitis and asthma: how do they interrelate in sinus surgery? *Am J Rhinol* 1997;11:421-8.
1376. Park AH, Lau J, Stankiewicz J, Chow J. The role of functional endoscopic sinus surgery in asthmatic patients. *J Otolaryngol* 1998;27:275-80.
1377. Nakamura H, Kawasaki M, Higuchi Y, Takahashi S. Effects of sinus surgery on asthma in aspirin triad patients. *Acta Otolaryngol* 1999;119:592-8.
1378. Ikeda K, Tanno N, Tamura G, Suzuki H, Oshima T, Shimomura A, et al. Endoscopic sinus surgery improves pulmonary function in patients with asthma associated with chronic sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108:355-9.
1379. Goldstein MF, Grundfast SK, Dunsky EH, Dvorin DJ, Lesser R. Effect of functional endoscopic sinus surgery on bronchial asthma outcomes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:314-9.
1380. Senior BA, Kennedy DW, Tanabodee J, Kroger H, Hassab M, Lanza DC. Long-term impact of functional endoscopic sinus surgery on asthma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121:66-8.
1381. Moloney JR, Collins J. Nasal polyps and bronchial asthma. *Br J Dis Chest* 1977;71:1-6.
1382. Lamblin C, Bricchet A, Perrez T, Darras J, Tonnel A, Wallaert B. Long-term follow-up of pulmonary function in patients with nasal polyposis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;161:406-13.
1383. Corey JP, Adham RE, Abbass AH, Seligman I. The role of IgE-mediated hypersensitivity in otitis media with effusion. *Am J Otolaryngol* 1994;15:138-44.
1384. Bluestone C, Klein J. Otitis media, atelectasis and eustachian tube dysfunction. In: Bluestone C, Stool S, Kenna M, editors. *Pediatric Otolaryngology, Third Edition*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1996. p. 533-582.
1385. Faden H, Bernstein J, Brodsky L, Stanievich J, Krystofik D, Shuff C, et al. Otitis media in children. I. The systemic immune response to nontypable *Hemophilus influenzae*. *J Infect Dis* 1989;160:999-1004.
1386. Arola M, Ziegler T, Ruuskanen O, Mertsola J, Nanto-Salonen K, Halonen P. Rhinovirus in acute otitis media. *J Pediatr* 1988;113:693-5.
1387. Eskola J, Hovi T. Respiratory viruses in acute otitis media. *N Engl J Med* 1999;340:312-4.
1388. Heikkinen T, Thint M, Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med* 1999;340:260-4.
1389. Pitkaranta A, Jero J, Arruda E, Virolainen A, Hayden FG. Polymerase chain reaction-based detection of rhinovirus, respiratory syncytial virus, and coronavirus in otitis media with effusion. *J Pediatr* 1998;133:390-4.
1390. Pass RF. Respiratory virus infection and otitis media. *Pediatrics* 1998;102:400-1.
1391. Miglets A. The experimental production of allergic middle ear effusions. *Laryngoscope* 1973;83:1355-84.
1392. Senturia B. Allergic manifestations in otologic disease. *Laryngoscope* 1960;70:287-97.
1393. Reisman RE, Bernstein J. Allergy and secretory otitis media: clinical and immunologic studies. *Pediatr Clin North Am* 1975;22:251-7.
1394. Ruokonen J, Holopainen E, Palva T, Backman A. Secretory otitis media and allergy. With special reference to the cytotoxic leucocyte test. *Allergy* 1981;36:59-68.
1395. Kjellman NI, Synnerstad B, Hansson LO. Atopic allergy and immunoglobulins in children with adenoids and recurrent otitis media. *Acta Paediatr Scand* 1976;65:593-600.
1396. Bernstein JM. The role of IgE-mediated hypersensitivity in the development of otitis media with effusion: a review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;109:611-20.
1397. Van-Cauwenberge P, Ingels K. Rhinitis and otitis. In: Mygind N, Naclerio R, editors. *Allergic and non-allergic rhinitis*. Copenhagen: Munksgaard; 1993. p. 189-93.
1398. Irander K, Borres MP, Bjorksten B. Middle ear diseases in relation to atopy and nasal metachromatic cells in infancy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1993;26:1-9.
1399. Howie VM, Ploussard JH. Bacterial etiology and antimicrobial treatment of exudative otitis media: relation of antibiotic therapy to relapses. *South Med J* 1971;64:233-9.
1400. Gates GA, Muntz HR, Gaylis B. Adenoidectomy and otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1992;155:24-32.
1401. Ichimiya I, Kawauchi H, Mogi G. Analysis of immunocompetent cells in the middle ear mucosa. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:324-30.
1402. Maxwell KS, Fitzgerald JE, Burleson JA, Leonard G, Carpenter R, Kreutzer DL. Interleukin-8 expression in otitis media. *Laryngoscope* 1994;104:989-95.
1403. Nassif PS, Simpson SQ, Izzo AA, Nicklaus PJ. Epidermal growth factor and transforming growth factor-alpha in middle ear effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119:564-8.
1404. Albiin N, Hellstrom S, Stenfors LE, Cerne A. Middle ear mucosa in rats and humans. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1986;126:2-15.
1405. Mogi G, Tomonaga K, Watanabe T, Chaen T. The role of type I allergy in secretory otitis media and mast cells in the middle ear mucosa. *Acta Otolaryngol Suppl* 1992;493:155-63.
1406. Hurst DS, Amin K, Seveus L, Venge P. Evidence of mast cell activity in the middle ears of children with otitis media with effusion. *Laryngoscope* 1999;109:471-7.
1407. Doyle WJ, Takahara T, Fireman P. The role of allergy in the pathogenesis of otitis media with effusion. *Arch Otolaryngol* 1985;111:502-6.
1408. Ackerman MN, Friedman RA, Doyle WJ, Bluestone CD, Fireman P. Antigen-induced eustachian tube obstruction: an intranasal provocative challenge test. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:604-9.
1409. Skoner DP, Doyle WJ, Chamovitz AH, Fireman P. Eustachian tube obstruction after intranasal challenge with house dust mite. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;112:840-2.
1410. Doyle WJ, Ingraham AS, Fireman P. The effects of intranasal histamine challenge on eustachian tube function. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:551-6.
1411. Tomonaga K, Kurono Y, Mogi G. The role of nasal allergy in otitis media with effusion. A clinical study. *Acta Otolaryngol Suppl* 1988;458:41-7.
1412. Osur SL, Volovitz B, Dickson S, Enck DC, Bernstein JM. Eustachian tube dysfunction in children with ragweed hayfever during natural pollen exposure. *Allergy Proc* 1989;10:133-9.
1413. Yellon RF, Leonard G, Marucha P, Sidman J, Carpenter R, Burleson J, et al. Demonstration of interleukin 6 in middle ear effusions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118:745-8.
1414. Hurst DS, Venge P. The presence of eosinophil cationic protein in middle ear effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;108:711-22.
1415. Bikhazi P, Ryan AF. Expression of immunoregulatory cytokines during acute and chronic middle ear immune response. *Laryngoscope* 1995;105:629-34.
1416. Nsouli TM, Nsouli SM, Linde RE, O'Mara F, Scanlon RT, Bellanti JA. Role of food allergy in serous otitis media. *Ann Allergy* 1994;73:215-9.
1417. Binder E, Holopainen E, Malmberg H, Salo O. Anamnestic data in allergic rhinitis. *Allergy* 1982;37:389-96.
1418. Reinberg A, Gervais P, Levi F, Smolensky M, Del Cerro L, Ugolini C. Circadian and circannual rhythms of allergic rhinitis: an epidemiologic study involving chronobiologic methods. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:51-62.
1419. Smolensky MH, Reinberg A, Labrecque G. Twenty-four hour pattern in symptom intensity of viral and allergic rhinitis:

- treatment implications. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1084-96.
1420. Apter AJ, Mott AE, Cain WS, Spiro JD, Barwick MC. Olfactory loss and allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:670-80.
 1421. Apter AJ, Mott AE, Frank ME, Clive JM. Allergic rhinitis and olfactory loss. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:311-6.
 1422. Mori J, Aiba T, Sugiura M, Matsumoto K, Tomiyama K, Okuda F, et al. Clinical study of olfactory disturbance. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998;538:197-201.
 1423. Lavie P, Gertner R, Zomer J, Podoshin L. Breathing disorders in sleep associated with "microarousals" in patients with allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol* 1981;92:529-33.
 1424. Young T, Finn L, Kim H. Nasal obstruction as a risk factor for sleep-disordered breathing. The University of Wisconsin Sleep and Respiratory Research Group. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S757-62.
 1425. Kushida CA, Guilleminault C, Clerk AA, Dement WC. Nasal obstruction and obstructive sleep apnea: a review. *Allergy Asthma Proc* 1997;18:69-71.
 1426. Craig TJ, Teets S, Lehman EB, Chinchilli VM, Zwillich C. 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;101:633-7.
 1427. Hadley JA, Schaefer SD. Clinical evaluation of rhinosinusitis: history and physical examination. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117:S8-11.
 1428. Irwin RS. Silencing chronic cough. *Hosp Pract* 1999;34:53-60; quiz 129-30.
 1429. Spaeth J, Schultze V, Klimek L, Lengersdorf A, Mosges R. Azelastine reduces histamine-induced swelling of nasal mucosa. *Orl J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1996;58:157-63.
 1430. Levine HL. The office diagnosis of nasal and sinus disorders using rigid nasal endoscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;102:370-3.
 1431. Bolger WE, Kennedy DW. Nasal endoscopy in the outpatient clinic. *Otolaryngol Clin North Am* 1992;25:791-802.
 1432. Benninger MS. Nasal endoscopy: its role in office diagnosis. *Am J Rhinol* 1997;11:177-80.
 1433. Demoly P, Michel F, Bousquet J. In vivo methods for study of allergy. Skin tests, techniques and interpretation. In: Middleton E, Reed C, Ellis E, Adkinson N, Yunginger J, Busse W, editors. *Allergy, Principles and Practice, Fifth Edition*. St Louis (Mo): Mosby Co; 1998. p. 530-9.
 1434. Pepys J. Skin testing. *Br J Hosp Med* 1975;14:412.
 1435. Osterballe O, Weeke B. A new lancet for skin prick testing. *Allergy* 1979;34:209-12.
 1436. Menardo JL, Bousquet J, Michel FB. Comparison of three prick test methods with the intradermal test and with the rast in the diagnosis of mite allergy. *Ann Allergy* 1982;48:235-9.
 1437. Malling HJ, Andersen CE, Boas MB, Holgersen F, Munch EP, Weeke B. The allergy pricker. Qualitative aspects of skin prick testing using a precision needle. *Allergy* 1982;37:563-7.
 1438. Perrin LF, Dechamp C, Deviller P, Joly P. Reproducibility of skin tests. A comparative study of the Pepys prick test and the Morrow-Brown needle and their correlation with the serum IgE level. *Clin Allergy* 1984;14:581-8.
 1439. Basomba A, Sastre A, Pelaez A, Romar A, Campos A, Garcia-Villalmanzo A. Standardization of the prick test. A comparative study of three methods. *Allergy* 1985;40:395-9.
 1440. Chanal I, Horst M, Segalen C, Dreborg S, Michel FB, Bousquet J. Comparison between modified skin prick test with standardized allergen extracts and Phazet. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:878-81.
 1441. Adinoff AD, Rosloniec DM, McCall LL, Nelson HS. A comparison of six epicutaneous devices in the performance of immediate hypersensitivity skin testing. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:168-74.
 1442. Demoly P, Bousquet J, Manderscheid JC, Dreborg S, Dhivert H, Michel FB. Precision of skin prick and puncture tests with nine methods. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:758-62.
 1443. Nelson HS, Rosloniec DM, McCall LI, Ikle D. Comparative performance of five commercial prick skin test devices. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:750-6.
 1444. Engler DB, DeJarnatt AC, Sim TC, Lee JL, Grant JA. Comparison of the sensitivity and precision of four skin test devices. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:985-91.
 1445. Malling HJ. Reproducibility of skin sensitivity using a quantitative skin prick test. *Allergy* 1985;40:400-4.
 1446. Dreborg S, Backman A, Basomba A, Bousquet J, Dieges P, Malling H. Skin tests used in type I allergy testing. Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 1989;44 (suppl 10):1-69.
 1447. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:6-15.
 1448. The waiting period after allergen skin testing and immunotherapy. American Academy of Allergy and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:526-7.
 1449. Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:543-625.
 1450. Nelson HS, Oppenheimer J, Buchmeier A, Kordash TR, Freshwater LL. An assessment of the role of intradermal skin testing in the diagnosis of clinically relevant allergy to timothy grass. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1193-201.
 1451. Wood RA, Phipatanakul W, Hamilton RG, Eggleston PA. A comparison of skin prick tests, intradermal skin tests, and RASTs in the diagnosis of cat allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:773-9.
 1452. Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993;48(14 Suppl):48-82.
 1453. Allergen skin testing. Board of Directors. American Academy of Allergy and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:636-7.
 1454. Aas K, Backman A, Belin L, Weeke B. Standardization of allergen extracts with appropriate methods. The combined use of skin prick testing and radio-allergosorbent tests. *Allergy* 1978;33:130-7.
 1455. Malling HJ. Skin prick testing and the use of histamine references. *Allergy* 1984;39:596-601.
 1456. Bousquet J, Djoukadar F, Hewitt B, Guerin B, Michel FB. Comparison of the stability of a mite and a pollen extract stored in normal conditions of use. *Clin Allergy* 1985;15:29-35.
 1457. Adinoff AD, Rosloniec DM, McCall LL, Nelson HS. Immediate skin test reactivity to Food and Drug Administration-approved standardized extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:766-74.
 1458. Pauli G, Oster JP, Deviller P, Heiss S, Bessot JC, Susani M, et al. Skin testing with recombinant allergens rBet v 1 and birch profilin, rBet v 2: diagnostic value for birch pollen and associated allergies. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1100-9.
 1459. van Aalderen WM, Postma DS, Koeter GH, de Monchy JG, Knol K. Adrenergic response in children with asthma on exogenous stimuli. *Clin Exp Allergy* 1992;22:996-1002.
 1460. Menardo JL, Bousquet J, Roderie M, Astruc J, Michel FB. Skin test reactivity in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:646-51.
 1461. Ownby DR, Adinoff AD. The appropriate use of skin testing and allergen immunotherapy in young children. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:662-5.
 1462. Skassa-Brociek W, Manderscheid JC, Michel FB, Bousquet J. Skin test reactivity to histamine from infancy to old age. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:711-6.
 1463. Oppenheimer JJ, Nelson HS. Seasonal variation in immediate skin test reactions. *Ann Allergy* 1993;71:227-9.
 1464. Haahtela T, Jokela H. Influence of the pollen season on immediate skin test reactivity to common allergens. *Allergy* 1980;35:15-21.
 1465. Simons FE, Simons KJ. Clinical pharmacology of new histamine H1 receptor antagonists. *Clin Pharmacokinetics* 1999;36:329-52.
 1466. Terho EO, Husman K, Vohlonen I, Heinonen OP. Atopy, smoking, and chronic bronchitis. *J Epidemiol Community Health* 1987;41:300-5.
 1467. Horak F. Manifestation of allergic rhinitis in latent-sensitized patients. A prospective study. *Arch Otorhinolaryngol* 1985;242:239-45.

1468. Pastorello EA, Incorvaia C, Ortolani C, Bonini S, Canonica GW, Romagnani S, et al. Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy: I. Definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:580-7.
1469. Niemeijer NR, Fluks AF, de Monchy JG. Optimization of skin testing. II. Evaluation of concentration and cutoff values, as compared with RAST and clinical history, in a multicenter study. *Allergy* 1993;48:498-503.
1470. Crobach MJ, Hermans J, Kaptein AA, Ridderikhoff J, Petri H, Mulder JD. The diagnosis of allergic rhinitis: how to combine the medical history with the results of radioallergosorbent tests and skin prick tests. *Scand J Prim Health Care* 1998;16:30-6.
1471. Dreborg S. Food allergy in pollen-sensitive patients. *Ann Allergy* 1988;61:41-6.
1472. Ishizaka K, Ishizaka T. Identification of gamma-E-antibodies as a carrier of reaginic activity. *J Immunol* 1967;99:1187-98.
1473. Johansson SG. Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma. *Lancet* 1967;2:951-3.
1474. Johansson SG, Berglund A, Kjellman NI. Comparison of IgE values as determined by different solid phase radioimmunoassay methods. *Clin Allergy* 1976;6:91-8.
1475. Bousquet J, Coulomb Y, Arrendal H, Robinet-Levy M, Michel FB. Total serum IgE concentrations in adolescents and adults using the phadebas IgE PRIST technique. *Allergy* 1982;37:397-406.
1476. Pecoud A, Peitrequin R, Duc J, Thalberg K, Schroder H, Frei PC. Application of microtitre plates and fluorescence reading to shorten handling of Phadezym RAST and Phadezym IgE PRIST. *Clin Allergy* 1986;16:231-9.
1477. Rudzki E, Litewska D. RAST and PRIST in children with atopic dermatitis. *Dermatologica* 1990;180:82-5.
1478. Zetterstrom O, Johansson SG. IgE concentrations measured by PRIST in serum of healthy adults and in patients with respiratory allergy. A diagnostic approach. *Allergy* 1981;36:537-47.
1479. Wide L, Bennich H, Johansson SG. Diagnosis of allergy by an in-vitro test for allergen antibodies. *Lancet* 1967;2:1105-7.
1480. Johansson SG, Bennich H, Foucard T. Quantitation of IgE antibodies and allergens by the radioallergosorbent test, RAST. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1973;45:55-6.
1481. Gleich GJ, Jones RT. Measurement of IgE antibodies by the radioallergosorbent test. I. Technical considerations in the performance of the test. *J Allergy Clin Immunol* 1975;55:334-45.
1482. Alonso R, Botey J, Pena JM, Eserverri JL, Marin A, Ras RM. Specific IgE determination using the CAP system: comparative evaluation with RAST. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1995;5:156-60.
1483. Bousquet J, Chanez P, Chanal I, Michel FB. Comparison between RAST and Pharmacia CAP system: a new automated specific IgE assay. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:1039-43.
1484. Gleeson M, Cripps A, Hensley M, Wlodarczyk J, Henry R, Clancy R. A clinical evaluation in children of the Pharmacia ImmunoCAP system for inhalant allergens. *Clin Exp Allergy* 1996;26:697-702.
1485. Paganelli R, Ansotegui IJ, Sastre J, Lange CE, Roovers MH, de Groot H, et al. Specific IgE antibodies in the diagnosis of atopic disease. Clinical evaluation of a new in vitro test system, UniCAP, in six European allergy clinics. *Allergy* 1998;53:763-8.
1486. Kelso JM, Sodhi N, Gosselin VA, Yunginger JW. Diagnostic performance characteristics of the standard Phadebas RAST, modified RAST, and Pharmacia CAP system versus skin testing. *Ann Allergy* 1991;67:511-4.
1487. Leimgruber A, Mosimann B, Claeys M, Seppey M, Jaccard Y, Aubert V, et al. Clinical evaluation of a new in-vitro assay for specific IgE, the immuno CAP system. *Clin Exp Allergy* 1991;21:127-31.
1488. Pastorello EA, Incorvaia C, Pravettoni V, Marelli A, Farioli L, Ghezzi M. Clinical evaluation of CAP System and RAST in the measurement of specific IgE. *Allergy* 1992;47:463-6.
1489. de Blay F, Zana H, Offner M, Verot A, Velten M, Pauli G. Receiver operating characteristic analysis: a useful method for a comparison of the clinical relevance of two in vitro IgE tests. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:255-63.
1490. Nolte H, DuBuske LM. Performance characteristics of a new automated enzyme immunoassay for the measurement of allergen-specific IgE. Summary of the probability outcomes comparing results of allergen skin testing to results obtained with the HYTEC system and CAP system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:27-34.
1491. Boccagni P, Favari F, Zanoni G, Pezzini A, Tridente G. Comparison of four in vitro assays for specific IgE detection. *Int J Clin Lab Res* 1994;24:102-5.
1492. Plebani M, Bernardi D, Basso D, Borghesan F, Faggian D. Measurement of specific immunoglobulin E: intermethod comparison and standardization. *Clin Chem* 1998;44:1974-9.
1493. van Houte AJ, Bartels PC. Comparative evaluation of the Pharmacia CAP system and the DPC AlaSTAT system for in vitro detection of allergen-specific IgE with the skin prick test. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992;30:101-5.
1494. Yman L. Standardization of IgE antibody assays. *J Int Fed Clin Chem* 1991;3:198-203.
1495. Iwamoto I, Yamazaki H, Kimura A, Ochiai K, Tomioka H, Yoshida S. Comparison of a multi-allergen dipstick IgE assay to skin-prick test and RAST. *Clin Exp Allergy* 1990;20:175-9.
1496. Bernstein I. Proceedings of the Task Force on Guidelines for standardizing old and new technologies used for the diagnosis and treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:487-526.
1497. Witteman AM, Stapel SO, Perdok GJ, Sjamsoedin DH, Jansen HM, Aalberse RC, et al. The relationship between RAST and skin test results in patients with asthma or rhinitis: a quantitative study with purified major allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:16-25.
1498. Olsen E, Mohapatra SS. Recombinant allergens and diagnosis of grass pollen allergy. *Ann Allergy* 1994;72:499-506.
1499. van Ree R, van Leeuwen WA, Aalberse RC. How far can we simplify in vitro diagnostics for grass pollen allergy?: A study with 17 whole pollen extracts and purified natural and recombinant major allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:184-90.
1500. Van Ree R, Van Leeuwen WA, Akkerdaas JH, Aalberse RC. How far can we simplify in vitro diagnostics for Fagales tree pollen allergy? A study with three whole pollen extracts and purified natural and recombinant allergens. *Clin Exp Allergy* 1999;29:848-55.
1501. Eriksson NE. Allergy screening with Phadiatop and CAP Phadiatop in combination with a questionnaire in adults with asthma and rhinitis. *Allergy* 1990;45:285-92.
1502. van Toorenenbergen AW, Oranje AP, Vermeulen AM, Aarsen RS. IgE antibody screening in children. Evaluation of the Phadiatop Paediatric. *Allergy* 1991;46:180-5.
1503. Costongs GM, Bas BM. The first fully automated allergy analyser UniCAP: comparison with IMMULITE for allergy panel testing. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997;35:885-8.
1504. Crobach MJ, Kaptein AA, Kramps JA, Hermans J, Ridderikhoff J, Mulder JD. The Phadiatop test compared with RAST, with the CAP system; proposal for a third Phadiatop outcome: "inconclusive". *Allergy* 1994;49:170-6.
1505. Benveniste J. The human basophil degranulation test as an in vitro method for the diagnosis of allergies. *Clin Allergy* 1981;11:1-11.
1506. Leynadier F, Luce H, Abrego A, Dry J. Automated measurement of human basophil degranulation. *Allergy* 1981;36:239-44.
1507. Knol EF, Mul FP, Jansen H, Calafat J, Roos D. Monitoring human basophil activation via CD63 monoclonal antibody 435. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:328-38.
1508. Knol EF, Koenderman L, Mul FP, Verhoeven AJ, Roos D. Differential activation of human basophils by anti-IgE and formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine. Indications for protein kinase C- dependent and -independent activation pathways. *Eur J Immunol* 1991;21:881-5.
1509. Gane P, Pecquet C, Crespeau H, Lambin P, Leynadier F, Rouger P. Flow cytometric monitoring of allergen induced basophil activation. *Cytometry* 1995;19:361-5.
1510. Paris-Köehler A, Demoly P, Persi L, Bousquet J, Arnoux B. *In vitro* diagnosis of cypress pollen allergy using cytofluorimetric analysis of basophils (Basotest[®]). *J Allergy Clin Immunol*

- 2000;105 :339-45.
1511. Ferrer M, Sanz ML, Prieto I, Vila L, Oehling A. Study of IgE-dependent sulphidoleukotriene cellular releasability. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998;8:17-22.
 1512. Medrala W, Malolepszy J, Medrala AW, Liebhart J, Marszalska M, Dobek R, et al. CAST-ELISA test--a new diagnostic tool in pollen allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997;7:32-5.
 1513. Rossi RE, Monasterolo G, Operti D. A comparative study of the tryptase release test and the cellular allergen stimulation test (CAST) in mite sensitive patients. *Clin Exp Allergy* 1998;28:752-7.
 1514. Huggins KG, Brostoff J. Local production of specific IgE antibodies in allergic-rhinitis patients with negative skin tests. *Lancet* 1975;2:148-50.
 1515. Miadonna A, Leggieri E, Tedeschi A, Zanussi C. Clinical significance of specific IgE determination on nasal secretion. *Clin Allergy* 1983;13:155-64.
 1516. Deuschl H, Johansson SG. Specific IgE antibodies in nasal secretion from patients with allergic rhinitis and with negative or weakly positive RAST on the serum. *Clin Allergy* 1977;7:195-202.
 1517. Ortolani C, Miadonna A, Adami R, Restuccia M, Zanussi C. Correlation of the specific IgE in serum and nasal secretions with clinical symptoms in atopics. *Clin Allergy* 1981;11:249-56.
 1518. Biewenga J, Stoop AE, Baker HE, Swart SJ, Nauta JJ, van Kamp GJ, et al. Nasal secretions from patients with polyps and healthy individuals, collected with a new aspiration system: evaluation of total protein and immunoglobulin concentrations. *Ann Clin Biochem* 1991;28:260-6.
 1519. Lee HS, Majima Y, Sakakura Y, Shinogi J, Kawaguchi S, Kim BW. Quantitative cytology of nasal secretions under various conditions. *Laryngoscope* 1993;103:533-7.
 1520. Crobach M, Hermans J, Kaptein A, Ridderikhoff J, Mulder J. Nasal smear eosinophilia for the diagnosis of allergic rhinitis and eosinophilic non-allergic rhinitis. *Scand J Prim Health Care* 1996;14:116-21.
 1521. Meltzer E, Orgel H, Jalowaski A. Nasal cytology. In: Naclerio R, Durham S, Mygind N, editors. *Rhinitis: mechanisms and management*. New York: Marcel Dekker; 1999. p. 175-202.
 1522. Bartley J, Fergusson W, Moody A, Wells AU, Kolbe J. Normal adult values, diurnal variation, and repeatability of nasal nitric oxide measurement. *Am J Rhinol* 1999;13:401-5.
 1523. Clement PA. Committee report on standardization of rhinomanometry. *Rhinology* 1984;22:151-5.
 1524. Bachert C, Gonsior E, Berdel D. Richtlinien für Durchführung von nasalen Provokationen mit Allergenen bei Erkrankungen der oberen Luftwege. *Allergologie* 1990;13.
 1525. Malm L, Gerth-van-Wijk R, Bachert C. Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance. *Rhinology* 1999;37:133-5.
 1526. Andersson M, Greiff L, Svensson C, Persson C. Various methods for testing nasal responses in vivo: a critical review. *Acta Otolaryngol Stockh* 1995;115:705-13.
 1527. Salzano FA. Specific nasal provocation test with powder allergen. *Allergy* 1997;52(33 Suppl):32-5.
 1528. Horak F, Jager S, Berger U. Onset and duration of the effects of three antihistamines in current use--astemizole, loratadine and terfenadine forte--studied during prolonged, controlled allergen challenges in volunteers. *J Int Med Res* 1992;20:422-34.
 1529. Kyrein HJ, Horak F, Nirnberger G, Rehn D. Efficacy of intranasally applied dimethindene maleate solution as spray in adult volunteers with symptoms of seasonal allergic rhinitis in the Vienna challenge chamber. *Arzneimittelforschung* 1996;46:794-9.
 1530. 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;101:638-45.
 1531. Day JH, Briscoe MP, Welsh A, Smith JN, Clark A, Ellis AK, 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;79:533-40.
 1532. Day JH, Briscoe MP, Clark RH, Ellis AK, Gervais P. Onset of action and efficacy of terfenadine, astemizole, cetirizine, and loratadine for the relief of symptoms of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:163-72.
 1533. Day JH, Buckeridge DL, Clark RH, Briscoe MP, Phillips R. A randomized, double-blind, placebo-controlled, controlled antigen delivery study of the onset of action of aerosolized triamcinolone acetonide nasal spray in subjects with ragweed-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1050-7.
 1534. Clement PA. Rhinomanometry. *Allergy* 1997;52(33 Suppl):26-7.
 1535. Pirila T, Talvisara A, Alho OP, Oja H. Physiological fluctuations in nasal resistance may interfere with nasal monitoring in the nasal provocation test. *Acta Otolaryngol Stockh* 1997;117:596-600.
 1536. Schumacher MJ. Rhinomanometry. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:711-8.
 1537. Lund VJ. Objective assessment of nasal obstruction. *Otolaryngol Clin North Am* 1989;22:279-90.
 1538. Clement PA, van Dishoeck A, van de Wal J, Stoop P, Hoek T, van Strick R. Nasal provocation and passive anterior rhinomanometry (PAR). *Clin Allergy* 1981;11:293-301.
 1539. Lane AP, Zweiman B, Lanza DC, Swift D, Doty R, Dhong HJ, et al. Acoustic rhinometry in the study of the acute nasal allergic response. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996;105:811-8.
 1540. Graf P, Hallen H. Clinical and rhinostereometric assessment of nasal mucosal swelling during histamine challenge. *Clin Otolaryngol* 1996;21:72-5.
 1541. Zweiman B, Getsy J, Kalenian M, Lane A, Schwartz LB, Doty R, et al. Nasal airway changes assessed by acoustic rhinometry and mediator release during immediate and late reactions to allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:624-31.
 1542. Juto JE, Lundberg C. An optical method for determining changes in mucosal congestion in the nose in man. *Acta Otolaryngol* 1982;94:149-56.
 1543. Grudemo H, Juto JE. Rhinostereometry and laser Doppler flowmetry in human nasal mucosa: changes in congestion and microcirculation during intranasal histamine challenge. *Orl J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1997;59:50-6.
 1544. Holmstrom M, Scadding GK, Lund VJ, Darby YC. Assessment of nasal obstruction. A comparison between rhinomanometry and nasal inspiratory peak flow. *Rhinology* 1990;28:191-6.
 1545. Panagou P, Loukides S, Tsipra S, Syrigou K, Anastakis C, Kalogeropoulos N. Evaluation of nasal patency: comparison of patient and clinician assessments with rhinomanometry. *Acta Otolaryngol* 1998;118:847-51.
 1546. Fairley JW, Durham LH, Ell SR. Correlation of subjective sensation of nasal patency with nasal inspiratory peak flow rate. *Clin Otolaryngol* 1993;18:19-22.
 1547. Clarke RW, Jones AS. The limitations of peak nasal flow measurement. *Clin Otolaryngol* 1994;19:502-4.
 1548. Prescott CA, Prescott KE. Peak nasal inspiratory flow measurement: an investigation in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995;32:137-41.
 1549. de-Bruin-Weller MS, Weller FR, Scholte A, Rijssenbeek LH, van-der-Baan S, Bogaard JM, et al. Early and late allergic reaction in the nose assessed by whole body plethysmography. *Eur Respir J* 1996;9:1701-6.
 1550. Scadding GK, Darby YC, Austin CE. Acoustic rhinometry compared with anterior rhinomanometry in the assessment of the response to nasal allergen challenge. *Clin Otolaryngol* 1994;19:451-4.
 1551. Hellgren J, Jarlstedt J, Dimberg L, Toren K, Karlsson G. A study of some current methods for assessment of nasal histamine reactivity. *Clin Otolaryngol* 1997;22:536-41.
 1552. Roithmann R, Shpirer I, Cole P, Chapnik J, Szalai JP, Zamel N. The role of acoustic rhinometry in nasal provocation testing. *Ear Nose Throat J* 1997;76:747-50.
 1553. Demoly P, Campbell A, Lebel B, Bousquet J. Experimental models in rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1999;3:72-6.
 1554. Baroody FM, Wagenmann M, Naclerio RM. Comparison of the secretory response of the nasal mucosa to methacholine and histamine. *J Appl Physiol* 1993;74:2661-71.
 1555. Eggleston PA, Ansari AA, Ziemann B, Adkinson N, Jr., Corn M. Occupational challenge studies with laboratory workers allergic to rats. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:63-72.
 1556. Hytonen M, Leino T, Vala E, Kanerva L, Tupasela O, Malmberg H. Nasal provocation test in the diagnostics of hairdressers' occupational rhinitis. *Acta Otolaryngol Suppl*

- Stockh 1997;529:133-6.
1557. Hytonen M, Sala E. Nasal provocation test in the diagnostics of occupational allergic rhinitis. *Rhinology* 1996;34:86-90.
 1558. Eggleston PA, Ansari AA, Adkinson N, Jr., Wood RA. Environmental challenge studies in laboratory animal allergy. Effect of different airborne allergen concentrations. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:640-6.
 1559. McDonald JR, Mathison DA, Stevenson DD. Aspirin intolerance in asthma. Detection by oral challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1972;50:198-207.
 1560. Dahlen B, Melillo G. Inhalation challenge in ASA-induced asthma. *Respir Med* 1998;92:378-84.
 1561. Carnimeo N, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Valerio G, Picca V. Functional assessment of airways bronchoconstriction with nebulized acetyl salicylic acid. *Allergol Immunopathol* 1981;9:1-8.
 1562. Phillips GD, Foord R, Holgate ST. Inhaled lysine-aspirin as a bronchoprovocation procedure in aspirin-sensitive asthma: its repeatability, absence of a late-phase reaction, and the role of histamine. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:232-41.
 1563. Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:581-6.
 1564. Nickelsen JA, Georgitis JW, Reisman RE. Lack of correlation between titers of serum allergen-specific IgE and symptoms in untreated patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:43-8.
 1565. Sibbald B, Barnes G, Durham SR. Skin prick testing in general practice: a pilot study. *J Adv Nurs* 1997;26:537-42.
 1566. Yunginger J. Food antigens. In: Metcalfe D, Sampson H, Simon R, editors. *Food allergy. Adverse reactions to foods and food additives*. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1991. p. 36-51.
 1567. Dannaeus A, Inganas M. A follow-up study of children with food allergy. Clinical course in relation to serum IgE- and IgG-antibody levels to milk, egg and fish. *Clin Allergy* 1981;11:533-9.
 1568. Bock SA. The natural history of food sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:173-7.
 1569. Bock SA. A critical evaluation of clinical trials in adverse reactions to foods in children. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:165-74.
 1570. Sampson HA, Albergo R. Comparison of results of skin tests, RAST, and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:26-33.
 1571. Okuda M, Ohtsuka H, Sakaguchi K, Tomiyama S, Ohnishi M, Usami A, et al. Diagnostic standards for occupational nasal allergy. *Rhinology* 1982;20:13-9.
 1572. Rasanen L, Kuusisto P, Penttila M, Nieminen M, Savolainen J, Lehto M. Comparison of immunologic tests in the diagnosis of occupational asthma and rhinitis. *Allergy* 1994;49:342-7.
 1573. Leipzig JR, Martin DS, Eisenbeis JF, Slavin RG. Computed tomographic study of the paranasal sinuses in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1130-1.
 1574. Lloyd GA, Lund VJ, Scadding GK. CT of the paranasal sinuses and functional endoscopic surgery: a critical analysis of 100 symptomatic patients. *J Laryngol Otol* 1991;105:181-5.
 1575. Mafee MF, Chow JM, Meyers R. Functional endoscopic sinus surgery: anatomy, CT screening, indications, and complications. *Ajr Am J Roentgenol* 1993;160:735-44.
 1576. Shapiro MD, Som PM. MRI of the paranasal sinuses and nasal cavity. *Radiol Clin North Am* 1989;27:447-75.
 1577. Andersen I, Camner P, Jensen PL, Philipson K, Proctor DF. A comparison of nasal and tracheobronchial clearance. *Arch Environ Health* 1974;29:290-3.
 1578. Rutland J, Griffin W, Cole PJ. An in vitro model for studying the effects of pharmacological agents on human ciliary beat frequency: effects of lignocaine. *Br J Clin Pharmacol* 1982;13:679-83.
 1579. Amore JE, Ollman BG. Practical test kits for quantitatively evaluating the sense of smell. *Rhinology* 1983;21:49-54.
 1580. O'Connor GT, Weiss ST. Clinical and symptom measures. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:S29-30.
 1581. Sly PD, Landau LI, Weymouth R. Home recording of peak expiratory flow rates and perception of asthma. *Am J Dis Child* 1985;139:479-82.
 1582. Bijl-Hofland ID, Cloosterman SG, Folgering HT, Akkermans RP, van Schayck CP. Relation of the perception of airway obstruction to the severity of asthma. *Thorax* 1999;54:15-9.
 1583. Pride NB. The assessment of airflow obstruction. Role of measurements of airways resistance and of tests of forced expiration. *Br J Dis Chest* 1971;65:135-69.
 1584. Enright PL, Lebowitz MD, Cockcroft DW. Physiologic measures: pulmonary function tests. Asthma outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:S19-20.
 1585. Wright B, McKerrow C. Maximum forced expiratory flow rate as a measure of ventilatory capacity. *bmj* 1959;2:1041-7.
 1586. Chai H, Purcell K, Brady K, Falliers CJ. Therapeutic and investigational evaluation of asthmatic children. *J Allergy* 1968;41:23-36.
 1587. Kelly CA, Gibson GJ. Relation between FEV1 and peak expiratory flow in patients with chronic airflow obstruction. *Thorax* 1988;43:335-6.
 1588. Vaughan TR, Weber RW, Tipton WR, Nelson HS. Comparison of PEFR and FEV1 in patients with varying degrees of airway obstruction. Effect of modest altitude. *Chest* 1989;95:558-62.
 1589. Gautrin D, D'Aquino LC, Gagnon G, Malo JL, Cartier A. Comparison between peak expiratory flow rates (PEFR) and FEV1 in the monitoring of asthmatic subjects at an outpatient clinic. *Chest* 1994;106:1419-26.
 1590. Sawyer G, Miles J, Lewis S, Fitzharris P, Pearce N, Beasley R. Classification of asthma severity: should the international guidelines be changed? *Clin Exp Allergy* 1998;28:1565-70.
 1591. Reversibility of airflow obstruction: FEV1 vs peak flow. *Lancet* 1992;340:85-6.
 1592. Shim C. Response to bronchodilators. *Clin Chest Med* 1989;10:155-64.
 1593. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1202-18.
 1594. Turner-Warwick M. Some clinical problems in patients with airways obstruction. *Chest* 1982;82(1 Suppl):3S-7S.
 1595. Chanez P, Vignola AM, O'Shaughnessy T, Enander I, Li D, Jeffery PK, et al. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1529-34.
 1596. Quackenboss JJ, Lebowitz MD, Krzyzanowski M. The normal range of diurnal changes in peak expiratory flow rates. Relationship to symptoms and respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:323-30.
 1597. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Expert Panel Report 2. NIH Publication N°97-4051, April 1997 1997.
 1598. Ryan G, Latimer KM, Dolovich J, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to histamine: relationship to diurnal variation of peak flow rate, improvement after bronchodilator, and airway calibre. *Thorax* 1982;37:423-9.
 1599. Neukirch F, Liard R, Segala C, Korobaeff M, Henry C, Cooreman J. Peak expiratory flow variability and bronchial responsiveness to methacholine. An epidemiologic study in 117 workers. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:71-5.
 1600. Lebowitz MD, Krzyzanowski M, Quackenboss JJ, O'Rourke MK. Diurnal variation of PEF and its use in epidemiological studies. *Eur Respir J Suppl* 1997;24:49S-56S.
 1601. Toogood JH, Andreou P, Baskerville J. A methodological assessment of diurnal variability of peak flow as a basis for comparing different inhaled steroid formulations. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:555-62.
 1602. Reddel H, Jenkins C, Woolcock A. Diurnal variability--time to change asthma guidelines? *Bmj* 1999;319:45-7.
 1603. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:53-83.
 1604. Cockcroft D, Killian D, Mellon J, Hargreave F. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical severity. *Clin Allergy* 1977;7:235-43.
 1605. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.

1606. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993;186:23-31.
1607. Langley GB, Sheppard H. The visual analogue scale: its use in pain measurement. *Rheumatol Int* 1985;5:145-8.
1608. Cherkin DC, Deyo RA, Battie M, Street J, Barlow W. A comparison of physical therapy, chiropractic manipulation, and provision of an educational booklet for the treatment of patients with low back pain. *N Engl J Med* 1998;339:1021-9.
1609. Horst M, Hejjaoui A, Horst V, Michel FB, Bousquet J. Double-blind, placebo-controlled rush immunotherapy with a standardized *Alternaria* extract. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:460-72.
1610. Yamagiwa M. Acoustic evaluation of the efficacy of medical therapy for allergic nasal obstruction. *Eur Arch Otorhinolaryngol Suppl* 1997;1:S82-4.
1611. Morris S, Eccles R, Martez SJ, Riker DK, Witek TJ. An evaluation of nasal response following different treatment regimes of oxymetazoline with reference to rebound congestion. *Am J Rhinol* 1997;11:109-15.
1612. Simola M, Malmberg H. Sensation of nasal airflow compared with nasal airway resistance in patients with rhinitis. *Clin Otolaryngol* 1997;22:260-2.
1613. Blom HM, Van Rijswijk JB, Garrelds IM, Mulder PG, Timmermans T, Gerth van Wijk R. Intranasal capsaicin is efficacious in non-allergic, non-infectious perennial rhinitis. A placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 1997;27:796-801.
1614. Sipilä J, Suonpää J, Silvoniemä P, Laippala P. Correlations between subjective sensation of nasal patency and rhinomanometry in both unilateral and total nasal assessment. *Orl J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1995;57:260-3.
1615. Linder A. Symptom scores as measures of the severity of rhinitis. *Clin Allergy* 1988;18:29-37.
1616. Watson WT, Roberts JR, Becker AB, Gendreau-Reid LF, Simons FE. Nasal patency in children with allergic rhinitis: correlation of objective and subjective assessments. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:237-40.
1617. Colloff MJ, Ayres J, Carswell F, Howarth PH, Merrett TG, Mitchell EB, et al. The control of allergens of dust mites and domestic pets: a position paper. *Clin Exp Allergy* 1992;2:1-28.
1618. Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:763-9.
1619. Charpin D, Birnbaum J, Haddi E, Genard G, Lanteaume A, Toumi M, et al. Altitude and allergy to house-dust mites. A paradigm of the influence of environmental exposure on allergic sensitization. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:983-6.
1620. Peroni DG, Boner AL, Vallone G, Antolini I, Warner JO. Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen-induced bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1442-6.
1621. Gotzsche PC, Hammarquist C, Burr M. House dust mite control measures in the management of asthma: meta-analysis. *Bmj* 1998;317:1105-10; discussion 10.
1622. Strachan DP. House dust mite allergen avoidance in asthma. Benefits unproved but not yet excluded. *Bmj* 1998;317:1096-7.
1623. Platts-Mills TA, Chapman MD, Wheatly LM. Control of house dust mite in managing asthma. Conclusions of meta-analysis are wrong. *Bmj* 1999;318:870-1.
1624. Frederick JM, Warner JO, Jessop WJ, Enander I, Warner JA. Effect of a bed covering system in children with asthma and house dust mite hypersensitivity. *Eur Respir J* 1997;10:361-6.
1625. Ehnert B, Lau-Schadendorf S, Weber A, Buettner P, Schou C, Wahn U. Reducing domestic exposure to dust mite allergen reduces bronchial hyperreactivity in sensitive children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:135-8.
1626. McDonald LG, Tovey E. The role of water temperature and laundry procedures in reducing house dust mite populations and allergen content of bedding. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:599-608.
1627. Bischoff ER, Fischer A, Liebenberg B, Knies FM. Mite control with low temperature washing. I. Elimination of living mites on carpet pieces. *Clin Exp Allergy* 1996;26:945-52.
1628. Custovic A, Green R, Smith A, Chapman MD, Woodcock A. New mattresses: how fast do they become a significant source of exposure to house dust mite allergens? *Clin Exp Allergy* 1996;26:1243-5.
1629. Brunekreef B. On carpets, construction and covers. *Clin Exp Allergy* 1999;29:433-5.
1630. Colloff MJ, Taylor C, Merrett TG. The use of domestic steam cleaning for the control of house dust mites. *Clin Exp Allergy* 1995;25:1061-6.
1631. Woodfolk JA, Hayden ML, Miller JD, Rose G, Chapman MD, Platts-Mills TA. Chemical treatment of carpets to reduce allergen: a detailed study of the effects of tannic acid on indoor allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:19-26.
1632. Warner JA, Marchant JL, Warner JO. Allergen avoidance in the homes of atopic asthmatic children: the effect of Allersearch DMS. *Clin Exp Allergy* 1993;23:279-86.
1633. Hegarty JM, Rouhbakhsh S, Warner JA, Warner JO. A comparison of the effect of conventional and filter vacuum cleaners on airborne house dust mite allergen. *Respir Med* 1995;89:279-84.
1634. Roberts JW, Clifford WS, Glass G, Hummer PG. Reducing dust, lead, dust mites, bacteria, and fungi in carpets by vacuuming. *Arch Environ Toxicol* 1999;36:477-84.
1635. Kalra S, Owen SJ, Hepworth J, Woodcock A. Airborne house dust mite antigen after vacuum cleaning. *Lancet* 1990;336:449.
1636. Wickman M, Emenius G, Egmar AC, Axelsson G, Pershagen G. Reduced mite allergen levels in dwellings with mechanical exhaust and supply ventilation. *Clin Exp Allergy* 1994;24:109-14.
1637. Niven R, Fletcher AM, Pickering AC, Custovic A, Sivour JB, Preece AR, et al. Attempting to control mite allergens with mechanical ventilation and dehumidification in British houses. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:756-62.
1638. Fletcher AM, Pickering CA, Custovic A, Simpson J, Kennaugh J, Woodcock A. Reduction in humidity as a method of controlling mites and mite allergens: the use of mechanical ventilation in British domestic dwellings. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1051-6.
1639. Warner J, Frederick J, Bryant T, et al. Mechanical ventilation and high efficiency vacuum cleaning: A combined strategy of mite and mite allergen reduction in the control of mite sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000 ; 105 : 75-82.
1640. Brown HM, Merrett TG. Effectiveness of an acaricide in management of house dust mite allergy. *Ann Allergy* 1991;67:25-31.
1641. Knies FM, Young E, Van Praag MC, Vos H, Kort HS, Koers WJ, et al. Clinical evaluation of a double-blind dust-mite avoidance trial with mite-allergic rhinitic patients. *Clin Exp Allergy* 1991;21:39-47.
1642. Knies FM, Wolfs BJ, Vos H, Ducheine BO, van Schayk-Bakker MJ, de Lange PJ, et al. Mechanisms and patient compliance of dust-mite avoidance regimens in dwellings of mite-allergic rhinitic patients. *Clin Exp Allergy* 1992;22:681-9.
1643. Moons J, Choi S. Environmental controls in reducing house dust mites and nasal symptoms in patients with allergic rhinitis. *Yonsei Med J* 1999;40:238-43.
1644. Woodcock A, Custovic A. Role of the indoor environment in determining the severity of asthma. *Thorax* 1998;53:S47-51.
1645. Enberg RN, Shamie SM, McCullough J, Ownby DR. Ubiquitous presence of cat allergen in cat-free buildings: probable dispersal from human clothing. *Ann Allergy* 1993;70:471-4.
1646. de-Blay F, Chapman MD, Platts-Mills TA. Airborne cat allergen (Fel d I). Environmental control with the cat in situ. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1334-9.
1647. Klucka CV, Ownby DR, Green J, Zoratti E. Cat shedding of Fel d I is not reduced by washings, Allerpet-C spray, or acepromazine. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1164-71.
1648. Wood RA, Johnson EF, Van-Natta ML, Chen PH, Eggleston PA. A placebo-controlled trial of a HEPA air cleaner in the treatment of cat allergy. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:115-20.
1649. Eggleston PA, Wood RA, Rand C, Nixon WJ, Chen PH, Lukk P. Removal of cockroach allergen from inner-city homes. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:842-6.
1650. Gergen PJ, Mortimer KM, Eggleston PA, Rosenstreich D, Mitchell H, Ownby D, et al. Results of the National Cooperative Inner-City Asthma Study (NCICAS) environmental intervention to reduce cockroach allergen exposure in inner-city homes. *J Allergy Clin Immunol*

- 1999;103:501-6.
1651. Baur X, Chen Z, Allmers H. Can a threshold limit value for natural rubber latex airborne allergens be defined? *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:24-7.
1652. Leynadier F, Tran Xuan T, Dry J. Allergenicity suppression in natural latex surgical gloves. *Allergy* 1991;46:619-25.
1653. Baur X, Rennert J, Chen Z. Latex allergen elimination in natural latex sap and latex gloves by treatment with alkaline potassium hydroxide solution. *Allergy* 1997;52:306-11.
1654. Mahler V, Fischer S, Fuchs T, Ghannadan M, Valent P, Fartasch M, et al. Prevention of latex allergy by selection of low-allergen gloves. *Clin Exp Allergy* 2000;30:509-20.
1655. Vandenplas O, Delwiche JP, Depelchin S, Sibille Y, Vande Weyer R, Delaunois L. Latex gloves with a lower protein content reduce bronchial reactions in subjects with occupational asthma caused by latex. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:887-91.
1656. Tarlo SM, Sussman G, Contala A, Swanson MC. Control of airborne latex by use of powder-free latex gloves. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:985-9.
1657. Hunt LW, Boone-Orke JL, Fransway AF, Fremstad CE, Jones RT, Swanson MC, et al. A medical-center-wide, multidisciplinary approach to the problem of natural rubber latex allergy. *J Occup Environ Med* 1996;38:765-70.
1658. Jackson EM, Arnette JA, Martin ML, Tahir WM, Frost-Arner L, Edlich RF. A global inventory of hospitals using powder-free gloves: a search for principled medical leadership. *J Emerg Med* 2000;18:241-6.
1659. Hermes CB, Spackman GK, Dodge WW, Salazar A. Effect of powder-free latex examination glove use on airborne powder levels in a dental school clinic. *J Dent Educ* 1999;63:814-20.
1660. Pastorello E, Ortolani C, Luraghi MT, Pravettoni V, Sillano V, Froidi M, et al. Evaluation of allergic etiology in perennial rhinitis. *Ann Allergy* 1985;55:854-6.
1661. Bousquet J, Chané P, Michel F. The respiratory tract and food hypersensitivity. In: Metcalfe D, Sampson H, Simon R, editors. *Food allergy. Adverse reactions to foods and food additives*. Second Edition. Cambridge (MA): Blackwell Science; 1996. p. 235-44.
1662. Hallen H, Graf P. Benzalkonium chloride in nasal decongestive sprays has a long-lasting adverse effect on the nasal mucosa of healthy volunteers. *Clin Exp Allergy* 1995;25:401-5.
1663. McMahon C, Darby Y, Ryan R, Scadding G. Immediate and short-term effects of benzalkonium chloride on the human nasal mucosa in vivo. *Clin Otolaryngol* 1997;22:318-22.
1664. Graf P. Adverse effects of benzalkonium chloride on the nasal mucosa: allergic rhinitis and rhinitis medicamentosa. *Clin Ther* 1999;21:1749-55.
1665. Staub A, Bovet D. Actions de la thymoethyl-diethylamine (929F) et des éthers phénoliques sur le choc anaphylactique du cobaye. *CR Soc Biol* 1937;128:818-25.
1666. Halpern B. Les antihistaminiques de synthèse: essai de chimiothérapie des états allergiques. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1942;68:339-45.
1667. Bovet D, Horelois R, Walthert F. Propriétés antihistaminiques de la N-p-méthoxybenzyl-N-diméthylaminoéthyl alpha aminopyridine. *CR Soc Biol* 1944;138:99-108.
1668. Lowe E, MacMillan R, Katser M. The antihistamine properties of Benadryl, beta-dimethyl-aminoethyl benzhydryl ether hydrochloride. *J Pharmacol Exp Ther* 1946;86:229.
1669. Yonkman F, Chess D, Mathieson D, Hansen N. Pharmacodynamic studies of a new antihistamine agent, N'-pyridyl-N'-benzyl-N-dimethylethylene diamine HCl, pyribenzamine HCl. I. Effects on salivation, nictitating membrane, lachrymation, pupil and blood pressure. *J Pharmacol Exp Ther* 1946;87:256.
1670. Shelton D, Eiser N. Histamine receptors in the human nose. *Clin Otolaryngol* 1994;19:45-9.
1671. Hill SJ, Ganellin CR, Timmerman H, Schwartz JC, Shankley NP, Young JM, et al. International Union of Pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors. *Pharmacol Rev* 1997;49:253-78.
1672. Holmberg K, Pipkorn U, Bake B, Blychert LO. Effects of topical treatment with H1 and H2 antagonists on clinical symptoms and nasal vascular reactions in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 1989;44:281-7.
1673. Wang D, Clement P, Smitz J. Effect of H1 and H2 antagonists on nasal symptoms and mediator release in atopic patients after nasal allergen challenge during the pollen season. *Acta Otolaryngol Stockh* 1996;116:91-6.
1674. Yamashita M, Fukui H, Sugama K, Horio Y, Ito S, Mizuguchi H, et al. Expression cloning of a cDNA encoding the bovine histamine H1 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:11515-9.
1675. Timmerman H. Cloning of the H1 histamine receptor. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13:6-7.
1676. Campoli-Richards DM, Buckley MM, Fitton A. Cetirizine. A review of its pharmacological properties and clinical potential in allergic rhinitis, pollen-induced asthma, and chronic urticaria. *Drugs* 1990;40:762-81.
1677. Markham A, Wagstaff AJ. Fexofenadine. *Drugs* 1998;55:269-74.
1678. Wiseman LR, Faulds D. Ebastine. a review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the treatment of allergic disorders. *Drugs* 1996;51:260-77.
1679. Leynadier F, Bousquet J, Murrieta M, Attali P. Efficacy and safety of mizolastine in seasonal allergic rhinitis. The Rhinase Study Group. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:163-8.
1680. Janssens MM. Astemizole. A nonsedating antihistamine with fast and sustained activity. *Clin Rev Allergy* 1993;11:35-63.
1681. Sorkin EM, Heel RC. Terfenadine. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1985;29:34-56.
1682. Smit MJ, Hoffmann M, Timmerman H, Leurs R. Molecular properties and signalling pathways of the histamine H1 receptor. *Clin Exp Allergy* 1999;3:19-28.
1683. Leurs R, Smit MJ, Meeder R, Ter Laak AM, Timmerman H. Lysine200 located in the fifth transmembrane domain of the histamine H1 receptor interacts with histamine but not with all H1 agonists. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;214:110-7.
1684. Moguevsky N, Varsalona F, Guillaume JP, Noyer M, Gillard M, Daliers J, et al. Pharmacological and functional characterisation of the wild-type and site-directed mutants of the human H1 histamine receptor stably expressed in CHO cells. *J Recept Signal Transduct Res* 1995;15:91-102.
1685. ter Laak AM, Timmerman H, Leurs R, Nederkoorn PH, Smit MJ, Donne-Op den Kelder GM. Modelling and mutation studies on the histamine H1-receptor agonist binding site reveal different binding modes for H1-agonists: Asp116 (TM3) has a constitutive role in receptor stimulation. *J Comput Aided Mol Des* 1995;9:319-30.
1686. Wieland K, Laak AM, Smit MJ, Kuhne R, Timmerman H, Leurs R. Mutational analysis of the antagonist-binding site of the histamine H(1) receptor. *J Biol Chem* 1999;274:29994-30000.
1687. Simons FE, McMillan JL, Simons KJ. A double-blind, single-dose, crossover comparison of cetirizine, terfenadine, loratadine, astemizole, and chlorpheniramine versus placebo: suppressive effects on histamine-induced wheals and flares during 24 hours in normal subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:540-7.
1688. Grant JA, Danielson L, Rihoux JP, DeVos C. A double-blind, single-dose, crossover comparison of cetirizine, ebastine, epinastine, fexofenadine, terfenadine, and loratadine versus placebo: suppression of histamine-induced wheal and flare response for 24 h in . *Allergy* 1999;54:700-7.
1689. Bruttman G, Pedrali P. Loratadine (SCH29851) 40 mg once daily versus terfenadine 60 mg twice daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Int Med Res* 1987;15:63-70.
1690. Bruttman G, Charpin D, Germouty J, Horak F, Kunkel G, Wittmann G. Evaluation of the efficacy and safety of loratadine in perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:411-6.
1691. Skassa-Brociek W, Bousquet J, Montes F, Verdier M, Schwab D, Lherminier M, et al. Double-blind placebo-controlled study of loratadine, mequitazine, and placebo in the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:725-30.
1692. Horak F, Bruttman G, Pedrali P, Weeke B, Frolund L, Wolff HH, et al. A multicentric study of loratadine, terfenadine and placebo in patients with seasonal allergic rhinitis. *Arzneimittelforschung* 1988;38:124-8.
1693. Oei HD. Double-blind comparison of loratadine (SCH 29851), astemizole, and placebo in hay fever with special regard to

- onset of action. *Ann Allergy* 1988;61:436-9.
1694. Belaich S, Bruttman G, DeGreef H, Lachapelle JM, Paul E, Pedrali P, et al. Comparative effects of loratadine and terfenadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy* 1990;64:191-4.
 1695. Monroe EW. Relative efficacy and safety of loratadine, hydroxyzine, and placebo in chronic idiopathic urticaria and atopic dermatitis. *Clin Ther* 1992;14:17-21.
 1696. Boggs PB, Ellis CN, Grossman J, Washburne WF, Gupta AK, Ball R, et al. Double-blind, placebo-controlled study of terfenadine and hydroxyzine in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy* 1989;63:616-20.
 1697. Breneman D, Bronsky EA, Bruce S, Kalivas JT, Klein GL, Roth HL, et al. Cetirizine and astemizole therapy for chronic idiopathic urticaria: a double-blind, placebo-controlled, comparative trial. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:192-8.
 1698. Persi L, Demoly P, Harris A, Tisserand B, Michel F, Bousquet J. Comparison between nasal provocation tests and skin tests in patients treated by loratadine and cetirizine. *J Allergy Clin Immunol* 1997;(abstract).
 1699. Bousquet J, Czarlewski W, Cougnard J, Danzig M, Michel FB. Changes in skin-test reactivity do not correlate with clinical efficacy of H1-blockers in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1998;53:579-85.
 1700. Pipkorn U, Granerus G, Proud D, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Lichtenstein LM, et al. The effect of a histamine synthesis inhibitor on the immediate nasal allergic reaction. *Allergy* 1987;42:496-501.
 1701. Bousquet J, Campbell A, Michel F. Antiallergic activities of antihistamines. In: Church M, Rihoux J, editors. *Therapeutic index of antihistamines*. Lewinston, NY: Hogrefe & Huber Publishers; 1992. p. 57-95.
 1702. Campbell A, Michel FB, Bremard-Oury C, Crampette L, Bousquet J. Overview of allergic mechanisms. Ebastine has more than an antihistamine effect. *Drugs* 1996;1:15-9.
 1703. Crampette L, Mainprice B, Bloom M, Bousquet J, Campbell AM. Inhibition of mediator and cytokine release from dispersed nasal polyp cells by terfenadine. *Allergy* 1996;51:346-9.
 1704. Abdelaziz M, Devalia J, Khair O, Bayram H, Prior A, Davies R. Effect of fexofenadine on eosinophil-induced changes in epithelial permeability and cytokine release from nasal epithelial cells of patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:410-20.
 1705. Paolieri F, Battifora M, Riccio AM, Bertolini C, Cutolo M, Bloom M, et al. Terfenadine and fexofenadine reduce in vitro ICAM-1 expression on human continuous cell lines. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:601-7.
 1706. Raptopoulou-Gigi M, Itonidis G, Orphanou-Koumerkeridou H, Preponis C, Sidiropoulos J, Lazaridis T, et al. The effect of loratadine on activated cells of the nasal mucosa in patients with allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1993;3:192-7.
 1707. Temple DM, McCluskey M. Loratadine, an antihistamine, blocks antigen-and ionophore-induced leukotriene release from human lung in vitro. *Prostaglandins* 1988;35:549-54.
 1708. Campbell AM, Chanez P, Marty-Ane C, Albat B, Bloom M, Michel FB, et al. Modulation of eicosanoid and histamine release from human dispersed lung cells by terfenadine. *Allergy* 1993;48:125-9.
 1709. Faraj BA, Jackson RT. Effect of astemizole on antigen-mediated histamine release from the blood of patients with allergic rhinitis. *Allergy* 1992;47:630-4.
 1710. Miadonna A, Milazzo N, Lorini M, Marchesi E, Tedeschi A. Antiallergic activity of loratadine: inhibition of leukotriene C4 release from human leucocytes. *Clin Exp Allergy* 1995;25:364-70.
 1711. Genovese A, Patella V, De-Crescenzo G, De-Paulis A, Spadaro G, Marone G. Loratadine and desethoxycarbonyl-loratadine inhibit the immunological release of mediators from human Fc epsilon RI+ cells. *Clin Exp Allergy* 1997;27:559-67.
 1712. Foreman J, Rihoux J. The antiallergic activity of H1 histamine receptor antagonists in relation to their action on cell calcium. In: Church M, Rihoux J, editors. *Therapeutic index of antihistamines*. Lewinston, NY: Hogrefe & Huber Publishers; 1992. p. 32-46.
 1713. Bousquet J, Lebel B, Chanal I, Morel A, Michel FB. Antiallergic activity of H1-receptor antagonists assessed by nasal challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:881-7.
 1714. Andersson M, Nolte H, Baumgarten C, Pipkorn U. Suppressive effect of loratadine on allergen-induced histamine release in the nose. *Allergy* 1991;46:540-6.
 1715. Naclerio RM, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Freidhoff L, Proud D. Terfenadine, an H1 antihistamine, inhibits histamine release in vivo in the human. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:167-71.
 1716. Togias AG, Proud D, Kagey-Sobotka A, Freidhoff L, Lichtenstein LM, Naclerio RM. In vivo and in vitro effects of antihistamines on mast cell mediator release: a potentially important property in the treatment of allergic disease. *Ann Allergy* 1989;63:465-9.
 1717. Jacobi HH, Skov PS, Poulsen LK, Malling HJ, Mygind N. Histamine and tryptase in nasal lavage fluid after allergen challenge: effect of 1 week of pretreatment with intranasal azelastine or systemic cetirizine. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:768-72.
 1718. Shin MH, Baroody F, Proud D, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Naclerio RM. The effect of azelastine on the early allergic response. *Clin Exp Allergy* 1992;22:289-95.
 1719. Majchel AM, Proud D, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Naclerio RM. Ketotifen reduces sneezing but not histamine release following nasal challenge with antigen. *Clin Exp Allergy* 1990;20:701-5.
 1720. Michel L, De-Vos C, Rihoux JP, Burtin C, Benveniste J, Dubertret L. Inhibitory effect of oral cetirizine on in vivo antigen-induced histamine and PAF-acether release and eosinophil recruitment in human skin. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:101-9.
 1721. Fadel R, Herpin-Richard N, Rihoux JP, Henocq E. Inhibitory effect of cetirizine 2HCl on eosinophil migration in vivo. *Clin Allergy* 1987;17:373-9.
 1722. Charlesworth EN, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Lichtenstein LM. Effect of cetirizine on mast cell-mediator release and cellular traffic during the cutaneous late-phase reaction. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:905-12.
 1723. Taborda-Barata L, Jacobson M, Walker S, Njuki F, Ying S, Randev P, et al. Effect of cetirizine and prednisolone on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen-induced late cutaneous responses. *Clin Exp Allergy* 1996;26:68-78.
 1724. Zweiman B, Atkins PC, Moskovitz A, von Allmen C, Ciliberti M, Grossman S. Cellular inflammatory responses during immediate, developing, and established late-phase allergic cutaneous reactions: effects of cetirizine. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:341-7.
 1725. Bentley AM, Walker S, Hanotte F, De-Vos C, Durham SR. A comparison of the effects of oral cetirizine and inhaled beclomethasone on early and late asthmatic responses to allergen and the associated increase in airways hyperresponsiveness. *Clin Exp Allergy* 1996;26:909-17.
 1726. Ciprandi G, Buscaglia S, Pronzato C, Pesce G, Ricca V, Villaggio B, et al. New targets for antiallergic agents. In: Langer S, Church M, Vargaftig B, Nicosia S, editors. *New targets for antiallergic agents*. Basel: Karger; 1993. p. 115-27.
 1727. Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Passalacqua G, Rihoux JP, Bagnasco M, et al. Cetirizine reduces inflammatory cell recruitment and ICAM-1 (or CD54) expression on conjunctival epithelium in both early- and late-phase reactions after allergen-specific challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:612-21.
 1728. Ciprandi G, Buscaglia S, Pronzato C, Benvenuti C, Cavalli E, Bruzzone F, et al. Oxatomide reduces inflammatory events induced by allergen-specific conjunctival challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:446-52.
 1729. Ciprandi G, Buscaglia S, Catrullo A, Pesce G, Fiorino N, Montagna P, et al. Azelastine eye drops reduce and prevent allergic conjunctival reaction and exert anti-allergic activity. *Clin Exp Allergy* 1997;27:182-91.
 1730. Ciprandi G, Pronzato C, Ricca V, Varese P, Del-Giacco GS, Canonica GW. Terfenadine exerts antiallergic activity reducing ICAM-1 expression on nasal epithelial cells in patients with pollen allergy. *Clin Exp Allergy* 1995;25:871-8.
 1731. Ciprandi G, Pronzato C, Passalacqua G, Ricca V, Bagnasco M, Grogen J, et al. Topical azelastine reduces eosinophil activation and intercellular adhesion molecule-1 expression on nasal epithelial cells: an antiallergic activity. *J Allergy Clin Immunol*

- 1996;98:1088-96.
1732. Ciprandi G, Catrullo A, Cerqueti P, Tosca M, Fiorino N, Canonica GW. Loratadine reduces the expression of ICAM-1. *Allergy* 1998;53:545-6.
1733. Fasce L, Ciprandi G, Pronzato C, Cozzani S, Tosca MA, Grimaldi I, et al. Cetirizine reduces ICAM-1 on epithelial cells during nasal minimal persistent inflammation in asymptomatic children with mite-allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;109:272-6.
1734. Ciprandi G, Passalacqua G, Canonica GW. Effects of H1 antihistamines on adhesion molecules: a possible rationale for long-term treatment. *Clin Exp Allergy* 1999;3:49-53.
1735. Simons FE. The antiallergic effects of antihistamines (H1-receptor antagonists). *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:705-15.
1736. Carlsen KH, Kramer J, Fagertun HE, Larsen S. Loratadine and terfenadine in perennial allergic rhinitis. Treatment of nonresponders to the one drug with the other drug. *Allergy* 1993;48:431-6.
1737. Simons FE, Simons KJ. The pharmacology and use of H1-receptor-antagonist drugs. *N Engl J Med* 1994;330:1663-70.
1738. Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998;317:1624-9.
1739. Ciprandi G, Passalacqua G, Mincarini M, Ricca V, Canonica GW. Continuous versus on demand treatment with cetirizine for allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:507-11.
1740. Ciprandi G, Ricca V, Tosca M, Landi M, Passalacqua G, Canonica GW. Continuous antihistamine treatment controls allergic inflammation and reduces respiratory morbidity in children with mite allergy. *Allergy* 1999;54:358-65.
1741. ETAC®-study-group. Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial: First results of ETAC®. *Ped Allergy Immunol* 1998;9:116-24.
1742. Guengerich FP. Role of cytochrome P450 enzymes in drug-drug interactions. *Adv Pharmacol* 1997;43:7-35.
1743. Thummel KE, Wilkinson GR. In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP3A. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:389-430.
1744. Renwick AG. The metabolism of antihistamines and drug interactions: the role of cytochrome P450 enzymes. *Clin Exp Allergy* 1999;3:116-24.
1745. Timmerman H. Histamine receptors in the central nervous system. *Pharm Weekbl Sci* 1989;11:146-50.
1746. Simons FE, Fraser TG, Reggin JD, Simons KJ. Individual differences in central nervous system response to antihistamines (H1-receptor antagonists). *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:507-14.
1747. Simons FE, Fraser TG, Reggin JD, Roberts JR, Simons KJ. Adverse central nervous system effects of older antihistamines in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1996;7:22-7.
1748. Timmerman H. Factors involved in the incidence of central nervous system effects of H1-blockers. In: Church M, Rihoux J, editors. *Therapeutic index of antihistamines*. Lewiston, NY: Hogrefe & Hubers Publishers; 1992. p. 19-31.
1749. Goldberg MJ, Spector R, Chiang CK. Transport of diphenhydramine in the central nervous system. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;240:717-22.
1750. Timmerman H. Why are non-sedating antihistamines non-sedating? *Clin Exp Allergy* 1999;3:13-8.
1751. Schwartz JC, Barbin G, Duchemin AM, Garbarg M, Palacios JM, Quach TT, et al. Histamine receptors in the brain: characterization by binding studies and biochemical effects. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1980;21:169-82.
1752. Janssens MM, Howarth PH. The antihistamines of the nineties. *Clin Rev Allergy* 1993;11:111-53.
1753. Ahn HS, Barnett A. Selective displacement of [3H]mepyramine from peripheral vs. central nervous system receptors by loratadine, a non-sedating antihistamine. *Eur J Pharmacol* 1986;127:153-5.
1754. Gengo FM, Manning C. A review of the effects of antihistamines on mental processes related to automobile driving. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:1034-9.
1755. Passalacqua G, Bousquet J, Church M, et-al. Adverse effects of H1-antihistamines. *Allergy* 1996;51 :666-75.
1756. Passalacqua G, Scordamaglia A, Ruffoni S, Parodi MN, Canonica GW. Sedation from H1 antagonists: evaluation methods and experimental results. *Allergol Immunopathol Madr* 1993;21:79-83.
1757. O'Hanlon JF, Ramaekers JG. Antihistamine effects on actual driving performance in a standard test: a summary of Dutch experience, 1989-94. *Allergy* 1995;50:234-42.
1758. Hindmarch I, Shamsi Z. Antihistamines: models to assess sedative properties, assessment of sedation, safety and other side-effects. *Clin Exp Allergy* 1999;3:133-42.
1759. Hindmarch I, Shamsi Z, Stanley N, Fairweather DB. A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of fexofenadine, loratadine and promethazine on cognitive and psychomotor function. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:200-6.
1760. Simons FE. Non-cardiac adverse effects of antihistamines (H1-receptor antagonists). *Clin Exp Allergy* 1999;3:125-32.
1761. Burns M, Moskowitz H. Effects of diphenhydramine and alcohol on skills performance. *Eur J Clin Pharmacol* 1980;17:259-66.
1762. Bateman DN, Chapman PH, Rawlins MD. Lack of effect of astemizole on ethanol dynamics or kinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;25:567-8.
1763. Bhatti JZ, Hindmarch I. The effects of terfenadine with and without alcohol on an aspect of car driving performance. *Clin Exp Allergy* 1989;19:609-11.
1764. Doms M, Vanhulle G, Baelde Y, Coulie P, Dupont P, Rihoux JP. Lack of potentiation by cetirizine of alcohol-induced psychomotor disturbances. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;34:619-23.
1765. Simons FE, Fraser TG, Maher J, Pillay N, Simons KJ. Central nervous system effects of H1-receptor antagonists in the elderly. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:157-60.
1766. Woosley RL, Chen Y, Freiman JP, Gillis RA. Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. *Jama* 1993;269:1532-6.
1767. Barbey JT, Anderson M, Ciprandi G, Frew AJ, Morad M, Priori SG, et al. Cardiovascular safety of second-generation antihistamines. *Am J Rhinol* 1999;13:235-43.
1768. Woosley RL, Sale M. QT interval: a measure of drug action. *Am J Cardiol* 1993;72:36B-43B.
1769. Biglin KE, Faraon MS, Constance TD, Lieh-Lai M. Drug-induced torsades de pointes: a possible interaction of terfenadine and erythromycin. *Ann Pharmacother* 1994;28:282.
1770. Craft TM. Torsade de pointes after astemizole overdose. *Br Med J Clin Res Ed* 1986;292:660.
1771. Feroze H, Suri R, Silverman DI. Torsades de pointes from terfenadine and sotalol given in combination. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:1519-21.
1772. Fournier P, Pacouret G, Charbonnier B. [A new cause of torsades de pointes: combination of terfenadine and troleandomycin]. *Ann Cardiol Angeiol Paris* 1993;42:249-52.
1773. Goss JE, Ramo BW, Blake K. Torsades de pointes associated with astemizole (Hismanal) therapy. *Arch Intern Med* 1993;153:2705.
1774. Hasan RA, Zureikat GY, Nolan BM. Torsade de pointes associated with Astemizole overdose treated with magnesium sulfate. *Pediatr Emerg Care* 1993;9:23-5.
1775. Herings RM, Stricker BH, Leufkens HG, Bakker A, Sturmans F, Urquhart J. Public health problems and the rapid estimation of the size of the population at risk. Torsades de pointes and the use of terfenadine and astemizole in The Netherlands. *Pharm World Sci* 1993;15:212-8.
1776. Hey JA, del-Prado M, Kreutner W, Egan RW. Cardiotoxic and drug interaction profile of the second generation antihistamines ebastine and terfenadine in an experimental animal model of torsade de pointes. *Arzneimittelforschung* 1996;46:159-63.
1777. Hsieh MH, Chen SA, Chiang CE, Tai CT, Lee SH, Wen ZC, et al. Drug-induced torsades de pointes in one patient with congenital long QT syndrome. *Int J Cardiol* 1996;54:85-8.
1778. Katyal VK, Jagdish, Choudhary D, Choudhary-JD-[corrected-to-Choudhary D. Occurrence of torsade de pointes with use of astemizole [published erratum appears in Indian Heart J 1994 Nov-Dec;46:358]. *Indian Heart J* 1994;46:181-2.
1779. Kelloway JS, Pongowski MA, Schoenwetter WF. Additional causes of torsades de pointes. *Mayo Clin Proc* 1995;70:197.
1780. Koh KK, Rim MS, Yoon J, Kim SS. Torsade de pointes induced by terfenadine in a patient with long QT syndrome. *J Electrocardiol* 1994;27:343-6.

1781. Kulkarni SM, Agarwal HK, Shaikh AA. Torsade de pointes complicating treatment with astemizol. *Indian Heart J* 1994;46:179-80.
1782. MacConnell TJ, Stanners AJ. Torsades de pointes complicating treatment with terfenadine. *Bmj* 1991;302:1469.
1783. Mathews DR, McNutt B, Okerholm R, Flicker M, McBride G. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. *Jama* 1991;266:2375-6.
1784. Matsis PP, Easthope RN. Torsades de pointes ventricular tachycardia associated with terfenadine and paracetamol self medication. *N Z Med J* 1994;107:402-3.
1785. McLeod AA, Thorogood S, Barnett S. Torsades de pointes complicating treatment with terodiline. *Bmj* 1991;302:1469.
1786. Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES, Lloyd BK, Troy J, Cantilena L, Jr. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. *Jama* 1990;264:2788-90.
1787. Ng PW, Chan WK, Chan TY. Torsade de pointes during the concomitant use of terfenadine and cimetidine. *Aust N Z J Med* 1996;26:120-1.
1788. Paris DG, Parente TF, Bruschetta HR, Guzman E, Niarchos AP. Torsades de pointes induced by erythromycin and terfenadine. *Am J Emerg Med* 1994;12:636-8.
1789. Pohjola-Sintonen S, Viitasalo M, Toivonen L, Neuvonen P. Itraconazole prevents terfenadine metabolism and increases risk of torsades de pointes ventricular tachycardia. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45:191-3.
1790. Rao KA, Adlakha A, Verma-Ansil B, Meloy TD, Stanton MS. Torsades de pointes ventricular tachycardia associated with overdose of astemizole. *Mayo Clin Proc* 1994;69:589-93.
1791. Roden DM. Torsade de pointes. *Clin Cardiol* 1993;16:683-6.
1792. Sakemi H, VanNatta B. Torsade de pointes induced by astemizole in a patient with prolongation of the QT interval. *Am Heart J* 1993;125:1436-8.
1793. Saviuc P, Danel V, Dixmerias F. Prolonged QT interval and torsade de pointes following astemizole overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993;31:121-5.
1794. Simons FE, Kesselman MS, Giddins NG, Pelech AN, Simons KJ. Astemizole-induced torsade de pointes. *Lancet* 1988;2:624.
1795. Snook J, Boothman-Burrell D, Watkins J, Colin-Jones D. Torsade de pointes ventricular tachycardia associated with astemizole overdose. *Br J Clin Pract* 1988;42:257-9.
1796. Stratmann HG, Kennedy HL. Torsades de pointes associated with drugs and toxins: recognition and management. *Am Heart J* 1987;113:1470-82.
1797. Tran HT. Torsades de pointes induced by nonantiarrhythmic drugs [published erratum appears in *Conn Med* 1994 Aug;58:494]. *Conn Med* 1994;58:291-5.
1798. Tsai WC, Tsai LM, Chen JH. Combined use of astemizole and ketoconazole resulting in torsade de pointes. *J Formos Med Assoc* 1997;96:144-6.
1799. Vorperian VR, Zhou Z, Mohammad S, Hoon TJ, Studenik C, January CT. Torsade de pointes with an antihistamine metabolite: potassium channel blockade with desmethylastemizole. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1556-61.
1800. Warin RP. Torsades de pointes complicating treatment with terfenadine. *Bmj* 1991;303:58.
1801. Wiley JF, Henretig FM. Torsade de pointes. *Pediatr Emerg Care* 1993;9:326-7.
1802. Zimmermann M, Duruz H, Guinand O, Broccard O, Levy P, Lacatis D, et al. Torsades de Pointes after treatment with terfenadine and ketoconazole. *Eur Heart J* 1992;13:1002-3.
1803. Yap YG, Camm AJ. Arrhythmogenic mechanisms of non-sedating antihistamines. *Clin Exp Allergy* 1999;29 Suppl 3:174-81.
1804. Berul CI, Morad M. Regulation of potassium channels by non-sedating antihistamines. *Circulation* 1995;91:2220-5.
1805. Roy M, Dumaine R, Brown AM. HERG, a primary human ventricular target of the non-sedating antihistamine terfenadine. *Circulation* 1996;94:817-23.
1806. Tagliatela M, Castaldo P, Pannaccione A, Giorgio G, Genovese A, Marone G, et al. Cardiac ion channels and antihistamines: possible mechanisms of cardiotoxicity. *Clin Exp Allergy* 1999;3:182-9.
1807. Lindquist M, Edwards IR. Risks of non-sedating antihistamines. *Lancet* 1997;349:1322.
1808. Himmel MH, Honig PK, Worobec AS. Dangers of non-sedating antihistamines. *Lancet* 1997;350:69-70.
1809. Brannan MD, Reidenberg P, Radwanski E, Shneyer L, Lin CC, Cayen MN, et al. Loratadine administered concomitantly with erythromycin: pharmacokinetic and electrocardiographic evaluations. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58:269-78.
1810. Hey JA, del-Prado M, Sherwood J, Kreutner W, Egan RW. Comparative analysis of the cardiotoxicity proclivities of second generation antihistamines in an experimental model predictive of adverse clinical ECG effects. *Arzneimittelforschung* 1996;46:153-8.
1811. Hey JA, del-Prado M, Sherwood J, Kreutner W, Egan RW. The guinea pig model for assessing cardiotoxic proclivities of second generation antihistamines. *Arzneimittelforschung* 1996;46:834-7.
1812. Moss AJ, Chaikin P, Garcia JD, Gillen M, Roberts DJ, Morganroth J. A review of the cardiac systemic side-effects of antihistamines: ebastine. *Clin Exp Allergy* 1999;3:200-5.
1813. Roberts DJ, Gispert J. The non-cardiac systemic side-effects of antihistamines: ebastine. *Clin Exp Allergy* 1999;3:151-5.
1814. Carmeliet E. Effects of cetirizine on the delayed K⁺ currents in cardiac cells: comparison with terfenadine. *Br J Pharmacol* 1998;124:663-8.
1815. Pratt CM, Mason J, Russell T, Reynolds R, Ahlbrandt R. Cardiovascular safety of fexofenadine HCl. *Am J Cardiol* 1999;83:1451-4.
1816. Bernstein DI, Schoenwetter WF, Nathan RA, Storms W, Ahlbrandt R, Mason J. Efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride for treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:443-8.
1817. Chaufour S, Le Coz F, Denolle T, Dubruc C, Cimarosti I, Deschamps C, et al. Lack of effect of mizolastine on the safety and pharmacokinetics of digoxin administered orally in repeated doses to healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998;36:286-91.
1818. Chaufour S, Caplain H, Lilienthal N, L'heritier C, Deschamps C, Dubruc C, et al. Study of cardiac repolarization in healthy volunteers performed with mizolastine, a new H1-receptor antagonist. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:515-20.
1819. Brandes LJ, Warrington RC, Arron RJ, Bogdanovic RP, Fang W, Queen GM, et al. Enhanced cancer growth in mice administered daily human-equivalent doses of some H1-antihistamines: predictive in vitro correlates. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:770-5.
1820. Weed D. Between science and technology: the case of antihistamines and cancer. *J Nat Cancer Inst* 1994;86.
1821. FDA reviews antihistamine mouse study. *FDA Talk paper*, May 17 1994 1994.
1822. Vlastos D, Stephanou G. Effects of cetirizine dihydrochloride on human lymphocytes in vitro: micronucleus induction. Evaluation of clastogenic and aneugenic potential using CREST and FISH assays. *Arch Dermatol Res* 1998;290:312-8.
1823. Weiss SR, McFarland BH, Burkhart GA, Ho PT. Cancer recurrences and secondary primary cancers after use of antihistamines or antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:594-9.
1824. Kubo N, Shirakawa O, Kuno T, Tanaka C. Antimuscarinic effects of antihistamines: quantitative evaluation by receptor-binding assay. *Jpn J Pharmacol* 1987;43:277-82.
1825. Simons FE, Reggin JD, Roberts JR, Simons KJ. Benefit/risk ratio of the antihistamines (H1-receptor antagonists) terfenadine and chlorpheniramine in children. *J Pediatr* 1994;124:979-83.
1826. Simons FE. H1-receptor antagonists. Comparative tolerability and safety. *Drug Saf* 1994;10:350-80.
1827. Mattila MJ, Paakkari I. Variations among non-sedating antihistamines: are there real differences? *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:85-93.
1828. Van-Nueten JM, Xhonneux R, Janssen PA. Preliminary data on antiserotonin effects of oxatomide, a novel anti-allergic compound. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1978;232:217-20.
1829. Campbell M, Bateman DN. Pharmacokinetic optimisation of antiemetic therapy. *Clin Pharmacokinet* 1992;23:147-60.
1830. Simons FE, Watson WT, Simons KJ. Lack of subsensitivity to terfenadine during long-term terfenadine treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:1068-75.
1831. Bousquet J, Chanal I, Skassa-Brociek W, Lemonier C, Michel FB. Lack of subsensitivity to loratadine during long-term dosing during 12 weeks. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:248-53.

1832. Brogden RN, McTavish D. Acrivastine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in allergic rhinitis, urticaria and related disorders [published erratum appears in *Drugs* 1991 Oct;42:639]. *Drugs* 1991;41:927-40.
1833. Bojkowski CJ, Gibbs TG, Hellstern KH, Major EW, Mullinger B. Acrivastine in allergic rhinitis: a review of clinical experience. *J Int Med Res* 1989;17:54B-68B.
1834. Gibbs TG, McDonnell KA, Stokes T, Graham AA. Acrivastine in two doses compared with placebo in a multicentre, parallel group study for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Br J Clin Pract* 1989;43:11-4.
1835. Gibbs TG, Irander K, Salo OP. Acrivastine in seasonal allergic rhinitis: two randomized crossover studies to evaluate efficacy and safety. *J Int Med Res* 1988;16:413-9.
1836. Juhlin L, Gibson JR, Harvey SG, Huson LW. Acrivastine versus clemastine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. A double-blind, placebo-controlled study. *Int J Dermatol* 1987;26:653-4.
1837. Ramaekers JG, O'Hanlon JF. Acrivastine, terfenadine and diphenhydramine effects on driving performance as a function of dose and time after dosing. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;47:261-6.
1838. Simons F. The therapeutic index of newer H1-receptor antagonists. *Clin Exp Allergy* 1994;24:707-23.
1839. Cohen AF, Hamilton MJ, Peck AW. The effects of acrivastine (BW825C), diphenhydramine and terfenadine in combination with alcohol on human CNS performance. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;32:279-88.
1840. Van-Wauwe J, Awouters F, Neimegeers CJ, Janssens F, Van-Nueten JM, Janssen PA. In vivo pharmacology of astemizole, a new type of H1-antihistaminic compound. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1981;251:39-51.
1841. Laduron PM, Janssen PF, Gommeren W, Leysen JE. In vitro and in vivo binding characteristics of a new long-acting histamine H1 antagonist, astemizole. *Mol Pharmacol* 1982;21:294-300.
1842. Awouters FH, Niemegeers CJ, Janssen PA. Pharmacology of the specific histamine H1-antagonist astemizole. *Arzneimittelforschung* 1983;33:381-8.
1843. Wilson JD, Hillas JL. Astemizole: a new long-acting antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Clin Allergy* 1983;13:131-40.
1844. Howarth PH, Emanuel MB, Holgate ST. Astemizole, a potent histamine H1-receptor antagonist: effect in allergic rhinoconjunctivitis, on antigen and histamine induced skin weal responses and relationship to serum levels. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18:1-8.
1845. Wihl JA, Petersen BN, Petersen LN, Gundersen G, Bresson K, Mygind N. Effect of the non-sedative H1-receptor antagonist astemizole in perennial allergic and nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:720-7.
1846. Knight A. Astemizole—a new, non-sedating antihistamine for hayfever. *J Otolaryngol* 1985;14:85-8.
1847. Tanay A, Neuman I. Astemizole in perennial allergic rhinitis with seasonal exacerbations: a placebo-controlled double-blind study. *Ann Allergy* 1989;63:493-4.
1848. Franke W, Messinger D. Double-blind multicenter controlled clinical study comparing the efficacy of picumast dihydrochloride versus astemizole and placebo in patients with seasonal allergic rhinitis. *Arzneimittelforschung* 1989;39:1360-3.
1849. Aaronson DW. Comparative efficacy of H1 antihistamines. *Ann Allergy* 1991;67:541-7.
1850. Vanden-Bussche G, Emanuel MB, Rombaut N. Clinical profile of astemizole. A survey of 50 double-blind trials. *Ann Allergy* 1987;58:184-8.
1851. Krstenansky PM, Cluxton R, Jr. Astemizole: a long-acting, non-sedating antihistamine. *Drug Intell Clin Pharm* 1987;21:947-53.
1852. Richards DM, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Astemizole. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1984;28:38-61.
1853. Broadhurst P, Nathan AW. Cardiac arrest in a young woman with the long QT syndrome and concomitant astemizole ingestion. *Br Heart J* 1993;70:469-70.
1854. Corey JP. Advances in the pharmacotherapy of allergic rhinitis: second-generation H1-receptor antagonists. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;109:584-92.
1855. Wiley Jd, Gelber ML, Henretig FM, Wiley CC, Sandhu S, Loisel J. Cardiotoxic effects of astemizole overdose in children. *J Pediatr* 1992;120:799-802.
1856. Tobin JR, Doyle TP, Ackerman AD, Brenner JI. Astemizole-induced cardiac conduction disturbances in a child. *Jama* 1991;266:2737-40.
1857. Hoppu K, Tikanoja T, Tapanainen P, Remes M, Saarenpaa-Heikkila O, Kouvalainen K. Accidental astemizole overdose in young children. *Lancet* 1991;338:538-40.
1858. Salata JJ, Jurkiewicz NK, Wallace AA, Stupienski Rr, Guinosso P, Jr., Lynch J, Jr. Cardiac electrophysiological actions of the histamine H1-receptor antagonists astemizole and terfenadine compared with chlorpheniramine and pyrilamine. *Circ Res* 1995;76:110-9.
1859. Genovese A, Spadaro G. Highlights in cardiovascular effects of histamine and H1-receptor antagonists. *Allergy* 1997;52(34 Suppl):67-78.
1860. Morganroth J, Brown AM, Critz S, Crumb WJ, Kunze DL, Lacerda AE, et al. Variability of the QTc interval: impact on defining drug effect and low-frequency cardiac event. *Am J Cardiol* 1993;72:26B-31B.
1861. Lang DG, Wang CM, Wenger TL. Terfenadine alters action potentials in isolated canine Purkinje fibers more than acrivastine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22:438-42.
1862. Honig PK, Woosley RL, Zamani K, Conner DP, Cantilena L, Jr. Changes in the pharmacokinetics and electrocardiographic pharmacodynamics of terfenadine with concomitant administration of erythromycin. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:231-8.
1863. Achterrath-Tuckermann U, Simmet T, Luck W, Szelenyi I, Peskar BA. Inhibition of cysteinyl-leukotriene production by azelastine and its biological significance. *Agents Actions* 1988;24:217-23.
1864. Little MM, Wood DR, Casale TB. Azelastine inhibits stimulated histamine release from human lung tissue in vitro but does not alter cyclic nucleotide content. *Agents Actions* 1989;28:16-21.
1865. Casale TB. The interaction of azelastine with human lung histamine H1, beta, and muscarinic receptor-binding sites. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:771-6.
1866. Busse W, Randlev B, Sedgwick J. The effect of azelastine on neutrophil and eosinophil generation of superoxide. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:400-5.
1867. McTavish D, Sorkin EM. Azelastine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs* 1989;38:778-800.
1868. Fields DA, Pillar J, Diamantis W, Perhach J, Jr., Sofia RD, Chand N. Inhibition by azelastine of nonallergic histamine release from rat peritoneal mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:400-3.
1869. Chand N, Pillar J, Diamantis W, Sofia RD. Inhibition of IgE-mediated allergic histamine release from rat peritoneal mast cells by azelastine and selected antiallergic drugs. *Agents Actions* 1985;16:318-22.
1870. Chand N, Pillar J, Diamantis W, Sofia RD. Inhibition of allergic histamine release by azelastine and selected antiallergic drugs from rabbit leukocytes. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1985;77:451-5.
1871. Weiler JM, Donnelly A, Campbell BH, Connell JT, Diamond L, Hamilton LH, et al. Multicenter, double-blind, multiple-dose, parallel-groups efficacy and safety trial of azelastine, chlorpheniramine, and placebo in the treatment of spring allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:801-11.
1872. Meltzer EO, Storms WW, Pierson WE, Cummins LH, Orgel HA, Perhach JL, et al. Efficacy of azelastine in perennial allergic rhinitis: clinical and rhinomanometric evaluation. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:447-55.
1873. Gould CA, Ollier S, Aurich R, Davies RJ. A study of the clinical efficacy of azelastine in patients with extrinsic asthma, and its effect on airway responsiveness. *Br J Clin Pharmacol* 1988;26:515-25.
1874. Ulbrich E, Nowak H. Long-term multicentric study with azelastine in patients with intrinsic asthma. *Arzneimittelforschung* 1990;40:1225-30.
1875. Tinkelman DG, Bucholtz GA, Kemp JP, Koepke JW, Repsher LH, Spector SL, et al. Evaluation of the safety and efficacy of

- multiple doses of azelastine to adult patients with bronchial asthma over time. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:569-74.
1876. Busse WW, Middleton E, Storms W, Dockhorn RJ, Chu TJ, Grossman J, et al. Corticosteroid-sparing effect of azelastine in the management of bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:122-7.
 1877. An evaluation of the efficacy and safety of azelastine in patients with chronic asthma. Azelastine-Asthma Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1218-24.
 1878. Rafferty P, Holgate ST. The inhibitory effect of azelastine hydrochloride on histamine- and allergen-induced bronchoconstriction in atopic asthma. *Clin Exp Allergy* 1989;19:315-20.
 1879. Rafferty P, Ng WH, Phillips G, Clough J, Church MK, Aurich R, et al. The inhibitory actions of azelastine hydrochloride on the early and late bronchoconstrictor responses to inhaled allergen in atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:649-57.
 1880. Balzano G, Gallo C, Masi C, Cocco G, Ferranti P, Melillo E, et al. Effect of azelastine on the seasonal increase in non-specific bronchial responsiveness to methacholine in pollen allergic patients. A randomized, double-blind placebo-controlled, crossover study. *Clin Exp Allergy* 1992;22:371-7.
 1881. Van-Neste D, Rihoux JP. Dynamics of the skin blood flow response to histamine. Comparison of the effects of cetirizine and loratadine on the skin response to a histamine dry prick test monitored with laser-Doppler flowmetry. *Dermatology* 1993;186:281-3.
 1882. Van-Neste D, Coussemont C, Ghys L, Rihoux JP. Agonist-antagonist interactions in the skin: comparison of effects of loratadine and cetirizine on skin vascular responses to prick tests with histamine and substance P. *J Dermatol Sci* 1992;4:172-9.
 1883. Rihoux JP, Ghys L, Coulie P. Compared peripheral H1 inhibiting effects of cetirizine 2 HCl and loratadine. *Ann Allergy* 1990;65:139-42.
 1884. Kontou-Fili K, Paleologos G, Herakleous M. Suppression of histamine-induced skin reactions by loratadine and cetirizine diHCl. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:617-9.
 1885. Braunstein G, Malaquin F, Fajac I, Melac M, Frossard N. Inhibition of histamine-induced nasal obstruction by cetirizine in allergic rhinitis. *Br J Clin Pharmacol* 1992;33:445-8.
 1886. Frossard N, Lacroque J, Melac M, Benabdesselam O, Braun JJ, Glasser N, et al. Onset of action in the nasal antihistaminic effect of cetirizine and loratadine in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 1997;52:205-9.
 1887. Persi L, Demoly P, Harris AG, Tisserand B, Michel FB, Bousquet J. Comparison between nasal provocation tests and skin tests in patients treated with loratadine and cetirizine. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:591-4.
 1888. Wood-Baker R, Holgate ST. The comparative actions and adverse effect profile of single doses of H1-receptor antihistamines in the airways and skin of subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:1005-14.
 1889. Falliers CJ, Brandon ML, Buchman E, Connell JT, Dockhorn R, Leese PT, et al. Double-blind comparison of cetirizine and placebo in the treatment of seasonal rhinitis. *Ann Allergy* 1991;66:257-62.
 1890. Wasserman SI, Broide DH, Marquardt DL. Cetirizine therapy for seasonal allergic rhinitis: alternative dosage schedules. *Clin Ther* 1991;13:707-13.
 1891. Mansmann H, Jr., Altman RA, Berman BA, Buchman E, Dockhorn RJ, Leese PT, et al. Efficacy and safety of cetirizine therapy in perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1992;68:348-53.
 1892. Lockey RF, Widlitz MD, Mitchell DQ, Lumry W, Dockhorn R, Woehler T, et al. Comparative study of cetirizine and terfenadine versus placebo in the symptomatic management of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:448-54.
 1893. Pearlman DS, Lumry WR, Winder JA, Noonan MJ. Once-daily cetirizine effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis in children aged 6 to 11 years: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Pediatr Phila* 1997;36:209-15.
 1894. Howarth PH, Stern MA, Roi L, Reynolds R, Bousquet J. 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;104:927-33.
 1895. Bruttman G, Arendt C, Berheim J. Double-blind, placebo-controlled comparison of cetirizine 2HCl and terfenadine in atopic perennial rhinitis. *Acta Ther* 1989;15:99-109.
 1896. Baelde Y, Dupont P. Cetirizine in children with chronic allergic rhinitis. A multicentre double-blind study of two doses of cetirizine and placebo. *Drug Invest* 1992;4:466-72.
 1897. Jobst S, van-den-Wijngaert W, Schubert A, van-de-Venne H. Assessment of the efficacy and safety of three dose levels of cetirizine given once daily in children with perennial allergic rhinitis. *Allergy* 1994;49:598-604.
 1898. Aaronson DW. Evaluation of cetirizine in patients with allergic rhinitis and perennial asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:440-6.
 1899. Bousquet J, Duchateau J, Pignat JC, Fayol C, Mariz S, et al. Improvement of quality of life by treatment with cetirizine in patients with perennial allergic rhinitis as determined by a French version of the SF-36 questionnaire. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:309-16.
 1900. Schoeneich M, Pecoud AR. Effect of cetirizine in a conjunctival provocation test with allergens. *Clin Exp Allergy* 1990;20:171-4.
 1901. Panayotopoulos SM, Panayotopoulou ES. Efficacy of cetirizine in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy* 1990;65:146-8.
 1902. Allegra L, Paupe J, Wieseman HG, Baelde Y. Cetirizine for seasonal allergic rhinitis in children aged 2-6 years. A double-blind comparison with placebo. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4:157-61.
 1903. Masi M, Candiani R, van-de-Venne H. A placebo-controlled trial of cetirizine in seasonal allergic rhino-conjunctivitis in children aged 6 to 12 years. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4(4 Suppl):47-52.
 1904. Grant JA, Nicodemus CF, Findlay SR, Glovsky MM, Grossman J, Kaiser H, et al. Cetirizine in patients with seasonal rhinitis and concomitant asthma: prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:923-32.
 1905. Rafferty P. Antihistamines in the treatment of clinical asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:647-50.
 1906. Bruttman G, Pedrali P, Arendt C, Rihoux JP. Protective effect of cetirizine in patients suffering from pollen asthma. *Ann Allergy* 1990;64:224-8.
 1907. Rafferty P, Ghosh SK, de-Vos C, Patel KR. Effect of oral and inhaled cetirizine in allergen induced bronchoconstriction. *Clin Exp Allergy* 1993;23:528-31.
 1908. Brik A, Tashkin DP, Gong H, Jr., Dauphinee B, Lee E. Effect of cetirizine, a new histamine H1 antagonist, on airway dynamics and responsiveness to inhaled histamine in mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:51-6.
 1909. Spector SL, Nicodemus CF, Corren J, Schanker HM, Rachelefsky GS, Katz RM, et al. Comparison of the bronchodilatory effects of cetirizine, albuterol, and both together versus placebo in patients with mild-to-moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:174-81.
 1910. Ghosh SK, De-Vos C, McIlroy I, Patel KR. Effect of cetirizine on exercise induced asthma. *Thorax* 1991;46:242-4.
 1911. Finnerty JP, Holgate ST, Rihoux JP. The effect of 2 weeks treatment with cetirizine on bronchial reactivity to methacholine in asthma. *Br J Clin Pharmacol* 1990;29:79-84.
 1912. Tashkin DP, Brik A, Gong H, Jr. Cetirizine inhibition of histamine-induced bronchospasm. *Ann Allergy* 1987;59:49-52.
 1913. Adelsberg BR. Sedation and performance issues in the treatment of allergic conditions. *Arch Intern Med* 1997;157:494-500.
 1914. Levander S, Stahle-Backdahl M, Hagermark O. Peripheral antihistamine and central sedative effects of single and continuous oral doses of cetirizine and hydroxyzine. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;41:435-9.
 1915. Gengo FM, Gabos C, Mechtler L. Quantitative effects of cetirizine and diphenhydramine on mental performance measured using an automobile driving simulator. *Ann Allergy* 1990;64:520-6.
 1916. Patat A, Stubbs D, Dunmore C, Ulliac N, Sexton B, Zieleniuk I, et al. Lack of interaction between two antihistamines, mizolastine and cetirizine, and ethanol in psychomotor and driving performance in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*

- 1995;48:143-50.
1917. Ramaekers JG, Uiterwijk MM, O'Hanlon JF. Effects of loratadine and cetirizine on actual driving and psychometric test performance, and EEG during driving. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;42:363-9.
 1918. Nicholson AN, Turner C. Central effects of the H1-antihistamine, cetirizine. *Aviat Space Environ Med* 1998;69:166-71.
 1919. Donnelly F, Burtin B. Central effects of the H1-antihistamine, cetirizine. *Aviat Space Environ Med* 1999;70:89.
 1920. Spencer CM, Faulds D, Peters DH. Cetirizine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in selected allergic disorders. *Drugs* 1993;46:1055-80.
 1921. Seidel WF, Cohen S, Bliwise NG, Dement WC. Cetirizine effects on objective measures of daytime sleepiness and performance. *Ann Allergy* 1987;59:58-62.
 1922. Gengo FM, Gabos C. Antihistamines, drowsiness, and psychomotor impairment: central nervous system effect of cetirizine. *Ann Allergy* 1987;59:53-7.
 1923. Pechadre JC, Vernay D, Trolese JF, Bloom M, Dupont P, Rihoux JP. Comparison of the central and peripheral effects of cetirizine and terfenadine. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;35:255-9.
 1924. Walsh JK, Muehlbach MJ, Schweitzer PK. Simulated assembly line performance following ingestion of cetirizine or hydroxyzine. *Ann Allergy* 1992;69:195-200.
 1925. Volkerts ER, van-Laar M. Specific review of the psychometric effects of cetirizine. *Allergy* 1995;50(24 Suppl):55-60.
 1926. Simons FE, Fraser TG, Reggin JD, Simons KJ. Comparison of the central nervous system effects produced by six H1-receptor antagonists. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1092-7.
 1927. Simons FE. Prospective, long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:433-40.
 1928. Roberts DJ. A preclinical overview of ebastine. Studies on the pharmacological properties of a novel histamine H1 receptor antagonist. *Drugs* 1996;1:8-14.
 1929. Pelaez A. Clinical efficacy of ebastine in the treatment and prevention of seasonal allergic rhinitis. *Drugs* 1996;1:35-8.
 1930. Simons FE, Watson WT, Simons KJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ebastine in children. *J Pediatr* 1993;122:641-6.
 1931. Aparicio S, Granel C, Randazzo L, Valencia M, Olive-Perez A. Studies of non-sedative antihistamines. II. Assessment of its antihistaminic potency. *Allergol Immunopathol Madr* 1992;20:207-10.
 1932. de-la-Cuadra J, Teruel M, Teixido P, Roma J. Assessment of the wheal size and skin blood flow of the erythema induced by histamine and its modification with cetirizine and ebastine: a crossover, double-blind study. *Dermatology* 1994;188:131-4.
 1933. de-Molina M, Cadahia A, Cano L, Sanz A. Efficacy and tolerability of ebastine at two dose levels in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Drug Invest* 1989;1:40-6.
 1934. Anker SI, Warrington SJ. A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of ebastine against hayfever in general practice patients. *J Intern Med* 1989;226:453-8.
 1935. Storms WW. Clinical studies of the efficacy and tolerability of ebastine 10 or 20 mg once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis in the US. *Drugs* 1996;1:20-5.
 1936. Picado-Valles C, Cadahia-Garcia A, Cistero-Bahima A, Cano-Cantudo L, Sanz-Amaro A, Zayas-Sanza JM. Ebastine in perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1991;67:615-8.
 1937. Bousquet J, Gaudano EM, Palma Carlos AG, Staudinger H. A 12-week, placebo-controlled study of the efficacy and safety of ebastine, 10 and 20 mg once daily, in the treatment of perennial allergic rhinitis. Multicentre Study Group. *Allergy* 1999;54:562-8.
 1938. Cohen B, Gehanno P. Comparison of the efficacy of ebastine 10mg and 20mg once daily with that of cetirizine 10mg once daily in adults with seasonal allergic rhinitis. A multicentre double-blind study. *Drugs* 1996;1:26-9.
 1939. Bousquet J. Antihistamines in severe/chronic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1998;6:49-53.
 1940. Brookhuis KA, De-Vries G, De-Waard D. Acute and subchronic effects of the H1-histamine receptor antagonist ebastine in 10, 20 and 30 mg dose, and triprolidine 10 mg on car driving performance. *Br J Clin Pharmacol* 1993;36:67-70.
 1941. Mattila MJ, Kuitunen T, Pletan Y. Lack of pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of the antihistamine ebastine with ethanol in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:179-84.
 1942. Hopes H, Meuret GH, Ungeth W, Leopold G, Wiemann H. Placebo controlled comparison of acute effects of ebastine and clemastine on performance and EEG. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;42:55-9.
 1943. Vincent J, Sumner DJ, Reid JL. Ebastine: the effect of a new antihistamine on psychomotor performance and autonomic responses in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1988;26:503-8.
 1944. Llenas J, Bou J, Massingham R. Preclinical safety studies with ebastine. II. Pharmacologic effects on the cardiovascular system. *Drugs Today* 1992;28 (Suppl B):29-34.
 1945. Valenzuela C, Delpon E, Franqueza L, Gay P, Vicente J, Tamargo J. Comparative effects of non-sedating histamine H1 receptor antagonists, ebastine and terfenadine, on human Kv1.5 channels. *Eur J Pharmacol* 1997;326:257-63.
 1946. Huang MY, Argenti D, Wilson J, Garcia J, Heald D. Pharmacokinetics and Electrocardiographic Effect of Ebastine in Young Versus Elderly Healthy Subjects. *Am J Ther* 1998;5:153-8.
 1947. Harada S, Takahashi Y, Nakagawa H. Transdermal administration of emedastine. *Biol Pharm Bull* 1993;16:884-8.
 1948. Saito T, Hagihara A, Igarashi N, Matsuda N, Yamashita A, Ito K, et al. Inhibitory effects of emedastine difumarate on histamine release. *Jpn J Pharmacol* 1993;62:137-43.
 1949. Sharif NA, Su SX, Yanni JM. Emedastine: a potent, high affinity histamine H1-receptor-selective antagonist for ocular use: receptor binding and second messenger studies. *J Ocul Pharmacol* 1994;10:653-64.
 1950. Yanni JM, Stephens DJ, Parnell DW, Spellman JM. Preclinical efficacy of emedastine, a potent, selective histamine H1 antagonist for topical ocular use. *J Ocul Pharmacol* 1994;10:665-75.
 1951. Discepolo M, Deschenes J, Abelson M. Comparison of the topical ocular antiallergic efficacy of emedastine 0.05% ophthalmic solution to ketorolac 0.5% ophthalmic solution in a clinical model of allergic conjunctivitis. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 1999;228:43-6.
 1952. Adamus WS, Oldigs-Kerber J, Lohmann HF. Antihistamine activity and central effects of WAL 801 CL in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;33:381-5.
 1953. Fugner A, Bechtel WD, Kuhn FJ, Mierau J. In vitro and in vivo studies of the non-sedating antihistamine epinastine. *Arzneimittelforschung* 1988;38:1446-53.
 1954. Kamei C, Izushi K, Adachi Y, Shimazawa M, Tasaka K. Inhibitory effect of epinastine on the type II-IV allergic reactions in mice, rats and guinea pigs. *Arzneimittelforschung* 1991;41:1150-3.
 1955. Kamei C, Akagi M, Mio M, Kitazumi K, Izushi K, Masaki S, et al. Antiallergic effect of epinastine (WAL 801 CL) on immediate hypersensitivity reactions: (I). Elucidation of the mechanism for histamine release inhibition. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1992;14:191-205.
 1956. Kamei C, Mio M, Kitazumi K, Tsujimoto S, Yoshida T, Adachi Y, et al. Antiallergic effect of epinastine (WAL 801 CL) on immediate hypersensitivity reactions: (II). Antagonistic effect of epinastine on chemical mediators, mainly antihistaminic and anti-PAF effects. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1992;14:207-18.
 1957. Misawa M, Kanai Y. Effect of the new antiallergic drug epinastine on chemical mediator induced bronchoconstrictions in guinea pigs. *Arzneimittelforschung* 1991;41:1145-9.
 1958. Misawa M, Kanai Y, Chiba Y. Effects of the new antiallergic drug epinastine and ketotifen on repeated antigen challenge-induced airway hyperresponsiveness in rats. *Arzneimittelforschung* 1991;41:1277-80.
 1959. Schilling JC, Adamus WS, Kuthan H. Antihistaminic activity and side effect profile of epinastine and terfenadine in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990;28:493-7.
 1960. Tasaka K, Kamei C, Izushi K, Tsujimoto S, Yoshida T. Comparison of pharmacological properties of optical isomers and a racemic mixture of epinastine. *Arzneimittelforschung* 1991;41:219-23.
 1961. Tasaka K, Kamei C, Nakamura S. Inhibitory effect of

- epinastine on bronchoconstriction induced by histamine, platelet activating factor and serotonin in guinea pigs and rats. *Arzneimittelforschung* 1994;44:327-9.
1962. Walther G, Daniel H, Bechtel WD, Brandt K. New tetracyclic guanidine derivatives with H1-antihistaminic properties. *Chemistry of epinastine. Arzneimittelforschung* 1990;40:440-6.
1963. Kishimoto W, Hiroi T, Sakai K, Funae Y, Igarashi T. Metabolism of epinastine, a histamine H1 receptor antagonist, in human liver microsomes in comparison with that of terfenadine. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1997;98:273-92.
1964. Chachin M, Katayama Y, Yamada M, Horio Y, Ohmura T, Kitagawa H, et al. Epinastine, a non-sedating histamine H1 receptor antagonist, has a negligible effect on HERG channel. *Eur J Pharmacol* 1999;374:457-60.
1965. Ohmura T, Chachin M, Tarui S, Nagakura A, Igarashi T, Ikeda H, et al. Effects of terfenadine, astemizole and epinastine on electrocardiogram in conscious cynomolgus monkeys. *Eur J Pharmacol* 1999;378:169-75.
1966. Ohtani H, Hanada E, Hirota M, Sato H, Kotaki H, Sawada Y, et al. Inhibitory effects of the antihistamines epinastine, terfenadine, and ebastine on potassium currents in rat ventricular myocytes. *J Pharm Pharmacol* 1999;51:1059-63.
1967. Russell T, Stoltz M, Weir S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerance of single- and multiple-dose fexofenadine hydrochloride in healthy male volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:612-21.
1968. Simons FER, Simons KJ. Peripheral H1-blockade effect of fexofenadine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:530-2.
1969. Fexofenadine. *Med Lett Drugs Ther* 1996;38:95-6.
1970. Simons FE, Bergman JN, Watson WT, Simons KJ. The clinical pharmacology of fexofenadine in children. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1062-4.
1971. Terrien MH, Rahm F, Fellrath JM, Spertini F. Comparison of the effects of terfenadine with fexofenadine on nasal provocation tests with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1025-30.
1972. Bronsky EA, Falliers CJ, Kaiser HB, Ahlbrandt R, Mason JM. Effectiveness and safety of fexofenadine, a new non-sedating H1-receptor antagonist, in the treatment of fall allergies. *Allergy Asthma Proc* 1998;19:135-41.
1973. Casale TB, Andrade C, Qu R. Safety and efficacy of once-daily fexofenadine HCl in the treatment of autumn seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 1999;20:193-8.
1974. Meltzer EO, Casale TB, Nathan RA, Thompson AK. Once-daily fexofenadine HCl improves quality of life and reduces work and activity impairment in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:311-7.
1975. Vermeeren A, O'Hanlon JF. Fexofenadine's effects, alone and with alcohol, on actual driving and psychomotor performance. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:306-11.
1976. Pinto YM, van Gelder IC, Heeringa M, Crijns HJ. QT lengthening and life-threatening arrhythmias associated with fexofenadine. *Lancet* 1999;353:980.
1977. Giraud T. QT lengthening and arrhythmias associated with fexofenadine. *Lancet* 1999;353:2072-3.
1978. Mason J, Reynolds R, Rao N. The systemic safety of fexofenadine HCl. *Clin Exp Allergy* 1999;3:163-70; discussion 71-3.
1979. Awouters F, Niemegeers CJ, Jansen T, Megens AA, Janssen PA. Levocabastine: pharmacological profile of a highly effective inhibitor of allergic reactions. *Agents Actions* 1992;35:12-8.
1980. Roman IJ, Danzig MR. Loratadine. A review of recent findings in pharmacology, pharmacokinetics, efficacy, and safety, with a look at its use in combination with pseudoephedrine. *Clin Rev Allergy* 1993;11:89-110.
1981. Clissold SP, Sorkin EM, Goa KL. Loratadine. A preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1989;37:42-57.
1982. Dockhorn RJ, Bergner A, Connell JT, Falliers CJ, Grabiec SV, Weiler JM, et al. Safety and efficacy of loratadine (Sch-29851): a new non-sedating antihistamine in seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1987;58:407-11.
1983. Kemp J, Bahna S, Chervinsky P, Rachelefsky G, Seltzer J, Vande-Stouwe R, et al. A comparison of loratadine, a new non-sedating antihistamine, with clemastine and placebo in patients with fall seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol* 1987;3:151-4.
1984. Gutkowski A, Bedard P, Del-Carpio J, Hebert J, Prevost M, Schulz J, et al. Comparison of the efficacy and safety of loratadine, terfenadine, and placebo in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:902-7.
1985. Del-Carpio J, Kabbash L, Turenne Y, Prevost M, Hebert J, Bedard PM, et al. Efficacy and safety of loratadine (10 mg once daily), terfenadine (60 mg twice daily), and placebo in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:741-6.
1986. Frolund L, Etholm B, Irander K, Johannessen TA, Odkvist L, Ohlander B, et al. A multicentre study of loratadine, clemastine and placebo in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy* 1990;45:254-61.
1987. Dolovich J, Moote DW, Mazza JA, Clermont A, PetitClerc C, Danzig M. Efficacy of loratadine versus placebo in the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1994;73:235-9.
1988. Braun JJ, Alabert JP, Michel FB, Quiniou M, Rat C, Cougnard J, et al. Adjunct effect of loratadine in the treatment of acute sinusitis in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 1997;52:650-5.
1989. Roth T, Roehrs T, Koshorek G, Sickelsteel J, Zorick F. Sedative effects of antihistamines. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:94-8.
1990. O'Hanlon JF. Antihistamines and driving safety. *Cutis* 1988;42:10-3.
1991. van-Cauwenberge P. New data on the safety of loratadine. *Drug Invest* 1992;4:283-91.
1992. Kay GG, Berman B, Mockoviak SH, Morris CE, Reeves D, Starbuck V, et al. Initial and steady-state effects of diphenhydramine and loratadine on sedation, cognition, mood, and psychomotor performance. *Arch Intern Med* 1997;157:2350-6.
1993. Kay GG, Harris AG. Loratadine: a non-sedating antihistamine. Review of its effects on cognition, psychomotor performance, mood and sedation. *Clin Exp Allergy* 1999;3:147-50.
1994. Hansen GR. Loratadine in the high performance aerospace environment. *Aviat Space Environ Med* 1999;70:919-24.
1995. Lacerda AE, Roy ML, Lewis EW, Rampe D. Interactions of the non-sedating antihistamine loratadine with a Kv1.5-type potassium channel cloned from human heart. *Mol Pharmacol* 1997;52:314-22.
1996. Delauche-Cavallier MC, Chaufour S, Guerault E, Lacroux A, Murrieta M, Wajman A. QT interval monitoring during clinical studies with mizolastine, a new H1 antihistamine. *Clin Exp Allergy* 1999;3:206-11.
1997. Good AP, Rockwood R, Schad P. Loratadine and ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1994;74:207.
1998. Woosley R, Darrow WR. Analysis of potential adverse drug reactions—a case of mistaken identity. *Am J Cardiol* 1994;74:208-9.
1999. Gervais P, Gervais A, De Beule R, Van der Bijl W. [Comparative study of a new antihistamine, mequitazine, and placebo]. *Acta Allergol* 1975;30:286-97.
2000. Pukander JS, Karma PH, Penttila MA, Perala ME, Ylitalo P, Kataja MJ. Mequitazine and dexchlorpheniramine in perennial rhinitis. A double-blind cross-over placebo-controlled study. *Rhinology* 1990;28:249-56.
2001. Hindmarch I, Easton JC. A placebo-controlled assessment of mequitazine and astemizole in tests of psychomotor ability. *Int J Clin Pharmacol Res* 1986;6:457-64.
2002. Nicholson AN, Stone BM. The H1-antagonist mequitazine: studies on performance and visual function. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;25:563-6.
2003. Persi L, Dupin O, Arnaud B, Trinquand C, Michel FB, Bousquet J. Efficacy of mequitazine in comparison with placebo assessed by ocular challenge with allergen in allergic conjunctivitis. *Allergy* 1997;52:451-4.
2004. Ascalone V, Guinebault P, Rouchouse A. Determination of mizolastine, a new antihistaminic drug, in human plasma by liquid-liquid extraction, solid-phase extraction and column-switching techniques in combination with high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1993;619:275-84.
2005. Danjou P, Molinier P, Berlin I, Patat A, Rosenzweig P, Morselli PL. Assessment of the anticholinergic effect of the new

- antihistamine mizolastine in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34:328-31.
2006. Rosenzweig P, Thebault JJ, Caplain H, Dubruc C, Bianchetti G, Fuseau E, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of mizolastine (SL 85.0324), a new non-sedative H1 antihistamine. *Ann Allergy* 1992;69:135-9.
 2007. Benavides J, Schoemaker H, Dana C, Claustre Y, Delahaye M, Prouteau M, et al. In vivo and in vitro interaction of the novel selective histamine H1 receptor antagonist mizolastine with H1 receptors in the rodent. *Arzneimittelforschung* 1995;45:551-8.
 2008. Levrier J, Duval D, Prouteau M, Voltz C, Berry CN, Lloyd KG, et al. Anti-anaphylactic activity of the novel selective histamine H1 receptor antagonist mizolastine in the rodent. *Arzneimittelforschung* 1995;45:559-68.
 2009. Pichat P, Angel I, Arbilla S. Anti-inflammatory properties of mizolastine after oral administration on arachidonic acid-induced cutaneous reaction in the rat. *Arzneimittelforschung* 1998;48:173-8.
 2010. Bousquet J, Chanal I, Murrieta M, Stalla-Bourdillon A. Lack of subsensitivity to mizolastine over 8-week treatment. *Allergy* 1996;51:251-6.
 2011. Stern M, Blondin-Ertzbischoff P, Murrieta-Aguttes M, Hardwicke C, Emmerson EB, Judd MS. Rapid and sustained efficacy of mizolastine 10 mg once daily in seasonal allergic rhinitis. *J Int Med Res* 1998;26:292-303.
 2012. Sabbah A, Daele J, Wade AG, Ben-Soussen P, Attali P. Comparison of the efficacy, safety, and onset of action of mizolastine, cetirizine, and placebo in the management of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. MIZOCET Study Group. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:319-25.
 2013. Bellioni P, Catalano B, Cervellera G, Filiaci F, Mira E, Carraro A. Comparison of mizolastine with loratadine in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Rhinology* 1996;34:101-4.
 2014. Bachet C, Brostoff J, Scadding G. Mizolastine therapy also has an effect on nasal blockade in perennial allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 1998;53:969-75.
 2015. Kerr JS, Dunmore C, Hindmarch I. The psychomotor and cognitive effects of a new antihistamine, mizolastine, compared to terfenadine, triprolidine and placebo in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;47:331-5.
 2016. Depoortere H, Decobert M, Granger P, Francon D. Mizolastine, a novel selective histamine H1 receptor antagonist: lack of sedative potential on the EEG in the rodent. *Neuropsychobiology* 1995;32:214-21.
 2017. Vuurman EF, Uiterwijk MM, Rosenzweig P, O'Hanlon JF. Effects of mizolastine and clemastine on actual driving and psychomotor performance in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;47:253-9.
 2018. Bantz EW, Dolen WK, Nelson HS. A double-blind evaluation of skin test suppression produced by two doses of terfenadine. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:99-103.
 2019. Carr AA, Meyer DR. Synthesis of terfenadine. *Arzneimittelforschung* 1982;32:1157-9.
 2020. Melillo G, D'Amato G, Zanussi C, Ortolani C, Pastorello E, Loy M, et al. A multicentre controlled trial of terfenadine, dexchlorpheniramine, and placebo in allergic rhinitis. *Arzneimittelforschung* 1982;32:1202-3.
 2021. Kemp JP, Buckley CE, Gershwin ME, Buchman E, Cascio FL, Chretien JH, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of terfenadine in seasonal allergic rhinitis and conjunctivitis. *Ann Allergy* 1985;54:502-9.
 2022. Boerner D, Metz K, Eberhardt R, Schurmann W. A placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of picumast dihydrochloride and terfenadine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Arzneimittelforschung* 1989;39:1356-9.
 2023. Rosario NA. Comparison of terfenadine once daily with terfenadine twice daily for the treatment of perennial allergic rhinitis. *J Int Med Res* 1991;19:112-20.
 2024. Guill MF, Buckley RH, Rocha W, Jr., Kemp JP, Segal AT, Shirley LR, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of terfenadine suspension in the treatment of fall-allergic rhinitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:4-9.
 2025. Brooks CD, Karl KJ, Francom SF. Profile of ragweed hay fever symptom control with terfenadine started before or after symptoms are established. *Clin Exp Allergy* 1990;20:21-6.
 2026. Honig PK, Wortham DC, Hull R, Zamani K, Smith JE, Cantilena LR. Itraconazole affects single-dose terfenadine pharmacokinetics and cardiac repolarization pharmacodynamics. *J Clin Pharmacol* 1993;33:1201-6.
 2027. Pratt CM, Hertz RP, Ellis BE, Crowell SP, Louv W, Moye L. Risk of developing life-threatening ventricular arrhythmia associated with terfenadine in comparison with over-the-counter antihistamines, ibuprofen and clemastine. *Am J Cardiol* 1994;73:346-52.
 2028. Rampe D, Wible B, Brown AM, Dage RC. Effects of terfenadine and its metabolites on a delayed rectifier K⁺ channel cloned from human heart. *Mol Pharmacol* 1993;44:1240-5.
 2029. Crane JK, Shih HT. Syncope and cardiac arrhythmia due to an interaction between itraconazole and terfenadine. *Am J Med* 1993;95:445-6.
 2030. Perez-Sanchez J, Zaldivar HM. [The effects of benzodiazepine drugs and antihistamines in experimental postinfarct arrhythmias]. *Arch Inst Cardiol Mex* 1993;63:185-9.
 2031. Honig PK, Wortham DC, Zamani K, Mullin JC, Conner DP, Cantilena LR. The effect of fluconazole on the steady-state pharmacokinetics and electrocardiographic pharmacodynamics of terfenadine in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:630-6.
 2032. Flockhart DA. Drug interactions, cardiac toxicity, and terfenadine: from bench to clinic? *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:101-3.
 2033. Marchiando RJ, Cook MD, Jue SG. Probable terfenadine-fluoxetine-associated cardiac toxicity. *Ann Pharmacother* 1995;29:937-8.
 2034. Honig PK, Wortham DC, Lazarev A, Cantilena LR. Grapefruit juice alters the systemic bioavailability and cardiac repolarization of terfenadine in poor metabolizers of terfenadine. *J Clin Pharmacol* 1996;36:345-51.
 2035. FDA announces plan to halt marketing of terfenadine. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54:342.
 2036. Ramirez Chanona N, Campillo R, Baez Loyola C. [Treatment of allergic rhinitis with ketotifen. A double-blind vs. placebo study]. *Alergia* 1986;33:9-17.
 2037. Molina Medina C. [Double-blind comparative study of ketotifen and a placebo in allergic rhinitis]. *Alergia* 1985;32:109-15.
 2038. Grant SM, Goa KL, Fitton A, Sorkin EM. Ketotifen. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in asthma and allergic disorders [published erratum appears in *Drugs* 1991 Feb;41:192]. *Drugs* 1990;40:412-48.
 2039. Church MK, Gradidge CF. Oxatamide: inhibition and stimulation of histamine release from human lung and leucocytes in vitro. *Agents Actions* 1980;10:4-7.
 2040. Wood SF, Barber JH. Oxatamide in the management of hay fever—a placebo-controlled double-blind study in general practice. *Clin Allergy* 1981;11:491-7.
 2041. Vannieuwenhuyse E, De-Proost W, Degreef F, Callier J. Oxatamide in the treatment of chronic allergic rhinitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1982;91:175-8.
 2042. D'Souza MF, Emanuel MB, Gregg J, Charlton J, Goldschmidt J. A method for evaluating therapy for hay fever. A comparison of four treatments. *Clin Allergy* 1983;13:329-35.
 2043. Richards DM, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Oxatamide. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1984;27:210-31.
 2044. Horak FF, Jager S, Nirmberger G, Berger U, Andresen I, Vix JM, et al. Dose-related control of allergic rhinitis symptoms by a H1-receptor antagonist. Finding the proper doses [correction of dosis] of dimethindene maleate in patients with allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;103:298-302.
 2045. Holgate ST, Church MK, Howarth PH, Simons FE, Campbell A, Dunn N, et al. Antihistamines: back to the future. Summary of the conclusions. BSACI. British Society for Allergy and Clinical Immunology. *Clin Exp Allergy* 1999;29:iv-vi.
 2046. Klein GL, Littlejohn Tr, Lockhart EA, Furey SA. Brompheniramine, terfenadine, and placebo in allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:365-70.
 2047. Thoden WR, Druce HM, Furey SA, Lockhart EA, Ratner P, Hampel FC, et al. Brompheniramine maleate: a double-blind, placebo-controlled comparison with terfenadine for symptoms of allergic rhinitis. *Am J Rhinol* 1998;12:293-9.
 2048. McNeely W, Wiseman LR. Intranasal azelastine. A review of

- its efficacy in the management of allergic rhinitis [published erratum appears in *Drugs* 1999 Jan;57:8]. *Drugs* 1998;56:91-114.
2049. Dechant KL, Goa KL. Levocabastine. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential as a topical antihistamine in allergic rhinitis and conjunctivitis. *Drugs* 1991;41:202-24.
 2050. Bachert C, Wagenmann M, Vossen-Holzenkamp S. Intranasal levocabastine provides fast and effective protection from nasal allergen challenge. *Rhinology* 1996;34:140-3.
 2051. Thomas KE, Ollier S, Ferguson H, Davies RJ. The effect of intranasal azelastine, Rhinolast, on nasal airways obstruction and sneezing following provocation testing with histamine and allergen. *Clin Exp Allergy* 1992;22:642-7.
 2052. Lurie A, Saudubray F, Eychenne JL, Venot A, de-Lauture D, Dessanges JF, et al. Azelastine reduces allergen-induced nasal response: a clinical and rhinomanometric assessment. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;42:213-6.
 2053. Greiff L, Andersson M, Svensson C, Persson CG. Topical azelastine has a 12-hour duration of action as assessed by histamine challenge-induced exudation of alpha 2-macroglobulin into human nasal airways. *Clin Exp Allergy* 1997;27:438-44.
 2054. Pazdrak K, Gorski P, Ruta U. Inhibitory effect of levocabastine on allergen-induced increase of nasal reactivity to histamine and cell influx. *Allergy* 1993;48:598-601.
 2055. Storms WW, Pearlman DS, Chervinsky P, Grossman J, Halverson PC, Freitag JJ, et al. Effectiveness of azelastine nasal solution in seasonal allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J* 1994;73:382-6.
 2056. Weiler JM, Meltzer EO, Benson PM, Weiler K, Widlitz MD, Freitag J. A dose-ranging study of the efficacy and safety of azelastine nasal spray in the treatment of seasonal allergic rhinitis with an acute model. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:972-80.
 2057. Dorow P, Aurich R, Petzold U. Efficacy and tolerability of azelastine nasal spray in patients with allergic rhinitis compared to placebo and budesonide. *Arzneimittelforschung* 1993;43:909-12.
 2058. LaForce C, Dockhorn RJ, Prenner BM, Chu TJ, Kraemer MJ, Widlitz MD, 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;76:181-8.
 2059. 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;254:236-41.
 2060. 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;94:818-25.
 2061. Schata M, Jorde W, Richarz-Barthauer U. Levocabastine nasal spray better than sodium cromoglycate and placebo in the topical treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:873-8.
 2062. Palma-Carlos AG, Palma-Carlos ML, Rombaut N. The effect of levocabastine nasal spray in nasal provocation tests. *Int J Clin Pharmacol Res* 1988;8:25-30.
 2063. Pecoud A, Zuber P, Kolly M. Effect of a new selective H1 receptor antagonist (levocabastine) in a nasal and conjunctival provocation test. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1987;82:541-3.
 2064. Kolly M, Pecoud A. Comparison of levocabastine, a new selective H1-receptor antagonist, and disodium cromoglycate, in a nasal provocation test with allergen. *Br J Clin Pharmacol* 1986;22:389-94.
 2065. Dahl R, Pedersen B, Larsen B. Intranasal levocabastine for the treatment of seasonal allergic rhinitis: a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology* 1995;33:121-5.
 2066. Hampel F, Jr., Martin BG, Dolen J, Travers S, Karcher K, Holton D. Efficacy and safety of levocabastine nasal spray for seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol* 1999;13:55-62.
 2067. Grossman J, Halverson PC, Meltzer EO, Shoenwetter WF, van-Bavel JH, Woehler TR, et al. Double-blind assessment of azelastine in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1994;73:141-6.
 2068. Davies RJ, Lund VJ, Harten-Ash VJ. The effect of intranasal azelastine and beclomethasone on the symptoms and signs of nasal allergy in patients with perennial allergic rhinitis. *Rhinology* 1993;31:159-64.
 2069. de-Graaf-in-'t-Veld T, Garrelds IM, van-Toorenebergen AW, Mulder PG, Gerth-van-Wijk R, Boegheim JP. Effect of topical levocabastine on nasal response to allergen challenge and nasal hyperreactivity in perennial rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:261-6.
 2070. Herman D, Garay R, Le-Gal M. A randomized double-blind placebo controlled study of azelastine nasal spray in children with perennial rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1997;39:1-8.
 2071. Stern MA, Wade AG, Ridout SM, Cambell LM. Nasal budesonide offers superior symptom relief in perennial allergic rhinitis in comparison to nasal azelastine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:354-8.
 2072. Di Lorenzo G, Gervasi F, Drago A, Esposito Pellitteri M, Di Salvo A, Cosentino D, et al. Comparison of the effects of fluticasone propionate, aqueous nasal spray and levocabastine on inflammatory cells in nasal lavage and clinical activity during the pollen season in seasonal rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1367-77.
 2073. Ortolani C, Foresi A, Di Lorenzo G, Bagnato G, Bonifazi F, Crimi N, et al. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with fluticasone propionate and levocabastine in patients with seasonal allergic rhinitis. FLNCO2 Italian Study Group. *Allergy* 1999;54:1173-80.
 2074. Giede-Tuch C, Westhoff M, Zarth A. Azelastine eye-drops in seasonal allergic conjunctivitis or rhinoconjunctivitis. A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Allergy* 1998;53:857-62.
 2075. Lenhard G, Mivsek-Music E, Perrin-Fayolle M, Obtulowicz K, Secchi A. Double-blind, randomised, placebo-controlled study of two concentrations of azelastine eye drops in seasonal allergic conjunctivitis or rhinoconjunctivitis. *Curr Med Res Opin* 1997;14:21-8.
 2076. Sabbah A, Marzetto M. Azelastine eye drops in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis or rhinoconjunctivitis in young children. *Curr Med Res Opin* 1998;14:161-70.
 2077. Horak F, Berger UE, Menapace R, Toth J, Stubner PU, Marks B. Dose-dependent protection by azelastine eye drops against pollen-induced allergic conjunctivitis. A double-blind, placebo-controlled study. *Arzneimittelforschung* 1998;48:379-84.
 2078. Janssens M, Blockhuys S. Tolerability of levocabastine eye drops. *Doc Ophthalmol* 1993;84:111-8.
 2079. Davies BH, Mullins J. Topical levocabastine is more effective than sodium cromoglycate for the prophylaxis and treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Allergy* 1993;48:519-24.
 2080. Pipkorn U, Bende M, Hedner J, Hedner T. A double-blind evaluation of topical levocabastine, a new specific H1 antagonist in patients with allergic conjunctivitis. *Allergy* 1985;40:491-6.
 2081. Azevedo M, Castel-Branco MG, Oliveira JF, Ramos E, Delgado L, Almeida J. Double-blind comparison of levocabastine eye drops with sodium cromoglycate and placebo in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1991;21:689-94.
 2082. Janssens MM, Vanden-Bussche G. Levocabastine: an effective topical treatment of allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1991;2:29-36.
 2083. Odelram H, Bjorksten B, Klercker Ta, Rimas M, Kjellman NI, Blychert LO. Topical levocabastine versus sodium cromoglycate in allergic conjunctivitis. *Allergy* 1989;44:432-6.
 2084. Zuber P, Pecoud A. Effect of levocabastine, a new H1 antagonist, in a conjunctival provocation test with allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:590-4.
 2085. Rimas M, Kjellman NI, Blychert LO, Bjorksten B. Topical levocabastine protects better than sodium cromoglycate and placebo in conjunctival provocation tests. *Allergy* 1990;45:18-21.
 2086. Rombaut N, Bhatti JZ, Curran S, Hindmarch I. Effects of topical administration of levocabastine on psychomotor and cognitive function. *Ann Allergy* 1991;67:75-9.
 2087. Arriaga F, Rombaut N. Absence of central effects with

- levocabastine eye drops. *Allergy* 1990;45:552-4.
2088. Weiler JM, Meltzer EO. Azelastine nasal spray as adjunctive therapy to azelastine tablets in the management of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:327-32.
2089. Beclomethasone dipropionate aerosol in asthma. *Lancet* 1972;2:1239-40.
2090. Mygind N. Local effect of intranasal beclomethasone dipropionate aerosol in hay fever. *Br Med J* 1973;4:464-6.
2091. Kwaselew A, McLean J, Busse W, Bush R, Reed C, Metzger W, et al. A comparison of intranasal and oral flunisolide in the therapy of allergic rhinitis. Evidence for a topical effect. *Allergy* 1985;40:363-7.
2092. Howland Wr, Hampel F, Jr., Martin BG, Ratner PH, van Bavel JH, Field EA. The efficacy of fluticasone propionate aqueous nasal spray for allergic rhinitis and its relationship to topical effects. *Clin Ther* 1996;18:1106-17.
2093. Greiff L, Andersson M, Svensson C, Linden M, Wollmer P, Brattsand R, et al. Effects of orally inhaled budesonide in seasonal allergic rhinitis. *Eur Respir J* 1998;11:1268-73.
2094. Andersson M, Andersson P, Pipkorn U. Topical glucocorticosteroids and allergen-induced increase in nasal reactivity: relationship between treatment time and inhibitory effect. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:1019-26.
2095. Juniper EF, Guyatt GH, O'Byrne PM, Viveiros M. Aqueous beclomethasone dipropionate nasal spray: regular versus "as required" use in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:380-6.
2096. Adcock IM, Gilbey T, Gelder CM, Chung KF, Barnes PJ. Glucocorticoid receptor localization in normal and asthmatic lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:771-82.
2097. Barnes PJ. Molecular mechanisms of glucocorticoid action in asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 1997;10:3-19.
2098. Beato M. Gene regulation by steroid hormones. *Cell* 1989;56:335-44.
2099. Guo DF, Uno S, Inagami T. Steroid hormones upregulate rat angiotensin II type 1A receptor gene: role of glucocorticoid responsive elements in rat angiotensin II type 1A promoter. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;53:69-73.
2100. Jantzen HM, Strahle U, Gloss B, Stewart F, Schmid W, Boshart M, et al. Cooperativity of glucocorticoid response elements located far upstream of the tyrosine aminotransferase gene. *Cell* 1987;49:29-38.
2101. Ming M, Chan W, Wang TT, Roberts KD, Bouvier M, Lachance S, et al. beta-Adrenoceptors and dexamethasone synergistically stimulate the expression of the angiotensinogen gene in opossum kidney cells. *Kidney Int* 1996;50:94-101.
2102. Emorine LJ, Marullo S, Delavier-Klutchko C, Kaveri SV, Durieu-Trautmann O, Strosberg AD. Structure of the gene for human beta 2-adrenergic receptor: expression and promoter characterization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:6995-9.
2103. Cato AC, Wade E. Molecular mechanisms of anti-inflammatory action of glucocorticoids. *Bioessays* 1996;18:371-8.
2104. Angel P, Karin M. The role of Jun, Fos and the AP-1 complex in cell-proliferation and transformation. *Biochim Biophys Acta* 1991;1072:129-57.
2105. Siebenlist U. NF kappa B/I kappa B proteins. Their role in cell growth, differentiation and development. Madrid, Spain, July 7-10, 1996. *Biochim Biophys Acta* 1997;1332:R7-13.
2106. Drouin J, Maira M, Philips A. Novel mechanism of action for Nur77 and antagonism by glucocorticoids: a convergent mechanism for CRH activation and glucocorticoid repression of POMC gene transcription. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1998;65:59-63.
2107. Philips A, Maira M, Mullick A, Chamberland M, Lesage S, Hugo P, et al. Antagonism between Nur77 and glucocorticoid receptor for control of transcription. *Mol Cell Biol* 1997;17:5952-9.
2108. Ghaffar O, Christodoulopoulos P, Lamkhieoued B, Wright E, Ihaku D, Nakamura Y, et al. In vivo expression of signal transducer and activator of transcription factor 6 (STAT6) in nasal mucosa from atopic allergic rhinitis: effect of topical corticosteroids. *Clin Exp Allergy* 2000;30:86-93.
2109. Godthelp T, Holm AF, Blom H, Klein-Jan A, Rijntjes E, Fokkens WJ. The effect of fluticasone propionate aqueous nasal spray on nasal mucosal inflammation in perennial allergic rhinitis. *Allergy* 1995;50(23 Suppl):21-4.
2110. Holt PG, Thomas JA. Steroids inhibit uptake and/or processing but not presentation of antigen by airway dendritic cells. *Immunology* 1997;91:145-50.
2111. Rak S, Jacobson MR, Sudderick RM, Masuyama K, Juliusson S, Kay AB, et al. Influence of prolonged treatment with topical corticosteroid (fluticasone propionate) on early and late phase nasal responses and cellular infiltration in the nasal mucosa after allergen challenge. *Clin Exp Allergy* 1994;24:930-9.
2112. Mullol J, Xaubet A, Lopez E, Roca-Ferrer J, Picado C. Comparative study of the effects of different glucocorticosteroids on eosinophil survival primed by cultured epithelial cell supernatants obtained from nasal mucosa and nasal polyps. *Thorax* 1995;50:270-4.
2113. Masuyama K, Jacobson MR, Rak S, Meng Q, Sudderick RM, Kay AB, et al. Topical glucocorticosteroid (fluticasone propionate) inhibits cells expressing cytokine mRNA for interleukin-4 in the nasal mucosa in allergen-induced rhinitis. *Immunology* 1994;82:192-9.
2114. Meltzer EO. Nasal cytological changes following pharmacological intervention. *Allergy* 1995;50(23 Suppl):15-20.
2115. Dolovich J, O'Connor M, Stepner N, Smith A, Sharma RK. Double-blind comparison of intranasal fluticasone propionate, 200 micrograms, once daily with 200 micrograms twice daily in the treatment of patients with severe seasonal allergic rhinitis to ragweed. *Ann Allergy* 1994;72:435-40.
2116. Banov CH, Woehler TR, LaForce CF, Pearlman DS, Blumenthal MN, Morgan WF, et al. Once daily intranasal fluticasone propionate is effective for perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1994;73:240-6.
2117. Jacobson MR, Juliusson S, Lowhagen O, Balder B, Kay AB, Durham SR. Effect of topical corticosteroids on seasonal increases in epithelial eosinophils and mast cells in allergic rhinitis: a comparison of nasal brush and biopsy methods. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1347-55.
2118. Mullol J, Lopez E, Roca-Ferrer J, Xaubet A, Pujols L, Fernandez-Morata JC, et al. Effects of topical anti-inflammatory drugs on eosinophil survival primed by epithelial cells. Additive effect of glucocorticoids and nedocromil sodium. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1432-41.
2119. Juliusson S, Holmberg K, Karlsson G, Enerback L, Pipkorn U. Mast cells and mediators in the nasal mucosa after allergen challenge. Effects of four weeks' treatment with topical glucocorticoid. *Clin Exp Allergy* 1993;23:591-9.
2120. Meltzer EO, Orgel HA, Rogenes PR, Field EA. Nasal cytology in patients with allergic rhinitis: effects of intranasal fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:708-15.
2121. Okuda M, Sakaguchi K, Ohtsuka H. Intranasal beclomethasone: mode of action in nasal allergy. *Ann Allergy* 1983;50:116-20.
2122. al-Ghamdi K, Ghaffar O, Small P, Frenkiel S, Hamid Q. IL-4 and IL-13 expression in chronic sinusitis: relationship with cellular infiltrate and effect of topical corticosteroid treatment. *J Otolaryngol* 1997;26:160-6.
2123. Sim TC, Reece LM, Hilsmeier KA, Grant JA, Alam R. Secretion of chemokines and other cytokines in allergen-induced nasal responses: inhibition by topical steroid treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:927-33.
2124. Garrelds IM, de-Graaf-in't-Veld T, Mulder PG, Gerth-van-Wijk R, Zijlstra FJ. Response to intranasal fluticasone propionate in perennial allergic rhinitis not associated with glucocorticoid receptor characteristics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:319-24.
2125. Pipkorn U, Proud D, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Naclerio RM. Inhibition of mediator release in allergic rhinitis by pretreatment with topical glucocorticosteroids. *N Engl J Med* 1987;316:1506-10.
2126. Scadding GK, Darby YC, Austin CE. Effect of short-term treatment with fluticasone propionate nasal spray on the response to nasal allergen challenge. *Br J Clin Pharmacol* 1994;38:447-51.
2127. Wang D, Smitz J, De-Waele M, Clement P. Effect of topical applications of budesonide and azelastine on nasal symptoms, eosinophil count and mediator release in atopic patients after nasal allergen challenge during the pollen season. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;114:185-92.
2128. Birchall MA, Henderson JC, Studham JM, Phillips I, Pride NB, Fuller RW. The effect of topical fluticasone propionate on

- intranasal histamine challenge in subjects with perennial allergic rhinitis. *Clin Otolaryngol* 1995;20:204-10.
2129. Naclerio RM, Adkinson N, Jr., Creticos PS, Baroudy FM, Hamilton RG, Norman PS. Intranasal steroids inhibit seasonal increases in ragweed-specific immunoglobulin E antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:717-21.
 2130. Chervinsky P. Clinical review of once-daily beclomethasone dipropionate for seasonal allergic rhinitis. *Clin Ther* 1996;18:790-6; discussion 89.
 2131. Edwards TB. Effectiveness and safety of beclomethasone dipropionate, an intranasal corticosteroid, in the treatment of patients with allergic rhinitis. *Clin Ther* 1995;17:1032-41.
 2132. Brogden RN, McTavish D. Budesonide. An updated review of its pharmacological properties, and therapeutic efficacy in asthma and rhinitis [published errata appear in *Drugs* 1992 Dec;44(6):1012 and 1993 Jan;45:130]. *Drugs* 1992;44:375-407.
 2133. Wiseman LR, Benfield P. Intranasal fluticasone propionate. A reappraisal of its pharmacology and clinical efficacy in the treatment of rhinitis. *Drugs* 1997;53:885-907.
 2134. Onrust SV, Lamb HM. Mometasone furoate. A review of its intranasal use in allergic rhinitis. *Drugs* 1998;56:725-45.
 2135. Davies RJ, Nelson HS. Once-daily mometasone furoate nasal spray: efficacy and safety of a new intranasal glucocorticoid for allergic rhinitis. *Clin Ther* 1997;19:27-38; discussion 2-3.
 2136. Jeal W, Faulds D. Triamcinolone acetonide. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of allergic rhinitis. *Drugs* 1997;53:257-80.
 2137. Juniper EF, Kline PA, Hargreave FE, Dolovich J. Comparison of beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray, astemizole, and the combination in the prophylactic treatment of ragweed pollen-induced rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:627-33.
 2138. Darnell R, Pecoud A, Richards DH. A double-blind comparison of fluticasone propionate aqueous nasal spray, terfenadine tablets and placebo in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis to grass pollen. *Clin Exp Allergy* 1994;24:1144-50.
 2139. Bunnag C, Jareonchansri P, Wong EC. A double-blind comparison of nasal budesonide and oral astemizole for the treatment of perennial rhinitis. *Allergy* 1992;47:313-7.
 2140. Svensson C, Andersson M, Greiff L, Blychert LO, Persson CG. Effects of topical budesonide and levocabastine on nasal symptoms and plasma exudation responses in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1998;53:367-74.
 2141. Bousquet J, Chanal I, Alquie MC, Charpin D, Didier A, Germouty J, et al. Prevention of pollen rhinitis symptoms: comparison of fluticasone propionate aqueous nasal spray and disodium cromoglycate aqueous nasal spray. A multicenter, double-blind, double-dummy, parallel-group study. *Allergy* 1993;48:327-33.
 2142. Fisher WG. Comparison of budesonide and disodium cromoglycate for the treatment of seasonal allergic rhinitis in children. *Ann Allergy* 1994;73:515-20.
 2143. Berkowitz RB, Bernstein DI, LaForce C, Pedinoff AJ, Rooklin AR, Damaraju CR, et al. Onset of action of mometasone furoate nasal spray (NASONEX) in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1999;54:64-9.
 2144. Selner JC, Weber RW, Richmond GW, Stricker WE, Norton JD. Onset of action of aqueous beclomethasone dipropionate nasal spray in seasonal allergic rhinitis. *Clin Ther* 1995;17:1099-109.
 2145. Holm AF, Fokkens WJ, Godthelp T, Mulder PG, Vroom TM, Rijntjes E. A 1-year placebo-controlled study of intranasal fluticasone propionate aqueous nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis: a safety and biopsy study. *Clin Otolaryngol* 1998;23:69-73.
 2146. Bhatia M, Campbell LM, Ross JR, Taylor MD, Peers EM, Richardson PD. Intranasal budesonide once daily in seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 1991;12:287-95.
 2147. Drouin M, Yang WH, Bertrand B, Van-Cauwenberge P, Clement P, Dalby K, et al. Once daily mometasone furoate aqueous nasal spray is as effective as twice daily beclomethasone dipropionate for treating perennial allergic rhinitis patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:153-60.
 2148. Wight RG, Jones AS, Beckingham E, Andersson B, Ek L. A double blind comparison of intranasal budesonide 400 micrograms and 800 micrograms in perennial rhinitis. *Clin Otolaryngol* 1992;17:354-8.
 2149. LaForce C. Use of nasal steroids in managing allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:S388-94.
 2150. Graft D, Aaronson D, Chervinsky P, Kaiser H, Melamed J, Pedinoff A, et al. A placebo- and active-controlled randomized trial of prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis with mometasone furoate aqueous nasal spray. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:724-31.
 2151. Andersson M, Berglund R, Greiff L, Hammarlund A, Hedbys L, Malcus I, et al. A comparison of budesonide nasal dry powder with fluticasone propionate aqueous nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis. *Rhinology* 1995;33:18-21.
 2152. Soderberg-Warner ML. Nasal septal perforation associated with topical corticosteroid therapy. *J Pediatr* 1984;105:840-1.
 2153. Cervin A, Andersson M. Intranasal steroids and septum perforation--an overlooked complication? A description of the course of events and a discussion of the causes. *Rhinology* 1998;36:128-32.
 2154. Passalacqua G, Albano M, Canonica G, Bachert C, Van-Cauwenberge P, Davies R, et al. Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects. *Allergy* 2000;55:16-33.
 2155. Cave A, Arlett P, Lee E. Inhaled and nasal corticosteroids: factors affecting the risks of systemic adverse effects. *Pharmacol Ther* 1999;83:153-79.
 2156. Storms WW. Risk-benefit assessment of fluticasone propionate in the treatment of asthma and allergic rhinitis. *J Asthma* 1998;35:313-36.
 2157. Brannan MD, Herron JM, Reidenberg P, Affrime MB. Lack of hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression with once-daily or twice-daily beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray administered to patients with allergic rhinitis. *Clin Ther* 1995;17:637-47.
 2158. Nayak AS, Ellis MH, Gross GN, Mendelson LM, Schenkel EJ, Lanier BQ, et al. The effects of triamcinolone acetonide aqueous nasal spray on adrenocortical function in children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:157-62.
 2159. Howland Wr, Dockhorn R, Gillman S, Gross GN, Hille D, Simpson B, et al. A comparison of effects of triamcinolone acetonide aqueous nasal spray, oral prednisone, and placebo on adrenocortical function in male patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:32-8.
 2160. Munk ZM, LaForce C, Furst JA, Simpson B, Feiss G, Smith JA. Efficacy and safety of triamcinolone acetonide aqueous nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:277-81.
 2161. Homer JJ, Gazis TG. Cushing's syndrome induced by betamethasone nose drops. In rhinological disease betamethasone should be regarded as systemic corticosteroid. *Bmj* 1999;318:1355.
 2162. Malozowski S, Purucker M, Worobec A. Cushing's syndrome induced by betamethasone nose drops. Children taking intranasal corticosteroids should be monitored for growth retardation. *Bmj* 1999;318:1355.
 2163. Findlay CA, Macdonald JF, Wallace AM, Geddes N, Donaldson MD. Childhood Cushing's syndrome induced by betamethasone nose drops, and repeat prescriptions. *Bmj* 1998;317:739-40.
 2164. Stevens DJ. Cushing's syndrome due to the abuse of betamethasone nasal drops. *J Laryngol Otol* 1988;102:219-21.
 2165. Nutting CM, Page SR. Iatrogenic Cushing's syndrome due to nasal betamethasone: a problem not to be sniffed at! *Postgrad Med J* 1995;71:231-2.
 2166. Howland Wr. Fluticasone propionate: topical or systemic effects? *Clin Exp Allergy* 1996;3:18-22.
 2167. Holm AF, Godthelp T, Fokkens WJ, M Severijnen EA, Mulder PG, Vroom TM, et al. Long-term effects of corticosteroid nasal spray on nasal inflammatory cells in patients with perennial allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1356-66.
 2168. Vargas R, Dockhorn RJ, Findlay SR, Korenblat PE, Field EA, Kral KM. Effect of fluticasone propionate aqueous nasal spray versus oral prednisone on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:191-7.
 2169. Grossman J, Banov C, Bronsky EA, Nathan RA, Pearlman D, Winder JA, et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray is safe and effective for children with seasonal allergic rhinitis.

- Pediatrics 1993;92:594-9.
2170. Wilson AM, McFarlane LC, Lipworth BJ. Effects of repeated once daily dosing of three intranasal corticosteroids on basal and dynamic measures of hypothalamic-pituitary-adrenal-axis activity. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:470-4.
 2171. Wilson AM, Sims EJ, McFarlane LC, Lipworth BJ. Effects of intranasal corticosteroids on adrenal, bone, and blood markers of systemic activity in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:598-604.
 2172. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:941-55.
 2173. Fokkens WJ, van de Merwe JP, Braat JP, Overbeek SE, Hooijkaas H. The effect of intranasal and inhaled corticosteroids in healthy volunteers on the number of circulating lymphocytes and lymphocyte subsets. *Allergy* 1999;54:158-64.
 2174. Wilson AM, Lipworth BJ. 24 hour and fractionated profiles of adrenocortical activity in asthmatic patients receiving inhaled and intranasal corticosteroids. *Thorax* 1999;54:20-6.
 2175. Skoner D, Rachelefsky G, Meltzer E, Chervinsky P, Morris R, Seltzer J, et al. Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal beclomethasone dipropionate. *Pediatrics* 2000;105:e23.
 2176. Bircher AJ, Pelloni F, Langauer Messmer S, Muller D. Delayed hypersensitivity reactions to corticosteroids applied to mucous membranes. *Br J Dermatol* 1996;135:310-3.
 2177. Gonzalo Garijo MA, Bobadilla Gonzalez P. Cutaneous-mucosal allergic contact reaction due to topical corticosteroids. *Allergy* 1995;50:833-6.
 2178. Haimovici R, Gragoudas ES, Duker JS, Sjaarda RN, Elliott D. Central serous chorioretinopathy associated with inhaled or intranasal corticosteroids. *Ophthalmology* 1997;104:1653-60.
 2179. Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;93:392-5.
 2180. Prenner BM, Chervinsky P, Hampel F, Jr., Howland WC, Lawrence M, Meltzer EO, et al. Double-strength beclomethasone dipropionate (84 micrograms/spray) aqueous nasal spray in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:302-8.
 2181. Harries MG, Anderson PB, Gibson GJ, Hof ZE, Baggott PJ. A comparison of an aqueous and a pressurized nasal spray of beclomethasone dipropionate in the management of seasonal rhinitis. *Pharmatherapeutica* 1984;3:623-5.
 2182. Gibson GJ, Maberly DJ, Lal S, Ali MM, Butler AG. Double-blind cross-over trial comparing intranasal beclomethasone dipropionate and placebo in perennial rhinitis. *Br Med J* 1974;4:503-4.
 2183. Knight A, Kolin A. Long term efficacy and safety of beclomethasone dipropionate aerosol in Perennial Rhinitis. *Ann Allergy* 1983;50:81-4.
 2184. Svendsen UG, Frolund L, Madsen F, Mygind N, Nielsen NH, Weeke B. Beclomethasone dipropionate versus flunisolide as topical steroid treatment in patients with perennial rhinitis. *Clin Otolaryngol* 1989;14:441-5.
 2185. Malm L, Wihl JA. Intra-nasal beclomethasone dipropionate in vasomotor rhinitis. *Acta Allergol* 1976;31:245-53.
 2186. Lofkvist T, Svensson G. Treatment of vasomotor rhinitis with intranasal beclomethasone dipropionate (Becotide). Results from a double-blind cross-over study. *Acta Allergol* 1976;31:227-38.
 2187. Prahl P, Wilken-Jensen K, Mygind N. Beclomethasone dipropionate aerosol in treatment of hay fever in children. *Arch Dis Child* 1975;50:875-8.
 2188. Kobayashi RH, Tinkelman DG, Reese ME, Sykes RS, Pakes GE. Beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray for seasonal allergic rhinitis in children. *Ann Allergy* 1989;62:205-8.
 2189. Sipila P, Sorri M, Ojala K, Palva A. Comparative trial of flunisolide and beclomethasone dipropionate nasal sprays in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1983;38:303-7.
 2190. Conley SF. Comparative trial of acceptability of beclomethasone dipropionate and a new formulation of flunisolide. *Ann Allergy* 1994;72:529-32.
 2191. Langrick AF. Comparison of flunisolide and beclomethasone dipropionate in seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 1984;9:290-5.
 2192. Aasand G, Etholm BO, Skjostad M, Volden J. Flunisolide nasal spray compared to beclomethasone dipropionate in the treatment of seasonal rhinitis. *Rhinology* 1982;20:205-11.
 2193. Morrow-Brown H, Jackson FA, Pover GM. A comparison of beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray and sodium cromoglycate nasal spray in the management of seasonal allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol* 1984;12:355-61.
 2194. Beswick KB, Kenyon GS, Cherry JR. A comparative study of beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray with terfenadine tablets in seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 1985;9:560-7.
 2195. Robinson AC, Cherry JR, Daly S. Double-blind cross-over trial comparing beclomethasone dipropionate and terfenadine in perennial rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1989;19:569-73.
 2196. Wood SF. Oral antihistamine or nasal steroid in hay fever: a double-blind double-dummy comparative study of once daily oral astemizole vs twice daily nasal beclomethasone dipropionate. *Clin Allergy* 1986;16:195-201.
 2197. Salomonsson P, Gottberg L, Heilborn H, Norrind K, Pegelow KO. Efficacy of an oral antihistamine, astemizole, as compared to a nasal steroid spray in hay fever. *Allergy* 1988;43:214-8.
 2198. Drouin M, Yang W, Horak F, van-der-Heyning P, Kunkel G, Blackhouse C, et al. Adding loratadine to topical nasal steroid therapy improves moderately severe seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Adv Ther* 1995;12:340-9.
 2199. Wihl JA, Andersson KE, Johansson SA. Systemic effects of two nasally administered glucocorticosteroids. *Allergy* 1997;52:620-6.
 2200. Pipkorn U, Rundcrantz H, Lindqvist N. Budesonide - a new nasal steroid. *Rhinology* 1980;18:171-5.
 2201. Warland A, Moller P, Lindqvist N. Budesonide - a new steroid for intranasal use. A double-blind clinical comparison between budesonide and placebo in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1981;36:425-8.
 2202. Steensen H, Lindqvist N. Treatment of grass pollen-induced hay fever with intranasal budesonide. A double-blind clinical comparison between budesonide and placebo. *Allergy* 1981;36:245-9.
 2203. Pedersen B, Bundgaard Larsen B, Dahl R, Lindqvist N, Mygind N. Powder administration of pure budesonide for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1991;46:582-7.
 2204. Ross JR, Mohan G, Andersson B, Taylor MD, Richardson PD. Budesonide once-daily in seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 1991;12:507-15.
 2205. Malmberg H, Holopainen E, Simola M, Boss I, Lindqvist N. A comparison between intranasal budesonide aerosol and budesonide dry powder in the treatment of hay fever symptoms. *Rhinology* 1991;29:137-41.
 2206. Norman PS, Creticos PS, Tobey R, Proud DG, Kagey-Sobotka A, Meyers DA, et al. Budesonide in grass pollen rhinitis. *Ann Allergy* 1992;69:309-16.
 2207. Andersson M, Lindqvist N, Svensson C, Ek L, Pipkorn U. Dry powder inhalation of budesonide in allergic rhinitis. *Clin Otolaryngol* 1993;18:30-3.
 2208. Pedersen B, Larsen BB, Dahl R, Hedbys L, Mygind N. Budesonide powder administration for the treatment of grass-pollen-induced allergic rhinitis. *Allergy* 1994;49:855-60.
 2209. Balle VH, Pedersen U, Engby B. The treatment of perennial rhinitis with a new, non-halogenated, topical, aerosol packed, steroid, Budesonide. *Acta Otolaryngol* 1982;94:169-73.
 2210. Day JH, Andersson CB, Briscoe MP. Efficacy and safety of intranasal budesonide in the treatment of perennial rhinitis in adults and children. *Ann Allergy* 1990;64:445-50.
 2211. Meltzer EO. Clinical and antiinflammatory effects of intranasal budesonide aqueous pump spray in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:128-34.
 2212. Pipkorn U, Pukander J, Suonpaa J, Makinen J, Lindqvist N. Long-term safety of budesonide nasal aerosol: a 5.5-year follow-up study. *Clin Allergy* 1988;18:253-9.
 2213. Lindqvist N, Holmberg K, Pipkorn U. Intranasally administered budesonide, a glucocorticoid, does not exert its clinical effect through vasoconstriction. *Clin Otolaryngol* 1989;14:519-23.
 2214. Wihl JA. Topical corticosteroids and nasal reactivity. *Eur J Respir Dis Suppl* 1982;122:205-10.
 2215. Cameron AW, Stanley IM, Wright HJ. Randomised double

- blind controlled clinical trial of intranasal budesonide in treatment of hay fever. *Br Med J* 1984;288:1881-3.
2216. Creticos P, Fireman P, Settupane G, Bernstein D, Casale T, Schwartz H. Intranasal budesonide aqueous pump spray (Rhinocort Aqua) for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Rhinocort Aqua Study Group. Allergy Asthma Proc* 1998;19:285-94.
 2217. Agertoft L, Wolthers OD, Fuglsang G, Pedersen S. Nasal powder administration of budesonide for seasonal rhinitis in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4:152-6.
 2218. Wolthers OD, Jorgensen BA, Pedersen S. A double-blind, placebo-controlled study of the effect of intranasal budesonide in the treatment of children with seasonal rhinitis. *Acta Paediatr* 1992;81:902-6.
 2219. Morelli M, Bordonaro S, Hedbys L, Romagnani S. Effect of pre-seasonal and seasonal budesonide topical nasal powder in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergol Intern* 1996;45:151-7.
 2220. Ruhno J, Andersson B, Denburg J, Anderson M, Hitch D, Lapp P, et al. A double-blind comparison of intranasal budesonide with placebo for nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:946-53.
 2221. Lildholdt T, Rundcrantz H, Lindqvist N. Efficacy of topical corticosteroid powder for nasal polyps: a double-blind, placebo-controlled study of budesonide. *Clin Otolaryngol* 1995;20:26-30.
 2222. Tos M, Svendstrup F, Arndal H, Orntoft S, Jakobsen J, Borum P, et al. Efficacy of an aqueous and a powder formulation of nasal budesonide compared in patients with nasal polyps. *Am J Rhinol* 1998;12:183-9.
 2223. Synnerstad B, Lindqvist N. A clinical comparison of intranasal budesonide with beclomethasone dipropionate for perennial non-allergic rhinitis: a 12 month study. *Br J Clin Pract* 1996;50:363-6.
 2224. Stern MA, Dahl R, Nielsen LP, Pedersen B, Schrewelius C. A comparison of aqueous suspensions of budesonide nasal spray (128 micrograms and 256 micrograms once daily) and fluticasone propionate nasal spray (200 micrograms once daily) in the treatment of adult patients with seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol* 1997;11:323-30.
 2225. Day J, Carrillo T. Comparison of the efficacy of budesonide and fluticasone propionate aqueous nasal spray for once daily treatment of perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:902-8.
 2226. Simpson RJ. Budesonide and terfenadine, separately and in combination, in the treatment of hay fever. *Ann Allergy* 1994;73:497-502.
 2227. Lindqvist N, Balle VH, Karma P, Karja J, Lindstrom D, Makinen J, et al. Long-term safety and efficacy of budesonide nasal aerosol in perennial rhinitis. A 12-month multicentre study. *Allergy* 1986;41:179-86.
 2228. Ratner P, van Bavel J, Gross G, Bynum L, Munshi A. New formulation of aqueous flunisolide nasal spray in the treatment of allergic rhinitis: comparative assessment of safety, tolerability, and efficacy. *Allergy Asthma Proc* 1996;17:149-56.
 2229. Greenbaum J, Leznoff A, Schulz J, Mazza J, Tobe A, Miller D. Comparative tolerability of two formulations of Rhinalar (flunisolide) nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1988;61:305-10.
 2230. Meltzer EO, Orgel HA, Bush RK, Haltom JR, Metzger WJ, Moss BA, et al. Evaluation of symptom relief, nasal airflow, nasal cytology, and acceptability of two formulations of flunisolide nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1990;64:536-40.
 2231. Warland A. Evaluation of flunisolide nasal solution in the symptomatic treatment of perennial rhinitis. *Allergy* 1982;37:417-20.
 2232. Joubert JR. Flunisolide nasal spray in the treatment of perennial rhinitis. *S Afr Med J* 1983;64:623-4.
 2233. Erhan E, Kulahli I, Kandemir O, Cemiloglu R, Yigitbasi OG, Cureoglu S. Comparison of topical silver nitrate and flunisolide treatment in patients with idiopathic non-allergic rhinitis. *Tokai J Exp Clin Med* 1996;21:103-11.
 2234. Todd GB, Neame JH. A study of flunisolide nasal spray in children with perennial rhinitis. *Br J Clin Pract* 1983;37:259-64.
 2235. Sensi LG, Seri A, Siracusa A, Pertici L, Marcucci F. Allergic rhinitis in children: effects of flunisolide and disodium cromoglycate on nasal eosinophil cationic protein. *Clin Exp Allergy* 1997;27:270-6.
 2236. Pipkorn U, Geterud A. A comparative trial testing budesonide and flunisolide nasal sprays in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1984;52:183-6.
 2237. Dickson DJ, Cruickshank JM. Comparison of flunisolide nasal spray and terfenadine tablets in hay fever. *Br J Clin Pract* 1984;38:416-20.
 2238. Backhouse CI, Finnamore VP, Gosden CW. Treatment of seasonal allergic rhinitis with flunisolide and terfenadine. *J Int Med Res* 1986;14:35-41.
 2239. Findlay S, Huber F, Garcia J, Huang L. Efficacy of once-a-day intranasal administration of triamcinolone acetonide in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1992;68:228-32.
 2240. Rosenthal R, Berger W, Bronsky E, Dockhorn R, Korenblat P, Lampl K, et al. Tri-Nasal triamcinolone acetonide nasal spray 200 and 400 micrograms qd versus placebo and Nasacort triamcinolone acetonide nasal aerosol 440 micrograms qd in patients suffering from seasonal allergic rhinitis during the grass season. *Am J Rhinol* 1998;12:427-33.
 2241. Munk ZM, Gross GN, Hampel F, Jr., Ratner PH. Preseasonal, once daily triamcinolone acetonide nasal aerosol for seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:325-31.
 2242. Settupane G, Korenblat PE, Winder J, Lumry W, Murphree J, Alderfer VB, et al. Triamcinolone acetonide Aqueous nasal spray in patients with seasonal ragweed allergic rhinitis: a placebo-controlled, double-blind study. *Clin Ther* 1995;17:252-63.
 2243. Tinkelman D, Falliers C, Gross G, Segal A, Southern L, Welch M, et al. Multicenter evaluation of triamcinolone acetonide nasal aerosol in the treatment of adult patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1990;64:234-40.
 2244. Kobayashi RH, Beaucher WN, Koepke JW, Luskin A, Ransom JH, Rosen JP, et al. Triamcinolone acetonide aqueous nasal spray for the treatment of patients with perennial allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 1995;17:503-13.
 2245. Spector S, Bronsky E, Chervinsky P, Lotner G, Koepke J, Selner J, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of triamcinolone acetonide nasal aerosol in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1990;64:300-5.
 2246. Storms W, Bronsky E, Findlay S, Pearlman D, Rosenberg S, Shapiro G, et al. Once daily triamcinolone acetonide nasal spray is effective for the treatment of perennial allergic rhinitis [published erratum appears in *Ann Allergy* 1991 Jun;66:457]. *Ann Allergy* 1991;66:329-34.
 2247. Banov CH, Silvers WS, Green AW, van Bavel JH, Winder JA, Feiss G, et al. Placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of triamcinolone acetonide aerosol nasal inhaler in pediatric patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Ther* 1996;18:265-72.
 2248. Welch MJ, Bronsky EA, Grossman J, Shapiro GG, Tinkelman DG, Garcia JD, et al. Clinical evaluation of triamcinolone acetonide nasal aerosol in children with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1991;67:493-8.
 2249. Small P, Houle PA, Day JH, Briscoe M, Gold M, Brodarec I, et al. A comparison of triamcinolone acetonide nasal aerosol spray and fluticasone propionate aqueous solution spray in the treatment of spring allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:592-5.
 2250. Gawchik SM, Rooklin AR. The use of clemastine fumarate for allergic rhinitis. *Pa Med* 1982;85:42-4.
 2251. Schoenwetter W, Lim J. Comparison of intranasal triamcinolone acetonide with oral loratadine for the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Ther* 1995;17:479-92.
 2252. Bernstein DI, Creticos PS, Busse WW, Cohen R, Graft DF, Howland WC, et al. Comparison of triamcinolone acetonide nasal inhaler with astemizole in the treatment of ragweed-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:749-55.
 2253. Koepke JW, Beaucher WN, Kobayashi RH, Ransom JH, Rosen JP, Feiss G, et al. Long-term safety and efficacy of triamcinolone acetonide aqueous nasal spray for the treatment of perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 1997;18:33-

2254. Welch MJ, Bronsky E, Findlay S, Pearlman DS, Southern DL, Storms WW, et al. Long-term safety of triamcinolone acetonide nasal aerosol for the treatment of perennial allergic rhinitis. *Clin Ther* 1994;16:253-62.
2255. Pedersen B, Dahl R, Richards DH, Jacques LA, Larsen BB, Pichler W, et al. Once daily fluticasone propionate aqueous nasal spray controls symptoms of most patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1995;50:794-9.
2256. Dolovich J, Wong AG, Chodirker WB, Drouin MA, Hargreave FE, Hebert J, et al. Multicenter trial of fluticasone propionate aqueous nasal spray in ragweed allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1994;73:147-53.
2257. Storms WW. Treatment of seasonal allergic rhinitis with fluticasone propionate aqueous nasal spray: review of comparator studies. *Allergy* 1995;50(23 Suppl):25-9.
2258. Scadding GK, Lund VJ, Holmstrom M, Darby YC. Clinical and physiological effects of fluticasone propionate aqueous nasal spray in the treatment of perennial rhinitis. *Rhinol Suppl* 1991;11:37-43.
2259. van As A, Bronsky E, Grossman J, Meltzer E, Ratner P, Reed C. Dose tolerance study of fluticasone propionate aqueous nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1991;67:156-62.
2260. Munk Z, Pearlman D, Graft D, Green A, Hampel F, Pleskow W, et al. Intranasal fluticasone is effective and well-tolerated in adolescents with seasonal allergic rhinitis. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 1994;8:39-46.
2261. van-As A, Bronsky EA, Dockhorn RJ, Grossman J, Lumry W, Meltzer EO, et al. Once daily fluticasone propionate is as effective for perennial allergic rhinitis as twice daily beclomethasone dipropionate. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:1146-54.
2262. Treatment of seasonal allergic rhinitis with once-daily intranasal fluticasone propionate therapy in children. Fluticasone Propionate Collaborative Pediatric Working Group. *J Pediatr* 1994;125:628-34.
2263. Boner A, Sette L, Martinati L, Sharma RK, Richards DH. The efficacy and tolerability of fluticasone propionate aqueous nasal spray in children with seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1995;50:498-505.
2264. Ngamphaiboon J, Thepchatri A, Chatchatee P, Chumdermpadetsuk S. Fluticasone propionate aqueous nasal spray treatment for perennial allergic rhinitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:479-84.
2265. Richards DH, Milton CM. Fluticasone propionate aqueous nasal spray: a well-tolerated and effective treatment for children with perennial rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 1996;7:35-43.
2266. Ratner PH, Paull BR, Findlay SR, Hampel F, Jr., Martin B, Kral KM, et al. Fluticasone propionate given once daily is as effective for seasonal allergic rhinitis as beclomethasone dipropionate given twice daily. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:285-91.
2267. Mandl M, Nolop K, Lutsky BN. Comparison of once daily mometasone furoate (Nasonex) and fluticasone propionate aqueous nasal sprays for the treatment of perennial rhinitis. 194-079 Study Group. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:370-8.
2268. Penttilo M, Poulsen P, Hollingworth K, Holmstrom M. Dose-related efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 µg once daily and twice daily in the treatment of bilateral nasal polyposis: a placebo-controlled randomized study in adult patients. *Clin Exp Allergy* 2000;30:94-102.
2269. van-Bavel J, Findlay SR, Hampel F, Jr., Martin BG, Ratner P, Field E. Intranasal fluticasone propionate is more effective than terfenadine tablets for seasonal allergic rhinitis [published erratum appears in *Arch Intern Med* 1995 Feb 13;155:276]. *Arch Intern Med* 1994;154:2699-704.
2270. Bronsky EA, Dockhorn RJ, Meltzer EO, Shapiro G, Boltansky H, LaForce C, et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray compared with terfenadine tablets in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:915-21.
2271. Gehanno P, Desfougeres JL. Fluticasone propionate aqueous nasal spray compared with oral loratadine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1997;52:445-50.
2272. Jordana G, Dolovich J, Briscoe MP, Day JH, Drouin MA, Gold M, et al. Intranasal fluticasone propionate versus loratadine in the treatment of adolescent patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:588-95.
2273. Ratner PH, van-Bavel JH, Martin BG, Hampel F, Jr., Howland W, Rogenes PR, et al. A comparison of the efficacy of fluticasone propionate aqueous nasal spray and loratadine, alone and in combination, for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Fam Pract* 1998;47:118-25.
2274. Haye R, Gomez EG. A multicentre study to assess long-term use of fluticasone propionate aqueous nasal spray in comparison with beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray in the treatment of perennial rhinitis. *Rhinology* 1993;31:169-74.
2275. Foresi A, Pelucchi A, Gherson G, Mastropasqua B, Chiapparino A, Testi R. Once daily intranasal fluticasone propionate (200 micrograms) reduces nasal symptoms and inflammation but also attenuates the increase in bronchial responsiveness during the pollen season in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:274-82.
2276. 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;51:569-76.
2277. Bronsky EA, Aaronson DW, Berkowitz RB, Chervinsky P, Graft D, Kaiser HB, et al. Dose ranging study of mometasone furoate (Nasonex) in seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:51-6.
2278. Brannan MD, Herron JM, Affrime MB. Safety and tolerability of once-daily mometasone furoate aqueous nasal spray in children. *Clin Ther* 1997;19:1330-9.
2279. Schenkel E, Skoner D, Bronsky E, Miller S, Pearlman D, Rooklin A, et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis following 1 year treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics* 2000;101:e22.
2280. Minshall E, Ghaffar O, Cameron L, O'Brien F, Quinn H, Rowe-Jones J, et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118:648-54.
2281. Schmidt BM, Timmer W, Georgens AC, Hilt M, Mattinger C, Wurst W, et al. The new topical steroid ciclesonide is effective in the treatment of allergic rhinitis. *J Clin Pharmacol* 1999;39:1062-9.
2282. Borum P, Gronborg H, Mygind N. Seasonal allergic rhinitis and depot injection of a corticosteroid. Evaluation of the efficacy of medication early and late in the season based on detailed symptom recording. *Allergy* 1987;42:26-32.
2283. Brooks CD, Titus CR, Heissler CT. Vasoconstrictor and corticosteroid responsive components of allergic nasal mucosal swelling. *Ann Allergy* 1988;61:151-6.
2284. Brooks CD, Karl KJ, Francom SF. Oral methylprednisolone acetate (Medrol Tablets) for seasonal rhinitis: examination of dose and symptom response. *J Clin Pharmacol* 1993;33:816-22.
2285. Laursen LC, Fauschou P, Pals H, Svendsen UG, Weeke B. Intramuscular betamethasone dipropionate vs. oral prednisolone in hay fever patients. *Allergy* 1987;42:168-72.
2286. Norris AA. Pharmacology of sodium cromoglycate. *Clin Exp Allergy* 1996;4:5-7.
2287. Cox JS. Disodium cromoglycate (FPL 670) ('Intal'): a specific inhibitor of reaginic antibody-antigen mechanisms. *Nature* 1967;216:1328-9.
2288. Orr TS, Cox JS. Disodium cromoglycate, an inhibitor of mast cell degranulation and histamine release induced by phospholipase A. *Nature* 1969;223:197-8.
2289. Orr TS. Mode of action of disodium cromoglycate. *Acta Allergol* 1977;13:9-27.
2290. Okuda M, Ohnishi N, Ohtsuka H. The effects of cromolyn sodium on nasal mast cells. *Clin Exp Allergy* 1985;55:721-3.
2291. Kivity S, On A, Agami O, Levo Y, Fireman E. A comparison of the inhibitory effect of cromoline and nedocromil Na on histamine release from airway metachromatic cells and from peripheral basophils. *Immunol Lett* 1996;53:147-51.
2292. Theoharides TC, Sieghart W, Greengard P, Douglas WW. Antiallergic drug cromolyn may inhibit histamine secretion by regulating phosphorylation of a mast cell protein. *Science* 1980;207:80-2.
2293. Correia I, Wang L, Pang X, Theoharides TC. Characterization

- of the 78 kDa mast cell protein phosphorylated by the antiallergic drug cromolyn and homology to moesin. *Biochem Pharmacol* 1996;52:413-24.
2294. Wang L, Correia I, Basu S, Theoharides TC. Ca²⁺ and phorbol ester effect on the mast cell phosphoprotein induced by cromolyn. *Eur J Pharmacol* 1999;371:241-9.
2295. Loh RK, Jabara HH, Geha RS. Disodium cromoglycate inhibits S mu-->S epsilon deletional switch recombination and IgE synthesis in human B cells. *J Exp Med* 1994;180:663-71.
2296. Moqbel R, Cromwell O, Walsh GM, Wardlaw AJ, Kurlak L, Kay AB. Effects of nedocromil sodium (Tilade) on the activation of human eosinophils and neutrophils and the release of histamine from mast cells. *Allergy* 1988;43:268-76.
2297. Damon M, Chavis C, Daures JP, Crastes de Paulet A, Michel FB, Godard P. Increased generation of the arachidonic metabolites LTB₄ and 5-HETE by human alveolar macrophages in patients with asthma: effect in vitro of nedocromil sodium. *Eur Respir J* 1989;2:202-9.
2298. Bruijnzeel PL, Warringa RA, Kok PT, Kreukniet J. Inhibition of neutrophil and eosinophil induced chemotaxis by nedocromil sodium and sodium cromoglycate. *Br J Pharmacol* 1990;99:798-802.
2299. Warringa RA, Mengelers HJ, Maikoe T, Bruijnzeel PL, Koenderman L. Inhibition of cytokine-primed eosinophil chemotaxis by nedocromil sodium. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:802-9.
2300. Radeau T, Godard P, Chavis C, Michel FB, Descomps B, Damon M. Effect of nedocromil sodium on sulfidopeptide leukotrienes-stimulated human alveolar macrophages in asthma. *Pulm Pharmacol* 1993;6:27-31.
2301. Radeau T, Chavis C, Godard PH, Michel FB, Crastes de Paulet A, Damon M. Arachidonate 5-lipoxygenase metabolism in human neutrophils from patients with asthma: in vitro effect of nedocromil sodium. *Int Arch Allergy Immunol* 1992;97:209-15.
2302. Dixon CM, Barnes PJ. Bradykinin-induced bronchoconstriction: inhibition by nedocromil sodium and sodium cromoglycate. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27:831-6.
2303. Lozewicz S, Gomez E, Clague J, Gatland D, Davies RJ. Allergen-induced changes in the nasal mucous membrane in seasonal allergic rhinitis: effect of nedocromil sodium. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:125-31.
2304. Orgel HA, Meltzer EO, Kemp JP, Ostrom NK, Welch MJ. Comparison of intranasal cromolyn sodium, 4%, and oral terfenadine for allergic rhinitis: symptoms, nasal cytology, nasal ciliary clearance, and rhinomanometry. *Ann Allergy* 1991;66:237-44.
2305. Holopainen E, Backman A, Salo OP. Effect of disodium cromoglycate on seasonal allergic rhinitis. *Lancet* 1971;1:55-7.
2306. Blair H, Herbert RL. Treatment of seasonal allergic rhinitis with 2 percent sodium cromoglycate (BP) solution. *Clin Allergy* 1973;3:283-8.
2307. Knight A, Underdown BJ, Demanuele F, Hargreave FE. Disodium cromoglycate in ragweed-allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1976;58:278-83.
2308. Handelman NI, Friday GA, Schwartz HJ, Kuhn FS, Lindsay DE, Koors PG, et al. Cromolyn sodium nasal solution in the prophylactic treatment of pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59:237-42.
2309. Nizami RM, Baboo MT. Efficacy double-blind, crossover study of sodium cromoglycate in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1977;38:42-5.
2310. Frostad AB. The treatment of seasonal allergic rhinitis with a 2% aqueous solution of sodium cromoglycate delivered by a metered dose nasal spray. *Clin Allergy* 1977;7:347-53.
2311. Welsh PW, Yunginger JW, Kern EB, Gleich GJ. Preseasonal IgE ragweed antibody level as a predictor of response to therapy of ragweed hay fever with intranasal cromolyn sodium solution. *J Allergy Clin Immunol* 1977;60:104-9.
2312. Posey WC, Nelson HS. Controlled trials with four per cent cromolyn spray in seasonal allergic rhinitis. *Clin Allergy* 1977;7:485-96.
2313. Craig S, Rubinstein E, Reisman RE, Arbesman CE. Treatment of ragweed hay fever with intranasally administered disodium cromoglycate. *Clin Allergy* 1977;7:569-76.
2314. Girard JP, Bertrand J. Study of 2% solution of sodium cromoglycate in perennial rhinitis assessed by subjective and objective parameters. *Clin Allergy* 1975;5:301-9.
2315. Hillas J, Booth RJ, Somerfield S, Morton R, Avery J, Wilson JD. A comparative trial of intra-nasal beclomethasone dipropionate and sodium cromoglycate in patients with chronic perennial rhinitis. *Clin Allergy* 1980;10:253-8.
2316. Lobaton P, Seranno V, Rubio N, Gomez D. Treatment of perennial rhinitis with 2% solution of sodium cromoglycate. *Rhinology* 1975;13:91-7.
2317. Cohan RH, Bloom FL, Rhoades RB, Wittig HJ, Haugh LD. Treatment of perennial allergic rhinitis with cromolyn sodium. Double-blind study on 34 adult patients. *J Allergy Clin Immunol* 1976;58:121-8.
2318. Sorri M, Jokinen K, Palva A. Disodium chromoglycate therapy in perennial rhinitis. *Acta Otolaryngol Suppl* 1979;360:30-2.
2319. Druce HM, Goldstein S, Melamed J, Grossman J, Moss BA, Townley RG. Multicenter placebo-controlled study of nedocromil sodium 1% nasal solution in ragweed seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1990;65:212-6.
2320. Bellioni P, Salvinelli F, Patalano F, Ruggieri F. A double-blind group comparative study of nedocromil sodium in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Rhinology* 1988;26:281-7.
2321. Donnelly A, Casale TB. Nedocromil sodium is rapidly effective in the therapy of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:997-1004.
2322. Schuller DE, Selcow JE, Joos TH, Hannaway PJ, Hirsch SR, Schwartz HJ, et al. A multicenter trial of nedocromil sodium, 1% nasal solution, compared with cromolyn sodium and placebo in ragweed seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:554-61.
2323. Sipila P, Sorri M, Pukander J. Double-blind comparison of nedocromil sodium (1% nasal spray) and placebo in rhinitis caused by birch pollen. *Clin Otolaryngol* 1987;12:365-70.
2324. Bukstein DA, Biondi RM, Blumenthal MM, Dockhorn RJ, Filley WV, Fink J, et al. Tilarin in combination with astemizole. *Allergy* 1996;51(28 Suppl):20-7.
2325. Engstrom I, Oberger E, Blyckert A, Kraepelien S. Disodium cromoglycate in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis in children. *Ann Allergy* 1971;29:505-9.
2326. Greenbaum J, Cockcroft D, Hargreave FE, Dolovich J. Sodium cromoglycate in ragweed-allergic conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59:437-9.
2327. Lindsay-Miller AC. Group comparative trial of 2% sodium cromoglycate (Opticrom) with placebo in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Clin Allergy* 1979;9:271-5.
2328. Kray KT, Squire E, Jr., Tipton WR, Selner JC, O'Dea J, Nelson HS. Cromolyn sodium in seasonal allergic conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:623-7.
2329. van Bijsterveld OP. A double-blind crossover study comparing sodium cromoglycate eye drops with placebo in the treatment of chronic conjunctivitis. *Acta Ophthalmol* 1984;62:479-84.
2330. Ruggieri ML, Scordia G. Double-blind group comparative trial of sodium cromoglycate eye ointment and placebo in the treatment of allergic eye diseases. *Ann Allergy* 1987;58:109-12.
2331. Welsh PW, Yunginger JW, Tani DG, Toussaint N, Jr., Larson LA, Bourne WM, et al. Topical ocular administration of cromolyn sodium for treatment in seasonal ragweed conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64:209-15.
2332. Frostad AB, Olsen AK. A comparison of topical levocabastine and sodium cromoglycate in the treatment of pollen-provoked allergic conjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1993;23:406-9.
2333. Nizami RM. Treatment of ragweed allergic conjunctivitis with 2% cromolyn solution in unit doses. *Ann Allergy* 1981;47:5-7.
2334. Foster CS. Evaluation of topical cromolyn sodium in the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1988;95:194-201.
2335. Juniper EF, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Sodium cromoglycate eye drops: regular versus "as needed" use in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:36-43.
2336. Leino M, Carlson C, Jaanio E, Koivunen T, Lavikkala H, Riihela K, et al. Double-blind group comparative study of 2% nedocromil sodium eye drops with placebo eye drops in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Ann Allergy* 1990;64:398-402.
2337. Blumenthal M, Casale T, Dockhorn R, Jarmoszuk I, Kaiser H, Smith R, et al. Efficacy and safety of nedocromil sodium ophthalmic solution in the treatment of seasonal allergic

- conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1992;113:56-63.
2338. Miglior M, Scullica L, Secchi AG, Negrini A, Pezzi PP, Brovarone FV, et al. Nedocromil sodium and astemizole, alone or combined, in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. A multicentre double blind clinical trial. *Acta Ophthalmol Copenh* 1993;71:73-8.
2339. Stockwell A, Easty DL. Group comparative trial of 2% nedocromil sodium with placebo in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Eur J Ophthalmol* 1994;4:19-23.
2340. Cohen S, Hirsch S, Melamed J, Schwartz R. Treatment of ragweed pollen seasonal allergic conjunctivitis (SAC) with bid nedocromil sodium 2% ophthalmic solution. *Ocular Immunol* 1993;1:19-22.
2341. Melamed J, Schwartz RH, Hirsch SR, Cohen SH. Evaluation of nedocromil sodium 2% ophthalmic solution for the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Ann Allergy* 1994;73:57-66.
2342. Kjellman NI, Stevens MT. Clinical experience with Tilavist: an overview of efficacy and safety. *Allergy* 1995;50(21 Suppl):14-22; discussion 34-8.
2343. el Hennawi M. A double blind placebo controlled group comparative study of ophthalmic sodium cromoglycate and nedocromil sodium in the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 1994;78:365-9.
2344. Verin PH, Dicker ID, Mortemousque B. Nedocromil sodium eye drops are more effective than sodium cromoglycate eye drops for the long-term management of vernal keratoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29:529-36.
2345. Moller C, Berg IM, Berg T, Kjellman M, Stromberg L. Nedocromil sodium 2% eye drops for twice-daily treatment of seasonal allergic conjunctivitis: a Swedish multicentre placebo-controlled study in children allergic to birch pollen. *Clin Exp Allergy* 1994;24:884-7.
2346. Hammann C, Kammerer R, Gerber M, Spertini F. Comparison of effects of topical levocabastine and nedocromil sodium on the early response in a conjunctival provocation test with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1045-50.
2347. Miadonna A, Milazzo N, Salmaso C, Cottini M, Lorini M, Tedeschi A. N-acetyl-aspartyl-glutamic acid inhibits cellular recruitment and mediator release during the late allergen-induced nasal reaction. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:515-20.
2348. Althaus MA, Pichler WJ. Nasal application of a gel formulation of N-acetyl-aspartyl glutamic acid (NAAGA) compared with placebo and disodium cromoglycate in the symptomatic treatment of pollinosis. *Allergy* 1994;49:184-8.
2349. Magyar P, Gyori Z, Mark Z, Hutás I. The protective effect of N-acetyl-aspartyl-glutamate (NAAGA) against nasal obstruction provoked by antigen in allergic rhinitis. *Allergy* 1993;48:631-3.
2350. Malm L. Pharmacological background to decongesting and anti-inflammatory treatment of rhinitis and sinusitis. *Acta Otolaryngol Suppl* 1994;515:53-5; discussion 5-6.
2351. Johnson DA, Hricik JG. The pharmacology of alpha-adrenergic decongestants. *Pharmacotherapy* 1993;13:110S-5S; discussion 43S-46S.
2352. Johannssen V, Maune S, Werner JA, Rudert H, Ziegler A. Alpha 1-receptors at pre-capillary resistance vessels of the human nasal mucosa. *Rhinology* 1997;35:161-5.
2353. Andersson KE, Bende M. Adrenoceptors in the control of human nasal mucosal blood flow. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984;93:179-82.
2354. Bende M, Loth S. Vascular effects of topical oxymetazoline on human nasal mucosa. *J Laryngol Otol* 1986;100:285-8.
2355. Akerlund A, Klint T, Olen L, Rundcrantz H. Nasal decongestant effect of oxymetazoline in the common cold: an objective dose-response study in 106 patients. *J Laryngol Otol* 1989;103:743-6.
2356. Svensson C, Pipkorn U, Alkner U, Baumgarten CR, Persson CG. Topical vasoconstrictor (oxymetazoline) does not affect histamine-induced mucosal exudation of plasma in human nasal airways. *Clin Exp Allergy* 1992;22:411-6.
2357. Witek T, Jr., Canestrari DA, Hernandez JR, Miller RD, Yang JY, Riker DK. Superficial nasal mucosal blood flow and nasal patency following topical oxymetazoline hydrochloride. *Ann Allergy* 1992;68:165-8.
2358. Vansal SS, Feller DR. Direct effects of ephedrine isomers on human beta-adrenergic receptor subtypes. *Biochem Pharmacol* 1999;58:807-10.
2359. Loth S, Bende M. The effect of topical phenylpropranolamine on nasal secretion and nasal airway resistance after histamine challenge in man. *Clin Otolaryngol* 1985;10:15-9.
2360. Broms P, Malm L. Oral vasoconstrictors in perennial non-allergic rhinitis. *Allergy* 1982;37:67-74.
2361. Kanfer I, Dowse R, Vuma V. Pharmacokinetics of oral decongestants. *Pharmacotherapy* 1993;13:116S-28S; discussion 43S-46S.
2362. Simons FE, Gu X, Watson WT, Simons KJ. Pharmacokinetics of the orally administered decongestants pseudoephedrine and phenylpropranolamine in children. *J Pediatr* 1996;129:729-34.
2363. Hendeles L. Selecting a decongestant. *Pharmacotherapy* 1993;13:129S-34S; discussion 43S-46S.
2364. Hamilton LH, Chobanian SL, Cato A, Perkins JG. A study of sustained action pseudoephedrine in allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1982;48:87-92.
2365. Smith MB, Feldman W. Over-the-counter cold medications. A critical review of clinical trials between 1950 and 1991. *Jama* 1993;269:2258-63.
2366. Jawad SS, Eccles R. Effect of pseudoephedrine on nasal airflow in patients with nasal congestion associated with common cold. *Rhinology* 1998;36:73-6.
2367. Taverner D, Danz C, Economos D. The effects of oral pseudoephedrine on nasal patency in the common cold: a double-blind single-dose placebo-controlled trial. *Clin Otolaryngol* 1999;24:47-51.
2368. Graf P, Hallen H, Juto JE. Four-week use of oxymetazoline nasal spray (Nezeril) once daily at night induces rebound swelling and nasal hyperreactivity. *Acta Otolaryngol* 1995;115:71-5.
2369. Graf P, Hallen H. Effect on the nasal mucosa of long-term treatment with oxymetazoline, benzalkonium chloride, and placebo nasal sprays. *Laryngoscope* 1996;106:605-9.
2370. Yoo JK, Seikaly H, Calhoun KH. Extended use of topical nasal decongestants. *Laryngoscope* 1997;107:40-3.
2371. Hallen H, Enerdal J, Graf P. Fluticasone propionate nasal spray is more effective and has a faster onset of action than placebo in treatment of rhinitis medicamentosa. *Clin Exp Allergy* 1997;27:552-8.
2372. Thomas SH, Clark KL, Allen R, Smith SE. A comparison of the cardiovascular effects of phenylpropranolamine and phenylephrine containing proprietary cold remedies. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:705-11.
2373. Onuigbo M, Alikhan M. Over-the-counter sympathomimetics: a risk factor for cardiac arrhythmias in pregnancy. *South Med J* 1998;91:1153-5.
2374. Bradley JG. Nonprescription drugs and hypertension. Which ones affect blood pressure? . *Postgrad Med* 1991;89:195-7, 201-2.
2375. Beck RA, Mercado DL, Seguin SM, Andrade WP, Cushner HM. Cardiovascular effects of pseudoephedrine in medically controlled hypertensive patients. *Arch Intern Med* 1992;152:1242-5.
2376. Sauder KL, Brady W, Jr., Hennes H. Visual hallucinations in a toddler: accidental ingestion of a sympathomimetic over-the-counter nasal decongestant. *Am J Emerg Med* 1997;15:521-6.
2377. Graf P, Enerdal J, Hallen H. Ten days' use of oxymetazoline nasal spray with or without benzalkonium chloride in patients with vasomotor rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:1128-32.
2378. Mazzotta P, Loebstein R, Koren G. Treating allergic rhinitis in pregnancy. Safety considerations. *Drug Saf* 1999;20:361-75.
2379. Nomeir AA, Mojaverian P, Kosoglou T, Affrime MB, Nezamis J, Rodwanski E, et al. Influence of food on the oral bioavailability of loratadine and pseudoephedrine from extended-release tablets in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1996;36:923-30.
2380. Segal AT, Falliers CJ, Grant JA, Podleski WK, Woehler TR, Huster WJ, et al. Safety and efficacy of terfenadine/pseudoephedrine versus clemastine/phenylpropranolamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1993;70:389-94.
2381. Williams BO, Hull H, McSorley P, Frosolono MF, Sanders RL. Efficacy of acrivastine plus pseudoephedrine for symptomatic relief of seasonal allergic rhinitis due to mountain cedar. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:432-8.
2382. Dockhorn RJ, Williams BO, Sanders RL. Efficacy of

- acrivastine with pseudoephedrine in treatment of allergic rhinitis due to ragweed. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:204-8.
2383. Bertrand B, Jamart J, Marchal JL, Arendt C. Cetirizine and pseudoephedrine retard alone and in combination in the treatment of perennial allergic rhinitis: a double-blind multicentre study. *Rhinology* 1996;34:91-6.
2384. Horak F, Toth J, Marks B, Stubner UP, Berger UE, Jager S, et al. Efficacy and safety relative to placebo of an oral formulation of cetirizine and sustained-release pseudoephedrine in the management of nasal congestion. *Allergy* 1998;53:849-56.
2385. Sussman GL, Mason J, Compton D, Stewart J, Ricard N. The efficacy and safety of fexofenadine HCl and pseudoephedrine, alone and in combination, in seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:100-6.
2386. Storms WW, Bodman SF, Nathan RA, Chervinsky P, Banov CH, Dockhorn RJ, et al. SCH 434: a new antihistamine/decongestant for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:1083-90.
2387. Berkowitz RB, Connell JT, Dietz AJ, Greenstein SM, Tinkelman DG. The effectiveness of the non-sedating antihistamine loratadine plus pseudoephedrine in the symptomatic management of the common cold. *Ann Allergy* 1989;63:336-9.
2388. Grossman J, Bronsky EA, Lanier BQ, Linzmayer MI, Moss BA, Schenkel EJ, et al. Loratadine-pseudoephedrine combination versus placebo in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1989;63:317-21.
2389. Bronsky E, Boggs P, Findlay S, Gawchik S, Georgitis J, Mansmann H, et al. Comparative efficacy and safety of a once-daily loratadine-pseudoephedrine combination versus its components alone and placebo in the management of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:139-47.
2390. Serra HA, Alves O, Rizzo LF, Devoto FM, Ascierio H. Loratadine-pseudoephedrine in children with allergic rhinitis, a controlled double-blind trial. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:147-50.
2391. Kaiser HB, Banov CH, Berkowitz RR, Bernstein DI, Bronsky EA, Georgitis JW, et al. Comparative Efficacy and Safety of Once-Daily Versus Twice-Daily Loratadine-Pseudoephedrine Combinations Versus Placebo in Seasonal Allergic Rhinitis. *Am J Ther* 1998;5:245-51.
2392. Howarth PH, Harrison K, Smith S. The influence of terfenadine and pseudo-ephedrine alone and in combination on allergen-induced rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1993;101:318-21.
2393. Corren J, Harris AG, Aaronson D, Beaucher W, Berkowitz R, Bronsky E, et al. Efficacy and safety of loratadine plus pseudoephedrine in patients with seasonal allergic rhinitis and mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:781-8.
2394. Weiler JM, Gellhaus M, Donnelly A, Weiler K. Randomized, double-blind, parallel groups, placebo-controlled study of efficacy and safety of Rynatan in the treatment of allergic rhinitis using an acute model. *Ann Allergy* 1990;64:63-7.
2395. Eccles R, Wilson H. The parasympathetic secretory nerves of the nose of the cat. *J Physiol* 1973;230:213-23.
2396. Anggard A. Parasympathetic influence on the nasal mucosa. *Acta Otolaryngol* 1977;83:22-4.
2397. Baroody FM, Majchel AM, Roecker MM, Roszko PJ, Zegarelli EC, Wood CC, et al. Ipratropium bromide (Atrovent nasal spray) reduces the nasal response to methacholine. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:1065-75.
2398. Wood CC, Fireman P, Grossman J, Wecker M, MacGregor T. Product characteristics and pharmacokinetics of intranasal ipratropium bromide. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1111-6.
2399. Kirkegaard J, Mygind N, Molgaard F, Grahne B, Holopainen E, Malmberg H, et al. Ordinary and high-dose ipratropium in perennial nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:585-90.
2400. Mygind N, Borum P. Intranasal ipratropium: literature abstracts and comments. *Rhinol Suppl* 1989;9:37-44.
2401. Jackson RT, Teichgraber J. Low-dose topical atropine for rhinorrhea. *Arch Otolaryngol* 1981;107:288-9.
2402. Bronsky EA, Druce H, Findlay SR, Hampel FC, Kaiser H, Ratner P, et al. A clinical trial of ipratropium bromide nasal spray in patients with perennial nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1117-22.
2403. Georgitis JW, Banov C, Boggs PB, Dockhorn R, Grossman J, Tinkelman D, et al. Ipratropium bromide nasal spray in non-allergic rhinitis: efficacy, nasal cytological response and patient evaluation on quality of life. *Clin Exp Allergy* 1994;24:1049-55.
2404. Bende M, Rundcrantz H. Treatment of perennial secretory rhinitis. *Orl J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1985;47:303-6.
2405. Borum P, Mygind N, Schultz Larsen F. Intranasal ipratropium: a new treatment for perennial rhinitis. *Clin Otolaryngol* 1979;4:407-11.
2406. Dolovich J, Kennedy L, Vickerson F, Kazim F. Control of the hypersecretion of vasomotor rhinitis by topical ipratropium bromide. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:274-8.
2407. Knight A, Kazim F, Salvatori VA. A trial of intranasal Atrovent versus placebo in the treatment of vasomotor rhinitis. *Ann Allergy* 1986;57:348-54.
- Wagenmann M, Baroody FM, Jankowski R, Nadal JC, Roecker-Cooper M, Wood CC, et al. Onset and duration of inhibition of ipratropium bromide nasal spray on methacholine-induced nasal secretions. *Clin Exp Allergy* 1994 ;24 :288-90.
 - Georgitis JW. The anticholinergic treatment of allergic perennial rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:1071-6.
2410. Kaiser HB, Findlay SR, Georgitis JW, Grossman J, Ratner PH, Tinkelman DG, et al. Long-term treatment of perennial allergic rhinitis with ipratropium bromide nasal spray 0.06%. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1128-32.
2411. Borum P, Olsen L, Winther B, Mygind N. Ipratropium nasal spray: a new treatment for rhinorrhea in the common cold. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:418-20.
2412. Malmberg H, Grahne B, Holopainen E, Binder E. Ipratropium (Atrovent) in the treatment of vasomotor rhinitis of elderly patients. *Clin Otolaryngol* 1983;8:273-6.
2413. Meltzer EO, Orgel HA, Bronsky EA, Findlay SR, Georgitis JW, Grossman J, et al. Ipratropium bromide aqueous nasal spray for patients with perennial allergic rhinitis: a study of its effect on their symptoms, quality of life, and nasal cytology. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:242-9.
2414. Milford CA, Mugliston TA, Lund VJ, Mackay IS. Long-term safety and efficacy study of intranasal ipratropium bromide. *J Laryngol Otol* 1990;104:123-5.
2415. Finn A, Jr., Aaronson D, Korenblat P, Lumry W, Settipane G, Spector S, et al. Ipratropium bromide nasal spray 0.03% provides additional relief from rhinorrhea when combined with terfenadine in perennial rhinitis patients; a randomized, double-blind, active-controlled trial. *Am J Rhinol* 1998;12:441-9.
2416. Dockhorn R, Aaronson D, Bronsky E, Chervinsky P, Cohen R, Ehtessabian R, et al. Ipratropium bromide nasal spray 0.03% and beclomethasone nasal spray alone and in combination for the treatment of rhinorrhea in perennial rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:349-59.
2417. Groth S, Dirksen H, Mygind N. The absence of systemic side-effects from high doses of ipratropium in the nose. *Eur J Respir Dis Suppl* 1983;128:490-3.
2418. Busse WW. The role of leukotrienes in asthma and allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1996;26:868-79.
2419. Knapp HR. Reduced allergen-induced nasal congestion and leukotriene synthesis with an orally active 5-lipoxygenase inhibitor. *N Engl J Med* 1990;323:1745-8.
2420. Donnelly AL, Glass M, Minkwitz MC, Casale TB. The leukotriene D4-receptor antagonist, ICI 204,219, relieves symptoms of acute seasonal allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1734-9.
2421. Pullerits T, Praks L, Skoogh BE, Ani R, Lotvall J. Randomized placebo-controlled study comparing a leukotriene receptor antagonist and a nasal glucocorticoid in seasonal allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1814-8.
2422. Meltzer E, Malmstrom K, Lu S, Brenner B, Wei L, Weinstein S, et al. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105 :917-22.
2423. Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, Zetterstrom O, Bochenek G, Kumlin M, et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1187-94.
2424. Tinkelman DG, Berkowitz RB. A pilot study of pemirolast in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1991;66:162-5.

2425. Davis PA, Gold EB, Hackman RM, Stern JS, Gershwin ME. The use of complementary/alternative medicine for the treatment of asthma in the United States. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998;8:73-7.
2426. Lewith GT, Watkins AD. Unconventional therapies in asthma: an overview. *Allergy* 1996;51:761-9.
2427. Wiesenauer M, Gaus W. Double-blind trial comparing the effectiveness of the homeopathic preparation Galphimia potentiation D6, Galphimia dilution 10(-6) and placebo on pollinosis. *Arzneimittelforschung* 1985;35:1745-7.
2428. Weiser M, Gegenheimer LH, Klein P. A randomized equivalence trial comparing the efficacy and safety of Luffa comp.-Heel nasal spray with cromolyn sodium spray in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Forsch Komplementarmed* 1999;6:142-8.
2429. Reilly D, Taylor MA, Beattie NG, Campbell JH, McSharry C, Aitchison TC, et al. Is evidence for homeopathy reproducible? *Lancet* 1994;344:1601-6.
2430. Reilly DT, Taylor MA, McSharry C, Aitchison T. Is homeopathy a placebo response? Controlled trial of homeopathic potency, with pollen in hayfever as model. *Lancet* 1986;2:881-6.
2431. Yu S, Cao J, Yu Z. Acupuncture treatment of chronic rhinitis in 75 cases. *J Tradit Chin Med* 1993;13:103-5.
2432. Lai X. Observation on the curative effect of acupuncture on type I allergic diseases. *J Tradit Chin Med* 1993;13:243-8.
2433. Xia Z, Xu L. Acupuncture at agger nasi for treatment of allergic rhinitis. *J Tradit Chin Med* 1997;17:278-9.
2434. Hu Y, Liu J. 200 cases of chronic rhinitis treated by acupuncture at nei ying xiang. *J Tradit Chin Med* 1997;17:53-4.
2435. Davies A, Lewith G, Goddard J, Howarth P. The effect of acupuncture on nonallergic rhinitis: a controlled pilot study. *Altern Ther Health Med* 1998;4:70-4.
2436. Krouse JH, Krouse HJ. Patient use of traditional and complementary therapies in treating rhinosinusitis before consulting an otolaryngologist. *Laryngoscope* 1999;109:1223-7.
2437. Borchers AT, Hackman RM, Keen CL, Stern JS, Gershwin ME. Complementary medicine: a review of immunomodulatory effects of Chinese herbal medicines. *Am J Clin Nutr* 1997;66:1303-12.
2438. Barrett B, Kiefer D, Rabago D. Assessing the risks and benefits of herbal medicine: an overview of scientific evidence. *Altern Ther Health Med* 1999;5:40-9.
2439. Cupp MJ. Herbal remedies: adverse effects and drug interactions. *Am Fam Physician* 1999;59:1239-45.
2440. Klepser TB, Klepser ME. Unsafe and potentially safe herbal therapies. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:125-38; quiz 39-41.
2441. Naito K, Ishihara M, Senoh Y, Takeda N, Yokoyama N, Iwata S. Seasonal variations of nasal resistance in allergic rhinitis and environmental pollen counts. II: Efficacy of preseasonal therapy. *Auris Nasus Larynx* 1993;20:31-8.
2442. Dev S. Ancient-modern concordance in ayurvedic plants: some examples. *Environ Health Perspect* 1999;107:783-9.
2443. Gupta I, Gupta V, Parihar A, Gupta S, Ludtke R, Safayhi H, et al. Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with bronchial asthma: results of a double-blind, placebo-controlled, 6-week clinical study. *Eur J Med Res* 1998;3:511-4.
2444. Tripathi RM, Sen PC, Das PK. Studies on the mechanism of action of *Albizia lebbeck*, an Indian indigenous drug used in the treatment of atopic allergy. *J Ethnopharmacol* 1979;1:385-96.
2445. Friese KH. [Alternative treatment methods in ENT]. *Hno* 1997;45:593-607.
2446. Schoni MH, Nikolaizik WH, Schoni-Affolter F. Efficacy trial of bioresonance in children with atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;112:238-46.
2447. Vedanthan PK, Kesavalu LN, Murthy KC, Duvall K, Hall MJ, Baker S, et al. Clinical study of yoga techniques in university students with asthma: a controlled study. *Allergy Asthma Proc* 1998;19:3-9.
2448. Kay AB, Lessof MH. Allergy. Conventional and alternative concepts. A report of the Royal College of Physicians Committee on Clinical Immunology and Allergy. *Clin Exp Allergy* 1992;3:1-44.
2449. Taccariello M, Parikh A, Darby Y, Scadding G. Nasal douching as a valuable adjunct in the management of chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 1999;37:29-32.
2450. Mori S, Fujieda S, Igarashi M, Fan GK, Saito H. Submucosal turbinectomy decreases not only nasal stiffness but also sneezing and rhinorrhea in patients with perennial allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1542-8.
2451. Inouye T, Tanabe T, Nakanoboh M, Ogura M. Laser surgery for allergic and hypertrophic rhinitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1999;180:3-19.
2452. Sadanaga M. Clinical evaluation of vidian neurectomy for nasal allergy. *Auris Nasus Larynx* 1989;16(Suppl 1):S53-7.
2453. Jones NS. Current concepts in the management of paediatric rhinosinusitis. *J Laryngol Otol* 1999;113:1-9.
2454. Osguthorpe JD, Hadley JA. Rhinosinusitis. Current concepts in evaluation and management. *Med Clin North Am* 1999;83:27-41, vii-viii.
2455. Lildholdt T, Rundcrantz H, Bende M, Larsen K. Glucocorticoid treatment for nasal polyps. The use of topical budesonide powder, intramuscular betamethasone, and surgical treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:595-600.
2456. Vanselow NA, Smith JR. Bronchial asthma induced by indomethacin. *Ann Intern Med* 1967;66:568-72.
2457. Smith AP. Response of aspirin-allergic patients to challenge by some analgesics in common use. *Br Med J* 1971;2:494-6.
2458. Settipane RA, Schrank PJ, Simon RA, Mathison DA, Christiansen SC, Stevenson DD. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:480-5.
2459. Szczeklik A. Antipyretic analgesics and the allergic patient. *Am J Med* 1983;75:82-4.
2460. Gutgesell C, Fuchs T. Azapropazone in aspirin intolerance. *Allergy* 1999;54:897-8.
2461. Bavbek S, Celik G, Ediger D, Mungan D, Demirel YS, Misirligil Z. The use of nimesulide in patients with acetylsalicylic acid and nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *J Asthma* 1999;36:657-63.
2462. Mastalerz L, Milewski M, Duplaga M, Nizankowska E, Szczeklik A. Intranasal fluticasone propionate for chronic eosinophilic rhinitis in patients with aspirin-induced asthma. *Allergy* 1997;52:895-900.
2463. Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, Christiansen SC, Simon RA. Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:751-8.
2464. Patriarca G, Nucera E, DiRienzo V, Schiavino D, Pellegrino S, Fais G. Nasal provocation test with lysine acetylsalicylate in aspirin-sensitive patients. *Ann Allergy* 1991;67:60-2.
2465. The current status of allergen immunotherapy (hyposensitisation). Report of a WHO/IUIS working group. *Allergy* 1989;44:369-79.
2466. Bousquet J, Lockey R, Malling H. WHO Position Paper. Allergen Immunotherapy: Therapeutic Vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998;53, suppl 54.
2467. Malling H. Immunotherapy. Position Paper of the EAACI. *Allergy* 1988;43, suppl 6.
2468. Malling H, Weeke B. Immunotherapy. Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 1993;48, suppl 14:9-35.
2469. Malling HJ, Abreu-Nogueira J, Alvarez-Cuesta E, Bjorksten B, Bousquet J, Caillot D, et al. Local immunotherapy. *Allergy* 1998;53:933-44.
2470. Frew AJ. Injection immunotherapy. British Society for Allergy and Clinical Immunology Working Party. *Bmj* 1993;307:919-23.
2471. Nicklas R, Bernstein I, Blessing-Moore J, Fireman S, Gutman A, Lee R, et al. Practice parameters for allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1996;6:1001-11.
2472. Demoly P, Bousquet J, Michel FB. Immunotherapy in allergic rhinitis: a prevention for asthma? *Curr Probl Dermatol* 1999;28:119-23.
2473. Bousquet J, Scheinmann P, Guinnee MT, Perrin-Fayolle M, Sauvaget J, Tonnel AB, et al. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house-dust mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 1999;54:249-60.
2474. White P, Smith H, Baker N, Davis W, Frew A. Symptom

- control in patients with hay fever in UK general practice: how well are we doing and is there a need for allergen immunotherapy? *Clin Exp Allergy* 1998;28:266-70.
2475. Varney VA, Gaga M, Frew AJ, Aber VR, Kay AB, Durham SR. Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs. *BMJ* 1991;302:265-9.
2476. Allergen products (Producta allergenica). *European Pharmacopeia* 1997;1063-8.
2477. Dreborg S, Frew A. Allergen standardization and skin tests. *EAACI Position Paper. Allergy* 1993;48, suppl 14.
2478. Nelson HS, Ikle D, Buchmeier A. Studies of allergen extract stability: the effects of dilution and mixing. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:382-8.
2479. Norman PS, Lichtenstein LM. Comparisons of alum-precipitated and unprecipitated aqueous ragweed pollen extracts in the treatment of hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 1978;61:384-9.
2480. Durham SR, Till SJ. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:157-64.
2481. Akdis CA, Blaser K. Immunologic mechanisms of specific immunotherapy. *Allergy* 1999;56:31-2.
2482. Gleich GJ, Zimmermann EM, Henderson LL, Yunginger JW. Effect of immunotherapy on immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to ragweed antigens: a six-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1982;70:261-71.
2483. Van-der-Zee JS, Aalberse RC. The role of IgG in immediate-type hypersensitivity. *Eur Respir J Suppl* 1991;13:91s-6s.
2484. Lichtenstein L, Holtzman N, Burnett L. A quantitative in vitro study of the chromatographic distribution and immunoglobulin characteristics of human blocking antibody. *J Immunol* 1968;101:317-24.
2485. Bousquet J, Maasch H, Martinot B, Hejjaoui A, Wahl R, Michel FB. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. II. Comparison between parameters assessing the efficacy of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:439-46.
2486. Varney VA, Hamid QA, Gaga M, Ying S, Jacobson M, Frew AJ, et al. Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen-induced late-phase cutaneous responses. *J Clin Invest* 1993;92:644-51.
2487. Secrist H, Chelen CJ, Wen Y, Marshall JD, Umetsu DT. Allergen immunotherapy decreases interleukin 4 production in CD4+ T cells from allergic individuals. *J Exp Med* 1993;178:2123-30.
2488. Ebner C, Siemann U, Bohle B, Willheim M, Wiedermann U, Schenk S, et al. Immunological changes during specific immunotherapy of grass pollen allergy: reduced lymphoproliferative responses to allergen and shift from TH2 to TH1 in T-cell clones specific for Phl p 1, a major grass pollen allergen. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1007-15.
2489. Meissner N, Kochs S, Coutelle J, Kussebi F, Baumgarten C, Lowenstein H, et al. Modified T-cell activation pattern during specific immunotherapy (SIT) in cat-allergic patients. *Clin Exp Allergy* 1999;29:618-25.
2490. Akdis CA, Blaser K. IL-10-induced anergy in peripheral T cell and reactivation by microenvironmental cytokines: two key steps in specific immunotherapy. *Faseb J* 1999;13:603-9.
2491. Majori M, Bertacco S, Piccoli ML, Melej R, Pileggi V, Pesci A. Specific immunotherapy downregulates peripheral blood CD4 and CD8 T-lymphocyte activation in grass pollen-sensitive asthma. *Eur Respir J* 1998;11:1263-7.
2492. Hedlin G, Silber G, Naclerio R, Proud D, Lamas AM, Eggleston P, et al. Comparison of the in-vivo and in-vitro response to ragweed immunotherapy in children and adults with ragweed-induced rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1990;20:491-500.
2493. Bousquet J, Becker WM, Hejjaoui A, Chanal I, Lebel B, Dhivert H, et al. Differences in clinical and immunologic reactivity of patients allergic to grass pollens and to multiple-pollen species. II. Efficacy of a double-blind, placebo-controlled, specific immunotherapy with standardized extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:43-53.
2494. Durham SR, Ying S, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackay IS, et al. Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4+ T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon-gamma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1356-65.
2495. Klimek L, Dormann D, Jarman ER, Cromwell O, Riechelmann H, Reske-Kunz AB. Short-term preseasonal birch pollen allergoid immunotherapy influences symptoms, specific nasal provocation and cytokine levels in nasal secretions, but not peripheral T-cell responses, in patients with allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1326-35.
2496. Fanta C, Bohle B, Hirt W, Siemann U, Horak F, Kraft D, et al. Systemic immunological changes induced by administration of grass pollen allergens via the oral mucosa during sublingual immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;120:218-24.
2497. Hirsch SR, Kalbfleisch JH, Golbert TM, Josephson BM, McConnell LH, Scanlon R, et al. Rinkel injection therapy: a multicenter controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:133-55.
2498. Van-Metre TE J, Adkinson N, Jr., Lichtenstein LM, Mardiney M, Jr., Norman P, Jr., Rosenberg GL, et al. A controlled study of the effectiveness of the Rinkel method of immunotherapy for ragweed pollen hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 1980;65:288-97.
2499. Van-Metre TE, Adkinson N, Jr., Amodio FJ, Lichtenstein LM, Mardiney MR, Norman PS, et al. A comparative study of the effectiveness of the Rinkel method and the current standard method of immunotherapy for ragweed pollen hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66:500-13.
2500. Creticos PS, Van-Metre TE, Mardiney MR, Rosenberg GL, Norman PS, Adkinson N, Jr. Dose response of IgE and IgG antibodies during ragweed immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:94-104.
2501. Balda BR, Wolf H, Baumgarten C, Klimek L, Rasp G, Kunkel G, et al. Tree-pollen allergy is efficiently treated by short-term immunotherapy (STI) with seven preseasonal injections of molecular standardized allergens. *Allergy* 1998;53:740-8.
2502. Bousquet J, Hejjaoui A, Skassa-Brociek W, Guerin B, Maasch HJ, Dhivert H, et al. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. I. Rush immunotherapy with allergoids and standardized orchard grass-pollen extract. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:591-8.
2503. Bousquet J, Maasch HJ, Hejjaoui A, Skassa-Brociek W, Wahl R, Dhivert H, et al. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. III. Efficacy and safety of unfractionated and high-molecular-weight preparations in rhinoconjunctivitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:546-56.
2504. Bousquet J, Hejjaoui A, Soussana M, Michel FB. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. IV. Comparison of the safety and efficacy of two dosages of a high-molecular-weight allergoid. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:490-7.
2505. Dolz I, Martinez-Cocera C, Bartolome J, Cimarra M. Placebo-controlled study of immunotherapy with grass pollen extract Alutard SQ during a 3 year period with initial rush immunotherapy. *Allergy* 1996;1996:489-500.
2506. Frankland A, Augustin R. Prophylaxis of summer hay fever and asthma: a controlled trial comparing crude grass pollen extract with the isolated main protein components. *Lancet* 1954;1:1055-8.
2507. Grammer LC, Shaughnessy MA, Suszko IM, Shaughnessy JJ, Patterson R. A double-blind histamine placebo-controlled trial of polymerized whole grass for immunotherapy of grass allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:448-53.
2508. Grammer LC, Shaughnessy MA, Finkle SM, Shaughnessy JJ, Patterson R. A double-blind placebo-controlled trial of polymerized whole grass administered in an accelerated dosage schedule for immunotherapy of grass pollinosis. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:1180-4.
2509. McAllen M. Hyposensitization in grass pollen hay fever. *Acta Allergol* 1969;24:421-31.
2510. Ortolani C, Pastorello E, Moss RB, Hsu YP, Restuccia M, Joppolo G, et al. Grass pollen immunotherapy: a single year double-blind, placebo-controlled study in patients with grass pollen-induced asthma and rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:283-90.
2511. Pastorello EA, Ortolani C, Incorvaia C, Farioli L, Italia M, Pravettoni V, et al. A double-blind study of hyposensitization

- with an alginate-conjugated extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* (Conjuvac) in patients with perennial rhinitis. II. Immunological aspects. *Allergy* 1990;45:505-14.
2512. Starr M, Weinstock M. Studies in pollen allergy. III. The relationship between blocking antibody levels, and symptomatic relief following hyposensitization with Allpyral in hay fever subjects. *Int Arch Allergy* 1970;38:514-21.
2513. Weyer A, Donat N, L'Heritier C, Juilliard F, Pauli G, Soufflet B, et al. Grass pollen hyposensitization versus placebo therapy. I. Clinical effectiveness and methodological aspects of a pre-seasonal course of desensitization with a four-grass pollen extract. *Allergy* 1981;36:309-17.
2514. Zenner HP, Baumgarten C, Rasp G, Fuchs T, Kunkel G, Hauswald B, et al. Short-term immunotherapy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of molecular standardized grass and rye allergens in patients with grass pollen-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:23-9.
2515. Arbesman C, Reisman R. Hyposensitization therapy including repository: a double-blind study. *J Allergy* 1964;35:12-7.
2516. Cockcroft D, Cuff M, Tarlo S, Dolovich J, Hargreave F. Allergen-injection therapy with glutaraldehyde-modified-ragweed pollen-tyrosine adsorbate. A double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 1977;60:56-62.
2517. Grammer LC, Zeiss CR, Suszko IM, Shaughnessy MA, Patterson R. A double-blind, placebo-controlled trial of polymerized whole ragweed for immunotherapy of ragweed allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:494-9.
2518. Lichtenstein L, Norman P, Winkenwerder W. Clinical and in vitro studies on the role of immunotherapy in ragweed hay fever. *Am J Med* 1968;44:514-24.
2519. Lichtenstein L, Norman P, Winkenwerder L. A single year of immunotherapy in ragweed hay fever. *Am J Med* 1971;44:514-24.
2520. Lowell F, Franklin W. A double-blind study of the effectiveness and specificity of injection therapy in ragweed hay fever. *N Engl J Med* 1965;273:675-9.
2521. Meriney DK, Kothari H, Chinoy P, Grieco MH. The clinical and immunologic efficacy of immunotherapy with modified ragweed extract (allergoid) for ragweed hay fever. *Ann Allergy* 1986;56:34-8.
2522. Norman P, Winkenwerder W, Lichtenstein L. Immunotherapy of hay fever with ragweed antigen E: comparisons with whole extracts and placebo. *J Allergy* 1968;42:93-108.
2523. Norman PS, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Marsh DG. Controlled evaluation of allergoid in the immunotherapy of ragweed hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 1982;70:248-60.
2524. Ariano R, Kroon AM, Augeri G, Canonica GW, Passalacqua G. Long-term treatment with allergoid immunotherapy with *Parietaria*. Clinical and immunologic effects in a randomized, controlled trial. *Allergy* 1999;54:313-9.
2525. D'Amato G, Kordash TR, Liccardi G, Lobefalo G, Cazzola M, Freshwater LL. Immunotherapy with *Alp* in patients with respiratory allergy to *Parietaria* pollen: a two year double-blind placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 1995;25:149-58.
2526. Ortolani C, Pastorello EA, Incorvaia C, Spano M, Farioli L, Zara C, et al. A double-blind, placebo-controlled study of immunotherapy with an alginate-conjugated extract of *Parietaria judaica* in patients with *Parietaria* hay fever. *Allergy* 1994;49:13-21.
2527. Tari MG, Mancino M, Ghezzi E, Frank E, Cromwell O. Immunotherapy with an alum-adsorbed *Parietaria*-pollen allergoid: a 2-year, double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 1997;52:65-74.
2528. Hirsch SR, Kalbfleisch JH, Cohen SH. Comparison of Rinkel injection therapy with standard immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1982;70:183-90.
2529. Karmakar PR, Das A, Chatterjee BP. Placebo-controlled immunotherapy with *Cocos nucifera* pollen extract. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;103:194-201.
2530. Corrado OJ, Pastorello E, Ollier S, Cresswell L, Zanussi C, Ortolani C, et al. A double-blind study of hyposensitization with an alginate conjugated extract of *D. pteronyssinus* (Conjuvac) in patients with perennial rhinitis. I. Clinical aspects. *Allergy* 1989;44:108-15.
2531. D'Souza M, Pepys J, Wells I, Tai E, Palmer F, Overall B, et al. Hyposensitization with *Dermatophagoides pteronyssinus* in house dust allergy: a controlled study of clinical and immunological effects. *Clin Allergy* 1973;3:177-93.
2532. Ewan PW, Alexander MM, Snape C, Ind PW, Agrell B, Dreborg S. Effective hyposensitization in allergic rhinitis using a potent partially purified extract of house dust mite. *Clin Allergy* 1988;18:501-8.
2533. Gabriel M, Ng H, Allan W, Hill L, Nunn A. Study of prolonged hyposensitization with *D. pteronyssinus* extract in allergic rhinitis. *Clin Allergy* 1977;7:325-36.
2534. McHugh SM, Lavelle B, Kemeny DM, Patel S, Ewan PW. A placebo-controlled trial of immunotherapy with two extracts of *Dermatophagoides pteronyssinus* in allergic rhinitis, comparing clinical outcome with changes in antigen-specific IgE, IgG, and IgG subclasses. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:521-31.
2535. Pichler C, Marquardsen A, Sparholt S, Löwenstein H, Bircher A, Bischof M, et al. Specific immunotherapy with *Dermatophagoides pteronyssinus* and *D. farinae* results in decreased bronchial hyperreactivity. *Allergy* 1997;52:274-83.
2536. Alvarez-Cuesta E, Cuesta-Herranz J, Puyana-Ruiz J, Cuesta-Herranz C, Blanco-Quiros A. Monoclonal antibody-standardized cat extract immunotherapy: risk-benefit effects from a double-blind placebo study. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:556-66.
2537. Haugaard L, Dahl R. Immunotherapy in patients allergic to cat and dog dander. I. Clinical results. *Allergy* 1992;47:249-54.
2538. Ohman J, Jr., Findlay SR, Leitermann KM. Immunotherapy in cat-induced asthma. Double-blind trial with evaluation of in vivo and in vitro responses. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:230-9.
2539. Sundin B, Lilja G, Graff-Lonnevig V, Hedlin G, Heilborn H, Norrlind K, et al. Immunotherapy with partially purified and standardized animal dander extracts. I. Clinical results from a double-blind study on patients with animal dander asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:478-87.
2540. Taylor WW, Ohman J, Jr., Lowell FC. Immunotherapy in cat-induced asthma. Double-blind trial with evaluation of bronchial responses to cat allergen and histamine. *J Allergy Clin Immunol* 1978;61:283-7.
2541. Van-Metre TE J, Marsh DG, Adkinson N, Jr., Kagey-Sobotka A, Khattignavong A, Norman P, Jr., et al. Immunotherapy for cat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:1055-68.
2542. Malling HJ. Bacterial vaccines: anything but placebo *Allergy* 2000;55:214-8.
2543. Malling HJ. Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy* 1998;53:461-72.
2544. Abramson M, Puy R, Weiner J. Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. *Allergy* 1999;54:1022-41.
2545. Andri L, Senna G, Andri G, Dama A, Givanni S, Betteli C, et al. Local nasal immunotherapy for birch allergic rhinitis with extract in powder form. *Clin Exp Allergy* 1995;25:1092-9.
2546. Cirila AM, Sforza N, Roffi GP, Alessandrini A, Stanizzi R, Dorigo N, et al. Preseasonal intranasal immunotherapy in birch-alder allergic rhinitis. A double-blind study. *Allergy* 1996;51:299-305.
2547. Andri L, Senna G, Betteli C, Givanni S, Andri G, Dimitri G, et al. Local nasal immunotherapy with extract in powder form is effective and safe in grass pollen rhinitis: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:34-41.
2548. Bertoni M, Cosmi F, Bianchi I, Di Bernardino L. Clinical efficacy and tolerability of a steady dosage schedule of local nasal immunotherapy. Results of pre-seasonal treatment in grass pollen rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:47-51.
2549. Georgitis JW, Reisman RE, Clayton WF, Mueller UR, Wypych JI, Arbesman CE. Local intranasal immunotherapy for grass-allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:71-6.
2550. Johansson SG, Deuschl H, Zetterstrom O. Use of glutaraldehyde-modified timothy grass pollen extract in nasal hyposensitisation treatment of hay fever. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1979;60:447-60.
2551. Gaglani B, Borish L, Bartelson BL, Buchmeier A, Keller L, Nelson HS. Nasal immunotherapy in weed-induced allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:259-65.
2552. Georgitis JW, Nickelsen JA, Wypych JI, Barde SH, Clayton WF, Reisman RE. Local intranasal immunotherapy with high-dose polymerized ragweed extract. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1986;81:170-3.

2553. Georgitis JW, Nickelsen JA, Wypych JI, Kane JH, Reisman RE. Local nasal immunotherapy: efficacy of low-dose aqueous ragweed extract. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:496-500.
2554. Nickelsen JA, Goldstein S, Mueller U, Wypych J, Reisman RE, Arbesman CE. Local intranasal immunotherapy for ragweed allergic rhinitis. I. Clinical response. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:33-40.
2555. Schumacher MJ, Pain MC. Intranasal immunotherapy and polymerized grass pollen allergens. *Allergy* 1982;37:241-8.
2556. Welsh PW, Zimmermann EM, Yunginger JW, Kern EB, Gleich GJ. Preseasonal intranasal immunotherapy with nebulized short ragweed extract. *J Allergy Clin Immunol* 1981;67:237-42.
2557. Andri L, Senna GE, Betteli C, Givanni S, Andri G, Falagiani P, et al. Local nasal immunotherapy in allergic rhinitis to *Parietaria*. A double-blind controlled study. *Allergy* 1992;47:318-23.
2558. D'Amato G, Lobefalo G, Liccardi G, Cazzola M. A double-blind, placebo-controlled trial of local nasal immunotherapy in allergic rhinitis to *Parietaria* pollen. *Clin Exp Allergy* 1995;25:141-8.
2559. Passalacqua G, Albano M, Ruffoni S, Pronzato C, Riccio AM, Di-Berardino L, et al. Nasal immunotherapy to *Parietaria*: evidence of reduction of local allergic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:461-6.
2560. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Isola S, La Motta N, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Sublingual immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled trial with *Parietaria judaica* extract standardized in mass units in patients with rhinoconjunctivitis, asthma, or both. *Allergy* 1999;54:968-73.
2561. Andri L, Senna G, Betteli C, Givanni S, Andri G, Falagiani P. Local nasal immunotherapy for *Dermatophagoides*-induced rhinitis: efficacy of a powder extract. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:987-96.
2562. Horak F, Stubner P, Berger UE, Marks B, Toth J, Jager S. Immunotherapy with sublingual birch pollen extract. A short-term double-blind placebo study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998;8:165-71.
2563. Clavel R, Bousquet J, Andre C. Clinical efficacy of sublingual-swallow immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled trial of a standardized five-grass-pollen extract in rhinitis. *Allergy* 1998;53:493-8.
2564. Feliziani V, Lattuada G, Parmiani S, Dall'Aglio PP. Safety and efficacy of sublingual rush immunotherapy with grass allergen extracts. A double blind study. *Allergol Immunopathol Madr* 1995;23:224-30.
2565. Hordijk GJ, Antvelink JB, Luwema RA. Sublingual immunotherapy with a standardised grass pollen extract; a double-blind placebo-controlled study. *Allergol Immunopathol* 1998;26:234-40.
2566. Sabbah A, Hassoun S, Le-Sellin J, Andre C, Sicard H. A double-blind, placebo-controlled trial by the sublingual route of immunotherapy with a standardized grass pollen extract. *Allergy* 1994;49:309-13.
2567. La Rosa M, Ranno C, Andri C, Carat F, Tosca MA, Canonica GW. Double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual-swallow immunotherapy with standardized *Parietaria judaica* extract in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:425-32.
2568. Passalacqua G, Albano M, Riccio A, Fregonese L, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Clinical and immunologic effects of a rush sublingual immunotherapy to *parietaria* species: A double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:964-8.
2569. Troise C, Voltolini S, Canessa A, Pecora S, Negrini AC. Sublingual immunotherapy in *Parietaria* pollen-induced rhinitis: a double-blind study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1995;5:25-30.
2570. Mungan D, Misirligil Z, Gurbuz L. Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma--a placebo controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:485-90.
2571. Passalacqua G, Albano M, Fregonese L, Riccio A, Pronzato C, Mela G, et al. Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis. *Lancet* 1998;351:629-32.
2572. Tari MG, Mancino M, Monti G. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study. *Allergol Immunopathol Madr* 1990;18:277-84.
2573. Giovane AL, Bardare M, Passalacqua G, Ruffoni S, Scordamaglia A, Ghezzi E, et al. A three-year double-blind placebo-controlled study with specific oral immunotherapy to *Dermatophagoides*: evidence of safety and efficacy in paediatric patients. *Clin Exp Allergy* 1994;24:53-9.
2574. Moller C, Dreborg S, Lanner A, Bjorksten B. Oral immunotherapy of children with rhinoconjunctivitis due to birch pollen allergy. A double blind study. *Allergy* 1986;41:271-9.
2575. Mosbech H, Dreborg S, Madsen F, Ohlsson H, Stahl-Skov P, Taudorf E, et al. High dose grass pollen tablets used for hyposensitization in hay fever patients. A one-year double blind placebo-controlled study. *Allergy* 1987;42:451-5.
2576. Oppenheimer J, Areson JG, Nelson HS. Safety and efficacy of oral immunotherapy with standardized cat extract. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:61-7.
2577. Taudorf E, Laursen LC, Djurup R, Kappelgaard E, Pedersen CT, Soborg M, et al. Oral administration of grass pollen to hay fever patients. An efficacy study in oral hyposensitization. *Allergy* 1985;40:321-35.
2578. Taudorf E, Laursen LC, Lanner A, Bjorksten B, Dreborg S, Soborg M, et al. Oral immunotherapy in birch pollen hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:153-61.
2579. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:660-77.
2580. Bousquet J, Michel FB. Safety considerations in assessing the role of immunotherapy in allergic disorders. *Drug Saf* 1994;10:5-17.
2581. Hejjaoui A, Dhivert H, Michel FB, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. IV. Systemic reactions according to the immunotherapy schedule. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:473-9.
2582. Hejjaoui A, Ferrando R, Dhivert H, Michel FB, Bousquet J. Systemic reactions occurring during immunotherapy with standardized pollen extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:925-33.
2583. Vourdas D, Syrigou E, Potamianou P, Carat F, Batard T, Andre C, et al. Double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized olive pollen extract in pediatric patients with allergic rhinoconjunctivitis and mild asthma due to olive pollen sensitization. *Allergy* 1998;53:662-72.
2584. Di Rienzo V, Pagani A, Parmiani S, Passalacqua G, Canonica GW. Post-marketing surveillance study on the safety of sublingual immunotherapy in pediatric patients. *Allergy* 1999;54:1110-3.
2585. Grammer LC, Shaughnessy MA, Suszko IM, Shaughnessy JJ, Patterson R. Persistence of efficacy after a brief course of polymerized ragweed allergen: a controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:484-9.
2586. Mosbech H, Osterballe O. Does the effect of immunotherapy last after termination of treatment? Follow-up study in patients with grass pollen rhinitis. *Allergy* 1988;43:523-9.
2587. Des-Roches A, paradis L, Knani J, Hejjaoui A, Dhivert H, Chanez P, et al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. V- Duration of efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996;51:430-3.
2588. Naclerio RM, Proud D, Moylan B, Balcer S, Freidhoff L, Kagey-Sobotka A, et al. A double-blind study of the discontinuation of ragweed immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:293-300.
2589. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468-75.
2590. Filiaci F, Zambetti G, Romeo R, Ciofalo A, Luce M, Germano F. Non-specific hyperreactivity before and after nasal specific immunotherapy. *Allergol Immunopathol* 1999;27:24-8.
2591. Bousquet J, Hejjaoui A, Clauzel AM, Guerin B, Dhivert H, Skassa-Brociek W, et al. Specific immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. II. Prediction of efficacy of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:971-7.
2592. Des-Roches A, Paradis L, Ménardo J-L, Bouges S, Daurès J-P,

- Bousquet J. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:450-3.
2593. Johnstone DE. Immunotherapy in children: past, present, and future. (Part I). *Ann Allergy* 1981;46:1-7.
2594. Jacobsen L. The benefit of specific allergy treatment. In: Basomba A, Sastre J, editors. Proceedings of the XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology. Bologna, Italy: Monduzzi Editore; 1995. p. 745-50.
2595. Jacobsen L, Dreborg S, Møller C, Valovirta E, Wahn U, Niggemann B, et al. Immunotherapy as a preventive treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:232 (abstract).
2596. Norman P. Is there a role for immunotherapy in the treatment of asthma? Yes. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1225-8.
2597. Barnes P. Is there a role for immunotherapy in the treatment of asthma? No. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1227-8.
2598. Barnes PJ. Therapeutic strategies for allergic diseases. *Nature* 1999;402(6760 Suppl):B31-8.
2599. Presta LG, Lahr SJ, Shields RL, Porter JP, Gorman CM, Fendly BM, et al. Humanization of an antibody directed against IgE. *J Immunol* 1993;151:2623-32.
2600. Saban R, Haak-Frendscho M, Zine M, Ridgway J, Gorman C, Presta LG, et al. Human FcERI-IgG and humanized anti-IgE monoclonal antibody MaE11 block passive sensitization of human and rhesus monkey lung. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:836-43.
2601. Winter G, Harris WJ. Humanized antibodies. *Immunol Today* 1993;14:243-6.
2602. MacGlashan D, Jr., Bochner BS, Adelman DC, Jardieu PM, Togias A, McKenzie-White J, et al. Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol* 1997;158:1438-45.
2603. Saini SS, MacGlashan D, Jr., Sterbinsky SA, Togias A, Adelman DC, Lichtenstein LM, et al. Down-regulation of human basophil IgE and FC epsilon RI alpha surface densities and mediator release by anti-IgE-infusions is reversible in vitro and in vivo. *J Immunol* 1999;162:5624-30.
2604. Davis F, Gosset L, Pinkston K, Liou R, Sun L, Kim Y, et al. Can anti-IgE be used to treat allergy? *Springer Semin Immunopathol* 1993;15:51-73.
2605. Heusser CH, Wagner K, Bews JP, Coyle A, Bertrand C, Einsle K, et al. Demonstration of the therapeutic potential of non-anaphylactogenic anti-IgE antibodies in murine models of skin reaction, lung function and inflammation. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113:231-5.
2606. Casale TB, Bernstein IL, Busse WW, LaForce CF, Tinkelman DG, Stoltz RR, et al. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:110-21.
2607. Racine-Poon A, Botta L, Chang TW, Davis FM, Gyax D, Liou RS, et al. Efficacy, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of CGP 51901, an anti-immunoglobulin E chimeric monoclonal antibody, in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:675-90.
2608. Boulet LP, Chapman KR, Cote J, Kalra S, Bhagat R, Swystun VA, et al. Inhibitory effects of an anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1835-40.
2609. Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, Liu JT, Su JQ, Reimann J, et al. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1828-34.
2610. Frew AJ. Effects of anti-IgE in asthmatic subjects. *Thorax* 1998;53:S52-7.
2611. Milgrom H, Fick RB, Jr., Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAB- E25 Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:1966-73.
2612. Corne J, Djukanovic R, Thomas L, Warner J, Botta L, Grandordy B, et al. The effect of intravenous administration of a chimeric anti-IgE antibody on serum IgE levels in atopic subjects: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *J Clin Invest* 1997;99:879-87.
2613. Cuss FM. Therapeutic effects of antibodies to interleukin-5. *Allergy* 1998;53(45 Suppl):89-92.
2614. Lotvall J, Pullerits T. Treating asthma with anti-IgE or anti-IL5. *Curr Pharm Des* 1999;5:757-70.
2615. Renz H. Soluble interleukin-4 receptor (sIL-4R) in allergic diseases. *Inflamm Res* 1999;48:425-31.
2616. Griffiths-Johnson DA, Collins PD, Jose PJ, Williams TJ. Animal models of asthma: role of chemokines. *Methods Enzymol* 1997;288:241-66.
2617. Wells TN, Proudfoot AE. Chemokine receptors and their antagonists in allergic lung disease. *Inflamm Res* 1999;48:353-62.
2618. Metzger WJ. Therapeutic approaches to asthma based on VLA-4 integrin and its counter receptors. *Springer Semin Immunopathol* 1995;16:467-78.
2619. Lin K, Ateeq HS, Hsiung SH, Chong LT, Zimmerman CN, Castro A, et al. Selective, tight-binding inhibitors of integrin alpha4beta1 that inhibit allergic airway responses. *J Med Chem* 1999;42:920-34.
2620. Buchheit KH, Fozard JR. KATP channel openers for the treatment of airways hyperreactivity. *Pulm Pharmacol Ther* 1999;12:103-5.
2621. Fozard JR, Hannon JP. Adenosine receptor ligands: potential as therapeutic agents in asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 1999;12:111-4.
2622. Challita-Eid PM, Penichet ML, Shin SU, Poles T, Mosammaparast N, Mahmood K, et al. A B7.1-antibody fusion protein retains antibody specificity and ability to activate via the T cell costimulatory pathway. *J Immunol* 1998;160:3419-26.
2623. Larche M, Till SJ, Haselden BM, North J, Barkans J, Corrigan CJ, et al. Costimulation through CD86 is involved in airway antigen-presenting cell and T cell responses to allergen in atopic asthmatics. *J Immunol* 1998;161:6375-82.
2624. Oettgen HC, Geha RS. IgE in asthma and atopy: cellular and molecular connections. *J Clin Invest* 1999;104:829-35.
2625. Schou C. Advantages and disadvantages of recombinant allergens and peptides for specific immunotherapy. *Adv Exp Med Biol* 1996;409:137-40.
2626. Valenta R, Vrtala S. Recombinant allergens for specific immunotherapy. *Allergy* 1999;56:43-4.
2627. Norman PS, Ohman J, Jr., Long AA, Creticos PS, Geftner MA, Shaked Z, et al. Treatment of cat allergy with T-cell reactive peptides. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1623-8.
2628. Pene J, Desroches A, Paradis L, Lebel B, Farce M, Nicodemus CF, et al. Immunotherapy with Fel d 1 peptides decreases IL-4 release by peripheral blood T cells of patients allergic to cats. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:571-8.
2629. Aaronson D, Umetsu DT. The safety and efficacy of ALLERVAX CAT in cat allergic patients. *Clin Immunol* 1999;93:222-31.
2630. Erb KJ, Holloway JW, Soback A, Moll H, Le Gros G. Infection of mice with Mycobacterium bovis-Bacillus Calmette-Guerin (BCG) suppresses allergen-induced airway eosinophilia. *J Exp Med* 1998;187:561-9.
2631. Macaubas C, Sly PD, Burton P, Tiller K, Yabuhara A, Holt BJ, et al. Regulation of T-helper cell responses to inhalant allergen during early childhood. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1223-31.
2632. Martinez FD, Holt PG. Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet* 1999;354:SI12-5.
2633. Raz E, Tighe H, Sato Y, Corr M, Dudler JA, Roman M, et al. Preferential induction of a Th1 immune response and inhibition of specific IgE antibody formation by plasmid DNA immunization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:5141-5.
2634. Roman M, Martin-Orozco E, Goodman JS, Nguyen MD, Sato Y, Ronaghy A, et al. Immunostimulatory DNA sequences function as T helper-1-promoting adjuvants. *Nat Med* 1997;3:849-54.
2635. Spiegelberg HL, Raz E. DNA vaccines. *Allergy* 1999;56:47-8.
2636. Mathieu M, Gougat C, Jaffuel D, Danielsen M, Godard P, Bousquet J, et al. The glucocorticoid receptor gene as a candidate for gene therapy in asthma. *Gene Ther* 1999;6:245-52.
2637. Vanden Berghe W, Francesconi E, De Bosscher K, Resche-Rigon M, Haegeman G. Dissociated glucocorticoids with anti-inflammatory potential repress interleukin-6 gene expression by a nuclear factor-kappaB-dependent mechanism. *Mol Pharmacol* 1999;56:797-806.
2638. Altamura M, Meini S, Quartara L, Maggi CA. Nonpeptide

- antagonists for kinin receptors. *Regul Pept* 1999;80:13-26.
2639. Austin CE, Foreman JC, Scadding GK. Reduction by Hoe 140, the B2 kinin receptor antagonist, of antigen- induced nasal blockage. *Br J Pharmacol* 1994;111:969-71.
2640. Proud D, Bathon JM, Togias AG, Naclerio RM. Inhibition of the response to nasal provocation with bradykinin by HOE-140: efficacy and duration of action. *Can J Physiol Pharmacol* 1995;73:820-6.
2641. Lagente V, Advenier C. Tachykinins and airway function. *Pulm Pharmacol Ther* 1998;11:331-40.
2642. Lundblad L, Hua XY, Lundberg JM. Mechanisms for reflexive hypertension induced by local application of capsaicin and nicotine to the nasal mucosa. *Acta Physiol Scand* 1984;121:277-82.
2643. Guyatt GH, Sinclair J, Cook DJ, Glasziou P. Users' guides to the medical literature: XVI. How to use a treatment recommendation. Evidence-Based Medicine Working Group and the Cochrane Applicability Methods Working Group. *Jama* 1999;281:1836-43.
2644. Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, Hayward R, Cook DJ, Cook RJ. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. Evidence-Based Medicine Working Group. *Jama* 1995;274:1800-4.
2645. Couto JS. Evidence-based medicine: a Kuhnian perspective of a transvestite non- theory. *J Eval Clin Pract* 1998;4:267-75.
2646. Earle CC, Weeks JC. Evidence-based medicine: a cup half full or half empty?. *Am J Med* 1999;106:263-4.
2647. Mant D. Can randomised trials inform clinical decisions about individual patients? *Lancet* 1999;353:743-6.
2648. Taylor DK, Buterakos J. Evidence-based medicine: not as simple as it seems. *Acad Med* 1998;73:1221-2.
2649. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement . *Jama* 1999;282:1458-65.
2650. Doerschug KC, Peterson MW, Dayton CS, Kline JN. Asthma guidelines: an assessment of physician understanding and practice. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1735-41.
2651. Alicea E, Casal J, Nazario S, Rodriguez W. Asthma knowledge among internal medicine residents. *P R Health Sci J* 1999;18:19-21.
2652. Keslin MH, Jarrell CM, Gregory C. Diagnosis and treatment of allergic rhinitis: primary care in an integrated health system setting. *Am J Manag Care* 1999;5(4 Suppl):S248-56; quiz S57-8.
2653. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *Bmj* 1999;318:593-6.
2654. In vivo diagnostic testing and immunotherapy for allergy. Report I, Part I, of the allergy panel. Council on Scientific Affairs. *Jama* 1987;258:1363-7.
2655. van der Bijl WJ. Report on a trial of SCG 2% nasal solution (metered dose) in hayfever. *Rhinology* 1977;15:97-102.
2656. Balle V, Illum P. Disodium cromoglycate nasal spray in the treatment of perennial rhinitis. *Acta Otolaryngol* 1977;84:287-91.
2657. Blair H, Viner AS. A double blind trial of a 2% solution of sodium cromoglycate in perennial rhinitis. *Clin Allergy* 1975;5:139-43.
2658. Boland N. Trial of 2 per cent of sodium cromoglycate (BP) in perennial rhinitis. *Ir Med J* 1977;70:333-4.
2659. Hopper I, Dawson JP. The effect of disodium cromoglycate in perennial rhinitis. *J Laryngol Otol* 1972;86:725-30.
2660. Leino M, Ennevaara K, Latvala AL, Nordgren P, Posti AM, Suves R, et al. Double-blind group comparative study of 2% nedocromil sodium eye drops with 2% sodium cromoglycate and placebo eye drops in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1992;22:929-32.
2661. Simon-Licht IF, Dieges PH. A double-blind clinical trial with cromoglycate eye drops in patients with atopic conjunctivitis. *Ann Allergy* 1982;49:220-4.
2662. Renvall U, Lindqvist N. A double-blind clinical study with Monydrin tablets in patients with chronic non-allergic rhinitis. *J Int Med res* 1979;7:235-9.
2663. Lofkvist T, Agrell B, Dreborg S, Svensson G. Effects of immunotherapy with a purified standardized allergen preparation of *Dermatophagoides farinae* in adults with perennial allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 1994;49:100-7.
2664. Warner JO, Price JF, Soothill JF, Hey EN. Controlled trial of hyposensitisation to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with asthma. *Lancet* 1978;2:912-5.
2665. Bardare M, Zani G, Novembre E, Vierucci A. Local nasal immunotherapy with a powdered extract for grass pollen induced rhinitis in pediatric age. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996;6:359-63.
2666. Watson WT, Becker AB, Simons FE. Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:97-101.
2667. Pedersen B, Dahl R, Lindqvist N, Mygind N. Nasal inhalation of the glucocorticoid budesonide from a spacer for the treatment of patients with pollen rhinitis and asthma. *Allergy* 1990;45:451-6.
2668. Henriksen JM, Wenzel A. Effect of an intranasally administered corticosteroid (budesonide) on nasal obstruction, mouth breathing, and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:1014-8.
2669. Aubier M, Levy J, Clerici C, Neukirch F, Herman D. Different effects of nasal and bronchial glucocorticosteroid administration on bronchial hyperresponsiveness in patients with allergic rhinitis. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:122-6.
2670. Corren J, Adinoff AD, Buchmeier AD, Irvin CG. Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:250-6.
2671. Rafferty P, Jackson L, Smith R, Holgate ST. Terfenadine, a potent histamine H1-receptor antagonist in the treatment of grass pollen sensitive asthma. *Br J Clin Pharmacol* 1990;30:229-35.
2672. Taytard A, Beaumont D, Pujet JC, Sapene M, Lewis PJ. Treatment of bronchial asthma with terfenadine; a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 1987;24:743-6.
2673. Bousquet J, Emonot A, Germouty J, Molina C, Montane F, Perrin-Fayolle M, et al. Double-blind multicenter study of cetirizine in grass-pollen-induced asthma. *Ann Allergy* 1990;65:504-8.
2674. Bousquet J, Godard P, Michel FB. Antihistamines in the treatment of asthma. *Eur Respir J* 1992;5:1137-42.
2675. Van-Ganse E, Kaufman L, Derde MP, Yernault JC, Delaunois L, Vincken W. Effects of antihistamines in adult asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Eur Respir J* 1997;10:2216-24.
2676. Roquet A, Dahlen B, Kumlin M, Ihre E, Anstren G, Binks S, et al. Combined antagonism of leukotrienes and histamine produces predominant inhibition of allergen-induced early and late phase airway obstruction in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1856-63.
2677. Naclerio RM, Bartenfelder D, Proud D, Togias AG, Meyers DA, Kagey-Sobotka A, et al. Theophylline reduces histamine release during pollen-induced rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:874-6.
2678. Kjellman NI. Natural course of asthma and allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5(6 Suppl):13-8.
2679. Hattevig G, Kjellman B, Bjorksten B. Appearance of IgE antibodies to ingested and inhaled allergens during the first 12 years of life in atopic and non-atopic children. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4:182-6.
2680. Warner JO. Early treatment of the atopic child. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8(10 Suppl):46-8.
2681. Iikura Y, Nasipitz CK, Mikawa H, Talaricoficho S, Baba M, Sole D, et al. Prevention of asthma by ketotifen in infants with atopic dermatitis. *Ann Allergy* 1992;68:233-6.
2682. Agertoft L, Pedersen S. Short-term lower leg growth rate in children with rhinitis treated with intranasal mometasone furoate and budesonide . *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:948-52.
2683. Tinkelman DG, Reed CE, Nelson HS, Offord KP. Aerosol beclomethasone dipropionate compared with theophylline as primary treatment of chronic, mild to moderately severe asthma in children. *Pediatrics* 1993;92:64-77.
2684. Doull IJ, Freezer NJ, Holgate ST. Growth of prepubertal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1715-9.
2685. Simons FE. A comparison of beclomethasone, salmeterol, and placebo in children with asthma. Canadian Beclomethasone Dipropionate-Salmeterol Xinafoate Study Group . *N Engl J*

- Med 1997;337:1659-65.
2686. Wolthers OD, Pedersen S. Short-term growth in children with allergic rhinitis treated with oral antihistamine, depot and intranasal glucocorticosteroids. *Acta Paediatr* 1993;82:635-40.
2687. Meltzer EO. Performance effects of antihistamines. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:613-9.
2688. Carlsen K. Intoxication with antihistamines. Treatment with physostigmin. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1977;97:1261-5.
2689. Anderson WV, Marshall NE, Clark MC. A double-blind controlled trial of disodium cromoglycate in seasonal allergic rhinitis. *Practitioner* 1972;208:676-9.
2690. Pauwels R. Influence of treatment on the nose and/or the lungs. *Clin Exp Allergy* 1998;2:37-40.
2691. Bustos GJ, Bustos D, Bustos GJ, Romero O. Prevention of asthma with ketotifen in preasthmatic children: a three-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 1995;25:568-73.
2692. Ellegard E, Karlsson G. IgE-mediated reactions and hyperreactivity in pregnancy rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:1121-5.
2693. Schatz M, Zeiger RS. Treatment of asthma and allergic rhinitis during pregnancy. *Ann Allergy* 1990;65:427-9.
2694. Schatz M. Interrelationships between asthma and pregnancy: a literature review. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:S330-6.
2695. Ciprandi G, Liccardi G, D'Amato G, Motolese A, Giannetti A, Fasce R, et al. Treatment of allergic diseases during pregnancy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997;7:557-65.
2696. Schatz M, Patterson R, Zeitz S, O'Rourke J, Melam H. Corticosteroid therapy for the pregnant asthmatic patient. *Jama* 1975;233:804-7.
2697. Snyder RD, Snyder D. Corticosteroids for asthma during pregnancy. *Ann Allergy* 1978;41:340-1.
2698. Greenberger PA, Patterson R. Beclomethasone dipropionate for severe asthma during pregnancy. *Ann Intern Med* 1983;98:478-80.
2699. Wilson J. Use of sodium cromoglycate during pregnancy. *Acta Ther* 1982;8 (Suppl):45-51.
2700. Saxen I. Associations between oral clefts and drugs taken during pregnancy. *Int J Epidemiol* 1975;4:37-44.
2701. Saxen I. Letter: Cleft palate and maternal diphenhydramine intake. *Lancet* 1974;1(7854):407-8.
2702. Einaron A, Bailey B, Jung G, Spizzirri D, Baillie M, Koren G. Prospective controlled study of hydroxyzine and cetirizine in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:183-6.
2703. Metzger WJ, Turner E, Patterson R. The safety of immunotherapy during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1978;61:268-72.
2704. Edelstein DR. Aging of the normal nose in adults. *Laryngoscope* 1996;106:1-25.
2705. McCue JD. Safety of antihistamines in the treatment of allergic rhinitis in elderly patients. *Arch Fam Med* 1996;5:464-8.
2706. Tan R, Corren J. Optimum treatment of rhinitis in the elderly. *Drugs Aging* 1995;7:168-75.
2707. Warner JA. Primary sensitization in infants. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:426-30.
2708. Weetman AP. The immunology of pregnancy. *Thyroid* 1999;9:643-6.
2709. Prescott SL, Macaubas C, Holt BJ, Smallacombe TB, Loh R, Sly PD, et al. Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: universal skewing of initial T cell responses toward the Th2 cytokine profile. *J Immunol* 1998;160:4730-7.
2710. Glovsky MM, Ghekiere L, Rejzek E. Effect of maternal immunotherapy on immediate skin test reactivity, specific rye I IgG and IgE antibody, and total IgE of the children. *Ann Allergy* 1991;67:21-4.
2711. Hide DW, Matthews S, Tariq S, Arshad SH. Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. *Allergy* 1996;51:89-93.
2712. Zeiger RS. Secondary prevention of allergic disease: an adjunct to primary prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 1995;6:127-38.
2713. Isolauri E, Sutas Y, Salo MK, Isosomppi R, Kaila M. Elimination diet in cow's milk allergy: risk for impaired growth in young children. *J Pediatr* 1998;132:1004-9.
2714. Chan-Yeung M, McClean PA, Sandell PR, Slutsky AS, Zamel N. Sensitization to cat without direct exposure to cats. *Clin Exp Allergy* 1999;29:762-5.
2715. Ichikawa K, Iwasaki E, Baba M, Chapman MD. High prevalence of sensitization to cat allergen among Japanese children with asthma, living without cats. *Clin Exp Allergy* 1999;29:754-61.
2716. Warner JO. Worldwide variations in the prevalence of atopic symptoms: what does it all mean? *Thorax* 1999;54:S46-51.
2717. Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1991;21:77-83.
2718. Guyatt GH, King DR, Feeny DH, Stubbing D, Goldstein RS. Generic and specific measurement of health-related quality of life in a clinical trial of respiratory rehabilitation. *J Clin Epidemiol* 1999;52:187-92.
2719. Juniper EF, Guyatt GH, Andersson B, Ferrie PJ. Comparison of powder and aerosolized budesonide in perennial rhinitis: validation of rhinitis quality of life questionnaire. *Ann Allergy* 1993;70:225-30.
2720. Juniper EF, Guyatt GH, Dolovich J. Assessment of quality of life in adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: development and testing of a questionnaire for clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:413-23.
2721. Juniper EF, Howland WC, Roberts NB, Thompson AK, King DR. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:163-70.
2722. Juniper EF, Guyatt GH, Archer B, Ferrie PJ. Aqueous beclomethasone dipropionate nasal spray in the treatment of ragweed pollen-induced rhinitis: further exploration of "as needed" use. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:66-72.
2723. Juniper EF, Willms DG, Guyatt GH, Ferrie PJ. Aqueous beclomethasone dipropionate nasal spray in the treatment of seasonal (ragweed) rhinitis. *Cmaj* 1992;147:887-92.
2724. Harvey RP, Comer C, Sanders B, Westley R, Marsh W, Shapiro H, et al. Model for outcomes assessment of antihistamine use for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1233-41.
2725. de-Graaf-in-'t-Veld T, Koenders S, Garrelts IM, Gerth-van-Wijk R. The relationships between nasal hyperreactivity, quality of life, and nasal symptoms in patients with perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:508-13.
2726. Marks G, Dunn S, Woolcock A. An evaluation of an asthma quality of life questionnaire as a measure of change in adults with asthma. *J Clin Epidemiol* 1993;10:1103-11.
2727. van der Molen T, Sears MR, de Graaff CS, Postma DS, Meyboom-de Jong B. Quality of life during formoterol treatment: comparison between asthma-specific and generic questionnaires. Canadian and the Dutch Formoterol Investigators. *Eur Respir J* 1998;12:30-4.
2728. Juniper EF. Impact of upper respiratory allergic diseases on quality of life. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:S386-91.
2729. Stewart AL, Hays RD, Ware J, Jr. The MOS short-form general health survey. Reliability and validity in a patient population. *Med Care* 1988;26:724-35.
2730. Ostinelli J, Bousquet J. Effect of nasal steroids on generic quality of life in seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:S246.
2731. Bousquet J, Knani J, Dhivert H, Richard A, Chicoye A, Ware J, Jr., et al. Quality of life in asthma. I. Internal consistency and validity of the SF-36 questionnaire. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:371-5.
2732. Gliklich RE, Metson R. Effect of sinus surgery on quality of life. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117:12-7.
2733. Metson R, Gliklich RE. Clinical outcome of endoscopic surgery for frontal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:1090-6.
2734. Benninger MS, Senior BA. The development of the Rhinosinusitis Disability Index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:1175-9.
2735. Piccirillo J, Edwards D, Haiduk A, Yonan C, Thawley S. Psychometric and clinimetric validity of the 31-Item Rhinosinusitis Outcome Measure (RSOM-31). *Am J Rhinol* 1995;9:927-36.
2736. Berdeaux G, Hervie C, Smajda C, Marquis P. Parental quality of life and recurrent ENT infections in their children: development of a questionnaire. Rhinitis Survey Group. *Qual Life Res* 1998;7:501-12.
2737. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1994;47:81-7.

2738. Vuurman EF, van-Veggel LM, Sanders RL, Muntjewerff ND, O'Hanlon JF. Effects of semprex-D and diphenhydramine on learning in young adults with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:247-52.
2739. Milgrom H, Biondi R, Georgitis JW, Meltzer EO, Munk ZM, Drda K, et al. Comparison of ipratropium bromide 0.03% with beclomethasone dipropionate in the treatment of perennial rhinitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:105-11.
2740. Fireman P. Treatment of allergic rhinitis: effect on occupation productivity and work force costs. *Allergy Asthma Proc* 1997;18:63-7.
2741. Gilmore TM, Alexander BH, Mueller BA, Rivara FP. Occupational injuries and medication use. *Am J Ind Med* 1996;30:234-9.
2742. Smith TA, Patton J. Health surveillance in milling, baking and other food manufacturing operations--five years' experience. *Occup Med* 1999;49:147-53.
2743. Revicki DA, Leidy NK, Brennan-Diemer F, Thompson C, Toggias A. Development and preliminary validation of the multiattribute Rhinitis Symptom Utility Index. *Qual Life Res* 1998;7:693-702.
2744. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 1999;115:1265-70.
2745. Gill TM, Feinstein AR. A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. *Jama* 1994;272:619-26.
2746. Magnussen H, Jorres R, Nowak D. Effect of air pollution on the prevalence of asthma and allergy: lessons from the German reunification. *Thorax* 1993;48:879-81.
2747. Rice D, Hodgson T, Kopstein A. The economic cost of illness: a replication and update. *Health Care Financ Rev* 1985;7:61-80.
2748. National asthma campaign. Report on the costs of asthma in Australia: Blaxi, Inc; 1992.
2749. Mellis CM, Peat JK, Bauman AE, Woolcock AJ. The cost of asthma in New South Wales. *Med J Aust* 1991;155:522-8.
2750. Krahn MD, Berka C, Langlois P, Detsky AS. Direct and indirect costs of asthma in Canada, 1990. *Cmaj* 1996;154:821-31.
2751. Thompson S. On the social cost of asthma. *Eur J Respir Dis Suppl* 1984;136:185-91.
2752. Weiss KB, Gergen PJ, Hodgson TA. An economic evaluation of asthma in the United States. *N Engl J Med* 1992;326:862-6.
2753. Lozano P, Sullivan SD, Smith DH, Weiss KB. The economic burden of asthma in US children: estimates from the national medical expenditure survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:957-63.
2754. Neville RG, Pearson MG, Richards N, Patience J, Sondhi S, Wagstaff B, et al. A cost analysis on the pattern of asthma prescribing in the UK. *Eur Respir J* 1999;14:605-9.
2755. Weiss KB, Sullivan SD. Understanding the costs of asthma: the next step. *Can Med Assoc J* 1996;154:841-3.
2756. Taylor WR, Newacheck PW. Impact of childhood asthma on health. *Pediatrics* 1992;90:657-62.
2757. Australian Bureau of Statistics. 1989/1990 National Health Survey. Asthma and other respiratory conditions. Australia cat no 4373.0. 1991.
2758. Vance VJ, Taylor WF. The financial cost of chronic childhood asthma. *Ann Allergy* 1971;29:455-60.
2759. Donnelly JE, Donnelly WJ, Thong YH. Parental perceptions and attitudes toward asthma and its treatment: a controlled study. *Soc Sci Med* 1987;24:431-7.
2760. Wasilewski Y, Clark N, Evans D, Feldman CH, Kaplan D, Rips J, et al. The effect of paternal social support on maternal disruption caused by childhood asthma. *J Community Health* 1988;13:33-42.
2761. Blanc P. Characterizing the occupational impact of asthma. In: Weis K, Buist S, Sullivan S, editors. *Asthma's impact on society: the social and economic burden*. Lung Biol Health Dis vol 138. NY: Marcel Dekker Inc; 1999. p. 55-75.
2762. McMenamin P. Costs of hay fever in the United States in 1990. *Ann Allergy* 1994;73:35-9.
2763. Ray NF, Baraniuk JN, Thamer M, Rinehart CS, Gergen PJ, Kaliner M, et al. Direct expenditures for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis in 1996, including the contributions of related airway illnesses. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:401-7.
2764. Okuda M. Cost implication of allergic rhinitis. *Allergy Immunol* 1998;5:86-91.
2765. Revicki DA, Frank L. Pharmacoeconomic evaluation in the real world. Effectiveness versus efficacy studies. *Pharmacoeconomics* 1999;15:423-34.
2766. Flay BR. Efficacy and effectiveness trials (and other phases of research) in the development of health promotion programs. *Prev Med* 1986;15:451-74.
2767. Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med* 1977;296:716-21.
2768. Siegel JE, Weinstein MC, Russell LB, Gold MR. Recommendations for reporting cost-effectiveness analyses. Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *Jama* 1996;276:1339-41.
2769. Sullivan S, Elixhauser A, Buist AS, Luce BR, Eisenberg J, Weiss KB. National Asthma Education and Prevention Program working group report on the cost effectiveness of asthma care. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:S84-95.
2770. Gilbert IA, McFadden E, Jr. Airway cooling and rewarming. The second reaction sequence in exercise-induced asthma. *J Clin Invest* 1992;90:699-704.
2774. Anderson SD, Schoeffel RE, Black JL, Daviskas E. Airway cooling as the stimulus to exercise-induced asthma--a re-evaluation. *Eur J Respir Dis* 1985;67:20-30.
2772. Perera BJC. Efficacy and cost effectiveness of inhaled steroids in asthma in a developing country. *Arch Dis Child* 1995; 72: 312-316.
2773. Ait-Khaled N, Enarson DA. Management of asthma in adults. Guide for Low Income Countries. IUATLD; Frankfurt am Main; Moskau; Sennwald, Wein; pmi-Verl-Gruppe, 1996
2774. Ait-Khaled N, Auregan G, Bencharif N et al. Affordability of inhaled corticosteroids as a potential barrier to treatment of asthma in some developing countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4, 3: 268-71
2775. Greenhalgh T. How to read a paper. The Medline database. *Bmj* 1997;315:180-3.
2776. Hunt DL, Jaeschke R, McKibbin KA. Users' guides to the medical literature: XXI. Using electronic health information resources in evidence-based practice. Evidence-Based Medicine Working Group. *Jama* 2000;283:1875-9.