

## REVIEW

ARTICOLO DI AGGIORNAMENTO

# Levocetirizina: una risposta ad alcuni problemi irrisolti nel trattamento delle malattie allergiche?

## *Levocetirizine: an answer to open questions in the treatment of allergic diseases*

M. TRIGGIANI, M. BOVA  
Cattedra di Immunologia Clinica e Allergologia,  
Università di Napoli "Federico II"

## Parole chiave

Asma bronchiale • Istamina • Levocetirizina • Orticaria • Recettore  $H_1$  • Rinite

## Key words

*Asthma • Histamine • Levocetirizine • Urticaria •  $H_1$  receptor • Rhinitis*

## Riassunto

Il progressivo aumento di incidenza delle malattie allergiche, quali la rinite, l'asma, l'orticaria e l'eczema atopico, costituisce una spinta formidabile nella ricerca delle migliori strategie di prevenzione e trattamento di queste patologie. Il ruolo dell'istamina, una volta ritenuta esclusivamente un mediatore della fase acuta dell'infiammazione allergica, deve essere riconsiderato in base ai dati recenti che ne dimostrano i potenti effetti immunoregolatori e proinfiammatori a lungo termine. La levocetirizina, l'enantiomero attivo della cetirizina, possiede una elevata affinità per il recettore  $H_1$  dell'istamina ed è in grado di inibire efficacemente gli effetti mediati dalla attivazione di questo recettore. La levocetirizina, inoltre, a concentrazioni farmacologiche raggiungibili *in vivo*, possiede una serie di effetti inibitori su cellule implicate sia nella fase iniziale della sensibilizzazione allergica che nelle fasi di progressione della malattia (linfociti T, cellule dendritiche, macrofagi, eosinofili e cellule endoteliali). Queste proprietà farmacologiche sono alla base dell'efficacia clinica della levocetirizina nella rinite allergica e nell'orticaria. Tuttavia, studi clinici in fase avanzata suggeriscono che la levocetirizina possa avere delle importanti implicazioni terapeutiche sia nella prevenzione primaria (passaggio dalla fase di sensibilizzazione a quella di malattia) che in quella secondaria (ad esempio, evoluzione della rinite verso l'asma) delle malattie allergiche.

Numerosi studi epidemiologici hanno definitivamente confermato che l'incidenza delle principali malattie allergiche (rinite, asma bronchiale, orticaria ed eczema atopico) è in costante aumento praticamente in tutto il mondo. Questo aumento, che fino a qualche anno fa era di esclusivo appannaggio dei Paesi industrializzati, inizia ora ad essere evidente in tutte le aree geografiche<sup>1</sup>. È stato, pertanto, proposto di definire le allergie come una vera e propria pandemia del terzo millennio, anche considerando le enormi dimensioni di questo problema. In Italia, infatti, anche se con percentuali leggermente variabili da regione a

## Summary

*The increasing incidence of allergic diseases such as rhinitis, bronchial asthma, urticaria and atopic eczema is leading to a major effort in optimizing prevention and treatment of these disorders. The role of histamine, once considered just a mediator of the early phase of allergic inflammation, is now being reconsidered in light of recent data showing its long-term immunoregulatory and proinflammatory effects. Levocetirizine, the active enantiomer of cetirizine, has a high affinity for the  $H_1$  receptor and efficiently inhibits the effects of histamine mediated by the engagement of this receptor. Furthermore, levocetirizine, at pharmacologic concentrations achievable in vivo, exerts major inhibitory effects on cells involved in the initial phase of allergic sensitization as well as in the allergic disease progression (T cells, dendritic cells, macrophages, eosinophils and endothelial cells). These pharmacological properties explain the clinical efficacy of levocetirizine in allergic rhinitis and urticaria. However, advanced clinical studies suggest that levocetirizine may have important therapeutic implications in both primary (avoiding progression from sensitization to clinical disease) and secondary prevention (limiting disease evolution and exacerbations) of allergic disorders.*

regione, circa il 25% della popolazione è affetta da almeno uno dei principali disordini allergici. Anche se queste malattie sono causa relativamente rara di mortalità (con l'eccezione dell'anafilassi e dell'asma), il loro impatto sulla qualità di vita dei pazienti può essere particolarmente negativo. Gli studi epidemiologici, genetici e farmacologici ci hanno rivelato oggi molti aspetti della patogenesi delle malattie allergiche e ci hanno fornito strumenti estremamente efficaci per la terapia di questi pazienti. Tuttavia, nella gestione pratica del malato allergico esistono ancora una serie di problemi irrisolti che rendono diffi-

cile il controllo ottimale dei sintomi e dell'evoluzione di malattia di questi pazienti.

### **L'allergia come malattia sistemica: dalla predisposizione alla progressione di malattia**

Una lunga serie di studi epidemiologici ha chiaramente dimostrato che non tutti i pazienti predisposti (ad es., figli di genitori allergici, individui con elevati livelli di IgE sieriche o con riscontro occasionale di cutipositività per un allergene comune) sviluppano effettivamente una malattia allergica<sup>2</sup>. D'altro canto è una osservazione clinica comune, corroborata da numerose evidenze scientifiche<sup>3</sup>, che il paziente difficilmente soffre soltanto di una manifestazione allergica ma spesso evolve da quadri clinici più frequenti nell'infanzia (ad es. eczema atopico, orticaria) verso forme dell'adolescenza e dell'età adulta (ad es. rinite ed asma bronchiale). Può apparire perfino superfluo ricordare come le allergie respiratorie in una elevata percentuale di casi colpiscono simultaneamente le alte e le basse vie aeree. Gli ultimi dati epidemiologici confermano, infatti, che circa il 70% dei pazienti con asma bronchiale soffre di rinite allergica, mentre il 25% dei pazienti con rinite svilupperà l'asma bronchiale<sup>3</sup>. I dati epidemiologici sono sostenuti anche da osservazioni fisiopatologiche che dimostrano non soltanto che la stimolazione antigenica nasale induce broncocostrizione nei rinitici non asmatici<sup>4</sup> ma anche che la broncoprovocazione specifica negli asmatici senza apparenti sintomi di rinite evoca aumento dell'infiammazione a livello nasale<sup>5</sup>. Dall'insieme di queste osservazioni sta emergendo l'ipotesi che le malattie allergiche, e non soltanto quelle respiratorie, debbano essere considerate non più espressione di una patologia d'organo ma una condizione sistemica con prevalente, ma non esclusivo, interessamento di organi diversi (ad es. vie aeree, cute, apparato gastro-intestinale). In supporto di questa ipotesi è il frequente riscontro di eosinofilia nel sangue periferico di pazienti con asma o rinite. Questo riscontro indica chiaramente che la reazione infiammatoria nella rinite e nell'asma non è limitato alle vie aeree ma assume una estensione sistemica. Questa ipotesi potrebbe contribuire a spiegare molte delle questioni ancora aperte sulla prevenzione primaria (volta ad impedire il passaggio dalla predisposizione alla manifestazione clinica) e secondaria (tendente a fermare la progressione di malattia, ad esempio, della rinite verso l'asma) delle malattie allergiche. Queste questioni riguardano, ad esempio, la validità della prevenzione ambientale, il tempo di inizio delle terapie farmacologiche, la durata di tali terapie ed il monitoraggio della loro efficacia nel decorso a lungo termine delle malattie allergiche.

### **La levocetirizina: vantaggi molecolari e farmacologici**

La levocetirizina (R-cetirizina) è l'enantiomero attivo della cetirizina, un farmaco dotato di potente attività di antagonista sul recettore H<sub>1</sub> dell'istamina<sup>6</sup>. La classica formulazione di cetirizina disponibile sul mercato è costituita da una miscela racemica di R- e S- cetirizina. L'analisi separata dell'attività farmacologica delle due componenti della cetirizina ha inequivocabilmente dimostrato che la molecola attiva è la R-cetirizina<sup>7</sup>. Quest'ultima ha un'affinità per il recettore H<sub>1</sub> umano due volte più alta della cetirizina mentre l'enantiomero S è circa 30 volte meno potente<sup>7</sup>. I dati di farmacocinetica dimostrano che, sebbene la levocetirizina e la S-cetirizina abbiano costanti di associazione per il recettore relativamente simili, esse differiscono profondamente per la costante di dissociazione; la levocetirizina possiede una emivita di dissociazione di 142 minuti mentre quelle della S-cetirizina è di 6 minuti<sup>8</sup>. Questo dato spiega, da un lato, la maggiore affinità della levocetirizina rispetto alla cetirizina per il recettore e, dall'altro, la rende un antagonista pseudo-irreversibile, in grado di essere spiazzata più difficilmente dall'istamina a livello del recettore H<sub>1</sub> *in vivo*. Lo *switch* chirale dalla cetirizina alla levocetirizina, pertanto, non costituisce solo il passaggio ad una formulazione "pura" della sostanza farmacologicamente attiva ma, soprattutto, un miglioramento delle proprietà farmacologiche di una molecola, la cetirizina, di cui è già stata ampiamente dimostrata l'efficacia e la selettività d'azione sul recettore H<sub>1</sub>.

### **Levocetirizina: attività H<sub>1</sub>-antagonista ed antinfiammatoria**

La levocetirizina è un antagonista (agonista inverso secondo la recente nomenclatura) estremamente potente ed altamente specifico per il recettore H<sub>1</sub><sup>9</sup>. Gli effetti farmacologicamente più rilevanti dal punto di vista terapeutico sono quelli di blocco del recettore H<sub>1</sub> presente sulle cellule endoteliali e sulle fibrocellule muscolari lisce del microcircolo<sup>10</sup>. L'antagonismo degli effetti dell'istamina su questi recettori previene, rispettivamente, l'aumento della permeabilità vascolare e la formazione di edema, la vasodilatazione e l'aumento della secrezione mucosa. Queste azioni della levocetirizina sono particolarmente evidenti a livello cutaneo e della mucosa dell'apparato respiratorio e sono alla base dell'effetto terapeutico nell'orticaria e nella rinite.

Come nel caso della cetirizina, una serie di altri effetti farmacologici sono stati attribuiti alla levocetirizina. Questi effetti sono in parte direttamente legati all'effetto antagonista sul recettore H<sub>1</sub> ed in parte in-

dipendenti da questa proprietà farmacologica. Il recettore  $H_1$  è espresso su una serie di cellule immuno-competenti quali i linfociti T, le cellule dendritiche ed i macrofagi polmonari<sup>11-13</sup>. L'attivazione di questo recettore si traduce in una serie di effetti proinfiammatori che comprendono l'espressione di molecole di attivazione e l'induzione della sintesi di citochine e chemochine. Il nostro gruppo ha dimostrato recentemente che la levocetirizina inibisce la sintesi di IL-6 dai macrofagi polmonari umani e la produzione di IL-8 dalle cellule dendritiche indotta dall'istamina<sup>14</sup>. Analogamente, la levocetirizina blocca pressoché completamente la secrezione di diverse chemochine (CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES, CCL20/MIP3 $\alpha$ , CXCL10/IP-10) e di GM-CSF dai cheratinociti attivati dall'istamina<sup>15</sup>. Questi effetti inibitori sulla sintesi di importanti citochine e chemochine proinfiammatorie sono mediati dal blocco dei recettori  $H_1$ . Studi recenti hanno, inoltre, dimostrato che la levocetirizina riduce l'espressione di molecole di attivazione (CD134 e ICAM-1) e di GATA-3, un fattore di trascrizione cruciale per la differenziazione dei linfociti Th2<sup>16</sup>. La levocetirizina sopprime la produzione di eotassina indotta da istamina, IL-1 e TNF- $\alpha$  e quella di VCAM-1 nelle cellule endoteliali<sup>17</sup> attraverso la inibizione del complesso di fattori di trascrizione NF-kB<sup>18</sup>. Infine, la levocetirizina inibisce significativamente la migrazione transendoteliale degli eosinofili indotta da eotassina<sup>19</sup>. Queste ultime proprietà antinfiammatorie non sono direttamente riconducibili all'azione anti- $H_1$  ma sono, verosimilmente, espressione di altre attività farmacologiche della levocetirizina<sup>20</sup>. Queste proprietà degli antistaminici, definite "antiallergiche" in senso lato, sono state oggetto di controversia negli ultimi anni. Molti di questi effetti sono evidenti esclusivamente *in vitro* ed a concentrazioni farmacologiche non raggiungibili *in vivo*. Tuttavia, nel caso della levocetirizina, è opportuno sottolineare che le azioni inibitorie sopra riportate sono rilevabili a concentrazioni comprese tra 10 e 500 nM<sup>17-19</sup>, sovrapponibili a quelle ottenute nel plasma (~ 400 nM) durante terapia con la dose standard (5 mg)<sup>21</sup>. Questi dati indicano che le azioni farmacologiche non  $H_1$ -mediate della levocetirizina si esplicano *in vivo* e costituiscono verosimilmente un importante valore terapeutico aggiunto alla attività antistaminica "pura" del farmaco.

### Efficacia clinica della levocetirizina nella rinite

La rinite è verosimilmente la più frequente manifestazione allergica e colpisce tra il 10 ed il 40% della popolazione mondiale<sup>3</sup>. Gli antistaminici costituiscono uno dei farmaci di scelta per il trattamento del-

la rinite e la prevenzione delle sue complicanze (sinusite, otite, poliposi nasale, insorgenza di asma bronchiale)<sup>22</sup>. Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia e la tollerabilità della cetirizina ed hanno reso questa molecola uno dei presidi terapeutici più utilizzati nella rinite. L'osservazione che la levocetirizina era in grado di offrire vantaggi molecolari importanti rispetto alla miscela racemica ha aperto la strada a numerosi trials clinici condotti sia nella rinite stagionale che in quella perenne. Uno studio iniziale randomizzato in doppio cieco contro placebo della durata di 2 settimane ha dimostrato che la levocetirizina era efficace nella riduzione dei sintomi rilevati con il *Total Four-Symptom Score: T4SS* (prurito nasale, prurito oculare, rinorrea e starnuti) in pazienti con rinite stagionale<sup>23</sup>. Questi risultati sono stati confermati ed estesi in uno studio condotto in 294 pazienti con rinite perenne. Il miglioramento del T4SS è stato dell'86% nella prima settimana e del 47% alla fine dello studio (8 settimane) rispetto al placebo<sup>24</sup>. Questo studio ha anche rilevato un effetto significativo della levocetirizina sulla congestione nasale. Questo sintomo è uno dei più debilitanti tra quelli associati alla rinite ed è considerato classicamente poco responsivo alla terapia con antistaminici. L'effetto della levocetirizina sull'ostruzione nasale è stato recentemente confermato da Ciprandi et al. in uno studio pilota su 30 pazienti con rinite stagionale<sup>25</sup>. I pazienti, assegnati ad un trattamento randomizzato con levocetirizina, desloratadina o placebo per 2 settimane, sono stati valutati con un TSS modificato, comprendente la congestione nasale, e mediante rinomanometria e determinazione dell'infiltrato infiammatorio e della secrezione di citochine nel secreto nasale. I risultati hanno dimostrato che la levocetirizina, ma non la desloratadina, migliora i flussi aerei nasali e riduce significativamente la produzione di IL-4 ed IL-8<sup>25</sup>. Un altro studio di confronto tra la levocetirizina e la desloratadina ha evidenziato un miglior effetto protettivo della prima in pazienti con rinite stagionale sottoposti a test di provocazione nasale<sup>26</sup>. Sono stati recentemente pubblicati i risultati dello studio XPERT (*Xyzal in Persistent Rhinitis Trial*), probabilmente lo studio più ampio finora condotto sulla rinite classificata secondo le linee guida *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA). Secondo questa classificazione la rinite viene distinta in base alla gravità in intermittente o persistente, quest'ultima identificata come una rinite i cui sintomi siano presenti per più di 4 giorni alla settimana e per più di 4 settimane l'anno<sup>3</sup>. Lo studio XPERT è stato condotto in 551 adulti con rinite persistente trattati in doppio cieco con levocetirizina o placebo per 6 mesi. I risultati di questo trial a lungo termine hanno dimostrato che la levocetirizina migliora significativamente i sintomi clinici (valutati con il TSS), la qualità della vita (valutata mediante il *Rhinoconjunctivi-*

ti (*Quality of Life Questionnaire*) e riduce il costo globale della malattia per tutti i 6 mesi dello studio<sup>27</sup>.

## Efficacia clinica della levocetirizina nell'orticaria

L'orticaria, nelle sue varianti acuta e cronica, rappresenta uno dei più importanti problemi di diagnostica e terapia allergologica. Questo è dovuto principalmente al fatto che la diagnosi etiologica dell'orticaria viene posta in meno del 50% dei casi e che, spesso, questa condizione rappresenta un sintomo di altre malattie sistemiche di natura infettiva, metabolica o neoplastica<sup>28</sup>. La conseguenza è che in molti casi il trattamento di questi pazienti, soprattutto di quelli con la forma cronica, è particolarmente complicato<sup>29</sup>.

Studi clinici iniziali hanno dimostrato che la levocetirizina in dose singola orale di 2,5 mg inibiva pressoché completamente la formazione del pomfo indotta da istamina in individui normali. L'effetto inibente era comparabile a quello ottenuto con 5 mg di cetirizina. L'effetto della levocetirizina iniziava dopo circa un'ora ed era massimo dopo 6 ore dalla somministrazione<sup>30</sup>. Studi successivi hanno confermato l'effetto bloccante della levocetirizina sulla reazione cutanea indotta da istamina e ne hanno dimostrato la maggiore efficacia rispetto alla loratadina ed alla desloratadina<sup>31-33</sup>. La riduzione del pomfo da istamina determinata dalla levocetirizina è quantitativamente maggiore, avviene in una percentuale più elevata di pazienti e persiste più a lungo rispetto ad altri antistaminici quali l'ebastina, la fexofenadina, la loratadina, la mizolastina<sup>34</sup> e la desloratadina<sup>35</sup>.

L'efficacia della levocetirizina nei modelli di orticaria *in vivo* è stata recentemente confermata in trials clinici in pazienti con orticaria cronica. In uno studio in doppio cieco contro placebo la levocetirizina ha determinato un significativo miglioramento dei parametri clinici (punteggio e durata del prurito, numero e dimensioni dei pomfi) e del punteggio relativo alla qualità di vita (rilevato mediante il *Dermatology Life Quality Index*)<sup>36</sup>. L'effetto terapeutico della levocetirizina era evidente già dopo la prima settimana di trattamento e persisteva per tutta la durata dello studio (4 settimane). Studi successivi hanno confermato la rapidità d'azione e l'efficacia della levocetirizina in popolazioni più ampie di pazienti con orticaria cronica<sup>37</sup>. È importante sottolineare che negli studi clinici sull'orticaria uno dei parametri più sensibili all'effetto terapeutico della levocetirizina è risultato quello relativo alla qualità della vita del paziente.

L'efficacia della levocetirizina nelle reazioni da ipersensibilità cutanea appare ulteriormente confermata da uno studio condotto in pazienti con storia di orticaria da farmaci od affetti da orticaria-angioedema ed

afferenti ad unità di Pronto Soccorso<sup>38</sup>. Questo studio dimostra la maggiore tollerabilità della levocetirizina rispetto ad altri antistaminici in queste categorie di pazienti e suggerisce che questo farmaco possa essere utilizzato come prima scelta nei protocolli di prevenzione delle reazioni avverse a farmaci, anestetici o mezzi di contrasto.

## Implicazioni terapeutiche degli effetti farmacologici della levocetirizina

Le molteplici proprietà farmacologiche della levocetirizina aprono delle importanti prospettive terapeutiche per l'uso di questo farmaco nelle malattie allergiche. È importante sottolineare a questo punto che il ruolo dell'istamina nelle patologie allergiche è stato sottoposto negli ultimi anni ad una importante revisione critica. Si sono infatti accumulate numerose evidenze cliniche e sperimentali che dimostrano che l'istamina non è soltanto un mediatore della fase acuta dell'infiammazione allergica ma, probabilmente, ha un ruolo altrettanto importante nell'indurre la polarizzazione ed il mantenimento della risposta Th2, specifica per l'allergene, nell'amplificazione della risposta infiammatoria cronica e nel reclutamento delle cellule infiammatorie nei siti di flogosi allergica (cute, polmone e tratto gastrointestinale)<sup>11-13</sup>. Per lo stesso motivo per cui l'istamina è stata ritenuta, finora, un mediatore rapido, a breve durata d'azione, gli antistaminici sono stati essenzialmente considerati dei farmaci esclusivamente di tipo sintomatico. L'ampio spettro di effetti, molti dei quali a lungo termine, deve indurci a riconsiderare un possibile ruolo degli antagonisti H<sub>1</sub> anche nelle fasi precoci della sensibilizzazione allergica e nel decorso e nella progressione della malattia allergica. Un segnale importante, anche se preliminare in tal senso, deriva dai risultati dello studio *Early Treatment of the Atopic Child* (ETAC). In questo studio, la cetirizina somministrata per 18 mesi a bambini tra 1 e 2 anni con eczema atopico, storia familiare di atopia ed elevati livelli di IgE specifiche per acari e graminacee è stata in grado di prevenire o ritardare significativamente l'insorgenza di asma bronchiale<sup>39</sup>. È attualmente in corso lo studio *Early Prevention of Asthma in Atopic Child* (EPAAC), uno studio multicentrico internazionale in doppio cieco randomizzato controllato con placebo. In questo studio saranno valutati gli effetti della levocetirizina somministrata precocemente a bambini tra 1 e 2 anni con eczema atopico sullo sviluppo successivo di asma bronchiale<sup>40</sup>.

È di frequente riscontro nella pratica clinica che l'aggiunta di antistaminici al trattamento di pazienti con rinite ed asma bronchiale migliora, oltre alla rinite, anche il controllo dell'asma. Questo effetto è stato

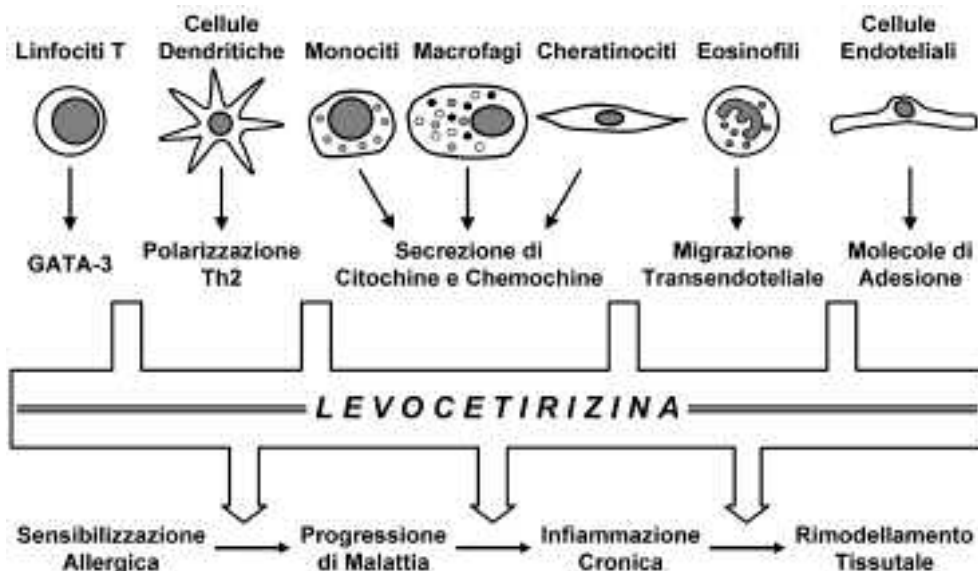
generalmente attribuito al fatto che la risoluzione dell'infiammazione nelle prime vie aeree possa avere una ricaduta positiva anche sullo stato infiammatorio delle vie aeree distali<sup>41</sup>. Pur non essendo stato mai dimostrato in maniera conclusiva un effetto terapeutico degli antistaminici di prima generazione nell'asma, è tuttavia auspicabile che nuovi trials clinici possano rivalutare la possibilità che farmaci di nuova generazione, come la levocetirizina, possano concorrere ad un migliore controllo del paziente con asma bronchiale. A questo proposito è opportuno segnalare che la levocetirizina è in grado di proteggere dal broncospasmo indotto da adenosina monofosfato (AMP) in pazienti con asma<sup>42</sup>.

### Tollerabilità della levocetirizina: un margine di sicurezza per la terapia a lungo termine

Dalle considerazioni sopra esposte appare evidente che esistono ampie basi fisiopatologiche per considerare gli antistaminici non più esclusivamente dei farmaci di tipo sintomatico nella terapia delle manifestazioni allergiche. In primo luogo, farmaci come la le-

vocetirizina hanno dimostrato effetti *in vitro* e verosimilmente *in vivo*, sulle cellule e sugli eventi molecolari implicati nelle fasi iniziali della sensibilizzazione allergica. Inoltre, i risultati dello studio ETAC suggeriscono che il trattamento precoce dell'atopia con cetirizina (e probabilmente con levocetirizina) è in grado di influire sulla progressione della malattia allergica<sup>39</sup>. Infine, le proprietà antinfiammatorie della levocetirizina possono intervenire efficacemente nel controllo a lungo termine delle riacutizzazioni della rinite, dell'orticaria e, forse, dell'asma. Un presupposto importante per poter verificare gli effetti della terapia cronica con levocetirizina è costituito dalla sicurezza e dalla tollerabilità del farmaco. La levocetirizina possiede effetti sedativi minimi o nulli sul sistema nervoso centrale e non altera significativamente i test cognitivi e psicomotori dopo somministrazione acuta o cronica<sup>43,44</sup>. Indagini *in vitro* ed *in vivo* hanno confermato che la levocetirizina non ha effetti rilevanti sui canali del potassio e non induce alterazioni del tratto QT<sup>45</sup>. Gli eventi avversi riportati negli studi di maggiore durata con cetirizina o levocetirizina, lo studio ETAC (18 mesi) e lo studio XPERT (6 mesi), non sono risultati statisticamente più frequenti rispetto a quelli segnalati con placebo<sup>27,39</sup>. Una ulteriore con-

**Fig. 1.** Rappresentazione schematica degli effetti immunoregolatori ed antinfiammatori della levocetirizina. Numerose cellule e mediatori chimici partecipano alle diverse fasi attraverso le quali dalla sensibilizzazione allergica si passa alla fase di malattia (rinite, asma, orticaria od eczema atopico) ed alla sua progressione e/o cronicizzazione. La levocetirizina inibisce efficacemente alcuni di questi meccanismi cellulari e molecolari quali l'attivazione dei linfociti T e l'espressione di fattori di trascrizione (GATA-3) coinvolti nella polarizzazione Th2. La risposta Th2 viene anche inibita attraverso la riduzione della produzione di citochine Th2 dalle cellule dendritiche e dai monociti/macrofagi. Questi effetti sono mediati dal blocco del recettore H<sub>1</sub>. Altri effetti, apparentemente indipendenti dall'antagonismo recettoriale, sono l'inibizione della sintesi di eotassina e VCAM-1 nelle cellule endoteliali, e la soppressione della migrazione transendoteliale degli eosinofili. La levocetirizina, infine, inibisce la secrezione di diverse chemochine proinfiammatorie dai cheratinociti bloccando il recettore H<sub>1</sub> espresso su queste cellule.



ferma sulla sicurezza della levocetirizina deriva dai dati sul trattamento di pazienti con mastocitosi sistemica. Questa malattia, relativamente rara, è caratterizzata dalla proliferazione di mastociti nella cute, apparato respiratorio, gastrointestinale e midollo osseo. I pazienti con mastocitosi necessitano di un trattamento continuo con antistaminici. Nella nostra casistica, attualmente, ci sono 14 pazienti trattati per oltre 24 mesi con 10 mg/die di levocetirizina, senza che siano stati registrati eventi avversi (Triggiani et al., dati non pubblicati). Queste osservazioni dimostrano l'elevato profilo di tollerabilità della levocetirizina e ne assicurano un ampio margine di sicurezza per l'uso prolungato nelle malattie allergiche.

### Considerazioni conclusive

L'aumento di incidenza e l'enorme diffusione delle malattie allergiche pone costantemente nuovi problemi nell'approccio preventivo e terapeutico a queste

patologie. Da un lato, la migliore conoscenza dei meccanismi patogenetici e del ruolo sempre più complesso delle cellule e dei mediatori induce a continue revisioni dei meccanismi di evoluzione e progressione dell'infiammazione allergica. Dall'altro, lo sviluppo di farmaci sempre più potenti e dotati di effetti molecolari e cellulari multipli ci offre opportunità sempre maggiori per ottimizzare la terapia del paziente allergico. Negli ultimi anni sta emergendo sempre più l'ipotesi che mediatori, quali l'istamina, una volta ritenuti esclusivamente responsabili delle manifestazioni acute della rinite e dell'asma, siano implicati anche nello sviluppo iniziale della risposta Th2 e nella progressione di malattia. La levocetirizina è un antistaminico di nuova generazione dotato di un ottimo profilo di efficacia e tollerabilità. La sua elevata affinità per il recettore  $H_1$  e l'azione antinfiammatoria su diverse cellule implicate in fasi successive della flogosi allergica (Fig. 1), la rendono un candidato ideale per valutare gli effetti della terapia precoce ed a lungo termine con antistaminici nelle fasi iniziali ed evolutive dei disordini allergici.

### Bibliografia

- <sup>1</sup> The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC*. Lancet 1998;351:1225-32.
- <sup>2</sup> Marone G, Austen KF, Holgate ST, Kay AB, Lichtenstein LM. *Asthma and Allergic Diseases. Physiology, Immunopharmacology and Treatment*. London: Blackwell Publishing. 1998.
- <sup>3</sup> Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. *Allergic rhinitis and its impact on asthma*. J Allergy Clin Immunol 2001;108:S147-334.
- <sup>4</sup> Corren J, Adinoff AD, Irvin CG. *Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen*. J Allergy Clin Immunol 1992;89:611-8.
- <sup>5</sup> Gaga M, Lambrou P, Papageorgiou N, Koulouris NG, Kosmas E, Fragakis S, et al. *Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non-atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis*. Clin. Exp. Allergy 2000;30:663-9.
- <sup>6</sup> Day JH, Ellis AK, Rafeiro E. *Levocetirizine: a new selective  $H_1$  receptor antagonist for use in allergic disorders*. Drugs Today (Barc) 2004;40:415-21.
- <sup>7</sup> Gillard M, Van der Perren C, Massingham R, Chatelain P. *Binding characteristics of [3H]levocetirizine to cloned human  $H_1$ -histamine-receptors expressed in CHO cells*. Inflamm Res 2002;51:S77-8.
- <sup>8</sup> Gillard M, Van der Perren C, Moguevsky N, Massingham R, Chatelain P. *Major role for the carboxylic function of cetirizine and levocetirizine in their binding characteristics to human  $H_1$ -histamine-receptors*. Inflamm Res 2002;51:S79-80.
- <sup>9</sup> Simons FE. *Comparative pharmacology of  $H_1$  antihistamines: clinical relevance*. Am J Med 2002;113:S38-46.
- <sup>10</sup> Simons FE. *Advances in  $H_1$ -antihistamines*. N Engl J Med 2004;351:2203-17.
- <sup>11</sup> Jutel M, Watanabe T, Klunker S, Akdis M, Thomet OA, Malolepszy J, et al. *Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of  $H_1$  and  $H_2$  receptors*. Nature 2001;413:420-5.
- <sup>12</sup> Triggiani M, Gentile M, Secondo A, Granata F, Oriente A, Tagliatela M, et al. *Histamine induces exocytosis and IL-6 production from human lung macrophages through interaction with  $H_1$  receptors*. J Immunol 2001;166:4083-91.
- <sup>13</sup> Caron G, Delneste Y, Roelandts E, Duez C, Bonnefoy JY, Pestel J, et al. *Histamine polarizes human dendritic cells into Th2 cell-promoting effector dendritic cells*. J Immunol 2001;167:3682-6.
- <sup>14</sup> Triggiani M, Giannattasio G, Balestrieri B, Granata F, Gelb MH, de Paulis A, et al. *Differential modulation of mediator release from human basophils and mast cells by mizolastine*. Clin Exp Allergy 2004;34:241-9.
- <sup>15</sup> Giustizieri ML, Albanesi C, Fluhr J, Gisondi P, Norgauer J, Girolomoni G.  *$H_1$  histamine receptor mediates inflammatory responses in human keratinocytes*. J Allergy Clin Immunol 2004;114:1176-82.
- <sup>16</sup> Gutzmer R, Wittmann M, Kapp A, Werfel T. *Direct immunomodulatory effects of levocetirizine on lymphocytes*. In: *Proceedings of the XXII Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, Paris 2003.
- <sup>17</sup> Ying S, Meng Q, Kay AB. *The effect of levocetirizine on histamine and cytokine-induced upregulation of eotaxin by endothelial cells*. In: *Proceedings of the XXI Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, Naples 2001.

- 18 Michel L, Jean-Louis F, Boland S, Pellet C, Dubertret L. *Inhibition by levocetirizine of VCAM-1 production in human dermal endothelial cells in vitro blockage of NF-kB and possible mechanism of anti-allergic action.* In: *Proceedings of the XXII Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, Paris 2003.
- 19 Thomson L, Blaylock MG, Sexton DW, Campbell A, Walsh GM. *Cetirizine and levocetirizine inhibit eosinophil transendothelial migration through human dermal or lung microvascular endothelial cells.* *Clin Exp Allergy* 2002;32:1187-92.
- 20 Bloebaum RM, Grant JA. *Levocetirizine: the allergist's arsenal grows larger.* *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:1581-8.
- 21 Benedetti MS, Plisnier M, Kaise J, Maier L, Baltes E, Arendt C, et al. *Absorption, distribution, metabolism and excretion of [14C]levocetirizine, the R enantiomer of cetirizine, in healthy volunteers.* *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:571-82.
- 22 Gentile DA, Friday GA, Skoner DP. *Management of allergic rhinitis: antihistamines and decongestants.* *Immunol Clin North Am* 2000;20:355-68.
- 23 Leynadier F, Mees K, Arendt C, Pinelli ME. *Efficacy and safety of levocetirizine in seasonal allergic rhinitis.* *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2001;55:305-12.
- 24 Potter PC. *Levocetirizine is effective for symptom relief including nasal congestion in adolescent and adult (PAR) sensitized to house dust mites.* *Allergy* 2003;58:893-9.
- 25 Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, Tosca MA. *Levocetirizine improves nasal obstruction and modulates cytokine pattern in patients with seasonal allergic rhinitis: a pilot study.* *Clin Exp Allergy* 2004;34:958-64.
- 26 Deruaz C, Leimgruber A, Berney M, Pradervand E, Spertini F. *Levocetirizine better protects than desloratadine in a nasal provocation with allergen.* *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:669-76.
- 27 Bachert C, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Klimek L, Mullol J, et al. *Levocetirizine improves quality of life and reduces costs in long-term management of persistent allergic rhinitis.* *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:838-44.
- 28 Greaves MW. *Chronic urticaria.* *N Engl J Med* 1995;332:1767-72.
- 29 Greaves MW. *Chronic idiopathic urticaria.* *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:363-8.
- 30 Devalia JL, De Vos C, Hanotte F, Baltes E. *A randomized, double-blind, crossover comparison among cetirizine, levocetirizine, and ucb 28557 on histamine-induced cutaneous responses in healthy adult volunteers.* *Allergy* 2001;56:50-7.
- 31 Clough GF, Boutsiouki P, Church MK. *Comparison of the effects of levocetirizine and loratadine on histamine-induced wheal, flare, and itch in human skin.* *Allergy* 2001;56:985-8.
- 32 Purohit A, Melac M, Pauli G, Frossard N. *Twenty-four-hour activity and consistency of activity of levocetirizine and desloratadine in the skin.* *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:388-94.
- 33 Passalacqua G, Guerra L, Compalati E, Massacane P, Rogkakou A, Zanella C, et al. *Comparison of the effects in the nose and skin of a single dose of desloratadine and levocetirizine over 24 hours.* *Int Arch Allergy Immunol* 2004;135:143-7.
- 34 Grant JA, Riethuisen JM, Moulart B, DeVos C. *A double-blind, randomized, single-dose, crossover comparison of levocetirizine with ebastine, fexofenadine, loratadine, mizolastine, and placebo: suppression of histamine-induced wheal-and-flare response during 24 hours in healthy male subjects.* *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:190-7.
- 35 Denham KJ, Boutsiouki P, Clough GF, Church MK. *Comparison of the effects of desloratadine and levocetirizine on histamine-induced wheal, flare and itch in human skin.* *Inflamm Res* 2003;52:424-7.
- 36 Kapp A, Wedi B. *Chronic urticaria: clinical aspects and focus on a new antihistamine, levocetirizine.* *J Drugs Dermatol* 2004;3:632-9.
- 37 Kapp A, Pichler WJ. *Levocetirizine is an effective treatment in patients suffering from chronic idiopathic urticaria: a randomized double blind placebo controlled parallel multicenter study.* *Int J Dermatol* 2005;in press.
- 38 Ayala F, Ceparano S, Balato N, Miano P, Morelli M, Pontillo A, et al. *Levocetirizina: tollerabilità in soggetti con anamnesi di RAF ed in pazienti con SOA afferenti a unità di pronto soccorso.* In: *Atti del 4° Congresso Nazionale della Società Italiana di Dermatologia Allergologica, Professionale ed Ambientale*, Vietri sul Mare (SA) 2004.
- 39 Warner JO. *A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up.* *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:929-37.
- 40 Diepgen TL. *Introducing EPAAC.* In: *Proceedings of the World Congress on Paediatric Dermatology*, Cancun 2001.
- 41 Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. *Links between rhinitis and asthma.* *Allergy* 2003;58:691-706.
- 42 Lee DK, Gray RD, Wilson AM, Robb FM, Soutar PC, Lipworth BJ. *Single and short-term dosing effects of levocetirizine on adenosine monophosphate bronchoprovocation in atopic asthma.* *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:34-9.
- 43 Verster JC, Volkerts ER, van Oosterwijck AW, Aarab M, Bijtjes SI, De Weert AM, et al. *Acute and subchronic effects of levocetirizine and diphenhydramine on memory functioning, psychomotor performance, and mood.* *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:623-7.
- 44 Hindmarch I, Johnson S, Meadows R, Kirkpatrick T, Shamsi Z. *The acute and sub-chronic effects of levocetirizine, cetirizine, loratadine, promethazine and placebo on cognitive function, psychomotor performance, and weal and flare.* *Curr Med Res Opin* 2001;17:241-55.
- 45 Taglialatela M, Castaldo P, Pannaccione A, Secondo A, Cataldi M, Boscia F, et al. *First- and second-generation H1 antihistamines: from the molecular basis of their interaction with HERG K<sup>+</sup> channels to physiological and pathophysiological implication.* In: Marone G, Austen KF, Holgate ST, Kay AB, Lichtenstein LM, eds. *Asthma and Allergic Diseases. Physiology, Immunopharmacology and Treatment.* London: Blackwell Publishing 2004:183-90.

■ Corrispondenza: dott. Massimo Triggiani, Divisione di Immunologia Clinica e Allergologia, Università di Napoli "Federico II", via Pansini 5, 80131 Napoli - Fax 081 7463361 - E-mail: triggian@unina.it