

ÎN AJUTORUL PRACTICIANULUI

Rinita alergică și impactul rinitei asupra astmului – date actualizate (ARIA 2008*) Perspectiva Română

Ioana Agache, Diana Deleanu, Nikolai Khaltaev, Jean Bousquet[†]

[†]membrii ai rețelei GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network), cu suport din partea programului de cercetare EU Framework programme for research, contract nr. FOOD-CT-2004-506378

Rinita alergică este o afecțiune a cavității nazale ale cărei simptome apar după expunerea la alergene, având ca substrat reacția inflamatorie a mucoasei nazale mediată prin anticorpi de tip IgE. Definiția clinică a rinitei, datând din 1929 descrie „cele 3 simptome cardinale ale reacției alergice nazale: strănutul, obstrucția nazală și rinoreea mucoasă.“

Rinita alergică reprezintă o problemă globală de sănătate, ce afectează pacienți din toate țările, toate grupurile etnice și care apare la orice vârstă. Rinita alergică asociază morbiditate semnificativă, afectând viața socială a individului, somnul, performanțele școlare și randamentul în muncă¹⁻³. Impactul economic al rinitei alergice apare astfel substanțial. Totuși, rinita alergică este încă diagnosticată și tratată insuficient și ineficient⁴.

Peste 600 milioane de pacienți suferă de rinita alergică⁵⁻⁸, cu diferențe de incidență între zonele urbane și rurale, atât în țările dezvoltate cât și în cele în curs de dezvoltare^{7,9-11}, posibil datorită unor diferențe în reactivitatea imunologică a indivizilor afectați¹².

În 1999, cu ocazia workshop-ului patronat de Organizația Mondială a Sănătății și intitulat ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – Rinita alergică și impactul rinitei asupra astmului), a fost redactat un document bazat pe conceptul „evidence-based medicine“ (medicină bazată pe dovezi), document ce include o revizuire aprofundată a datelor din literatură disponibile până în decembrie 1999¹³. Gradarea calității evidenței adusă prin studiile clinice revizuite și care au stat la baza elaborării ghidului ARIA a urmat recomandările OMS și s-a bazat pe clasificarea descrisă de Shekelle și colab¹⁴.

Documentul ARIA a intenționat să fie un document de excelență („state-of-the-art“) în domeniul rinitei alergice, atât pentru specialiști, cât și pentru medicii de medicină generală și pentru alte cadre sanitare implicate în îngrijirea pacienților cu rinită alergică. Fac parte dintre obiectivele ghidului ARIA:

- Înnoirea cunoștințelor asupra rinitei alergice;
- Sublinierea impactului rinitei alergice asupra astmului;
- Furnizarea unei revizuirii bazată pe dovezi a metodelor de diagnostic în rinita alergică;

- Furnizarea unei revizuirii bazată pe dovezi a metodelor de tratament disponibile în rinita alergică;
- Propunerea unui management al rinitei alergice în funcție de treptele de severitate.

O actualizare a ghidului ARIA 1999 s-a dovedit necesară deoarece:

În ultimii 7 ani au fost publicate un număr mare de articole ce au extins granițele cunoașterii în rinita alergică¹⁵⁻²⁰.

Clasificarea rinitei alergice propusă de ghidul ARIA în 1999, ca opinie a unui grup de experți, necesita validare în termeni de clasificare și management¹³. Noile studii au arătat în mod repetat că termenul de rinită „intermitentă“ și „persistentă“ nu este sinonim cu termenul de „sezonieră“ sau „perenă“^{21,22}. La ora actuală clasificarea ARIA a rinitei alergice în rinită „intermitentă“ și „persistentă“ este validată prin câteva rapoarte^{23,24}. Deși unii autori propun extinderea severității rinitei alergice pe trei nivele^{25,26}, deoarece extinderea treptelor de severitate nu conduce la modificări majore în tratament, experții ARIA propun în continuare clasificarea rinitei alergice în „ușoară“ și „moderat/severă“.

În asociere, există arii de interes în primul ghid ARIA insuficient acoperite, ce au fost evaluate în studii recente. Aspectele recent evaluate în actualizarea ARIA 2008 includ:

- Unele metode terapeutice, cum ar fi medicina complementară și alternativă¹⁶.
- Rinita la atleții de performanță și relația cu sportul^{17,27}.
- Rinita și impactul rinitei asupra astmului la copii²⁸⁻³¹.

Actualizarea ARIA a început în 2004. Mai multe capitole ale ghidului ARIA au fost atent revizuite folosind modelul Shekelle al medicinei bazate pe dovezi și au fost incluse articole publicate în jurnale „peer-reviewed“ ce descriu următoarele aspecte: metode de prevenție terțiară a bolilor alergice, medicina complementară și alternativă, farmacoterapia și tratamentul anti-IgE, imunoterapia specifică cu alergen, legăturile dintre rinită și astm și mecanismele rinitei alergice¹⁵⁻²⁰. S-a ținut cont de nevoia unui document global care să sublinieze interacțiunile dintre căile respiratorii superioare și inferioare în

[†] În colaborare cu GA²LEN și AllerGen Nce.

termeni de diagnostic, epidemiologie, factori de risc comuni, management și prevenție. În plus, perspectiva globală asupra bolilor alergice trebuie să ținească și țările în curs de dezvoltare^{32,33}. Actualizarea 2008 a ghidului ARIA a fost recent publicată³⁴.

Gradarea evidenței și recomandările pentru sistemul de management bazat pe evidențe al rinitei alergice ce apare în ghidul ARIA 2008 nu utilizează sistemul GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)^{35,36}. Este astfel de așteptat ca unele recomandări oferite de actualizarea 2008 a ghidului ARIA să fie diferite atunci când sistemul GRADE va fi implementat.

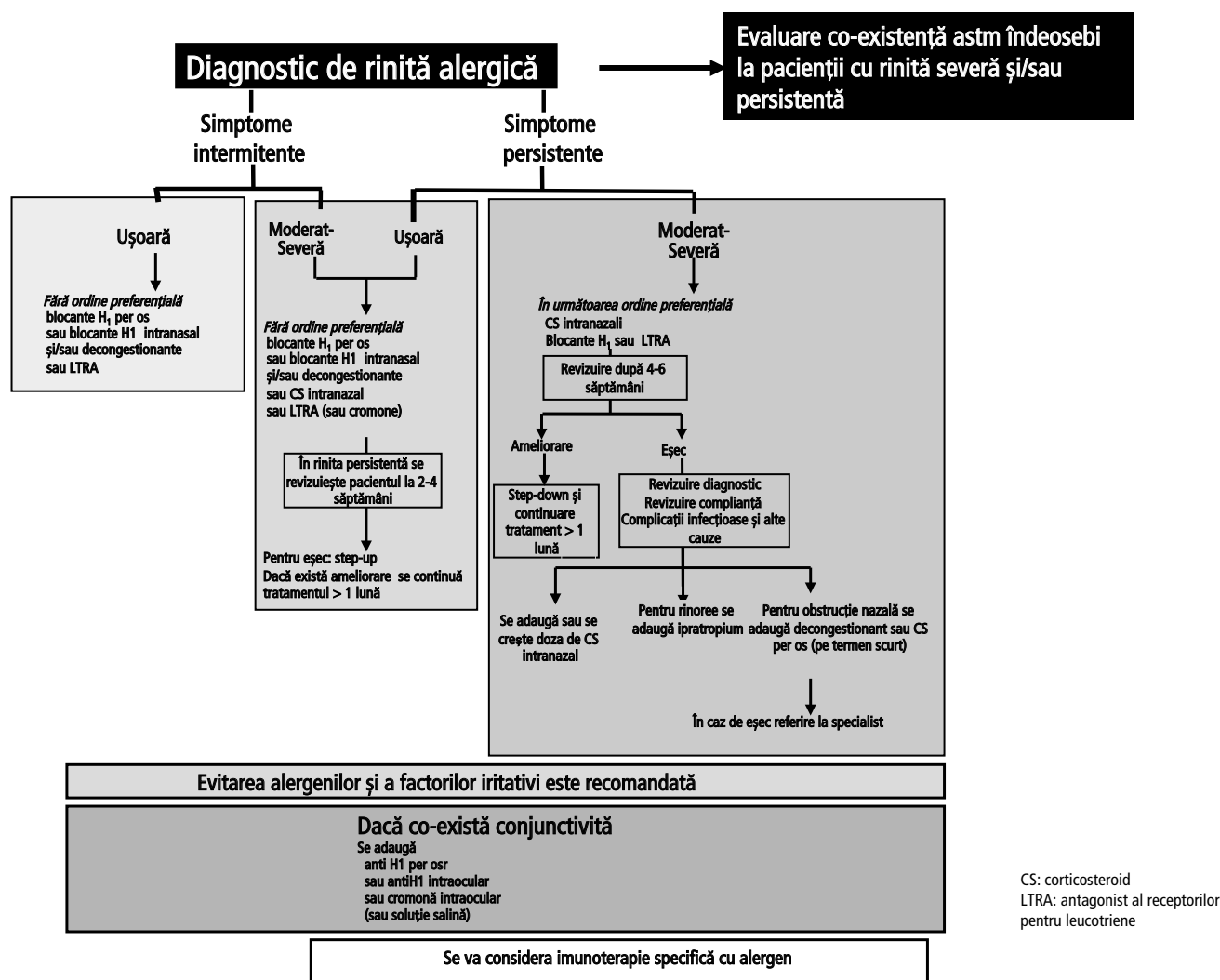
Un număr mare de metode terapeutice au fost considerate și revizuite în 2008 a ghidul ARIA 2008³⁴. Cu privire la tratamentul farmacologic, corticosteroizii cu administrare topică intranasală sunt prima linie de tratament pentru formele moderat-severe de rinită alergică, iar eficiența lor se extinde și asupra simptomelor oculare^{37,38}. Antihistaminicele H₁ sunt elemente-cheie în schema terapeutică a tuturor pacienților³⁹ și au fost validate în termeni de eficiență pentru formele persistente de rinită^{40,41}. Antagoniștii receptorilor pentru leucotriene sunt eficienți îndeosebi la pacienții cu rinită

alergică și astm⁴²⁻⁴⁴. Pe de altă parte, prevenția terțiară a bolilor alergice este încă în dezbateri, deoarece majoritatea studiilor clinice nu au arătat eficiența măsurilor de evitare a unui anume alergen¹⁵. Imunoterapia specifică cu alergen cu administrare sublinguală s-a dovedit un mijloc terapeutic sigur și eficient⁴⁵⁻⁴⁸, dar este încă necesară standardizarea studiilor clinice⁴⁹. Algoritmul de management al rinitei alergice conform ghidului ARIA 2008 este arătat în figura 1. Nu trebuie uitat însă că progresul continuu în înțelegerea mecanismelor rinitei alergice și noile opțiuni terapeutice sunt reflectate constant în publicațiile ce continuă să apară după publicarea ghidului⁵⁰.

Rinita non-alergică este încă larg dezbătută⁵¹ și poate ridica probleme speciale de tratament⁵².

Un alt aspect important evaluat în ghidul ARIA 2008 a fost considerarea co-morbidităților rinitei alergice, îndeosebi a asocierii astmului cu rinita alergică. Studii epidemiologice au arătat în mod constant co-existența frecventă a astmului și rinitei la același pacient, indiferent de regiunea geografică⁵³⁻⁵⁶. Marea majoritate a pacienților cu astm au rinită, dar prevalența astmului la pacienții cu rinită este încă în evaluare^{57,58}. Tratamentul inflamației nazale nu are un impact major asupra căilor respiratorii inferioare, deși există date încurajatoare în acest

Figura 1.
Algoritm de management al rinitei alergice conform ghidului ARIA 2008



sens, date ce sugerează nevoia de noi studii cu metode inovative care să reevalueze acest aspect^{59,60}. Imunoterapia specifică cu alergen administrată pacienților cu rinită alergică diminuează incidența astmului de novo, efect prelungit după și după oprirea imunoterapiei⁶¹.

Percepția pacienților și a medicilor asupra legăturilor dintre rinită și astm diferă între țări, dar pare să fie mai profundă decât așteptat^{62,63}. În mod contrar, aceste cunoștințe nu se reflectă în mod direct în practica clinică, deoarece un număr mic de medici prescriu tratament concomitent pentru rinită și pentru astm la același pacient.

Recomandările workshop-ului ARIA din 1999 sunt încă valabile¹³, și în particular, se sublinează nevoia ca pacienții cu rinită alergică, îndeosebi cu formă persistentă, să fie evaluați pentru co-existența astmului. Pacienții cu astm trebuie evaluați pentru co-existența rinitei, iar strategia de tratament trebuie să combine mijloace de tratament concomitent pentru căile respiratorii superioare și inferioare, eficient și fără sumarea reacțiilor adverse.

Bibliografie

1. Canonica GW, Bousquet J, Mullol J, Scadding GK, Virchow JC. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy*. 2007;62 Suppl 85:17-25.
2. Schatz M. A survey of the burden of allergic rhinitis in the USA. *Allergy*. 2007;62 Suppl 85:9-16.
3. Walker S, Khan-Wasti S, Fletcher M, Cullinan P, Harris J, Sheikh A. Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Aug;120(2):381-7.
4. Maurer M, Zuberbier T. Undertreatment of rhinitis symptoms in Europe: findings from a cross-sectional questionnaire survey. *Allergy*. 2007 Sep;62(9):1057-63.
5. Bousquet J, Dahl R, Khaltaev N. Global alliance against chronic respiratory diseases. *Allergy*. 2007 Mar;62(3):216-23.
6. Bousquet J, Khaltaev N. Global surveillance, prevention and control of Chronic Respiratory Diseases. A comprehensive approach. Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases. World Health Organization. ISBN 978 92 4 156346 8. 2007:148 pages.
7. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006 Aug 26;368(9537):733-43.
8. Ait-Khaled N, Odhiambo J, Pearce N, Adjoh KS, Maesano IA, Benhabyles B, et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and eczema in 13- to 14-year-old children in Africa: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *Allergy*. 2007 Mar;62(3):247-58.
9. Pekkarinen PT, von Hertzen L, Laatikainen T, Makela MJ, Jousilahti P, Kosunen TU, et al. A disparity in the association of asthma, rhinitis, and eczema with allergen-specific IgE between Finnish and Russian Karelia. *Allergy*. 2007 Mar;62(3):281-7.
10. Majkowska-Wojciechowska B, Pelka J, Korzon L, Kozłowska A, Kaczala M, Jarzebska M, et al. Prevalence of allergy, patterns of allergic sensitization and allergy risk factors in rural and urban children. *Allergy*. 2007 Sep;62(9):1044-50.
11. Viinanan A, Munhbayarlah S, Zevgee T, Narantsetseg L, Naidansuren T, Koskenvuo M, et al. The protective effect of rural living against atopy in Mongolia. *Allergy*. 2007 Mar;62(3):272-80.
12. van Ree R, Yazdanbakhsh M. Allergic disorders in African countries: linking immunology to accurate phenotype. *Allergy*. 2007 Mar;62(3):237-46.
13. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5 Suppl):S147-334.
14. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ*. 1999;318(7183):593-6.
15. Custovic A, Wijk RG. The effectiveness of measures to change the indoor environment in the treatment of allergic rhinitis and asthma: ARIA update (in collaboration with GA(2)LEN). *Allergy*. 2005 Sep;60(9):1112-5.
16. Passalacqua G, Bousquet PJ, Carlsen KH, Kemp J, Lockey RF, Niggemann B, et al. ARIA update: I—Systematic review of complementary and alternative medicine for rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 May;117(5):1054-62.
17. Bonini S, Bonini M, Bousquet J, Brusasco V, Canonica GW, Carlsen KH, et al. Rhinitis and asthma in athletes: an ARIA document in collaboration with GA2LEN. *Allergy*. 2006 Jun;61(6):681-92.
18. Bousquet J, van Cauwenberge P, Ait Khaled N, Bachert C, Baena-Cagnani CE, Bouchard J, et al. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GALEN). *Allergy*. 2006 Sep;61(9):1086-96.
19. Passalacqua G, Durham SR. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Apr;119(4):881-91.
20. Cruz AA, Popov T, Pawankar R, Annesi-Maesano I, Fokkens W, Kemp J, et al. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA(2)LEN. *Allergy*. 2007;62 Suppl 84:1-41.
21. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J*. 2004 Nov;24(5):758-64.
22. Demoly P, Allaert FA, Lecaesle M, Bousquet J. Validation of the classification of ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma). *Allergy*. 2003 Jul;58(7):672-5.
23. Bachert C, van Cauwenberge P, Olbrecht J, van Schoor J. Prevalence, classification and perception of allergic and nonallergic rhinitis in Belgium. *Allergy*. 2006 Jun;61(6):693-8.
24. Todo-Bom A, Loureiro C, Almeida MM, Nunes C, Delgado L, Castel-Branco G, et al. Epidemiology of rhinitis in Portugal: evaluation of the intermittent and the persistent types. *Allergy*. 2007 Sep;62(9):1038-43.
25. Van Hoescke H, Vastesaegeer N, Dewulf L, De Bacquer D, van Cauwenberge P. Is the allergic rhinitis and its impact on asthma classification useful in daily primary care practice? *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Sep;118(3):758-9.
26. Valero A, Ferrer M, Sastre J, Navarro AM, Monclus L, Marti-Guadano E, et al. A new criterion by which to discriminate between patients with moderate allergic rhinitis and patients with severe allergic rhinitis based on the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma severity items. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Aug;120(2):359-65.
27. Bonini M, Lapucci G, Petrelli G, Todaro A, Pamich T, Rasi G, et al. Predictive value of allergy and pulmonary function tests for the diagnosis of asthma in elite athletes. *Allergy*. 2007 Oct;62(10):1166-70.
28. Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, Matheson MC, Jenkins MA, Wharton CL, et al. Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: a longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Oct;120(4):863-9.
29. Chatkin MN, Menezes AM, Victora CG, Barros FC. High prevalence of asthma in preschool children in Southern Brazil: a population-based study. *Pediatric pulmonology*. 2003 Apr;35(4):296-301.
30. Giovannini M, Agostoni C, Riva E, Salvini F, Ruscitto A, Zuccotti GV, et al. A Randomized Prospective Double Blind Controlled Trial on Effects of Long-Term Consumption of Fermented Milk Containing Lactobacillus casei in Pre-School Children With Allergic Asthma and/or Rhinitis. *Pediatr Res*. 2007 Jun 25.
31. Choi SH, Yoo Y, Yu J, Rhee CS, Min YG, Koh YY. Bronchial hyperresponsiveness in young children with allergic rhinitis and its risk factors. *Allergy*. 2007 Sep;62(9):1051-6.
32. Bateman ED, Jithoo A. Asthma and allergy - a global perspective. *Allergy*. 2007 Mar;62(3):213-5.
33. English RG, Fairall LR, Bateman ED. Keeping allergy on the agenda: integrated guidelines for respiratory disease in developing countries. *Allergy*. 2007 Mar;62(3):224-9.
34. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A, Denburg J, Fokkens W, Weel CV, et al. ARIA Update. *Allergy*. 2008;63(suppl).
35. Schunemann HJ, Hill SR, Kakad M, Vist GE, Bellamy R, Stockman L, et al. Transparent development of the WHO rapid advice guidelines. *PLoS Med*. 2007 May;4(5):e119.
36. Brozek JL, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Rasi G, van Wijk RG, et al. Methodology for development of the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma guideline 2008 update. *Allergy*. 2008 Jan;63(1):38-46.
37. Kaiser HB, Naclerio RM, Given J, Toler TN, Ellsworth A, Philpot EE. Fluticasone furoate nasal spray: A single treatment option for the symptoms of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Apr 4.
38. Fokkens WJ, Jogi R, Reinartz S, Sidorenko I, Sitkauskienė B, van Oene C, et al. Once daily fluticasone furoate nasal spray is effective in seasonal allergic rhinitis caused by grass pollen. *Allergy*. 2007 Sep;62(9):1078-84.
39. Devillier P, Bousquet J. Inhibition of the histamine-induced weal and flare response: a valid surrogate measure for antihistamine clinical efficacy? *Clin Exp Allergy*. 2007 Mar;37(3):400-14.
40. 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 Oct;114(4):838-44.

41. Canonica GW, Bousquet J, Van Hammee G, Bachert C, Durham SR, Klimek L, et al. Levocetirizine improves health-related quality of life and health status in persistent allergic rhinitis. *Respir Med*. 2006 May 22.
42. Virchow JC, Bachert C. Efficacy and safety of montelukast in adults with asthma and allergic rhinitis. *Respir Med*. 2006 Apr 12.
43. Philip G, Nayak AS, Berger WE, Leynadier F, Vrijens F, Dass SB, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin*. 2004 Oct;20(10):1549-58.
44. Barnes ML, Menzies D, Fardon TC, Burns P, Wilson AM, Lipworth BJ. Combined mediator blockade or topical steroid for treating the unified allergic airway. *Allergy*. 2007 Jan;62(1):73-80.
45. Durham SR, Riis B. Grass allergen tablet immunotherapy relieves individual seasonal eye and nasal symptoms, including nasal blockage. *Allergy*. 2007 Aug;62(8):954-7.
46. Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Apr;117(4):802-9.
47. Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Aug;118(2):434-40.
48. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jager S, Montagut A, et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Dec;120(6):1338-45.
49. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey RF, Malling HJ, et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy*. 2007 Mar;62(3):317-24.
50. Casale TB, Romero FA, Spierings EL. Intranasal noninhaled carbon dioxide for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Oct 26.
51. Molgaard E, Thomsen SF, Lund T, Pedersen L, Nolte H, Backer V. Differences between allergic and nonallergic rhinitis in a large sample of adolescents and adults. *Allergy*. 2007 Jun 18.
52. Greiner AN, Meltzer EO. Pharmacologic rationale for treating allergic and nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Nov;118(5):985-98.
53. Linneberg A, Jorgensen T, Nielsen NH, Madsen F, Frolund L, Dirksen A. The prevalence of skin-test-positive allergic rhinitis in Danish adults: two cross-sectional surveys 8 years apart. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy*. 2000 Aug;55(8):767-72.
54. Terreehorst I, Oosting AJ, Tempels-Pavlica Z, de Monchy JG, Bruijnzeel-Koomen CA, Hak E, et al. Prevalence and severity of allergic rhinitis in house dust mite-allergic patients with bronchial asthma or atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2002 Aug;32(8):1160-5.
55. Georgy V, Fahim HI, El Gaafary M, Walters S. Prevalence and socioeconomic associations of asthma and allergic rhinitis in Cairo, Egypt. *Eur Respir J*. 2006 May 31.
56. Kuyucu S, Saraclar Y, Tuncer A, Geyik PO, Adalioglu G, Akpınarlı A, et al. Epidemiologic characteristics of rhinitis in Turkish children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006 Jun;17(4):269-77.
57. Antonicelli L, Micucci C, Voltolini S, Feliziani V, Senna GE, Di Blasi P, et al. Allergic rhinitis and asthma comorbidity: ARIA classification of rhinitis does not correlate with the prevalence of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2007 Jun;37(6):954-60.
58. Antonicelli L, Micucci C, Voltolini S, Senna GE, Di Blasi P, Visona G, et al. Relationship between ARIA classification and drug treatment in allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. 2007 Sep;62(9):1064-70.
59. Stelmach R, do Patrocinio TNM, Ribeiro M, Cukier A. Effect of treating allergic rhinitis with corticosteroids in patients with mild-to-moderate persistent asthma. *Chest*. 2005 Nov;128(5):3140-7.
60. Camargos P, Ibiapina C, Lasmar L, Cruz AA. Obtaining concomitant control of allergic rhinitis and asthma with a nasally inhaled corticosteroid. *Allergy*. 2007 Mar;62(3):310-6.
61. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007 Aug;62(8):943-8.
62. Civelek E, Soyer OU, Gemicioğlu B, Sekerel BE. Turkish physicians' perception of allergic rhinitis and its impact on asthma. *Allergy*. 2006 Dec;61(12):1454-8.
63. Demoly P, Concas V, Urbinelli R, Allaert F. Evaluation de l'influence des recommandations OMS-ARIA sur la prise en charge de la rhinite allergique en pratique de ville en France. Enquête ERNANI. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2006;46:626-32.