

Ao6

Appunti di allergologia

a cura di

Eleonora Nucera

Presentazione di

Giampiero Patriarca

Contributi di

Arianna Aruanno

Alessandro Buonomo

Mario Caringi

Valentina Carusi

Michele Centrone

Raffaella Chini

Tiziana De Pasquale

Alessia Di Rienzo

Riccardo Inchingolo

Eleonora Nucera

Anna Giulia Ricci

Angela Rizzi

Gabriele Rumi

Marinella Viola





Aracne editrice

www.aracneeditrice.it

info@aracneeditrice.it

Copyright © MMXX

Gioacchino Onorati editore S.r.l. – unipersonale

www.gioacchinoonoratieditore.it

info@gioacchinoonoratieditore.it

via Vittorio Veneto, 20

00020 Canterano (RM)

(06) 45551463

ISBN 978-88-255-3740-6

*I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,
di riproduzione e di adattamento anche parziale,
con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.*

*Non sono assolutamente consentite le fotocopie
senza il permesso scritto dell'Editore.*

I edizione: settembre 2020

Indice

- 9 Presentazione
Giampiero Patriarca
- 11 I test di laboratorio in allergologia
Eleonora Nucera, Gabriele Rumi
- 19 Farmaci utilizzati in ambito allergologico
Valentina Carusi, Eleonora Nucera
- 43 Anafilassi
Raffaella Chini, Eleonora Nucera, Marinella Viola
- 63 La marcia atopica e la dermatite atopica
Alessia Di Rienzo, Eleonora Nucera
- 73 Malattie allergiche respiratorie
Riccardo Inchingolo, Eleonora Nucera, Angela Rizzi
- 105 Reazioni avverse agli alimenti: allergia e intolleranza
Arianna Aruanno, Michele Centrone, Eleonora Nucera, Anna Giulia Ricci
- 131 Allergia sistemica al nichel solfato (SNAS)
Eleonora Nucera, Angela Rizzi

- 139 Allergia al lattice della gomma
Arianna Aruanno, Eleonora Nucera, Anna Giulia Ricci
- 149 Dermatite da contatto
Eleonora Nucera, Marinella Viola
- 155 Sindrome orticaria–angiedema
Mario Caringi, Tiziana De Pasquale, Eleonora Nucera
- 179 La mastocitosi
Alessandro Buonomo, Eleonora Nucera
- 189 Allergia al veleno di imenotteri
Alessandro Buonomo, Eleonora Nucera
- 201 Le reazioni da ipersensibilità ai farmaci
Alessandro Buonomo, Michele Centrone, Eleonora Nucera
- 231 Autori

Presentazione

GIAMPIERO PATRIARCA*

Le prime descrizioni di reazioni allergiche risalgono addirittura ai tempi d'Ippocrate, ed il termine allergia (dal greco: alterata reazione) è stato coniato ai primi del Novecento, ma l'allergologia è una disciplina relativamente giovane che ha acquisito sempre maggiore importanza ed autonomia solo negli ultimi decenni. Ha assunto caratteri di specificità propri, grazie al notevole progresso degli studi di biologia molecolare che hanno chiarito i meccanismi fisiopatologici delle risposte immuni e delle reazioni allergiche. Sono state infatti individuate cellule, citochine e nuovi allergeni fino a qualche anno fa sconosciuti.

La figura dell'allergologo deve pertanto essere quella di un clinico capace di diagnosticare e gestire dal punto di vista terapeutico le malattie allergiche, con una buona conoscenza delle ultime scoperte riguardanti la biologia cellulare e molecolare, coordinandosi con altre specialità strettamente legate all'Allergologia, quali la Medicina Interna, la Gastroenterologia, l'Otorinolaringoiatria, la Dermatologia, la Pneumologia, la Pediatria, la Medicina del Lavoro e l'Oftalmologia. Questo testo è rivolto principalmente agli studenti del corso di laurea in Medicina e Chirurgia, ma può essere un'utile guida anche per gli specializzandi in Allergologia ed Immunologia Clinica e per il medico non specialista. Seppur scritto in modo sintetico, contiene una descrizione delle principali malattie allergiche con chiari riferimenti all'epidemiologia, alla fisiopatologia, alla clinica, alla diagnosi e al trattamento. La notevole incidenza delle malattie allergiche nei paesi occidentali pone infatti il medico di medicina generale di fronte a nuovi problemi e a nuove richieste da parte dei pazienti ed il libro può essere un aiuto nel dare risposte e nel gestire i problemi.

Appunti di allergologia è la versione aggiornata del libro *Lezioni di immuno-allergologia* scritto da me per gli studenti del corso di laurea in Medicina e chirurgia nel 2009 (nel 2010 e nel 2013) e ringrazio la mia allieva Eleonora Nucera che, con l'aiuto dei suoi collaboratori, ha seguito con entusiasmo le mie impronte rendendo attuale un percorso didattico iniziato anni fa.

* Già direttore del Servizio di Allergologia del Policlinico "A. Gemelli" e della Scuola di Specializzazione in Allergologia e Immunologia Clinica dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma.

I test di laboratorio in allergologia

ELEONORA NUCERA, GABRIELE RUMI*

L'impiego di test *in vitro*, con varie metodiche introdotte negli ultimi decenni, ha comportato significativi progressi nella diagnosi delle malattie allergiche.

Tra i vantaggi di questi test vanno indicate una buona sensibilità, specificità, e riproducibilità e l'assoluta innocuità, mentre gli svantaggi si riassumono nel costo relativamente elevato. Va però sottolineato che negli ultimi anni tali esami vengono richiesti spesso inutilmente ed a volte non adeguatamente eseguiti o erroneamente interpretati.

Allo stato attuale delle conoscenze, tra le varie indagini allergologiche *in vitro*, rivestono un ruolo importante per la diagnosi il dosaggio delle IgE specifiche ed il test di attivazione dei basofili.

IgE totali e specifiche

Nei soggetti non atopici, la concentrazione sierica delle IgE totali varia da poche U_I/mL a 200 U_I/mL. Risultano generalmente elevate nelle sindromi allergiche IgE mediate, anche se il riscontro di valori "normali" di IgE totali non esclude la diagnosi di allergopatia. Inoltre i valori di IgE totali non mostrano differenze significative in rapporto al tipo di allergopatia, al tipo e al numero di allergeni responsabili, alla presenza o meno dell'allergene al momento dell'indagine.

Si riscontrano valori elevati di IgE totali anche in alcune condizioni patologiche non allergiche, o situazioni parafisiologiche (es. fumatori).

Principali condizioni con aumento delle IgE totali sieriche:

— allergopatie;

* Eleonora Nucera, UOSD Allergologia e Immunologia Clinica, Dip. Scienze Mediche e Chirurgiche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma. Medicina e chirurgia traslazionale, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; Gabriele Rumi, UOSD Allergologia e Immunologia Clinica, Dip. Scienze Mediche e Chirurgiche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma. Medicina e chirurgia traslazionale, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

- plasmocitoma-IgE;
- connettiviti;
- sindrome da deficienza immunologica acquisita (sindrome da iper-IgE, deficit da IgA, sindromi di Wiscott-Aldrich).

Pertanto, non è possibile formulare una diagnosi di “sindrome allergica” sulla base della sola determinazione delle IgE totali.

Il dosaggio delle IgE specifiche rappresenta il passo successivo e complementare ai *prick test*. Misura la quantità di IgE dirette verso uno specifico allergene e serve per confermare i dati delle cutireazioni.

È da considerarsi invece il test di primo livello nei pazienti con spiccato dermatografismo, nei pazienti con malattie cutanee estese (ad esempio la dermatite atopica) e nei pazienti che non possono interrompere la terapia antistaminica.

Indicazioni al dosaggio delle IgE specifiche:

- anamnesi suggestiva e cutireazioni negative;
- eczema grave generalizzato;
- spiccato dermatografismo;
- assunzione di antistaminici;
- scarsa compliance del paziente alle cutireazioni.

Le IgE vengono determinate su un campione di sangue con metodo immunologico (il più diffuso ed utilizzato è l'ImmunoCAP Phadia-Sweden). La tecnica consiste nel porre il siero del paziente a contatto con un allergene coniugato con un legame di covalenza ad una fase solida. Le IgE specifiche verso un determinato allergene si legano al loro substrato. Dopo un lavaggio per asportare altre IgE sieriche non specifiche ed evitare la deposizione di complessi antigeni/anticorpo vengono aggiunti anticorpi anti-IgE marcati con fluorocromi. La lettura viene effettuata con metodica foto-colorimetrica.

Oggi giorno viene impiegata una metodica immunoenzimatica (ELISA), in grado di misurare le IgE specifiche in un range tra 0.00 e 100 UI/mL.

Questa tipologia di test è caratterizzata da un'elevata sensibilità e da un elevato valore predittivo negativo, ma una scarsa specificità ed un basso valore predittivo positivo. Quindi una loro negatività permette di escludere con buona sicurezza la possibilità di un'allergia IgE-mediata mentre una loro positività, se non confermata dalle cutireazioni e da ulteriori esami (test di attivazione dei basofili, test di scatenamento) non permette di fare diagnosi di certezza di allergia.

Negli ultimi anni si è reso possibile, oltre alla semplice determinazione delle singole IgE per l'estratto allergenico naturale, il dosaggio delle IgE rivolte verso

single componenti molecolari di un estratto allergenico. Questo permette di definire la *Component Resolved Diagnosis* (CRD), in altre parole di identificare il profilo di reattività di un soggetto sensibilizzato per le singole componenti allergeniche, aumentandone la specificità e permettendo di correlare i sintomi legati alle allergie respiratorie con eventuali allergie alimentari concomitanti. Le molecole meglio caratterizzate in questi ultimi anni, anche sotto il profilo diagnostico, sono quelle di origine vegetale appartenenti alla famiglia delle “*Pathogenesis-related proteins*” (PR-10), proteine del sistema di difesa dei vegetali. Delle PR-10 fa parte il Bet v 1, allergene maggiore del polline della betulla, responsabile di reazioni allergiche sia respiratorie che alimentari, con sintomatologia però limitata al cavo orale (sindrome orale allergica — SOA). Un altro gruppo di allergeni molecolari ormai ben caratterizzato è quello della famiglia delle profiline di cui fa parte il Bet v 2 (profilina della betulla) la cui immuno-allergenicità risulta anche essa responsabile di allergie sia respiratorie che alimentari. Le differenti immunoreattività possono indicare anche una migliore o peggiore risposta alla immunoterapia. Un'altra serie di molecole che collegano il mondo vegetale sia pollinico che di origine alimentare sono le “*Lipid Transfer Protein*” (LTP) la cui reattività allergenica sarebbe responsabile anche di sintomatologie gravi.

Il dosaggio delle IgE rivolte verso le singole componenti molecolari è importante anche per la diagnosi di allergia al veleno d'imenotteri. Infatti i veleni ricombinanti, essendo un prodotto dell'ingegneria genetica, sono delle proteine non glicosilate, a differenza degli allergeni nativi.

Tali allergeni permettono di escludere false cross-reattività tra i veleni dei diversi imenotteri, prive di valore clinico, dovute ad un legame aspecifico delle IgE per la presenza di catene glucidiche.

Attualmente sono disponibili gli allergeni ricombinanti di *Vespa* (Ves v 5, Ves v 2), *Polistes dominula* (Pol d 5) ed *Apis mellifera* (Api m 1, Api m 3, Api m 4, Api m 5, Api m 10).

Le metodiche più recenti per dosare gli allergeni molecolari sono:

- ISAC (*Immuno Solid-phase Allergen Chip*);
- Faber test (*patient-Friendly Allergen Nano Bead Array*);
- ALEX² (*Allergy Explorer²*).

ISAC (Immunosolid-phase Allergen Chip): si tratta di un sistema semi-quantitativo per il dosaggio delle IgE specifiche, basato sulla tecnologia del microarray proteomico. Tale test, a volte complesso nella sua interpretazione, va sempre correlato alla clinica del paziente e valutato da uno specialista allergologo.

Faber test (p-Friendly Allergen Nano Bead Array): simile alla metodica dell'ISAC, tale test, basato sulla tecnologia del microarray proteomico e la nanotecnologia,

ne rappresenta la più recente evoluzione. Permette di dosare simultaneamente le IgE specifiche per 244 allergeni, di natura alimentare e non. Metodica piuttosto costosa, può intendersi come test di secondo/terzo livello, riservata allo specialista in grado di darne una corretta interpretazione.

ALEX (Allergy Explorer 2): è il primo test allergologico in vitro multiplex a consentire la misurazione simultanea delle IgE totali (tIgE) e delle IgE specifiche (sIgE) rivolte verso 300 estratti allergenici. Utilizzando ampi pannelli sia di allergeni estratti che di allergeni molecolari, il test fornisce un quadro completo della sensibilizzazione di ogni paziente. Anche questo test però è da considerarsi di secondo/terzo livello, riservato allo specialista in grado di darne una corretta interpretazione.

Markers solubili di immunoflogosi

I mediatori liberati dalle cellule coinvolte nelle reazioni allergiche, dosati nel siero o in altri liquidi biologici, possono costituire utili *marker* solubili di immunoflogosi, consentendo anche di monitorare, attraverso dosaggi seriati, lo stato di attività di una sindrome allergica.

Proteina cationica degli eosinofili

La proteina cationica degli eosinofili (ECP) è uno dei principali mediatori rilasciati dagli eosinofili attivati. I livelli sierici variano normalmente da 2 a 20 mcg/l, mentre negli allergopatici, in particolare negli asmatici e nei pazienti con dermatite atopica, si riscontrano valori notevolmente più elevati. Inoltre la concentrazione sierica di ECP è spesso correlata alla gravità dell'asma, aumentando nelle fasi di attività della sindrome asmatica. Se il paziente asmatico viene sottoposto all'esame in seguito o durante l'assunzione di farmaci cortisonici, è evidente una diminuzione di ECP sierica. Ciò significa che il dosaggio della proteina non è utile solo per definire lo stato della patologia, ma anche per valutare l'efficacia della terapia. Il dosaggio della proteina cationica degli eosinofili (ECP) non rientra nei test allergologici di routine, ma può essere un test utile in alcune condizioni che possono associarsi ad un'allergia o sembrare tale. In particolare possono essere di aiuto nelle patologie nelle quali si ha un'importante attivazione dei granulociti eosinofili, come nell'esofagite o nella gastroenterite eosinofila.

Triptasi

La triptasi è un enzima concentrato nei granuli citoplasmatici dei mastociti. È un indice di infiammazione e anafilassi e gioca un ruolo fondamentale nelle reazioni allergiche venendo rilasciata dai mastociti, assieme ad altre sostanze (es. istamina, leucotrieni, prostaglandine ecc.) a seguito di una reazione anafilattica. Esistono 2 tipi di triptasi:

- α -triptasi, responsabile dei valori serici basali, correlabile alla misura della massa mastocitaria (importante per la ricerca della mastocitosi);
- β -triptasi (che viene liberata in ambito di shock anafilattico).

Il metodo di laboratorio permette di dosare le due forme di triptasi. I livelli di triptasi sierica aumentano bruscamente nel corso di uno shock anafilattico ed il prelievo deve essere eseguito entro 1–2 ore dall'inizio del sintomo con ripetizione dello stesso dopo qualche giorno per verificare il ritorno alla normalità. Livelli elevati di triptasi basale sono un marcatore di rischio per reazioni anafilattiche gravi in determinati pazienti. I livelli temporaneamente aumentati di triptasi rappresentano un marcatore clinico di reazioni anafilattiche gravi.

Il suo dosaggio è quindi indicato per valutare il rischio di reazioni anafilattiche gravi in soggetti con storia clinica di precedenti episodi anafilattici (soprattutto dopo puntura d'imenotteri o perioperatori) o come *marker* diagnostico della mastocitosi e di alcune patologie ematologiche.

Test di attivazione dei basofili

Per test di attivazione dei basofili (BAT) si intende la determinazione diagnostica *in vitro* dei marcatori di attivazione di superficie CD63 e CD203c dei basofili su sangue intero dopo specifica stimolazione antigenica, attraverso l'utilizzo della tecnica della citofluorimetria a flusso. Tale test può avere importanti implicazioni nella diagnosi delle malattie allergiche, in quanto tale tecnica è basata sulla valutazione citofluorimetrica di un cambiamento del fenotipo di membrana dei basofili dopo incubazione con l'allergene coinvolto nella reazione. A differenza del dosaggio delle IgE specifiche è un test funzionale che riproduce *in vitro* ciò che avviene in vivo a seguito dell'esposizione del sistema immunitario ad un dato allergene.

Per il test si utilizzano allergeni standardizzati. Gli allergeni mimano una reazione *in vivo* in quanto le IgE specifiche si legano a ponte sulla superficie cellulare dei basofili, attraverso il riconoscimento dell'allergene specifico, e attivano una cascata di segnale intracellulare che porta all'attivazione dei

basofili. I risultati del test di attivazione dei basofili sono espressi come percentuale dei basofili CD63+ e/o CD203c+ e vengono considerati positivi quando la differenza tra i basofili attivati con e senza allergene (controllo negativo) risulta maggiore o uguale al 5% (per l'allergia a farmaci e ad imenotteri) o al 15% (per l'allergia alimentare o a carico delle vie aeree).

Il BAT ha dimostrato maggiore specificità e valore predittivo negativo del SPT e della ricerca delle sIgE, senza perdere la sensibilità e il valore predittivo positivo. Tuttavia, richiede un ambiente di laboratorio specializzato e non viene utilizzato nella pratica clinica routinaria.

Riassumendo

- L'impiego di test *in vitro*, con varie metodiche introdotte negli ultimi decenni, ha comportato significativi progressi nella diagnosi delle malattie allergiche;
- Tra i vantaggi di questi test vanno indicate una buona sensibilità, specificità, e riproducibilità e l'assoluta innocuità, mentre gli svantaggi si riassumono nel costo relativamente elevato;
- Rivestono un ruolo importante per la diagnosi il dosaggio delle IgE specifiche che rappresenta il passo successivo e complementare ai *prick test*. Misura la quantità di IgE dirette verso uno specifico allergene;
- Altri esami importanti per la diagnosi e la gestione delle malattie allergiche, sono:
 - il dosaggio della proteina cationica degli eosinofili (ECP), utile non solo per definire lo stato della patologia, ma anche per valutare l'efficacia della terapia ed in alcune condizioni che possono associarsi ad un'allergia o sembrare tale;
 - il dosaggio della triptasi, indicato per valutare il rischio di reazioni anafilattiche gravi in soggetti con storia clinica di precedenti episodi anafilattici (soprattutto dopo puntura d'imenotteri o perioperatori) o come *marker* diagnostico della mastocitosi e di alcune patologie ematologiche;
 - il test di attivazione dei basofili, test funzionale che riproduce *in vitro* ciò che avviene *in vivo* a seguito dell'esposizione del sistema immunitario ad un dato allergene.

Riferimenti bibliografici

- EBO D.G., BRIDTS C.H., HAGENDORENS M.M., AERTS N.E., DE CLERCK L.S., STEVENS WJ, *Basophil activation test by flow cytometry: present and future applications in allergology*, Cytometry B ClinCytom, 2008 Jul;74(4):201–10.
- DE WECK A.L., SANZ M.L., GAMBOA P.M., ABERER W., BIENVENU J., BLANCA M., DEMOLY P., EBO D.G., MAYORGA L., MONNERET G., SAINTE-LAUDY J., *Diagnostic tests based on human basophils: more potentials and perspectives than pitfalls*, Int Arch Allergy Immunol. 2008;146(3):177–89.
- ALESSANDRI C., FERRARA R., BERNARDI M.L., *et al.*, *Diagnosing allergic sensitizations in the third millennium: why clinicians should know allergen molecule structures*, Clin Transl Allergy. 2017;7:21, published 2017 Jul 17. doi:10.1186/s13601-017-0158-7.
- WU A.C., REHMAN N., BUSSE P., *Tailored Management of Allergic Diseases by Age: One Size Does Not Fit All*, J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Jun;8(6):1881–1882. doi: 10.1016/j.jaip.2020.03.029. PMID: 32499035.
- CAIMMI D., MANCA E., CARBONI E., DEMOLY P., *How molecular allergology can shape the management of allergic airways diseases*, Curr Opin Allergy Clin Immunol.2020 Apr;20(2):149–154. doi: 10.1097/ACI.0000000000000630. PMID: 31985547.

Farmaci utilizzati in ambito allergologico

VALENTINA CARUSI, ELEONORA NUCERA*

Antistaminici

L'istamina è un mediatore chimico contenuto principalmente nei mastociti tessutali (presenti a livello della cute e delle mucose gastrointestinali e respiratorie), nei basofili circolanti e nei neuroni dai quali viene liberato in seguito a stimoli eterogenei (sia immunologici che non-immunologici).

L'istamina svolge molteplici funzioni (aumento della permeabilità vascolare, vasodilatazione, contrazione della muscolatura liscia, aumento della secrezione gastrica. . .) che variano in base al tipo di recettore coinvolto ed alla sua localizzazione. I recettori dell'istamina, finora identificati, sono 4: H₁, H₂, H₃ ed H₄. Quelli che rivestono un ruolo importante nell'ambito allergologico, sono i recettori H₁.

Con il termine "antistaminici" vengono di solito indicati gli antagonisti dei recettori H₁, i quali presentano alcune similitudini strutturali con l'istamina, dal momento che contengono un gruppo etilenaminico. Gli antistaminici vengono classificati in due gruppi, quelli di *prima* e quelli di *seconda generazione* (Tabella 1).

Antistaminici di prima generazione

Gli antistaminici di *prima generazione* presentano un antagonismo esclusivamente di tipo competitivo con il recettore H₁ e, potendo essere spiazzati facilmente dal legame con il recettore stesso, sono dotati di una efficacia clinica di durata sensibilmente più breve rispetto a quelli di seconda generazione con la conseguente necessità di ricorrere a ripetute somministrazioni giornaliere. Possono essere somministrati per via orale, via iniettiva e per via topica cutanea. Dopo somministrazione per via orale sono ben assorbiti

* Valentina Carusi, UOSD Allergologia e Immunologia Clinica, Dip. Scienze Mediche e Chirurgiche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma. Medicina e chirurgia traslazionale, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; Eleonora Nucera, UOSD Allergologia e Immunologia Clinica, Dip. Scienze Mediche e Chirurgiche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma. Medicina e chirurgia traslazionale, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

dal tratto gastroenterico, si legano in circolo alle proteine plasmatiche in percentuale variabile dal 70 al 97%, per poi essere metabolizzati dal fegato ed essere escreti in gran parte con le urine entro 24 h dall'assunzione.

Effetti collaterali

L'uso clinico delle molecole di prima generazione è allo stato attuale notevolmente limitato dai numerosi effetti collaterali, quali sedazione, sonnolenza, riduzione del livello di attenzione e dei tempi di reazione a causa della loro elevata liposolubilità, che li rende in grado di attraversare la barriera emato-encefalica. Essi, inoltre, esercitano un'azione scarsamente selettiva sui recettori H₁, potendo interagire anche con recettori non istaminici (soprattutto serotoninergici, colinergici ed alfa-adrenergici) con conseguenti secchezza delle fauci, nausea, vomito, diarrea, stipsi, pollachiuria, disuria, ritenzione urinaria, aumento dell'appetito e tachicardia.

Per quanto riguarda la sicurezza di questi farmaci sono stati emessi degli avvisi, l'ultimo nel 2015, dall'European Medicines Agency (EMA) sull'impiego di anti H₁ di prima generazione sotto i 2 anni di età, in particolare per l'idrossizina. Questo farmaco è associato a un rischio basso, ma definito, di prolungamento dell'intervallo QT e di torsione di punta, condizioni che possono portare ad anomalie del ritmo ed arresto cardiaco. Per questo motivo, è necessario limitarne l'uso alla dose minima efficace per il più breve tempo possibile ed è inoltre tassativo evitarne l'uso nei pazienti che presentano fattori di rischio per disturbi del ritmo cardiaco.

Alcuni antistaminici di prima generazione, come la clorfenamina, vengono ancora utilizzati, soprattutto in ambiente ospedaliero, in virtù della disponibilità di formulazioni per via parenterale che risultano essere indispensabili in alcune categorie di pazienti, come quelli in regime di ricovero, in cui è molto meno rischiosa l'insorgenza di un effetto sedativo.

Antistaminici di seconda generazione

Gli antistaminici di *seconda generazione* si legano in maniera più stabile e selettiva con il recettore H₁, consentendo così di dilazionare le somministrazioni con conseguente migliore tollerabilità da parte dei pazienti. Sono disponibili in formulazioni per uso orale e topico (nasale, oculare, cutaneo). Quando vengo somministrati per via orale, sono facilmente assorbiti dal tratto digerente con conseguente raggiungimento del picco plasmatico in circa 20re. L'emivita ematica è molto variabile, essendo più breve per prodotti quali loratadina e cetirizina e decisamente più lunga per altri come l'astemizolo. La maggior parte degli antistaminici di seconda generazione viene metabolizzata prevalentemente a livello epatico. Fanno eccezione la