



# Rinite allergica e inquinamento atmosferico: nuove evidenze cliniche con la fexofenadina cloridrato 180 mg

Margarita Murrieta-Aguttes, MD, e Marina Volonté DVM

L'esposizione agli inquinanti atmosferici e il cambiamento climatico sono entrambi fattori che contribuiscono all'aumento della prevalenza e all'esacerbazione dei sintomi della rinite allergica (RA). La fexofenadina cloridrato 180 mg si è dimostrata efficace nell'offrire sollievo dai sintomi della RA da polline aggravata dall'inquinamento atmosferico in uno studio clinico controllato randomizzato (lo studio FEXPOLSAR) che ha utilizzato un modello di sfida allergica controllata riconosciuto e convalidato per la RA.

**T**ra il 10 e il 30% della popolazione mondiale soffre di rinite allergica (RA) [1]. In Europa, la prevalenza della RA confermata negli adulti è compresa tra il 17 e il 28,5% [2].

La rinite allergica è un'infiammazione della mucosa nasale in risposta ad allergeni presenti nell'aria quali il polline o gli acari della polvere domestica. I sintomi principali includono starnuti, prurito nasale, ostruzione nasale, naso che cola con secrezioni chiare e altri sintomi non nasali quali arrossamento, prurito e lacrimazione degli occhi. Negli ultimi decenni, l'inquinamento atmosferico è stato associato a un aumento dell'incidenza della RA a livello globale. Il particolato delle emissioni diesel (diesel exhaust particulate, DEP) è un componente fondamentale degli inquinanti atmosferici che può interagire con gli allergeni e inasprire la reazione allergica [3]. Le sue particelle si infiltrano nelle cellule epiteliali delle vie respiratorie, causando infiammazione e citotossicità [4]. Inoltre, è stato osservato che l'interazione del DEP con gli allergeni può amplificare le risposte indotte dagli allergeni fino a 50 volte di più rispetto ai soli allergeni [5].

## Nuove evidenze sulla fexofenadina contro i sintomi della RA aggravati dal DEP

La fexofenadina cloridrato è un antagonista selettivo dei recettori H1 per l'istamina di seconda generazione, non sedativo, indicato per il trattamento sintomatico della RA stagionale e dell'orticaria idiopatica cronica. La sua emivita prolungata ne consente l'assunzione una sola volta al giorno [6]. La fexofenadina cloridrato è commercializzata in circa 100 paesi in tutto il mondo; la dose giornaliera approvata in Europa è pari a 120 mg o 180 mg.

Ellis et al. [7] hanno pubblicato di recente i risultati del primo studio di grandi dimensioni (FEXPOLSAR/NCT03664882) volto a dimostrare l'effetto benefico della fexofenadina nell'alleviare i sintomi della RA aggravata dagli inquinanti atmosferici. Si tratta di uno studio di fase III randomizzato, in doppio cieco, sequenziale e prospettico che ha utilizzato un modello di sfida allergica controllata riconosciuto e convalidato per la RA, nel quale l'esposizione all'allergene è controllata e i sintomi possono essere costantemente monitorati [7, 8].

L'obiettivo primario di questo studio consisteva nel dimostrare l'aggravamento dei sintomi della RA causato dal DEP.

Il secondo obiettivo primario era la valutazione dell'efficacia della fexofenadina cloridrato 180 mg nel dare sollievo dai sintomi aggravati dalla presenza di DEP.

Lo studio è stato condotto al di fuori della stagione dei pollini, in tre periodi e all'interno di un'unità di esposizione ambientale. Un totale di 257 adulti è stato esposto al polline di ambrosia nel primo periodo dello studio, poi a polline di ambrosia e DEP dopo un periodo di washout di due settimane. Nel periodo di trattamento, i 251 partecipanti rimasti sono stati esposti nuovamente a polline di ambrosia e DEP e randomizzati a ricevere fexofenadina cloridrato 180 mg in dose singola (n = 126) o un placebo (n = 125).

Ai sintomi di rinite allergica (naso che cola, starnuti, prurito e congestione nasale) è stato assegnato un punteggio per un massimo di 12 ore. Gli endpoint primari erano l'area sotto

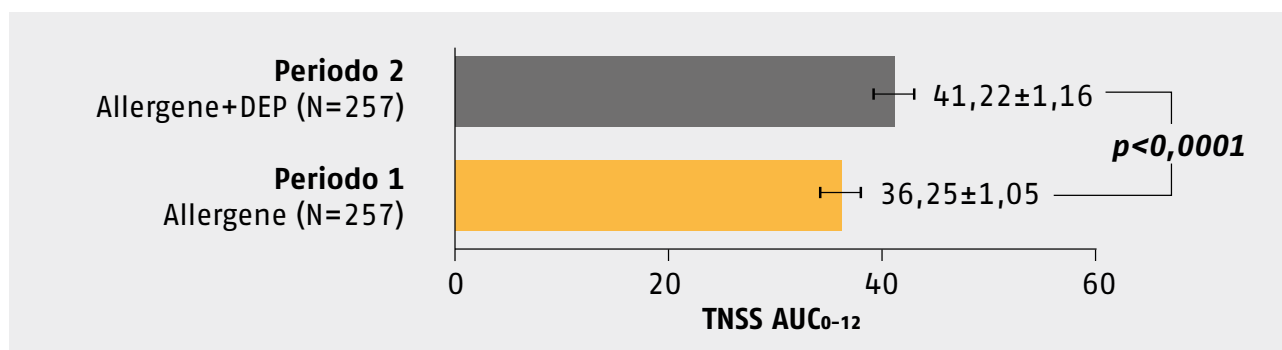


Fig. 1. I sintomi della rinite allergica da polline di ambrosia sono stati significativamente più intensi in presenza di DEP. Adattato da Ellis et al., 2021 [7].

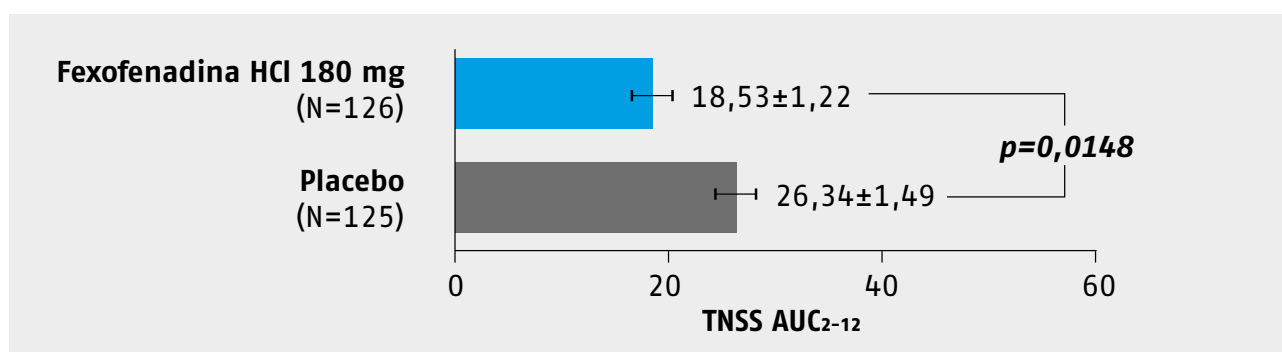


Fig. 2. Il gruppo trattato con la fexofenadina ha manifestato un numero significativamente inferiore di sintomi di rinite allergica rispetto al gruppo che ha ricevuto il placebo dopo l'esposizione all'allergene in presenza di DEP. Adattato da Ellis et al., 2021 [7].

la curva del punteggio totale dei sintomi nasali (total nasal symptom score, TNSS: somma di naso che cola, starnuti e prurito nasale) dal basale a dodici ore (AUC<sub>0-12</sub>) nei periodi 1 e 2, e da due a dodici ore (AUC<sub>2-12</sub>) nel periodo di trattamento 3.

Se consideriamo i primi due periodi dello studio, vediamo che è stato osservato un aumento significativo dell'AUC del TNSS nei soggetti esposti sia al polline di ambrosia (allergene) sia al DEP rispetto ai soggetti esposti al solo polline di ambrosia (Fig. 1,  $p < 0,0001$ ). Nel terzo periodo dello studio, la fexofenadina cloridrato 180 mg ha causato una riduzione significativa dei sintomi della RA aggravati dagli inquinanti atmosferici rispetto a quanto osservato nei pazienti che hanno ricevuto il placebo ( $p = 0,0148$ ) (Fig. 2).

La riduzione media percentuale di ciascuno dei sintomi preso singolarmente rispetto ai risultati osservati con il placebo è stata la seguente: starnuti 39,2%, rinorrea 28,8%, lacrimazione degli occhi 27,5%, naso chiuso e arrossamento o bruciore degli occhi 24,8%, prurito nasale e degli occhi 23,0%, prurito delle orecchie, del palato o della gola 18,6%.

### In sintesi

Coloro che soffrono di rinite allergica hanno bisogno di un rapido sollievo dai sintomi, così da poter tornare alla normale vita quotidiana e ritrovare la produttività sul lavoro. Gli antistaminici orali non sedativi di seconda generazione sono raccomandati per il trattamento della RA [9]. Con la somministrazione di fexofenadina cloridrato una volta al

giorno è stata osservata una rapida insorgenza dell'azione di miglioramento dei sintomi della RA stagionale [10].

Gli inquinanti atmosferici come il DEP possono aggravare i sintomi della RA [5]. La fexofenadina cloridrato 180 mg ha mostrato di migliorare i sintomi della RA stagionale aggravata dal DEP. Si registra in particolare una riduzione degli starnuti, risultato importante per i soggetti affetti da RA durante la pandemia di COVID-19, dal momento che i primi sintomi di COVID-19 lieve possono essere confusi o compresenti con quelli della RA e che la febbre da fieno non controllata può aumentare il rischio di diffusione del virus [11].

### Letteratura

1. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST et al. WAO White Book on Allergy: Update 2013: WAO; 2013.
2. Brozek JL, Bousquet J, Agache I et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. J Allergy Clin Immunol 2017;140:950–8.
3. Naclerio R, Ansotegui IJ, Bousquet J et al. International expert consensus on the management of allergic rhinitis (AR) aggravated by air pollutants. World Allergy Organization Journal 2020;13:100106; <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100106>.
4. Li N, Nel AE. The cellular impacts of diesel exhaust particles: beyond inflammation and death. Eur Respir J. 2006;27(4):667–8; doi: 10.1183/09031936.06.00025006.
5. Riedl M, Diaz-Sanchez D. Biology of diesel exhaust effects on respiratory function. JACI. 2005;115(2):221–8; quiz 9; doi: 10.1016/j.jaci.2004.11.047.
6. Compalati E, Baena-Cagnani R, Penagos M, et al. Systematic review on the efficacy of fexofenadine in seasonal allergic rhinitis: a meta-

- analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:1–15.
7. Ellis AK, Murrieta-Aguttes M, Furey S, Carlsten C. Effect of fexofenadine hydrochloride on allergic rhinitis aggravated by air pollutants. *ERJ Open Research* 2021;7(2):00806–2020; doi: 10.1183/23120541.00806-2020.
  8. Ellis AK, Steacy LM, Hobsbawn, B, et al. Clinical validation of controlled grass pollen challenge in the Environmental Exposure Unit (EEU). *All Asth Clin Immun* 2015;11:5. <https://doi.org/10.1186/s13223-015-0071-3>.
  9. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani AE, et al. 2010 Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(3):466–76. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.047.
  10. Day JH, Briscoe MP, A Welsh A, 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(6):533–40. doi: 10.1016/S1081-1206(10)63062-1.
  11. Scadding GK, Hellings P W, Bachert C, et al. Allergic respiratory disease care in the COVID-19 era: A EUFOREA statement. *World Allergy Organization Journal* 2020;13:100124, <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100124>.

Conflitto di interessi: M. Volonté e M. Murrieta-Aguttes sono dipendenti di Sanofi.

Dichiarazioni: Medical writing e pubblicazione finanziati da Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

#### Informazioni sul manoscritto

Inoltrato il: 20.07.2021

Accettato il: 05.10.2021

Pubblicato il: 29.11.2021