



Αλλεργική ρινίτιδα και ατμοσφαιρική ρύπανση: νέα κλινικά στοιχεία για την υδροχλωρική φεξοφenaδίνη 180 mg

Margarita Murrieta-Aguttes, MD και Marina Volonte, DVM

Η έκθεση στους ατμοσφαιρικούς ρύπους και η κλιματική αλλαγή αποτελούν παράγοντες που συμβάλλουν στον αυξημένο επιπολασμό και την παρόξυνση των συμπτωμάτων της αλλεργικής ρινίτιδας (AP). Σε μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή (μελέτη FEXPOLARS) όπου χρησιμοποιήθηκε ένα αναγνωρισμένο και επικυρωμένο μοντέλο ελεγχόμενης πρόκλησης της AP με αλλεργιογόνο, η φεξοφenaδίνη 180 mg έχει φανεί ότι είναι αποτελεσματική στην ανακούφιση από τα συμπτώματα της επιδεινούμενης από ατμοσφαιρικούς ρύπους AP που προκαλείται από τη γύρη.

Η αλλεργική ρινίτιδα (AP) επηρεάζει ένα ποσοστό 10% έως 30% του παγκόσμιου πληθυσμού [1]. Ο επιπολασμός της επιβεβαιωμένης AP στους ενήλικες στην Ευρώπη κυμαίνεται μεταξύ 17% και 28,5% [2].

Η αλλεργική ρινίτιδα είναι μια φλεγμονή του ρινικού βλεννογόνου που προκαλείται από αερομεταφερόμενα αλλεργιογόνα, όπως η γύρη ή τα ακάρεα της οικιακής σκόνης. Τα κύρια συμπτώματα περιλαμβάνουν φτάρνισμα, κνησμό στη μύτη, ρινική συμφόρηση, καταρροή με διάφανες εκκρίσεις και άλλα μη ρινικά συμπτώματα, όπως ερυθρότητα, κνησμό και δακρύρροια στα μάτια. Τις τελευταίες δεκαετίες, η ατμοσφαιρική ρύπανση έχει συσχετιστεί με αυξημένη εμφάνιση της AP παγκοσμίως. Βασικό συστατικό των ατμοσφαιρικών ρύπων είναι τα σωματίδια αιθάλης. Αυτά τα σωματίδια μπορούν να αλληλεπιδρούν με τα αλλεργιογόνα και επιδεινώνουν την αλλεργική αντίδραση [3]. Τα σωματίδια αιθάλης εισχωρούν στα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών, προκαλώντας φλεγμονή και κυτταροτοξικότητα [4]. Επίσης, έχει παρατηρηθεί ότι η αλληλεπίδραση των σωματιδίων αιθάλης με τα αλλεργιογόνα μπορεί να αυξήσει τις οφειλόμενες στα αλλεργιογόνα αντιδράσεις έως και κατά 50 φορές σε σχέση με τις αντιδράσεις μόνο στα αλλεργιογόνα [5].

Νέα στοιχεία για τη φεξοφenaδίνη στα συμπτώματα της AP που επιδεινώνονται από τα σωματίδια αιθάλης

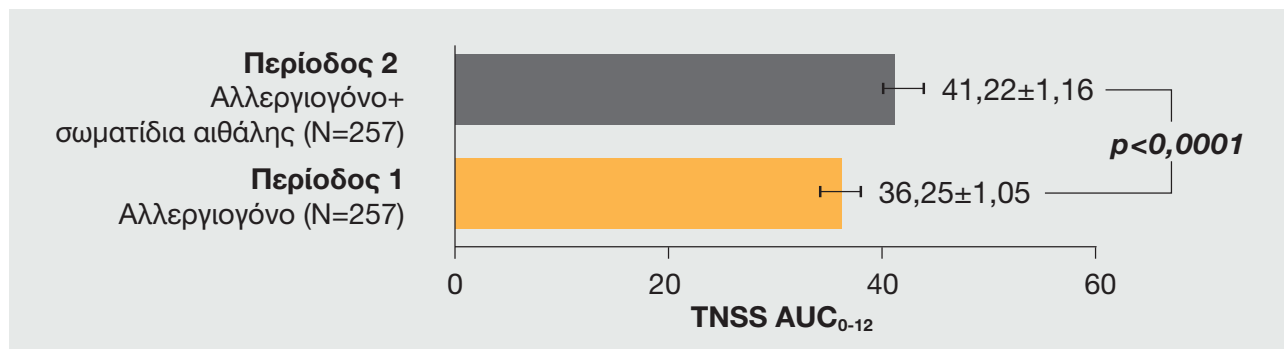
Η υδροχλωρική φεξοφenaδίνη είναι ένας δεύτερης γενιάς,

μη κατασταλτικός, εκλεκτικός ανταγωνιστής του υποδοχέα H1 της ισταμίνης, ο οποίος ενδείκνυται για τη συμπτωματική θεραπεία της εποχικής AP και της χρόνιας ιδιοπαθούς κνίδωσης. Ο μακρός χρόνος ημίσειας ζωής της επιτρέπει τη λήψη της μία φορά την ημέρα [6]. Κυκλοφορεί σε περίπου 100 χώρες σε όλο τον κόσμο, ενώ η εγκεκριμένη ημερήσια δόση στην Ευρώπη είναι 120 mg ή 180 mg.

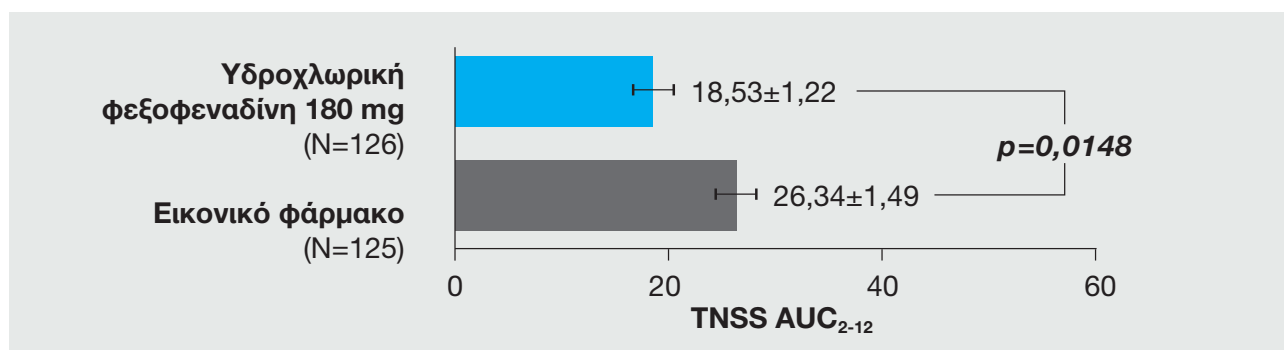
Πρόσφατα, οι Ellis et al. [7] δημοσίευσαν τα αποτελέσματα της πρώτης μεγάλης μελέτης (FEXPOLARS/NCT03664882) που διεξήχθη για να καταδειχθεί η ευεργετική επίδραση της φεξοφenaδίνης στη μείωση των συμπτωμάτων της επιδεινούμενης από ατμοσφαιρικούς ρύπους AP. Επρόκειτο για μια προοπτική, διπλά τυφλή, τυχαίοποιημένη μελέτη διαδοχικής ανάλυσης, φάσης 3, στην οποία χρησιμοποιήθηκε ένα αναγνωρισμένο και επικυρωμένο μοντέλο ελεγχόμενης πρόκλησης της AP με αλλεργιογόνο, όπου η έκθεση στο αλλεργιογόνο ήταν ελεγχόμενη και τα συμπτώματα μπορούσαν να παρακολουθούνται συνεχώς [7, 8].

Ο κύριος σκοπός της μελέτης ήταν να καταδείξει την οφειλόμενη στα σωματίδια αιθάλης επιδείνωση των συμπτωμάτων της AP.

Ο δευτερεύων σκοπός ήταν να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της υδροχλωρικής φεξοφenaδίνης 180 mg στην ανακούφιση από τα συμπτώματα που επιδεινώνονται από την παρουσία των σωματιδίων αιθάλης.



Σχήμα 1. Τα συμπτώματα της αλλεργικής ρινίτιδας που οφειλόταν στη γύρη της αμβροσίας ήταν σημαντικά ισχυρότερα όταν υπήρχε ταυτόχρονη παρουσία σωματιδίων αιθάλης. Προσαρμογή από Ellis et al., 2021 [7]



Σχήμα 2. Η ομάδα της φεξοφenaδίνης έδειξε σημαντικά λιγότερα συμπτώματα αλλεργικής ρινίτιδας σε σχέση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου μετά την έκθεση σε αλλεργιογόνο με την ταυτόχρονη παρουσία σωματιδίων αιθάλης. Προσαρμογή από Ellis et al., 2021 [7]

Η μελέτη διεξήχθη εκτός της εποχής κυκλοφορίας της γύρης σε τρεις περιόδους μελέτης, σε έναν θάλαμο έκθεσης σε περιβαλλοντικούς παράγοντες. Στην πρώτη περίοδο της μελέτης εκτέθηκαν συνολικά 257 ενήλικες στη γύρη της αμβροσίας και, μετά από 2 εβδομάδες αποχής από την έκθεση (wash-out), εκτέθηκαν ξανά στη γύρη της αμβροσίας και σε σωματίδια αιθάλης. Στην περίοδο θεραπείας της μελέτης, οι 251 συμμετέχοντες που είχαν απομείνει εκτέθηκαν ξανά στη γύρη της αμβροσίας και τα σωματίδια αιθάλης και τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν υδροχλωρική φεξοφenaδίνη 180 mg ως εφάπαξ δόση (n=126) ή εικονικό φάρμακο (n=125).

Τα συμπτώματα αλλεργικής ρινίτιδας που παρουσίασαν οι συμμετέχοντες (δηλαδή, καταρροή, φτάρνισμα, κνησμό στη μύτη, ρινική συμφόρηση) βαθμολογήθηκαν για διάστημα έως 12 ωρών. Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) για τη βαθμολογία TNSS (δηλαδή, συνολική βαθμολογία ρινικών συμπτωμάτων: άθροισμα βαθμολογιών για καταρροή, φτάρνισμα, κνησμό στη μύτη) από την έναρξη έως τις δώδεκα ώρες (AUC₀₋₁₂) στις περιόδους 1 και 2, και από τις δύο έως τις δώδεκα ώρες (AUC₂₋₁₂) στην περίοδο 3 θεραπείας.

Κατόπιν εξέτασης των δύο πρώτων περιόδων της μελέτης, παρατηρήθηκε μια σημαντική αύξηση της AUC για την TNSS στα άτομα που είχαν εκτεθεί και στη γύρη αμβροσίας (αλλεργιογόνο) και στα σωματίδια αιθάλης σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν εκτεθεί μόνο στη γύρη αμβροσίας (σχήμα 1, $p < 0,0001$). Στην τρίτη περίοδο της μελέτης, η υδροχλωρική φεξοφenaδίνη 180 mg μείωσε σημαντικά τα

συμπτώματα της επιδεινούμενης από ατμοσφαιρικούς ρύπους AP σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν λάβει εικονικό φάρμακο ($p = 0,0148$) (σχήμα 2). Η μέση ποσοστιαία μείωση των συμπτωμάτων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για κάθε επιμέρους σύμπτωμα είχε ως εξής: φτάρνισμα (39,2%), καταρροή (28,8%), δακρύρροια (27,5%), ρινική συμφόρηση και ερυθρότητα ή αίσθημα καύσου στα μάτια (24,8%), κνησμός στη μύτη και τα μάτια (23,0%), κνησμός στα αυτιά, τον ουρανίσκο ή τον φάρυγγα (18,6%).

Σύνοψη

Τα άτομα που υποφέρουν από αλλεργική ρινίτιδα επιθυμούν τη γρήγορη ανακούφιση από τα συμπτώματά τους, με αποκατάσταση της συνήθους καθημερινότητάς τους και της παραγωγικότητάς τους στην εργασία. Για την αντιμετώπιση της AP, συνιστώνται μη κατασταλτικά, από του στόματος αντισταμινικά δεύτερης γενιάς [9]. Με τη χορήγηση της υδροχλωρικής φεξοφenaδίνης μία φορά την ημέρα, έχει παρατηρηθεί ταχεία έναρξη της δράσης για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της εποχικής AP [10].

Οι ατμοσφαιρικοί ρύποι, όπως τα σωματίδια αιθάλης, μπορούν να επιδεινώσουν τα συμπτώματα της AP [5]. Η υδροχλωρική φεξοφenaδίνη 180 mg έδειξε βελτίωση των συμπτωμάτων της εποχικής AP που επιδεινώνονται από τα σωματίδια αιθάλης. Ιδιαίτερη μείωση σημειώνεται στο φτάρνισμα, πράγμα που είναι σημαντικό για τα άτομα που υποφέρουν από AP κατά τη διάρκεια της πανδημίας της COVID-19, καθώς μπορεί κανείς να μπερδέψει τα πρώιμα, ήπια συμπτώματα της COVID-19 με την AP ή αυτά να

συνυπάρχουν με την ΑΡ, αφού το ανεξέλεγκτο αλλεργικό συνάχι μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο διασποράς του ιού[11].

Βιβλιογραφία

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. 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>.

Σύγκρουση συμφερόντων: Η Μ. Volonte και η Μ. Murrieta-Aguttes είναι εργαζόμενες της Sanofi.

Γνωστοποίηση: Η σύνταξη του ιατρικού κειμένου και η δημοσίευση χρηματοδοτήθηκαν από τη Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

Πληροφορίες σχετικά με το χειρόγραφο

Υποβλήθηκε στις: 20.07.2021

Έγινε αποδεκτό στις: 05.10.2021

Δημοσιεύτηκε στις: 29.11.2021