

SPRAY NASALE NELLA RINITE ALLERGICA CRONICA: MOMETASONE FUROATO

Vincenzo Patella

Direttore dell'Unità Operativa Complessa di Medicina Interna e del Gruppo Operativo Interdisciplinare di Allergologia, Centro Aziendale Provinciale Azienda Sanitaria Locale di Salerno, per la Cura delle Malattie Allergologiche e Immunologiche
Professore incaricato presso la Scuola di Specializzazione di Allergologia e Immunologia Clinica Dipartimento di Medicina e Chirurgia Università degli Studi di Napoli, Federico II, Napoli

La rinite allergica (AR) è definita come un disturbo sintomatico nasale provocato da un'inflammatione IgE-mediata che si verifica a seguito del contatto della mucosa nasale con l'allergene (1).

PREVALENZA

L'AR è una delle **condizioni croniche più comuni nei paesi ad alto reddito, con una prevalenza fino al 50%** in alcuni paesi (2). Al contrario, la prevalenza è relativamente bassa nei paesi a basso e medio reddito, sebbene sia in costante aumento.

L'AR è un problema di salute globale che causa gravi oneri e disabilità in tutto il mondo (3,4). Pertanto, l'AR contribuisce ai giorni di lavoro e di scuola persi o improduttivi, ai problemi del sonno e, nei bambini, al minore coinvolgimento nelle attività all'aperto. L'effetto economico dell'AR è spesso sottovalutato benchè i costi indiretti siano sostanziali, ma si stima che l'effetto dell'AR sulla produttività del lavoro costi dai 30 ai 50 miliardi di euro all'anno nell'Unione europea (5,6). **L'AR è più comune nei maschi prima della pubertà, mentre nel sesso femminile si manifesta di frequente in età più tardiva.** Inoltre, tali differenze sono più pronunciate soprattutto nei soggetti che presentano l'asma come comorbidità (7).

FISIOPATOLOGIA

La risposta immunitaria allergica inizia con una **fase di sensibilizzazione** quando il paziente viene esposto per la prima volta a un allergene senza manifestare i sintomi clinici (8). Durante questa fase, le cellule dendritiche della mucosa nasale assorbono l'allergene, lo elaborano e lo trasportano al linfonodo drenante, dove l'allergene processato viene presentato alle cellule T CD4+ naïve, che vengono attivate e si differenziano in cellule T-helper di tipo 2 (TH2) specifiche per l'allergene. Queste inducono l'attivazione delle cellule B e il cambio di classe IgE, che porta alla differenziazione delle cellule B in plasmacellule che **producono IgE allergene-specifiche.**

Quando un paziente che è stato sensibilizzato da una precedente esposizione all'allergene **incontra nuovamente l'allergene responsabile**, questo si lega alle IgE allergene-specifiche sui mastociti nella mucosa nasale, con loro conseguente **attivazione**

e degranolazione. Tutto ciò porta al rilascio di mediatori precedentemente immagazzinati e di nuova sintesi, **inclusi istamina, leucotrieni sulfidopeptidici** (leucotriene C4 e leucotriene D4), prostaglandina D2 che interagiscono con i nervi sensoriali nasali, la vascolarizzazione e le ghiandole, provocando i **sintomi acuti di AR.**

Oltre ai sintomi acuti, l'esposizione nasale ad un allergene in un individuo con AR produce **segni immediati di infiammazione**, come l'essudazione plasmatica e lo sviluppo di un infiltrato infiammatorio di tipo 2 caratterizzato da eosinofili, neutrofilo e basofili e da un infiltrato mononucleare (principalmente cellule TH2) (Figura 1).

DIAGNOSI

Secondo le linee guida ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*), **i test di routine per la diagnosi di rinite allergica prevedono: la storia clinica, l'esame obiettivo del paziente** (e se necessaria endoscopia nasale) e **test allergologici quali lo skin-prick e il RAST** (per gli anticorpi nel sangue). Per distinguere le diverse forme di rinite possono essere utili altri test come il test di provocazione nasale con l'allergene, oltre a eventuale TAC e radiografia. Tra gli esami opzionali vi sono la biopsia nasale, il tampone per identificare eventuali batteri, la risonanza magnetica e la valutazione della pervietà delle vie aeree superiori (9).

CLASSIFICAZIONE

La rinite allergica può essere classificata in base alla durata come intermittente o persistente, in base alla severità dei sintomi si parla invece di rinite lieve o moderata-grave (10). Vengono definite **intermittenti** quelle riniti che perdurano per meno di 4 giorni alla settimana o da meno di quattro settimane. In tali situazioni i soggetti colpiti possono avvertire uno o più dei sintomi classici della rinite allergica: prurito nasale, starnuti, rinorrea (normalmente chiara e fluida) o congestione nasale. La sintomatologia intermittente tende a peggiorare al mattino e alla sera e varia in base ai tempi di esposizione all'allergene. Vengono invece definite **persistenti** le riniti che perdurano più di 4 giorni alla settimana o per periodi



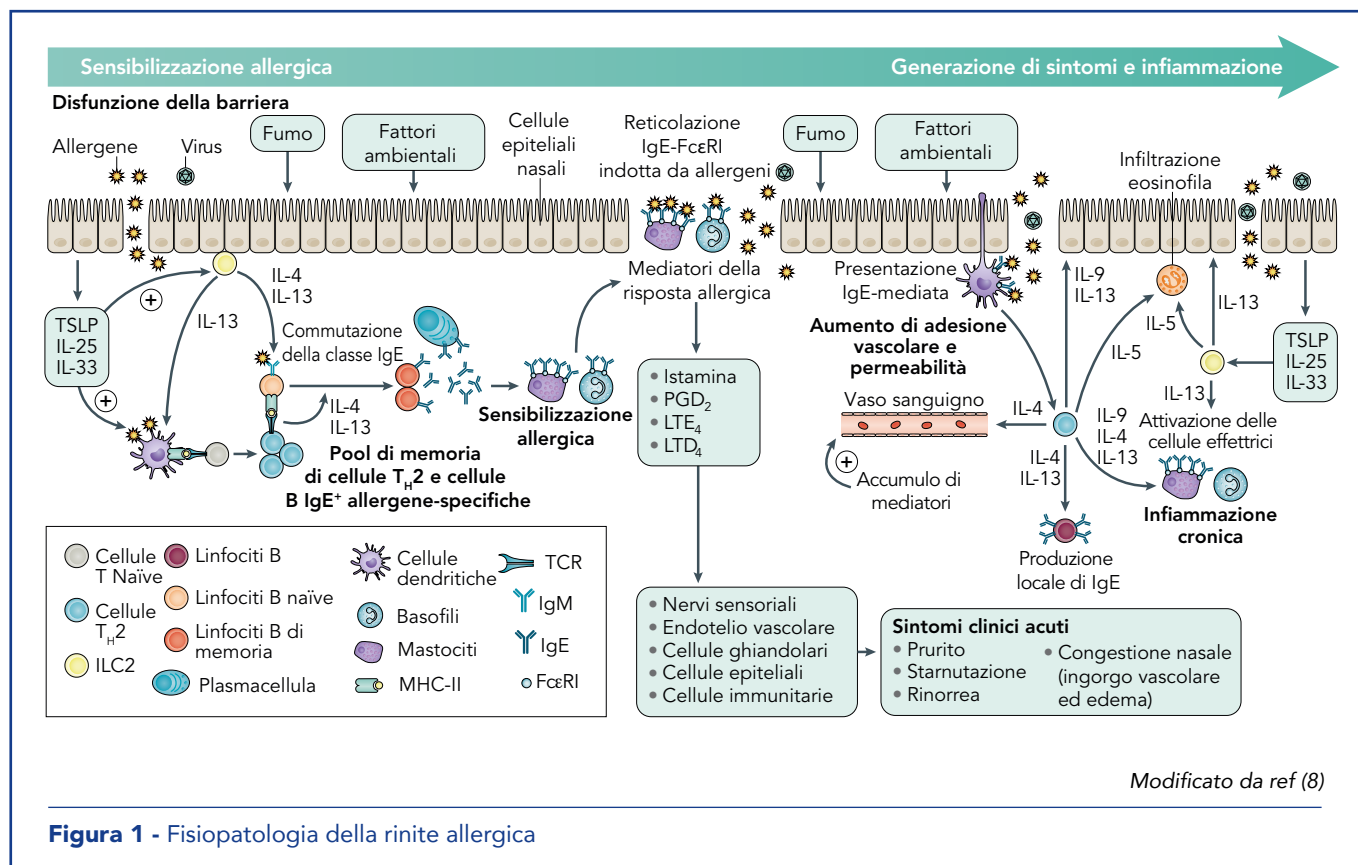


Figura 1 - Fisiopatologia della rinite allergica

superiori alle 4 settimane. Tale forma è meno comune rispetto a quella intermittente e tende a essere **indipendente dalla stagionalità**.

Considerando, invece, la severità dei sintomi si parla di **rinite lieve** quando la sintomatologia **non porta a limitazione** delle attività quotidiane e del sonno, viceversa si parla di forma **moderata-grave** (Tabella 1).

TRATTAMENTO

I trattamenti per la AR comprendono l'**educazione del paziente, l'allontanamento dall'allergene e la farmacoterapia** (11). Poiché l'AR è una condizione cronica causata da allergeni specifici, è importante che i pazienti cerchino di **identificare gli allergeni e/o gli agenti ambientali** responsabili dello scatenamento di AR. Inoltre, è importante che i medici e i farmacisti informino i pazienti dell'**importanza dell'uso corretto degli spray intranasali** per assicurarsi che i soggetti aderiscano correttamente alla terapia.

Il primo passo per la gestione, ove possibile, prevede di **evitare e ridurre al minimo l'esposizione agli allergeni causali**. Tuttavia, questo approccio è fattibile solo quando questi ultimi siano stati identificati e l'esposizione ad essi possa essere ridotta in modo efficace, operazione quasi impossibile per i pazienti poli-sensibilizzati e per quelli con allergia ai pollini durante la stagione primaverile (12).

Il trattamento farmacologico della rinite allergica, proposto dalle linee guida ARIA, è di tipo evidence-based e si sviluppa a step, in base alla severità e alla durata dei sintomi (13).

Nel caso di AR lieve, sono sufficienti gli **antistaminici** che possono controllare diversi sintomi della rinite come la rinorrea, gli starnuti e il prurito na-

INTERMITTENTE	PERSISTENTE
Sintomi: < 4 giorni per settimana o < 4 settimane	Sintomi: > 4 giorni per settimana o > 4 settimane
LIEVE	MODERATA GRAVE
Sonno normale	Sonno disturbato
Nessun impedimento alle attività quotidiane, sportive di divertimento	Influenza sulle attività quotidiane, sportive di divertimento
Nessun altro sintomo	Altri sintomi

Tabella 1 - Classificazione Rinite allergica



sale, ma hanno un'efficacia limitata sull'ostruzione nasale. In base ai dati di sicurezza ed efficacia, si preferiscono gli antistaminici **di 2° generazione** (cetirizina, desloratadina, levocetirizina, loratadina) che hanno un'emivita più lunga e non danno sedazione, a differenza di quelli di 1° generazione. Tali farmaci andrebbero presi in via profilattica 2-5 ore prima dell'esposizione agli allergeni o in maniera regolare durante il periodo dell'allergia, anziché secondo necessità.

Se tale trattamento non basta, si passa **allo step successivo che prevede l'uso di corticosteroidi intranasali** (INCS), come beclometasone, budesonide, fluticasone propionato e mometasone furoato, potenti agenti antinfiammatori che alleviano tutti i sintomi della AR e rappresentano le opzioni terapeutiche di prima linea nei pazienti con sintomi persistenti o da moderati a gravi. È importante ricordare al paziente l'insorgenza dell'effetto farmacologico di questi agenti e che il beneficio si osserva nel lungo periodo, dopo 2-7 giorni, facendo comprendere al meglio l'utilizzo corretto dello spray intranasale. Per ottenere i migliori risultati, si consiglia vivamente di soffiarsi il naso per liberare il passaggio prima dell'applicazione o eseguire un'irrigazione nasale con una soluzione salina ed evitare di starnutire o soffiare il naso dopo la nebulizzazione.

FOCUS: MOMETASONE FUROATO

Il mometasone furoato (MF) è stato introdotto come spray nasale nel 1998 e il suo uso nel trattamento e/o profilassi dei sintomi nasali della rinite allergica stagionale e della rinite allergica perenne è stato ampiamente stabilito ottenendo **un livello di evidenza 1a**. Il suo dosaggio è di 2 spruzzi/narice una volta al giorno e il dosaggio per i bambini è dimezzato ad 1 spruzzo per ogni narice al giorno. Nonostante il suo utilizzo di lunga data potrebbe farlo definire una "vecchia" molecola, gli oltre 25 anni di presenza sul mercato caratterizzati dalla sua **comprovata efficacia** ne fanno un **farmaco affidabile nel lungo periodo, assolutamente sicuro e ben tollerato** (14,15).

Un'analisi costo-efficacia (16) ha dimostrato che la terapia con mometasone furoato è **superiore** in termini di efficacia, sicurezza e minor costo rispetto al beclometasone dipropionato **per il trattamento della rinite allergica nei bambini**. Inoltre, una revisione sistematica della letteratura (17), che ha incluso 1.354 pazienti, ha mostrato **la superiorità di MF rispetto ad altri INCS come monoterapia di controllo nei pazienti con asma moderato o grave** che avevano precedentemente assunto INCS, in quanto in grado di migliorare la funzione polmonare e ridurre la frequenza dell'uso di farmaci al bisogno.

Bibliografia

1. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Nov;108(5 Suppl):S147-334. doi: 10.1067/mai.2001.118891. PMID: 11707753.
2. Bousquet, P. J. et al. Geographical distribution of atopic rhinitis in the European community respiratory health survey I. *Allergy* 63, 1301-1309 (2008).
3. Vandenplas, O. et al. Impact of rhinitis on work productivity: a systematic review. *J Allergy Clin. Immunol. Pract.* 6, 1274-1286 (2018).
4. Devillier, P. et al. In allergic rhinitis, work, classroom and activity impairments are weakly related to other outcome measures. *Clin. Exp. Allergy* 46, 1456-1464 (2016).
5. Zuberbier, T., Lotvall, J., Simoons, S., Subramanian, S. V. & Church, M. K. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA2LEN review. *Allergy* 69, 1275-1279 (2014).
6. Colas, C. et al. Estimate of the total costs of allergic rhinitis in specialized care based on real-world data: the FERIN study. *Allergy* 72, 959-966 (2017).
7. Keller, T. et al. The sex-shift in single disease and multimorbid asthma and rhinitis during puberty - a study by MeDALL. *Allergy* 73, 602-614 (2018).
8. Bousquet, J., Anto, J.M., Bachert, C. et al. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primers* 6, 95 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00227-0>
9. Scadding, G. et al. Diagnostic tools in rhinology EAACI position paper. *Clin. Transl. Allergy* 1, 2 (2011).
10. Demoly P, Allaert FA, Lecasble M, Bousquet J; PRAGMA. Validation of the classification of ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma). *Allergy*. 2003 Jul;58(7):672-5. doi: 10.1034/j.1398-9995.2003.t01-1-00202.x. PMID: 12823130.
11. Bousquet, J. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update. *Allergy* 63 (Suppl. 86), 8-160 (2008).
12. Wise, S. K. et al. International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 8, 108-352 (2018)
13. Brozek, J. L. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J. Allergy Clin. Immunol.* 126, 466-476 (2010)
14. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani CE, Passalacqua G, Canonica GW. Efficacy of mometasone furoate nasal spray in the treatment of allergic rhinitis. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trials. *Allergy*. 2008 Oct;63(10):1280-91. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01808.x. Epub 2008 Aug 21. PMID: 18721246.
15. Passali, D., Spinosi, M.C., Crisanti, A. et al. Mometasone furoate nasal spray: a systematic review. *Multidiscip Respir Med* 11, 18 (2016). <https://doi.org/10.1186/s40248-016-0054-3>
16. Chur V, Small CB, Stryszak P, Teper A. Safety of mometasone furoate nasal spray in the treatment of nasal polyps in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(1):33-8.
17. Yang D, Wang J, Bunjhoo H, Xiong W, Xu Y, Zhao J. Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate to other inhaled steroids for asthma: a meta-analysis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2013 Mar;31(1):26-35. PMID: 23517391.

