

FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

©2019 • Volume 18 • N. 3 (Estratto)

Direttore Responsabile: Antonio Guastella - ©2019 MEDIZIONI S.r.l. - Cod. 74/19 - Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma - Tel. 06.81153040/06.40413168 Fax. 06.40419131 - medizioni@medizioni.it - medizioni@ohptec.it - Reg. Trib. di Roma n. 238 del 23/5/2002 - Periodicità quadrimestrale - Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore. Stampa: CSC Grafica Srl - Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (Roma) - Estratto finito di stampare nel mese di novembre 2019

Direttore Scientifico: Ercole Concia - Direttore Editoriale: Matteo Bassetti

Efficacia di uno spray nasale a base di N-acetilcisteina in soluzione salina ipertonica nel trattamento della rinosinusite cronica, con recidiva precoce dopo intervento di Functional Endoscopic Sinus Surgery

Livio Zanetti¹, Luisa Valetti¹, Lorenzo Bettoni², Stefano Agostini³,

¹Medico Chirurgo, Specialista in Otorinolaringoiatria, Dipartimento di Otorinolaringoiatria, ASST Garda, Brescia; ²Medico Chirurgo, Specialista in Allergologia, Dipartimento di Otorinolaringoiatria, ASST Garda, Brescia; ³Pharma Line, Milano

Abstract

A retrospective clinical study was conducted to evaluate the efficacy of a nasal spray containing N-acetylcysteine (NAC) in hypertonic saline solution in improving symptoms in subjects with an early recurrence of chronic rhinosinusitis (CRS) after Functional Endoscopic Sinus Surgery (FESS). Twenty patients (14 males, 6 females, mean age 52.6 years) suffering from bilateral CRS who had already undergone FESS 1 to 4 times were evaluated. The clinical study consisted of two phases: the first lasted 6 months (from T0 to T1). Patients received only the standard drug therapy; the second phase lasted 3 months (T2 after one month of therapy, T3 after 3 months of nasal spray therapy) and was characterized by the combination of nasal spray with the standard therapy.

Riassunto

È stato condotto uno studio clinico retrospettivo per valutare l'efficacia di uno spray nasale contenente N-acetilcisteina (NAC) in soluzione salina ipertonica nel migliorare la sintomatologia di soggetti affetti da rinosinusite cronica (RSC), con recidiva precoce dopo intervento di Functional Endoscopic Sinus Surgery (FESS). Sono stati valutati 20 pazienti (14 maschi, 6 femmine, età media 52,6 anni) sofferenti di RSC bilaterale già precedentemente sottoposti a interventi di FESS da 1 a 4 volte. Lo studio clinico è stato suddiviso in due fasi: la prima, durata 6 mesi (da T0 a T1), è stata caratterizzata dall'assunzione, da parte dei pazienti, della sola terapia farmacologica standard; la seconda fase, durata 3 mesi (T2 dopo un mese di terapia, T3 dopo 3 mesi di terapia con lo spray nasale), è stata caratterizzata dall'associazione dell'applicazione

At the beginning of the study and at each follow up visit, patients completed a generic visual analog scale (VAS) and a specific VAS and underwent nasal endoscopy. From T0 to T1, i.e. following standard therapy alone, patients did not show any significant changes versus baseline in the scores reported on the generic ($P = 0.145$) and specific VAS scales ($P = 0.106$). From T1 to T2, i.e. after combining the nasal spray with the standard therapy for one month, a statistically significant improvement was observed on both the generic and specific VAS scales.

On average, generic VAS scores decreased by about 2.2 and 2.6 points after 1 (T2) and 3 months (T3) from the start of nasal spray therapy ($P < 0.0001$). In addition, the mean values of the specific VAS showed a statistically significant decrease by about 2.9 and 3.4 points after 1 (T2) and 3 months (T3) from the start of nasal spray therapy ($P < 0.0001$).

The endoscopic examination showed that mucus had disappeared or significantly improved after the first month of nasal spray therapy ($P < 0.001$). During the observation period, no patient reported adverse effects that could be related to the nasal spray and no patient discontinued this treatment. The evidence gathered suggests that the combination of standard therapy and a nasal spray containing hypertonic saline solution and NAC in patients with CRS and an early recurrence after FESS, may be potentially beneficial.

dello spray nasale alla terapia standard. All'avvio della sperimentazione e ad ogni controllo, i pazienti hanno compilato una scala analogica visiva (VAS) generica e una VAS specifica e sono stati sottoposti ad endoscopia nasale. Da T0 a T1, quindi a seguito della sola terapia standard, i pazienti non hanno mostrato variazioni significative, rispetto alla condizione iniziale, nei punteggi riportati sulla scala VAS generica ($P = 0,145$) e sulla scala VAS specifica ($P = 0,106$). Da T1 a T2, quindi dopo aver associato per un mese la terapia con lo spray nasale alla terapia standard, si è manifestato un miglioramento statisticamente significativo sia sulla scala Vas generica sia sulla scala Vas specifica. Infatti, in media i valori della VAS generica sono diminuiti di circa 2,2 e 2,6 punti dopo 1 (T2) e 3 mesi (T3) dall'inizio della terapia con lo spray nasale ($P < 0,0001$). Inoltre, i valori medi della VAS specifica sono diminuiti in modo statisticamente significativo di circa 2,9 e 3,4 punti dopo 1 (T2) e 3 mesi (T3) dall'inizio della terapia con lo spray nasale ($P < 0,0001$). Mediante esame endoscopico, nei pazienti è stata rilevata la scomparsa o il miglioramento significativo del muco già dopo il primo mese di terapia con lo spray nasale ($P < 0,001$). Nel periodo di osservazione, nessun paziente ha segnalato effetti avversi attribuibili all'applicazione dello spray nasale e nessun paziente ha interrotto la terapia con tale prodotto. Le evidenze raccolte consentono di suggerire, come potenzialmente utile, l'associazione alla terapia standard di uno spray nasale a base di soluzione salina ipertonica e NAC in pazienti affetti da RSC, che hanno presentato recidiva precoce dopo l'intervento di FESS.

Introduzione

La rinosinusite cronica (RSC) è una malattia a eziologia infiammatoria della mucosa nasale e dei seni paranasali accompagnata da naso chiuso, rinorrea, vertigini, mal di testa e caratterizzata da sintomi che si alternano (1). La RSC è considerata una delle malattie croniche delle alte vie respiratorie più comuni nei Paesi sviluppati e ci sono evidenze che siano in crescita sia la prevalenza, sia l'incidenza di tale malattia. Le stime attestano che la sua prevalenza nel mondo varia con tassi compresi tra 1,0% e 12,1% (2). Essa condiziona negativamente la qualità di vita del paziente e la sua capacità lavorativa e grava sensibilmente sulla spesa sanitaria (3,4).

La RSC si presenta spesso in associazione alla poliposi nasale e all'asma bronchiale (5). La triade di Samter (TS) è una forma di RSC che associa tipicamente poliposi rinosinusale, asma e intolleranza all'aspirina e ai FANS. Grazie all'applicazione diffusa della chirurgia endoscopica dei seni paranasali (Functional Endoscopic Sinus Surgery - FESS), il tasso di successo dell'intervento effettuato sul paziente affetto da RSC è stato notevolmente incrementato (6). Tuttavia, i fattori di rischio che influenzano la prognosi clinica dei pazienti con RSC rimangono sfuggenti e ciò è testimoniato dall'alta inci-

denza di recidiva dopo il trattamento chirurgico (7).

L'integrità funzionale dei seni paranasali presuppone un continuo scambio aereo con le cavità nasali ed una normale clearance muco-ciliare, in grado di veicolare le secrezioni verso l'esterno. In caso di insufficiente trasporto muco-ciliare si determina ristagno delle secrezioni che favorisce l'impianto di germi patogeni e cronicizzazione del processo flogistico. Nell'insorgenza delle RSC si riconoscono tre diversi aspetti patogenetici: l'ostruzione degli osti di comunicazione, i difetti del trasporto muco-ciliare e le alterazioni quali-quantitative del muco. Le tre condizioni patogenetiche non agiscono isolatamente, ma si integrano in un circolo vizioso che progressivamente favorisce il processo rinosinusitico cronico (8).

Nel Reparto di Otorinolaringoiatria dell'Ospedale di Manerbio (BS) è attivo un ambulatorio combinato otorino-allergologico, presso il quale prestano servizio gli autori del presente studio clinico, in cui afferiscono i pazienti sottoposti a FESS per RSC con recidiva precoce della poliposi e dell'infezione rino-sinusale, nonostante la terapia standard post-operatoria. Tali pazienti vengono studiati dal punto di vista allergologico, immunologico e pneumologico e viene impostata una terapia personalizzata, stabilita dopo una visita congiunta, effettuata dagli specialisti in allergologia e otorinolaringoiatria.

Scopo dello studio

I pazienti affetti da RSC con poliposi nasale e TS risultano essere i candidati ideali al trattamento chirurgico FESS, volto a mantenere le fisiologiche strutture e il drenaggio muco-ciliare. Tuttavia, la chirurgia funzionale talvolta non è risolutiva, oltre ad essere caratterizzata da frequenti recidive. Entra quindi in gioco la terapia medica basata sull'uso di farmaci atti al controllo della flogosi e della sintomatologia e al trattamento dell'asma. In taluni casi viene intrapresa la terapia per la desensibilizzazione dall'acido acetilsalicilico, che può consentire il miglioramento della rinosinusite e dell'asma. In questi pazienti, all'endoscopia nasale, è molto frequente riscontrare muco nelle fosse nasali o in corrispondenza degli osti sinusali. Tale muco risulta essere ispessito e di consistenza vischiosa, tanto da poter alterare l'attività ciliare delle superfici mucose contrapposte e ciò porta alla persistenza di *noxae* patogene e all'accumulo di muco nei seni paranasali, che determinano uno stato edematoso delle mucose che sfocia nelle sinusiti. I pazienti lamentano un disturbo clinico caratterizzato dalla persistenza di muco con fastidioso scolo rino-faringeo. Allo scopo di rimuovere meccanicamente il muco in eccesso, i pazienti inclusi nello studio sono stati stimolati ad effettuare, durante la giornata, applicazioni dello spray nasale oggetto dello studio, costituito da una soluzione salina ipertonica contenente N-acetilcisteina (NAC).

L'obiettivo principale del presente studio clinico è quindi verificare l'ipotesi che l'associazione di uno spray nasale, a base di

NAC in soluzione ipertonica, alla terapia standard possa rappresentare una strategia terapeutica che consenta il miglioramento della sintomatologia e della prognosi clinica e riduca il rischio di recidiva dopo la FESS. L'outcome primario del presente studio clinico è la valutazione dell'efficacia dell'applicazione di Viscoflu® Spray Nasale nei pazienti affetti da RSC e TS, per mezzo della ripetizione periodica dell'esame endoscopico nasale e della compilazione di scale visuali analogiche. L'outcome secondario è la valutazione della sicurezza d'uso dello spray nasale.

Materiali e metodi

Popolazione sottoposta alla valutazione

Sono stati valutati 20 pazienti (14 maschi, 6 femmine, età media 52,6 anni, età minima 17, età massima 77 anni) sofferenti di RSC bilaterale già precedentemente sottoposti a interventi di FESS da 1 a 4 volte. La diagnosi di RSC è stata ottenuta mediante anamnesi, esame obiettivo, endoscopia nasale e test allergici. I prick test cutanei sono stati condotti in accordo con i criteri validati (9). L'allergia è stata rilevata in 6 pazienti (30%), 5 pazienti risultavano polisensibilizzati (25%), 14 pazienti erano affetti da asma (70%), 2 da reflusso gastroesofageo, 4 da ipertensione, 7 pazienti mostravano intolleranza all'aspirina (acido acetilsalicilico, 35%) e 6 pazienti avevano sensibilità all'aspirina associata all'asma (30%). I dati clinici dei pazienti coinvolti nello studio sono riportati nella tabella I.

Tabella I. Dati clinici dei pazienti coinvolti nello studio. I dati riportati in tabella indicano inoltre che i due gruppi di pazienti, affetti e non affetti da TS, non presentano differenze significative nella prevalenza dei parametri considerati.

Variabile	Tutti i pazienti (n=20)	Pazienti affetti da TS (n=7)	Pazienti non affetti da TS (n=13)	Valore di P
Età (anni), media \pm DS (età min. – età max)	53 \pm 17 (17 – 77)	53 \pm 17 (28 – 70)	52 \pm 18 (17 – 71)	0,888
Comorbidità (RGE, ipertensione), % (n)	30 (6)	29 (2)	31 (4)	1,000
Asma, % (n)	74 (14/19)	86 (6)	67 (8/12)	0,603
Allergie, % (n)	30 (6)	43 (3)	23 (3)	0,613
Precedenti interventi \geq 2, % (n)	45 (9)	57 (4)	38 (5)	0,642

Dispositivo medico impiegato nello studio

Viscoflu® Spray Nasale (Pharma Line, Milano, in commercio da luglio del 2018) è un dispositivo medico a base di

soluzione salina (NaCl) ipertonica al 3%, a pH controllato, e NAC al 6%. Il prodotto è indicato per facilitare la fluidificazione e la rimozione delle secrezioni mucose o muco-

purulente ristagnanti nelle cavità nasali e nei seni paranasali, migliorando i sintomi e il decorso delle infiammazioni acute, subacute e croniche delle alte vie aeree. La NAC ha azione mucolitica, che viene attribuita alla sua capacità di scindere i ponti disolfuro che caratterizzano molte mucoproteine, grazie della presenza nella molecola di un gruppo tiolico libero, in grado di interagire con i legami responsabili dell'aggregazione delle mucoproteine e quindi dell'alta viscosità del muco. Come risultato della rottura dei legami, le mucoproteine vengono scisse in unità più piccole dotate di minore viscosità. NAC stimola la biosintesi di glutathione, promuove la disintossicazione e agisce direttamente nella neutralizzazione dei radicali liberi. Ha quindi attività antiossidante e contrasta la generazione di specie reattive dell'ossigeno (10,11). In alcuni studi è emerso che NAC possiede attività antinfiammatoria grazie all'inibizione del fattore nucleare NF-kB e alla modulazione della sintesi di citochine proinfiammatorie (12,13). Sebbene NAC non sia

un antibiotico, possiede proprietà antimicrobiche e di contrasto della formazione dei biofilm batterici (14). La soluzione ipertonica, sfruttando il gradiente osmotico, favorisce il richiamo di acqua dalle cellule e quindi determina la riduzione dell'edema sottomucoso. Inoltre, migliora la clearance muco-ciliare grazie alla stimolazione dell'azione di detersione meccanica e riduce la sintomatologia nei pazienti affetti da malattie delle alte vie aeree (15,16).

Disegno dello studio

Si tratta di uno studio clinico retrospettivo. Lo studio clinico è stato suddiviso in due fasi: la prima è stata caratterizzata dall'assunzione, da parte dei pazienti, della sola terapia standard; la seconda fase è stata caratterizzata dall'associazione dell'applicazione di Viscoflu® Spray Nasale alla terapia standard. La procedura secondo la quale è stato scandito lo studio clinico è schematizzata nella tabella II.

Tabella II. Procedura seguita per realizzare lo studio clinico.

PRIMA FASE DI STUDIO		SECONDA FASE DI STUDIO		
T0	T1		T2	T3
Avvio della terapia standard dopo intervento di FESS	Controllo eseguito a 6 mesi dall'inizio della terapia standard	Avvio della terapia con Viscoflu® Spray Nasale in associazione alla terapia standard	Controllo eseguito a 1 mese da T1, dopo un ciclo di terapia con Viscoflu® Spray Nasale	Controllo eseguito a 3 mesi da T1, dopo 3 cicli di terapia con Viscoflu® Spray Nasale

Prima fase di studio

Nella prima fase dello studio (da T0 a T1), durata 6 mesi, il trattamento medico personalizzato prevedeva, in base alla stadiazione clinica e alla sintomatologia presentata, l'impiego di cicli di somministrazione dei farmaci riportati nella tabella III, che rappresentano la terapia standard.

Seconda fase di studio

Nella seconda fase di studio (da T1 a T2 a T3), durata 3 mesi, i pazienti hanno proseguito con le terapie che avevano già precedentemente intrapreso, salvo un paziente che ha interrotto la terapia standard.

Da T1 sino a T3, ininterrottamente, i pazienti hanno associato, alla terapia standard, l'assunzione di Viscoflu® Spray Nasale nella misura di 2 erogazioni per narice per 3 volte al giorno, per 10 giorni consecutivi al mese, per 3 mesi consecutivi. In tutte le visite (da T0 sino a T3) alle quali sono stati sottoposti i pazienti è stata ripetuta l'indagine per mezzo di

endoscopia nasale con ottica rigida 0 o 30° che comprendeva anche la valutazione visiva del muco.

I pazienti hanno compilato, durante tutte le visite, una scala analogica visiva generica (VAS generica) in cui dovevano rispondere al quesito: come sono stati fastidiosi i tuoi sintomi nasali nell'ultimo mese? La scala aveva un'ampiezza da 0 a 10, dove 0 corrisponde a nessun sintomo e 10 corrisponde al massimo fastidio mai provato.

I pazienti hanno inoltre compilato, durante tutte le visite, una scala analogica visiva specifica (VAS specifica) in cui dovevano rispondere al quesito: come sono stati fastidiosi questi sintomi: ostruzione nasale, dolore facciale, perdita dell'olfatto, scolo mucoso faringeo, rinorrea, prurito nasale, starnuti, prurito oculare, lacrimazione, tosse, costrizione toracica, fiato corto, dispnea nell'ultimo mese? La scala aveva un'ampiezza da 0 a 10, dove 0 corrisponde a nessun sintomo e 10 corrisponde al massimo fastidio mai provato. Infine, in occasione di tutte le visite, ai pazienti è stato richiesto

di segnalare qualsiasi disturbo di cui avessero sofferto nel periodo precedente alla visita, in modo da poter rilevare la sicurezza e la tollerabilità della terapia intrapresa.

L'approccio terapeutico standard, basato sulla stadiazione

clinica e sulla sintomatologia presentata, è stato seguito da tutti i pazienti, i quali hanno assunto regolarmente la terapia a loro assegnata sia nella prima, sia nella seconda fase di studio.

Tabella III. *Terapie farmacologiche alle quali sono stati sottoposti i pazienti nella prima fase dello studio. Nella seconda fase tutti i soggetti proseguono la terapia farmacologica adottata nella prima fase, fatta eccezione per un paziente affetto da TS che interrompe tale terapia. Questo soggetto nella prima fase assumeva corticosteroide + beta-2 agonista per inalazioni e corticosteroide spray.*

Trattamento*	Tutti i pazienti (n=20)	Pazienti affetti da TS (n=7)	Pazienti non affetti da TS (n=13)	Valore di P
Nessun trattamento, % (n)	15 (3)	14 (1)	15 (2)	1,000
Corticosteroidi + beta-2 agonisti per inalazione, % (n)	40 (8)	57 (4)	31 (4)	0,356
Antileucotrieno, % (n)	20 (4)	43 (3)	8 (1)	0,101
Corticosteroide per os, % (n)	50 (10)	43 (3)	54 (7)	1,000
Altro, % (n)	25 (5)	57 (4)	8 (1)	0,031

(* Il 15% (n = 3) dei pazienti non è stato sottoposto ad alcuna terapia farmacologica, il 50% (n = 10) assume un farmaco (9 no TS, 1 con TS), il 35% (n = 7) due o più farmaci (2 no TS, 5 con TS). Altro: broncodilatatore per inalazioni, corticosteroide spray, antistaminico per os, statina, anti-IL5, desensibilizzazione ASA.

Analisi statistica

L'analisi statistica aveva, come principale scopo, quello di valutare l'efficacia di Viscoflu® Spray Nasale, in associazione al protocollo standard per il trattamento di pazienti affetti da RSC con recidiva precoce dopo intervento di FESS, rispetto alla sola terapia farmacologica standard.

Sono stati quindi confrontati i dati ottenuti in 6 mesi di terapia standard con i dati ottenuti dopo 1 mese e dopo 3 mesi di terapia con Viscoflu® Spray Nasale, associato alla terapia standard. Per quanto riguarda la tabella I con i dati demografici e clinici, è stato utilizzato il t-test per l'età, mentre per i dati categorici è stato applicato il test esatto di Fisher. Anche per quanto riguarda la tabella III con le terapie farmacologiche standard, è stato applicato il test esatto di Fisher.

Per quanto riguarda l'analisi longitudinale, è stato applicato un modello lineare misto, con sola intercetta random e la variabile tempo è stata inserita come categorica. Per quanto riguarda la valutazione quali-quantitativa del muco, è stato applicato il test di Stewart-Maxwell.

Per l'elaborazione statistica è stato impiegato il software R version 3.6.1 per Windows (R Core Team; 2013. A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Risultati

Le medie dei punteggi indicati dai pazienti sulla scala VAS generica e sulla scala VAS specifica sono riportate nella tabella IV.

Tabella IV. Medie dei punteggi indicati dai pazienti sulla scala VAS generica e sulla scala VAS specifica durante lo studio clinico.

	T0	T1	T2	T3
VAS generica	5,3	5,9	3,7	3,3
Media (95% CI) (*)	(4,7 – 6,0)	(4,5 – 7,2)	(2,3 – 5,0)	(1,9 – 4,6)
VAS specifica	5,9	6,7	3,8	3,3
Media (95% CI) (*)	(5,1 – 6,7)	(5,0 – 8,4)	(2,1 – 5,5)	(1,6 – 4,9)

(*) i valori sono stati stimati tramite modello lineare misto.

Da T0 a T1, quindi a seguito di 6 mesi di terapia standard, i pazienti non hanno mostrato variazioni significative rispetto alla condizione iniziale nei punteggi riportati sulla scala VAS generica ($P = 0,145$; figura 1) e sulla scala VAS specifica ($P = 0,106$; figura 2). Da T1 a T2, quindi dopo aver associato per un mese la terapia con Viscoflu® Spray Nasale alla terapia standard, si è manifestato un miglioramento statisticamente significativo, considerando la media dei valori riportati sia sulla scala Vas generica sia sulla scala Vas specifica. Infatti, in media i valori della VAS generica sono diminuiti in modo

statisticamente significativo di circa 2,2 e 2,6 punti dopo 1 (T2) e 3 mesi (T3) dall'inizio della terapia con Viscoflu® Spray Nasale ($P < 0,0001$; figura 1). Inoltre, i valori medi della VAS specifica sono diminuiti in modo statisticamente significativo di circa 2,9 e 3,4 punti dopo 1 (T2) e 3 mesi (T3) dall'inizio della terapia con Viscoflu® Spray Nasale ($P < 0,0001$; figura 2). Non si osservano differenze nel pattern di risposta tra soggetti affetti o non affetti dalla TS né per quanto riguarda la VAS generica ($P = 0,248$), né per quanto riguarda la VAS specifica ($P = 0,395$).

Figura 1. Variazione del punteggio medio sulla scala VAS generica nel periodo di osservazione (T0 = avvio dell'osservazione dei pazienti trattati con terapia farmacologica standard, T1 = visita dopo 6 mesi di terapia standard e inizio della terapia con Viscoflu® Spray Nasale; T2 = visita dopo un mese di terapia con Viscoflu® Spray Nasale; T3 = visita dopo 3 mesi di terapia con Viscoflu® Spray Nasale; *** = $P < 0,0001$).

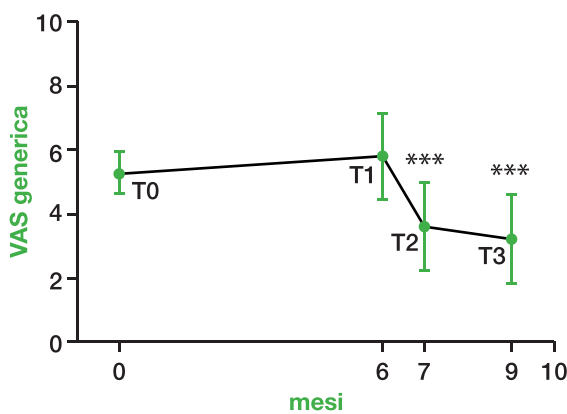
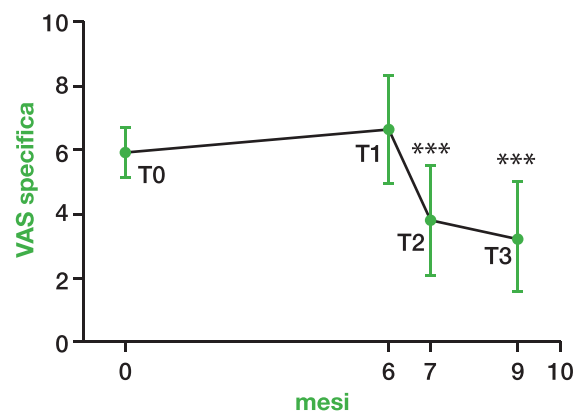


Figura 2. Variazione del punteggio medio sulla scala VAS specifica nel periodo di osservazione (T0 = avvio dell'osservazione dei pazienti trattati con terapia farmacologica standard, T1 = visita dopo 6 mesi di terapia standard e inizio della terapia con Viscoflu® Spray Nasale; T2 = visita dopo un mese di terapia con Viscoflu® Spray Nasale; T3 = visita dopo 3 mesi di terapia con Viscoflu® Spray Nasale; *** = $P < 0,0001$).



Mediante esame endoscopico, nei pazienti sono stati rilevati la scomparsa o il miglioramento significativo del muco già dopo il primo mese di terapia con Viscoflu® Spray Nasale. Il dato risulta statisticamente significativo ($P < 0,001$; figura 3).

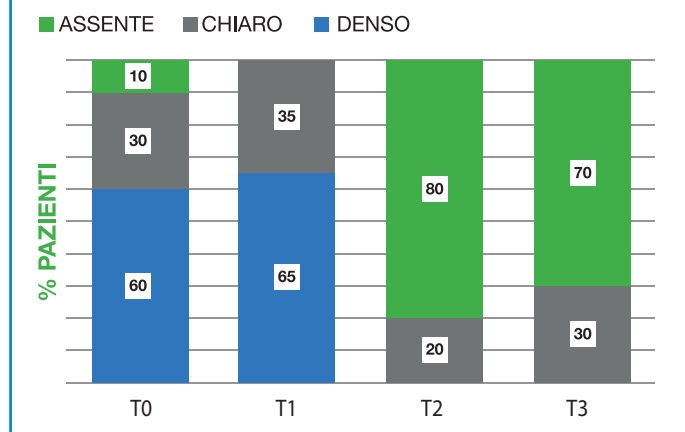
Nel periodo di osservazione, nessun paziente ha segnalato effetti avversi attribuibili all'applicazione di Viscoflu® Spray Nasale e nessun paziente ha interrotto la terapia con tale prodotto.

Discussione

I pazienti affetti da RSC presentano manifestazioni cliniche, gravità della malattia e prognosi significativamente diverse. Attualmente la FESS è divenuta una consolidata strategia per il trattamento della RSC refrattaria al trattamento con i farmaci. Tuttavia, a causa della complessa ed elusiva in-

fluenza di vari fattori, rimane una sfida prevedere la prognosi clinica dei pazienti con RSC sottoposti alla FESS. L'impiego della terapia farmacologica standard post-FESS non sempre consente il raggiungimento di un risultato terapeutico soddisfacente. Per tal motivo l'obiettivo di questo studio è fornire dati riguardanti il trattamento dei pazienti sottoposti a FESS che presentano recidiva precoce con una soluzione terapeutica aggiuntiva, che non è inclusa nella terapia farmacologica standard.

Figura 3. Risultati della valutazione del muco durante l'esame endoscopico (6 mesi di terapia standard versus un mese di terapia standard associata a Viscoflu® Spray Nasale: chi-squared = 17,333, df = 2, P < 0,001).



In questo studio clinico retrospettivo l'applicazione per 10 giorni consecutivi al mese, per 3 mesi consecutivi, di uno spray nasale contenente NAC e soluzione salina ipertonica è risultata associata al miglioramento della sintomatologia percepita, in soggetti affetti da RSC già sottoposti a intervento di FESS. In particolare, è diminuito il valore medio indicato sulla scala VAS generica e sulla VAS specifica dai pazienti stessi e gli sperimentatori hanno assistito alla scomparsa del muco o al miglioramento della sua qualità.

L'applicazione di Viscoflu Spray Nasale è stata molto ben tollerata, come attestato dall'assenza di segnalazioni di eventi avversi.

Questi risultati promettenti sono di particolare interesse e rilevanza quando considerati nel contesto della RSC con recidiva precoce dopo intervento di FESS, una condizione che pone un bisogno medico non ancora pienamente soddisfatto nonostante la sua prevalenza nella popolazione, altresì associata a un peggioramento della qualità di vita non trascurabile. Di rilevante interesse è anche l'elevata tollerabilità e il gradimento

manifestato da parte dei pazienti nei confronti della soluzione terapeutica proposta nel presente lavoro.

Una limitazione del presente studio potrebbe essere la mancanza di un braccio sottoposto ad un trattamento che funga da controllo, ma è bene sottolineare che i medesimi pazienti sono dapprima stati sottoposti alla terapia farmacologica standard e, dati i risultati non pienamente soddisfacenti, hanno successivamente applicato lo spray nasale accanto alla terapia standard, che hanno comunque proseguito. Questa procedura ha consentito di disporre di un dato di confronto che, nonostante la modesta numerosità del campione trattato, può fungere da premessa per ulteriori futuri studi clinici in merito. In letteratura, d'altra parte, sono già stati evidenziati i benefici derivanti dall'impiego della NAC e della soluzione ipertonica sulle mucose respiratorie (10-18).

Conclusioni

Il paziente affetto da RSC, dopo l'intervento di FESS, necessita di controlli periodici, per verificare gli esiti chirurgici e lo stato infiammatorio della mucosa nasale, necessari per impostare un'adeguata terapia medica postoperatoria. Il management postchirurgico prevede l'utilizzo di tutti i farmaci necessari secondo il concetto di terapia personalizzata (medicina di precisione) (19). In considerazione del frequente riscontro endoscopico di muco denso e persistente si è pensato di introdurre, in aggiunta alle terapie standard, l'utilizzo di Viscoflu® Spray Nasale rispettando la posologia prevista nel foglio illustrativo (2 erogazioni per narice per 3 volte al dì per 10 giorni consecutivi). Verificata l'efficacia di tale terapia si è pensato di ripetere i cicli per almeno 3 mesi consecutivi. I risultati di questo studio clinico dimostrano l'efficacia e la sicurezza dell'associazione del dispositivo medico Viscoflu® Spray Nasale alla terapia standard per migliorare la sintomatologia, per ridurre il muco e migliorarne le caratteristiche e per prevenire l'insorgenza di polipi nasali in pazienti affetti da RSC e TS, che abbiano presentato recidiva precoce dopo l'intervento di FESS. La terapia con Viscoflu® Spray Nasale si è dimostrata sicura e ben tollerata, in quanto nessun paziente ha segnalato effetti avversi e nessun paziente ha interrotto l'applicazione del prodotto.

Nonostante i limitati dati clinici disponibili, le evidenze raccolte consentono di suggerire, come potenzialmente utile, l'associazione alla terapia standard di uno spray nasale a base di soluzione salina ipertonica al 3% e NAC al 6% in pazienti affetti da RSC e TS, che abbiano presentato recidiva precoce dopo l'intervento di FESS.

Viscoflu[®]



BIBLIOGRAFIA

1. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA et al. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(3 Suppl.):S1-32.
2. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C et al. Chronic rhinosinusitis in European underestimated disease: a GA2LEN study. *Allergy* 2011;66(9):1216-1223.
3. Rudmik L. Chronic rhinosinusitis: An under-researched epidemic. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;44:11.
4. Soler ZM, Wittenberg E, Schlosser RJ et al. Health state utility values in patients undergoing endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 2011; 121(12):2672-78.
5. Varvyanskaya A, Lopatin A. Efficacy of long-term low-dose macrolide therapy in preventing early recurrence of nasal polyps after endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4(7):533-41.
6. Rudmik L, Smith TL, Schlosser RJ et al. Productivity costs in patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2014;124(9):2007-12.
7. Juan F, Ayiheng Q, Yuqin F et al. Risk Factors of Chronic Rhinosinusitis After Functional Endoscopic Sinus Surgery. *Med Sci Monit* 2017;28;23: 1064-1068.
8. Gelardi M, Russo C, Fiorella ML. Fisiopatologia della rinosinusite. *Argomenti di ACTA otorhinolaryngologica italica* 2008; 2:15-17
9. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C et al. Global Allergy and Asthma European Network, author. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012;67:18-24.
10. Mokhtari V, Afsharian P, Shahhoseini M et al. A Review on Various Uses of N-Acetyl Cysteine. *Cell J* 2017;19(1):11-17.
11. Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA. N-Acetylcysteine a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. *Current Opinion in Pharmacology* 2007; 7(4):355-359.
12. Berk M, Malhi GS, Gray LJ et al. The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry. *Trends in Pharmacological Sciences* 2013;34(3):167-177.
13. Rushworth GF, Megson IL. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacology & Therapeutics* 2014;141(2):150-159.
14. Dinicola S, De Grazia S, Carlomagno G et al. N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms: a systematic review. *European Review for Medical Oxidative Medicine and Cellular Longevity and Pharmacological Sciences* 2014;18(19):2942-2948.
15. Rabago D, Zgierska A, Mundt M et al. Efficacy of daily hypertonic saline nasal irrigation among patients with sinusitis: a randomized controlled trial. *J Fam Pract* 2002;51(12):1049-55.
16. Kanjanawasee D, Seresirikachorn K, Chitsuthipakorn W et al. Hypertonic Saline Versus Isotonic Saline Nasal Irrigation: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy* 2018;32(4):269-279.
17. Elkins MR, Bye PTP. Mechanisms and applications of hypertonic saline. *J R Soc Med* 2011;104:S2-S5.
18. Sadowska AM. N-Acetylcysteine mucolysis in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2012;6(3): 127-35.
19. Gelardi M, Iannuzzi L, De Giosa M et al. Non-surgical management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps based on clinical-cytological grading: a precision medicine-based approach. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2017;37(1):38-45.