

## Efficacia e modalità di distribuzione del presidio medico Prima Difesa® sul distretto rinosinusale

D. Passàli<sup>1</sup>, A.L. Giannuzzi<sup>1</sup>, L. Salerni<sup>1</sup>, F.M. Passàli<sup>1</sup>, L. De Benedetto<sup>2</sup>, M. De Benedetto<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Discipline Otorinolaringologiche, Università degli Studi di Siena; <sup>2</sup>Clinica Otorinolaringoiatria, Università degli Studi di Brescia; <sup>3</sup>U.O.C. di Otorinolaringoiatria, Ospedale V. Fazzi, Lecce, Italia

### Riassunto

**Premessa.** Il raffreddore comune rappresenta non solo la forma più comune di rinite acuta, ma anche la prima patologia per frequenza delle vie aeree superiori. I virus, principali responsabili di questa patologia, esplicano il loro effetto citopatico sulle cellule ciliate della mucosa respiratoria. A risentirne sarà l'importantissimo meccanismo di difesa aspecifica rappresentato dal Trasporto Muco Ciliare (TMC). Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'effetto del dispositivo medico Prima Difesa® sul funzionamento di questo meccanismo grazie alla composizione e la sua modalità di distribuzione all'interno delle fosse nasali.

**Materiali e Metodi.** Lo studio è stato condotto su 3 gruppi di soggetti informati e consenzienti: gruppo A (30 soggetti sani: 19 M, 11 F; 18-36 aa, età media 29,1 aa), Gruppo B (30 pazienti affetti da patologia rino-sinusale: 17 M, 13 F; 19-38 aa, età media 30,7 aa) e Gruppo C (20 soggetti sani: 12 M, 8 F; 20-40 aa, età media 32,2 aa). Il protocollo prevedeva per i gruppi A e B, dove si voleva valutare l'efficacia del prodotto, la somministrazione di 2 puff per narice di Prima Difesa® 4 volte al giorno per 15 giorni. Il controllo si articolava in successive 3 visite, ciascuna comprendente: rinoscopia anteriore; rinomanometria anteriore attiva (RAA); determinazione del tempo di TMC (tTMC). I soggetti del gruppo C sono stati sottoposti ad un'unica somministrazione del prodotto per valutare endoscopicamente esclusivamente la sua modalità di distribuzione all'interno delle fosse nasali.

**Risultati.** I risultati ottenuti hanno dimostrato che l'effetto clinico, valutato in termini di miglioramento del tTMC e di diminuzione delle resistenze nasali, è particolarmente evidente nei soggetti che, per patologie rino-sinusali, presentano una iniziale alterazione di questi valori. Il prodotto, nella sua distribuzione a livello della cavità nasale, è in grado di raggiungere le aree che possono essere definite "chiave" nella patologia rinosinusale (turbinato medio e complesso ostio-meatale). Inoltre, la percentuale di diffusione che è del 30% circa della superficie della testa del turbinato medio, spiega la sua efficacia clinica.

**Conclusioni.** Il dispositivo medico Prima Difesa® è risultato essere in grado di intervenire nel corretto mantenimento e funzionamento del meccanismo di Trasporto Muco Ciliare, che rappresenta, per la mucosa nasale, un importante mezzo di difesa aspecifico locale dalle infezioni microbiche.

**Parole Chiave:** presidio medico, raffreddore comune, spray nasale, trasporto mucociliare

### Abstract

#### Efficacy and distribution pattern of the medical device Prima Difesa® on rhinosinusal area

**Aim.** Common cold is the commonest form of acute rhinitis and the first pathology of the upper airways. Viruses, the main responsible of this pathology, carry out their cytopathic effect on the ciliated cells of the airways mucosa. Mucociliary transport shows their dangerous effect. The aim of our study is to evaluate the effect of the medical device Prima Difesa® on the functioning of the mechanism thanks to its composition and its distribution modality in the nasal cavities.

**Materials and Methods.** The present study has been performed on three groups of subjects with their informed consent: Group A (30 healthy subjects: 19 M, 11 F; 18-36 yrs, mean age: 29.1 yrs), Gruppo B (30 patients affected by rhinosinusal pathology: 17 M, 13 F; 19-38 yrs, mean age 30.7 yrs) and Group C (20 healthy subjects: 12 M, 8 F; 20-40 yrs, mean age: 32.2 yrs). The protocol of administration for the Group A and B, in order to evaluate the efficacy of Prima Difesa®, consisted of 2 puff per nostril of Prima Difesa® 4 times a day over 15 days. The follow-up of patients belonging to Grup A and Group B was articulated in three consecutive visits, each consisting of: anterior rhinoscopy, active anterior rhinomanometry, measurement of mucociliary transport (TMCT). The C patients underwent only one administration of the device to the extent of evaluating through endoscopy its distribution modality in the nasal cavities.

**Results.** The results show that clinical effects, evaluated in term of improvement of MCTt and in term of decreasing of nasal resistance, are particularly clear in patients with alterations of these parameters caused by rhinosinusal pathologies. The device can reach the "key" areas of rhinosinusal pathologies that are: middle turbinate and ostio-meatal complex. Beside, the percentage of diffusion, about 30% of the middle turbinate head, justifies its clinical effect.

**Conclusions.** The medical device Prima Difesa® has resulted to be able in interfering with the correct maintenance and performance of the Mucociliary Transport mechanism, that represents an important aspecific machinery for the local defence of nasal mucosa by microbial injuries.

**Key Words:** common cold, medical device, mucociliary transport, nasal spray

Corrispondenza: Prof. D. Passàli, Clinica Otorinolaringoiatrica, Policlinico Le Scotte, Viale Bracci, 53100 Siena

## Introduzione

Il raffreddore comune rappresenta non solo la forma più comune di rinite acuta, ma anche la prima patologia per frequenza delle vie aeree superiori (1). Questo si ripercuote sulla spesa sanitaria dei paesi industrializzati con un impatto a dir poco drammatico.

L'eziologia di tale patologia è virale (adenovirus, coronavirus, rhinovirus, virus influenzali e parainfluenzali) con una trasmissione che si realizza attraverso l'inalazione delle particelle di secreto nasale. Il virus, mediante la penetrazione nello strato sol-gel che riveste la mucosa, l'adesione alle cellule epiteliali della stessa e l'effetto citopatico, è in grado di moltiplicarsi liberando altre particelle virali, amplificando e propagando il processo infiammatorio. Questa propagazione spiega le più frequenti complicanze derivate dal raffreddore comune. Infatti, la rinosinusite complica il 5-10 % delle infezioni delle vie aeree superiori nella popolazione pediatrica (2), e il raffreddore comune non curato che duri più di una settimana sfocia in una patologia sinusale (3). Le difese immunologiche che si esplicano a livello della mucosa nasale si dividono in specifiche ed aspecifiche. Oltre che alle vibrisse di cui è dotato il vestibolo nasale e che svolgono la loro azione sulle particelle voluminose, la funzione di filtrazione è affidata al trasporto muco-ciliare, parte integrante del sistema di difesa aspecifico locale. Insieme alle cellule fagocitarie (neutrofili e macrofagi) e ai prodotti della ricca popolazione cellulare della mucosa, la clearance muco-ciliare provvede a contrastare l'aggressione da parte di virus, batteri, allergeni e sostanze chimiche. Il presupposto perché tale sistema difensivo possa operare è l'integrità dell'epitelio respiratorio e del medium entro cui si realizza la dinamica del battito ciliare (4). Quando si realizzano condizioni perfrigerative ed elevati tassi di umidità tipici dei mesi invernali, i potenziali patogeni sono in grado di accumularsi dando esito ad un processo infiammatorio nasale o rinosinusale.

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare: l'efficacia del dispositivo medico Prima Difesa® sul meccanismo di difesa aspecifica del raffreddore, rappresentato dal Trasporto Muco-Ciliare; la modalità di distribuzione di detto dispositivo all'interno delle fosse nasali.

## Materiali e Metodi

L'efficacia clinica del dispositivo medico Prima Difesa® è stata valutata in questo studio, sulla base delle modificazioni ottenute sul tempo di Trasporto Muco-Ciliare (tTMC), sia in un campione di soggetti sani che in un campione di pazienti affetti da patologia rino-sinusale. Un terzo campione di soggetti sani è stato utilizzato per studiare le aree di distribuzione di Prima Difesa® nelle cavità nasali.

Nello studio sono stati arruolati 3 gruppi di soggetti (A, B e C), selezionati dal Policlinico Universitario di Siena e dall'Ospedale Vito Fazzi di Lecce. Il gruppo A si componeva di 30 soggetti sani (19 maschi, 11 femmine; 18-36 anni, età media 29,1 anni); il gruppo B si componeva di 30 pazienti affetti da patologia rino-sinusale (17 maschi, 13 femmine; 19-38 anni, età media 30,7); il gruppo C era formato da 20 soggetti sani (12 maschi, 8 femmine; 20-40 anni, età media

32,2 anni). I pazienti dei gruppi A e B hanno portato a termine il trattamento, e sono stati per questo inclusi nell'analisi dell'efficacia del presidio medico. I soggetti del gruppo C sono stati sottoposti esclusivamente ad un'unica somministrazione del prodotto diluito al 2% con il colorante blu di metilene per valutare endoscopicamente la distribuzione dello stesso.

I pazienti dei gruppi A e B hanno seguito un protocollo che prevedeva la somministrazione di 2 puff per narice di Prima Difesa® 4 volte al giorno per 15 giorni.

I criteri di inclusione prevedevano:

- maggiore età
- valore normale di tTMC alla visita basale nei soggetti del gruppo A
- valore alterato di tTMC alla visita basale nei soggetti del gruppo B.

I criteri di esclusione erano:

- età inferiore ai 18 o superiore ai 40 anni
- presenza di rinosinusite acuta o cronica con segni e sintomi di sovrainfezione batterica
- presenza di poliposi nasale
- utilizzo nei 30 giorni precedenti di corticosteroidi topici o sistemici
- utilizzo nei 7 giorni precedenti di anti-istaminici e/o decongestionanti nasali
- scarsa compliance al protocollo.

Tutti i pazienti hanno fornito il proprio consenso informato scritto.

Il protocollo dei soggetti dei gruppi A e B prevedeva 3 visite di cui: la prima al momento dell'arruolamento allo studio, la seconda e la terza rispettivamente alla fine della prima e della seconda settimana. Ogni visita comprendeva:

- Rinoscopia anteriore.
- Rinomanometria Anteriore Attiva (RAA): indagine che consente di ottenere i valori delle resistenze che il flusso d'aria incontra nel passaggio all'interno delle fosse nasali durante l'atto respiratorio.
- Determinazione del tTMC: tempo che intercorre dall'apposizione di una miscela di carbone vegetale e saccarina al 3% a livello della testa del turbinato inferiore al suo rilevamento in orofaringe. I valori normali di riferimento nell'adulto sono di  $12 \pm 3$  minuti (5).

I pazienti del gruppo C hanno assunto il dispositivo una sola volta in posizione seduta con la testa eretta inclinando l'erogatore di 30° rispetto al volto, in modo da uniformare i dati relativi alla distribuzione. La determinazione quantitativa della percentuale di prodotto depositato sul turbinato medio è stata effettuata utilizzando il software Videocapture; durante la ripresa endoscopica è possibile bloccare e fotografare l'immagine per calcolare l'area su cui si è distribuito il blu di metilene solubilizzato nel dispositivo medico (6). Data la correlazione anatomica e funzionale tra turbinato medio e complesso ostio-meatale, la percentuale di prodotto a livello del turbinato medio è direttamente proporzionale a quello che raggiunge il meato medio.

L'analisi statistica tra i dati riscontrati nelle tre visite (V) nel gruppo A e nel Gruppo B è stata effettuata mediante il test *t* di Student per dati appaiati con probabilità di significatività di  $p \leq 0,05$  nel confronto a due code. Per perfezionare l'indagine abbiamo sottoposto i risultati ad analisi della varianza (ANOVA) al fine di dimostrare in quali gruppi la suscettibilità al trattamento sia risultata più marcata.

## Risultati

Durante la sperimentazione non si sono evidenziate reazioni avverse e non è mai stato necessario interrompere la terapia per peggioramento dei sintomi.

Gruppo A. In questo gruppo si è ottenuta una percentuale di miglioramento del tTMC del 20,83% dei pazienti, con valori medi di  $11,61 \pm 2,49$  minuti alla visita basale,  $11,43 \pm 2,86$  minuti alla seconda visita e  $10,94 \pm 3,26$  alla terza visita (Tab. 1). Tale miglioramento, però, non è risultato statisticamente significativo nei singoli confronti al test *t* di Student (Tab. 2) né all'insieme della ANOVA (Tab. 3). Le resistenze respiratorie valutate con la RAA (Tab. 1) hanno dimostrato una riduzione relativamente più marcata rispetto al precedente parametro (22,41%) raggiungendo, al *t* test, una significatività statistica, soprattutto alla terza visita (Tab. 2). Il dato è confermato dalla ANOVA.

Gruppo B. In questo gruppo si è dimostrata una efficacia clinica maggiore. Infatti, il tTMC nell'ultima visita è migliorato con una percentuale del 92,08% dei pazienti rispetto alla visita basale, passando da  $23,9 \pm 5,81$  minuti alla visita basale, a  $20,43 \pm 5,9$  minuti alla seconda visita, a  $15,42 \pm 4,57$  minuti all'ultima visita. Queste variazioni, in base al test statistico *t* di Student, sono risultate statisticamente significative, sia al test statistico *t* di Student (Tab. 2) che alla ANOVA (Tab. 3).

Gruppo C. Come già detto, in questo gruppo è stata studiata la distribuzione del presidio medico. Questa è risultata omogenea: a livello della testa e del corpo del turbinato inferiore, della testa del turbinato medio e del meato medio (Fig. 1). In particolare, considerando i valori dell'area totale della testa del turbinato inferiore ( $0,43 \text{ cm}^2$  con deviazione standard di  $0,11 \text{ cm}^2$ ) e l'area di distribuzione di Prima



Fig. 1. Distribuzione del presidio medico Prima Difesa® (colorazione in blu) sulla testa del turbinato medio nella fossa nasale sinistra.

Difesa® a livello della testa del turbinato medio ( $0,13 \text{ cm}^2$  con deviazione standard di  $0,8 \text{ cm}^2$ ), possiamo quantificare la percentuale media di distribuzione in 27,9% con deviazione standard di 5,7%.

## Discussione

I risultati ottenuti hanno dimostrato che l'effetto clinico del presidio medico Prima Difesa®, valutato in termini di miglioramento del tTMC e di diminuzione delle resistenze nasali, è particolarmente evidente nei soggetti che, per pa-

Tabella 1. Valori medi e deviazione standard dei parametri funzionali alle varie visite di controllo del protocollo di studio nel Gruppo A e nel Gruppo B di pazienti trattati presidio medico Prima Difesa®

Protocollo	tTMC (v.n. = $12 \pm 3$ min)	RAA Resistenze Inspiratorie Totali	Resistenze Espiratorie Totali
<b>Gruppo A</b>			
Visita 1	$11,61 \pm 2,49$	$0,25 \pm 0,12$	$0,24 \pm 0,1$
Visita 2	$11,43 \pm 2,86$	$0,23 \pm 0,08$	$0,22 \pm 0,06$
Visita 3	$10,94 \pm 3,26$	$0,19 \pm 0,06$	$0,2 \pm 0,07$
<b>Gruppo B</b>			
Visita 1	$23,9 \pm 5,81$	$0,38 \pm 0,19$	$0,38 \pm 0,18$
Visita 2	$20,43 \pm 5,9$	$0,3 \pm 0,14$	$0,33 \pm 0,23$
Visita 3	$15,42 \pm 4,57$	$0,25 \pm 0,09$	$0,24 \pm 0,11$

Tabella 2. Comparazione statistica, mediante test *t* di Student per dati appaiati, tra i dati dei parametri funzionali alle varie visite (V) di controllo del protocollo di studio nel Gruppo A e nel Gruppo B di pazienti trattati presidio medico Prima Difesa®

Parametri	Contrasti statistici	Gruppo A (valori di p)	Gruppo B (valori di p)
tTMC	V1 vs V2	=0,64	<0,001
	V1 vs V3	=0,11	<0,001
	V2 vs V3	=0,18	<0,001
Res. Insp. Tot.	V1 vs V2	=0,28	=0,003
	V1 vs V3	=0,01	=0,001
	V2 vs V3	=0,02	=0,005
Res. Esp. Tot.	V1 vs V2	=0,19	=0,005
	V1 vs V3	=0,02	=0,003
	V2 vs V3	=0,06	=0,007

Tabella 3. Comparazione statistica, mediante ANOVA tra i dati dei parametri funzionali alle varie visite (V) di controllo del protocollo di studio nel Gruppo A e nel Gruppo B di pazienti trattati presidio medico Prima Difesa®

Parametri	Gruppo A	Gruppo B
tTMC	F = 0,555 p = 0,570	F = 24,31 p < 0,001
Res. Insp. Tot	F = 3,159 p = 0,045	F = 8,21 p < 0,001
Res. Esp. Tot	F = 3,48 p = 0,030	F = 7,51 p < 0,001

F = indice di Fisher per il rapporto tra le varianze. I valori di F sono quelli trovati (Valori Relativi). La probabilità (p) della loro significatività va rilevata confrontando i VR di F con i valori i Valori Critici di f sulla Tavola della Distribuzione F di Fisher, per i relativi gradi di libertà.

tologie rino-sinusali, presentino un iniziale alterazione di questi valori. Il miglioramento del tTMC è verosimilmente da attribuire alla composizione del prodotto e alla sua azione eutrofica sulla mucosa nasale; la diminuzione delle resistenze, inizialmente soggettiva e causata dai componenti balsamici disciolti nel prodotto, è successivamente legata ai fenomeni igroscopici (richiamo di liquidi dai tessuti mucoso e sottomucoso) con effetto decongestionante.

Il raffreddore comune è una lieve patologia delle vie aeree superiori che, nonostante la propria capacità di autolimitarsi, può portare a gravi complicanze e continua a rappresentare un enorme peso sulla società in termini di sofferenza umana e di spesa sanitaria. Il dispositivo medico in studio, grazie alla sua azione preventiva, potrebbe rappresentare un importante ausilio per il medico di base e per lo specialista otorinolaringoiatra al fine di intervenire nelle fasi prodromiche dell'infezione virale direttamente a livello della mucosa nasale. Infatti, i risultati qui ottenuti sull'efficacia clinica di Prima Difesa® hanno dimostrato che grazie alla sua composizione (microgel arricchito di idrossipropilmetilcellulosa), non solo migliora le caratteristiche reologiche dello strato sol-gel che riveste la mucosa nasale favorendo la funzionalità ciliare, ma è anche in grado di incapsulare il virus e di separarlo dalle cellule epiteliali della mucosa. La particella virale sarà ostacolata nell'espletare il proprio effetto citopatico diretto e favorita nella sua eliminazione mediante i meccanismi della deglutizione, dello starnuto o del colpo di tosse.

Il prodotto, nella sua distribuzione a livello della cavità nasale, è in grado di raggiungere le aree che possono essere definite "chiave" nella patologia rinosinusale (turbinato medio e complesso ostio-meatale). Inoltre, la percentuale di diffusione che è del 30% circa della superficie della testa del turbinato medio, spiega la sua efficacia clinica.

In conclusione, il dispositivo medico Prima Difesa® è in grado di intervenire nel corretto mantenimento e funzio-

namiento di questo meccanismo di difesa aspecifico locale. Tale dispositivo ha una composizione in microgel arricchito di idrossipropilmetilcellulosa che riesce ad incapsulare le particelle virali; arginando, in tal modo, il contatto tra mucosa nasale e particella virale, il fenomeno della eliminazione del patogeno inizia già dagli strati più superficiali del secreto nasale.

Il meccanismo d'azione di un tale dispositivo medico si dovrà realizzare a livello delle aree più importanti per la fisiologia naso-sinusale che sono: la valvola nasale, la testa del turbinato medio, ma soprattutto il complesso ostio-meatale, senza diffondere nel rinofaringe o peggio, a livello dell'albero tracheo-bronchiale.

#### Bibliografia

1. Monto AS, Ullman BM: Acute respiratory illness in an American community: the Tecumseh study. *JAMA* 1974; 227:164-9
2. Wald ER, Guerra N, Byers C: Upper respiratory tract infections in young children: duration and frequency of complications. *Pediatrics* 1991; 87:129-133
3. Passali GC, Passali FM. Patogenesi. In: Passali D: *Le Rinosinusiti. Disease Management*. Pacini Editore, Pisa, 2003
4. Passali D, Bellussi L, Becchini G, et al.: Il trasporto mucociliare nasale. Considerazioni critiche sulle tecniche di rilevamento dei tempi alla luce di 20 anni di esperienza. *Riv Ital ORL Aud Fon* 1996; 16(4):191-211
5. Passali D, Bellussi L, Bianchini-Ciampoli M, et al.: Our experience in nasal mucociliary transport time determination. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1984; 97:319-23
6. Bellussi L, Ferrara Gorga A, Mezzedimi C, et al.: A new method for endoscopic evaluation in rhinology: videocapture. *Rhinology* 2000;38(1):13-6