SANTOBONO PAUSILIPON
AZIENDA OSPEDALIERA PEDIATRICA

SANTOBONO PAUSILIPON
UOC di ORL
Direttore: Dott. Nicola Mansi

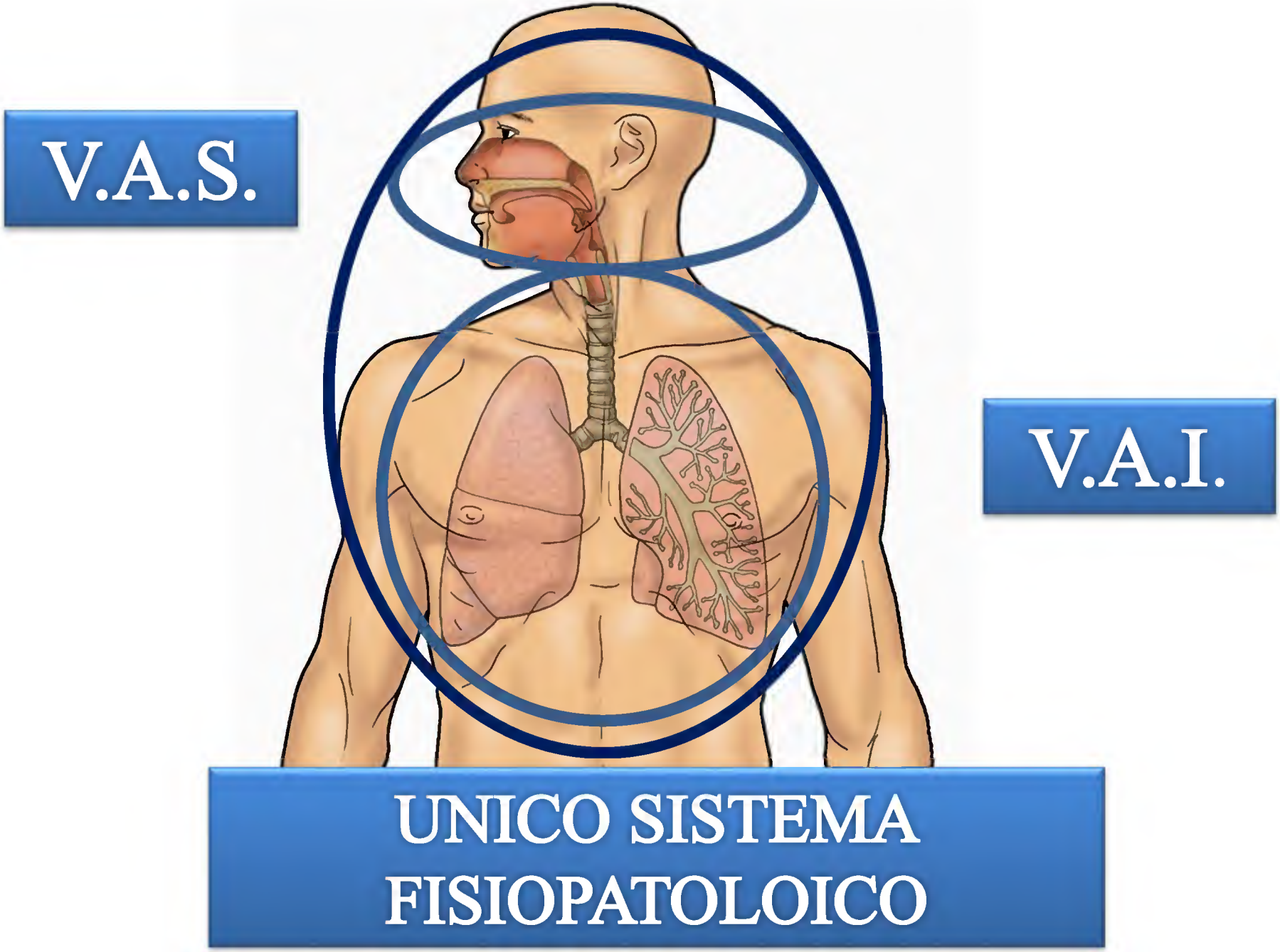
la terapia topica nasale

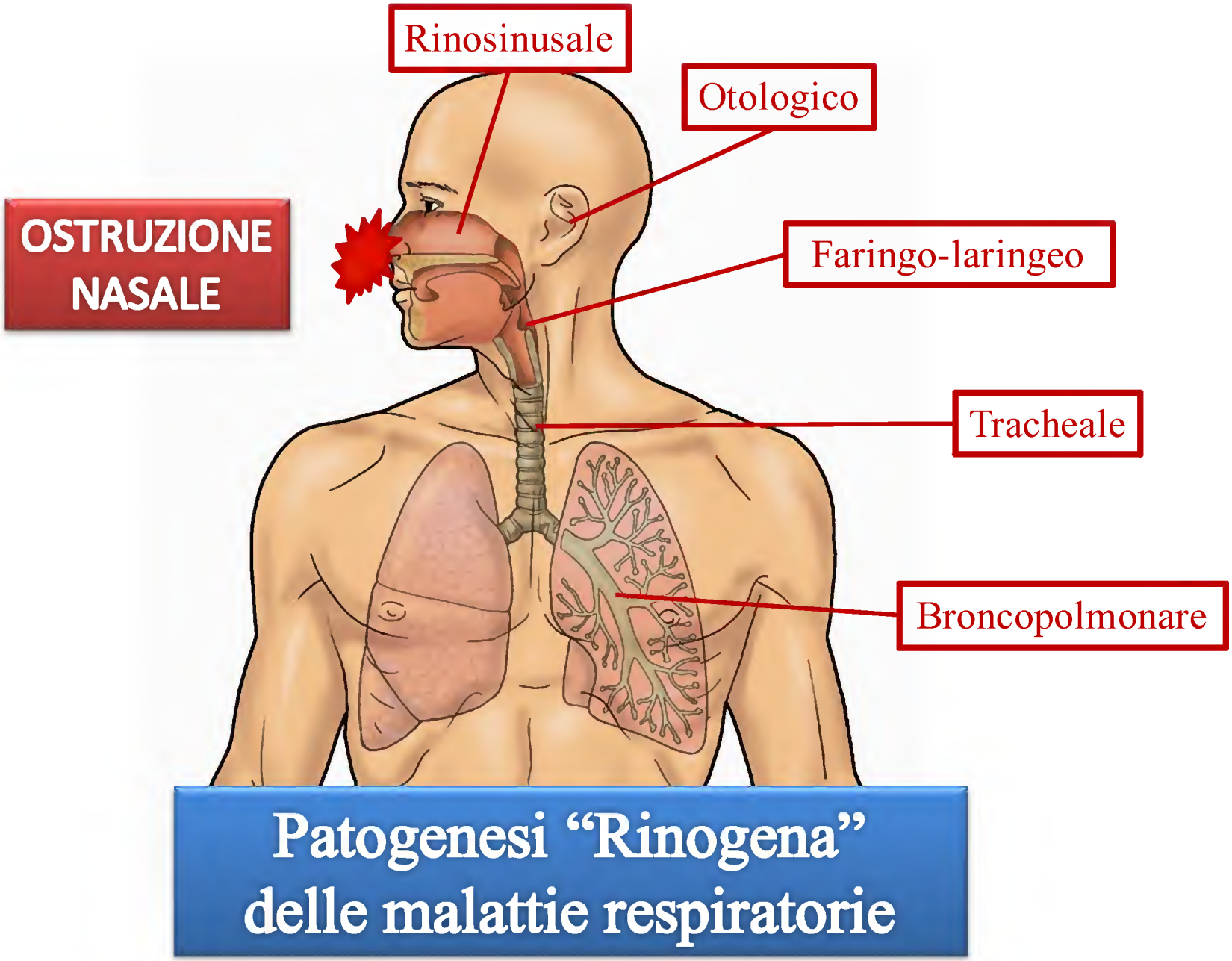
Luigi Malafronte

U.O.C. di Otorinolaringoiatria

A.O.R.N. "Santobono-Pausilipon" Napoli

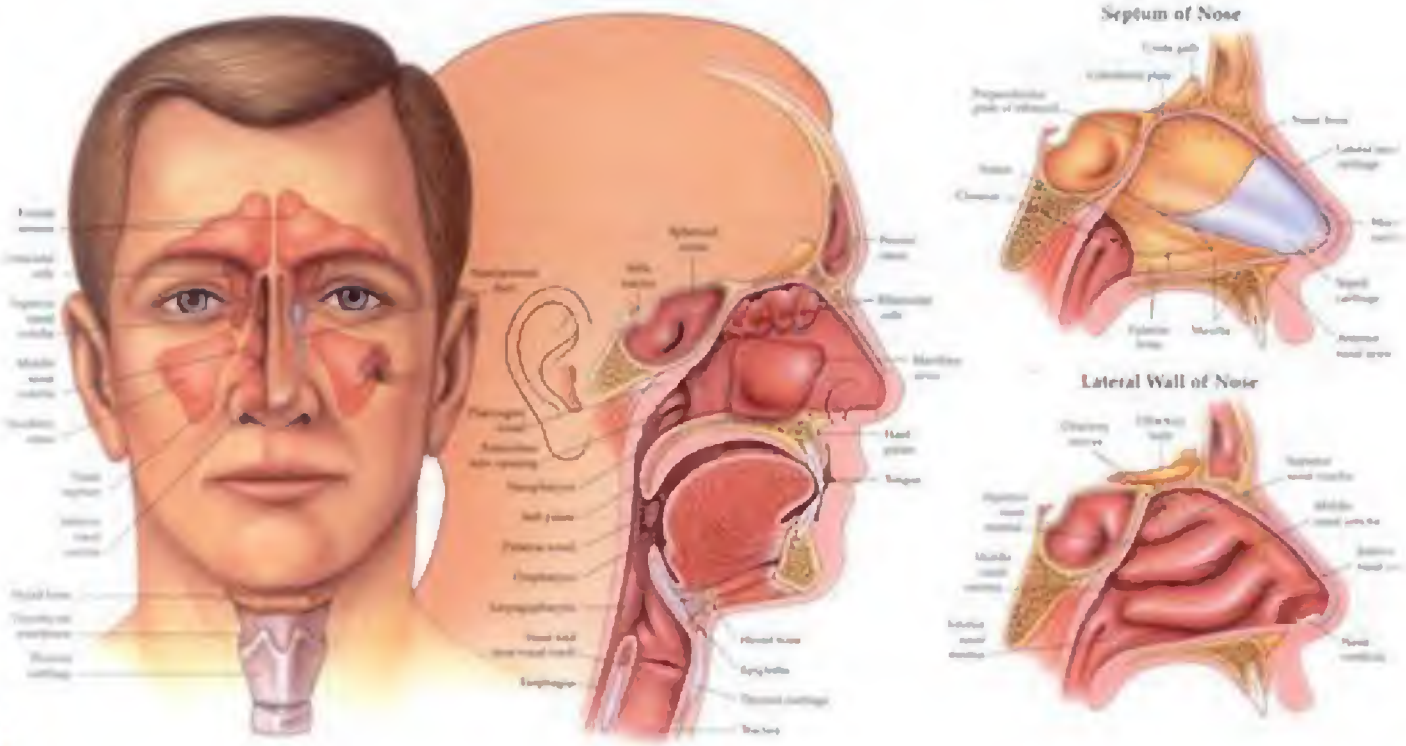
Direttore: Dr. N. Mansi


V.A.S.
V.A.I.
UNICO SISTEMA
FISIOPATOLOICO

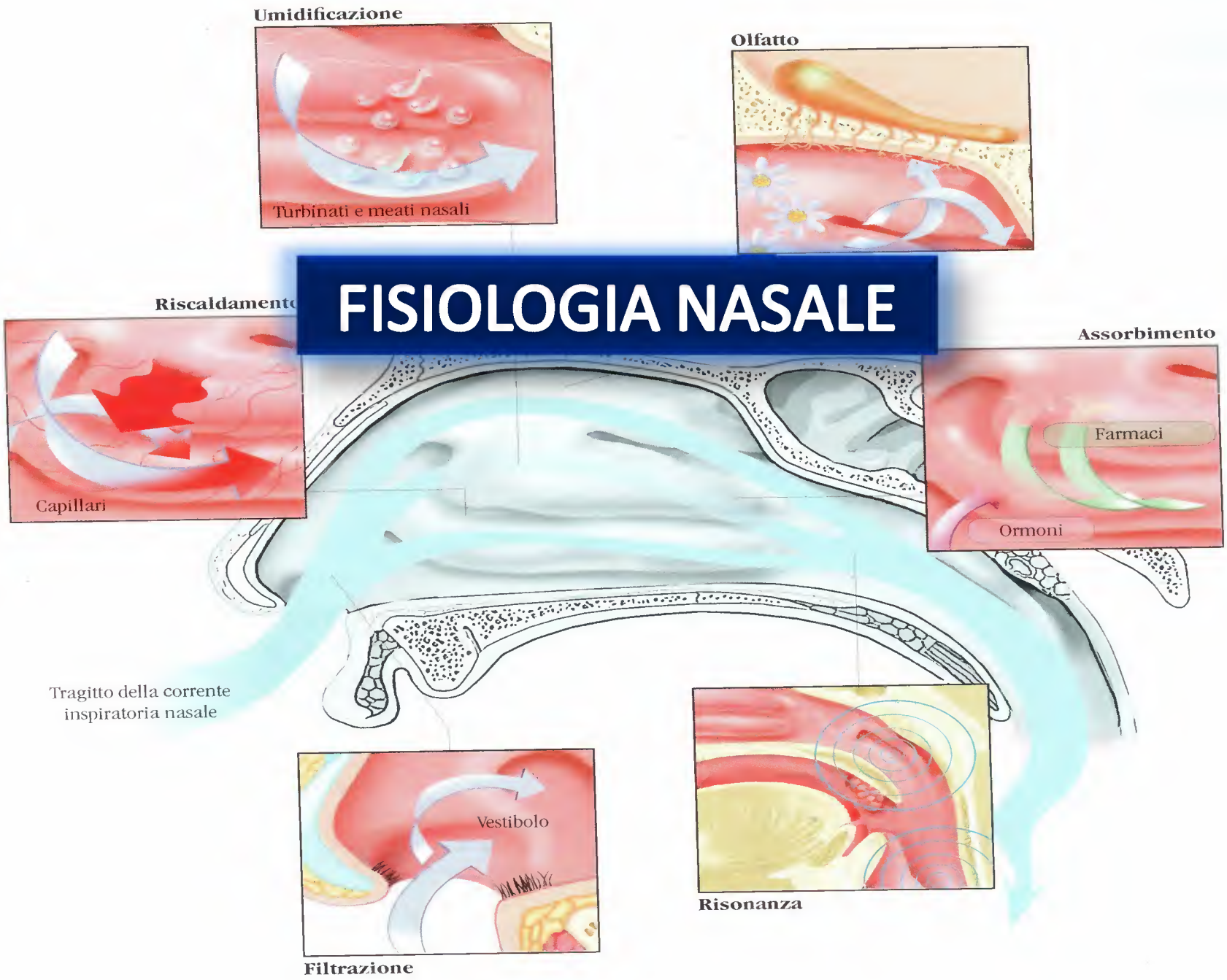

Rinosinusale
Otologico
OSTRUZIONE NASALE
Faringo-laringeo
Tracheale
Broncopolmonare
Patogenesi "Rinogena" delle malattie respiratorie

ANATOMIA E FISIOLOGIA

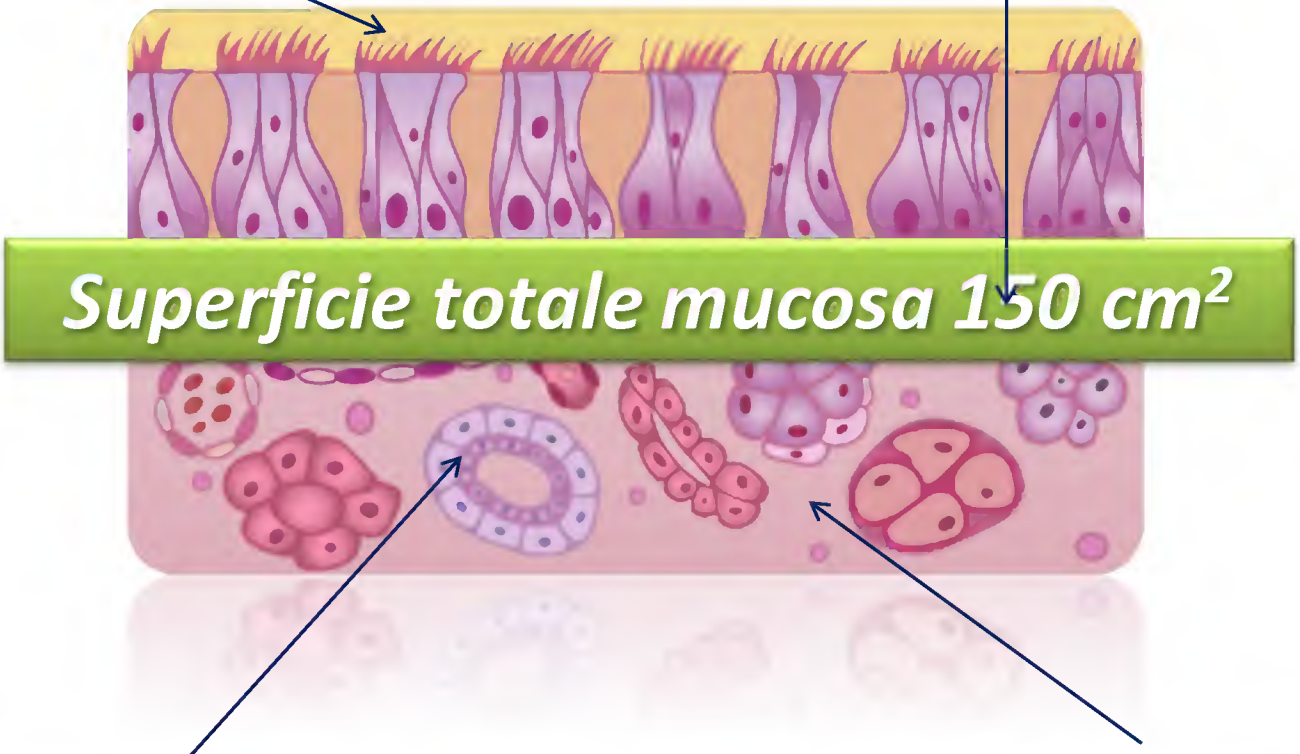
ANATOMIA NASALE



FISIOLOGIA NASALE



Mucosa Nasale Respiratoria: superficie assorbente



Estesa rete vascolare sottomucosa

Ampia superficie epitelio respiratorio

Alta densità ghiandole secretorie

Ricca innervazione

SANTOBONO PAUSILIPON
AZIENDA OSPEDALIERA PEDIATRICA

SANTOBONO PAUSILIPON
UOC di ORL
Direttore: Dott. Nicola Mansi

TERAPIA INTRANASALE DELLE VAS

Luigi Malafronte

U.O.C. di Otorinolaringoiatria

A.O.R.N. "Santobono-Pausilipon" Napoli

Direttore: Dr. N. Mansi

VIA INTRANASALE

VANTAGGI	
Via non invasiva	**Limitazioni legate alle caratteristiche chimico fisiche delle molecole e/o dei farmaci e delle formulazioni usate per la somministrazione**
Maggior velocità di assorbimento ---- mucosa nasale molto vascolarizzata	Ridotto volume erogato (100-150 µl)
Efficacia a dosi minori di farmaci	**Variabilità inter- ed intra-individuale legata a secrezione muco ed attività ciliare che influenzano assorbimento del farmaco**
Minori effetti collaterali	
No passaggio metabolico epatico	

Valida alternativa a farmaci non stabili:
- a livello gastrico
- insufficiente assorbimento intestinale
- eliminazione massimale al 1° passaggio epatico

Tabella I. Confronto tra somministrazione nasale di farmaci e altre vie somministrazione (da Dhakar, 2011 [6], mod.).

Caratteristiche principali Vie somministrazione	Nasale	Orale	Endovena
Rapido assorbimento	Si	No	Si
Alti livelli plasmatici	Si	No	Si
Automedicazione	Si	Si	No
Tollerabilità	Alta	Alta	Bassa
Primo passaggio epatico	No	Si	No
Superamento barriera ematoencefalica	Si	No	No
Degradazione di farmaci peptidici	Bassa	Alta	No
Compliance	Alta	Bassa	Alta
Impiego di risorse accessorie	Bassa	Bassa	Alta

La terapia intranasale possiede tutti i requisiti per conseguire buoni risultati terapeutici per il trattamento terapeutico topico delle V. A. S.

- elevata concentrazione del farmaco
- piccolissime dosi terapeutiche
- ridotta concentrazione sistemica
- rapidità d'azione
- riduzione degli effetti collaterali

La terapia intranasale possiede tutti i requisiti per conseguire buoni risultati terapeutici per il trattamento terapeutico topico delle V. A. S.

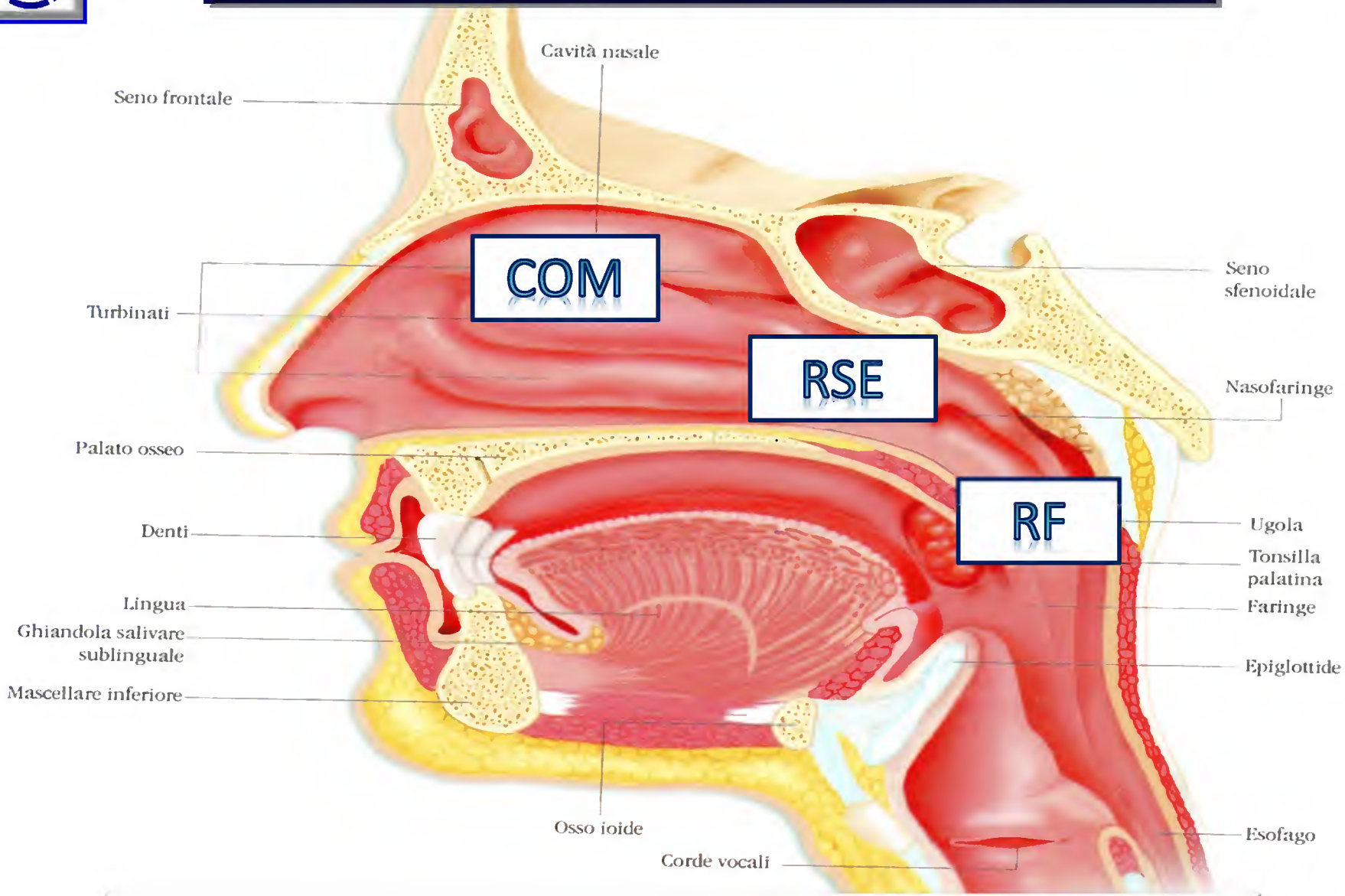
Studi di conferma

Lo studio immunoistochimico delle flogosi delle V.A.S. ha dimostrato che esse sono fenomeni essenzialmente superficiali.

(Ivarsson M, Acta Otolaryngol. Scockh.-1997)

Courtesy dr.A.Varricchio

La fisiologia delle “ Vie Aeree”

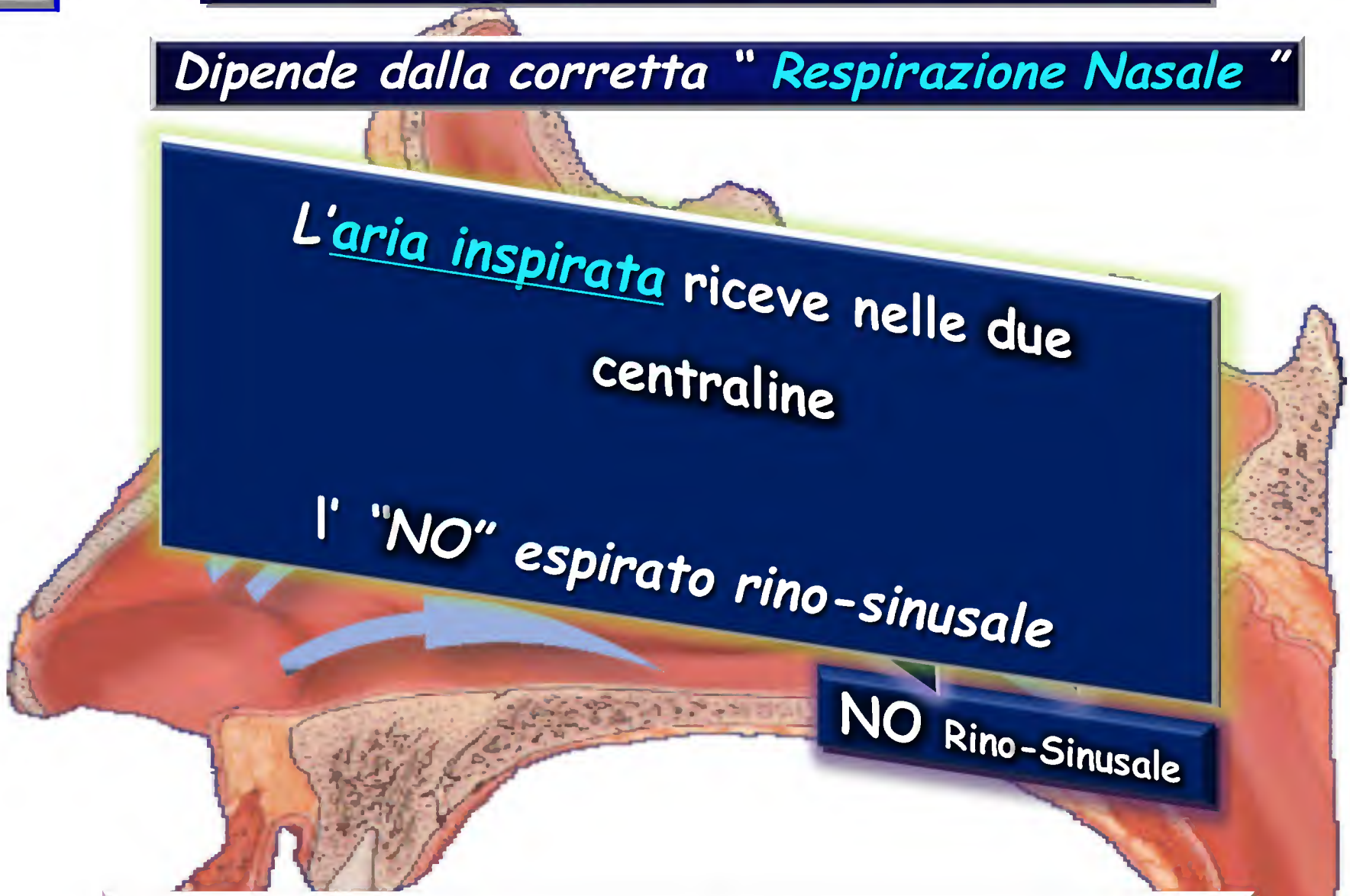


The nose and paranasal sinuses. Varricchio A., Ciprandi G. et al. IJIP:vol.23,n°1,1-3,2010.

Courtesy dr.A.Varricchio

La fisiologia delle " Vie Aeree"

Dipende dalla corretta " Respirazione Nasale "



L'aria inspirata riceve nelle due centraline

l' "NO" espirato rino-sinusale

NO Rino-Sinusale

The nose and paranasal sinuses. Varricchio A., Ciprandi G. et al. IJIP:vol.23,n°1,1-3,2010.

Courtesy dr.A.Varricchio

"NO" Rino-Sinusale

Migliora la clearance muco-ciliare

Agisce da broncodilatatore

Determina un'azione antisettica

La **Respirazione** deve essere **Nasale**

The nose and paranasal sinuses. Varricchio A., Ciprandi G. et al. IJIP:vol.23,n°1,1-3,2010.

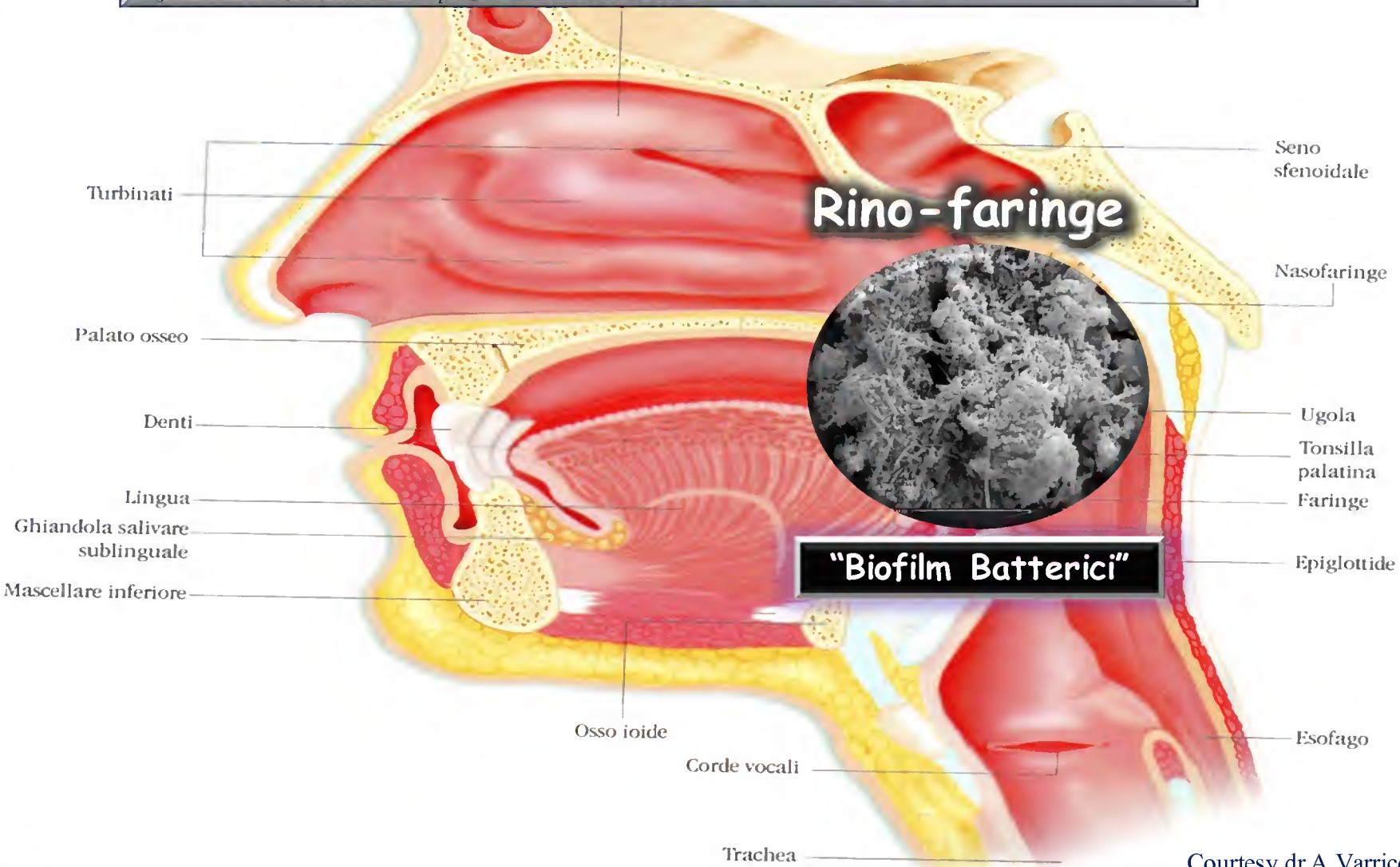
Courtesy dr.A.Varricchio

ORIGINAL ARTICLE

Biofilm Surface Area in the Pediatric Nasopharynx

Chronic Rhinosinusitis vs Obstructive Sleep Apnea

James Coticchia, MD; Giancarlo Zuliani, MD; Crystal Coleman, BS; Michael Carron, MD; Jose Gurrola II, BS; Michael Haupert, DO; Richard Berk, PhD



Courtesy dr.A.Varricchio

BIOFILM
Modalità strategica di sopravvivenza batterica

Adesione colonie

Organizzazione biofilm

Rilascio intermittente

Aumentata Resistenza

1a causa di infezioni batterica ricorrenti delle V.A.S.

Biofilms and Chronic Infections

Randall D. Wolcott, MDGarth D. Ehrlich, PhD

***JAMA*.299 (22): 2682-2684, 2008.**

Courtesy dr.A.Varricchio

ELSEVIER SAUNDERS

Infect Dis Clin N Am 21 (2007) 265–282

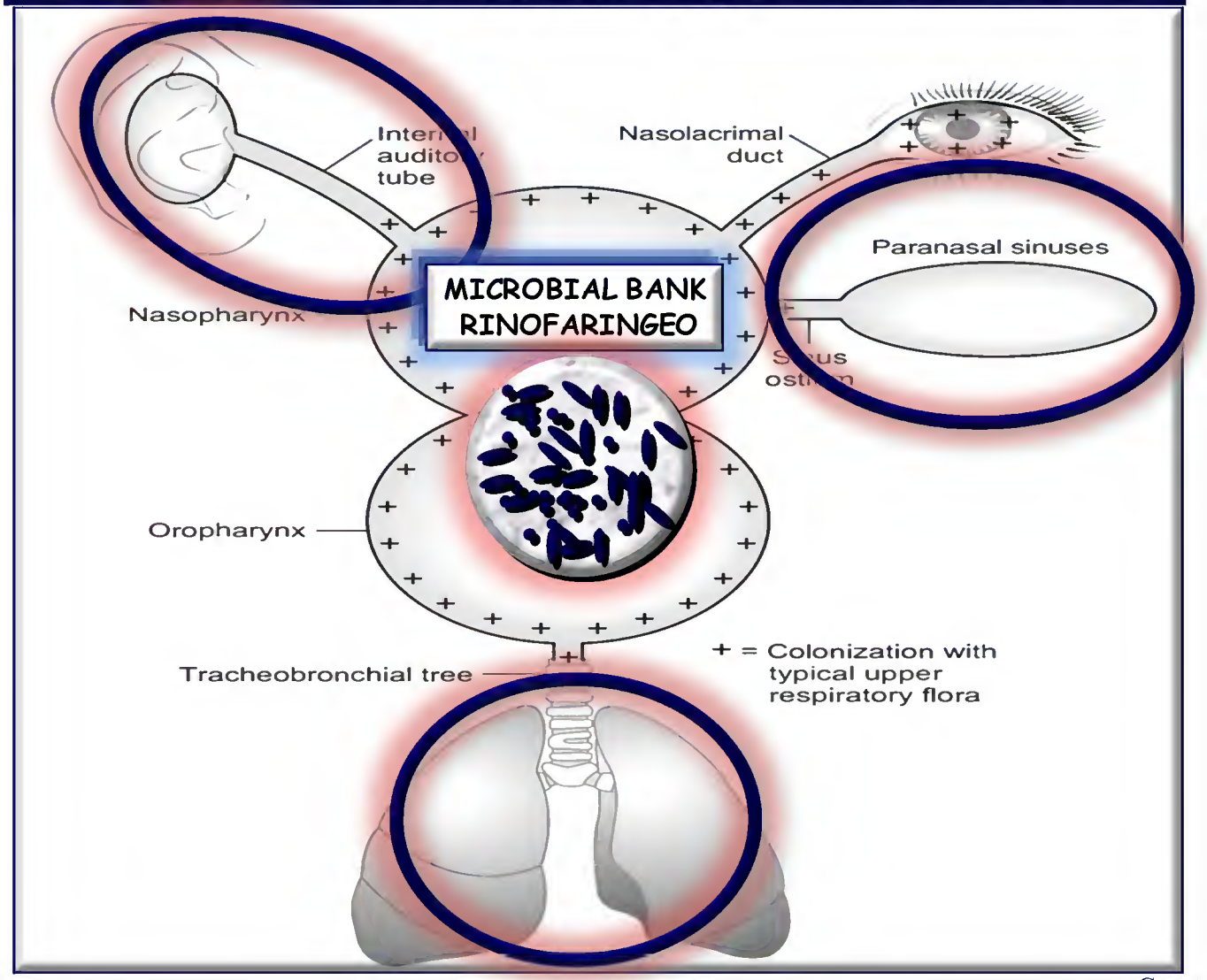
INFECTIOUS DISEASE CLINICS OF NORTH AMERICA

Indigenous Microflora and Innate Immunity of the Head and Neck

Mark W. Hull, MD, FRCPC[a],
Anthony W. Chow, MD, FRCPC, FACP[b,*]

[a]Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

[b]Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of British Columbia, Vancouver Hospital Health Sciences Centre, 2733 Heather Street, Vancouver, BC, Canada V5Z 3J5

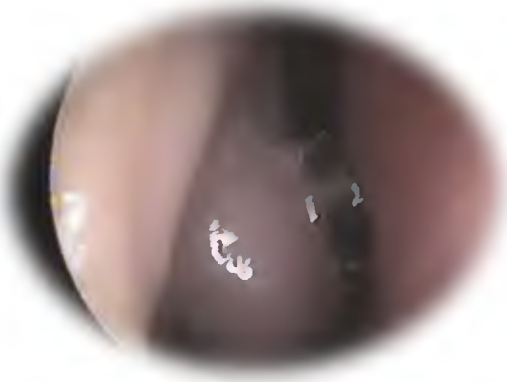


Courtesy dr.A.Varricchio

TERAPIA INTRANASALE DELLE VAS

INDICAZIONI

Le indicazioni terapeutiche della **TERAPIA INTRANASALE**



Riniti

Rino-sinusiti

Rino-adenoiditi

- **flogosi acute**
- **flogosi croniche riacutizzate**
- **flogosi ricorrenti**

interessanti il distretto rinosinuso-faringeo

Si integra ottimamente con le terapie sistemiche

TERAPIA INTRANASALE DELLE VAS

DISPOSITIVI E TECNICHE

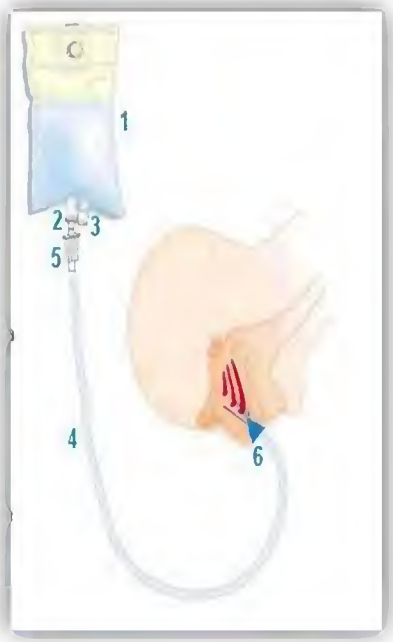
LAVAGGIO NASALE

SPRAY A GETTO CONTINUO

- *Lavaggi nasali ad alta pressione ed a basso volume*
- *consentono il lavaggio dinamico*
- *efficaci per allontanare le secrezioni fino a farle disperdere dalla narice opposta liberando completamente le vie aeree*

ALTRI DISPOSITIVI

- *Lavaggi nasali ad alto volume*
  - *e bassa pressione*
- *consente il lavaggio dinamico*
- collaborazione nell'utilizzo



IL LAVAGGIO NASALE: COME, QUANDO E PERCHÉ NELLA PRATICA FISIOTERAPICA

Tipo di evento	Congresso nazionale/internazionale
Data inizio	**2/12/2006**
Data fine	**2/12/2006**
Area geografica	Italia
Stato / Regione	Lombardia
Città	**Milano** (MI)
Sede	Fondazione IRCCS Ospedale Policlinico Mangiagalli e Regina Elena AULA DEVOTO VIA DELLA COMMENDA 10
Promosso da	ARIR ASSOCIAZIONE RIABILITATORI DELL'INSUFFICIENZA RESPIRATORIA
Segreteria scientif	
Segreteria organizzativa	**ARIR** , Italia , tel 02 5461286 , fax 02 700557594 , e-mail segreteria@arirassociazione.org
Temi	Le problematiche respiratorie delle alte vie aeree rivestono un importante problema nei pazienti con patologie respiratorie. In questa giornata verranno affrontate le principali problematiche sia dal punto di vista terapeutico che fisioterapico. La diagnosi precoce di patologie quali: rinosinusite, rinite allergica, rinite infettiva, è di estrema importanza ai fini di prevenire forme croniche, oggi in costante aumento. L'instaurarsi di uno schema respiratorio di tipo orale anziché nasale comporta varie conseguenze a vari livelli. Il naso è la prima struttura che l'aria incontra nell'atto inspiratorio e grazie alla sua particolare conformazione l'aria subisce vari processi di importanza fisico-chimico-biologico che la rendono adeguata a raggiungere le vie aere inferiori. E' quindi importante sottolineare l'importanza di affrontare il problema anche dal punto di vista igienico e preventivo, cosa che viene, quasi sempre ignorata. E' opinione comune, peraltro, che una corretta igiene, ventilazione e irrorazione del naso siano strumenti collaterali idonei alla terapia di un gran numero di patologie respiratorie. Il corso, dopo una accurata illustrazione del'anatomia e fisiologia del naso e dei seni paranasali, si propone di: illustrare un percorso diagnostico e terapeutico per la diagnosi e la terapia delle rinosinusiti, sottolineare il ruolo determinante della terapia di supporto (medica, chirurgica e riabilitativa) nella gestione delle patologie

Le problematiche respiratorie delle alte vie aeree rivestono un importante problema nei pazienti con patologie respiratorie. In questa giornata verranno affrontate le principali problematiche sia dal punto di vista terapeutico che fisioterapico. La diagnosi precoce di patologie quali: rinosinusite, rinite allergica, rinite infettiva, è di estrema importanza ai fini di prevenire forme croniche, oggi in costante aumento. L'instaurarsi di uno schema respiratorio di tipo orale anziché nasale comporta varie conseguenze a vari livelli. Il naso è la prima struttura che l'aria incontra nell'atto inspiratorio e grazie alla sua particolare conformazione l'aria subisce vari processi di importanza fisico-chimico-biologico che la rendono adeguata a raggiungere le vie aere inferiori. E' quindi importante sottolineare l'importanza di affrontare il problema anche dal punto di vista igienico e preventivo, cosa che viene, quasi sempre ignorata. E' opinione comune, peraltro, che una corretta igiene, ventilazione e irrorazione del naso siano strumenti collaterali idonei alla terapia di un gran numero di patologie respiratorie. Il corso, dopo una accurata illustrazione del'anatomia e fisiologia del naso e dei seni paranasali, si propone di: illustrare un percorso diagnostico e terapeutico per la diagnosi e la terapia delle rinosinusiti, sottolineare il ruolo determinante della terapia di supporto (medica, chirurgica e riabilitativa) nella gestione delle patologie

Raccomandazione 40

La rimozione delle secrezioni nasali mediante lavaggio nasale è consigliabile come trattamento complementare

[VI/B]

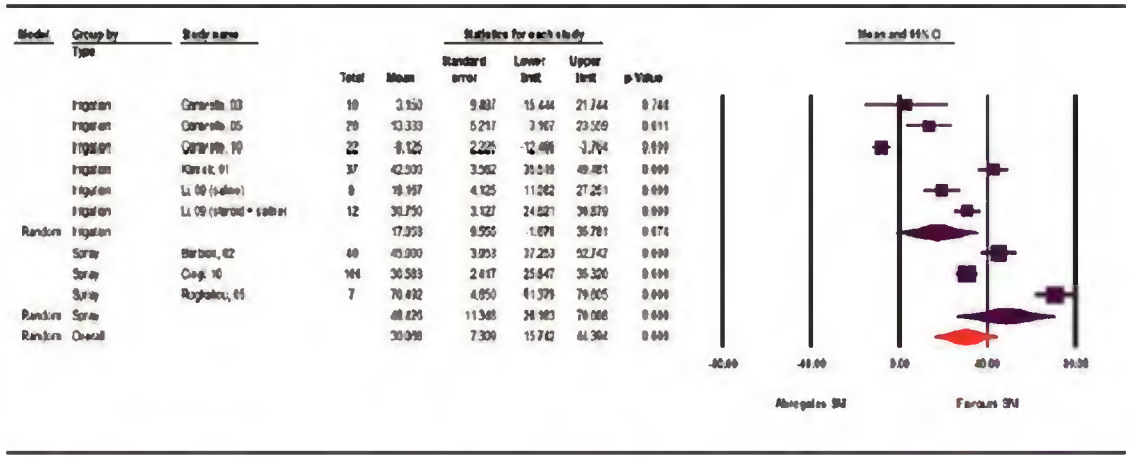
Linee Guida Italiane sulla diagnosi e prevenzione dell'otite media acuta , 2010

LAVAGGIO NASALE

Nasal irrigation as an adjunctive treatment in allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis

Kristina E. Hermelingmeier, M.D.,[2] Rainer K. Weber, Ph.D.,[1] Martin Hellmich, Ph.D.,[2] Christine P. Heubach, M.D.,[2] and Ralph Mösges, Ph.D.[2]

Am J Rhinol Allergy 2012

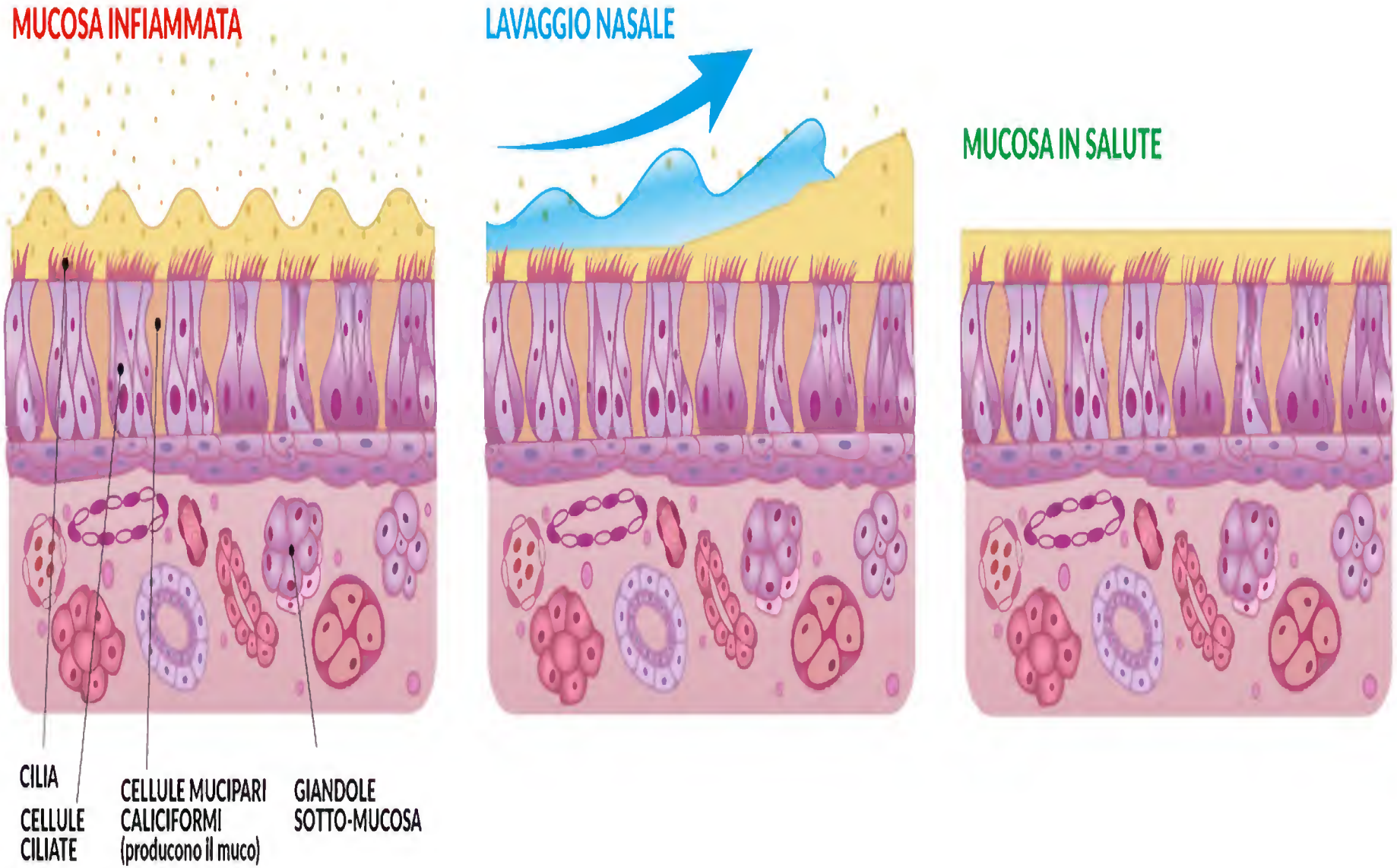


3.4.4.3. Nasal or antral irrigation

The results between the groups were compared. Most of them offer evidence that nasal washouts or irrigations with isotonic or hypertonic saline are beneficial in terms of alleviation of symptoms. Hypertonic saline is preferred to isotonic saline in the treatment of rhinosinusitis by some authors in the USA, mostly based on a paper indicating that it significantly improves nasal mucociliary clearance measured by saccharine testing in healthy volunteers [329].

European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012

EPOS/EAACI guidelines for acute and chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps based on systematic review


MUCOSA INFIAMMATA
LAVAGGIO NASALE
MUCOSA IN SALUTE
CILIA
CELLULE CILIATE
CELLULE MUCIPARI CALICIFORMI (producono il muco)
GIANDOLE SOTTO-MUCOSA

TERAPIA INTRANASALE DELLE VAS

DEVICE

CORRETTA TERAPIA INTRANASALE

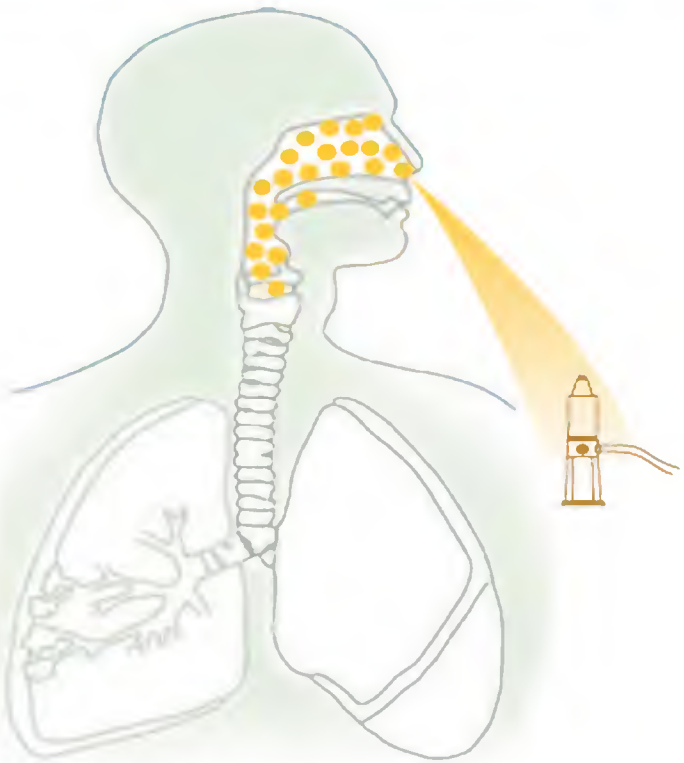
- L'ESITO TERAPEUTICO NON PUÒ PRESCINDERE DALLA TECNICA UTILIZZATA

- IL DEVICE INALATORIO È FONDAMENTALE PER IL DISTRETTO CHE VERRÀ MEDICATO DAL FARMACO NEBULIZZATO

I device inalatori si differenziano tra loro per il diametro *(DAMM: Diametro Aerodinamico Mediano di Massa)* che imprimono alle particelle nebulizzate;

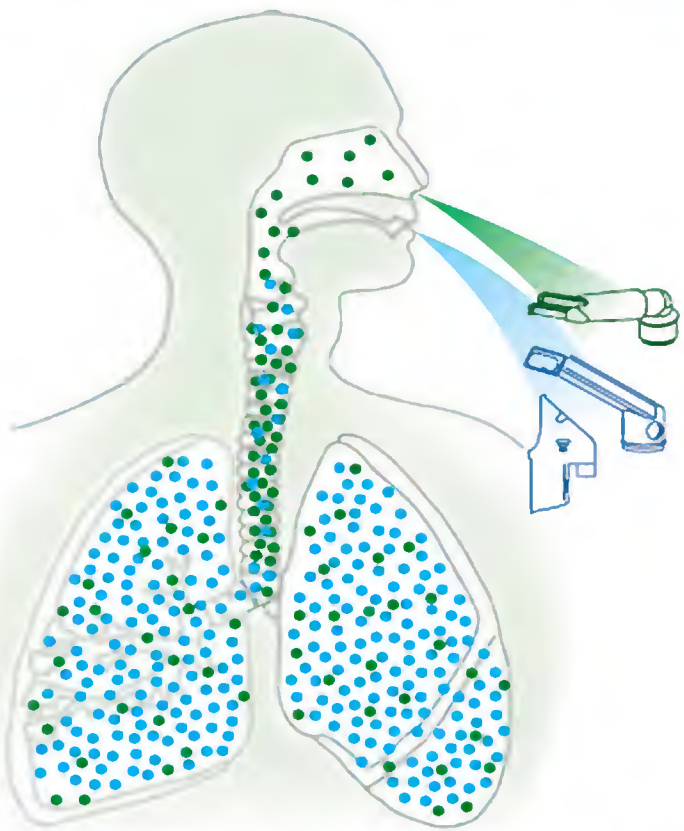
Nel 2000 la **European Respiratory Society** ha istituito la terapia inalatoria distrettuale stabilendo:

Aerosol vie aeree superiori



DAMM superiore ai 10 µm

Aerosol vie aeree medie/inferiori



DAMM inferiore ai 5 µm

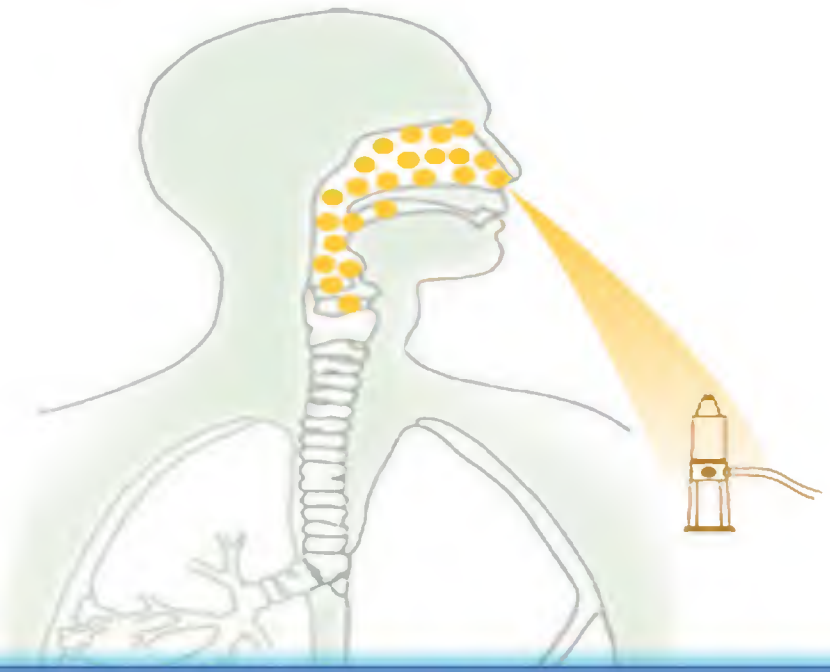
Vie aeree superiori device endonasali con DAMM superiore ai 10 micron

European Respiratory Society (2000)

Utilizzando la doccia nasale, il 95% delle particelle nebulizzate ha diametro > 10 micron con deposizione nelle alte vie respiratorie
dal vestibolo nasale alla regione laringea

vie aeree superiori device endonasali con DAMM superiore ai 10 micron

European Respiratory Society (2000)

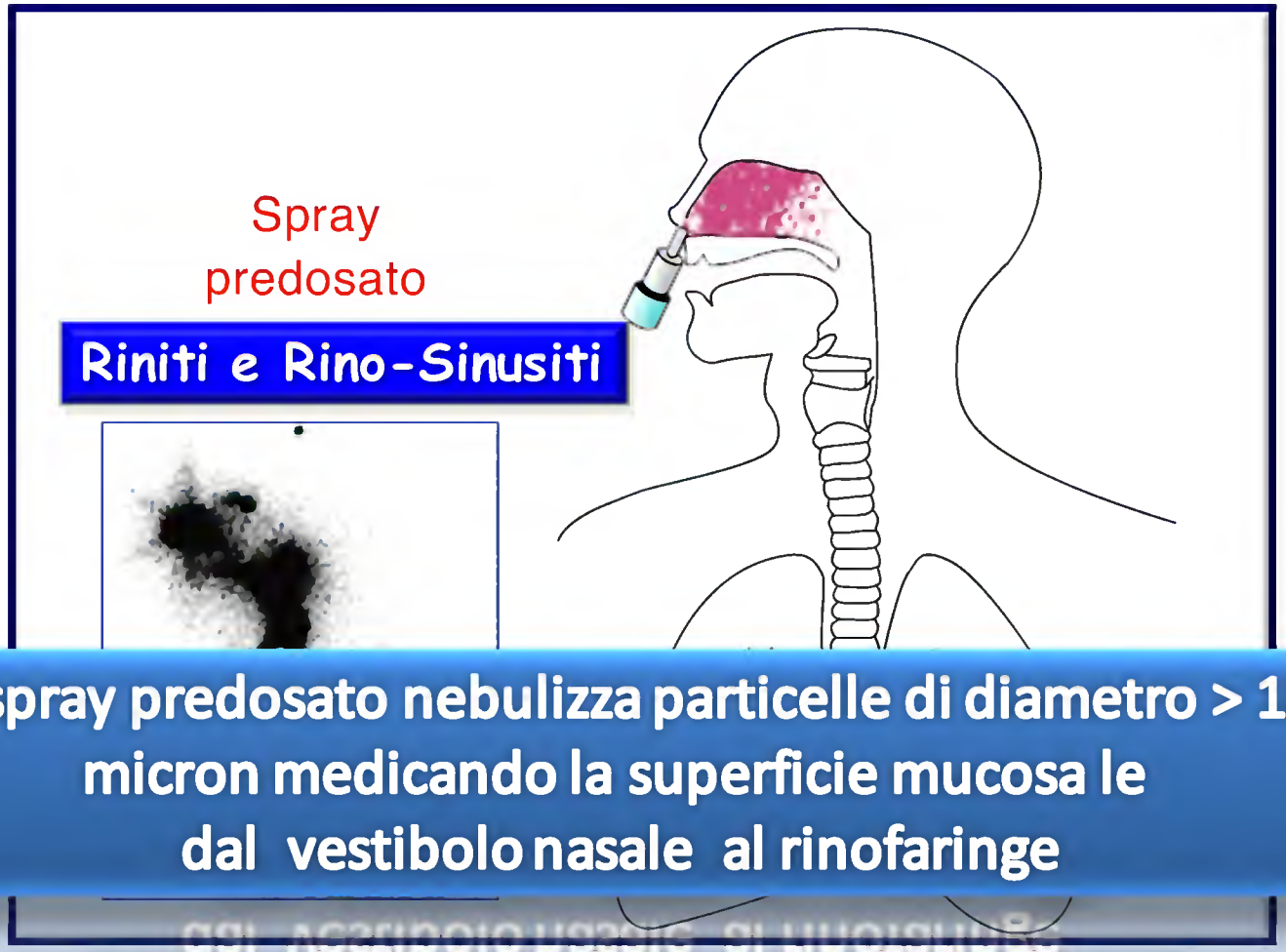


La doccia nasale medica la cavità nasale:

- *Riducendo la flogosi della mucosa rino-sinusale*
- *rimuovendo gli essudati mucosi*
- *agendo sul COM, RSE e Rinofaringe*
- *disgregando i biofilm*

Vie aeree superiori device endonasali con DAMM superiore ai 10 micron

European Respiratory Society (2000)



Lo spray predosato nebulizza particelle di diametro > 10 micron medicando la superficie mucosa le dal vestibolo nasale al rinofaringe

Basic parameters to standardize the delivery of aerosolized drugs
L. Di Berardino, A. Varricchio and L. Teti
Respiratory Drug Delivery IX:315-318, 2004

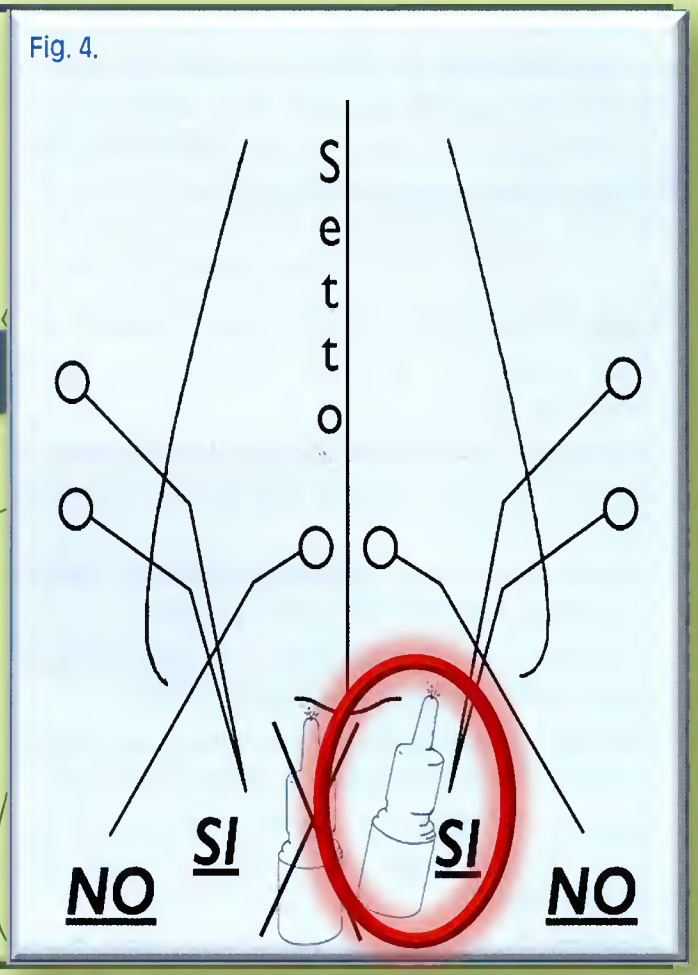
Courtesy dr.A.Varricchio

Vie aeree superiori device endonasali con DAMM superiore ai 10 micron

European Respiratory Society (2000)

Spray predosato

Riniti e Rino-Sinusiti



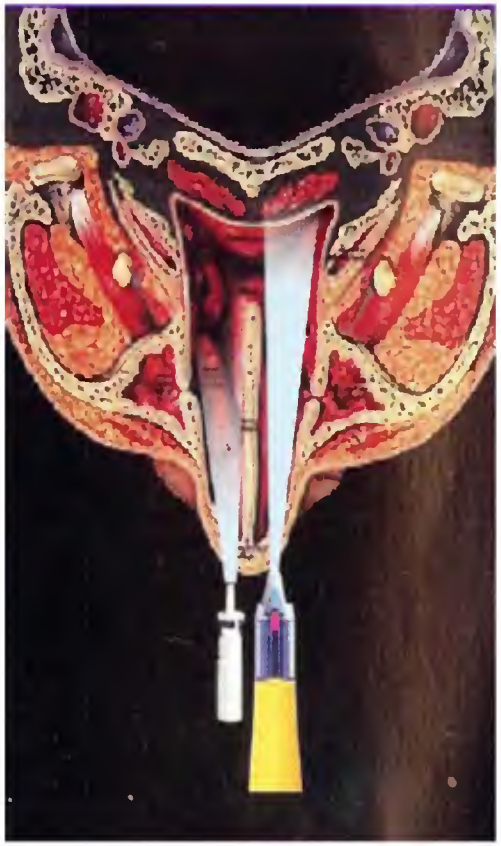
Basic parameters to standardize the delivery of aerosolized drugs
L. Di Berardino, A. Varricchio and L. Teti
Respiratory Drug Delivery IX:315-318, 2004

Courtesy dr.A.Varricchio

Vie aeree superiori device endonasali con DAMM superiore ai 10 micron

European Respiratory Society (2000)

La nebulizzatore con terminale doccia nasale e lo spray predosato rappresentano le più frequenti tecniche di somministrazione dei farmaci per via intranasale



Il motivo risiede nel fenomeno della dispersione, che consente alle particelle nebulizzate di ricoprire grandi superfici di mucosa: ciò permette un'efficace medicazione di tutta la regione anatomica nasale utilizzando concentrazioni molto basse di farmaci e riducendone gli effetti tossici

Courtesy dr.A.Varricchio

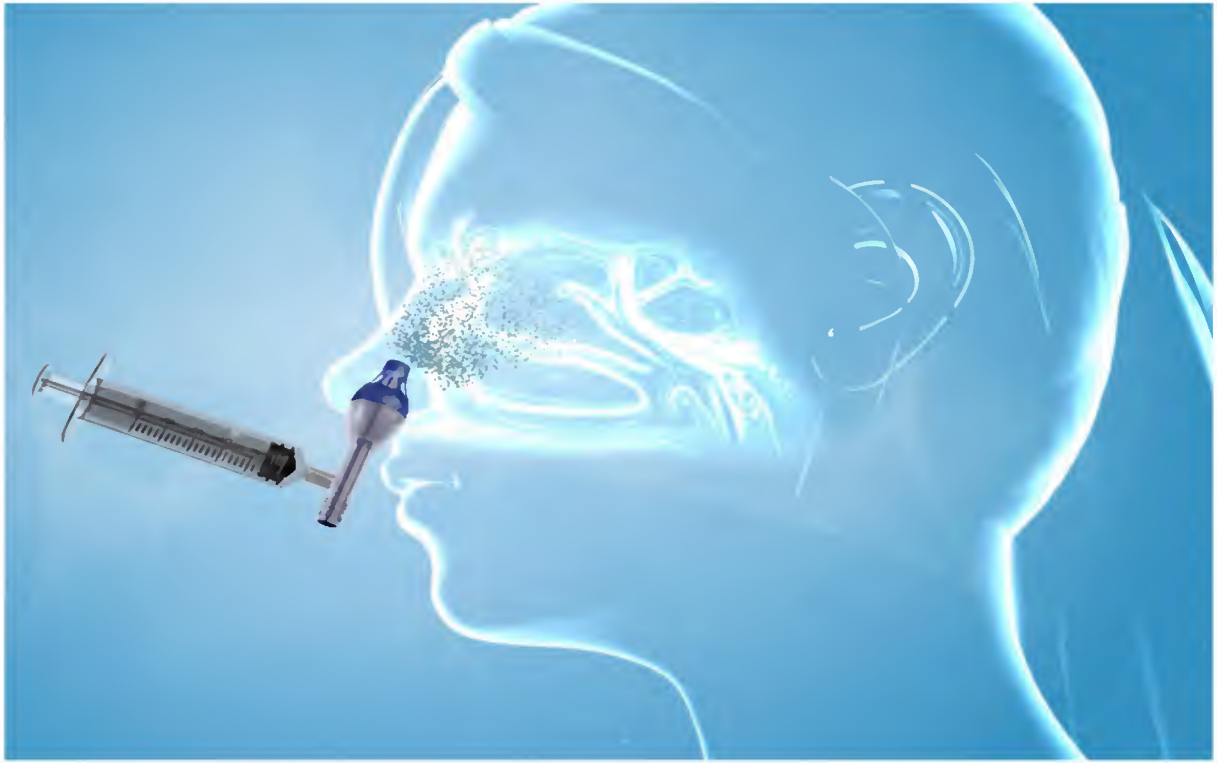
Vie aeree superiori device endonasali con DAMM superiore ai 10 micron

European Respiratory Society (2000)

ATOMIZZATORE SPRAY NASALE

Terapia Inalatoria INNOVATIVA nel trattamento delle patologie delle Viee Aeree Superiori (V.A.S.)

La tensione superficiale e la viscosità contrapposte alle forze aereodinamiche agiscono disgregando il liquido per effetto della forza esterna sulla massa liquida stessa

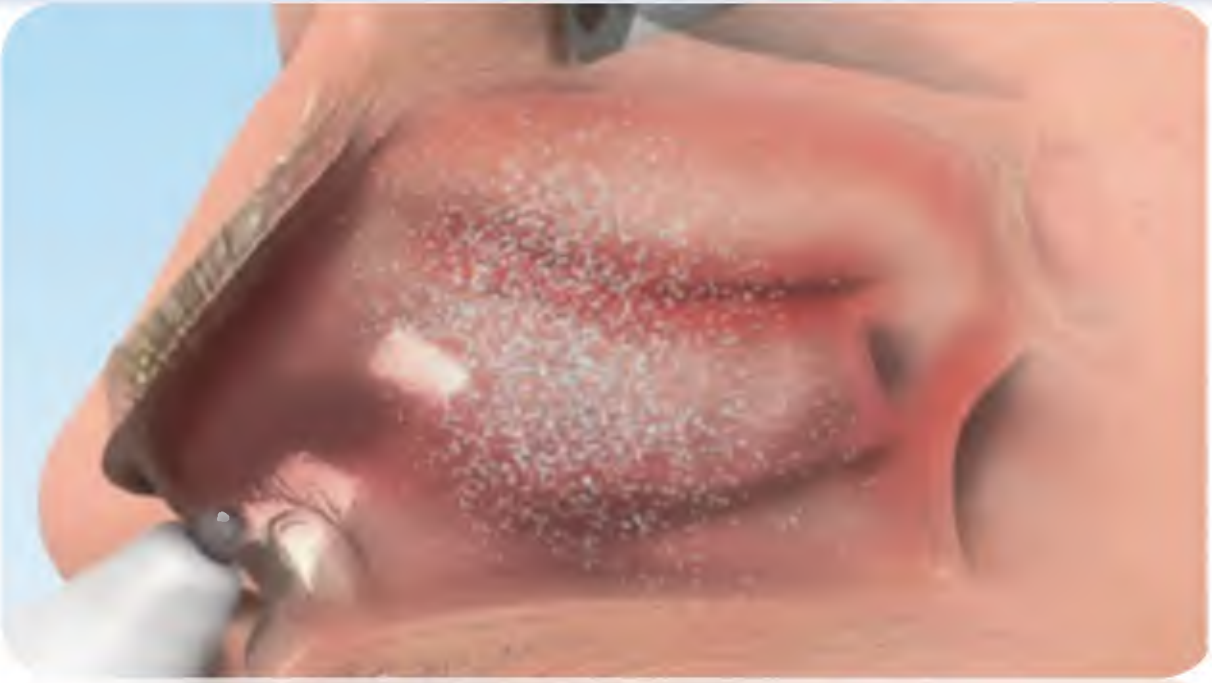


Il dispositivo costituito da siringa collegata ad un atomizzatore spray produce una fine dispersione di particelle delle dimensioni maggiori di 10 µm

ATOMIZZATORE SPRAY NASALE

Esatto volume e dose del farmaco somministrato
Uso in diverse posizioni grazie alla testina regolabile
Tecnica non sterile di preparazione del farmaco
Facile gestione domiciliare

ATOMIZZATORE SPRAY NASALE

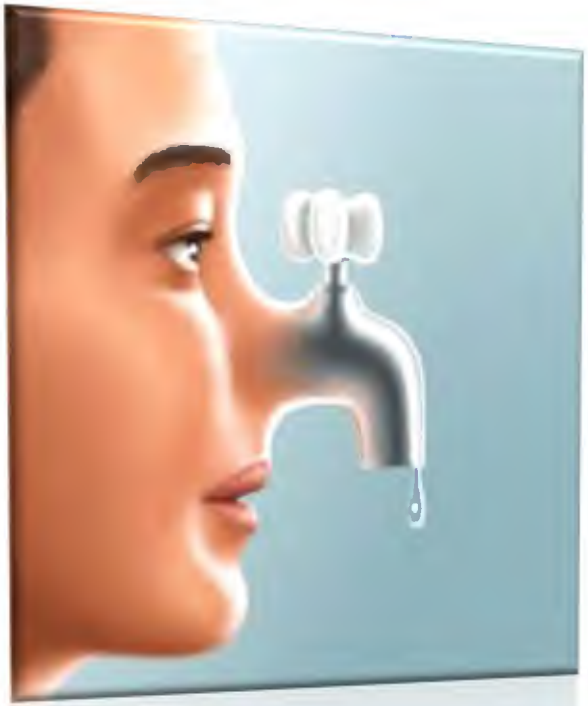


Valida opzione terapeutica nel **trattamento delle patologie respiratorie delle V.A.S.**
(otite, sinusite, faringo-laringiti)
e nella **risoluzione della patogenesi rinogena delle patologie delle vie respiratorie**

TERAPIA INTRANASALE DELLE VAS

FARMACI

Target della Terapia Intranasale



ostruzione nasale

- ***Target: Infiammazione***
  - decongestionare
  - migliorare il drenaggio
  - migliorare la respirazione
  - migliorare la fluidità nasale

- ***Target: Infezione***
  - eradicare l'infezione batterica
  - Prevenire le IRR

SOLUZIONE SALINA ISOTONICA

(soluzione fisiologica a contenuto di NaCl 0.9%)

- **Sterili**
- **Isotoniche** **(Bassa concentrazione di Na+)**

☺ **riattiva la clearance muco ciliare**

The effect of topical treatments for CRS on the sinonasal epithelial barrier Rhinology 2017 Jun 1;55(2):161-16" 9

Schreiber et al. Nasal irrigation with saline solution significantly improves oxygen saturation in infants with bronchiolitis. Acta Peadiatr. 2016 Mar;105(3):292-6

SOLUZIONE SALINA IPERTONICA

(soluzione a contenuto di NaCl > 0.9%)

- **Sterili**
- **Ipertoniche (contenuto di Na+ > 0.9%)**
- **max concentrazione 3% (3 g per litro)**

☺ **elevata azione decongestionante**

☺ **riattiva la clearance muco ciliare**

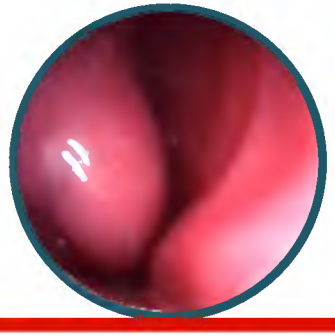
Malizia V et al ,"Efficacy of Buffered Hypertonic Saline Nasal Irrigation for Nasal Symptoms in Children with Seasonal Allergic Rhinitis: A Randomized Controlled Trial." Int Arch Allergy Immunol. 2017;174(2):97-103

Target Infiammazione

Flogosi

Congestione

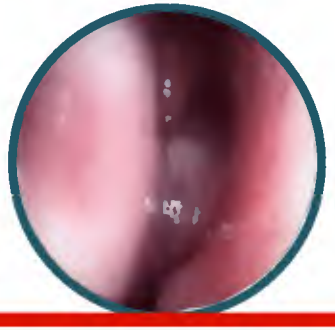
Rinite Allergica



Steroidi Intranasali

- Steroidi orali
- Antistaminici nasali/orali
- Decongestionanti nasali/orali
- Cromoni intranasali
- Antileucotrieni

Poliposi Nasale



Steroidi Intranasali

- Steroidi orali

Rinosinusite Acuta

Steroidi Intranasali

- Steroidi orali
- Decongestionanti nasali/orali

Target Infiammazione

STEROIDI INTRANASALI: effetti

Inibizione sintesi e/o liberazione di citochine pro-infiammatorie

Inibiscono sia la fase precoce che tardiva delle reazioni allergiche,

Riduzione afflusso di eosinofili nella sede della flogosi indotta dall'antigene

Riduzione numero di basofili nella mucosa nasale

Riduzione attività mast-cellule durante fase precoce della risposta immunitaria

Inibizione della risposta secretoria nasale

inibizione delle cellule coinvolte nella infiammazione allergica

Target Infiammazione

STEROIDI INTRANASALI:
Quali utilizzare?

Target Infiammazione

STEROIDI INTRANASALI:
Quali utilizzare?

Table 8.1. Treatment evidence and recommen

Therapy	Level	Grade of recommendation	Relevance
antibiotic	Ia	A	yes in ABRS
topical steroid	Ia	A	yes mainly in post viral ARS
addition of topical steroid to antibiotic	Ia	A	yes in ABRS
Addition of oral steroid to antibiotic	Ia	A	yes in ABRS
saline irrigation	Ia	A	yes
antihistamine analgesic-decongestion combination	Ia	A	yes in viral ARS
ipratropium bromide	Ia	A	in viral ARS
probiotics	Ia	A	to prevent viral ARS
zinc	Ia	C	no
vitamine C	Ia	C	no
echinacea	Ia	C	no
herbal medicine (pelargonium sidoides, Myrtol)	Ib	A	yes, in viral and postviral ARS
aspirin / NSAID's	Ib	A	yes, in viral and postviral ARS
acetaminophen (paracetamol)	Ib	A	yes, in viral and postviral ARS
oral antihistamine added in allergic patients	Ib (1 study)	B	no
steam inhalation	Ia(-)[5]	A(-)**	no
cromoglycate	Ib(-)[4]	A(-)	no
decongestion	no data for single use	D	no
mucolytics	no data	D	no

Target Infiammazione

STEROIDI INTRANASALI:
Quali utilizzare?

Paediatric acute rhinosinusitis management scheme for Primary Care

2 symptoms: one of which should be nasal obstruction or discoloured discharge
+/- frontal pain, headache
+/- cough
examination: anterior rhinoscopy
X-ray/CT not recommended

Immediate referral:
periorbital oedema/erythema
displaced globe,
double vision,
ophthalmoplegia
reduced vision acuity,
severe unilateral or bilateral frontal headache;
frontal swelling,
signs of meningitis or neurologic signs

symptoms less than 5 days or improving thereafter → common cold → symptomatic relief, analgesics, nasal saline irrigation, decongestants, selected herbal compounds → no effect after 10 days of treatment → consider referral to specialist

symptoms persistent after 10 days or increasing after 5 days

moderate (post viral) → + topical steroids → no effect after 14 days of treatment → consider referral to specialist; effect → continue treatment for 7 - 14 days

severe * (including bacterial) → topical steroids consider antibiotics → effect in 48 h → continue treatment for 7 - 14 days; no effect in 48 h → refer to specialist

* = at least 3 of:
discoloured discharge
severe local pain
fever
elevated ESR/CRP
double sickening

Target Infiammazione

STEROIDI INTRANASALI:
Quali utilizzare?

MOMETASONE

FLUTICASONE

BECLOMETASONE

BUDESONIDE

TRIAMCINOLONE

FLUNISOLIDE

Target Infiammazione

STEROIDI INTRANASALI:
Quali utilizzare?

Scegliere un principio attivo che abbia:

Sicurezza

Azione rapida

Tollerabilità

Effetti collaterali minimi

Compliance del pz

Nuova indicazione pediatrica del Mometasone

- Mometasone spray nasale è indicato nel trattamento dei sintomi della rinite allergica stagionale o perenne negli adulti e nei bambini dai **3 anni di età**.

GU N° 14 del 2-2-2016

No effect on linear height over 12 months. Pediatrics, 2000

NESSUN EFFETTO MISURABILE SULLA CRESCITA LINEARE ANCHE IN ETA' PRECOLARE

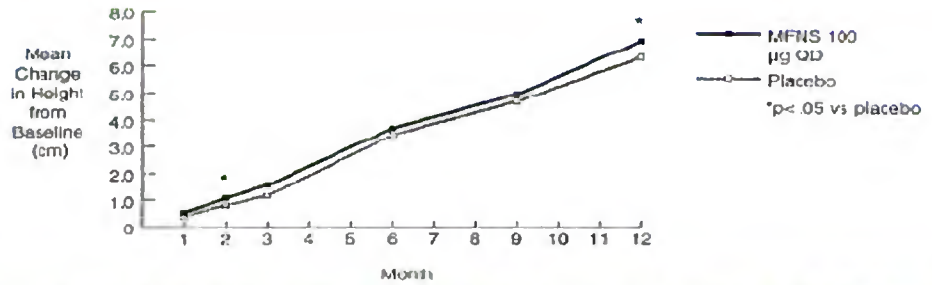


Fig 1. Mean change in standing height from baseline measured by stadiometer over 1 year of treatment with MFNS 100 µg QD or placebo.

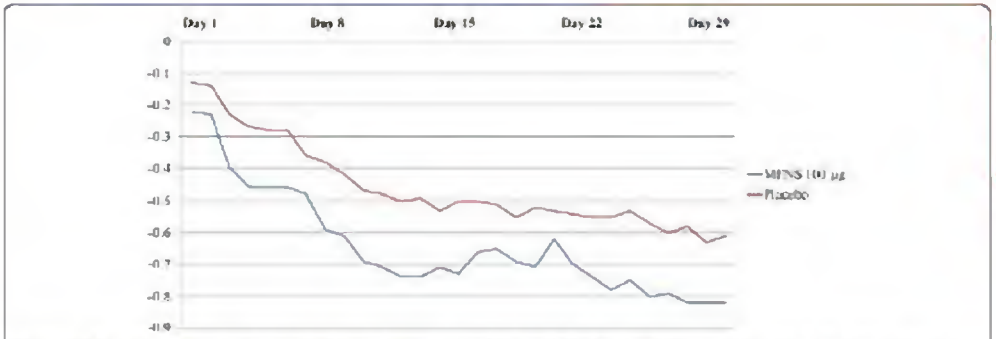


Figure 4 Daily change from baseline in AM/PM congestion score, Study 2 (PAR). Treatment difference P<.05 on all days except days 1, 2, 7, 17, 18, 20, and 29. MFNS, mometasone furoate nasal spray; PAR, perennial allergic rhinitis.

EFFETTO SIGNIFICATIVO SULLA CONGESTIONE NASALE ANCHE NEI BAMBINI

Ages 3–11 years with perennial AR [PAR] ≥1 year)

Target Infiammazione

RESVERATROLO

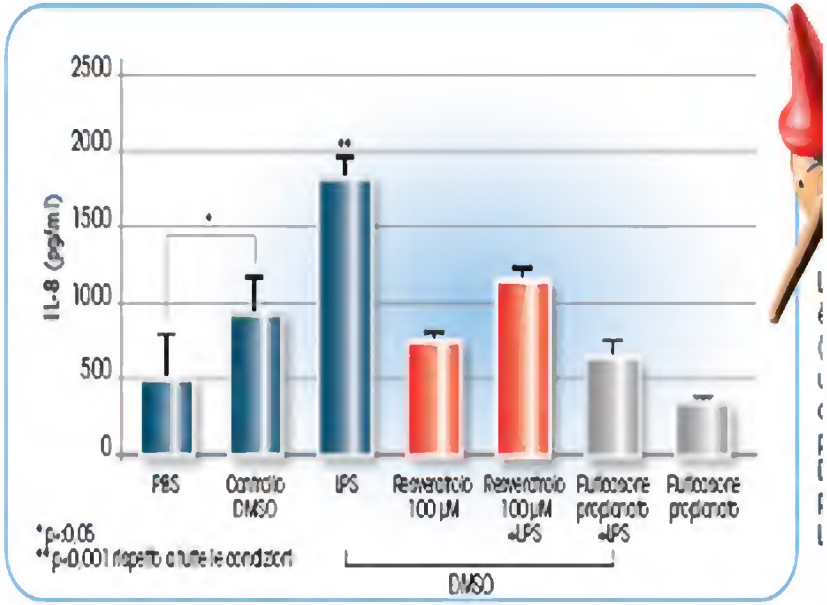
- Antisossidante ed anti-infiammatoria;
- Inibizione di alcuni virus;
- Inibizione di LDL perossidasi ed aggregazione piastrinica

Resveratrolo: attività antiinfiammatoria

Laryngoscope 2011; 121 (6) : 1313-1319

Il Resveratrolo ha effetti salutari sul trasporto mucociliare e sull'infiammazione dell'epitelio sinusale

Alexander NS, Hatch N, Zhang S, Skinner D, Fortenberry J, Sarscher EJ, Woodworth BA



La produzione di IL-8 è stata significativamente inibita ($p<0.001$) in colture epiteliali nasali umane esposte a resveratrolo (100 mM) con un effetto comparabile agli steroidi intranasali

Courtesy dr.A.Varricchio

Target Infiammazione

FARMACOVIGILANZA 61

BIF XIV N. 2 2007

Decongestionanti nasali: nei bambini i rischi superano i benefici

Riducono la congestione ma non riattivano la clearance mucociliare

La rapida vasocostrizione può essere seguita da vasodilatazione (effetto rebound)

Rare quantità significative possono essere assorbite e causare a livello sistemico effetti simpaticomimetici sia a livello cardiovascolare che del SNC

Usati per non più di 5 giorni

NOTA AIFA del 2007:
controindicati i decongestionanti nasali ad uso topico al di sotto dei 12 anni

Target Infiammazione

STEROIDI INTRANASALI:
Quali utilizzare?

Sceglie ... *ubbia:*

- Flunisolide
- Fluticasone
- Beclometasone
- Budesonide

FLUNISOLIDE	BECLOMETASONE DIPROPIONATO	BUDESONIDE	FLUTICASONE PROPIONATO
Soluzione	Soluzione	Soluzione	Soluzione
Patologie allergiche delle vie respiratorie: **asma bronchiale, bronchite cronica asmatiforme, riniti croniche e stagionali**	Trattamento di mantenimento dell'**asma**, quando l'uso di inalatori Pressurizzati predosati o a polvere è insoddisfacente o inadeguato, nei bambini fino a 18 anni e negli adulti; Trattamento del **respiro sibilante ricorrente** nei bambini fino a 5 anni di età.	Trattamento dell'**asma bronchiale**. Trattamento della **laringite subglottica** molto grave (pseudocroup) in cui è indicato il ricovero ospedaliero.	Trattamento, controllo ed evoluzione della **malattia asmatica** e condizioni di **broncostenosi**

INTERNATIONAL JOURNAL OF IMMUNOPATHOLOGY AND PHARMACOLOGY Vol. 20, no. 4, 0-0 (2007)

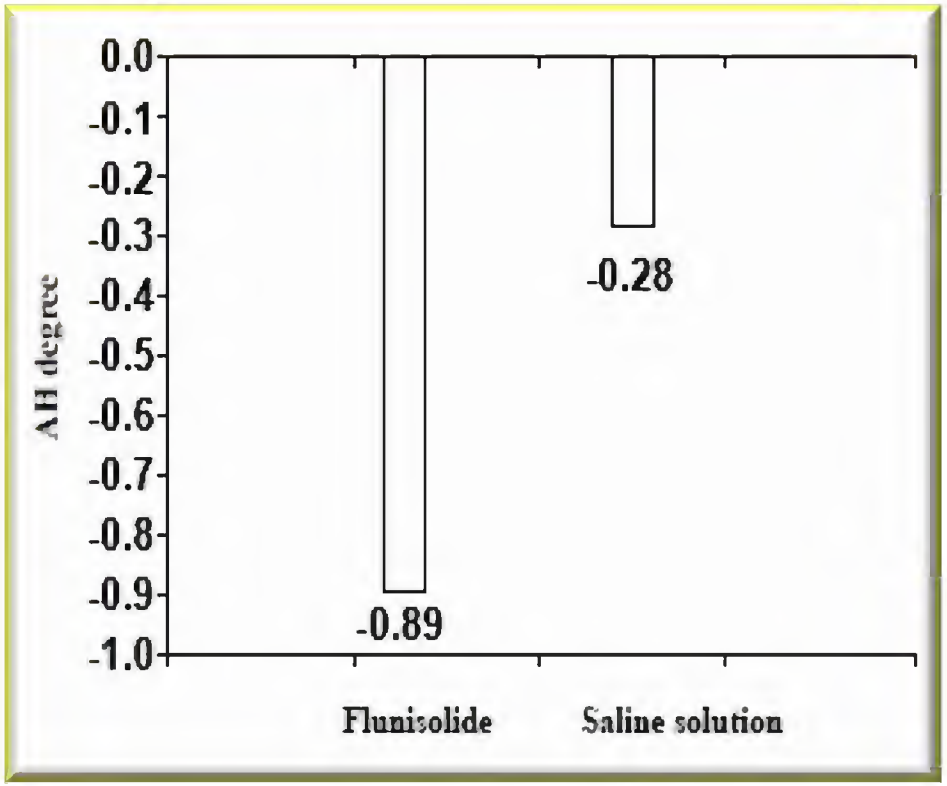
SHORT REPORT

INTRANASAL FLUNISOLIDE TREATMENT IN CHILDREN WITH ADENOIDAL HYPERTROPHY

G. CIPRANDI, A. VARRICCHIO[1], M. CAPASSO[2], A.M. VARRICCHIO[3], A. DE LUCIA[1], E. ASCIONE[1], F. AVVISATI[1], C. CAPRISTO[2], G.L. MARSEGLIA[4] and U. BARILLARI[5]

Mean values of AH reduction in the two treated groups.

- The effect of the use of intranasal flunisolide among 178 children affected by Adenoidal hypertrophy (AH) was evaluated.
- Each patient had to have a III or IV degree of AH on the initial endoscopic examination.
- Children were treated with intranasal flunisolide or isotonic saline solution for 8 weeks.
- After treatment, endoscopy was performed to re-evaluate AH degree.



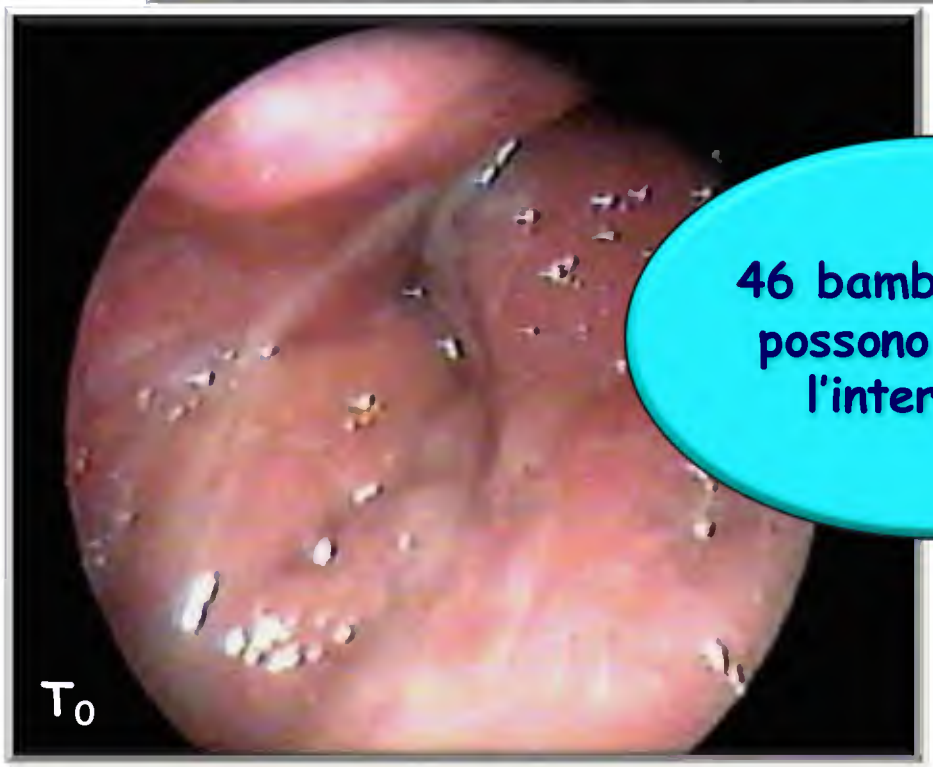
Courtesy dr.A.Varricchio

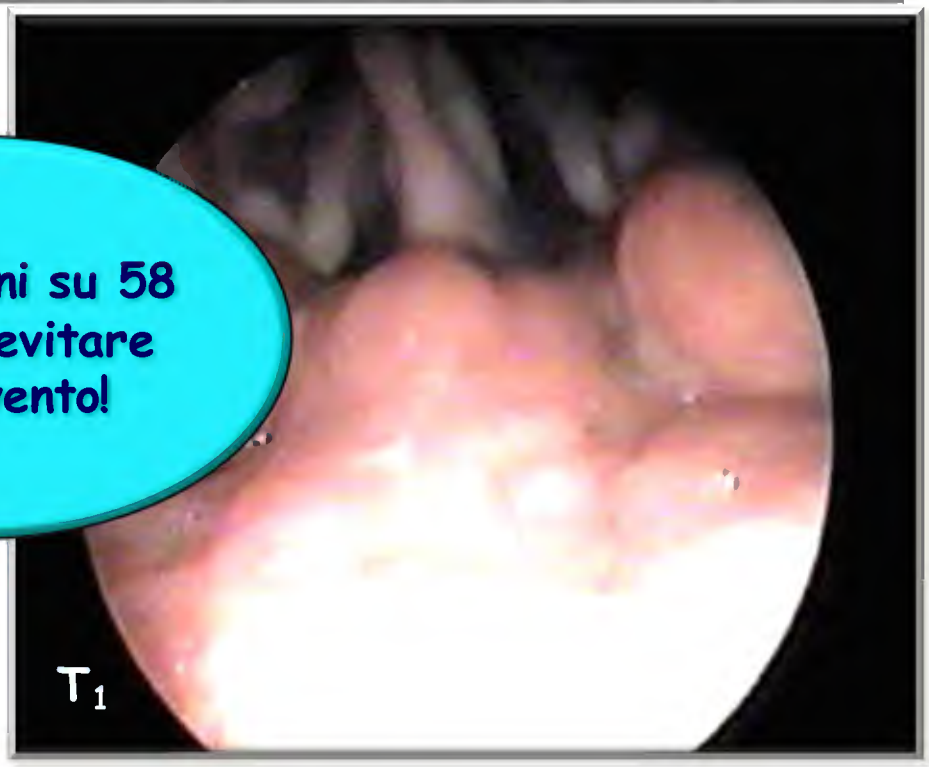
INTERNATIONAL JOURNAL OF IMMUNOPATHOLOGY AND PHARMACOLOGY Vol. 20, no. 4, 0-0 (2007)

SHORT REPORT

INTRANASAL FLUNISOLIDE TREATMENT IN CHILDREN WITH ADENOIDAL HYPERTROPHY

G. CIPRANDI, A. VARRICCHIO[1], M. CAPASSO[2], A.M. VARRICCHIO[3], A. DE LUCIA[1], E. ASCIONE[1], F. AVVISATI[1], C. CAPRISTO[2], G.L. MARSEGLIA[4] and U. BARILLARI[5]



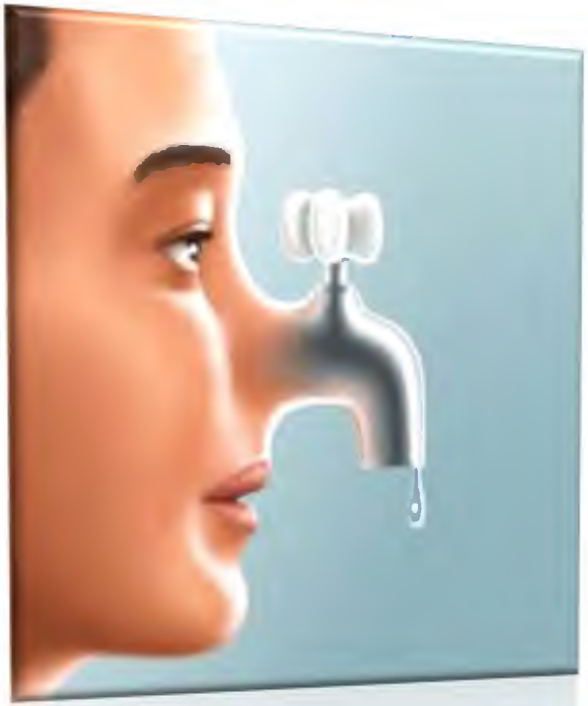


46 bambini su 58 possono evitare l'intervento!

40 al follow up a 12 mesi!

Courtesy dr.A.Varricchio

Target della Terapia Intranasale



ostruzione nasale

- ***Target: Infezione***
  - ➢ eradicare l'infezione batterica
  - ➢ prevenire le IRR

Ital J Pediatr. 2014 Nov 23;40(1):93.

Resveratrol plus carboxymethyl-beta-glucan in children with recurrent respiratory infections: a preliminary and real-life experience.

Alfonso Maria Varricchio, Michele Capasso, Antonio della Volpe, Luigi Malafronte, Nicola Mansi, Attilio Varricchio, Giorgio Ciprandi

82 bambini di età compresa tra 3 e 14 anni

Criteri di inclusione:

- Bambini ambulatoriali di entrambi i sessi
- Storia positiva di IRR negli ultimi 12 mesi (≥6 episodi)
- Rinofaringite in fase acuta

Trattamento

- **(T1)** 10 giorni di tiamfenicolo 250 mg associato ad acetilcisteina (½ vial al mattino e ½ vial alla sera) + Beclometasone diproprionato 800 mg (½ vial al mattino e ½ vial alla sera) diluito in 5 mL di soluzione salina tramite Rinowash + 20 gg con Resveratrolo con CarbossimetilBetaglucano gocce nasali (12 gocce in 4 mL di soluzione salina) 2 volte al giorno tramite Rinowash *vs* 5 mL di soluzione salina

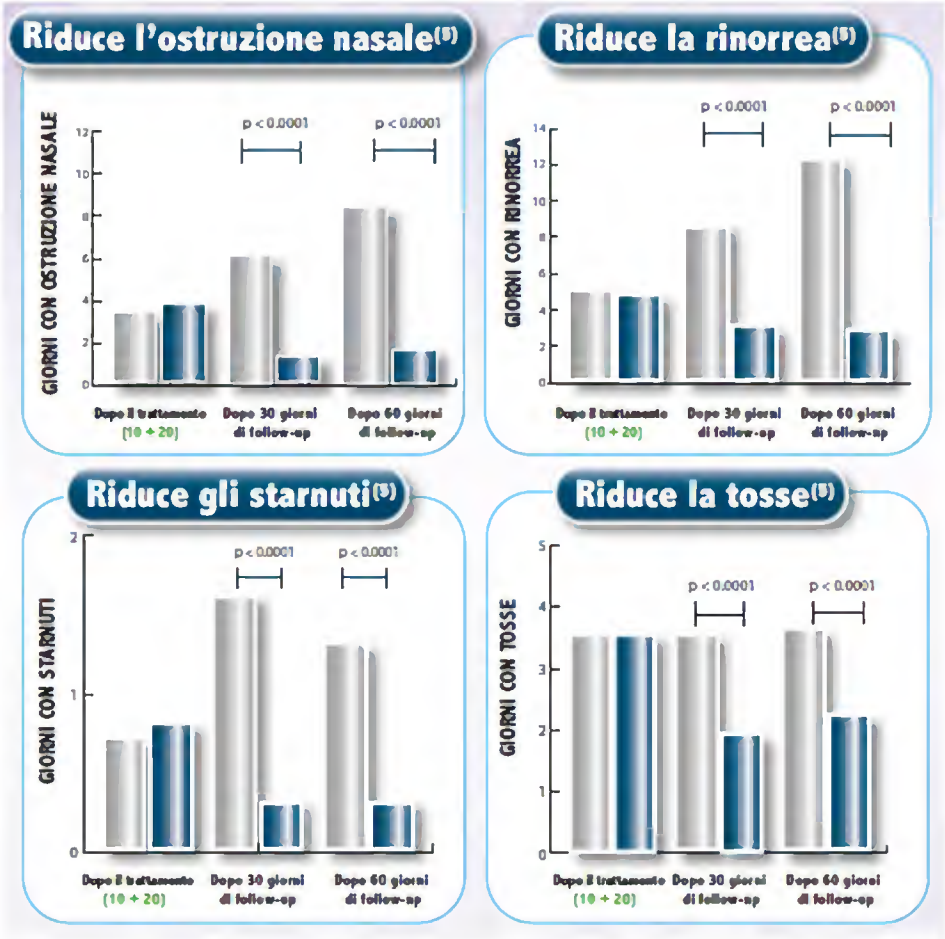
- **(T2)** 30 giorni di follow up

- **(T3)** 60 giorni di follow-up

Ital J Pediatr. 2014 Nov 23;40(1):93.

Resveratrol plus carboxymethyl-beta-glucan in children with recurrent respiratory infections: a preliminary and real-life experience.

Alfonso Maria Varricchio, Michele Capasso, Antonio della Volpe, Luigi Malafronte, Nicola Mansi, Attilio Varricchio, Giorgio Ciprandi



Riduzione anche:

- dei giorni con febbre
- dell' uso farmaci (antinfettivi)
- del numero di visite mediche
- del numero di assenze scolastiche

Ital J Pediatr. 2014 Nov 23;40(1):93.

Resveratrol plus carboxymethyl-beta-glucan in children with recurrent respiratory infections: a preliminary and real-life experience.

Alfonso Maria Varricchio, Michele Capasso, Antonio della Volpe, Luigi Malafronte, Nicola Mansi, Attilio Varricchio, Giorgio Ciprandi

Nel gruppo trattato **resveratrolo e carbossimetilbetaglucano** è stata registrata una ***sintomatologia notevolmente migliore*** nei due mesi di follow-up rispetto alla sola soluzione fisiologica, il cui utilizzo non ha avuto nessuna influenza sull'aggravamento dei sintomi dimostrando come la somministrazione di topici possa essere **una valida alternativa** nella ***prevenzione delle IRR in pazienti pediatrici***

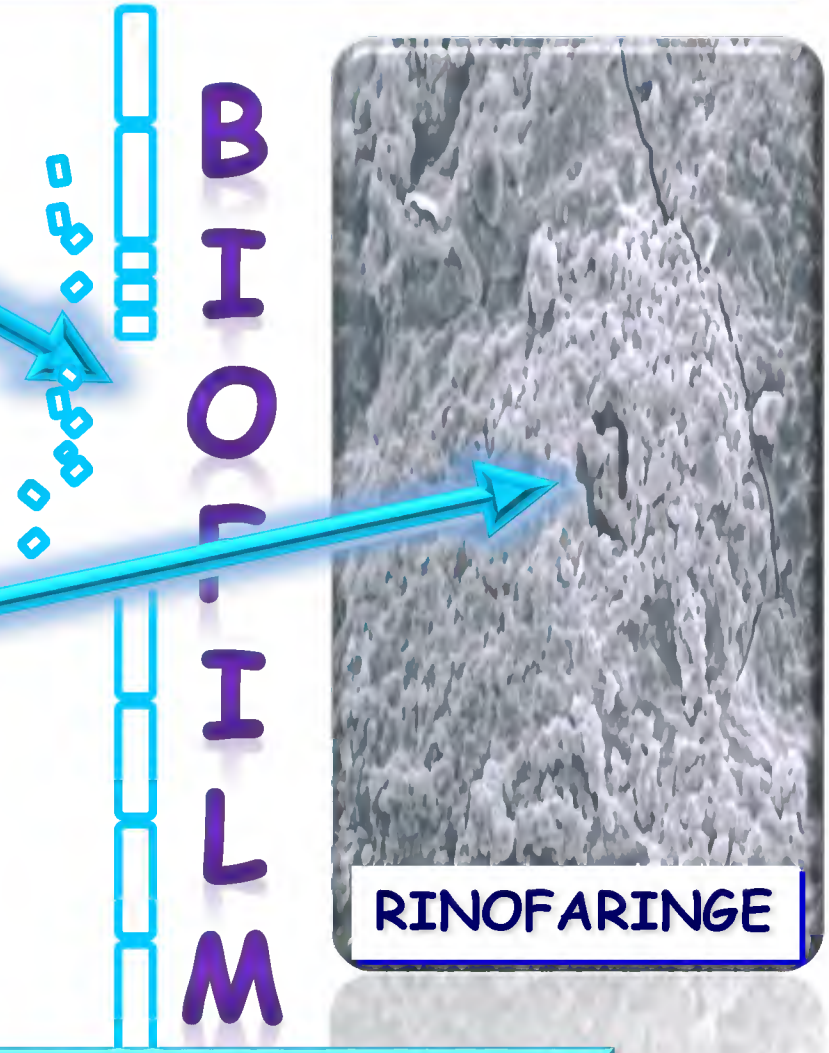
BIOFILMS BATTERICI
a livello rinofaringeo in pazienti con infezioni ricorrenti

Biofilmlitici

Disgrega il muco e il biofilm favorendo l'azione diretta dell'antibiotico sui batteri

Tiamfenicolo

Ampio spettro d'azione
Basse resistenze batteriche
Somministrabile per aerosol



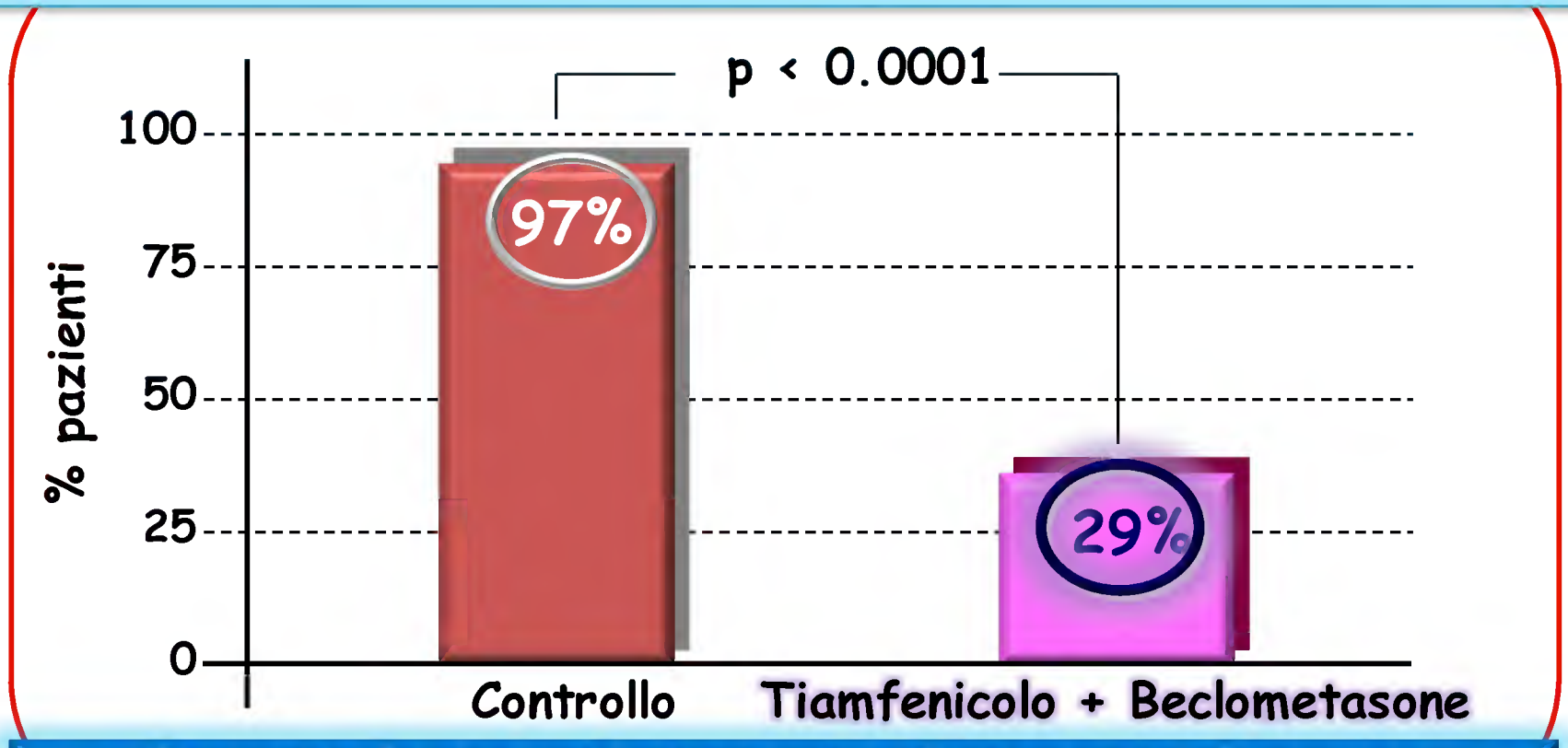
INHALED THIAMPHENICOL AND ACETILCYSTEINE IN CHILDREN WITH RECURRENT BACTERIAL RHINOPHARYNGITIS.
A. Varricchio, M. Capasso, M. Di Gioacchino, A. De Lucia and G. Ciprandi

Courtesy dr.A.Varricchio

*Macchi A, Castelnuovo P. "**Aerosol antibiotic therapy in children with chronic upper airway infections: a potential alternative to surgery**"*
Int J Immunopathol Pharmacol.2009 Apr-Jun;22(2):303-10.

Riduzione del numero di pazienti da operare nel gruppo trattato con aerosolterapia

Le percentuale sono state calcolate in base al numero di pazienti sottoposti a chirurgia Durante il periodo di pre-rattamento (da 6 a 9 mesi)



Percentuale pazienti sottoposti ad intervento chirurgico

Courtesy dr.A. Varricchio

*Macchi A, Castelnuovo P. "**Aerosol antibiotic therapy in children with chronic upper airway infections: a potential alternative to surgery**"*
Int J Immunopathol Pharmacol.2009 Apr-Jun;22(2):303-10.

Riduzione del numero di pazienti da operare nel gruppo trattato con aerosolterapia

- **L'associazione Tiamfenicolo e Beclometasone ha permesso di ridurre significativamente il numero di interventi di adeno-tonsillectomia in pazienti pediatrici non responsivi**

- **Il trattamento a cicli ha inoltre permesso di ridurre la frequenza di IRR migliorando l'ostruzione nasale a fronte di assenza di effetti collaterali**

Courtesy dr.A.Varricchio

AC. IALURONICO

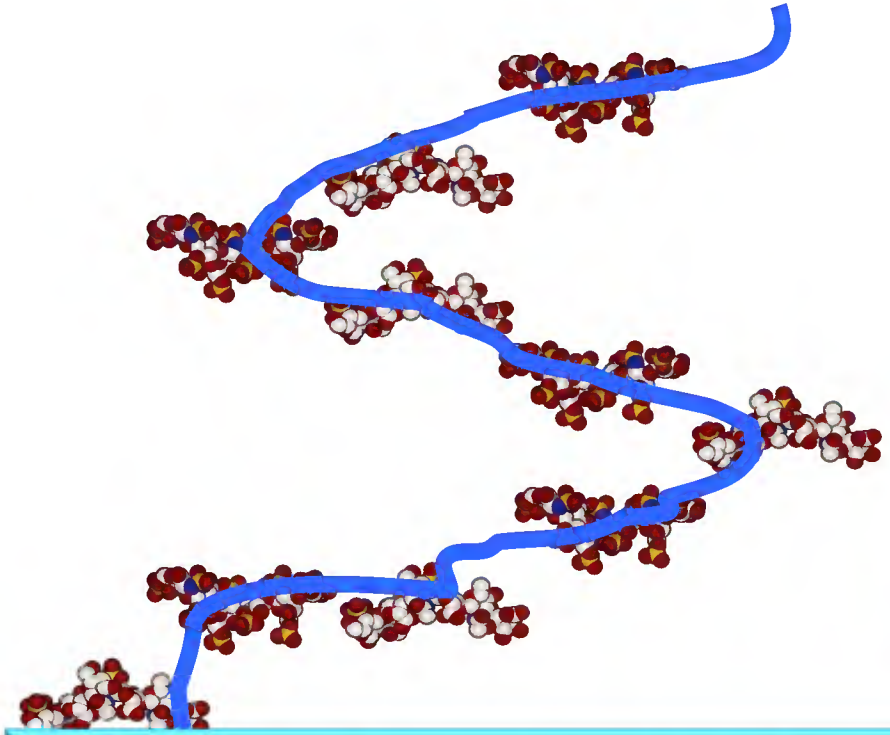
Int J Immunopathol Pharmacol. 2013 Jan-Mar;26(1):127-35.
Effects of sodium hyaluronate in children with recurrent upper respiratory tract infections: results of a randomised controlled study. - Macchi A[1], Castelnuovo P, Terranova P, Digilio E.

J Biol Regul Homeost Agents. 2016 Jan-Mar;30(1):303-8.
Sodium hyaluronate improves quality of life and nasal endoscopy features in preschool children with upper respiratory tract infections. - Montella S[1], Cantone E[2], Maglione M[1], Iengo M[2], Santamaria F[1].

Perché utilizzare l'acido ialuronico in ORL: scenari e meccanismi" Argomenti di Acta Otorhinolaryngologica Italica - 2012; 6(3): 1-20

Intranasal sodium hyaluronate on the nasal cytology of patients with allergic and nonallergic rhinitis
M.Gelardi, L.Iannuzzi, N.Quaranta - International Forum of Allergy & Rhinology, Vol. 00, No. 0, xxxx 2013

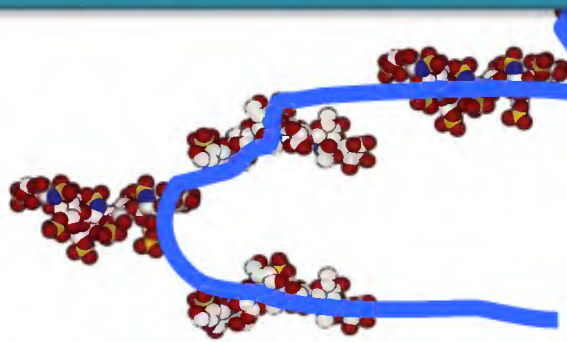
Casale et al. **Hyaluronic Acid: Perspectives in Upper Aero-Digestive Tract. A Systematic Review.** PLoS One. 2015 Jun 29;10(6):e0130637. eCollection 2015.



Azione immunosoppressiva
regolando l'esacerbazione infiammatoria
Stabilizzatore cellulare

Stimola la proliferazione cellulare
Partecipa alla attivazione infiammatoria
Favorisce angiogenesi

Basso



Alto peso molecolare

PROPRIETÀ

- Igroscopiche
- Antiedemigene
- Viscoelastiche
- Non antigeniche
- Antiossidanti
- Riparatrici

Acido Ialuronico

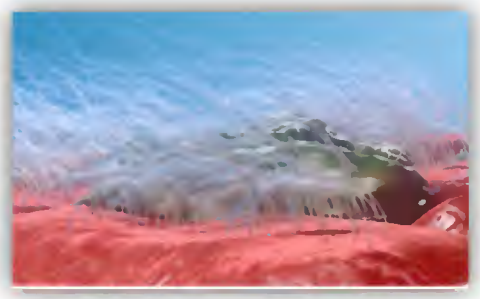
FUNZIONI

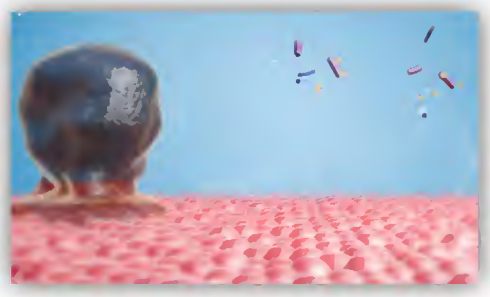
- Modula l'idratazione tissutale e il bilanciamento osmotico
- Regola la fluidità delle secrezioni
- Lubrifica e ha un'azione emolliente e lenitiva
- Ha attività antiadesiva e antibiofilm (batteriostatico)
- Impedisce la penetrazione di antigeni esterni
- Agisce come antinfiammatorio locale
- Regola il tono vasomotore e la secrezione ghiandolare nasale

"Regista" delle funzioni nasali

Attiva la clearance muco-ciliare

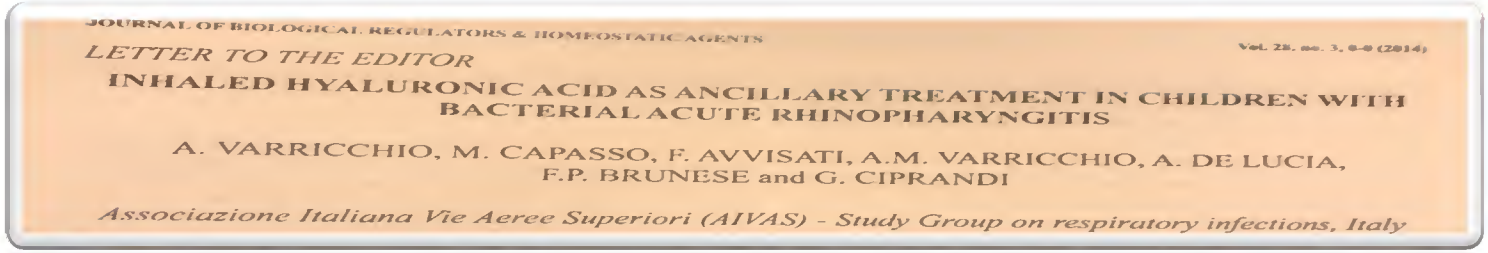
Interferisce con l'adesione batterica





Azione Muco regolatrice

Azione anti-edema



JOURNAL OF BIOLOGICAL REGULATORS & HOMEOSTATIC AGENTS

Vol. 28, no. 3, 6-9 (2014)

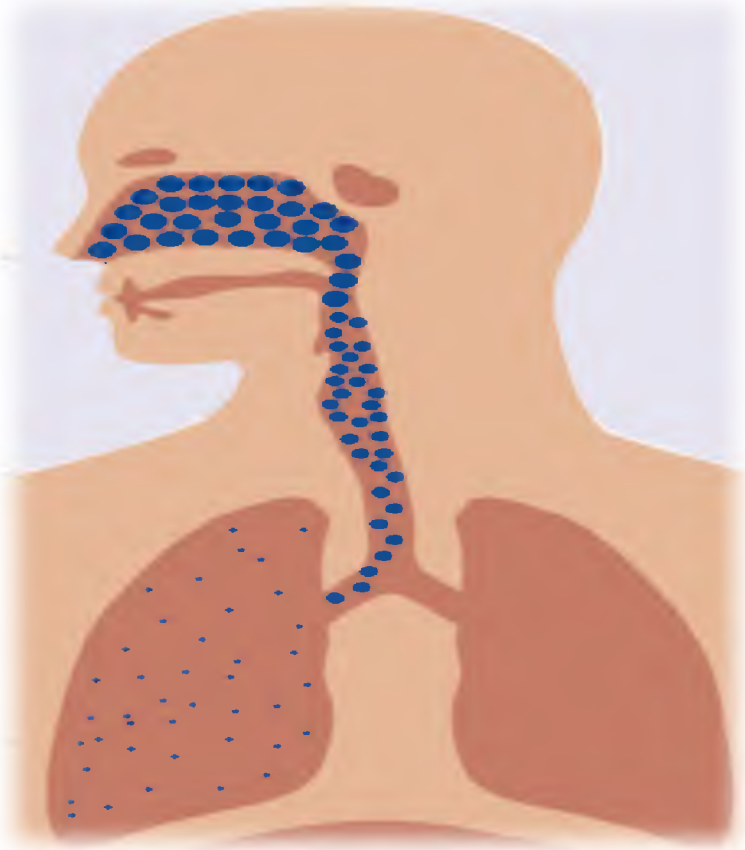
LETTER TO THE EDITOR

INHALED HYALURONIC ACID AS ANCILLARY TREATMENT IN CHILDREN WITH BACTERIAL ACUTE RHINOPHARYNGITIS

A. VARRICCHIO, M. CAPASSO, F. AVVISATI, A.M. VARRICCHIO, A. DE LUCIA, F.P. BRUNESE and G. CIPRANDI

Associazione Italiana Vie Aeree Superiori (AIVAS) - Study Group on respiratory infections, Italy

Valido strumento nel trattamento delle infezioni respiratorie



JOURNAL OF BIOLOGICAL REGULATORS & HOMEOSTATIC AGENTS
Vol. 28, no. 3, 0-0 (2014)

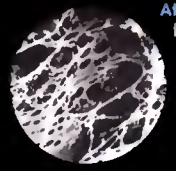
LETTER TO THE EDITOR

INHALED HYALURONIC ACID AS ANCILLARY TREATMENT IN CHILDREN WITH BACTERIAL ACUTE RHINOPHARYNGITIS

A. VARRICCHIO, M. CAPASSO, F. AVVISATI, A.M. VARRICCHIO, A. DE LUCIA, F.P. BRUNESE and G. CIPRANDI

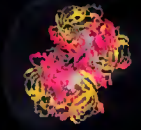
Associazione Italiana Vie Aeree Superiori (AIVAS) - Study Group on respiratory infections, Italy

I 20 meccanismi base nel Repair e nel Remodelling



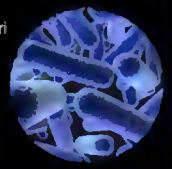
Attiva le transglutaminasi che formano legami covalenti tra le catene adiacenti della fibrina stabilizzando la struttura del coagulo
Galeano M 2011

Disattiva l'azione di mediatori della flogosi attraverso la regolazione di peptidasi
Etscheid 2008



Neutralizza i radicali liberi prodotti favorendo l'attività delle catalasi
Monzonares D 2007

Blocca l'adesione dei batteri alla fibronectina ematica presente nell' area lesionata inibendone così la loro proliferazione
Robert P 2008

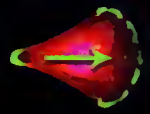


Idrata il coagulo di fibrina rendendo accessibile ed utilizzabile come substrato per la migrazione
Hayen W 1999

Si frammenta per azione de[illegible] origine [illegible] ad att[illegible]
[illegible] R 2006
de la Motte C 2009

[illegible] **ed attiva** fattori [illegible] nel
[illegible]
Huang PM 2010

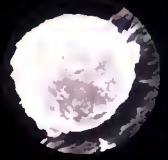
Regola la chemiocinesi favorendo i meccanismi di ancoraggio disancoraggio che assicurano la locomozione all'interno della matrice
Tzircotis G 2005

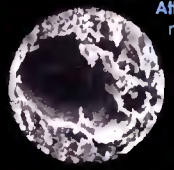


Regola attraverso il macrofago la rimozione di debris
Krejcova D 2009

Induce l' apoptosi in cellule irreversibilmente danneggiate e protegge quelle in grado di recuperare attraverso il siste[illegible] P53
[illegible]

Interviene nelle interazioni tra leucociti e linfociti nella produzione di segnali differenziativi
[illegible] O 2011





Attiva le una serie di metalloproteasi che demolendo la matrice costruiscono dei solchi che tracciano il tragitto per la futura rete vascolare
Fieber C 2004

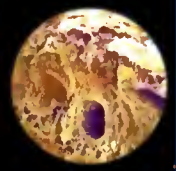
Recluta le cellule endoteliali integre inducendole a proliferare e a migrare nei solchi tracciati
West DC 1989

Riduce drasticamente il suo peso molecolare determinando la formazione di frammenti che inducono la sintesi del VEGF
Cui X 2009
Murphy JF 2009

Coopera con i macrofagi e dirige la disposizione tridimensionale della rete microcircolatoria
Krejcova D 2009

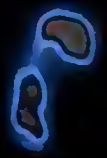
Interviene nel passaggio da microcircolo provvisorio a quello definitivo
Gao F 2010

Svolge un ruolo fondamentale nella riparazione della matrice della sottomucosa
Liu N 2003



Interviene nella organizzazione dell'epitelio del mucosa
Hammad HM 2011

Riattiva la sintesi e l'omeostasi del muco
Casalino-Matsuda SM 2009



CONCLUSIONI

La Via Intranasale è una via di non invasiva per diverse terapie

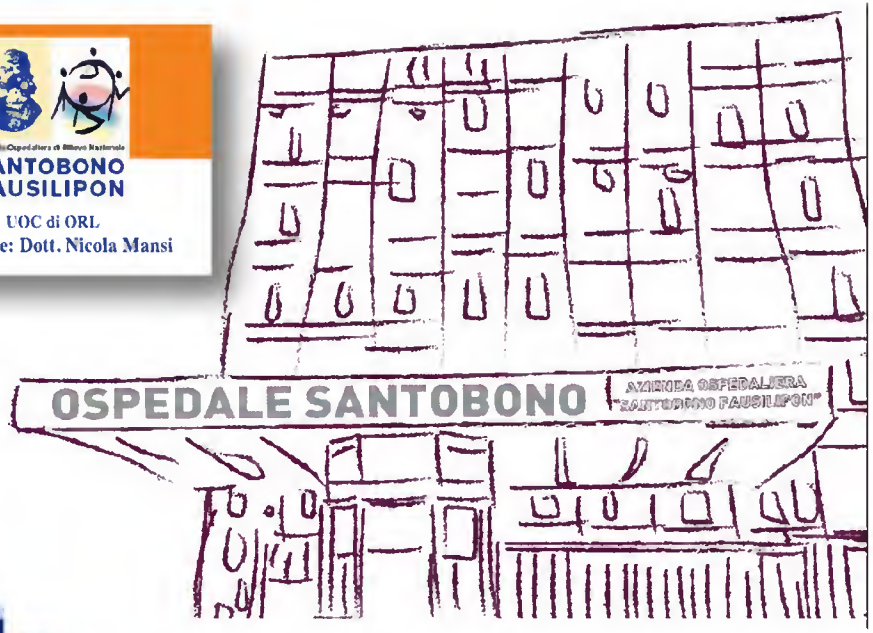
La funzione assorbente della mucosa nasale consente una ottima biodisponibilità del farmaci somministrati

L'utilizzo del corretto device è fondamentale per l'efficacia del trattamento

VIA INTRANASALE RAPPRESENTA UN VALIDO TRATTAMENTO TOPICO NELLA PATOLOGIA DELLE V.A.S.

SANTOBONO
PAUSILIPON

UOC di ORL
Direttore: Dott. Nicola Mansi



GRAZIE

Luigi Malafronte