

STEWART ITALIA SRL

# SOLUZIONE SALINA IPERTONICA E SUOI EFFETTI SULLA CLEARANCE MUCO- CILIARE

---

EVIDENZE SCIENTIFICHE: SOLUZIONE  
IPERTONICA INCREMENTA LA MCC

STEWART ITALIA SRL

11/10/2012

**ARTICOLO 1****HYPEROSMOLAR AGENTS AND CLEARANCE OF MUCUS IN THE DISEASED AIRWAY.**

*DAVISKAS E, ANDERSON SD. Aerosol Med. 2006 Spring;19(1):100-9.*

**Source**

Department of Respiratory Medicine, Royal Prince Alfred Hospital, Camperdown, Sydney, NSW, Australia. daviskas@mail.med.usyd.edu.au

**ABSTRACT**

Clearance of mucus is an important function of the airways to maintain hygiene. In disease, persistent inflammation leads to excessive production of mucus, with high viscoelasticity and adhesivity, which is not easily transported by cilia or cough interactions. Accumulated mucus in the airways can lead to airway obstruction, bacterial colonisation, and recurrent infections, resulting in poor quality of life and increased morbidity and mortality. Hyperosmolar agents have the potential to alter the physical properties of mucus and facilitate its clearance by increasing the water in the airway lumen and by reducing the entanglements of the mucin network. **Clinical studies using radioaerosols, and imaging with a gamma camera, have demonstrated that hypertonic saline (HS; 3-14.4%) and mannitol (300-400 mg) increase clearance of mucus acutely in patients with mild asthma, bronchiectasis, and cystic fibrosis (CF).** Further, in sputum studies, a reduction in the viscoelastic properties, surface tension and spinnability and an increase in the hydration of mucus have been measured in response to HS, mannitol, and other sugars. Inhalation of mannitol (400 mg) twice daily over 2 weeks improved the quality of life significantly in patients with bronchiectasis. **Inhalation of 7% HS, four times daily, over 2 weeks improved significantly the baseline mucus clearance rate and lung function in CF patients. In addition, inhalation of 7% HS twice daily over 12 months showed similar results to the short-term studies without a change in the bacterial load in CF patients.** Further studies of the long-term clinical effect of hyperosmolar agents are needed.

## AGENTI IPEROSMOLARI E CLEARANCE MUCOCILIARE NELLE PATOLOGIE RESPIRATORIE

La Clearance mucociliare è una funzione importante delle vie aeree per mantenerne la sterilità

Nelle malattie respiratorie, una persistente infiammazione determina un'eccessiva produzione di muco, con elevata viscoelasticità e adesività, che non è facilmente trasportabile dal movimento delle ciglia o tramite tosse. Un accumulo di muco nelle vie aeree può portare a ostruzione delle vie aeree, alla colonizzazione batterica ed a infezioni ricorrenti, con conseguente scarsa qualità della vita e un aumento della morbilità e mortalità. Agenti iperosmolari hanno il potenziale di modificare le proprietà fisiche del muco e facilitare la sua clearance aumentando l'acqua nel lume delle vie aeree e riducendo i grovigli della rete mucina. Gli studi clinici che utilizzano radioaerosol e immagini con una camera gamma, hanno dimostrato che la **soluzione salina ipertonica** (HS; 3-14,4%) e mannitolo (300-400 mg), **determinano un aumento della clearance mucociliare nei pazienti con asma lieve, bronchiectasie e fibrosi cistica (CF)**. Inoltre, studi condotti sull'espettorato, hanno esaminato una riduzione delle proprietà viscoelastiche del muco, della tensione superficiale e filabilità e un aumento nell'idratazione del muco in risposta a HS, mannitolo, e altri zuccheri. L'inalazione di mannitolo (400 mg) due volte al giorno per 2 settimane ha migliorato la qualità della vita in modo significativo nei pazienti con bronchiectasie. **L'inalazione di HS 7%, quattro volte al giorno, più di 2 settimane un significativo miglioramento della clearance mucociliare e della funzione polmonare nei pazienti con fibrosi cistica**. Inoltre, l'inalazione del 7% HS due volte al giorno nell'arco di 12 mesi hanno mostrato risultati simili a quelle degli studi a breve termine, senza un cambiamento della carica batterica nei pazienti CF. Ulteriori studi a lungo termine circa l'efficacia clinica degli agenti iperosmolari sono necessary

**ARTICOLO 2****HYPERTONIC SALINE TREATMENT OF CYSTIC FIBROSIS.**

*Taylor LM, Kuhn RJ.*

**Source**

Department of Pharmacy Practice and Science, College of Pharmacy, University of Kentucky, UK HealthCare, Lexington, KY 40536, USA.

**ABSTRACT****OBJECTIVE:**

To review the literature concerning the use of hypertonic saline (HS) in patients with cystic fibrosis and explain the rationale for its use.

**DATA SOURCES:**

A MEDLINE search was conducted through February 2007. Search terms included hypertonic saline, mucociliary clearance, cystic fibrosis, and human DNASE 1 protein. Additional data were identified through subsequent bibliographic reviews.

**STUDY SELECTION AND DATA EXTRACTION:**

All articles in English identified from the data sources were evaluated. Pertinent studies using HS in patients with cystic fibrosis were included in the analysis.

**DATA SYNTHESIS:**

Cystic fibrosis is caused by a deficiency in the cystic fibrosis transmembrane regulator gene, resulting in reduced chloride secretion and excessive sodium absorption. The most significant changes are seen in the airway lumen of the lungs. HS has been shown to improve mucociliary clearance versus placebo. A short-term efficacy trial showed a modest and variable increase in forced expiratory volume in 1 second (FEV(1)) over a 2 week period (15.0 +/- 16.0% from baseline vs 2.8 +/- 13.1% with HS 6% and NaCl 0.9%, respectively;  $p = 0.004$ ). A long-term efficacy trial of either HS 7% or NaCl 0.9% twice daily for 48 weeks has shown a modest sustained improvement in FEV(1) and a significantly increased exacerbation-free survival rate (76% vs 62% for HS 7% and NaCl 0.9%, respectively;  $p = 0.03$ ).

**CONCLUSIONS:**

HS preceded by a bronchodilator is an inexpensive, safe, effective additional therapy in cystic fibrosis patients with stable lung function. Its use has been associated with a modest improvement in lung function and reduced frequency of pulmonary exacerbations.

EVIDENZE SCIENTIFICHE CLEARANCE MUCOCILIARE-SOLUZIONE IPERTONICA  
**ARTICOLO 2 TRADUZIONE**

**SOLUZIONE SALINA IPERTONICA NEL TRATTAMENTO DELLA FIBROSI CISTICA.**

**OBIETTIVO:**

Esaminare le pubblicazioni riguardanti l'uso di soluzione salina ipertonica (HS) in pazienti con fibrosi cistica e spiegare le ragioni per il suo utilizzo.

**FONTI DEI DATI:**

Una ricerca su Medline è stata condotta a febbraio 2007. I termini di ricerca inclusi sono soluzione salina ipertonica, la clearance mucociliare, la fibrosi cistica, e DNAsi. Ulteriori dati sono stati identificati attraverso successive revisioni bibliografiche.

**SELEZIONE DI STUDIO ED ESTRAZIONE DEI DATI:**

Tutti gli articoli in inglese identificati dalle fonti dei dati sono stati valutati. Studi pertinenti con HS nei pazienti con fibrosi cistica sono stati inclusi nell'analisi.

**DATI DI SINTESI:**

La fibrosi cistica è causata da una mutazione genetica carico del gene che regola l'espressione della proteina transmembrana CFTRi, con conseguente ridotta secrezione di cloruro di sodio e assorbimento eccessivo. La maggior parte dei cambiamenti significativi sono visti nel lume delle vie aeree dei polmoni.

**HS ha dimostrato di migliorare la clearance mucociliare rispetto al placebo.** Una prova di efficacia a breve termine ha mostrato un aumento modesto e variabile nel volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV (1)) per un periodo di 2 settimane (15,0 + / - 16,0% rispetto ai valori basali vs 2.8 + / - 13,1% con HS 6% e NaCl 0,9%, rispettivamente, p = 0,004).

Uno studio di efficacia a lungo termine ha mostrato che HS 7% o NaCl 0,9% due volte al giorno per 48 settimane ha mostrato un modesto miglioramento duraturo della FEV (1) e una riduzione del numero di esacerbazioni (76% vs 62% per HS 7% e NaCl 0,9%, rispettivamente, p = 0,03).

**CONCLUSIONI:**

**Inalazione di HS** precedute da un broncodilatatore **è un metodo poco costoso, sicuro, efficace** come terapia aggiuntiva in pazienti affetti da fibrosi cistica con funzione polmonare stabile. Il suo uso è stato **associato a un modesto miglioramento della funzione polmonare e la ridotta frequenza delle esacerbazioni polmonari.**

**ARTICOLO 3****MUCUS CLEARANCE AND LUNG FUNCTION IN CYSTIC FIBROSIS WITH HYPERTONIC SALINE.****BACKGROUND:**

Abnormal homeostasis of the volume of airway surface liquid in patients with cystic fibrosis is thought to produce defects in mucus clearance and airway defense. Through osmotic forces, hypertonic saline may increase the volume of airway surface liquid, restore mucus clearance, and improve lung function.

**METHODS:**

A total of 24 patients with cystic fibrosis were randomly assigned to receive treatment with inhaled hypertonic saline (5 ml of 7 percent sodium chloride) four times daily with or without pretreatment with amiloride. Mucus clearance and lung function were measured during 14-day baseline and treatment periods.

**RESULTS:**

Long-term inhalation of hypertonic saline without pretreatment with amiloride (i.e., with placebo pretreatment) resulted in a sustained ( $>$  or  $=$  8 hours) increase in 1-hour rates of mucus clearance, as compared with those with amiloride pretreatment (14.0 $\pm$ 2.0 vs. 7.0 $\pm$ 1.5 percent, respectively;  $P=0.02$ ) and increased 24-hour rates of mucus clearance over baseline. Furthermore, inhalation of hypertonic saline with placebo improved the forced expiratory volume in one second (FEV1) between the baseline period and the treatment period (mean difference, 6.62 percent; 95 percent confidence interval, 1.6 to 11.7;  $P=0.02$ ), whereas hypertonic saline with amiloride did not improve FEV1 (mean difference, 2.9 percent; 95 percent confidence interval, -2.2 to 8.0;  $P=0.23$ ). Forced vital capacity (FVC), the forced expiratory flow between 25 and 75 percent of FVC (FEF25-75), and respiratory symptoms also significantly improved in patients treated with hypertonic saline and placebo, whereas the residual volume as a proportion of total lung capacity (RV:TLC) did not change in either group. A comparison of the changes in lung function in the two groups showed no significant difference. In vitro data suggested that sustained hydration of airway surfaces was responsible for the sustained improvement in mucus clearance, whereas inhibition of osmotically driven water transport by amiloride accounted for the observed loss of clinical benefit.

**CONCLUSIONS:**

In patients with cystic fibrosis, inhalation of hypertonic saline produced a sustained acceleration of mucus clearance and improved lung function. This treatment may protect the lung from insults that reduce mucus clearance and produce lung disease.

## CLEARANCE MUCOCILIARE E FUNZIONE POLMONARE IN SOGGETTI CON FIBROSI CISTICA E SOLUZIONE SALINA IPERTONICA

### BACKGROUND:

L'omeostasi non correttamente regolata dell'ASL( volume di liquido di superficie delle vie aeree) in pazienti con fibrosi cistica è considerata responsabile della compromessa clearance mucociliare e conseguente bassa difesa delle vie aeree.

**Attraverso forze osmotiche, la soluzione salina ipertonica può aumentare il volume del liquido di superficie delle vie aeree, ripristinando la clearance mucociliare migliorando la funzione polmonare.**

Un totale di 24 pazienti affetti da fibrosi cistica sono stati randomizzati a ricevere un trattamento con soluzione salina ipertonica per via inalatoria (5 ml 7% di cloruro di sodio), quattro volte al giorno, con o senza pre-trattamento con amiloride. Clearance e funzione polmonare sono stati misurati durante 14 giorni di riferimento e periodi di trattamento.

### RISULTATI:

A lungo termine l' inalazione di soluzione salina ipertonica, senza pretrattamento con amiloride, (vale a dire, con pretrattamento con placebo) ha determinato un sostenuto(> 8 ore) aumento di un'ora della velocità della clearance mucociliare, rispetto a quelli con pretrattamento con amiloride (14.0 +/- 2,0 vs 7.0 +/- 1,5 per cento, rispettivamente, p = 0,02) e un aumento di 24 ore della clearance mucociliare rispetto al controllo. Inoltre, l'inalazione di soluzione salina ipertonica con il placebo ha migliorato il volume espiratorio forzato in un secondo (FEV1) tra il periodo di riferimento e il periodo di trattamento (differenza media, 6,62 per cento, intervallo di confidenza 95 per cento, 1,6-11,7; p = 0.02), mentre l'inalazione dell'ipertonica salina con amiloride non ha migliorato la FEV1 (differenza media, 2,9 per cento, intervallo di confidenza 95 per cento, -2,2 a 8,0, P = 0.23). Capacità vitale forzata (FVC), il flusso espiratorio forzato tra il 25 e il 75 per cento di FVC (FEF25-75), e i sintomi respiratori sono anche significativamente migliorati nei pazienti trattati con soluzione salina ipertonica e placebo, mentre il volume residuo in percentuale della capacità polmonare totale (RV: TLC) non è cambiato in entrambi i gruppi. Un confronto tra i cambiamenti nella funzione polmonare nei due gruppi ha mostrato alcuna differenza significativa. In vitro i dati suggeriscono che l'idratazione costante delle superfici delle vie aeree è responsabile per il continuo miglioramento della clearance mucociliare, mentre l'inibizione del trasporto di acqua osmoticamente guidato da amiloride è rappresentato come causa per la perdita del beneficio clinico osservato.

### CONCLUSIONI:

Nei pazienti con fibrosi cistica, **l'inalazione di soluzione salina ipertonica ha prodotto una sostenuta accelerazione della clearance mucociliare e migliorato la funzione polmonare. Questo trattamento può proteggere il polmone da insulti che riducono la clearance del muco e produrre malattie polmonari.**

**ARTICOLO 4****EFFECT OF HYPERTONIC SALINE, AMILORIDE, AND COUGH ON MUCOCILIARY CLEARANCE IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS.**

*Robinson M, Regnis JA, Bailey DL, King M, Bautovich GJ, Bye PT.*

**Source**

Respiratory Investigation Unit, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia.

**ABSTRACT**

In patients with cystic fibrosis (CF), dehydration of airway secretions leads to a decrease in mucociliary clearance (MCC). We examined the acute effect of MCC of a single administration by aerosolization of hypertonic saline (7%) (HS), amiloride (0.3% in 0.12% NaCl) (AML) and a combination of AML and HS (AML + HS) in 12 patients with CF using a radioaerosol technique. Isotonic saline [0.9%] (IS) was used as a control solution. As both the AML and HS solutions induced cough in some patients, the last nine patients studied also underwent a cough clearance day. This was to eliminate the possible confounding effect of cough on MCC measurement. Patients ranged from 18 to 28 yr (mean  $\pm$  SD, 22  $\pm$  3) with an FEV1 of 27 to 112% predicted (61  $\pm$  30%). Following deposition of the radioaerosol, baseline clearance was assessed for 30 min. This was followed by a 30-min intervention period. Assessment of post-intervention clearance for a further 30 min was then performed. Comparison of the amount of radioaerosol cleared from the right lung was made at 60 min (%C60) and 90 min (%C90) using repeated measures ANOVA. The percent cleared at 60 and 90 min was significantly increased with HS (%C60 = 26.5%, %C90 = 29.4%) and the combination of AML + HS (%C60 = 23.1%, %C90 = 27.4%) compared with both IS (%C60 = 14.7%, %C90 = 17.5%) and COUGH (%C60 = 18.0%, %C90 = 19.5%),  $p < 0.01$ . Inhalation of hypertonic saline is a potentially useful treatment in patients with cystic fibrosis.



## ARTICOLO 4 TRADUZIONE

### **EFFETTO DELLA SOLUZIONE SALINA IPERTONICA, DELL'AMILORIDE E DELLA TOSSE SULLA CLEARANCE MUCOCILIARE IN PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA.**

Nei pazienti con fibrosi cistica (CF), la disidratazione delle secrezioni delle vie aeree porta ad una diminuzione della clearance mucociliare (MCC). Abbiamo esaminato l'effetto acuto sulla MCC di una singola somministrazione per aerosol di soluzione salina ipertonica (7%) (HS), amiloride (0,3% in 0,12% NaCl) (AML) e una combinazione di AML e HS (AML + HS) in 12 pazienti affetti da CF con una tecnica radioaerosol.

L' Isotonica salina [0,9%] (IS) è stata usata come una soluzione di controllo

Poiché sia l'AML e che HS inducono tosse in alcuni pazienti, gli ultimi nove pazienti studiati sono stati sottoposti a un controllo della tosse.

Questo per eliminare il possibile effetto confondente di tosse sulla misurazione della MCC. I pazienti variavano dai 18-28 anni (media  $\pm$  SD, 22  $\pm$  3) con un FEV1 del 27 al 112% del predetto (61  $\pm$  30%). Seguendo la deposizione delle particelle radioaerosol, la clearance è stata valutata per 30 min. Questo è stato seguito per un periodo di 30 min

Valutazione della MCC post-intervento per altri 30 minuti è stata eseguita. Confronto della quantità di radioaerosol eliminato dal polmone destro è stato effettuato a 60 min (% C60) e 90 min (% C90) con misure ripetute ANOVA. **La percentuale di clearance a 60 e 90 minuti è risultato significativamente aumentato con HS** (C60% = 26,5%, C90% = 29,4%) e la combinazione di AML + HS (C60% = 23,1%, C90% = 27,4%) rispetto a entrambi è (C60% = 14,7%, C90% = 17,5%) e tosse (C60% = 18,0%, C90% = 19,5%),  $p < 0,01$ . L'inalazione di soluzione salina ipertonica è un trattamento potenzialmente utile nei pazienti con fibrosi cistica.

**ARTICOLO 5****NEBULISED HYPERTONIC SALINE FOR CYSTIC FIBROSIS.**

Wark PA, McDonald V. Source Level D, Centre Block, University Medicine, Southampton General Hospital, Southampton, UK, SO16 6YD.  
[P.Wark@soton.ac.uk](mailto:P.Wark@soton.ac.uk) Update in Cochrane Database Syst Rev. 2005;(3):CD001506.

**ABSTRACT****BACKGROUND:**

The lung disease in cystic fibrosis is characterised by impaired mucociliary clearance. Hypertonic saline (HS) has been shown to enhance mucociliary clearance in-vitro and this may act to lessen the destructive inflammatory process in the airways.

**OBJECTIVES:**

To investigate the effects of treatment with nebulised hypertonic saline on people with CF compared to placebo and or other treatments that enhance mucociliary clearance.

**SEARCH STRATEGY:**

'We searched the Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group trials register which comprises references identified from comprehensive electronic database searches, handsearching relevant journals and handsearching abstract books of conference proceedings. Date of the most recent search of the Group's register: October 2001.

**SELECTION CRITERIA:**

All controlled trials (any language) assessing the effect of hypertonic saline compared to placebo or other mucolytic therapy, for any duration or dose regimen in people with cystic fibrosis of any age or severity.

**DATA COLLECTION AND ANALYSIS:**

All identified trials were independently reviewed by both reviewers & all data collected. Trial quality was assessed along with allocation concealment.

**MAIN RESULTS:**

Fourteen controlled trials were identified. Nine trials met the inclusion criteria; these involved 235 participants with an age range of 6 to 46 years. Two short-term trials of immediate effect on mucociliary clearance demonstrated that HS increased isotope clearance compared to control. Lung function as measured by improvement in Forced Expiratory Volume at one second (FEV1 l/min)

was observed in four trials. When 3% to 7% saline was used in a volume of 10mls twice a day, in comparison to placebo, HS led to a significant increase in FEV1, WMD 12.20 (95%CI 4.30 to 20.10). In comparison to deoxyribonuclease (DNase) two trials used a similar concentration and volume of HS. Over a three week period the groups showed a similar increase in FEV1, WMD - 1.60 (95%CI -11.16 to 7.96). However after 12 weeks treatment in participants with moderate to severe lung disease compared to DNase, HS 5mls twice a day showed less benefit to FEV1, WMD - 13.00 (95%CI -22.46 to -3.54). No serious adverse events were noted.

**REVIEWER'S CONCLUSIONS:**

Nebulised hypertonic saline improves mucociliary clearance in short term clinical trials and appears to increase lung function compared to control. In comparison to DNase it may be less effective at improving lung function, after three months. At this stage there is insufficient evidence to support the use of hypertonic saline as routine treatment for people with cystic fibrosis.

EVIDENZE SCIENTIFICHE CLEARANCE MUCOCILIARE-SOLUZIONE IPERTONICA  
**ARTICOLO 5 TRADUZIONE**

**SOLUZIONE SALINA IPERTONICA NEBULIZZATA PER LA FIBROSI CISTICA**

**BACKGROUND:**

La malattia polmonare nella fibrosi cistica è caratterizzata da ridotta clearance mucociliare. Soluzione salina ipertonica (HS) **ha dimostrato di migliorare la clearance mucociliare** in vitro e questo può agire per ridurre il processo distruttivo infiammatorio nelle vie aeree.

**OBIETTIVI:** per indagare gli effetti del trattamento con soluzione salina ipertonica nebulizzata sulle persone con CF rispetto al placebo o altri trattamenti che migliorano la clearance mucociliare.

**STRATEGIA DI RICERCA:**

Abbiamo consultato la Cochrane Cystic Fibrosis e i registri di Genetic Disorders Group che comprendono riferimenti provenienti da banche dati elettroniche riviste rilevanti e librerie abstracts di atti di convegni.

Data della ricerca più recente del registro del Gruppo: ottobre 2001.

**CRITERI DI SELEZIONE:**

Tutti gli studi clinici controllati hanno valutato l'effetto della soluzione salina ipertonica rispetto al placebo o di altra terapia mucolitica, per qualsiasi durata e regime posologico, in soggetti con fibrosi cistica di qualsiasi età o gravità

**RACCOLTA DEI DATI E ANALISI:**

Tutti gli studi sono stati identificati e verificati da entrambi i revisori e tutti i dati sono stati raccolti. La qualità degli studi è stata valutata con occultamento di allocazione.

**PRINCIPALI RISULTATI:**

Quattordici studi controllati sono stati identificati. Nove studi hanno soddisfatto i criteri di inclusione, coinvolgendo 235 partecipanti con un range di età da 6 a 46 anni.

Due prove a breve termine sull'effetto immediato sulla clearance mucociliare **hanno dimostrato che HS ha aumentato la clearance mucociliare rispetto al controllo**. La funzionalità polmonare misurata come miglioramento nel volume espiratorio forzato in un secondo (FEV1 l / min) è stata osservata in quattro prove.

Quando dal 3% al 7% di soluzione salina è stato utilizzato un volume di 10ml due volte al giorno, in confronto al placebo, HS ha portato ad un aumento significativo FEV1, WMD 12,20 (95% CI 4,30-20,10).

In confronto al deossiribonucleasi (DNasi) due studi hanno usato una concentrazione analoga e volume di HS. In un periodo di tre settimane i gruppi hanno mostrato un simile aumento del FEV1, WMD -1,60 (IC 95% da -11,16 a 7,96).

EVIDENZE SCIENTIFICHE CLEARANCE MUCOCILIARE-SOLUZIONE IPERTONICA

Tuttavia, dopo 12 settimane di trattamento nei partecipanti da moderata a grave malattia polmonare rispetto al DNase, a cui sono stati somministrati HS 5 ml due volte al giorno ha mostrato meno beneficio per FEV1, WMD -13,00 (95% CI -3,54 a -22,46).

Non ci sono eventi avversi gravi

**CONCLUSIONI** del recensore:

**Soluzione salina ipertonica nebulizzata migliora la clearance mucociliare in studi clinici a breve termine, sembra aumentare la funzionalità polmonare rispetto al controllo.** In confronto a DNasi può essere meno efficace nel migliorare la funzionalità polmonare, dopo tre mesi. In questa fase non vi sono prove sufficienti per sostenere l'uso di soluzione salina ipertonica, come trattamento di routine per le persone con fibrosi cistica.

**ARTICOLO 6****INHALED HYPERTONIC SALINE IN INFANTS AND TODDLERS WITH CYSTIC FIBROSIS: SHORT-TERM TOLERABILITY, ADHERENCE, AND SAFETY.**

*Rosenfeld M, Davis S, Brumback L, Daniel S, Rowbotham R, Johnson R, McNamara S, Jensen R, Barlow C, Ratjen F.*

**Source**

*Department of Pediatrics, University of Washington School of Medicine, Seattle Children's Hospital, 4800 Sandpoint Way NE, Seattle, WA 98105, USA.*

[margaret.rosenfeld@seattlechildrens.org](mailto:margaret.rosenfeld@seattlechildrens.org)

**ABSTRACT****BACKGROUND:**

Inhaled hypertonic saline (HS) is an attractive agent for chronic maintenance therapy in infants and toddlers with cystic fibrosis (CF) because it improves defective mucociliary clearance. Prior to undertaking a clinical trial of HS efficacy in young children with CF, tolerability, adherence, and safety must be established.

**METHODS:**

Three-center, open label evaluation of the short-term tolerability, adherence, and safety of 7% HS administered twice daily for 14 days in children with CF 12-30 months of age. The primary objective was to evaluate the proportion of participants unable to tolerate single and repeated doses of 7% HS according to protocol-defined criteria. Participants inhaled a test dose of HS at the enrollment visit; test dose intolerance was defined as fulfillment of at least one of 4 criteria. Participants who tolerated the test dose inhaled 7% HS twice daily for 14±2 days.

**RESULTS:**

Twenty children were enrolled. One was withdrawn due to maternal concern over fussiness with application of the facemask for the test dose. Of the 19 participants administered the test dose, 1 was withdrawn due to test dose intolerance (5%, 95% confidence interval 0, 26%). Eighteen participants completed the study; 1 was intolerant (95% CI 0, 27%) at the final visit due to new wheezes on exam in association with an upper respiratory infection and otitis media. Home symptom diaries demonstrated cough as the main symptom in the hour following inhalation, which decreased in frequency over the study period. Adherence as assessed by daily home diary and returned study drug ampoules was high. Participants reported receiving both treatments on a median of 100% of days; a median of 25 ampoules were used during a median of 13 days.

**CONCLUSIONS:**

7% HS appears well tolerated for up to 14 days in infants and toddlers with CF, with high adherence. These results provide encouraging short-term tolerability and adherence data for future trials assessing the safety and efficacy of 7% HS in young children with CF.

EVIDENZE SCIENTIFICHE CLEARANCE MUCOCILIARE-SOLUZIONE IPERTONICA  
**ARTICOLO 6 TRADUZIONE**

**SOLUZIONE SALINA IPERTONICA PER VIA INALATORIA SOMMINISTRATA AI NEONATI E AI BAMBINI PICCOLI CON FIBROSI CISTICA: TOLLERABILITÀ A BREVE TERMINE, ADERENZA(COMPLIANCE) E SICUREZZA.**

**BACKGROUND:**

L'inalazione della soluzione salina ipertonica (HS) è un fattore importante per la terapia di mantenimento cronico nei neonati e nei bambini piccoli con fibrosi cistica (CF) perché **migliora la clearance muco ciliare in loro compromessa.**

Prima di iniziare una sperimentazione clinica sull'efficacia dell'HS nei bambini piccoli con fibrosi cistica, devono essere stabiliti la tollerabilità, l'aderenza e la sicurezza.

**METODI:**

Tre-centri hanno eseguito la valutazione in aperto della tollerabilità a breve termine, dell'aderenza alla terapia, e la sicurezza del HS al 7% somministrata due volte al giorno per 14 giorni ai bambini con CF dai 12-30 mesi di età. L'obiettivo primario era quello di valutare la percentuale dei partecipanti non in grado di tollerare dosi singole e dosi ripetute di HS al 7% in base a criteri definiti dal protocollo.

I Partecipanti hanno inalato una dose di prova di HS alla visita di arruolamento; l'intolleranza alla dose di prova è stata definita come realizzazione di almeno uno dei quattro criteri. I partecipanti che hanno tollerato la dose test di inalazione 7% HS due volte al giorno per  $14 \pm 2$  giorni.

**RISULTATI:**

Venti bambini sono stati arruolati. Uno è stato ritirato a causa di preoccupazione materna sulla pignoleria con l'applicazione della maschera facciale per la dose di prova. Dei 19 partecipanti trattati con la dose di prova, 1 è stata interrotta a causa di testare l'intolleranza dose (5%, intervallo di confidenza 95% 0, 26%). Diciotto partecipanti hanno completato lo studio, 1 è stato intollerante (IC 95% 0, 27%) durante la finale a causa di sibili nuovi esami in associazione con un'infezione delle vie respiratorie superiori e otite media. Diari sintomo iniziale dimostrato tosse come il sintomo principale della inalazione nell'ora successiva, che sono diminuiti in frequenza durante il periodo di studio. L'adesione come valutato dal diario a casa tutti i giorni ed è tornato fiale del farmaco in studio è stato elevato. Partecipanti hanno riferito ricevere sia trattamenti su una media di 100% di giorni; una mediana di 25 fiale sono stati usati durante una mediana di 13 giorni.

**CONCLUSIONI:**

7% HS appare ben tollerata per un massimo di 14 giorni in neonati e nei bambini affetti da fibrosi cistica, con alta aderenza. Questi risultati forniscono incoraggianti a breve termine dei dati di tollerabilità e il rispetto per gli studi futuri valutare la sicurezza e l'efficacia del 7% HS nei bambini piccoli con fibrosi cistica.

**ARTICOLO 7****EFFECT OF INCREASING DOSES OF HYPERTONIC SALINE ON MUCOCILIARY CLEARANCE IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS.**

*Robinson M, Hemming AL, Regnis JA, Wong AG, Bailey DL, Bautovich GJ, King M, Bye PT. Source Respiratory Investigation Unit, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia.*

**ABSTRACT****BACKGROUND:**

Patients with cystic fibrosis are known to have decreased mucociliary clearance. It has previously been shown that inhalation of a 7.0% solution of hypertonic saline significantly improved mucociliary clearance in a group of adult patients with cystic fibrosis. The aim of this study was to measure the response to increasing concentrations of inhaled hypertonic saline.

**METHODS:**

Ten patients (seven men) of mean (SE) age 22 (4) years and mean forced expiratory volume in one second (FEV1) 52.0 (6.7)% predicted completed the study. Mucociliary clearance was measured using a radioaerosol technique for 90 minutes after the interventions which comprised 0.9% NaCl + voluntary cough (control), 3.0% NaCl, 7.0% NaCl, and 12% NaCl.

**RESULTS:**

There was a significant increase in the amount of activity cleared from the right lung with all concentrations of hypertonic saline (HS) compared with control. The amount cleared at 90 minutes on the control day was 12.7% (95% confidence interval (CI) 9.8 to 17.2) compared with 19.7% (95% CI 13.6 to 29.5) for 3% HS, 23.8% (95% CI 15.9 to 36.7) for 7% HS and 26.0% (95% CI 19.8 to 35.9) for 12% HS. The improvement in mucociliary clearance was not solely due to coughing as the number of coughs recorded on the control day exceeded that recorded on any other day. The hypertonic saline did not induce a clinically significant change in FEV1.

**CONCLUSIONS:**

Within the range of concentrations examined in this study, the effect of hypertonic saline appears to be dose dependent. Inhalation of hypertonic saline remains a potentially useful treatment for patients with cystic fibrosis



EVIDENZE SCIENTIFICHE CLEARANCE MUCOCILIARE-SOLUZIONE IPERTONICA  
ARTICOLO 7 TRADUZIONE

**EFFETTO DI DOSI CRESCENTI DI SOLUZIONE SALINA IPERTONICA SULLA  
CLEARANCE MUCOCILIARE IN PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA.**

**BACKGROUND:**

I pazienti affetti da fibrosi cistica sono noti per avere una riduzione della clearance mucociliare. È stato precedentemente dimostrato che l'inalazione di una soluzione 7,0% di soluzione salina ipertonica ha migliorato significativamente la clearance mucociliare in un gruppo di pazienti adulti affetti da fibrosi cistica. Lo scopo di questo studio era di misurare la risposta a concentrazioni crescenti di inalazione salina ipertonica.

**METODI:**

Dieci pazienti (sette uomini) di media (SE) 22 anni (4) anni e la media volume espiratorio forzato in un secondo (FEV1) 52,0 (6,7)% del predetto hanno completato lo studio.

La Clearance mucociliare è stata misurata utilizzando una tecnica radioaerosol per 90 minuti dopo gli interventi che comprendeva inalazione di 0,9% NaCl on tosse volontaria (controllo), 3,0% NaCl, 7,0% NaCl, e 12% di NaCl.

**RISULTATI:**

**C'è stato un aumento significativo della quantità di eliminato dal polmone destro con tutte le concentrazioni di soluzione salina ipertonica (HS) rispetto al controllo.** La quantità eliminata a 90 minuti nell'ultimo giorno di controllo è stato del 12,7% (intervallo di confidenza 95% (CI) 9,8-17,2) rispetto al 19,7% (95% CI 13,6-29,5) per il 3% HS, 23,8% (95% CI 15,9 a 36,7) per il 7% HS e 26,0% (95% CI 19,8-35,9) per il 12% HS. Il miglioramento della clearance mucociliare non era dovuto esclusivamente a tossire come il numero di colpi di tosse registrati il giorno di controllo superiore a quello registrato in qualsiasi altro giorno. La soluzione salina ipertonica non ha indotto un cambiamento clinicamente significativo del FEV1.

**CONCLUSIONI:**

All'interno della gamma di concentrazioni esaminate in questo studio, l'effetto della soluzione salina ipertonica sembra essere dose-dipendente. Inalazione di soluzione salina ipertonica rimane un trattamento potenzialmente utile per i pazienti con fibrosi cistica

**ARTICOLO 8****INHALATION OF HYPERTONIC SALINE AEROSOL ENHANCES MUCOCILIARY CLEARANCE IN ASTHMATIC AND HEALTHY SUBJECTS.**

Daviskas E, Anderson SD, Gonda I, Eberl S, Meikle S, Seale JP, Bautovich G. Source Dept of Respiratory Medicine, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia.

**ABSTRACT**

Hyperosmolarity of the airway surface liquid (ASL) has been proposed as the stimulus for hyperpnoea-induced asthma. We found previously that mucociliary clearance (MCC) was increased after isocapnic hyperventilation (ISH) with dry air, and we proposed that the increase related to transient hyperosmolarity of the ASL. We investigated the effect of increasing the osmolarity of the ASL on MCC, by administering an aerosol of concentrated salt solution. MCC was measured using  $^{99m}\text{Tc}$ -sulphur colloid, gamma camera and computer analysis in 12 asthmatic and 10 healthy subjects on three separate days, involving administration of each of the following: 1) ultrasonically nebulized 14.4% saline; 2) ultrasonically nebulized 0.9% saline; and 3) no aerosol intervention (control). The (mean  $\pm$  SD) volume of nebulized 14.4% saline was 2.2  $\pm$  1.2 mL for asthmatics and 3.2  $\pm$  0.7 mL for healthy subjects. This volume was delivered over a period of 5.4  $\pm$  1.3 and 6.4  $\pm$  0.7 min for asthmatic and healthy subjects, respectively. The airway response to 14.4% saline was assessed on a separate visit and the fall in forced expiratory volume in one second (FEV1) was 22  $\pm$  4% in the asthmatic and 3  $\pm$  2% in the healthy subjects. Compared to the MCC with the 0.9% saline and control, the hypertonic aerosol increased MCC in both groups. In asthmatic subjects, MCC of the whole right lung in 1 h was 68  $\pm$  10% with 14.4% saline vs 44  $\pm$  14% with 0.9% saline and 39  $\pm$  13% with control. In healthy subjects, MCC of the whole right lung in 1 h was 53  $\pm$  12% with 14.4% saline vs 41  $\pm$  15% with 0.9% saline and 36  $\pm$  13% with control. We conclude that an increase in osmolarity of the airway surface liquid increases mucociliary clearance both in asthmatic and healthy subjects. These findings are in keeping with our previous suggestion that the increase in mucociliary clearance after isotonic hyperventilation with dry air is due to a transient hyperosmolarity of the airway surface liquid.

## ARTICOLO 8 TRADUZIONE

### **L'INALAZIONE DI SOLUZIONE SALINA IPERTONICA MIGLIORA LA CLEARANCE MUCOCILIARE IN SOGGETTI ASMATICI E SANI.**

L'iperosmolarità del liquido di superficie delle vie aeree (ASL) è stato proposto come stimolo per L'iperpnea indotta da asma.

Abbiamo trovato in precedenza che la clearance mucociliare (MCC) è stato aumentato dopo l'iperventilazione isocapnica (ISH) con aria secca, e abbiamo proposto che l'aumento era relativo all'iperosmolarità transitoria della ASL. Abbiamo studiato l'effetto di aumentare l'osmolarità della ASL sulla MCC, somministrando un aerosol di soluzione salina concentrata. MCC è stata misurata usando <sup>99m</sup>Tc-zolfo colloidale, camera gamma e l'analisi del computer in 12 asmatici e 10 soggetti sani in tre giorni distinti, comportano la somministrazione di ciascuno dei seguenti: 1) soluzione salina al 14,4% nebulizzata ad ultrasuoni; 2) soluzione fisiologica allo 0,9% nebulizzata ad ultrasuoni; e 3) nessuna nebulizzazione (controllo). Il volume di soluzione salina nebulizzata al 14,4% è stato di 2,2 +/- 1,2 mL per gli asmatici e 3.2 +/- 0,7 mL nei soggetti sani. Questo volume è stato consegnato nel corso di un periodo di 5,4 +/- 1.3 e 6.4 +/- 0,7 min per i soggetti asmatici e sani, rispettivamente. La risposta delle vie aeree al 14,4% di soluzione salina è stata valutata in una separate visita e il calo del volume espiratorio forzato in un secondo (FEV1) era 22 +/- 4% nell' asmatico e 3 +/- 2% nei soggetti sani. Analizzando la MCC con la soluzione salina allo 0,9% e di controllo, l'aerosol ipertonico ha detrminato un increment della MCC in entranbi i gruppi. In soggetti asmatici, MCC di tutto il polmone destro in 1 h era 68 +/- 10% con soluzione salina 14,4% vs 44 +/- 14% con soluzione fisiologica 0,9% e 39 +/- 13% con il controllo. In soggetti sani, MCC del polmone tutta a destra in 1 h era di 53 +/- 12% con il 14,4% salina vs 41 +/- 15% con soluzione fisiologica 0,9% e 36 +/- 13% con il controllo.

**Si conclude che un aumento di osmolarità del liquido di superficie delle vie aeree aumenta la clearance mucociliare sia in soggetti asmatici che in soggetti sani.** Questi risultati sono in linea con la nostra precedente proposta che l'aumento della clearance mucociliare, dopo iperventilazione isotonica, con aria secca è dovuta ad una transitoria iperosmolarità del liquido di superficie delle vie aeree.