

L'importanza del lavaggio nasale per l'igiene quotidiana delle fosse nasali in età pediatrica. Tra pratica ed Evidence Based Medicine

Antonio Moffa¹, Michele Cassano¹, Sara Torretta², Pietro Ferrara³, Valentina Grimaldi⁴, Andrea Costantino⁵, Manuele Casale⁵

¹ Unità di Otorinolaringoiatria, Università di Foggia; ² Unità di Otorinolaringoiatria, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università di Milano;

³ Unità di Pediatria, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁴ Pediatria di Famiglia, Asl RM2, Roma;

⁵ Unità di Otorinolaringoiatria, Università Campus Biomedico di Roma

Introduzione

La pulizia delle cavità nasali è una pratica sempre più consigliata sia nella prevenzione sia nel trattamento delle patologie infiammatorie acute e croniche del distretto naso-sinusale, specialmente in ambito pediatrico ¹.

I lavaggi nasali consentono di "pulire" le fosse nasali rimuovendo muco, croste, detriti cellulari e vari contaminanti dell'aria, come i comuni allergeni e patogeni, favorendone il loro movimento verso il rinofaringe ². Inoltre è stato ampiamente constatato che i lavaggi nasali migliorano la clearance mucociliare e riducono le concentrazioni locali di mediatori pro-infiammatori, come istamina e prostaglandine, e umidificano la mucosa nasale ^{3,4}.

Otorinolaringoiatri e pediatri, nella loro pratica clinica, spesso raccomandano i lavaggi nasali nella rinosinusite acute e cronica (RSA e RSC); il loro utilizzo infatti è associato a un netto miglioramento dei segni e sintomi, a un minore consumo di farmaci, come antibiotici, corticosteroidi locali e sistemici, decongestionanti ecc., e a un minor tasso di riacutizzazioni nelle forme croniche. Secondo l'*International Consensus*

Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis del 2016 i lavaggi nasali rientrano ormai a pieno titolo e con un buon livello di evidenza nel trattamento della rinite allergica e della rinosinusite ⁵. Ancora, una recente metanalisi pubblicata sul *British Medical Journal* afferma che i lavaggi nasali rappresentano un trattamento efficace e sicuro per il comune raffreddore nei soggetti in età pediatrica ⁵.

Tuttavia l'eterogeneità degli studi presente in letteratura, in particolare sul tipo di soluzione da utilizzare e sullo schema terapeutico da seguire, genera spesso confusione tanto nei medici che si prendono cura del piccolo paziente quanto dei loro familiari ⁷.

Le soluzioni comunemente utilizzate possono essere distinte in due grandi categorie secondo la loro differente tonicità: soluzioni isotoniche e ipertoniche. Le soluzioni isotoniche presentano una concentrazione di NaCl dello 0,9%, mentre quelle ipertoniche possono avere varie concentrazioni, anche se quella più frequentemente adoperata è la soluzione al 3%. Inoltre le soluzioni possono essere sterili oppure contenere acqua di mare o proveniente da sorgenti termali, arricchita di elementi

aggiuntivi come manganese, rame, ferro, zolfo ecc., che avrebbero un ruolo terapeutico aggiuntivo (antialergico, antiossidante, antinfiammatorio ecc.), da sfruttare in determinate condizioni patologiche.

Le soluzioni isotoniche e ipertoniche presentano specifiche caratteristiche e indicazioni (Tab. I) ⁸. La soluzione salina isotonica fornisce una pulizia meccanica senza gradiente osmotico, riducendo i mediatori dell'infiammazione presenti a livello della mucosa nasale, sciaccando sostanze irritanti e muco. La soluzione ipertonica invece, grazie alla sua maggiore tonicità, consente un maggior richiamo di acqua dalla mucosa nasale verso il lume, con conseguente riduzione dell'edema sottomucoso. Tuttavia l'effetto di queste due soluzioni a livello della clearance mucociliare è differente. È noto infatti che la soluzione isotonica migliora la clearance mucociliare grazie all'azione di detersione meccanica, mentre la soluzione ipertonica, oltre a idratare e lavare la superficie della mucosa, determina anche un aumento dei livelli di Ca^{2+} intracellulare, meccanismo chiave del battito ciliare ⁹.

In pieno accordo con la letteratura scientifica la soluzione salina ipertonica è maggiormente adoperata nelle riniti e nelle rinosinusiti, rispetto alla soluzione isotonica, perché determina un maggiore beneficio sia dal punto di vista clinico sia strumentale, in particolar modo nei pazienti in età pediatrica ¹⁰. Tuttavia è comu-

ne riscontrare nella pratica clinica alcuni effetti collaterali minori associati all'utilizzo della soluzione ipertonica, come bruciore, irritazione nasale, epistassi e scolo retronasale, che potrebbero ridurre in determinati casi la compliance al trattamento ¹¹.

La soluzione isotonica invece è impiegata tanto negli adulti quanto nei bambini nella prevenzione e nell'igiene quotidiana delle fosse nasali. È noto, infatti, che specialmente nei bambini, sia fondamentale una corretta detersione delle fosse nasali, in quanto l'abnorme accumulo di essudato, catarrale o mucopurulento, talvolta rappreso in croste, può favorire l'insorgenza di processi flogistici sia locoregionali, come otiti, rinosinusiti, sia a distanza, come laringiti, tracheo-bronchiti, polmoniti, sindrome rinobronchiale e altri. Purtroppo nei piccoli pazienti la toilette spontanea delle cavità nasali è difficoltosa perché il più delle volte questi non sono in grado di soffiarsi adeguatamente il naso ¹². Il razionale scientifico alla base dell'impiego quotidiano dei lavaggi nasali con soluzione isotonica si fonda sulle seguenti proprietà: azione antinfiammatoria mediante riduzione dei mediatori infiammatori presenti nelle secrezioni nasali, rimozione meccanica delle sostanze potenzialmente dannose e miglioramento della clearance mucociliare ¹³⁻¹⁶.

Nella Tabella I sono riassunte le principali proprietà delle soluzioni isotoniche e ipertoniche come sopra descritto.

TABELLA I.

Caratteristiche delle soluzioni isotoniche e ipertoniche.

	Soluzione isotonica (0,9%)	Soluzione ipertonica (3%)
Meccanismo d'azione	Garantisce una pulizia meccanica delle fosse nasali senza gradiente osmotico	Sfruttando il gradiente osmotico, favorisce un richiamo di acqua e una riduzione dell'edema sottomucoso maggiore rispetto alla soluzione isotonica
Clearance mucociliare	Migliora la clearance mucociliare grazie all'azione di detersione meccanica	Oltre a idratare la mucosa, aumenta i livelli di Ca^{2+} e dei mediatori infiammatori intracellulari, garantendo un incremento maggiore della clearance mucociliare rispetto alla soluzione isotonica
Effetti indesiderati	Nessun effetto indesiderato	Talvolta in caso di utilizzo prolungato si possono manifestare: bruciore, irritazione nasale, epistassi e scolo retronasale
Indicazioni	Prevenzione e igiene quotidiana delle fosse nasali	Riniti, rinosinusiti e rinofaringiti acute e croniche
Limite temporale	Nessun limite temporale	Periodo di tempo limitato

Prevenzione e igiene quotidiana. Evidenze scientifiche sui lavaggi nasali con soluzione isotonica

Le *Upper Respiratory Tract Infection* (URTI) sono molto frequenti in età pediatrica e comportano un costo notevole da parte del Sistema Sanitario Nazionale e perdita di giorni lavorativi dei genitori costretti a rimanere presso il proprio domicilio per curare il piccolo malato. In generale queste sono a eziologia virale; la comparsa di complicanze è invece solitamente di tipo batterico e riguarda principalmente lo sviluppo di otite media acuta e sinusite.

Le fasce d'età più colpite sono la prima e la seconda infanzia, quando il bambino frequenta l'asilo nido e la scuola materna, luoghi in cui l'alta concentrazione di individui facilita il contagio e moltiplica le possibilità di trasmissione.

Le URTI si sviluppano a seguito dell'azione combinata di più fattori, come la socializzazione precoce particolarmente nella prima infanzia, l'inalazione passiva di fumo di tabacco, l'inquinamento ambientale, la stagionalità, specialmente il periodo autunno invernale, e infine l'elevato numero di conviventi. Il processo patologico è lo stesso a tutti i livelli del distretto naso sinusale: infiammazione ed edema della mucosa, congestione vascolare, ipersecrezione di muco e alterazioni della struttura e della funzione dell'apparato ciliare.

Nonostante la maggior parte degli infezioni sia di natura virale, si registra tuttavia un eccessivo e non sempre necessario utilizzo di terapie antibiotiche. Si stima infatti che circa il 50% degli antibiotici prescritti in età pediatrica potrebbero essere evitati, soprattutto in Italia, dove il consumo supera di quattro volte quello del mondo anglosassone^{17 18}.

Questa condizione rappresenta quindi un problema rilevante sia da un punto di vista clinico sia socio-economico e richiede, nella gran parte di casi, la messa a punto da parte del medico di una strategia preventiva. Tra le diverse strategie terapeutiche proposte, i lavaggi nasali potrebbero rappresentare dunque un valido ausilio. In letteratura pochi sono gli studi che valutano nello specifico l'efficacia in prevenzione dei lavaggi nasali, al contrario, molti sono i lavori che si concentrano sull'utilizzo dei lavaggi nasali per il trattamento delle comuni affezioni flogistiche del distretto otorinolaringoiatrico¹⁹.

Slapak et al., nel loro studio clinico del 2008²⁰, hanno valutato l'efficacia dei lavaggi nasali con soluzione isotonica per la prevenzione e il trattamento degli episodi di RSA su un totale di 401 bambini di età compresa tra i 6 e i 10 anni, divisi in due gruppi. Il primo gruppo di 101 bambini ha eseguito il trattamento standard per la RSA (antipiretici, decongestionanti nasali, mucolitici e antibiotici sistemici) senza effettuare i lavaggi nasali, mentre il secondo gruppo di 301 bambini ha eseguito in aggiunta al trattamento standard i lavaggi nasali. I pazienti hanno utilizzato soluzione isotonica proveniente dall'Oceano Atlantico, con tracce di elementi quali zinco, ferro e rame simili a quelle rinvenuti nell'acqua di mare, con una frequenza di 6 volte al giorno durante la fase acuta e di 3 volte al giorno durante la fase di prevenzione per un periodo complessivo di 12 settimane. Gli autori dello studio hanno osservato come nella fase acuta il gruppo dei pazienti trattati con lavaggi nasali presentava un miglioramento statisticamente significativo dei sintomi, quali tosse, mal di gola, ostruzione nasale e rinorrea, rispetto al gruppo di pazienti che non aveva eseguito lavaggi nasali. Infine dopo 12 settimane di trattamento si registrava una drastica riduzione del numero di farmaci adoperati, come antipiretici, mucolitici e decongestionanti nasali, del numero di giorni di assenza a scuola, delle complicanze riportate come otite media, faringotonsillite, bronchite e sinusite oltre che della sintomatologia ostruttiva nasale e sulla rinorrea.

Un altro studio è stato condotto dal gruppo di Varricchio²¹. Questi hanno valutato l'efficacia dei lavaggi nasali realizzati con soluzione salina salso solfata rispetto ai lavaggi nasali con soluzione salina allo 0,9% su un totale di 107 bambini divisi in due gruppi. In entrambi i gruppi di trattamento i lavaggi nasali sono stati realizzati con una frequenza di 2 volte al giorno per un periodo complessivo di 12 giorni. L'outcome primario valutato era il confronto tra il numero di URTI a distanza di 6 mesi dalla fine del trattamento e quello registrato l'anno precedente (novembre-maggio). In entrambi i gruppi gli autori hanno registrato una riduzione statisticamente significativa del numero di URTI rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente. Tuttavia la riduzione ottenuta nel gruppo trattato con acqua salso-



solforata era maggiore di quella ottenuta con soluzione fisiologica ($p < 0,005$). Infine dopo i 12 giorni di trattamento il miglioramento della sintomatologia respiratoria ostruttiva, dell'edema del meato medio e del complesso osteo-meatale, della conta neutrofila e batterica alla citologia nasale, registrata nel gruppo con acqua salso-solfata, era superiore a quella ottenuta con soluzione fisiologica, registrando una significatività statistica. Gli autori infine hanno osservato anche un miglioramento dell'ipertrofia adenoidea e dei turbinati inferiori senza raggiungere tuttavia alcuna significatività statistica.

Infine da un recente studio epidemiologico²² condotto intervistando 900 pediatri del Sistema Sanitario Nazionale è emerso come il 60,3% dei pediatri prescrive abitualmente i lavaggi nasali in prevenzione oltre che per il trattamento delle comuni affezioni flogistiche del distretto rinosinusale. Precisamente nell'84,5% dei casi questi sono eseguiti con una frequenza di 3-4 volte a settimana e, nella gran parte dei casi (87%), con soluzioni isotoniche piuttosto che ipertoniche (7,8%) o ipotoniche (5,2%). Infine lo spray nasale rappresenta il dispositivo nasale maggiormente utilizzato (67,7%).

Potenziale utilizzo dei lavaggi nasali con soluzioni saline arricchite di ectoïna per le patologie del distretto naso sinusale

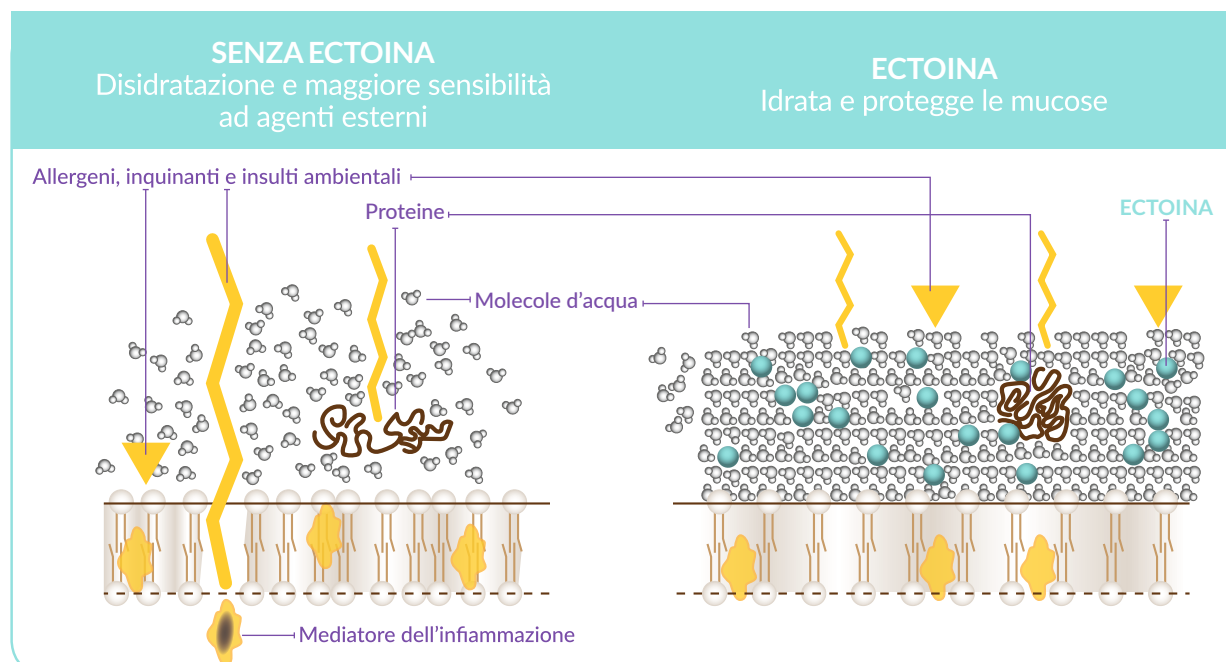
Dall'analisi della più recente letteratura scientifica emerge la tendenza a praticare i lavaggi nasali con soluzioni fisiologiche arricchite di sostanze naturali, sfruttando il loro ruolo terapeutico aggiuntivo²³. Tra queste ab-

biamo le soluzioni arricchite di ectoïna, proposte per il trattamento dei segni e sintomi dei pazienti affetti da rincongiuntivite allergica e da RSA.

L'ectoïna (acido 2-metil-3,4,5,6-tetraidropirimidino-4-carbossilico) è una sostanza naturale, prodotta dai batteri estremofili, microrganismi che sono in grado di sopravvivere e proliferare in condizioni ambientali proibitive per gli esseri umani. Questi batteri infatti utilizzando l'ectoïna sono in grado di adattarsi a valori estremamente alti o bassi di temperatura, pressione, pH o salinità. Questa sostanza esercita un ruolo protettivo nei confronti di numerosi componenti della parete cellulare dei batteri mediante due principali meccanismi chiamati "esclusione preferenziale" e "idratazione preferenziale"²⁴.

Il primo meccanismo prevede che l'ectoïna svolga la sua azione prevalentemente a livello extra-cellulare (esclusione preferenziale) dopo aver attraversato la membrana proteo-lipidica. Il secondo meccanismo invece fa riferimento alla proprietà di questa sostanza di formare una particolare "capsula" idratante che svolge un ruolo protettivo nei confronti delle biomolecole della membrana cellulare, come proteine e lipidi, evitando modificazioni strutturali irreversibili facilmente innescate dai processi di disidratazione e mantenendo la fluidità di membrana (Fig. 1)^{25 26}.

È stato osservato come sia a livello dell'epitelio polmonare animale sia in quello dei pazienti affetti da BPCO l'ectoïna sia in grado di ridurre la risposta infiammatoria neutrofila indotta dall'esposizione di sostanze inquinanti ambientali e professionali, come le nano particelle di carbonio. Nello specifico l'ectoïna impedisce questa cascata infiammatoria attraverso un effetto di stabilizzazione dei recettori di membrana che rappresentano il principale bersaglio dello stress ossidativo indotto dalle nano particelle. Queste ultime agiscono mediante due principali vie di segnalazione cellulare: protein chinasi mitogene-attivate (MAPK) e chinasi extracellulari regolate 1 e 2 (ERK1/2) fortemente dipendenti dall'attivazione del recettore del fattore di crescita epidermico e dell'integrina b1. Sebbene il meccanismo preciso con cui agisca l'ectoïna non sia ancora del tutto chiaro, sembra che questa svolga un ruolo di stabilizzazione delle strutture recettoriali impedendo di fatto la cascata del segnale.

Figura 1.**Meccanismo d'azione dell'ectoina.**

Questa ipotesi è inoltre supportata dalla scoperta che l'ectoina è in grado di ridurre gli endpoint patogeni indotti dall'esposizione dei cheratinociti ai raggi UVA, stabilizzando i microdomini lipidici presenti a livello della membrana citoplasmatica e riducendo il rilascio di ceramidi, molecole centrali nel metabolismo sfingolipidico e nell'induzione dell'apoptosi ²⁷.

È stato osservato infine come l'ectoina riveste un ruolo chiave nel processo di sintesi proteica, perché sorveglia sul corretto ripiegamento delle proteine favorendone una conformazione termodinamicamente stabile. L'effetto stabilizzatore dell'ectoina a livello della membrana cellulare è alla base dunque del suo utilizzo in dermatologia per il trattamento della dermatite atopica e recentemente in otorinolaringoiatria per il trattamento della rinite e nella ricoongiuntivite allergica ²⁸.

Nello specifico Werkhäuser et al. ²⁹ hanno confrontato l'utilizzo di colliri e spray nasali a base di ectoina rispetto a quelli con azelastina su un totale di 48 pazienti divisi in due gruppi di trattamento per un periodo totale di 7 giorni. In entrambi i gruppi è stata registrata una riduzione statisticamente significativa sia dei sinto-

mi oculari sia di quelli nasali. Nello specifico gli autori hanno osservato una riduzione statisticamente significativa del punteggio globale della sintomatologia respiratoria nasale valutata dai medici (dato da ostruzione nasale, rinorrea, starnutazione e prurito nasale) rispetto alla fase di reclutamento in entrambi i gruppi di trattamento, con una riduzione del 58,85% per i pazienti trattati con ectoina e del 57,11% per quelli trattati con azelastina. È stato registrato inoltre un miglioramento non statisticamente significativo del punteggio globale della sintomatologia respiratoria valutata dai pazienti rispetto alla valutazione iniziale per entrambi i gruppi, con una riduzione del 23,05% nel gruppo con ectoina e del 33,14% per quello con azelastina. Infine gli autori non hanno osservato alcuna differenza in termini di efficacia tra i due gruppi di trattamento.

Nel 2014 un altro studio ³⁰ ha valutato la sicurezza e l'efficacia di uno spray nasale contenente ectoina rispetto a uno a base di beclometasone in un gruppo di 50 pazienti affetti da rinite allergica, divisi in due gruppi di trattamento per un periodo complessivo di 2 settimane. Gli autori hanno riscontrato un miglio-

mento statisticamente significativo della sintomatologia respiratoria nasale valutata dai medici in entrambi i gruppi di trattamento dopo 2 settimane di trattamento rispetto alla valutazione iniziale, con una riduzione del 51,20% nei pazienti trattati con ectoïna e del 71,49% nei pazienti trattati con beclometasone. Gli autori inoltre hanno registrato la non inferiorità del trattamento con ectoïna rispetto a quello con beclometasone. L'ectoïna quindi può essere considerata una sostanza naturale, ben tollerata, priva di effetti collaterali e in grado di ridurre la sintomatologia respiratoria nasale nei pazienti affetti da patologie flogistiche naso sinusali. Alla luce delle sue caratteristiche potrebbe essere utile valutare l'aggiunta di questa sostanza nelle soluzioni saline ipotoniche, normalmente utilizzate per l'igiene delle cavità nasali, al fine di detergere e proteggere la mucosa nasale.

Conclusioni

Sulla base dei dati presenti in letteratura e della comune pratica clinica sembrerebbe dunque che i lavaggi nasali realizzati con soluzione salina isotonica, possano svolgere un ruolo chiave nella prevenzione delle più comuni patologie flogistiche del distretto naso sinusale, specialmente in ambito pediatrico. Dunque il pediatra e l'otorinolaringoiatra dovrebbero sempre consigliare per una corretta igiene quotidiana delle fosse nasali, uno spray preferibilmente a base di soluzione isotonica, meglio se arricchito di sostanze naturali, strumento economico, facile da utilizzare e con una buona compliance anche nei più piccoli.

Bibliografia

- 1 Slapak I, Skoupá J, Strnad P, et al. *Efficacy of isotonic nasal wash (seawater) in the treatment and prevention of rhinitis in children.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2008;134:67-74.
- 2 Kurtaran H, Karadag A, Catal F, et al. *A reappraisal of nasal saline solution use in chronic sinusitis.* Chest 2003;124:2036-7; author reply 7-8.
- 3 Satdhabudha A, Poachanukoon O. *Efficacy of buffered hypertonic saline nasal irrigation in children with symptomatic allergic rhinitis: a randomized double-blind study.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2012;76:583-8.
- 4 Georgitis JW. *Nasal hyperthermia and simple irrigation for perennial rhinitis. Changes in inflammatory mediators.* Chest 1994;106:1487-92.
- 5 Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. *International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis.* Int Forum Allergy Rhinol 2016;6(Suppl 1):S22-209.
- 6 van Driel ML, Scheire S, Deckx L, et al. *What treatments are effective for common cold in adults and children?* BMJ 2018;363:k3786.
- 7 Bastier PL, Lechot A, Bordenave L, et al. *Nasal irrigation: From empiricism to evidence-based medicine. A review.* Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2015;132:281-5.
- 8 Talbot AR, Herr TM, Parsons DS. *Mucociliary clearance and buffered hypertonic saline solution.* Laryngoscope 1997;107:500-3.
- 9 Satdhabudha A, Poachanukoon O. *Efficacy of buffered hypertonic saline nasal irrigation in children with symptomatic allergic rhinitis: a randomized double-blind study.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2012;76:583-8.
- 10 Kanjanawasee D, Seresirikachorn K, Chitsuthipakorn W, et al. *Hypertonic saline versus isotonic saline nasal irrigation: systematic review and meta-analysis.* Am J Rhinol Allergy 2018;32:269-79.
- 11 Hauptman G, Ryan MW. *The effect of saline solutions on nasal patency and mucociliary clearance in rhinosinusitis patients.* Otolaryngol Neck Surg 2007;137:815-21.
- 12 Gelardi M, Mappa L, Fiorella ML, et al. *Gli strumenti.* Pneumologia Pediatrica 2003;3:8-14.
- 13 Tano L, Tano K. *A daily nasal spray with saline prevents symptoms of rhinitis.* Acta Otolaryngol 2004;124:1059-62.
- 14 Georgitis GW. *Nasal hyperthermia and simple irrigation for perennial rhinitis: changes in inflammatory mediators.* Chest 1994;106:1487-92.
- 15 Tomooka LT, Murphy C, Davidson TM. *Clinical study and literature review of nasal irrigation.* Laryngoscope 2000;110:1189-93.
- 16 Sleight MA, Blake JR, Liron N. *The propulsion of mucus by cilia.* Am Rev Respir Dis 1988;137:726-41.
- 17 Pichichero ME. *Dynamics of antibiotic prescribing for children.* JAMA 2002;287:3133-5.
- 18 Clavenna A, Bonati M. *Differences in antibiotic prescribing in paediatric outpatients.* Arch Dis Child 2011;96:590-5.
- 19 Cazzola M, Anaupurapu S, Page CP. *Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis.* Pulm Pharmacol Ther 2012;25:62-8.
- 20 Slapak I, Skoupá J, Strnad P, et al. *Efficacy of isotonic nasal wash (seawater) in the treatment and prevention of rhinitis in children.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2008;134:67-74.
- 21 Varricchio A, Giuliano M, Capasso M, et al. *Salso-sulphide thermal water in the prevention of recurrent respiratory infections in children.* Int J Immunopathol Pharmacol 2013;26:941-52.
- 22 Marchisio P, Picca M, Torretta S, et al. *Nasal saline irrigation in preschool children: a survey of attitudes and prescribing habits of primary care pediatricians working in northern Italy.* Ital J Pediatr 2014;40:47.
- 23 Gelardi M, Mappa L, Fiorella ML, et al. *Gli strumenti.* Pneumologia pediatrica 2003;3:8-14.
- 24 Smiatek J, Harishchandra RK, Rubner O, et al. *Properties of compatible solutes in aqueous solution.* Biophys Chem 2012;160:62-8.
- 25 Harishchandra RK, Sachan AK, Kerth A, et al. *Compatible solutes: ectoine and hydroxyectoine improve functional nanostructures in artificial lung surfactants.* Biochim Biophys Acta 2011;1808:2830-40.
- 26 Dirschka T. *Ectoin - Anwendung und Perspektiven für die Dermatologie.* Aktuelle Dermatologie 2008;34:115-8.
- 27 Sydlík U, Gallitz I, Albrecht C, et al. *The compatible solute ectoine protects against nanoparticle-induced neutrophilic lung inflammation.* Am J Respir Crit Care Med 2009;180:29-35.
- 28 Vestweber AM. *Das Stressschutzmolekül MedEctoin® zeigt positive Ergebnisse bei der Psoriasis und in der topischen Applikation bei Patienten mit trockener, schuppiger Haut.* Naturheilpraxis mit Naturmedizin 2009;9:2-7.
- 29 Werkhäuser N, Bilstein A, Sonnemann U. *Treatment of allergic rhinitis with ectoine containing nasal spray and eye drops in comparison with azelastine containing nasal spray and eye drops or with cromoglycic Acid containing nasal spray.* J Allergy (Cairo) 2014;2014:176597.
- 30 Sonnemann U, Müller M, Bilstein A. *Noninterventional open-label trial investigating the efficacy and safety of ectoine containing nasal spray in comparison with beclomethasone nasal spray in patients with allergic rhinitis.* J Allergy (Cairo) 2014;2014:297203.