- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Thu, 03 Jul 2025, 07:41:14

AreaPediatrica

[TUTTO SU]

INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI in età pediatrica .1

Sono una condizione clinica molto comune dell'età evolutiva, con un impatto socio-economico elevato.

Prevenzione, gestione e profilassi secondo il GRADE.

AreaPediatrica | Vol. 22 | n. 2 | aprile–giugno 2021 | 67

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Thu, 03 Jul 2025, 07:41:14

La prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti

Panel italiano per la prevenzione e la gestione delle infezioni respiratorie ricorrenti in età pediatrica (Box 1)

Documento di consenso intersocietario 2020 per la gestione e profilassi del bambino con IRR, sulla base dell'analisi della letteratura scientifica internazionale, secondo la metodologia GRADE.

Introduzione

Le infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) rappresentano una condizione clinica molto comune in età pediatrica con un importante impatto sociale ed economico. Si stima che circa il 25% dei bambini di età inferiore a 1 anno e il 6% dei bambini durante i primi 6 anni di vita presentino IRR, rendendole uno dei motivi più comuni di visite mediche pediatriche nei primi anni di vita.[1-4]

Benché si tratti di una patologia benigna destinata a evolvere favorevolmente entro i 12 anni di vita, essa interferisce notevolmente sulla condizione di benessere del bambino e determina costi medico-sociali rilevanti. Nell'ambito delle IRR la specifica definizione di "ricorrenza" non ha ancora trovato consenso in letteratura; al contrario è ben definita la ricorrenza di alcune patologie respiratorie specifiche come le riniti infettive,[5] definite ricorrenti quando presenti più di 5 episodi l'anno o l'otite media acuta il cui criterio di "ricorrenza" è stabilito per 3 episodi in 6 mesi o 4 episodi in 12 mesi.[6]

In passato per la valutazione delle IRR in età pediatrica è stato proposto uno score clinico che comprendeva il tipo di episodio infettivo, la sua durata, le visite pediatriche, la terapia e l'assenza dalla comunità;[7] i casi con punteggio superiore a 30 punti in 6 mesi venivano classificati come IRR. In via alternativa e più di recente è stata introdotta una definizione che tiene conto del diverso andamento delle infezioni respiratorie in relazione all'età: per essere definite IRR sono necessarie 8 o più infezioni l'anno nei soggetti di età inferiore ai 3 anni e 6 o più infezioni nei bambini di età superiore ai 3 anni.[8]

Al fine di guidare il medico nella gestione e profilassi del bambino con IRR è stato elaborato un documento di consenso intersocietario che includesse una definizione aggiornata di IRR, un pratico algoritmo diagnostico e raccomandazioni sull'impiego di possibili misure di prevenzione delle IRR in età pediatrica, sulla base dell'analisi della letteratura scientifica internazionale disponibile, elaborata utilizzando la metodologia GRADE. Per quanto concerne invece la terapia del singolo episodio infettivo, il Panel raccomanda di gestire ogni singola infezione in accordo con le linee guida nazionali e internazionali pubblicate per ogni patologia respiratoria (ad esempio tonsillite, rinite, otite, ecc.).

Il testo integrale del documento è disponibile sul sito della SIP (https://sip.it/2020/10/30/la-prevenzione-delle-infezioni-respiratorie-ricorrenti/) e delle altre società scientifiche rappresentate.

Metodi

La ricerca è stata condotta su Pubmed ed Embase e sono stati inclusi tutti i tipi di studi clinici, limitati all'età pediatrica, in lingua inglese e italiana, pubblicati dal 01/01/2009 al 31/12/2019. Ogni studio incluso nella revisione è stato valutato per la metodologia e i contenuti secondo metodologia GRADE. La valutazione della qualità delle revisioni sistematiche è stata effettuata tramite lo strumento AMSTAR II.

Risultati

Definizione di IRR elaborata dal Panel

Ai fini di proporre una nuova definizione è stata inizialmente valutata l'eterogeneità degli studi presenti in letteratura; sono stati inclusi tutti gli studi che riportavano la definizione di IRR in età pediatrica (i.e. studi osservazionali, studi randomizzati controllati, studi originali, revisioni e meta-analisi, studi epidemiologici). Ottanta studi hanno soddisfatto i criteri d'inclusione e

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Thu, 03 Jul 2025, 07:41:14

sono stati valutati ai fini della nuova definizione. Sono state quindi riportate tutte le definizioni individuate in letteratura attraverso la ricerca effettuata e la nuova definizione è stata elaborata, condivisa e accettata utilizzando il metodo Delphi (Box 2). Le varie raccomandazioni formulate sono riportate in tabella 1.

Gestione pratica del bambino con IRR e algoritmo clinico

La diagnosi di IRR è fondamentalmente una diagnosi di esclusione di patologie croniche di varia natura quali patologie genetiche, fibrosi cistica, immunodeficienze congenite, patologie malformative, respiratorie, ecc. Per guidare il medico nella diagnosi differenziale nel testo integrale del documento viene riportata una sintesi dei campanelli di allarme che devono indirizzare il medico verso una patologia di altra natura. Il Panel ha inoltre elaborato le indagini di primo, secondo e terzo livello raccomandate in base al quadro clinico e anamnestico ed un algoritmo pratico (Figura 1).

Profilassi delle IRR (parte GRADE)

Molecole sintetiche

I modificatori della reattività biologica (*Biological Response Modifiers*, BRM) sono sostanze capaci di modulare la risposta immunologica dell'organismo attraverso molteplici meccanismi, uno dei quali è l'azione agonista esplicata nei confronti dei *Toll Like Receptor* (TLR), recettori transmembrana che giocano un ruolo chiave nella difesa dell'organismo, in particolare nell'immunità innata. Un meccanismo riportato limitatamente ad alcuni BRM, ad esempio, è quello di agire come agonisti dei TLR, con particolare riferimento, per le infezioni batteriche ai TLR-2 e TLR-4, contribuendo così al potenziamento della risposta alle infezioni microbiche. Altri possibili meccanismi includono la modulazione della produzione di interleuchine e la stimolazione della risposta cellulare adattativa[9]. Le molecole di sintesi utilizzabili nella prevenzione delle IRR sono rappresentate essenzialmente da: isoprinosina, levamisolo, pidotimod.[10] Gli studi analizzati riguardano solamente una molecola sintetica, il pidotimod.

Il pidotimod è caratterizzato da una farmacocinetica lineare che risulta indipendente dalla via di somministrazione e dalla dose, con un'emivita di circa 4 ore. La molecola è rapidamente assorbita nel tratto gastroenterico, con una biodisponibilità del 45% e viene eliminata immodificata per via renale. Alla posologia di 400 mg per una o due volte al giorno per via orale, a stomaco pieno, →

Box 1. Panel italiano per la prevenzione e la gestione delle IRR in età pediatrica.

Coordinamento
Elena Chiappini, Pediatra infettivologo, SOD Malattie Infettive Pediatriche, AOU Anna Meyer, Firenze
Renato Cutrera, Pediatra pneumologo, UOC Broncopneumologia Area Semiintensiva Pediatrica Respiratoria, UOS Medicina del Sonno e Ventilazione a Lungo Termine, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS, Roma
Luisa Galli, Pediatra infettivologo, SOD Malattie Infettive Pediatriche, AOU Anna Meyer, Firenze
Paola Marchisio, Pediatra, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
Gian Luigi Marseglia, Pediatra immunoallergologo, UOC Pediatria-Clinica Policlinico San Matteo IRCCS, Pavia
Francesca Santamaria, Pediatra pneumologo, Malattie Respiratorie Pediatriche, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli

Metodologia Scientifica
Elena Chiappini, Pediatra infettivologo, SOD Malattie Infettive Pediatriche, AOU Anna Meyer, Firenze

Società Scientifiche, Federazioni ed Associazioni rappresentate e relativi presidenti o principali referenti
Società Italiana di Pediatria (SIP), Alberto Villani
Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP), Paolo Biasci
Società Italiana di Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI), Giorgio Piacentini
Società di Malattie Infettive Pediatriche (SITIP), Guido Castelli Gattinara
Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS), Giuseppe Di Mauro
Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatria (SIAIP), Gian Luigi Marseglia
Società Italiana di Otorinolaringoiatria Pediatrica (SIOP), Stefano Berrettini
Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP), Marco Zecca
Società Italiana delle Cure Primarie Pediatriche (SICuPP), Paolo Becherucci
Società Italiana di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-facciale (SIO e ChCF), Claudio Vicini
Società Italiana di Microbiologia (SIM), Stefania Stefani
Società Italiana di Chemioterapia (SIC), Andrea Novelli
Società Italiana di Pediatria Infermieristica (SIPINF), Marisa Bonino

Panel completo
Sara Antonini, Pediatra, Estrattore dati, Firenze
Paolo Becherucci, Pediatra di Famiglia, Lastra a Signa, Firenze
Paolo Biasci, Pediatra di Famiglia, Livorno
Barbara Bortone, Pediatra, Estrattore dati, Firenze
Sergio Bottero, Otorinolaringoiatra, Roma
Valeria Caldarelli, Pediatra pneumologo, Reggio Emilia
Fabio Cardinale, Pediatra immunoallergologo, Bari
Guido Castelli Gattinara, Pediatra infettivologo, Roma
Elena Chiappini, Pediatra infettivologo e metodologo della ricerca, Firenze
Martina Ciarcià, Pediatra, Estrattore dati, Firenze
Daniele Ciofi, Infermiere pediatrico, Firenze
Renato Cutrera, Pediatra pneumologo, Roma
Sofia D'Elios, Pediatra, Estrattore dati, Pisa
Giuseppe Di Mauro, Pediatra di Famiglia, Caserta, Napoli
Mattia Doria, Pediatra di Famiglia, Chioggia, Venezia
Luisa Galli, Pediatra infettivologo, Firenze
Luciana Indinnimeo, Pediatria, Roma
Andrea Lo Vecchio, Pediatra Infettivologo, Napoli
Francesco Macrì, Pediatra, Esperto di medicina alternativa e complementare, Roma
Paola Marchisio, Pediatra, Milano
Gian Luigi Marseglia, Pediatra immunoallergologo, Pavia
Roberto Mattina, Microbiologo, Milano
Vito Leonardo Miniello Pediatra neonatologo, Bari
Guido Morbin, Pediatra di Famiglia, Trento
Marco Antonio Motisi, Pediatra, Estrattore dati, Firenze
Andrea Novelli, Farmacologo, Firenze
Maria Teresa Palamara, Microbiologo, Roma
Maria Laura Panatta, Otorinolaringoiatra, Roma
Angela Pasinato, Pediatra di Famiglia, Torri di Quartesolo, Vicenza
Diego Peroni, Pediatra immunoallergologo, Pisa
Katia Perruccio, Ematologa pediatrica, Perugia
Giorgio Piacentini, Pediatra, Verona
Massimo Pifferi, Pediatra pneumologo, Pisa
Lorenzo Pignataro, Otorinolaringoiatra, Milano
Francesca Santamaria, Pediatra pneumologo, Napoli
Emanuela Sitzia, otorinolaringoiatra, Roma
Chiara Tersigni, Pediatra, Estrattore dati, Firenze
Sara Torretta, Otorinolaringoiatra, Milano
Irene Trambusti, Pediatra, Pisa
Giulia Trippella, Pediatra, Estrattore dati, Firenze
Diletta Valentini, Pediatra, Roma
Sandro Valentini, Pediatra di Famiglia, Colle Val d'Elsa, Siena
Attilio Varricchio, Otorinolaringoiatra, Napoli
Carmen Verga, Pediatra di Famiglia, Vietri sul Mare, Salerno
Claudio Vicini, Otorinolaringoiatra, Forlì
Alberto Villani, Pediatra, Roma
Marco Zecca, Ematologo Pediatra, Pavia

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Thu, 03 Jul 2025, 07:41:14

Box 2. Definizione di IRR elaborata dal Panel.

I Criteri per definire il bambino affetto da Infezioni Respiratorie Ricorrenti (IRR) in età pediatrica[a,b] sono:

- **1-3 anni[c]:**
  - 6 o più infezioni delle vie respiratorie (delle quali 1 può essere polmonite, anche grave) in un anno o
  - 2 polmoniti non gravi[d] confermate da criteri clinici e/o radiologici in un anno
- **3-6 anni[c]:**
  - 5 o più infezioni delle vie respiratorie (delle quali 1 può essere polmonite, anche grave) in un anno o
  - 2 polmoniti non gravi[d] confermate da criteri clinici e/o radiologici in un anno
- **6-12 anni[c]:**
  - 3 o più infezioni delle vie respiratorie (delle quali 1 può essere polmonite, anche grave) in un anno o
  - 2 polmoniti non gravi[d] confermate da criteri clinici e/o radiologici in un anno

[a] Sono stati esclusi dalla presente definizione i bambini con infezioni ricorrenti esclusivamente in un sito (es. rinosinusiti ricorrenti, otite media ricorrente, respiro sibilante ricorrente o faringo-tonsillite ricorrente), affetti da immunodeficienze primitive o secondarie note (compreso il deficit di IgA), fibrosi cistica e/o CFTR-patie, discinesia ciliare primitiva, bronchiectasie non fibrosi cistica relate, patologie genetiche, malformazioni note a carico dell'apparato cardio-respiratorio, patologie neuromuscolari ed altre patologie polmonari croniche preesistenti.

[b] Tale definizione non si applica a bambini al di sotto di 1 anno di età.

[c] 1-3 anni= da 1 anno compiuto a 2 anni e 11 mesi compiuti; 3-6 anni= da 3 anni compiuti a 5 anni e 11 mesi compiuti; 6-12 anni= da 6 anni compiuti a 11 anni e 11 mesi compiuti

[d] In accordo con la definizione della *British Thoracic Society*, parzialmente modificata:

Polmonite lieve-moderata	Polmonite grave
Temperatura corporea <38,5°	Temperatura corporea >38,5°
Frequenza respiratoria <50 atti/min	Frequenza respiratoria >50 atti/min
Lieve impegno respiratorio	Distress respiratorio grave
Non vomito	Alitamento pinne nasali
	Cianosi
	Grunting
	Segni di disidratazione
	Tachicardia
	Tempo di refill >2"

non sono state osservate differenze cinetiche correlabili all'età del paziente.[11,12]

La somministrazione di pidotimod per 90 giorni in bambini con sindrome di Down, sottoposti a vaccinazione antinfluenzale, ha indotto una produzione di IgG specifiche e un rapporto tra le sottoclassi IgG1/lgG3 superiore rispetto al gruppo di controllo.[9]

Uno studio condotto su bambini ricoverati per polmonite acquisita in comunità, ha dimostrato che il pitodimod somministrato insieme alla terapia antibiotica, rispetto alla singola antibioticoterapia, riduce il rischio potenziale di recidive di infezione, sia tramite una *up-regulation* dei TLR-2 che con un'aumentata produzione di IL-12 (interleuchina 12) e TNF-α (*Tumor Necrosis Factor α*) con effetto prolungato nel tempo.[13]

Baraldi *et al.*, in un primo studio pilota, hanno valutato il profilo metabolomico di 13 bambini con IRR, confrontandolo con quello di 15 soggetti sani ed hanno evidenziato un profilo metabolico alterato con differenze in 138 variabili sulle 1 502 esaminate. La somministrazione per 3 mesi di pidotimod ha comportato un riequilibrio di 103 variabili alterate nel profilo metabolomico con persistenza di 35 variabili, espressione delle funzioni del microbiota, che potrebbero richiedere un periodo più lungo per ritornare alla normalità.[14] Successivamente, gli stessi autori hanno condotto un secondo studio sia metabolomico che clinico in 55 bambini con IRR, confermando, nei soggetti trattati con pidotimod, le modifiche del profilo metabolomico osservate nello studio precedente.[15]

Dall'analisi della letteratura per quanto riguarda pidotimod, sono stati selezionati 7 studi, di cui 5 studi controllati randomizzati (RCT, *Randomized Controlled Trial*), di bassa qualità valutati con metodo GRADE,[15-19] 1 revisione sistematica e 1 metanalisi valutate con AMSTAR II,[20-21] rispettivamente di qualità bassa e moderata.

Licari *et al.* hanno condotto un RCT non in cieco, su 100 bambini di età compresa fra 3 e 10 anni e anamnesi positiva per IRR. Del totale 45 sono stati trattati con pidotimod secondo lo schema posologico di 400 mg/die per 60 giorni e sono stati confrontati con un gruppo di controllo comprendente 44 bambini non trattati. Nei bambini che avevano ricevuto pidotimod, rispetto al gruppo del controllo, è stata osservata una riduzione statisticamente significativa del numero d'infezioni respiratorie acute sia dopo 60 giorni di terapia sia nei 2 mesi successivi di follow-up al termine del trattamento. È stato anche evidenziato un utilizzo minore di farmaci, statisticamente significativo, nel gruppo d'intervento alla fine della terapia e dopo i 2 mesi di follow-up.[16]

La diagnosi di IRR deve di fatto escludere una serie di patologie croniche di varia natura: genetiche, fibrosi cistica, immunodeficienze congenite, patologie malformative, respiratorie, ecc.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Thu, 03 Jul 2025, 07:41:14

Tabella 1. Raccomandazioni.

Molecole sintetiche	La base delle evidenze ad oggi disponibile non consente di raccomandare l'uso routinario di molecole sintetiche per la prevenzione delle IRR (Raccomandazione negativa debole). Pidotimod ha dimostrato una consistente probabilità di efficacia e può essere raccomandato in popolazioni selezionate di bambini, considerando sempre il rapporto fra costi e benefici (Raccomandazione positiva debole).
Probiotici, prebiotici, simbiotici, postbiotici	In mancanza di prove di efficacia, l'uso di formulazioni orali di probiotici non dovrebbe essere raccomandato per la prevenzione delle IRR (Raccomandazione negativa debole). Data la scarsità di prove di efficacia a supporto, l'uso di formulazioni spray nasali contenti Streptococcus salivarius 24SMB non dovrebbe essere raccomandato per la prevenzione delle IRR (Raccomandazione negativa debole). In mancanza di prove di efficacia e sicurezza, l'uso di prebiotici e simbiotici non dovrebbe essere raccomandato per la prevenzione delle IRR (Raccomandazione negativa debole). In mancanza di prove di efficacia e sicurezza, l'uso di postbiotici non dovrebbe essere raccomandato per la prevenzione delle IRR (Raccomandazione negativa debole).
Lisati ed estratti batterici	La base delle evidenze ad oggi disponibile non consente di raccomandare l'uso di lisati batterici routinariamente per la prevenzione delle IRR (Raccomandazione negativa debole). OM-85, tra i lisati, ha dimostrato una consistente probabilità di efficacia e può essere raccomandato in popolazioni selezionate di bambini, considerando sempre il rapporto fra costi e benefici (Raccomandazione positiva debole).
Vitamine ed oligoelementi	Per la scarsità degli studi condotti, l'eterogeneità delle popolazioni studiate, la diversità dei dosaggi, delle formulazioni e della durata dei trattamenti, lo zinco e altri oligoelementi non dovrebbero essere utilizzati nella profilassi delle IRR (Raccomandazione negativa debole). Non esistono evidenze che bassi livelli di vitamina A e vitamina E predispongano alle infezioni respiratorie nel bambino. Maggiori evidenze esistono che ridotti livelli di vitamina D si associno ad un'aumentata incidenza di infezioni respiratorie, in particolare virali, nei primi anni di vita. L'eterogeneità delle popolazioni studiate e la diversità degli outcome considerati non consentono di raccomandare l'uso della vitamina D nella prevenzione delle IRR. In popolazioni con basso tenore socio-economico e livelli francamente insufficienti di vitamina D potrebbero esistere maggiori probabilità di efficacia nella prevenzione delle IRR (Raccomandazione negativa debole). Per la scarsità degli studi condotti, l'eterogeneità e la ridotta numerosità delle popolazioni studiate, la diversità dei dosaggi e della durata dei trattamenti non si deve utilizzare la supplementazione di routine della vitamina C nella prevenzione delle IRR (Raccomandazione negativa forte).
Medicine complementari/ alternative	Gli studi attualmente disponibili circa l'efficacia dell'Omeopatia, le Sostanze Naturali e la Fitoterapia, in certi casi per la scarsa numerosità degli studi, in altri per carenze metodologiche o per non comprendere pazienti di esclusiva età pediatrica, non consentono di fornire al momento raccomandazioni sull'utilizzo di tali prodotti nella prevenzione delle IRR.
Vaccinazioni	Esistono scarse evidenze riguardo al ruolo delle vaccinazioni antinfluenzale e antipneumococcica specificatamente per la prevenzione delle IRR. Tuttavia, in considerazione dei dati di sicurezza, efficacia e rapporto costo-beneficio dell'uso di tali vaccinazioni, esse vengono comunque raccomandate in età pediatrica (Raccomandazione positiva debole).
Terapie nasali con acido ialuronico, acque termali e resveratrolo	Sulla base delle scarse evidenze attualmente disponibili sulle terapie nasali con acido ialuronico, acque termali e resveratrolo per la prevenzione delle IRR, non è possibile formulare una raccomandazione, tuttavia non se ne sconsiglia l'uso.
Modificazione dei fattori di rischio	Sono scarsi i dati della letteratura relativi alla modificazione dei fattori di rischio per la prevenzione delle IRR, pertanto le evidenze attualmente disponibili non permettono di fornire una raccomandazione a tal riguardo. Tuttavia, è in ogni caso consigliato limitare l'esposizione ad agenti inquinanti ambientali e domestici ed è fortemente sconsigliata l'esposizione al fumo passivo.
Adeno/tonsillectomia	L'Adeno/Tonsillectomia non è raccomandata al fine di ridurre l'incidenza di IRR (Raccomandazione negativa forte). L'Adeno/Tonsillectomia non è raccomandata al fine di ridurre il numero di visite mediche per IRR (Raccomandazione negativa forte). L'Adeno/Tonsillectomia non è raccomandata al fine di ridurre il numero di giorni di malattia (Raccomandazione negativa forte). Relativamente all'impatto dell'Adeno/Tonsillectomia nel ridurre l'uso di farmaci per il tratto respiratorio (tra cui broncodilatatori, mucolitici, antistaminici, steroidi), non è possibile formulare alcuna raccomandazione.
Antibioticoprofilassi	Non sono disponibili studi circa l'efficacia dell'antibioticoprofilassi nella prevenzione delle IRR, pertanto non è possibile fornire raccomandazioni a riguardo. Tuttavia, in considerazione della necessità di promuovere un uso razionale degli antibiotici, al fine di contenere la selezione di ceppi batterici resistenti, ridurre i costi e gli eventi avversi, il panel suggerisce che la profilassi antibiotica dovrebbe essere scoraggiata per la prevenzione delle IRR.

Gli stessi autori hanno anche osservato una differenza statisticamente significativa nel numero di visite mediche per IRR, risultate ridotte nei bambini che hanno assunto pidotimod rispetto al gruppo di controllo, con valori rispettivamente di 1,3 *vs* 2,2 per bambino nel periodo di follow-up (p<0,01).[16] Tale dato è supportato anche dalla revisione di Esposito *et al.*[20] Inoltre viene riportato un tasso di frequenza scolastica al day-care statisticamente maggiore durante il 2° mese di terapia nel gruppo dei bambini trattati con pidotimod rispetto al gruppo di controllo (79% *vs* 56%, p<0,01). Questa differenza statisticamente significativa si conferma anche a 2 mesi di follow-up con un tasso di frequenza scolastica del 94% nel gruppo d'intervento rispetto al 71% del gruppo di controllo (p<0,05).[16]

Das *et al.* hanno arruolato 63 bambini con range di età di 2-10 anni e storia di IRR. Di questi, 43 sono stati trattati con pidotimod (oltre ad altre terapie dell'evento acuto) alla dose di 400 mg per 2 volte al giorno per 15 giorni, e successivamente con pidotimod alla dose di 400 mg per una volta al giorno per altri 45 giorni. Questo gruppo d'intervento è stato confrontato ad un gruppo di controllo di 20 bambini a cui è stato somministrato un placebo. Al termine del periodo di follow-up di 6 mesi è stato →

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Thu, 03 Jul 2025, 07:41:14

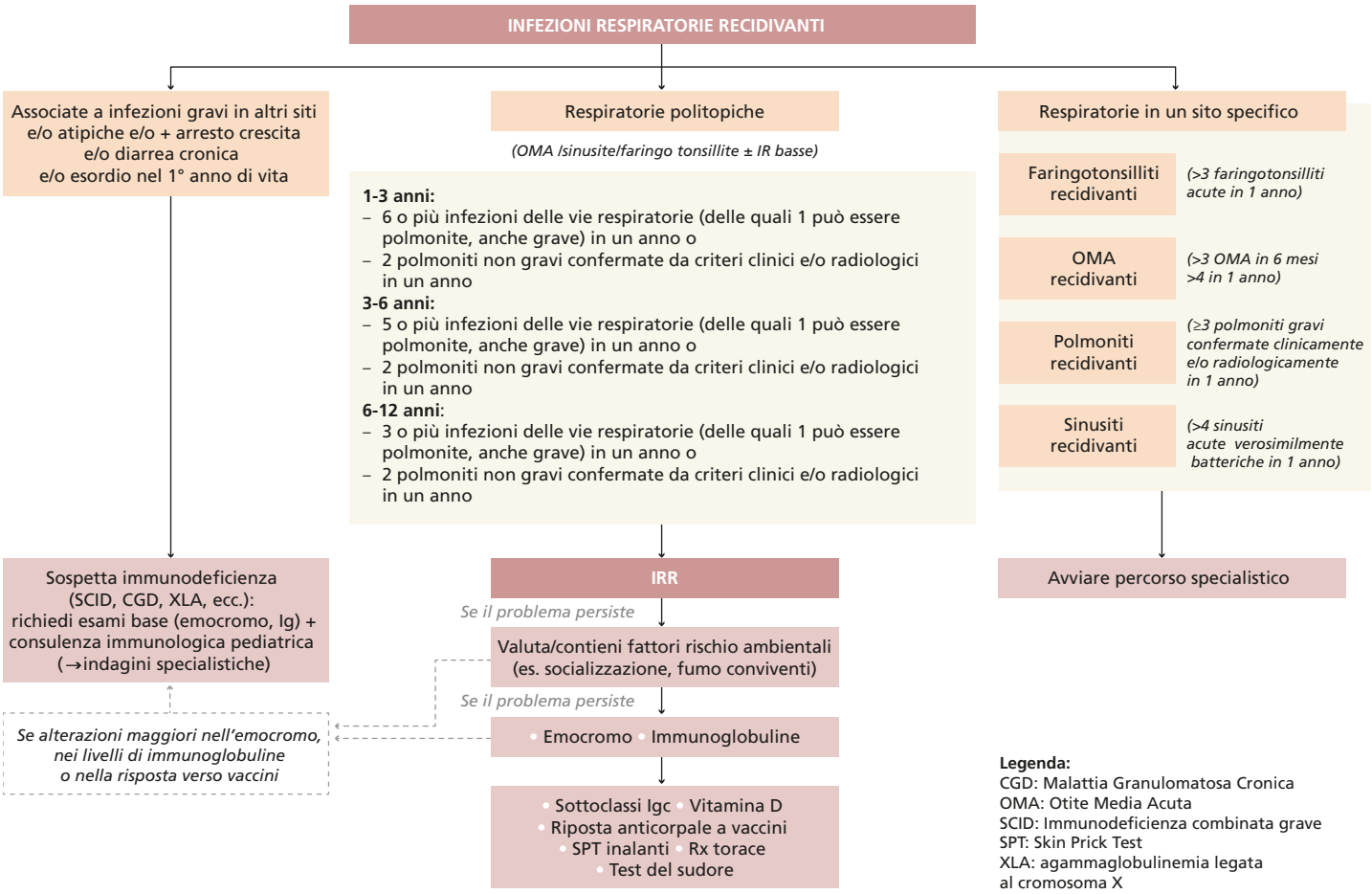

Figura 1. Algoritmo diagnostico delle IRR.

riportato un numero di nuovi eventi infettivi respiratori acuti di 0,09 + 0,29 nei pazienti trattati con pidotimod *vs* 2,90 + 0,64 nel gruppo trattato con placebo (p= 0,001).[19]

Una differenza sostanziale tra i due studi, entrambi di bassa qualità, consiste nel fatto che lo studio di Licari *et al.* esclude bambini con episodi acuti in atto ed il pidotimod viene somministrato alla dose di 400 mg al giorno per 60 giorni al gruppo d'intervento, mentre Das *et al.* includono anche bambini con infezioni respiratorie in atto ed iniziano il trattamento del gruppo d'intervento con pidotimod alla dose di 400 mg per 2 volte al giorno per 15 giorni per poi proseguire con 400 mg al giorno per altri 45 giorni.

Nello studio randomizzato controllato in cieco di Santamaria *et al.*, sono stati arruolati 55 bambini con storia di IRR e suddivisi in 4 gruppi. Il primo gruppo è stato trattato con pidotimod 400 mg al giorno e bifidobacteria (*B longum* BB536, 3 × 109 CFU; B infantis M-63, 1x109 105 CFU; B breve M-16 V, 1x109 106 CFU), il secondo con pidotimod 400 mg al giorno e placebo, il terzo con placebo e bifidobacteria ed il quarto con solo placebo. Il trattamento è stato somministrato per 10 giorni al mese per 4 mesi. Durante il periodo di trattamento e nei 2 mesi successivi, gli autori non hanno osservato una riduzione significativa del numero di infezioni delle vie respiratorie, ma rispetto al gruppo che aveva ricevuto solo il placebo, i bambini che avevano ricevuto pitodimod in monoterapia o associato a bifidobacteria, hanno riportato un numero maggiore di giorni senza sintomi (rispettivamente 69 *vs* 44, p=0,003 e 65 *vs* 44, p=0,02) ed una riduzione significativa della percentuale di giorni con sintomi di rinite (rispettivamente 17% *vs* 37%, p=0,005 e 15% *vs* 37%, p=0,004). L'analisi metabolomica ha mostrato differenze nel profilo biochimico tra i bambini trattati con pidotimod (da solo o associato a bifidobacteria) rispetto ai bambini trattati con placebo. Non sono state invece riscontrate differenze significative nel profilo metabolico dei bambini trattati con bifidobacteria e i controlli.[15]

Nella metanalisi di moderata qualità di Niu *et al.*, sono stati inclusi 29 RCT pubblicati fino a febbraio 2018, con un totale di 4 344 bambini con età inferiore

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Thu, 03 Jul 2025, 07:41:14

ai 14 anni e con diagnosi di IRR. I bambini trattati con pidotimod sono stati confrontati a gruppi di controllo trattati con placebo o con terapia convenzionale. Estrapolando i dati da 24 dei 29 RCT che includevano il numero di episodi di IRR come outcome dello studio, gli autori hanno osservato un numero significativamente inferiore di nuovi episodi di IRR nel gruppo dei bambini trattati con pidotimod rispetto al gruppo di controllo [RR (rischio relativo) 1,59, IC (intervallo di confidenza) 95% 1,45-1,74; I^2=51%, p< 0,00001]. Per quanto concerne l'efficacia di pidotimod nella riduzione della durata di febbre e tosse in bambini con IRR, il lavoro di Niu *et al.*, estrapolando i dati da 10 RCT, ha evidenziato una differenza statisticamente significativa tra il gruppo dei pazienti trattati con pidotimod rispetto al gruppo di controllo [MD (*mean difference*): -1,59 giorni, IC 95% -2,53, -0,5, I2=99%, p=0,0009]. Questo è stato confermato anche per quanto riguarda la durata della febbre; analizzando 13 RCT, gli autori hanno rilevato un numero significativamente inferiore di giorni con febbre nei bambini trattati con pidotimod rispetto al gruppo di controllo (MD:-1,68 giorni, IC 95%-2,12, -1,24, I^2=99%, p<0,00001).[21] Nella stessa metanalisi estrapolando i dati da 6 RCT, è stato evidenziato un uso di antibiotici significativamente ridotto nel gruppo dei bambini trattati con pidotimod rispetto al gruppo di controllo trattato solamente con terapie standard (RR 0,41; 95% IC 0,32–0,1; I^2=40%, p< 0,00001).[21]

Nella revisione sistematica di Esposito *et al.* sono state analizzate le pubblicazioni dal 1997 fino al 2017 riguardo le molecole con effetto immunomodulante su differenti patologie del sistema respiratorio del bambino. Considerando in particolare gli studi sul ruolo del pidotimod nelle IRR, gli autori hanno selezionato 15 lavori che indagano il meccanismo di azione della molecola e 9 studi clinici randomizzati che valutano outcome di tipo clinico. I dati suggeriscono che pidotimod sia in grado di ridurre l'incidenza di infezioni in bambini con storia di IRR, la durata e la gravità della sintomatologia infettiva, l'uso di antibiotici, il ricorso a visite mediche e l'assenteismo scolastico.[20]

Infine per quanto riguarda l'efficacia di pidotimod nell'aumentare giorni liberi da malattia in bambini con IRR, nello studio randomizzato controllato di Santamaria *et al.*, è stato riportato un aumento del numero di giorni liberi di malattia nel gruppo di bambini che avevano ricevuto pidotimod associato o meno a bifidobacteria rispetto ai bambini che avevano ricevuto il placebo (rispettivamente 65 giorni *vs* 44 giorni; p=0,02 e 69 giorni *vs* 44 giorni p=0,03). Nessuna differenza significativa è invece emersa rispetto al gruppo trattato con placebo e bifidobacteria.[15]

Namazova-Baranov *et al.*, in un RCT non in cieco di qualità molto bassa, hanno confrontato 78 bambini con IRR trattati con pidotimod alla dose di 400 mg/die per 30 giorni ad un gruppo di controllo di 79 bambini trattati con amoxicillina-acido clavulanico; lo studio riporta una riduzione significativa del numero di IRR nel gruppo trattato con pitodimod rispetto al gruppo di controllo.[17]

Lo studio di bassa qualità condotto da Walavalkar *et al.* ha evidenziato una differenza statisticamente significativa nel numero delle IRR nei due gruppi in studio (amoxicillina-acido clavulanico e pidotimod *vs* amoxicillina-acido clavulanico e placebo); in particolare, nei primi 15 giorni di terapia, le IRR interessavano l'8,9% del gruppo trattato con amoxicillina-acido clavulanico e pidotimod rispetto al 66% del gruppo di controllo trattato con amoxicillina-acido clavulanico e placebo (p<0,05). Nei successivi 30 giorni di terapia di mantenimento, gli autori hanno riportato nuovamente una differenza statisticamente significativa nel numero di IRR con un valore di 1,9% nel gruppo dei trattati con pidotimod rispetto al 18,2 % nel gruppo dei controlli trattati con placebo (p<0,05). Nonostante ciò, non è stata evidenziata una differenza statisticamente significativa nel numero di IRR nei due gruppi in studio durante i successivi 6 mesi di follow-up.[18]

I probiotici sono stati testati come strumento di profilassi e trattamento delle infezioni respiratorie in diverse popolazioni in età pediatrica: dalla prevenzione dalle infezioni delle alte vie nei lattanti alla prevenzione delle riacutizzazioni nelle pneumopatie croniche come la fibrosi cistica.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Thu, 03 Jul 2025, 07:41:14

Attualmente la scheda tecnica del prodotto commercializzato in Italia indica l'impiego di tale molecola a partire dai 3 anni di età e in soggetti con immunodeficit documentato, malgrado siano ormai abbondanti in letteratura i dati di sicurezza in questa popolazione di bambini, così come i dati di sicurezza sulla popolazione generale, essendo ormai impiegato in oltre 6 milioni di soggetti.

Nei pazienti con sindromi da iper-IgE, nei soggetti atopici o con precedenti di reazioni allergiche, il preparato deve essere somministrato con prudenza e cautela.

I due schemi posologici possibili ed ugualmente raccomandati, in entrambi i casi lontano dai pasti, sono:

- 400 mg/die per 2 mesi in autunno;
- 400 mg x 1-2/die per 10 giorni al mese da ottobre ad aprile.

In conclusione, sebbene gli RCT attualmente disponibili siano in numero limitato, la maggior parte di qualità bassa, su numeri limitati di bambini, con outcome considerati fra loro eterogenei e con l'impiego di schemi terapeutici diversi per durata e posologia, i dati nella maggioranza dei casi suggeriscono un'efficacia del pidotimod nella prevenzione delle IRR. Pertanto, le evidenze attualmente disponibili non consentono di raccomandare l'uso di molecole sintetiche in modo routinario per la prevenzione delle IRR, ma il pidotimod può essere raccomandato in popolazioni selezionate di bambini, considerando sempre il rapporto fra costi e benefici.

Probiotici, prebiotici, simbiotici, postbiotici

I "biomodulatori del microbiota intestinale"[22] sono: probiotici, prebiotici, simbiotici e postbiotici.

L'azione di alcuni ceppi probiotici, microrganismi vivi che, assunti in quantità adeguata, conferiscono all'organismo ospite effetti benefici sulla salute, si esprime attraverso il contrasto verso la crescita di batteri patogeni e patobionti, il consolidamento della funzione di barriera epiteliale e soprattutto l'attività immuno-modulante.[23] Sono stati recentemente adottati specifici ceppi probiotici topici (batterioterapia) da somministrare per via orale (*Streptococcus salivarius* K12, *Lactobacillus salivarius* PS7) o erogare nel faringe e nelle cavità nasali (S*treptococcus salivarius* 24SMB, *Streptococcus oralis* 89a) al fine di ottimizzare la composizione dei relativi microbiota (rino-faringe, orecchio medio) e prevenire patologie recidivanti delle alte vie respiratorie. Le differenti comunità microbiche che popolano i vari distretti del nostro organismo (microbiota intestinale, orofaringeo, nasale, polmonare, cutaneo, urogenitale) sono in grado di 'comunicare' con il sistema immunitario e indirettamente tra loro attraverso metaboliti e citochine (*cross-talk*).[24]

La recente *Consensus Statement* 2018 dell'ISAPP (*International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics*) considera i prebiotici "substrati selettivamente utilizzati dai microrganismi indigeni in grado di indurre effetti benefici sulla salute".[25]

Per la loro azione competitiva sulla flora batterica residente a livello mucosale e per l'azione immunomodulatrice, i probiotici sono stati testati come strumento di profilassi e trattamento delle infezioni respiratorie in diverse popolazioni di età pediatrica: dalla prevenzione delle infezioni delle alte vie nei lattanti e bambini che frequentano asili nido,[26] alla prevenzione delle riacutizzazioni in bambini affetti da pneumopatie croniche come la fibrosi cistica.[27]

Alcuni ceppi di probiotici hanno dimostrato una promettente efficacia nella prevenzione delle OMA (otiti medie acute) ricorrenti e delle faringiti ricorrenti da SBEGA e non; solo pochi studi hanno testato l'efficacia di probiotici somministrati per via sistemica o topica per la prevenzione delle IRR.

Nel 2015, una revisione sistematica della Cochrane ha dimostrato una discreta efficacia (seppur basata su evidenze di bassa qualità) dei probiotici nel ridurre il numero e la durata media degli episodi di infezione respiratoria, così come l'uso di antibiotici, rispetto al placebo.[26] Tuttavia, la revisione di Hao *et al.* studia l'efficacia di questi interventi in bambini, adulti ed anziani senza distinguere l'efficacia dei singoli ceppi e l'età target. Lo studio di Rautava *et al.*, condotto in bambini affetti da IRR, non ha mostrato benefici del probiotico in termini di frequenza degli episodi, almeno 3 episodi di IRR, [OR (*odd ratio*) 0,39, IC 95% 0,11-1,36] o di assunzione di antibiotici [RR 0,71, IC 95% 0,37-1,37].[28]

Non esistono al momento studi clinici in età pediatrica che testino l'uso di probiotici e prebiotici ed includano la riduzione della frequenza o gravità delle IRR come outcome principale.

Al termine della revisione sistematica della letteratura solo 4 lavori hanno soddisfatto i criteri di inclusione/esclusione, di cui 2 RCT e 2 studi osservazionali valutati con metodo GRADE; di questi 3 riguardanti i probiotici ed 1 studio per i simbiotici. Non sono stati evidenziati studi su prebiotici e postbiotici (prodotti batterici o derivati metabolici di microrganismi probiotici con attività biologica per l'ospite).

Nello studio randomizzato controllato di bassa qualità di Santamaria e colleghi viene testata l'efficacia del pidotimod in associazione o meno ad una miscela di bifidobatteri nel ridurre gli episodi di IRR in bambini di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Thu, 03 Jul 2025, 07:41:14

Le evidenze però attualmente disponibili non consentono di raccomandare l'uso di probiotici routinariamente per la prevenzione delle IRR.

età prescolare (3-6 anni). In un'analisi di sottogruppo che confronta l'efficacia della miscela di bifidobatteri assunti per i primi 10 giorni del mese per 4 mesi consecutivi, non viene dimostrata nessuna differenza nel numero d'infezioni respiratorie delle alte o basse vie, del numero di giorni liberi da malattia rispetto al placebo.[29]

L'assunzione per via nasale di una miscela contenente *Streptococcus salivarius* 24SMB e *Streptococcus oralis* 89a è stata correlata con la riduzione del numero di IRR rispetto al precedente anno (2,75 *vs* 5,98 episodi/anno, p=0.0001), del numero di giorni di scuola (2,80 *vs* 4,50 giorni/mese, p=0.0001) e di lavoro persi (1,48 *vs* 2,33 giorni/mese, p=0.0001).[30]

In uno studio clinico di qualità molto bassa è stata studiata l'efficacia dell'associazione di *Lactobacillus rhamnosus* GG, LC705, *Bifidobacterium breve* 99, *Propionibacterium freudenreichii* JS assunta per 24 mesi nel ridurre l'incidenza e la ricorrenza delle OMA (out come primario) in bambini di età compresa tra 10 mesi e 6 anni; è stata riscontrata una riduzione dei pazienti con >4 episodi di IRR (OR 0,56, IC 95% 0,31-0.99, p=0.046) e >6 episodi (OR 0,59, IC 95% 0,34-1,03, p=ns).[31]

La qualità delle evidenze circa l'uso dei simbiotici, associazione di prebiotici e probiotici, nella prevenzione delle IRR è molto bassa e limitata ad un solo studio osservazionale (n=167 bambini) che dimostra efficacia del *Sinerga* nel ridurre la frequenza degli episodi d'infezione delle vie aeree e di prescrizione di antibiotici.[32]

In conclusione, per quanto riguarda il ruolo dei probiotici nella prevenzione delle IRR, le evidenze che supportano l'uso di formulazioni a base di bifidobatteri o lattobacilli sono al momento limitate a singoli studi che non dimostrano un'efficacia significativa, quelle che supportano l'uso di formulazioni a base di *Streptococcus salivarius* 24SMB e *Streptococcus oralis* 89a sono al momento limitate ad un singolo studio di bassa qualità. Pertanto, le evidenze attualmente disponibili non consentono di raccomandare l'uso di probiotici routinariamente per la prevenzione delle IRR.

Lisati ed estratti batterici

Gli estratti batterici possono essere convenzionalmente suddivisi in: estratti di prima generazione che contengono batteri uccisi interi o i loro lisati ed estratti di seconda generazione contenenti componenti batterici maggiormente immunogeni (ad esempio ribosomi o proteoglicani).[33]

Riguardo al meccanismo di azione, si ritiene che gli estratti batterici possano attivare sia i meccanismi dell'immunità innata che quelli dell'immunità adattativa.

Al termine della selezione sono stati inclusi 19 articoli di cui 5 lavori (1 metanalisi e 4 revisioni sistematiche) valutati con lo strumento AMSTAR II, 3 RCT e 1 studio retrospettivo valutati con metodo GRADE, 9 revisioni narrative e 1 studio osservazionale prospettico.

Tra gli studi inclusi c'è un solo studio riguardo l'efficacia del Rybomunil;[34] tale studio di qualità moderata, evidenzia dati positivi, che sono tuttavia insufficienti per raccomandarne l'uso.

Anche per quanto riguarda i lisati batterici meccanici polivalenti (*polyvalent mechanical bacterial lysate*, PMBL) è stato incluso un solo studio, una metanalisi di bassa qualità[35] che sebbene fornisca dati incoraggianti, essi non sono sufficienti per raccomandarne l'uso.

Per quanto riguarda D53 sono disponibili solo dati pubblicati nel 2013 nella revisione di Del-Rio-Navarro *et al.* che si riferivano a studi antecedenti (pubblicati fra il 1995 e 1885) e sembravano promettenti. Tuttavia, non sono stati rinvenuti studi successivi al 1995 e tale prodotto non è attualmente commercializzato in Italia, pertanto, non ne viene raccomandato l'uso.

Per quanto riguarda OM-85 sono stati riscontrati alcuni studi di qualità bassa o moderata, prodotti tutti dallo stesso gruppo di ricerca[36-38] e 4 revisioni sistematiche di cui 2 di bassa qualità, 1 di qualità elevata e 1 moderata.[39-42]

Nel RCT in singolo cieco di qualità molto bassa condotto nel 2014, Esposito *et al.* hanno considerato 68 bambini dai 3 ai 5 anni con IRR, vaccinati con vaccino anti-influenzale e confrontato i 33 trattati con OM-85 al →

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Thu, 03 Jul 2025, 07:41:14

dosaggio di 3,5 mg al dì per 10 giorni al mese per 3 mesi con i 35 bambini non trattati. Gli autori hanno riportato una maggior incidenza statisticamente significativa, d'infezioni delle vie aeree nel gruppo di controllo rispetto al gruppo dei trattati; in particolare le proporzioni di soggetti con almeno un episodio d'infezioni delle alte vie aeree sono state 88,6% *vs* 60,6%, mentre quelle dei soggetti con almeno un episodio di infezione delle basse vie aeree (bronchite acuta, *wheezing* e polmonite) sono state rispettivamente 42,9% *vs* 15,2% (p<0,05). È stata inoltre evidenziata una riduzione, statisticamente significativa, della media dei cicli antibiotici effettuati nei bambini trattati rispetto ai non trattati (rispettivamente 0,49 ± 1,06 *vs*. 1,76 ± 0,63) e della media dei giorni di scuola persi nei bambini trattati rispetto ai non trattati (3,16 ± 2,10 *vs* 6,55 ± 2,34).[36]

Lo stesso gruppo di ricerca nel 2019 ha condotto un ulteriore studio di tipo retrospettivo di qualità moderata includendo 400 bambini dai 3 ai 6 anni di età con IRR, dei quali 200 trattati con OM-85 alla dose di 3,5 mg al dì per 10 giorni al mese per 3 mesi, per 2 anni consecutivi, confrontati con un gruppo di controllo di 200 bambini con simili caratteristiche cliniche non trattati. Gli autori riportano una maggior incidenza, statisticamente significativa, d'infezioni delle vie aeree nel gruppo di controllo rispetto al gruppo dei trattati. Nuovi episodi d'infezioni respiratorie sono stati diagnosticati in circa due terzi dei bambini non trattati, e in circa solo un terzo dei bambini trattati con OM-85, con una riduzione di circa il 50% del rischio di nuovi episodi. Risultati analoghi sono stati ottenuti considerando il numero totale d'infezioni respiratorie, il numero d'infezioni delle alte e basse vie aeree e il numero di casi con *wheezing*. Nel primo anno di trattamento, in particolare, la proporzione di bambini con almeno un episodio d'infezione respiratoria è stata 36% nei trattati *vs* il 64% nel gruppo di controllo (p<0,05). Valori simili sono stati osservati nel secondo anno di trattamento (33% *vs* 60%; p<0,05). 11 bambini (5,5%) hanno riportato eventi avversi lievi e transitori all'OM-85 durante il primo anno di trattamento (5 diarrea, 3 vomito, 2 febbre, 1 astenia) e 9 (4,5%) durante il secondo anno (4 diarrea, 2 vomito, 2 cefalea, 1 astenia). Nello studio viene inoltre riportata una proporzione maggiore, statisticamente significativa, di bambini trattati con antibiotici nel gruppo dei controlli rispetto al gruppo dei trattati con OM-85 (p<0,05), sia nel primo anno, che nel secondo anno dello studio.[37]

Lo stesso gruppo di ricerca nel 2019 ha pubblicato uno studio randomizzato di fase IV, controllato con placebo, in doppio cieco, a singolo centro, di moderata qualità. Nello studio è stata valutata l'efficacia dell'OM-85 in 288 bambini da 1 a 6 anni con storia di IRR (123 trattati con OM-85 al dosaggio di 3,5 mg al dì per 10 giorni al mese per 3 mesi, 41 bambini trattati con OM-85 secondo lo schema 3,5 mg al dì per 10 giorni al mese per 6 mesi e 124 bambini, nel gruppo di controllo, che hanno ricevuto placebo per 10 giorni al mese per 6 mesi). Il giorno dell'arruolamento il 35,8% dei bambini del primo gruppo, il 34,6% del secondo gruppo e il 36,5% del terzo gruppo hanno ricevuto vaccinazione anti-influenzale con vaccino trivalente inattivato (Fluarix). Il numero d'infezioni del tratto respiratorio e il numero dei bambini con almeno un episodio d'infezione delle vie aeree sono risultati significativamente inferiori nel gruppo di bambini trattato con OM-85 per 3 mesi rispetto al gruppo trattato con placebo (33% *vs* 65%; p < 0,0001). Tali differenze sono risultate statisticamente significative per le infezioni delle alte vie aeree ad esempio rinite, faringite e otite media acuta (rispettivamente p < 0,0001 e p = 0,006). È stata inoltre osservata una riduzione significativa dell'uso di antibiotici nel gruppo dei bambini trattati con OM-85 rispetto al gruppo dei controlli (25% *vs* 50,5%; p=0,0002). Gli autori inoltre hanno evidenziato una riduzione, statisticamente significativa (P=0,007), della media dei giorni di scuola persi nei bambini trattati rispetto ai non trattati (5,10 ± 1,33 *vs* 4,49 ± 1,10) ed una riduzione, statisticamente significativa (p=0,004), della media dei giorni di lavoro

I dati di sicurezza raccolti per OM-85 sono rassicuranti, ma la scheda tecnica ne controindica l'impiego in alcuni casi tra cui età inferiore a 1 anno, malattie autoimmuni o infezioni intestinali acute.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Thu, 03 Jul 2025, 07:41:14

persi dai genitori dei bambini trattati rispetto ai non trattati (2,58 ± 0,73 *vs* 1,76 ± 0,76).[38]

Nel lavoro di Schaad, valutato di scarsa qualità secondo gli items dell'AMSTAR 2, sono state revisionate 8 pubblicazioni, dal 1986 al 2003, nelle quali venivano seguiti per 6 mesi bambini con storia di IRR, confrontando bambini trattati con OM-85 e bambini non trattati. Gli autori riportano una differenza, statisticamente significativa, dell'incidenza di IRR nei pazienti trattati (32%) rispetto al gruppo dei controlli (58,2%).[39]

In una successiva revisione di qualità elevata,[41] includente 9 studi pubblicati dal 1984 fino al 2003, con un totale di 852 bambini con IRR, confrontando bambini trattati con OM-85 (437) e bambini trattati con placebo (415), è stata osservata una riduzione, statisticamente significativa, del numero d'infezioni respiratorie acute nel gruppo dei bambini trattati, rispetto a quello dei controlli [MD (*mean difference*) -1,20; IC 95% -1,75, -0,66; p<0,0001].

La terza e più recente revisione sistematica di 54 studi (4851 bambini) è stata pubblicata nel 2018 e giudicata di moderata qualità. Gli autori, estrapolando i dati da 44 RCT, riportano un'associazione statisticamente significativa fra il trattamento con OM-85 e la riduzione della frequenza di infezioni respiratorie (MD -2,33; 95% IC -2,75, -1,90; P<0,00001). Inoltre, estrapolando i dati da 15 RCT, viene riportata una riduzione dei giorni di febbre, statisticamente significativa, nel gruppo dei trattati con OM-85 rispetto al gruppo dei controlli (MD -2,91 giorni; IC 95% -3,75, -2,07; p<0,00001), una riduzione dei giorni di tosse (MD -5,26 giorni; IC 95%-6,41, -4,12; P<0,00001) ed una riduzione dei giorni di terapia antibiotica (MD -4,10 giorni; IC 95%-4,52, -3,67; p<0,00001).[42]

Nella revisione sistematica di bassa qualità di Esposito *et al.* viene riportato che OM-85 ha ridotto l'incidenza, la prevalenza e/o la durata delle infezioni nei bambini con una storia di IRR rispetto al placebo e rispetto alla terapia probiotica.[40]

I dati di sicurezza raccolti per OM-85 sono rassicuranti anche se la scheda tecnica del farmaco ne controindica l'impiego nei seguenti casi: ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti, bambini di età inferiore a 1 anno, malattie autoimmuni o infezioni intestinali acute. Si raccomanda, inoltre, un intervallo di 4 settimane tra la fine del trattamento con OM-85 e l'inizio della somministrazione di un vaccino.

A fronte di oltre 500 milioni di unità di OM-85 prescritte ad adulti e bambini, è stato riportato un caso isolato di epidermolisi necrotica tossica in un bambino. La relazione con l'assunzione di OM-85 è stata stimata come possibile, considerando che altre cause possono aver contribuito a questo evento avverso (ad esempio infezione da *Mycoplasma pneumoniae*). In alcuni casi è stata osservata l'insorgenza di attacchi d'asma in pazienti predisposti dopo l'assunzione di farmaci contenenti estratti batterici; in questo caso, viene controindicata l'assunzione di OM-85.

In generale, la frequenza degli eventi avversi osservati è stimata come estremamente bassa rispetto all'elevata esposizione al prodotto.

Nel 2018 è stato pubblicato un documento AIFA relativo ai dati di sicurezza ed efficacia e alle indicazioni sull'utilizzo dei lisati batterici (https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/bacterial-lysate-medicines-article-31-referral-notification_en.pdf). Gli estensori del documento auspicavano una posizione a livello comunitario europeo relativo alle indicazioni sull'uso dei lisati batterici. Il 27 giugno 2019 l'EMA ha raccomandato l'utilizzo di medicinali contenenti lisato batterico solo per la prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti, ad eccezione della polmonite. La raccomandazione dell'EMA ha fatto seguito ad una revisione che ha concluso che non vi sono dati affidabili che dimostrino che questi medicinali siano efficaci nel trattamento delle infezioni respiratorie o nella prevenzione della polmonite e che pertanto non devono essere utilizzati per questi scopi. Nella revisione il comitato sui medicinali umani dell'EMA (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) ha esaminato i risultati degli studi clinici, i dati sugli effetti collaterali e i consigli di un gruppo di esperti sulle malattie infettive. Sebbene i dati siano limitati, la revisione ha evidenziato la presenza di alcune prove di efficacia di questi prodotti nella prevenzione delle infezioni ricorrenti del tratto respiratorio e il profilo di sicurezza è in linea con quanto previsto per questo tipo di prodotto. Il CHMP ha pertanto raccomandato l'uso di tali medicinali per la prevenzione delle IRR, ma le aziende farmaceutiche entro il 2026 devono fornire ulteriori dati sulla sicurezza e l'efficacia con nuovi studi clinici.

In conclusione, sebbene i dati nella maggioranza dei casi suggeriscano un'efficacia di OM-85 nella prevenzione delle IRR, sono stati condotti solo 2 gli RCT, di qualità bassa-moderata, su numeri limitati di bambini e prodotti da un solo gruppo di ricerca. Pertanto, le evidenze attualmente disponibili non consentono di raccomandare l'uso di OM-85 routinariamente per la prevenzione delle IRR ■

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Thu, 03 Jul 2025, 07:41:14

Bibliografia

1. **de Martino M, Ballotti S.** The child with recurrent respiratory infections: normal or not? Pediatr Allergy Immunol 2007;18(18 Suppl):13-8.
2. **Fiore M, Napoleone E, Careddu D, *et al*.** Le infezioni respiratorie ricorrenti. I consigli della FIMP. Il Medico Pediatra 2010;3:9-19.
3. **Toivonen L, Karppinen S, Schuez-Havupalo L, *et al*.** Burden of recurrent respiratory tract infections in children: a prospective cohort study. Pediatr Infect Dis J 2016;35:e362-9.
4. **De Benedictis FM, Bush A.** Recurrent lower respiratory tract infections in children. BMJ 2018;362:k2698.
5. **Brook I.** Dynamics of nasopharyngitis in children. Otolaryngol Head Neck Surg 2000;122:696-700.
6. **Steele DW, Klein JO, Rosner B.** Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. J Infect Dis 1989;160:83-94.
7. **de Martino M, Vierucci A.** Il bambino con infezioni respiratorie ricorrenti. Immunol Pediatr 1981;1:76-9.
8. **Ugazio AG, Cavagni G.** Il bambino con infezioni ricorrenti. Milano: Masson 2003, p 27-251.
9. **Zuccotti GV, Mameli C, Trabattoni D, *et al*.** Immunomodulating activity of Pidotimod in children with Down syndrome. J Biol Regul Homeost Agents 2013;27:253-8.
10. **Masihi KN.** Immunomodulators in infectious diseases: panoply of possibilites. Int J Immunopharmacol 2000;22:1083-91.
11. **Mailland F, Coppi G, Silingardi S.** Pharmacokinetics and oral bioavailability of pidotimod in humans. Arzneimittelforschung 1994;44:1465-9.
12. **D'Angelo L, De Ponti F, Crema F, Caravaggi M, Crema A.** Effect of food on the bioavailability of pidotimod in healthy volunteers. Arzneimittelforschung 1994;44:1473-5.
13. **Esposito S, Garziano M, Rainone V, *et al*.** Immunomodulatory activity of pidotimod administered with standard antibiotic therapy in children hospitalized for community-acquired pneumonia. J Transl Med 2015;13:288.
14. **Bozzetto S, Pirillo P, Carraro S, *et al*.** Metabolomic profile of children with recurrent respiratory infections. Pharmacol Res 2017;115:162-7.
15. **Santamaria F, Montella S, Stocchero M, *et al*.** Effects of pidotimod and bifidobacteria mixture on clinical symptoms and urinary metabolomic profile of children with recurrent respiratory infections: a randomized placebo-controlled trial. Pulm Pharmacol Ther 2019;58:101818.
16. **Licari A, De Amici M, Nigrisoli S, *et al*.** Pidotimod may prevent recurrent respiratory infections in children. Minerva Pediatr 2014;66:363-7.
17. **Namazova-Baranova LS, Alekseeva AA, Kharit SM, *et al*.** Efficacy and safety of pidotimod in the prevention of recurrent respiratory infections in children: a multicentre study. Int J Immunopathol Pharmacol 2014;27:413-9.
18. **Walavalkar KCP, Joshi M, Kelkar M, Kulkarni S, Tuteja V, Scarci F.** Efficacy and safety of pidotimod as adjuvant in the treatment of recurrent upper respiratory tract infections (URTI) in children. Trends Med 2014;14:11-6.
19. **Das D, Narayanan V, Rathod R, Barkate HV, Sobti V.** Efficacy of Pidotimod in reducing recurrent respiratory tract infections in Indian Children. NIJP 2017;6:101-10.
20. **Esposito S, Soto-Martinez ME, Feleszko W, Jones MH, Shen KL, Schaad UB.** Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2018;18:198-209.
21. **Niu, H, Wang, R, Jia YT, Cai Y.** Pidotimod, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: A meta-analysis of randomized controlled trials. International Immunopharmacology 2019;67: 35-45.
22. **Miniello VL, Diaferio L, Cristofori F, *et al*.** Gut microbiota biomodulators, when the stork comes by the scalpel. Clin Chim Acta 2015;451:88-96.
23. **Mennini M, Dahdah L, Artesani MC, Fiocchi A, Martelli A.** Probiotics in asthma and allergy prevention. Front Pediatr 2017;5:165.
24. **Miniello VL, Brunetti L, Tesse R, Natile M, Armenio L, Francavilla R.** Lactobacillus reuteri modulates cytokines production in exhaled breath condensate of children with atopic dermatitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;50:573-6.
25. **Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, *et al*.** Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2017;14:491-502.
26. **Hao Q, Dong BR, Wu T.** Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015;(2):CD006895.
27. **Bruzzese E, Raia V, Ruberto E, *et al*.** Lack of efficacy of Lactobacillus GG in reducing pulmonary exacerbations and hospital admissions in children with cystic fibrosis: A randomised placebo controlled trial. J Cyst Fibros 2018;17:375-82.
28. **Rautava S, Salminen S, Isolauri E.** Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy-a randomised, double-blind, placebo-controlled study. British Journal of Nutrition 2009;101:1722–6.
29. **Santamaria F, Montella S, Stocchero M, *et al*.** Effects of pidotimod and bifidobacteria mixture on clinical symptoms and urinary metabolomic profile of children with recurrent respiratory infections: a randomized placebo-controlled trial. Pulm Pharmacol Ther 2019;58:101818.
30. **Tarantino V, Savaia V, D'Agostino R, Silvestri M, Ciprandi G.** Bacteriotherapy for preventing recurrent upper respiratory infections in children: a real-world experience. Otolaryngol Pol 2018;72:33-38.
31. **Hatakka K, Blomgren K, Pohjavuori S, *et al*.** Treatment of acute otitis media with probiotics in otitis-prone children - A double-blind, placebo-controlled randomised study. Clin Nutr 2007;26:314-2.
32. **Nigro A, Nicastro A, Trodella R.** Retrospective observational study to investigate Sinerga, a multifactorial nutritional product, and bacterial extracts in the prevention of recurrent respiratory infections in children. Int J Immunopathol Pharmacol 2014;27:455-60.
33. **Jesenak M, Ciljakova M, Rennerova Z, Babusikova E, Banovcin P.** Recurrent respiratory infections in children. In Marta-n-Loeches I, ed. Bronchitis. InTech 2011. Available on: http://www.intechopen.com/books/bronchitis/recurrent-respiratory-infections-in-children-definition-diagnostic-approach-treatment-and-prevention
34. **Fiocchi A, Omboni S, Mora R, *et al*.** Efficacy and safety of ribosome-component immune modulator for preventing recurrent respiratory infections in socialized children. Allergy Asthma Proc 2012;33:197-204.
35. **Cazzola M, Anapurapu S, Page CP.** Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. Pulm Pharmacol Ther 2012;25:62-8.
36. **Esposito S, Marchisio P, Prada E, *et al*.** Impact of a mixed bacterial lysate (OM-85 BV) on the immunogenicity, safety and tolerability of inactivated influenza vaccine in children with recurrent respiratory tract infection. Vaccine 2014;32:2546-52.
37. **Esposito S, Bianchini S, Polinori I, Principi N.** Impact of OM-85 given during two consecutive years to children with a history of recurrent respiratory tract infections: a retrospective study. Int J Environ Res Public Health 2019;16:1065.
38. **Esposito S, Bianchini S, Bosis C, Coro I, Argentiero A, Principi N.** A randomized, placebo-controlled, double blinded, single-centre, phase IV trial to assess the efficacy and safety of OM-85 in children suffering from recurrent respiratory tract infections. J Transl Med 2019;17:284.
39. **Schaad UB.** OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. World J Pediatr 2010;6:5-12.
40. **Esposito S, Soto-Martinez ME, Feleszko W, Jones MH, Shen KL, Schaad UB.** Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2018;18:198-209.
41. **Del-Rio-Navarro BE, Espinosa-Rosales FJ, Flenady V, Sienra-Monge JJL.** Cochrane Review: Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. Evid.-Based Child Health 2012;7:629-717.
42. **Yin J, Xu B, Zeng X, Shen K.** Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. International Immunopharmacology 2018;54:198-209.