



Area Pediatrica

[TUTTO SU]

INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI in età pediatrica

.2

La profilassi di questa comune condizione clinica:
dagli interventi sconsigliati a quelli raccomandati.

Panel italiano
per la prevenzione
e la gestione
delle infezioni
respiratorie
ricorrenti in età
pediatrica

La profilassi delle infezioni respiratorie ricorrenti

La seconda parte del documento di consenso sulle IRR con le indicazioni per la profilassi secondo metodologia GRADE.

Vedi
anche

AP n. 22#2
inserto

Vitamine e oligoelementi

LE VITAMINE SONO COMPOSTI MULTIFUNZIONALI appartenenti alla categoria dei micronutrienti, sono dotate di attività biologiche essenziali per lo svolgimento di processi enzimatici e per la salute dell'organismo umano. Alcune di esse possono esercitare effetti modulanti sulle funzioni del sistema immunitario.

Gli oligoelementi, presenti in piccolissima quantità nell'organismo, svolgono un ruolo fondamentale nel metabolismo e nel corretto funzionamento del sistema immunitario. Il maggior rischio di infezioni negli stati carenziali ha portato ad ipotizzare che le integrazioni alimentari degli oligoelementi siano in grado di migliorare la risposta immunitaria.¹ Lo zinco, il rame e il ferro sono gli oligoelementi coinvolti nello sviluppo della risposta immunitaria.

Al termine della selezione sono stati inclusi 20 full-text, di cui 5 trial clinici randomizzati (RCT)²⁻⁶ e 8 studi osservazionali⁷⁻¹⁴ valutati con metodo GRADE di qualità bassa o molto bassa e 7 revisioni sistematiche valutate con lo strumento AMSTAR 2, di cui 4 di elevata qualità,¹⁵⁻¹⁸ 1 di moderata qualità¹⁹ e 2 di qualità molto bassa.^{20,21}

Per quanto riguarda l'efficacia degli oligoelementi nella prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) abbiamo a disposizione pochi studi d'intervento di bassa qualità, di cui 3 RCT^{3,4,6} 1 studio osservazionale,¹⁴ 1 revisione sistematica¹⁶ ed 1 metanalisi.²² Gli studi attualmente disponibili in letteratura sono gravati da mancanza di riproducibilità, imprecisione metodologica, scarsa numerosità della popolazione, eterogeneità della popolazione studiata, così come dei risultati ottenuti, pertanto non è possibile raccomandarne l'uso degli oligoelementi nella prevenzione delle IRR. Per rispondere all'outcome sull'eventuale relazione tra ridotti livelli sierici di vitamina D/vitamina A/vitamina E ed aumento del rischio di IRR

Questo articolo è una continuazione del precedente al quale si rimanda. 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.

nei bambini sono stati inclusi 7 studi di tipo osservazionale di qualità metodologica molto bassa e con risultati molto eterogenei.^{2,7-10,12,13} Gli outcome sono differenti: 3 studi^{8,10,13} arruolano soggetti con IRR, 1 stu-

dio⁹ seleziona soggetti con OMA, 1 studio⁷ con tonsilliti ricorrenti, infine, lo studio di Shokrollahi valuta soggetti con infezioni delle basse vie respiratorie. Gli studi di Cayir, Ingham, Zhang e Science mostrano livelli sierici di vitamina D significativamente più bassi nei bambini con IRR, mentre gli studi di Aydin e Shokrollah non mostrano alcuna differenza significativa dei livelli sierici di vitamina D, che risultano bassi sia nei bambini con IRR che nei controlli. Non sono attualmente disponibili in letteratura studi che dimostrino che bassi livelli di vitamina A e E predispongono ad infezioni respiratorie nel bambino, pertanto non è possibile raccomandarne l'uso nella prevenzione delle IRR.

Gli studi d'intervento inclusi riguardanti l'efficacia della vitamina D nella prevenzione delle IRR sono 2, di cui un RCT² e 1 studio osservazionale¹¹ di bassa qualità, caratterizzati da outcome differenti, da una grande eterogeneità delle popolazioni studiate, con risultati non omogenei. Gli effetti della somministrazione di vitamina D nella prevenzione delle IRR sono stati oggetto anche di revisioni sistematiche e metanalisi, di cui 5 ritenute eleggibili.¹⁷⁻²¹ Di queste, utilizzando lo strumento AMSTAR 2, 2 sono state valutate di qualità molto bassa,^{20,21} 2 di alta qualità^{17,18} e 1 di qualità moderata.¹⁹ Tre di esse hanno incluso studi su adulti;^{18,20,21} 1 ha incluso solo gli studi svolti in bambini di età inferiore a 5 anni e ha considerato gli effetti della supplementazione con vitamina D nella prevenzione delle infezioni in generale, incluse quelle gastrointestinali.¹⁷ La maggioranza di essi ha incluso anche pazienti con asma, COPD (*Chronic obstructive pulmonary*

disease) o influenza.¹⁸⁻²¹ Nella metanalisi più recente¹⁸ sono stati inclusi 25 RCT, di cui solo 10 rappresentati da studi su bambini o adolescenti, aventi come outcome anche le esacerbazioni dell'asma o la prevenzione dell'influenza. Gli autori concludevano per un'efficacia della vitamina D nella prevenzione delle infezioni [*adjusted odds ratio* (aOR) 0,88, intervallo di confidenza (IC) 95% 0,81-0,96, eterogeneità $p < 0,001$] con un effetto rilevabile solo attraverso somministrazioni giornaliere o settimanali ma non in bolo. Inoltre, gli effetti erano maggiori nei soggetti con valori di vitamina D < 25 nmol/l.

A risultati opposti sono pervenuti gli autori delle altre due metanalisi di qualità alta¹⁷ e moderata.¹⁹ In particolare, in quella di Yakoob non venivano evidenziati vantaggi della somministrazione di vitamina D nella prevenzione della polmonite. Gli autori dell'altra¹⁹ concludevano che non esistono evidenze che giustificano l'uso routinario della vitamina D nella prevenzione delle IRR; venivano comunque sottolineati potenziali benefici in bambini con asma. Le revisioni incluse valutate di qualità bassa, moderata ed elevata mostrano risultati discordanti, a fronte di popolazioni oggetto di studio non omogenee. Non risulta pertanto possibile raccomandare l'utilizzo di vitamina D nella profilassi delle IRR.

Gli studi attualmente presenti in letteratura sulla supplementazione della vitamina C nella prevenzione delle IRR, 1 RCT⁵ di qualità molto bassa ed 1 revisione sistematica di alta qualità metodologica,¹⁵ poiché gravati dall'eterogeneità, dalla scarsa numerosità delle popolazioni studiate e dalla diversità di trattamenti utilizzati, non consentono di raccomandarne l'uso routinario nella prevenzione di tali episodi. Gli autori concludono che la supplementazione regolare di vitamina C non è in grado di ridurre l'incidenza del raffreddore comune nella popolazione generale. Nonostante la somministrazione regolare sia in grado di ridurre la durata e la gravità degli episodi, tuttavia questo dato non è risultato riproducibile nei pochi trial terapeutici eseguiti. Sono pertanto necessari ulteriori dati.



Medicine complementari/alternative

LE MEDICINE diverse dalla medicina ufficiale, negli anni, hanno avuto differenti denominazioni: medicine non convenzionali, medicine alternative, medicine alternative complementari (*Complementary and Alternatives Medicines*, CAM), fino alla proposta recente del termine medicine integrative complementari (*Complementary and Integrative Medicines*, CIM).

Al termine della selezione sono stati inclusi 18 full-text, di cui 9 revisioni sistematiche valutate con il questionario AMSTAR a 16 item e 9 studi valutati con il metodo GRADE (4 RCT, 1 studio randomizzato in aperto, 2 studi clinici non controllati, 1 studio di coorte, 1 studio retrospettivo).

Per quanto riguarda l'efficacia dell'omeopatia nel ridurre il numero degli episodi di IRR sono stati inclusi 2 RCT di qualità moderata^{24,25} e 1 studio osservazionale retrospettivo di bassa qualità.²⁶ Nei primi 2 studi non è stato dimostrato alcun effetto significativo sulla riduzione del numero degli episodi; in uno sono stati riportati effetti sulla gravità dei sintomi, sull'appetito e sullo stato di vitalità. Lo studio osservazionale retrospettivo che riporta una riduzione del numero di episodi nel gruppo trattato con prodotto omeopatico è di bassa qualità, sia per la natura osservazionale del disegno sia per l'assenza di un gruppo di controllo trattato con placebo. Riguardo invece all'efficacia dell'omeopatia nel ridurre l'uso di antibiotici per il trattamento degli episodi di IRR, sono stati inclusi gli stessi 2 RCT di qualità moderata e 1 studio osservazionale di qualità molto bassa;²⁷ i risultati degli studi sono tra loro eterogenei e, data anche la loro scarsa numerosità, non risulta possibile fornire raccomandazioni circa l'utilizzo routinario dell'omeopatia in questo ambito. Solo 2 studi inclusi,^{28,29} RCT non in cieco di bassa qualità, hanno analizzato l'efficacia dell'omeopatia nel ridurre l'intensità e la durata dei sintomi negli episodi d'infezione respiratoria, riportando entrambi un risultato positivo in tal senso.

Data la scarsa numerosità degli studi attualmente disponibili sul β -glucano nella prevenzione degli episodi di IRR, non è possibile fornire raccomandazioni a riguardo.

Nell'ambito della fitoterapia è stata valutata l'efficacia dell'Echinacea nella riduzione del numero degli episodi di IRR; a tal riguardo è disponibile un solo studio d'intervento non randomizzato³⁰ di qualità molto bassa poiché privo di un gruppo di controllo, caratterizzato da bassa generalizzabilità trattandosi di bambini con otiti o tonsilliti, oltre che da imprecisione sul numero di episodi considerati. La revisione sistematica Cochrane inclusa³¹ non mostra significativa efficacia dei preparati a base di Echinacea nella prevenzione del raffreddore comune. Inoltre è utile tenere in considerazione che per l'utilizzo di Echinacea nei bambini al di sotto dei 12 anni sussiste un significativo rischio di reazione allergica. Gli studi in letteratura sull'utilizzo di estratti erboristici a base di *Pelargonium sidoides* sono scarsi e di bassa qualità, per cui attualmente non vi sono evidenze che supportino →

→ l'utilizzo di tali prodotti nella prevenzione delle IRR. Per quanto riguarda l'efficacia dello *Yupingfen* (preparato di medicina tradizionale cinese) è stato incluso un solo studio,³² una metanalisi di moderata qualità, così come per l'*Oscillococinum* è disponibile un'unica revisione sistematica Cochrane,³³ anch'essa di moderata qualità. Per poter fornire raccomandazioni sono necessari pertanto necessari ulteriori studi.



Vaccinazioni

Per quanto riguarda il ruolo delle vaccinazioni antipneumococica e antinfluenzale nella prevenzione delle IRR, sono attualmente disponibili pochi studi in letteratura; il Panel ha individuato solamente 2 studi, 1 RCT e 1 studio osservazionale di qualità bassa-moderata.

Nello studio randomizzato a doppio cieco di moderata qualità, di Esposito *et al.*, bambini con IRR di età compresa tra i 6 mesi e i 9 anni, sono stati sottoposti a vaccino anti-influenza virosomiale trivalente inattivato (n=64) o a placebo (n=63), per valutare il numero d'infezioni alte e basse vie aeree. Lo studio ha evidenziato un'efficacia del vaccino contro le infezioni delle alte vie aeree del 27% (p<0,0001) e del 33% (p=0,03) contro infezioni basse vie aeree. La vaccinazione antinfluenzale sembra quindi essere efficace nel ridurre le IRR nei bambini. Parallelamente alla significativa riduzione delle infezioni, viene riportata una altrettanto significativa riduzione della perdita di giorni di scuola (efficacia del 61%; p<0,0001), dei giorni di febbre (efficacia del 23%; p=0,02) con, tuttavia, un immodificato effetto sul tasso di ospedalizzazioni (1,31±1,33 vs 2,35±1,59: 44%; p<0,0001).³⁴

Estrada *et al.*, in uno studio osservazionale retrospettivo di qualità molto bassa su 72 pazienti di età 2-25 anni con IRR sottoposti a vaccinazione con PCV23 (vaccino pneumococcico coniugato 23-valente), hanno valutato

l'efficacia della vaccinazione a 1, 3 e 6 mesi. La risposta clinica è presente nel 96% dei bambini con una riduzione del 50% di episodi o risoluzione degli episodi dopo 3 mesi.³⁵

In conclusione, considerando la sicurezza e i benefici generali di tali vaccinazioni, il Panel ritiene che i vantaggi generali del loro impiego in età pediatrica ne possano supportare l'uso, sebbene la forza della raccomandazione rimanga debole per la scarsa numerosità dei dati della letteratura disponibili relativamente alla prevenzione IRR.



Terapie nasali con acido ialuronico, acque termali e resveratrolo

Per indagare il ruolo delle cure nasali e termali nella prevenzione delle IRR sono stati selezionati 8 lavori, di cui 4 revisioni sistematiche valutate con il questionario AMSTAR 2³⁶⁻³⁹ rispettivamente di qualità molto bassa le prime 3 ed elevata l'ultima e 4 studi clinici, dei quali 3 RCT⁴⁰⁻⁴² di cui 2 di qualità bassa e 1 moderata e 1 studio osservazionale di moderata qualità.⁴³

L'acido ialuronico è uno dei componenti maggiormente rappresentati nella matrice extracellulare e gioca un ruolo nella regolazione del tono vasomotorio e delle secrezioni delle ghiandole mucose e nei processi infiammatori a carico delle vie aeree superiori e inferiori; interviene quindi in maniera considerevole nell'efficacia della *clearance* mucociliare che, come è noto, è ridotta nei pazienti con rinite e rinosinusite cronica.^{44,45}

Per quanto riguarda l'efficacia della terapia nasale con acido ialuronico nella prevenzione delle IRR sono stati inclusi 5 lavori di cui 2 RCT di bassa qualità,^{40,42} 2 revisioni sistematiche di qualità molto bassa^{36,37} e 1 più recente revisione Cochrane del 2015, di buona qualità. Quest'ultima valuta l'efficacia dell'irrigazione nasale con soluzione salina, identificando 3 studi randomizzati su un totale di 544 bambini. Gli studi hanno tutti confrontato

La supplementazione regolare di vitamina C non riduce l'incidenza del raffreddore comune nella popolazione generale. Nonostante la somministrazione riduca la durata e la gravità degli episodi, questo dato non è risultato riproducibile nei pochi trial terapeutici eseguiti. Sono pertanto necessari ulteriori dati.

l'irrigazione salina per cure di routine o altri spray per il naso, piuttosto che per il placebo. La maggior parte dei risultati non ha mostrato alcuna differenza tra il trattamento e il controllo della soluzione salina nasale. Tuttavia, lo studio più ampio, condotto in una popolazione esclusivamente pediatrica (6-10 anni), ha mostrato una significativa riduzione del punteggio di secrezione nasale [MD (*mean difference*) -0,31, IC 95% -0,48, -0,14], e dell'ostruzione nasale (MD -0,33, IC 95% -0,47, -0,19) nel gruppo trattato con soluzione salina nasale. Tuttavia, un MD -0,33 su una scala sintomatica a 4 punti, può avere un minimo significato clinico. Il trial ha mostrato anche una significativa riduzione nell'uso di decongestionanti nel gruppo trattato con soluzione salina nasale.³⁹

È stato ipotizzato che la crenoterapia (terapia con acque termali per via inalatoria) con acqua solfato-cloruro di sodio possa modulare l'espressione di citochine proinfiammatorie e peptidi immunoregolatori e antimicrobici come TNF- α (*Tumor Necrosis Factor- α*), β -defensina umana 2 e calprotectina nelle secrezioni nasali di bambini con rinosinusite cronica. Inoltre l'attività terapeutica dell'acqua termale potrebbe dipendere dalla funzione di pulizia meccanica e dalla sua composizione fisica e chimica agendo su quelle alterazioni della mucosa nasale tipiche delle patologie infiammatorie.⁴⁶

Per quanto riguarda l'utilizzo della crenoterapia nella prevenzione delle IRR sono disponibili 2 studi, di cui un RCT di qualità moderata⁴¹ e una revisione sistematica di qualità molto bassa;³⁸ gli studi inclusi hanno dimostrano complessivamente che i bambini trattati con acqua termale salso-sulfurea, rispetto al gruppo di controllo, presentano un numero inferiore di IRR, una riduzione significativa dell'ostruzione nasale, del grado d'ipertrofia dei turbinati e dell'ipertrofia adenoidea, del numero di neutrofili e batteri (e dei biofilm) a livello della mucosa nasale, ed un miglioramento statisticamente significativo del tempo di *clearance* muco ciliare.

Il resveratrolo (R) è un polifenolo naturale non flavonoide, appartenente ad una sottoclasse degli stilbeni studiato per la possibile azione immunomodulante. Attualmente esiste un solo studio in aperto, di moderata qualità, che ha valutato l'effetto del resveratrolo combinato con il carbosimetil- β -glucano somministrato per via inalatoria nella prevenzione delle IRR nei bambini; nel gruppo trattato i sintomi nasali (ostruzione – rinite – starnuti) sono diminuiti in modo significativo e persistente nel tempo, così come il numero di giorni con tosse e febbre, l'uso di farmaci e il numero di assenze scolastiche.⁴³

In conclusione, sebbene gli studi disponibili in letteratura relativamente all'utilizzo delle terapie nasali con acido ialuronico, acque termali e resveratrolo nella prevenzione delle IRR mostrino risultati promettenti, sono scarsi per numero e di qualità bassa-moderata. Per tale motivo il Panel, sulla base delle evidenze attualmente disponibili, non ritiene possibile fornire una raccomandazione sull'utilizzo di terapie nasali per la prevenzione delle IRR.



Modificazione dei fattori di rischio

STORICAMENTE I FATTORI DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DI IRR si dividono in modificabili e non modificabili.

Relativamente ai fattori modificabili, l'analisi della letteratura ha portato all'inclusione nella valutazione finale di 15 full-text, di cui 12 valutati con analisi GRADE e 1 con lo strumento AMSTAR 2.

La revisione di buona qualità del 2013 di Sauni *et al.*⁴⁷ prende in considerazione i due fattori ambientali umidità e muffa e trova che una bonifica dell'edificio si associa, in ambito pediatrico, ad una diminuzione del numero di visite per patologia acuta differenza media (MD -0,45; IC 95% -0,76, -0,14).

Tra i fattori di rischio modificabili anche la dieta e l'inquinamento alimentare giocano un ruolo importante; tra gli studi inclusi, quello di bassa qualità di Calatayud *et al.*⁴⁸ ha dimostrato un'importante riduzione degli episodi d'infezione delle alte vie respiratorie, dell'uso di antibiotici dell'87% e dei trattamenti sintomatici del 57% nei bambini con dieta mediterranea.

Nello studio osservazionale di qualità molto bassa di Stølevik *et al.* è stata valutata l'associazione tra esposizione prenatale della dieta materna ai tossici poliflorurati bifenili (PCB) e diossine e lo sviluppo di malattie immuno-correlate nel bambino.⁴⁹

Per quanto riguarda l'inquinamento indoor sono disponibili 3 studi di bassa qualità, di cui 2 osservazionali^{50,51} e 1 trasversale.⁵²

Norbäck *et al.*⁵⁰ concludono che muffa interna, danni causati dall'acqua, condensa dei vetri, scarafaggi e tenere cani o gatti come animali domestici possono essere fattori di rischio per il raffreddore comune mentre la pulizia quotidiana può essere un fattore protettivo [*odds ratio* (OR) = 0,89; IC 95% 0,81-0,97].

Nello studio di Casas *et al.*, gli autori concludono che un'esposizione passiva alla candeggina, usata per la pulizia in casa, può avere effetti negativi sulla salute dei bambini →

→ in età scolare aumentando il rischio d'infezioni respiratorie. L'elevata frequenza di utilizzo di disinfettanti irritanti per la pulizia può essere fonte di preoccupazione per la salute pubblica.⁵¹

Lo studio di Simoni *et al.*⁵² ha analizzato la relazione tra concentrazioni di CO₂ e PM₁₀ all'interno delle classi e frequenza dei sintomi e delle malattie respiratorie (*wheezing*, tosse notturna e rinite).

Sull'inquinamento *outdoor* è stato incluso un solo studio osservazionale di qualità molto bassa;⁵³ lo studio suggerisce che l'esposizione prenatale al PM_{2.5} aumenti la suscettibilità alle infezioni respiratorie e possa influenzare la morbilità respiratoria nella prima infanzia.

Per quanto riguarda il ruolo del fumo sono disponibili 3 studi di qualità molto bassa, di cui 1 osservazionale e 2 trasversali. Lo studio osservazionale di Marseglia *et al.* aveva come outcome principale quello di valutare se l'esposizione al fumo passivo potesse alterare la risposta immunitaria e quindi aumentare il rischio di IRR in bambini sottoposti ad adenoidectomia; i bambini esposti al fumo hanno mostrato un numero maggiore di episodi infettivi e di cicli di terapia antibiotica rispetto ai non esposti.⁵⁴

Inci *et al.* in uno studio osservazionale⁵⁵ su 64 bambini dei quali il 70,3% esposti al fumo hanno dimostrato che in quelli esposti il livello di cotinina urinaria è significativamente aumentato ($p=0,011$), così come la frequenza delle infezioni respiratorie acute ($p=0,047$).

Anche nello studio di El-Hodhod sono stati considerati bambini sani esposti a fumo e non esposti; nei primi è stata dimostrata una maggiore frequenza di bronchite acuta, dislipidemia e un'apoptosi precoce dei linfociti significativamente più alta.⁵⁶

Per quanto riguarda la frequenza al nido/scuola materna esistono dati in letteratura sull'associazione fra l'inserimento nelle comunità e quindi l'esposizione ambientale a potenziali patogeni e l'incrementato rischio di IRR;^{57,58} tuttavia, il Panel non ha individuato studi con l'outcome specifico d'interesse.

In conclusione, sebbene esistano alcuni studi che supportano interventi di eliminazione di alcuni fattori di rischio al fine di prevenire le IRR, quali riduzione dell'esposizione al fumo passivo, riduzione dell'esposizione agli inquinanti *indoor* ed *outdoor*, tali evidenze sono scarse e ricavate da studi di qualità bassa o molto bassa con l'eccezione dell'esposizione ad umidità e muffe per la quale è disponibile una revisione sistematica di buona qualità che permette di supportare l'eliminazione di tale fattore di rischio.

Pur tuttavia, anche sulla base di considerazioni più generali riguardo al favorire il benessere generale del bambino, il Panel concorda comunque nello scoraggiare l'esposizione al fumo passivo e agli inquinanti in generale.

Per quanto riguarda la frequenza al nido/scuola materna non ci sono lavori relativi al quesito in oggetto e quindi il Panel non ha redatto una raccomandazione in tal senso.



Antibiotico profilassi e adeno/tonsillectomia

Per quanto riguarda il ruolo dell'antibiotico profilassi e dell'adeno/tonsillectomia nella prevenzione delle IRR, si rimanda al testo integrale del documento, disponibile sul sito della SIP (<https://sip.it/2020/10/30/la-prevenzione-delle-infezioni-respiratorie-ricorrenti/>) e delle altre società scientifiche rappresentate; le raccomandazioni relative sono riportate in tabella 1.



Conclusioni

In conclusione fra i possibili interventi di prevenzione, il primo da attuare consiste nell'eliminazione di fattori di rischio modificabili. È necessario indagare, quindi, il tipo di allattamento, oltre alla scolarizzazione precoce o il vivere in comunità affollate, il basso livello socio-economico,

Sebbene esistano alcuni studi che supportano interventi di eliminazione di alcuni fattori di rischio al fine di prevenire le IRR tali evidenze sono scarse e ricavate da studi di qualità bassa o molto bassa con l'eccezione dell'esposizione ad umidità e muffe.

Riguardo all'efficacia dell'omeopatia nel ridurre l'uso di antibiotici per il trattamento degli episodi di IRR, i risultati degli studi sono tra loro eterogenei e, data la scarsa numerosità, non si possono fornire raccomandazioni sull'utilizzo routinario dell'omeopatia in questo ambito.

la scarsa igiene, la possibile presenza di malnutrizione, i livelli di vitamina D e l'esposizione al fumo passivo o ad agenti inquinanti sia *indoor* (domestici) che *outdoor*. Inoltre le vaccinazioni per le infezioni respiratorie come quella antinfluenzale e antipneumococcica sono fortemente raccomandate.

Altri tipi d'intervento quali l'adeno-tonsillectomia e la profilassi antibiotica sono fortemente sconsigliati; quest'ultima è sconsigliata al fine di promuovere un uso razionale degli antibiotici, contenere la diffusione di ceppi batterici resistenti, ridurre i costi e gli eventi avversi ai farmaci. Ci sono, infine, alcuni interventi per i quali le evidenze relativamente all'uso nelle infezioni ricorrenti politopiche sono scarse e formulare una raccomandazione è stato molto complesso. È il caso, ad esempio, della

somministrazione di vitamina D, per la quale ci sono studi che ne indicano la possibile efficacia nella prevenzione di alcuni tipi specifici d'infezione, ma non vi sono dati nei bambini con IRR ed infezioni politopiche. Tuttavia in sottogruppi di popolazioni selezionate essa potrebbe avere possibilità di maggiore efficacia. Altre due raccomandazioni si riferiscono alle molecole sintetiche e agli estratti batterici. In questi due casi vi sono alcune evidenze per cui, in condizioni particolari e tenendo in considerazione il rapporto tra i costi e i benefici, alcune molecole (pidotimod e OM-85) possono essere raccomandati in popolazioni selezionate di bambini ■

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.

Bibliografia

1. Katova P, Katona-Apte J. The interaction between nutrition and infection. *Clin Infect Dis* 2008;46:1582-88.
2. Camargo CA, Ganmaa D, Frazier AL, et al. Randomized trial of Vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. *Pediatrics* 2012;130:e561-7.
3. Kartasurya MI, Ahmed F, Subagio HW, Rahfiludin MZ, Marks GC. Zinc combined with vitamin A reduces upper respiratory tract infection morbidity in a randomised trial in preschool children in Indonesia. *Br J Nutr* 2012;108:2251-60.
4. Adhikari DD, Das Saibal. Role of Zinc supplementation in the outcome of repeated acute respiratory infections in Indian children: a randomized double blind placebo-controlled clinical trial. *Research J Pharm and Tech* 2016;9:457-8.
5. Ferrara P, Ianniello F, Bianchi V, et al. Beneficial therapeutic effects of Vitamin C on recurrent respiratory tract infections in children: preliminary data. *Minerva Pediatr* 2016 Nov 17.
6. Ghosh AK, Kishore B, Shaikh I, et al. Effect of oral nutritional supplementation on growth and recurrent upper respiratory tract infections in picky eating children at nutritional risk: a randomized, controlled trial. *J Int Med Res* 2018;46:2186-201.
7. Aydın S, Aslan I, Yıldız I, Ağaçhan B, Topta B, Toprak S. Vitamin D levels in children with recurrent tonsillitis. *J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011;75:364-7.
8. Science M, Maguire JL, Russell ML, Smieja M, Walter SD, Loeb M. Low serum 25-Hydroxyvitamin D level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents. *Clin Infect Dis* 2013;57:392-7.
9. Cayir A, Turan MI, Ozkan O, Cayr Y. Vitamin D levels in children diagnosed with acute otitis media. *J Pak Med Assoc* 2014;64:1274-7.
10. Ingham TR, Jones B, Camargo CA Jr, the Whiti Te R Study Group, et al. Association of Vitamin D deficiency with severity of acute respiratory infection: a case-control study in New Zealand children. *Conference Paper September 2015* doi: 10.13140/2.1.3250.0485.
11. Özdemir B, Köksal BT, Karaka NM. Serum Vitamin D Levels in children with recurrent respiratory infections and chronic cough. *Indian J Pediatr* 2016;83:777-82.
12. Shokrollahi MR, Zahra Movahedi Z, Nia SJ, Asl HM, Heydari H, Tabatabaei A. Comparison of Zinc, Vitamin A & D serum levels between children with respiratory tract infection and healthy individuals in two Iranian referral hospitals. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences* 2016;15:64-9.
13. Zhang X, Ding F, Li H, et al. Low serum levels of Vitamins A, D, and E are associated with recurrent respiratory tract infections in children living in northern China: A case control study. *PLoS One* 2016;11:e0167689
14. Isankina LI, and Skalny AV. Hair zinc levels in children with frequent acute respiratory infections. *Abstract V Congress of the Russian Society for Trace Elements in Medicine (RUSTEM). Trace elements and Electrolytes, Vol 35- No 4/2018: p 249-54.*
15. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database of Syst Rev* 2013;(1):CD000980.
16. Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD001364.
17. Yakoob MY, Salam RA, Khan FR, Bhutta ZA. Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11(11):CD008824.
18. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess* 2019;23:1-72.
19. Xiao L, Xing C, Yang Z, et al. Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2015;114:1026-34.

- 20. Charan J, Goyal JP, Saxena D, Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother* 2012;3:300-3.
21. Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:321-9.
22. Mao S, Zhang A, Huang S. Meta-analysis of Zn, Cu and Fe in the hair of Chinese children with recurrent respiratory tract infection. *Scand J Clin Lab Invest* 2014;74:561-7.
23. Camargo CA, Ingham T, Wickens K, et al; New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study Group. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics* 2011;127(1):e180-7.
24. Jong MC, Buskin SL, Iliencko L, et al. Effectiveness, safety and tolerability of a complex homeopathic medicinal product in the prevention of recurrent acute upper respiratory tract infections in children: a multicenter, open, comparative, randomized, controlled clinical trial. *Multidiscip Respir Med* 2016;11:19.
25. Steinsbekk A, Bentzen N, Fønnebo V, Lewith G. Self treatment with one of three self selected, ultramolecular homeopathic medicines for the prevention of upper respiratory tract infections in children. A double-blind randomized placebo controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:447-55.
26. Beghi GM, Morselli-Labate AM. Does homeopathic medicine have a preventive effect on respiratory tract infections? A real life observational study. *Multidiscip Respir Med* 2016;11:12.
27. Grimaldi-Bensouda L, Begaud B, Rossignol M, et al. Management of upper respiratory tract infections by different medical practices, including homeopathy, and consumption of antibiotics in primary care: the EPI3 cohort study in France 2007-2008. *PLoS One* 2014;9:e89990.
28. Steinsbekk A, Fønnebo V, Lewith G, Bentzen N. Homeopathic care for the prevention of upper respiratory tract infections in children: a pragmatic, randomised, controlled trial comparing individualised homeopathic care and waiting-list controls. *Complement Ther Med* 2005;13:231-8.
29. van Haselen R, Thinesse-Mallwitz M, Maidannik V, et al. The effectiveness and safety of a homeopathic medicinal product in pediatric upper respiratory tract infections with fever: a randomized controlled trial. *Glob Pediatr Health* 2016;3:2333794X1665485.
30. Minetti AM, Forti S, Tassone G, Pignataro L. Efficacy of complex herbal compound of *Echinacea angustifolia* (Imoviral® Junior) in recurrent upper respiratory tract infections during pediatric age: preliminary results. *Minerva Pediatr* 2011;63:177-82.
31. Karsch-Völck M, Barrett B, Kiefer D, Bauer R, Ardjomand-Woelkart K, LindeK. *Echinacea* for preventing and treating the common cold. (Review). *The Cochrane Library*, 2014;2(2):CD000530.
32. Song T, Hou X, Yu X, Whang Z, et al. Adjuvant Treatment with Yupingfeng Formula for Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Phytother. Res* 2016;30:1095-103.
33. Mathie RT, Frye J, Fisher P. Homeopathic *Oscillococcinum*® for preventing and treating influenza and influenza-like illness. *The Cochrane Library* 2015;1(1):CD001957.
34. Esposito S, Marchisio P, Cavagna R, et al. Effectiveness of influenza vaccination of children with recurrent respiratory tract infections in reducing respiratory-related morbidity within the households. *Vaccine* 2003;21:3162-8.
35. Estrada J, Najera M, Pounds N, Catano G, Infante AJ. Clinical and serologic response to the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in children and teens with recurrent upper respiratory tract infections and selective antibody deficiency. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:205-8.
36. Casale M, Moffa A, Sabatino L, et al. Hyaluronic acid: perspectives in upper aerodigestive tract. A systematic review. *PLoS One* 2015;10:e0130637.
37. Casale M, Vella P, Moffa A, et al. Hyaluronic acid and upper airway inflammation in pediatric population: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016;85:22-26.
38. Keller S, König V, Mösges S. Thermal Water Applications in the Treatment of Upper Respiratory Tract Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy (Cairo)* 2014;2014:943824.
39. King D, Mitchell B, Williams CP, Spurling GKP. Saline Nasal Irrigation for Acute Upper Respiratory Tract Infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(4):CD006821.
40. Macchi A, Castelnuovo P, Terranova P, Digilio E. Effects of sodium hyaluronate in children with recurrent upper respiratory tract infections: results of a randomised controlled study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013;26:127-135.
41. 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.
42. Montella S, Cantone E, Maglione M, Iengo M, Santamaria F. Sodium hyaluronate improves quality of life and nasal endoscopy features in preschool children with upper respiratory tract infections. *J Biol Regul Homeost Agent* 2016;30:303-8.
43. Varricchio A, Giuliano M, Capasso M, et al. Resveratrol plus carboxymethyl-β-glucan in children with recurrent respiratory infections: a preliminary and real-life experience. *Ital J Pediatr*. 2014;40:93.
44. Jeandet P, Bessis R, Maume BF, Meunier P, Peyron D, Trollat P. Effect of enological practices on the resveratrol isomer content of wine. *J Agric Food Chem* 1995;43:316-9.
45. Raal A, Pokk P, Arend A, et al. Trans-resveratrol alone and hydroxystilbenes of rhubarb (*Rheum raphaniticum*L.) root reduce liver damage induced by chronic ethanol administration: A comparative study in mice. *Phytother. Res*. 2009;23:525-32.
46. Passariello A, Di Costanzo M, Terrin G, et al. Crenotherapy modulates the expression of proinflammatory cytokines and immunoregulatory peptides in nasal secretions of children with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26:e15-9.
47. Sauni R, Uitti J, Jauhiainen M, Kreiss K, Sigsgaard T, Verbeek JH. Remediating buildings damaged by dampness and mould for preventing or reducing respiratory tract symptoms, infections and asthma (Review). *Evid Based Child Health* 2013;8:944-1000.
48. Calatayud FM, Calatayud B, Gallego JG, González-Martín C, Alguacil LF. Effects of Mediterranean diet in patients with recurring colds and frequent complications. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2017;45:417-424.
49. Stølevik SB, Unni Cecilie Nygaard UC, Namork E, et al. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins from the maternal diet may be associated with immunosuppressive effects that persist into early childhood. *Food and Chemical Toxicology* 2013;51:165-72.
50. Norbäck D, Lu C, Zhang Y, et al. Common cold among pre-school children in China - associations with ambient PM10 and dampness, mould, cats, dogs, rats and cockroaches in the home environment. *Environ Int* 2017;103:13-22.
51. Casas L, Espinosa A, Borràs-Santos A, et al. Domestic use of bleach and infections in children: a multicentre cross-sectional study. *Occup Environ Med* 2015;72:602-4.
52. Simoni M, Annesi-Maesano I, Sigsgaard T, et al. School air quality related to dry cough, rhinitis and nasal patency in children. *Eur Respir J*. 2010;35:742-9.
53. Jedrychowski WA, Perera FP, Spengler JD, Mroz E, Stigter L, Flak E. Intrauterine exposure to fine particulate matter as a risk factor for increased susceptibility to acute broncho-pulmonary infections in early childhood. *Int J Hyg Environ Health* 2013;216:395-401.
54. Marseglia GL, Avanzini MA, Caimmi S, et al. Passive exposure to smoke results in defective interferon-γ production by adenoids in children with recurrent respiratory infections. *J Interferon Cytokine Res* 2009;29:427-32.
55. Inci G, Baysal SU, Şişman AR. Exposure to environmental tobacco smoke by healthy children aged below five (Preliminary study). *Turk Pediatr Ars* 2018;53:37-44.
56. El-Hodhod MA, Hamdy AM, Ahmed MB, Youssef SR, Aly SM. Effect of passive smoking on blood lymphocyte apoptosis in children. *Eur J Clin Invest* 2011;41:387-92.
57. Alexandrino AS, Santos R, Melo C, Bastos JM. Risk factors for respiratory infections among children attending day care centres. *Fam Pract* 2016;33:161-6.
58. Hatakka K, Piirainen L, Pohjavuori S, Poussa T, Savilahti E, Korhola R. Factors associated with acute respiratory illness in day care children. *Scandinavian J Infect Dis* 2010;42:704-11.