

LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI

Consensus intersocietaria 2020



CONSENSUS INTERSOCIETARIA 2020
LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI

Coordinamento: Renato Cutrera (Roma), Elena Chiappini, (Firenze) Luisa Galli, (Firenze), Paola Marchisio (Milano), Gian Luigi Marseglia (Pavia), Francesca Santamaria (Napoli)

Metodologia Scientifica: Elena Chiappini

Società Scientifiche, Federazioni ed Associazioni rappresentate:

Società Italiana di Pediatria (SIP)

Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP)

Società Italiana di Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI)

Società di Malattie Infettive Pediatriche (SITIP)

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS)

Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatria (SIAIP)

Società Italiana di Otorinolaringoiatria Pediatrica (SIOP)

Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP)

Società Italiana delle Cure Primarie Pediatriche (SICuPP)

Società Italiana di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-facciale (SIO e ChCF)

Società Italiana di Microbiologia (SIM)

Società Italiana di Chemioterapia (SIC)

Società Italiana di Pediatria Infermieristica (SIPINF)

Associazione genitori:

FederASMA

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'Elis, 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 immunoallergologo e esperto di nutrizione, Bari

Michele Miraglia del Giudice, Pediatra immunoallergologo, Napoli

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

Referee esterni

Alberto Vierucci, Firenze
Maurizio de Martino, Firenze

Presidenti o principale referente delle Società Scientifiche e Associazioni rappresentate

Alberto Villani	SIP
Giorgio Piacentini	SIMRI
Gian Luigi Marseglia	SIAIP
Giuseppe Di Mauro	SIPPS
Guido Castelli Gattinara	SITIP
Paolo Becherucci	SICuPP
Paolo Biasci	FIMP
Claudio Vicini	SIO e ChCF
Stefano Berrettini	SIOP
Stefania Stefani	SIM
Andrea Novelli	SIC
Marco Zecca	AIEOP
Marisa Bonino	SIPINF

Avvertenza

Le decisioni ultime su una particolare procedura clinica o su un programma terapeutico devono essere prese dal medico, caso per caso, alla luce delle scelte disponibili, dei bisogni e delle condizioni del paziente.

Affiliazioni

Sara Antonini, medico in formazione specialistica in Pediatria, AOU Anna Meyer, Firenze

Paolo Becherucci, Pediatra di Famiglia, Lastra a Signa, Firenze

Paolo Biasci, Pediatra di Famiglia, Livorno

Barbara Bortone, Pediatra infettivologo, SOD Malattie Infettive Pediatriche, AOU Anna Meyer, Firenze

Sergio Bottero, Otorinolaringoiatra, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma

Valeria Caldarelli, Pediatra pneumologo, Dipartimento di Ostetricia, Ginecologia e Pediatria, Azienda USL-IRCCS, Reggio Emilia

Fabio Cardinale, Pediatra immunoallergologo, UOC di Pediatria ad indirizzo Pneumoallergologico e Immunoreumatologico, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari

Guido Castelli Gattinara, Pediatria infettivologo, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma

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

Martina Ciarcia, medico in formazione specialistica in Pediatria, AOU Anna Meyer, Firenze

Daniele Ciofi, Infermiere pediatrico, 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

Sofia D'Elis, medico in formazione specialistica in Pediatria, Pisa

Giuseppe Di Mauro, Pediatra di Famiglia, Caserta, Napoli

Mattia Doria, Pediatra di Famiglia, Chioggia, Venezia

Luisa Galli, Pediatra infettivologo, SOD Malattie Infettive Pediatriche, AOU Anna Meyer, Firenze

Luciana Indinnimeo, Pediatria, Roma

Andrea Lo Vecchio, Pediatra Infettivologo, Unità di Malattie Infettive Pediatriche, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli

Francesco Macrì, Pediatra, Esperto di medicina alternativa e complementare, Roma

Paola Marchisio, Pediatra, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Gian Luigi Marseglia, Pediatra immunoallergologo, UOC Pediatria-Clinica Policlinico San Matteo IRCCS, Pavia

Roberto Mattina, Microbiologo, Università degli Studi di Milano, Milano

Vito Leonardo Miniello, Pediatra Neonatologo, Unità Operativa di Nutrizione-Università, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari

Michele Miraglia del Giudice, Pediatra immunoallergologo, Napoli

Guido Morbin, Pediatra di Famiglia, Trento

Marco Antonio Motisi, in formazione specialistica in Pediatria, AOU Anna Meyer, Firenze

Andrea Novelli, Farmacologo, Università degli Studi di Firenze, Firenze

Maria Teresa Palamara, Microbiologo, Sezione di Microbiologia del Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive della "Sapienza" Università di Roma, Roma

Maria Laura Panatta, Otorinolaringoiatra, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma

Angela Pasinato, Pediatra di Famiglia, Torri di Quartesolo, Vicenza

Diego Peroni, Pediatra immunoallergologo, AOU Pisana, Pisa

Katia Perruccio, Ematologa pediatrica AOU di Perugia, Perugia

Giorgio Piacentini, Pediatra, UOS di Broncopneumologia Pediatrica, AOU Integrata di Verona, Verona

Massimo Pifferi, Pediatra pneumologo, Dipartimento di Pneumologia ed Allergologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Lorenzo Pignataro, Otorinolaringoiatra, UOC Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Francesca Santamaria, Pediatra pneumologo, Malattie Respiratorie Pediatriche, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli

Emanuela Sitzia, Otorinolaringoiatra, UOC Otorinolaringoiatria, IRCCS Ospedale pediatrico del Bambino Gesù, Roma.

Chiara Tersigni, medico in formazione specialistica in Pediatria, AOU Anna Meyer, Firenze

Sara Torretta, Otorinolaringoiatra, UOC Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-

Facciale, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Irene Trambusti, medico in formazione specialistica in Pediatria, Pisa

Giulia Trippella, medico in formazione specialistica in Pediatria, AOU Anna Meyer, Firenze

Diletta Valentini, Pediatra, UOC di Pediatria Generale e Malattie Infettive, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma

Sandro Valentini, Pediatra di Famiglia, Colle Val d'Elsa, Siena

Attilio Varricchio, Otorinolaringoiatra, Unità Operativa Dipartimentale di Video-Endoscopia Diagnostica e Chirurgica delle Vie Aeree Superiori, P.O "San Gennaro, Napoli

Carmen Verga, Pediatra di Famiglia, Vietri sul Mare, Salerno

Claudio Vicini, Otorinolaringoiatra, Dipartimento Testa Collo, Ospedale Morgagni – Pierantoni, Forlì.

Alberto Villani, Pediatra, UOC di Pediatria Generale e Malattie Infettive, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma

Marco Zecca, ematologo pediatrico, U.O.C. Oncoematologia Pediatrica Direttore - Dipartimento Salute della Donna e del Bambino Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Indice

1) Definizione di IRR elaborata dal Panel	pag 5
2) Lista raccomandazioni	pag 6
3) Metodologia	pag 9
• PARTE NARRATIVA	
1) Introduzione	pag 13
2) Epidemiologia, fattori di rischio e presentazione clinica delle IRR	pag 29
3) Campanelli d'allarme delle IRR, quale paziente indagare?	pag 45
4) Indagini di I, II e III livello nelle IRR	pag 50
5) Algoritmo diagnostico delle IRR	pag 56
• PARTE GRADE	
1) Molecole Sintetiche nella prevenzione delle IRR	pag 59
2) Probiotici, Prebiotici, Simbiotici, Postbiotici nella prevenzione delle IRR	pag 75
3) Lisati ed Estratti Batterici nella prevenzione delle IRR	pag 92
4) Vitamine ed Oligoelementi nella prevenzione delle IRR	pag 114
5) Medicine Complementari/Alternative nella prevenzione delle IRR	pag 134
6) Adeno/Tonsillectomia nella prevenzione delle IRR	pag 154
7) Vaccinazioni nella prevenzione delle IRR	pag 165
8) Terapie Nasali con acido ialuronico, acque termali e resveratrolo nella prevenzione delle IRR	pag 174
9) Antibioticoprofilassi nella prevenzione delle IRR	pag 190
10) Modificazione dei fattori di rischio nella prevenzione delle IRR	pag 193

1) 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 < 38.5°	Temperatura > 38.5°
Frequenza respiratoria < 50 atti/min	Frequenza respiratoria > 50 atti/min
Lieve impegno respiratorio	Distress respiratorio grave
Non vomito	Alitamento pinne nasali
	Cianosi
	<i>Grunting</i>
	Segni di disidratazione
	Tachicardia
	Tempo di refill >2"

2) Lista delle Raccomandazioni

Molecole Sintetiche nella prevenzione delle IRR

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 nella prevenzione delle IRR

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 contenenti *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 nella prevenzione delle IRR

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 nella prevenzione delle IRR

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.

La 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 nella prevenzione delle IRR

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.

Adeno/Tonsillectomia nella prevenzione delle IRR

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.

Vaccinazioni nella prevenzione delle IRR

Esistono scarse evidenze riguardo al ruolo delle vaccinazioni anti-influenzale e anti-pneumococcica 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 nella prevenzione delle IRR

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.

Antibioticoprofilassi nella prevenzione delle IRR

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.

Modificazione dei fattori di rischio nella prevenzione delle IRR

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.

3) Metodologia

Lo scopo di questo documento è quello di selezionare, alla luce delle migliori prove scientifiche disponibili e seguendo la metodologia GRADE, gli interventi efficaci e sicuri a disposizione per la profilassi delle infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) nel bambino. In una parte introduttiva narrativa sono fornite inoltre indicazioni riguardo alla definizione di IRR, l'inquadramento e la gestione del bambino con IRR, al fine di identificare i campanelli di allarme per effettuare una corretta diagnosi differenziale con altri tipi di patologie. In questo documento non sono invece affrontate tematiche inerenti la gestione e il trattamento dei singoli episodi infettivi acuti (i.e. terapia dell'otite media acuta, faringotonsillite, polmonite, rinosinusite) per i quali si rimanda alle linee guida nazionali ed internazionali specifiche esistenti. Con l'intento di massimizzarne l'utilità pratica, la presente *Consensus Conference* (CC) affronta alcune domande chiave sulla profilassi delle IRR in pediatria che sono state ritenute in grado di focalizzare gli aspetti più pressanti e controversi sull'argomento.

FASI DI SVILUPPO DELLA CONSENSUS CONFERENCE

Il processo di sviluppo e di elaborazione della CC è quello definito nel Manuale metodologico del Sistema Nazionale per le Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità (<http://www.snlg-iss.it>).

Conflitto di interesse

La redazione della CC è stata indipendente ed è stata supportata economicamente da un contributo non condizionante di Valeas Inc, Milano, Italia per quanto riguarda l'organizzazione delle riunioni del panel. . I conflitti di interesse dei vari membri del panel relativamente ai contenuti del presente documento sono riportati in Appendice 1.

Organizzazione, Budget, Pianificazione, Formazione e Definizione delle priorità

Prima di avviare i lavori della CC è stato redatto un protocollo con lo scopo di monitorare le fasi di sviluppo del documento (obiettivi e scopi generali della CC, i tempi previsti per il raggiungimento di ogni fase, l'assegnazione dei compiti, le metodologie proposte per formare il gruppo della CC, per la selezione degli argomenti da trattare, i metodi di consenso, di consultazione, di ricerca e selezione delle prove).

Gruppo della Consensus Conference (appartenenza, processi)

Per la stesura della presente, il comitato organizzatore ha convocato una commissione che ha incluso esperti di pediatria generale, pneumologia, allergologia e immunologia, oncoematologia, malattie infettive pediatriche, otorinolaringoiatria, farmacologia, microbiologia, radiologia pediatrica, sanità pubblica territoriale, scienze infermieristiche, metodologia della ricerca ed epidemiologia. I membri del gruppo della CC sono stati indicati dalle società scientifiche delle discipline coinvolte. Lo sviluppo della CC ha coinvolto diversi gruppi di lavoro: • il gruppo di sviluppo della CC, che ha organizzato e diretto le diverse fasi di sviluppo della CC; • il panel multidisciplinare e multiprofessionale, che ha elaborato i quesiti clinici, discusso le prove di efficacia e formulato le raccomandazioni; • il gruppo di metodologia che ha analizzato criticamente la letteratura, estratto e tabulato i dati rilevanti, • il gruppo di scrittura, che ha redatto la sintesi della letteratura scientifica e il testo definitivo della CC; • il gruppo di scrittura, di metodologia e il panel hanno effettuato incontri periodici. Le date degli incontri e le versioni precedenti della CC sono state registrate.

Utenza e argomenti della Consensus Conference

L'utenza primaria della CC è rappresentata dai pediatri di famiglia e ospedalieri, dai medici di medicina generale, specialisti otorinolaringoiatri, pneumologi, immunologi, igienisti, farmacologi, infermieri, farmacisti ed fisioterapisti respiratori coinvolti nella gestione di bambini con IRR e alla popolazione generale.

Setting e popolazione di riferimento

La presente CC si riferisce al setting sia ambulatoriale che ospedaliero. La CC fornisce raccomandazioni sulla gestione dei bambini con IRR di età compresa fra 1 mese e 6 anni, valutati in qualsiasi ambito. Sono esclusi bambini con età inferiore a 1 mese o superiore ai 6 anni o 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, patologie genetiche, malformazioni note a carico dell'apparato cardio-respiratorio, patologie neuromuscolari ed altre patologie polmonari croniche preesistenti.

Formulazione delle definizioni e dei quesiti

La definizione della patologia è stata elaborata dal panel sulla base della letteratura disponibile. I quesiti e gli *outcome* sono stati identificati dal gruppo metodologico e quindi condivisi e discussi con il resto del panel adottando la metodologia GRADE. Il panel ha identificato e successivamente classificato in termini d'importanza gli *outcome* mediante una votazione individuale effettuata utilizzando una scala a 9 punti. Solo gli *outcome* categorizzati come critici e importanti sono stati presi in considerazione nella revisione della letteratura e, successivamente, nella formulazione della raccomandazione. In particolare sono stati ritenuti rilevanti solo gli *outcome* relativi alla prevenzione delle IRR, mentre per la gestione diagnostica e terapeutica del

singolo episodio infettivo delle vie aeree si rimanda alle specifiche linee guida nazionali e internazionali.

Metodologia di strategie di ricerca, selezione degli studi, valutazione di qualità e formulazione delle raccomandazioni

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. Per ogni domanda le parole chiave usate per la strategia di ricerca sono state individuate dai membri di una sottocommissione. Le stringhe di ricerca sono riportate nell'Appendice 2. Sono stati inoltre considerati anche gli articoli rilevanti ricavati da referenze bibliografiche degli studi selezionati. La bibliografia è stata periodicamente aggiornata nel corso della stesura della CC. Gli *abstract* e gli articoli sono stati valutati dai membri di una sottocommissione che ha selezionato quelli pertinenti, con particolare riferimento agli studi clinici randomizzati in doppio cieco, studi di coorte, revisioni sistematiche e tutti gli articoli d'inquadramento generale. Quando la ricerca bibliografica ha evidenziato linee guida già esistenti sull'argomento, queste sono state oggetto di una valutazione metodologica (tramite strumento AGREE II; *Brouwers et al. 2014*) e di un'analisi comparativa delle raccomandazioni contenute. Un'ulteriore revisione della letteratura è stata effettuata prima della stesura finale. Ogni studio incluso nella revisione è stato riassunto in tabelle (*summary of findings*) e valutato per la metodologia e i contenuti secondo una *checklist* predeterminata in base alla metodologia GRADE. La valutazione della qualità delle revisioni sistematiche è stata effettuata tramite lo strumento AMSTAR 2. I risultati dell'analisi sono stati poi discussi ed approvati dall'assemblea di tutti i partecipanti alla stesura della CC, utilizzando il metodo della CC. Per raggiungere un accordo sugli argomenti selezionati per la CC e sulla forza delle raccomandazioni in caso di controversie è stato utilizzato il metodo di Delphi (*Boukdedid et al. 2011*).

Il metodo GRADE si caratterizza per un percorso esplicito a più fasi che devono essere rigorosamente seguite rispettando la sequenzialità proposta: **1.** definizione del quesito clinico sul quale deve essere formulata la raccomandazione **2.** individuazione di tutti gli outcome relativi al quesito clinico e valutazione della loro importanza relativa per una adeguata valutazione dell'intervento specifico **3.** ricerca dei dati relativi agli effetti positivi o negativi dei diversi interventi oggetto di valutazione **4.** sintesi delle prove per singolo outcome ritenuto "essenziale" o "importante" **5.** valutazione della qualità delle prove per ciascun outcome **6.** valutazione della qualità globale delle prove **7.** bilancio tra benefici e danni attribuibili all'intervento **8.** definizione della forza della raccomandazione **9.** formulazione della

raccomandazione **10.** implementazione e verifica di impatto.

La graduazione della qualità delle prove è indicata nella Tabella 1. Per la formulazione delle raccomandazioni, in accordo con la metodologia GRADE (*Schunemann et al. 2008*) sono state usate le seguenti espressioni standard:

- Si deve utilizzare (raccomandazione "positiva forte");
- Si potrebbe utilizzare (raccomandazione "positiva debole");
- Non si dovrebbe utilizzare (raccomandazione "negativa debole");
- Non si deve utilizzare (raccomandazione "negativa forte").

Tabella 1. Graduazione della qualità delle prove e forza della raccomandazione

Qualità delle prove	Forza della raccomandazione
<ul style="list-style-type: none"> • prove di qualità elevata • prove di qualità moderata • prove di qualità bassa • prove di qualità molto bassa 	<ul style="list-style-type: none"> • raccomandazione positiva forte • raccomandazione positiva debole • raccomandazione negativa debole • raccomandazione negativa forte

Gli studi selezionati secondo la metodologia GRADE sono riportati nei relativi capitoli. I grafici riassuntivi con i risultati della selezione sono riportati nell'Allegato 1 di ogni capitolo specifico. Le tabelle riassuntive con i risultati delle ricerche bibliografiche ed i motivi di esclusione o inclusione degli studi sono disponibili su richiesta così come le tabelle e i grafici riassuntivi della valutazione di qualità degli studi e rischio di bias in ogni capitolo specifico.

Partecipazione degli Stakeholders e degli Utenti

Una versione non definitiva di questa CC è stata inoltre presentata ad associazioni di infermieri e dei genitori. I commenti e le osservazioni raccolte, se considerate adeguate, sono state inserite nel documento. Il documento è stato sottoposto a revisione interna e approvato da tutti i membri del panel.

È stato inoltre sottoposto a revisione esterna. La stesura definitiva è stata approvata dagli estensori nell'agosto 2020.

Disseminazione e implementazione.

I contenuti del documento saranno divulgati tramite pubblicazione su riviste nazionali ed internazionali, attraverso il sito web delle Società Scientifiche coinvolte nella loro stesura e mediante conferenze, convegni, seminari corsi di formazione.

Valutazione, implementazione e uso

Saranno condotte survey a livello nazionale in occasione di congressi e corsi di formazione tra le figure coinvolte per verificare l'uso delle raccomandazioni presenti nelle linee guida.

Aggiornamento

È prevista una revisione della CC fra due anni o prima, in caso di pubblicazione in letteratura di dati che rendano le sue raccomandazioni obsolete. Le decisioni ultime su una particolare procedura clinica o su un programma terapeutico devono essere prese dal medico, caso per caso, alla luce delle scelte disponibili, dei bisogni e delle condizioni del paziente.

Bibliografia

- Boulkedid R, Abdoul H, Loustau M, Sibony O, Alberti C. Using and Reporting the Delphi Method for Selecting Healthcare Quality Indicators: A Systematic Review. *PLoS One*. 2011; 6: e20476
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2014; 14;182:E839-42.
- Schunemann, H.J., Oxman, A.D., Brozek, J., Glasziou, P., Jaeschke, R., Vist, G.E., Williams Jr JW, Kunz R, Craig J, Montori VM, Bossuyt P, Guyatt GH, GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008; 336: 1106–10
-
-
-
-
-
-
-
-
-

Parte Narrativa

1) 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 infezioni respiratorie ricorrenti, rendendole uno dei motivi più comuni di visite mediche pediatriche nei primi anni di vita (*de Martino et al. 2007; Fiore et al. 2010; Toivonen et al. 2016; De Benedictis et al. 2018*).

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 infezioni respiratorie ricorrenti 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, (*Brook, 2000*) definite ricorrenti quando presenti più di 5 episodi l'anno o l'otite media acuta il cui criterio di ricorrenza è stabilito per tre 3 episodi in 6 mesi o 4 episodi in 12 mesi (*Steel et al. 1989*).

In passato per i bambini è stato proposto uno score clinico per la valutazione delle IRR che comprendeva il tipo di episodio infettivo e la durata, le visite pediatriche, la terapia e l'assenza dalla comunità (*de Martino et al. 1981*); i bambini 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 in relazione all'età: 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 per essere definiti IRR (*Ugazio et al. 2003*).

Primo obiettivo della Consensus è stato quindi quello di elaborare una definizione di IRR condiviso dal panel.

Ai fini di proporre una nuova definizione è stata inizialmente valutata l'eterogeneità degli studi presenti in letteratura. Complessivamente sono stati valutati studi in lingua inglese pubblicati fino al 31 dicembre 2019. Sono stati inclusi tutti gli studi che riportavano la definizione di infezioni respiratorie ricorrenti in età pediatrica (i.e studi osservazionali, studi randomizzati controllati, studi originali, revisioni e meta-analisi, studi epidemiologici).

La strategia di ricerca utilizzata è stata la seguente: ((recurrent[All Fields] AND ("respiratory tract infections"[MeSH Terms] OR ("respiratory"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "respiratory tract infections"[All Fields] OR ("respiratory"[All Fields] AND "infection"[All Fields]) OR "respiratory infection"[All Fields])) OR (recurrent[All Fields] AND ("respiratory tract infections"[MeSH Terms] OR ("respiratory"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "respiratory tract infections"[All Fields] OR ("respiratory"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "respiratory infections"[All Fields]))) AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields])). Tale strategia ha permesso di identificare inizialmente 4.445 studi. Dopo la valutazione di titoli e abstract da parte di due estrattori di dati, in maniera indipendente, sono stati valutati 213 full-text. Tra questi, 80 studi hanno soddisfatto i criteri di inclusione e sono stati valutati ai fini della nuova definizione (Figura 1).

Nelle tabelle 1 e 2 sono riportate tutte le definizioni individuate in letteratura attraverso la ricerca effettuata.

La nuova definizione elaborata dal responsabile del gruppo "Definizione" è stata poi inviata via email ai membri del panel e in accordo con il metodo Delphi, è stato richiesto l'agreement in 3 occasioni (in caso di

risposta negativa -strongly disagree o disagree- è stato richiesto il motivo). La definizione proposta è stata inoltre discussa in occasione di un incontro effettuato dal panel a Maggio 2019. La definizione è riportata della Tabella 3.

Figura 1. Flowchart studi inclusi dopo revisione della letteratura

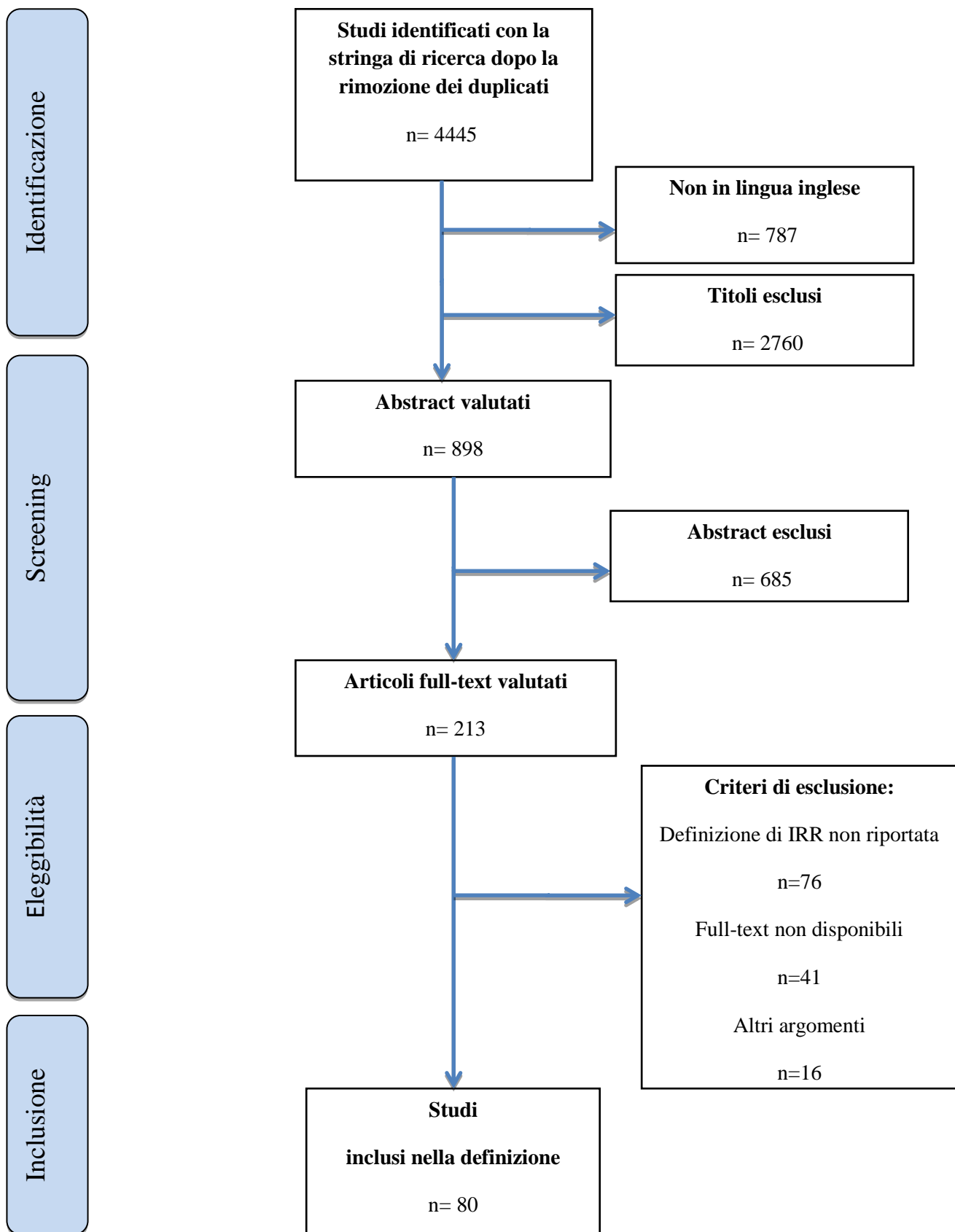


Tabella 1. Studi inclusi per la elaborazione della definizione di IRR

Autore, anno [ref]	Stato	Tipo di studio	Definizioni
Isaacs D., et al. 1981	Regno Unito	Studio osservazionale	- almeno 10 infezioni nell'anno precedente
Isaacs D., et al. 1982	Regno Unito	Studio osservazionale	- almeno 10 infezioni nell'anno precedente
Baranda L., et al. 1984	Messico	Studio osservazionale	- almeno di 6 episodi di URTIs* in un anno
Herrod H.G., et al. 1989	USA	Studio osservazionale	- almeno 8 episodi di otite media/sinusite negli ultimi 2 anni
De Martino M. et al. 1992	Italia	Studio osservazionale	- più di una infezione al mese da ottobre a marzo
Hewson-Bower B., et al. 1996	Australia	Studio osservazionale	- non più di due URTIs nei 12 mesi precedenti
Pitkaranta A., et al. 1996	Finlandia	Studio osservazionale	- almeno 6 episodi di URTIs e/o almeno 4 episodi di otite media acuta negli ultimi 6 mesi
Kucukbay H., et al. 1997	Turchia	Studio osservazionale	- tosse, febbre, rinorrea con diagnosi di bronchite, rinofaringite e/o polmonite almeno tre volte negli ultimi 6 mesi
Herrod H.G., et al. 1997	USA	Studio retrospettivo	- più di 6 episodi di otite media e/o sinusite nei 6/12 mesi precedenti
Pitkaranta A., et al. 1999	Finlandia	Studio osservazionale	- almeno 9 episodi di URTIs e/o almeno 4 episodi di otite media acuta durante il follow-up
Pryjma J., et al. 1999	Polonia	Studio osservazionale	- 4 o più episodi di bronchite l'anno nel 2 anni precedenti, diagnosticati e trattati per almeno 3 settimane da un pediatra di famiglia
Jara-Perez J.V. et al. 2000	Messico	Trial randomizzato controllato a doppio cieco	- 3 ARTIs** durante i 6 mesi precedenti
Cardinale F., et al. 2001	Italia, Svezia	Studio osservazionale	- più di 9 URTIs l'anno (almeno due terzi associati a febbre o che hanno richiesto un trattamento antibiotico) - o più di 4 episodi di sinusite acuta o otite all'anno negli ultimi 2 anni
Schaad U.B., et al. 2001	Svizzera	Trial randomizzato controllato multicentrico a doppio cieco	- 3 o più URTIs negli ultimi 12 mesi
De Silva A., et al.	Sri Lanka	Trial randomizzato	- ≥ 2 episodi distinti al mese nei precedenti 6/12 mesi (tosse, rinite, sinusite acuta, faringite,

2003			tonsillite, laringite e tracheite)
Kowalska M., et al. 2003	Polonia	Studio osservazionale	- almeno 8 episodi di mal di gola e febbre all'anno
Grimfeld A., et al. 2004	Francia	Trial randomizzato	- 5 episodi di rinite, rinofaringite, otite media acuta, laringite e bronchite nei 12 mesi precedenti.
Malaponte G., et al. 2004	Italia	Studio osservazionale	- URTIs ricorrenti caratterizzati da febbre >38°C per 3-6 giorni, rinorrea, sinusite, otite, faringite, laringite e tosse lieve con normale radiografia del torace.
Bousquet J., et al. 2006	Francia	Revisione	- otite media (3 episodi in 6 mesi o 4 episodi in 12 mesi) oppure rinite (più di 5 episodi l'anno) oppure faringite ricorrente o tonsillite (più di 3 episodi in 12 mesi).
Patel K., et al. 2006	India	Studio aperto multicentrico post-marketing	- più di 6 episodi di URTIs nei 6 mesi precedenti l'inizio dello studio
Bossuyt X., et al. 2006	Belgio	Studio osservazionale	-almeno 5 episodi in un periodo di 1 anno di infezioni del tratto respiratorio superiore complicate da otite media o otorrea cronica (3 settimane). L'infezione ricorrente del tratto respiratorio inferiore è stata definita come almeno 3 infezioni del tratto respiratorio inferiore in un periodo di 1 anno, con evidenza radiografica di polmonite in almeno 2 episodi.
Ozturk C., et al. 2006	Turchia	Studio osservazionale	- almeno 6 episodi di infezioni respiratorie febbrili in un anno
De Martino M. et al. 2007	Italia	Studio osservazionale	- sei o più infezioni respiratorie in un anno - una o più malattie infezioni respiratorie in un mese, da ottobre a febbraio - tre o più infezioni delle vie aeree inferiori in un anno
Marseglia G.L., et al. 2007	Italia	Studio osservazionale	- ≥ 6 episodi di infezioni respiratorie in un anno
Tuerlinckx D., et al. 2007	Belgio	Studio osservazionale	- otite media ricorrente (3 episodi in 6 mesi o 4 episodi in 12 mesi) - URTIs ricorrenti trattati con antibiotici (4 o più episodi in 12 mesi), più di due episodi di sinusite in 12 mesi definite dalla clinica e da radiografie alterate - più di due polmoniti confermate radiologicamente o 1 polmonite complicata
Salami A., et al. 2008	Italia	Studio doppio cieco	- almeno 3 episodi di URTIs in un anno
Nisihara R.M., et al. 2009⁺	Brasile	Studio osservazionale	- polmonite (tre o più episodi in 1 anno), otite (tre o più episodi in 6 mesi o quattro o più in 1 anno), tonsillite (cinque infezioni in 1 anno), rinofaringite(12 o più episodi in 1 anno) e sinusite (quattro o più episodi in 6 mesi) che hanno risposto al trattamento farmacologico.

Ruunskanen O., et al. 2012	Finlandia	Studio osservazionale	- storia recente di diagnosi clinica di otite media acuta, sinusite e/o polmonite o storia di grave infezione invasiva
van de Pol A.C. et al. 2012	Olanda	Studio osservazionale	- otite media acuta > 4 volte l'anno, mal di gola > 5 volte all'anno o otite media con otorrea per più > 6 mesi
Zou Y., et al. 2012	Cina	Studio osservazionale	- almeno 6 episodi di URTIs o almeno due episodi di LRTIs*** in un anno
Varricchio A., et al. 2013	Italia	Studio osservazionale	- 2-6 episodi negli ultimi 12 mesi
Varricchio A.M., et al. 2014	Italia	Studio osservazionale	- > 6 infezioni respiratorie all'anno o - > 1 infezione respiratoria al mese che coinvolge le vie aeree superiori da settembre ad aprile o - > 3 infezioni respiratorie che coinvolgono le vie aeree inferiori
Esposito S., et al. 2014	Italia	Studio prospettico randomizzato singolo cieco	- più di 6 episodi di infezioni del tratto respiratorio valutate da un medico nei 12 mesi precedenti
Hai-feng L., et al. 2014	Cina	Studio epidemiologico	- almeno 6 episodi di URTIs o 2 di LRTIs in un anno
Nigro A., et al. 2014	Italia	Studio osservazionale retrospettivo	- più di 6 infezioni respiratorie l'anno - più di una URTI al mese nei mesi da Settembre ad Aprile - più di 3 LRTIs l'anno
Lemanska- Perek A., et al. 2014	Polonia	Studio osservazionale	- 6 o più infezioni respiratorie l'anno - una o più infezioni respiratorie al mese delle vie respiratorie superiori da Settembre ad Aprile - 3 o più infezioni respiratorie l'anno delle vie respiratorie inferiori
Raniszewska A., et al. 2015	Polonia	Studio retrospettivo	- almeno 6 infezioni respiratorie in un anno
Schapowal A., et al. 2015	Svizzera	Meta-analisi	- tra 4 e 11 infezioni ricorrenti in una singola stagione invernale
Dong F., et al. 2016	Cina	Studio di coorte prospettico	- 3 o più RTIs***** in un anno.
El Azami El Idrissi M., et al. 2016	Morocco	Studio retrospettivo	- le infezioni respiratorie sono considerate ricorrenti se si ripetono 3 episodi acuti in un periodo di 6 mesi
Quezada A., et al.	Cile	Studio osservazionale	- sei o più episodi per anno di infezioni respiratorie

2016			<ul style="list-style-type: none"> - una o più infezione respiratoria al mese durante l'inverno - tre o più infezioni del tratto respiratorio inferiore l'anno
Song T., et al. 2016	Cina	Meta-analisi	<ul style="list-style-type: none"> - 6 infezioni respiratorie l'anno - ≥ 1 infezione respiratoria al mese che coinvolge le vie aeree superiori da settembre ad aprile o - ≥ 3 infezioni respiratorie all'anno che interessano le vie aeree inferiori
Estrada J., et al. 2016	USA	Studio retrospettivo	<ul style="list-style-type: none"> - 4 o più URTIs l'anno trattate con terapia antibiotica, 4 o più episodi di otite media acuta trattate con antibiotico all'anno o 2 o più episodi di sinusite
Pasnik J., et al. 2016	Polonia	Revisione	<ul style="list-style-type: none"> - ≥ 6 infezioni del tratto respiratorio in un anno, o - ≥ 1 infezione del tratto respiratorio superiore in un mese tra settembre e aprile o - ≥ 3 infezioni del tratto respiratorio inferiore in un anno
Toivonen L., et al. 2016	Finlandia	Studio osservazionale prospettico	<ul style="list-style-type: none"> - I bambini con più di 98 giorni di malattia respiratoria all'anno sono stati definiti con infezioni respiratorie ricorrenti
Bozzetto S., et al. 2017 [49]	Italia	Studio osservazionale prospettico	<ul style="list-style-type: none"> - sei o più infezioni respiratorie in un anno - una o più infezioni respiratorie in un mese, da ottobre a febbraio - tre o più infezioni respiratorie delle vie aeree inferiori in un anno
Chicoulaa B., et al. 2017	Francia	Studio epidemiologico	<ul style="list-style-type: none"> - 6 rinofaringiti, 7 tonsilliti, 4 sinusiti e 4 otiti l'anno
Dabrowska-Leonik N., et al. 2017	Polonia	Studio osservazionale	<ul style="list-style-type: none"> - più di 8 infezioni respiratorie lievi all'anno che non richiedono ricovero in ospedale.
Jesenak M., et al. 2017	Slovacchia	Revisione	<ul style="list-style-type: none"> - sei o più infezioni respiratorie in un anno - una o più infezioni respiratorie in un mese, da settembre ad aprile - tre o più infezioni respiratorie delle vie aeree inferiori in un anno
De Oliveira T.B., et al. 2018	Brasile	Studio cross-sectional	<ul style="list-style-type: none"> - sei o più infezioni respiratorie in un anno - una o più infezioni respiratorie in un mese, da ottobre a febbraio - tre o più infezioni respiratorie delle vie aeree inferiori in un anno

Mitwalli M., et al. 2018	Egitto	Studio osservazionale	<ul style="list-style-type: none"> - tonsillite ricorrente se sono stati documentati cinque o più episodi all'anno - otite media ricorrente se tre episodi entro sei mesi o quattro o più episodi durante un anno - URTIs ricorrenti se 12 o più episodi all'anno - polmonite ricorrente se tre o più attacchi in un anno - sinusite ricorrente se più di tre episodi in un anno o insorgenza di sinusite cronica
Pasternak G., et al. 2018	Polonia	Studio osservazionale	- > 6–8 infezioni delle vie aeree superiori benigne l'anno
Tarantino V., et al. 2018	Italia	Studio osservazionale	- almeno 2 sintomi o febbre (temperatura ascellare > 38 °C) più un secondo sintomo per più di 48 ore. I sintomi presi in considerazione erano: rinorrea mucopurulenta, naso chiuso, rinorrea o entrambi, mal di gola, tosse (secca o produttiva).

*URTIs: infezioni del tratto respiratorio superiore
 ** ARTIs: infezioni respiratorie acute
 ***LRTIs: infezioni del tratto respiratorio inferiore
 **** RTIs: infezioni respiratorie ricorrenti

Tabella 2. Studi inclusi per l'elaborazione della definizione di IRR relativamente alla classificazione per età

Autore, anno	Stato	Tipo di studio		Definizione
Isaacs D. et al. 1984	Regno Unito	Studio osservazionale		- 6 mesi- 6 anni: 10 o più infezioni respiratorie nell'anno precedente l'inizio dello studio
De Lange E.S.M. et al. 1994 [58]	Olanda	Studio osservazionale		- > 1 anno e mezzo: almeno 3 URTIs* nell'anno precedente o 2 URTIs e un episodio di otite media effusiva
Litzman J. et al. 1999	Repubblica ceca	Trial randomizzato	controllato doppio cieco	- 4-8 anni: almeno 5 episodi documentati di infezioni respiratorie durante il periodo invernale precedente (Ottobre/Marzo)
Grevers G. et al. 2000	Germania	Studio multicentrico		- 3-6 anni: 8 infezioni/anno - 7- 11 anni: 6 infezioni/anno - 12-18 anni: 4 infezioni/anno - o almeno 3 infezioni severe (durata di due settimane) nell'anno precedente.
Bentes Ruah S. et al. 2001	Portogallo	Trial randomizzato		- 4-6 anni: almeno dieci RTIs** (rinite, sinusite, otite, faringite, laringite, bronchiolite e forme miste) nei precedenti 12 mesi - 7-12 anni: almeno 8 RTIs (rinite, sinusite, otite, faringite, laringite, bronchiolite e forme miste) nei precedenti 12 mesi - in entrambi i gruppi almeno 4 infezioni severe (della durata di più di due settimane)
De Vries E. et al. 2001	Olanda	Revisione		- Età pre-scolare: da 6 a 8 episodi durante il periodo autunnale o invernale - Età scolare: da 2 a 4 episodi durante il periodo autunnale o invernale
Li Volti G. et al. 2003	Italia	Studio osservazionale		- <6 anni: almeno 15 episodi /anno di RURT *** che si verificano tra ottobre e aprile, caratterizzati da febbre >38 ° C per 3-4 giorni, rinorrea, faringite o laringite e tosse lieve.
Del Rio Navarro B.E. et al. 2003	Messico	Trial randomizzato	controllato doppio cieco	- 3-6 anni: tre o più episodi documentati di ARTIs**** in un periodo di 6 mesi
Esposito S., et al. 2003	Italia	Trial randomizzato	controllato doppio cieco	- ≥ 3 anni: almeno 6 infezioni del tratto respiratorio valutate da un medico nell'anno precedente - < 3 anni: almeno 6 infezioni del tratto respiratorio valutate da un medico nell'anno precedente
Principi N., et al. 2003	Italia	Studio osservazionale		- < 3 anni: ≥ 8 infezioni del tratto respiratorio superiore l'anno - ≥3 anni: ≥ 6 infezioni del tratto respiratorio superiore l'anno
Esposito S., et al. 2005	Italia	Studio osservazionale		- ≥ 3 anni: almeno 6 infezioni del tratto respiratorio valutate da un medico nell'anno precedente - < 3 anni: almeno 6 infezioni del tratto respiratorio valutate da un medico nell'anno

			precedente
Balemans W.A.F., et al. 2006	Olanda	Studio osservazionale prospettico	<ul style="list-style-type: none"> - 0-2 anni: due o più infezioni dell'orecchio (otalgia con febbre e /o otorrea) e/o due o più faringiti e/o almeno cinque episodi rinorrea negli ultimi 12 mesi. - 2-4 anni: tre o più infezioni dell'orecchio (otalgia con febbre e /o otorrea) e/o tre o più faringiti e/o almeno sei episodi rinorrea negli ultimi 12 mesi. - 4-8 anni: due o più infezioni dell'orecchio (otalgia con febbre e /o otorrea) e/o due o più faringiti e/o almeno cinque episodi rinorrea negli ultimi 12 mesi.
De Mattia D., et al. 2008 [68]	Italia	Studio osservazionale	<ul style="list-style-type: none"> - > 3 anni: più di 6 infezioni respiratorie l'anno - < 3 anni: più di 8 infezioni respiratorie l'anno
Chen J., et al. 2009	Cina	Studio osservazionale	<ul style="list-style-type: none"> - 0-2 anni: 7 URTIs or 3 LRTIs***** in un anno - 3-5 anni: 6 URTIs or 2 LRTIs in un anno - 6-12 anni: 5 URTIs or 2 LRTIs in un anno
Jiang X., et al. 2013	Cina	Studio caso-controllo	<ul style="list-style-type: none"> - ≥ 3 anni: almeno 6 infezioni del tratto respiratorio valutate da un medico nell'anno precedente - < 3 anni: almeno 6 infezioni del tratto respiratorio valutate da un medico nell'anno precedente
Jesenak M., et al. 2013	Slovacchia	Trial randomizzato controllato doppio cieco	<ul style="list-style-type: none"> - 2-5 anni: > 5 infezioni respiratorie l'anno - 6-10 anni: > 3 infezioni respiratorie l'anno
Patria M.F., et al. 2013	Italia	Revisione	<ul style="list-style-type: none"> - <3 anni: più di 7 episodi di URTIs l'anno - > 3anni: più di 5 episodi di URTIs l'anno
Jesenak M., et al. 2014	Slovacchia	Trial randomizzato	<ul style="list-style-type: none"> - 2-5 anni: > 5 infezioni respiratorie l'anno - 6-10 anni: > 3 infezioni respiratorie l'anno
Namazova Baranova L.S., et al. 2014	Russia	Studio osservazionale	<ul style="list-style-type: none"> - 3-6 anni: più di 6 episodi l'anno
Ozdemir B., et al. 2015	Turchia	Studio osservazionale prospettico	<ul style="list-style-type: none"> - < 11 mesi: almeno 6 episodi di URTIs o 2 episodi di LRTIs l'anno (almeno 7 giorni di intervallo tra le due infezioni)
Nazzari E., et al. 2015	Italia	Revisione	<ul style="list-style-type: none"> - < 3 anni: otto o più infezioni respiratorie l'anno - > 3 anni: sei o più infezioni l'anno
Jong M.C., et al. 2016	Olanda	Trial randomizzato multicentrico	<ul style="list-style-type: none"> - ≤ 6 anni: suscettibilità alle URTIs acute (≥3 episodi negli ultimi 6 mesi)
Zhang X., et al. 2016	Cina	Studio osservazionale	<ul style="list-style-type: none"> - 0- 2 anni: 7 infezioni respiratorie l'anno oppure 3 bronchiti l'anno oppure 2 polmoniti l'anno - 3 -5 anni: 6 infezioni respiratorie l'anno oppure 3 bronchiti l'anno oppure 2 polmoniti

			l'anno
			- 6-14 anni: 5 infezioni respiratorie l'anno oppure 3 bronchiti l'anno oppure 2 polmoniti l'anno
Randafir L.M. et al. 2017	Romania	Studio retrospettivo	- < 5 anni: almeno 6 infezioni serie in un anno
Yin J., et al. 2018	Cina	Meta-analisi	- 0-2 anni: ≥ 7 URTIs l'anno, ≥ 3 bronchiti l'anno o ≥ 2 polmoniti l'anno - 2-5 anni: ≥ 6 URTIs l'anno, ≥ 2 bronchiti l'anno o ≥ 2 polmoniti l'anno - 5-14 anni: ≥ 2 bronchiti l'anno or ≥ 2 polmoniti l'anno o - AOM più di 4 volte l'anno, mal di gola più di 5 volte l'anno, oppure persistenza di otite media effusiva per più di 6 mesi
Nylund A., et al. 2019	Finlandia	Studio osservazionale	- 0-11 mesi: tre o più episodi di AOM***** - 12-24 mesi: quattro o più episodi di AOM - 0-24 mesi: sei o più episodi di AOM

*URTIs: infezioni del tratto respiratorio superiore

** RTIs: infezioni del tratto respiratorio

*** RURTIs: infezioni ricorrenti del tratto respiratorio superiore

****ARTIs: infezioni respiratorie acute

***** LRTIs: infezioni del tratto respiratorio inferiore

***** AOM: otite media acuta

Tabella 3. 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 < 38.5°	Temperatura > 38.5°
Frequenza respiratoria < 50 atti/min	Frequenza respiratoria > 50 atti/min
Lieve impegno respiratorio	Distress respiratorio grave
Non vomito	Alitamento pinne nasali
	Cianosi
	<i>Grunting</i>
	Segni di disidratazione
	Tachicardia
	Tempo di refill >2"

Bibliografia

- Balemans WA, Rovers MM, Schilder AG, Sanders EA, Kimpfen JLL, Zielhuis GA, Ent CK. Recurrent childhood upper respiratory tract infections do not reduce the risk of adult atopic disease. *Clin Exp Allergy*. 2006;36:198-203.
- Baranda L, Moncada B, González-Amaro R. Decrease of helper T cells in children with recurrent respiratory tract infections. *J Infect Dis*. 1984;149:123.
- Bentes Ruah SB, Ruah C, van Aubel A, Abel S, Elsasser U.. Efficacy of a polyvalent bacterial lysate in children with recurrent respiratory tract infections. *Adv Ther*. 2001;18:151-62.
- Bossuyt X, Moens L, Van Hoeyveld E, Jeurissen A, Bogaert G, Sauer K, Proesmans M, Raes M, De Boeck K. Coexistence of (partial) immune defects and risk of recurrent respiratory infections. *Clin Chem*. 2007;53:124-30.
- Bousquet J, Fiocchi A. Prevention of recurrent respiratory tract infections in children using a ribosomal immunotherapeutic agent: a clinical review. *Paediatr Drugs*. 2006;8:235-43.
- Bozzetto S, Pirillo P, Carraro S, et al. Metabolomic profile of children with recurrent respiratory infections. *Pharmacol Res*. 2017;115:162-167.
- Brook I. Dynamics of nasopharyngitis in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:696-700.
- Cardinale F, Gentile V, Brunetti L, Hanson LA, Armenio L. Titres of specific antibodies to poliovirus type 3 and tetanus toxoid in saliva and serum of children with recurrent upper respiratory tract infections. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001;12:42-8.
- Chen J, Xu Z, Ou X, Wang M, Yang X, Li Q. Mannose-binding lectin polymorphisms and recurrent respiratory tract infection in Chinese children. *Eur J Pediatr*. 2009;168:1305-13.
- Chicoulaa B, Haas H, Viala J, Salvétat M, Olives JP. How French general practitioners manage and prevent recurrent respiratory tract infections in children: the SOURIRE survey. *Int J Gen Med*. 2017;10:61-68.
- Consensus Conference del Gruppo di Immunologia della Società Italiana di Pediatria. Le infezioni ricorrenti nel bambino: definizione ed approccio diagnostico. *Immunol All Ped* 1988; 2 :122-34.
- Dąbrowska-Leonik N, Bernatowska E, Pac M, Filipiuk W, Mulawka J, Pietrucha B, Heropolitańska-Pliszka E, Bernat-Sitarz K, Wolska-Kuśnierz B, Mikołuc B. Vitamin D deficiency in children with recurrent respiratory infections, with or without immunoglobulin deficiency. *Adv Med Sci*. 2018;63:173-178.
- De Benedictis FM, Bush A. Recurrent lower respiratory tract infections in children. *BMJ* 2018;362:k2698.
- De Lange de Klerk ES, Blommers J, Kuik DJ, Bezemer PD, Feenstra L. Effect of homeopathic medicines on daily burden of symptoms in children with recurrent upper respiratory tract infections. *BMJ*. 1994;309:1329-32.
- de Martino M, Vierucci A. Il bambino con infezioni respiratorie ricorrenti. *Immunol Pediatr* 1981;1:76-9.
- de Martino M, Ballotti S. The child with recurrent respiratory infections: normal or not? *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18 Suppl 18:13-8.
- de Martino M, Galli L, Vierucci A. May children with recurrent respiratory infections be a test bed of immunomodulators?. *Pharmacol Res*. 1992;26 Suppl 2:156-9.
- De Mattia D, Decandia P, Ferrante P, Pace D, Martire B, Ciccarelli M, Caradonna M, Ribaud MR, Jirillo E, Schettini F. Effectiveness of thymostimulin and study of lymphocyte-dependent antibacterial activity in children with recurrent respiratory infections. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 1993;15:447-59
- De Oliveira TB, Klering EA, da Veiga ABG. Is recurrent respiratory infection associated with allergic respiratory disease? *J Asthma*. 2018:1-7.
- De Silva A, Atukorala S, Weerasinghe I, Ahluwalia N. Iron supplementation improves iron status and reduces morbidity in children with or without upper respiratory tract infections: a randomized controlled study in Colombo, Sri Lanka. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:234-41.
- De Vries E. Immunological investigations in children with recurrent respiratory infections. *Paediatr Respir Rev*. 2001;2:32-6.
- Del-Rio-Navarro B, Luis Senre-Monge JJ, Berber A, Torres-Alcántara S, Avila-Castañón L, Gómez-Barreto D. Use of OM-85 Bv in children suffering from recurrent respiratory tract infections and subnormal IgG subclass levels. *Allergologia et Immunopathologia*. 2003;31:7-13.
- Dong F, Yu H, Ma J, Wu L, Liu T, Lv G, Zhen J, Li X, Lewith G, Gu X. Exploring association between gastrointestinal heat retention syndrome and recurrent respiratory tract infections in children: a prospective cohort study. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16:82.
- El-Azami-El-Idrissi M, Lakhdar-Idrissi M, Chaouki S, Atmani S, Bouharrou A, Hida M. Pediatric recurrent respiratory tract infections: when and how to explore the immune system? (About 53 cases). *Pan Afr Med J*. 2016;24:53.
- Esposito S, Bosis S, Faelli N, Begliatti E, Droghetti R, Tremolati E, Porta A, Blasi F, Principi N. Role of atypical bacteria and azithromycin therapy for children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 ;24:438-44.
- Esposito S, Marchisio P, Cavagna R, Gironi S, Bosis S, Lambertini L, Droghetti R, Principi N. Effectiveness of influenza vaccination of children with recurrent respiratory tract infections in reducing respiratory-related morbidity within the households. *Vaccine*. 2003;21:3162-8.
- Esposito S, Marchisio P, Prada E, Daleno C, Porretti L, Carsetti R, Bosco A, Ierardi V, Scala A, Principi N. 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.
- 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 Recurrent Upper Respiratory Tract Infections and Selective Antibody Deficiency. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:205-8.
- Fiore M, Napoleone E, Careddu D, Meglio P, Fiocchi A, Cardinale F, Rossi GA. Le infezioni respiratorie ricorrenti. I consigli della FIMP. *Il Medico Pediatra* 3: 9-19, 2010.
- Grevers G, Palacios OA, Rodriguez B, Abel S, van Aubel A. Treatment of recurrent respiratory tract infections with a

polyvalent bacterial lysate: results of an open, prospective, multinational study. *Adv Ther*. 2000;17:103-16.

- Grimfeld A, Holgate ST, Canonica GW, Bonini S, Borres MP, Adam D, Canseco Gonzalez, Lobaton P, Patel P, Szczeklik A, Danzig MR, Roman I, Bismut H, Czarlewski W. Prophylactic management of children at risk for recurrent upper respiratory infections: the Preventia I Study. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:1665-72.
- Hai-Feng LI, Yan Z, Pei-Gang J, Jin Hong-Xing. Risk factors for recurrent respiratory infections in preschool children in china. *Iran J Pediatr*. 2014;24:14-22.
- Herrod HG. Follow-up of pediatric patients with recurrent infection and mild serologic immune abnormalities. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;79:460-4.
- Herrod HG, Gross S, Insel R. Selective antibody deficiency to Haemophilus influenzae type B capsular polysaccharide vaccination in children with recurrent respiratory tract infection. *J Clin Immunol*. 1989;9:429-34.
- Hewson-Bower B, Drummond PD. Secretory immunoglobulin A increases during relaxation in children with and without recurrent upper respiratory tract infections. *J Dev Behav Pediatr*. 1996;17:311-6.
- Isaacs D, Webster AD, Valman HB. Immunoglobulin levels and function in pre-school children with recurrent respiratory infections. *Clin Exp Immunol*. 1984;58:335-40.
- Isaacs D, Clarke JR, Tyrrell DA, et al. Deficient production of leucocyte interferon (interferon-alpha) in vitro and in vivo in children with recurrent respiratory tract infections. *Lancet*. 1981;2:950-2.
- Isaacs D, Clarke JR, Tyrrell DA, et al. Selective infection of lower respiratory tract by respiratory viruses in children with recurrent respiratory tract infections. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284:1746-8.
- Jara-Perez JV, Berber A. Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther*. 2000; 22:748-759.
- Jesenak M, Hrubisko M, Majtan J, Rennerova Z, Banovcin P. Anti-allergic effect of Pleuran (β -glucan from *Pleurotus ostreatus*) in children with recurrent respiratory tract infections. *Phytother Res*. 2014;28:471-4.
- Jesenak M, Urbancikova I, Banovcin P. Respiratory Tract Infections and the Role of Biologically Active Polysaccharides in Their Management and Prevention. *Nutrients*. 2017; 9:779.
- Jiang X, Sun L, Wang B, Yang X, Shang L, Zhang Y. Health-related quality of life among children with recurrent respiratory tract infections in Xi'an, China. *PLoS One*. 2013;8:e56945.
- Jong MC, Buskin SL, Ilyenko L, Kholodova I, Burkart J, Weber S, Keller T, Klement P. 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.
- Kowalska M, Kowalska H, Zawadzka-Głós L, Debska M, Szerszeń E, Chmielik M, Wasik M. Dysfunction of peripheral blood granulocyte oxidative metabolism in children with recurrent upper respiratory tract infections. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003;67:365-71.
- Küçükbay H, Yakinci C, Küçükbay FZ, Turgut M. Serum vitamin A and beta-carotene levels in children with recurrent acute respiratory infections and diarrhoea in Malatya. *J Trop Pediatr*. 1997;43:337-40.
- Lemańska-Perek A, Polańska B, Krzyżanowska-Gołąb D, Kątnik-Prastowska I. Occurrence of soluble supra-molecular FN-fibrin complexes in the plasma of children with recurrent respiratory infection. *Ann Clin Biochem*. 2015;52:441-7.
- Li Volti G, Malaponte G, Bevelacqua V, Messina A, Bianca S, Mazzarino MC, Li Volti S. Persistent high plasma levels of interleukins 18 and 4 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract. *Transplant Proc*. 2003;35:2911-5.
- Litzman J, Lokaj J, Krejčí M, Pešák S, Morgan G. Isoprinosine does not protect against frequent respiratory tract infections in childhood. *Eur J Pediatr*. 1999;158:32-7.
- 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.
- Malaponte G, Bevelacqua V, Li Volti G, Petrina M, Nicotra G, Sapuppo V, Li Volti S, Travali S, Mazzarino MC. Soluble adhesion molecules and cytokines in children affected by recurrent infections of the upper respiratory tract. *Pediatr Res*. 2004;55:666-73.
- Marseglia GL, Tosca M, Cirillo I, Licari A, Leone M, Marseglia A, Castellazzi AM, Ciprandi G. Efficacy of *Bacillus clausii* spores in the prevention of recurrent respiratory infections in children: a pilot study. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3:13-7.
- Mitwalli M, Wahba Y, Shaltout A, Gouda M. Lymphocyte subgroups and recurrent infections in children with Down syndrome - a prospective case control study. *Cent Eur J Immunol*. 2018;43:248-254.
- Nazzari E, Torretta S, Pignataro L, Marchisio P, Esposito S. Role of biofilm in children with recurrent upper respiratory tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34:421-9.
- 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.
- Nisihara RM, Utiyama SR, Oliveira NP, Messias-Reason IJ. Mannan-binding lectin deficiency increases the risk of recurrent infections in children with Down's syndrome. *Hum Immunol*. 2010;71:63-6.
- Niu H, Wang R, Jia YT, Cai Y. Pidotimod, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol*. 2019;67:35-45.
- Nylund A, Toivonen L, Korpilahti P, Kaljonen A, Peltola V, Rautakoski P. Recurrent respiratory tract infections or acute otitis media were not a risk factor for vocabulary development in children at 13 and 24 months of age. *Acta Paediatr*. 2019;108:288-294.
- Özdemir B, Köksal BT, Karakaş NM, Tekindal MA, Özbek Y. Serum Vitamin D Levels in Children with Recurrent Respiratory Infections and Chronic Cough. *Indian J Pediatr*. 2016;83:777-82.
- Ozkan H, Atlihan F, Genel F, Targan S, Gunvar T. IgA and/or IgG subclass deficiency in children with recurrent respiratory infections and its relationship with chronic pulmonary damage. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005;15:69-74.

- Ozturk C, Aksu G, Berdeli A, Kutukculer N. Fc gamma RIIa, IIIa and IIIb polymorphisms in Turkish children susceptible to recurrent infectious diseases. *Clin Exp Med*. 2006;6:27-32.
- Paśnik J. Vaccines nonspecific - immunostimulation in patients with recurrent respiratory infections. *Otolaryngol Pol*. 2016;70:31-39.
- Pasternak G, Lewandowicz-Uszyńska A, Pentoś K. Disorders of Humoral Immunity in Children with IgG Subclass Deficiency and Recurrent Respiratory Infections. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1108:99-106.
- Patel K, Rana R. Pedimune in recurrent respiratory infection and diarrhoea--the Indian experience--the pride study. *Indian J Pediatr*. 2006;73:585-91.
- Patria MF, Esposito S. Recurrent lower respiratory tract infections in children: a practical approach to diagnosis. *Paediatr Respir Rev*. 2013;14:53-60.
- Pitkäranta A, Karma P, Hovi T. Virus-induced interferon production in leukocyte cultures from children with recurrent respiratory infections. A follow-up study. *Clin Diagn Virol*. 1996;6:11-6.
- Pitkäranta A, Nokso-Koivisto J, Jääntti V, Takala A, Kilpi T, Hovi T. Lowered yields of virus-induced interferon production in leukocyte cultures and risk of recurrent respiratory infections in children. *J Clin Virol*. 1999;14:199-205.
- Principi N, Esposito S, Cavagna R, Bosis S, Droghetti R, Faelli N, Tosi S, Begliatti E, Snoopy Study Group. Recurrent respiratory tract infections in pediatric age: a population-based survey of the therapeutic role of macrolides. *J Chemother*. 2003;15:53-9.
- Pryjma J, Kaszuba-Zwoinska J, Pawlik J, Pogorzelski A, Lis G, Baran J, Zebrak J. Alveolar macrophages of children suffering from recurrent infections of respiratory tract are less efficient in eliminating apoptotic neutrophils. *Pediatr Pulmonol*. 1999;27:167-73.
- Quezada A, Maggi L, Norambuena X, Inostroza J, Quevedo F. Response to pneumococcal polysaccharide vaccine in children with asthma, and children with recurrent respiratory infections, and healthy children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44:376-81.
- Raniszewska A, Górka E, Kotuła I, Stelmaszczyk-Emmel A, Popko K, Ciepiela O. Recurrent respiratory tract infections in children - analysis of immunological examinations. *Cent Eur J Immunol*. 2015;40:167-73.
- Ruuskanen O, Nurkka A, Helminen M, Viljanen MK, Käyhty H, Kainulainen L. Specific antibody deficiency in children with recurrent respiratory infections: a controlled study with follow-up. *Clin Exp Immunol*. 2013;172:238-44.
- Salami A, Dellepiane M, Crippa B, Mora F, Guastini L, Jankowska B, Mora R. Sulphurous water inhalations in the prophylaxis of recurrent upper respiratory tract infections. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;72:1717-22.
- Schaad UB, Mütterlein R, Goffin H; BV-Child Study Group. Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Chest*. 2002;122:2042-9.
- Schapowal A, Klein P, Johnston SL. Echinacea reduces the risk of recurrent respiratory tract infections and complications: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Ther*. 2015;32:187-200.
- Song T, Hou X, Yu X, Wang Z, Wang R, Li Y, Hu D, Wang X, Xiao Z, Sui Y, Zhu C, Wang J. 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.
- 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.
- Subspecialty Group of Respiratory Diseases; Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics. Clinical concept and management of recurrent respiratory tract infections in children (revised). *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2008;46:108-10.
- 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.
- Toivonen L, Karppinen S, Schuez-Havupalo L, Teros-Jaakkola T, Vuononvirta J, Mertsola J, He Q, Waris M, Peltola V. Burden of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Prospective Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:e362-e369.
- Trandafir LM, Boiculese LV, Dimitriu G. Recurrent Respiratory Tract Infections in Children. The 6th IEEE International Conference on E-Health and Bioengineering - EHB 2017.
- Tuerlinckx D, Vermeulen F, Pékus V, de Bilderling G, Glupczynski Y, Collet S, Jamart J, Bodart E, Mascart F. Optimal assessment of the ability of children with recurrent respiratory tract infections to produce anti-polysaccharide antibodies. *Clin Exp Immunol*. 2007;149:295-302.
- Ugazio AG, Cavagni G. Il bambino con infezioni ricorrenti. Milano: Masson 2003, pp. 27-251
- Van de Pol AC, van der Gugten AC, van der Ent CK, Schilder AGM, Benthem EM, Smit AH, Rebecca K Stellato, de Wit NJ, Damoiseaux RA. Referrals for recurrent respiratory tract infections including otitis media in young children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77:906-10.
- Van de Vosse E, van Ostaijen-Ten Dam MM, Vermaire R, Verhard EM, Waaijer JL, Bakker JA, Bernards ST, Eibel H, van Tol MJ, Jaap T van Dissel JT, Haverkamp MH. Recurrent respiratory tract infections (RRTI) in the elderly: A late onset mild immunodeficiency? *Clin Immunol*. 2017;180:111-119.
- Varricchio A, Giuliano M, Capasso M, Della Volpe A, Del Gaizo D, Ascione E, De Lucia A, Avvisati F, Capuano F, De Rosa G, Di Mauro F, Ciprandi G. Salso-sulphide thermal water in the prevention of recurrent respiratory infections in children. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013;26:941-52.
- Varricchio AM, Capasso M, Della Volpe A, Malafronte L, Mansi N, Varricchio A, Ciprandi G. Resveratrol plus carboxymethyl-β-glucan in children with recurrent respiratory infections: a preliminary and real-life experience. *Ital J Pediatr*. 2014;40:93.
- Yin J, Xu B, Zeng X, Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2018;54:198-209.

- Zhang X, Ding F, Li H, Zhao W, Jing H, Yan Y, Chen Y. 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.
- Zou Y, Jin HX, Wang RS, Li HF, Jin PG. Comparison of risk factors for recurrent respiratory infections between urban and rural preschool children in Yiwu, China. *World J Pediatr*. 2012;8:145-50.

2) Epidemiologia, fattori di rischio e presentazione clinica delle IRR

Epidemiologia

I dati epidemiologici delle IRR sono di difficile rilevazione e valutazione, prima di tutto per una non uniforme definizione di questa condizione. In letteratura la prevalenza delle IRR nella popolazione pediatrica non selezionata può variare tra il 5 e il 25%, soprattutto in età prescolare (*de Martino et al. 2007; Toivonen et al. 2016; De Benedictis et al. 2018*), tenendo conto che in media, nel bambino in età prescolare, si possono avere tra i 3 e i 5 episodi/anno. Fanno eccezione i primi 12 mesi di vita, in cui può ritenersi normale presentare fino a 6,3 episodi di infezione respiratoria acuta (IRA) (*Kusel et al. 2007; von Linstow et al. 2008*). Si stima che in Italia circa il 6% dei bambini in età prescolare sia affetto da IRR (*Fiore et al. 2010*). L'incidenza è in rapporto ai diversi fattori di rischio, anche se alcuni sono più complessi da valutare o hanno dato risultati discordanti. L'ingresso in comunità, per esempio, risulta in generale un fattore di rischio per *Influenza-Like Illness* –

ILI (*adjusted Incidence Rate Ratio*-aIRR: 1.4, IC 95%: 1.2-1.6) (*De Hoog et al. 2014*) e, nello specifico, comporta un aumentato rischio relativamente alla numerosità della classe (aIRR: 1.11, IC 95%: 1.03–1.20). L'età di ingresso in comunità, tuttavia, in alcuni studi risulta essere un fattore protettivo, inversamente associato al rischio di ILI (ad 1 anno aIRR: 1.4, IC 95%: 1.1–1.9, a 4 anni aIRR: 1.1, IC 95%: 0.8–1.4, non significativo) (*Ensenrik et al. 2014*), in altri invece non comporta differenze di rischio ($P=0.74$) (*Kaur et al. 2017*).

L'incidenza delle patologie respiratorie è, in Italia, sovrapponibile a quella dell'Europa occidentale e, naturalmente, diversa da quella mondiale. La tabella 1

riporta i dati di incidenza per 2 fasce d'età (< 5 e 5-14 anni), per tipo di infezione e per localizzazione geografica (*GBD, 2017*).

L'impatto che queste patologie comportano sullo stato di salute può essere calcolato in DALY, *Disability-Adjusted Life Year*. 1 DALY può essere considerato come 1 anno perduto di vita "sana", cioè 1 anno perduto di una condizione di salute ideale in cui l'intera popolazione vive fino ad un'età avanzata, libera da malattie e disabilità (*WHO, 2014*). La Tabella 2 riporta la percentuale di DALY dovuti ai diversi tipi di IRA, per fascia di età e localizzazione geografica, quindi ci dà la misura di quanto queste patologie in età pediatrica impattino sulla nostra salute rispetto a tutte le altre possibili cause di disabilità e di morte.

Le IRR non differiscono per durata e gravità da quelle che si riscontrano nei bambini con un numero normale di patologie respiratorie. Nell'80% dei casi gli agenti responsabili di tali infezioni sono i rhinovirus, i virus parainfluenzali tipo 1, 2, 3 e 4 e i virus influenzali tipo A e B. Il restante 20% degli episodi di IRR è causato da *Streptococco* β -emolitico di gruppo A. Molto più raramente gli agenti responsabili sono *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis* (*Fiore et al. 2010*). Molto interessante la drammatica diminuzione, dal 1991 al 2017, sia delle infezioni da *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib), per le quali sono state approntate misure di prevenzione universale, sia del Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) e dell'influenza, per i quali sono state adottati interventi preventivi mirati solo ai soggetti a rischio (Tabella 2) (*GBD, 2017*).

Tabella 1. Incidenza delle IRR in Italia e nel mondo

(% di nuovi casi su tutti i nuovi casi di tutte le patologie per l'età)

Infezioni respiratorie (% sul totale dei nuovi casi)	<5 anni	
	Italia	Globale
Infezioni del tratto respiratorio inferiore (<i>Lower Respiratory Infections – LRIs</i>)		1.73
Infezioni del tratto respiratorio superiore (<i>Upper Respiratory Infections – URIs</i>)	74.93	44.38
Otite	4.18	3.59

Infezioni respiratorie (% sul totale dei nuovi casi)	5-14 anni	
	Italia	Globale
Infezioni del tratto respiratorio inferiore (<i>Lower Respiratory Infections – LRIs</i>)		1.61
Infezioni del tratto respiratorio superiore (<i>Upper Respiratory Infections – URIs</i>)	69.25	46.21
Otite	1.23	1.37

Tabella 2. Percentuale di DALYs (Disability-Adjusted Life Year) in rapporto ai diversi tipi di IRA, per fascia di età ed anno di rilevazione

Italia			
5-14 anni			
DALYs /100.000			
Infezione	1991	2017	Differenza %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	26.52 (15.38-36.08)	9.26 (4.08 – 15.3)	-65.1
Virus Respiratorio Sinciziale	2.39 (1.51-3.54)	1.1 (0.66-1.66)	-53.87
Influenza	1.37 (0.89-2.0)	0.61 (0.39-0.62)	-55.2
<5 anni			
DALYs /100.000			
Infezione	1991	2017	Differenza %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	491.24 (315.35-661.57)	56.07 (20.89 – 97.1)	-88.59
<i>Haemophilus influenzae</i>	113.66 (32.08-209.9)	5.93 (1.35-12.05)	-94.78
Virus Respiratorio Sinciziale	67.18 (39.84-113.18)	13.31 (7.62-21.48)	-80.19
Influenza	10.47 (6.34-16.22)	2.09 (1.27-2.19)	-80.0

Fattori di Rischio

Le infezioni dell'apparato respiratorio rappresentano uno dei maggiori problemi medici soprattutto nei bambini piccoli, poiché frequentemente associati ad una significativa morbidità. Frequenti infezioni dell'apparato respiratorio costituiscono a tutt'oggi la più frequente causa di assenze scolastiche e di visite mediche. La definizione più comune di infezione dell'apparato respiratorio è rappresentata da una malattia che coinvolge o il tratto superiore o quello inferiore di tale apparato. Nei bambini di solito la sintomatologia associata è rappresentata da febbre, malessere generale, tosse, mal di gola, congestione nasale, rinorrea, *wheezing* ed una riduzione dell'escursione respiratoria che dura da almeno 2-3 giorni. La maggioranza delle infezioni riguardano il tratto superiore delle vie respiratorie e sono rappresentate dalle comuni tonsilliti,

faringiti, laringiti, rinosinusiti ed otiti medie, che in una buona percentuale di casi sono auto-limitanti e sono trattate agevolmente. Di converso le infezioni riguardanti il tratto inferiore dell'apparato respiratorio, rappresentate essenzialmente da tracheiti, bronchioliti, bronchiti e polmoniti possono avere severe complicanze con necessità di ospedalizzazione e talvolta esito infausto (*Schaad et al. 2016*). Non vi è ancora un accordo nella comunità scientifica per la definizione di infezioni respiratorie ricorrenti in età pediatrica come anche sul numero di episodi che possono costituire la ricorrenza.

Fattori di rischio individuali:

- ▲ Inesperienza immunologica
- ▲ Basso peso alla nascita o Prematurità
- ▲ Presenza di atopia

Il maggiore fattore di rischio individuale è la **fisiologica inesperienza immunologica** del bambino. Anche se i bambini con IRR non hanno alterazioni significative dell'immunità, è ben dimostrato che il sistema immunitario raggiunge la maturità intorno ai 3-5 anni. L'inesperienza immunologica del bambino si traduce in:

- insufficiente produzione anticorpale, soprattutto verso antigeni polisaccaridici nei primi 3 anni di vita;
- scarsa efficienza delle risposte anticorpali e quindi difettiva memoria immunologica con rischio di recidività della stessa infezione e alterazione della clearance con conseguente prolungamento della permanenza dei patogeni nelle mucose nasali e faringee.

L'azione immunodepressiva delle infezioni virali causa:

- riduzione del numero di linfociti CD4⁺ circolanti;
- alterata risposta citochinica (ridotta, *switch* Th1>Th2);
- riduzione della fagocitosi macrofagica;
- riduzione della chemiotassi dei neutrofili;
- deficit parziale di IgA o delle sottoclassi di IgG.

Inoltre, il danno causato dai virus alle cellule epiteliali delle vie aeree può favorire l'adesione batterica e portare a superinfezione (Cardinale et al. 2001). Rispetto agli adulti, i bambini presentano un aumentato rischio di IRR in rapporto alla relativa immaturità del loro sistema immunitario; sia l'immunità cellulare che quella umorale raggiungono un grado di maturità accettabile tra i 5 ed i 6 anni, per cui il sistema immune dei bambini piccoli è caratterizzato da una funzione cellulare immunitaria immatura con uno squilibrio verso le citochine Th2. E' stato spesso osservato anche un deficit tra le sottoclassi IgG2 delle immunoglobuline IgG nei bambini con IRR,

come anche un deficit delle immunoglobuline IgA, questo sembra predisporre all'insorgenza di IRR. Complessivamente l'immunodeficienza può essere legata a deficit a carico delle *B-cells*, *T-cells*, *NK cells*, complemento o fagociti. In un recente studio condotto su bambini affetti da IRR è stata dimostrata un'alterazione del sistema immune caratterizzato da alterata conta assoluta delle cellule CD4 e CD8 positive, dei B linfociti e dei neutrofili (Delle Piane et al. 2009; Raniszewska et al. 2015). Uno studio svedese ha identificato 2508 pazienti con deficit di IgA dimostrando che in essi vi era un aumento statisticamente significativo di tutte le infezioni, tra cui quelle riguardanti l'apparato respiratorio (17.8% vs 6.3% nei controlli) (Ludvigsson et al. 2016).

In un successivo studio presentato alla 6th IEEE (International Conference on E-health and Bioengineering in Romania nel 2017) si è osservata, tra i fattori di rischio responsabili di IRR in età pediatrica, una significativa associazione tra IRR e allattamento al seno per meno di 4 mesi, ($p=0.0035$), fratelli scolarizzati ($p=0.0013$), immunodeficienza ($p=0.002$), uso ricorrente di antibiotici ($p<0.001$) e precoce socializzazione in asili nido ($p=0.0316$) (El-Azami-El-Idrissi et al. 2016).

Relativamente alla relazione tra **basso peso alla nascita** e IRR un recente studio ha dimostrato che i problemi respiratori sono molto più frequenti, all'età di 6-7 anni in bambini nati con estremo basso peso alla nascita (< 1000 g) rispetto ai bambini nati con peso nella norma. Tale coorte soffrirebbe di un maggior numero di episodi di *wheezing*, avrebbe un maggior numero di diagnosi di asma e ridotti parametri spirometrici rispetto ai bambini di pari età (Kwint et al. 2013).

Una particolare attenzione deve essere rivolta all'**atopia**; numerose evidenze dimostrano chiaramente la sua implicazione nelle IRR. In particolare, il bambino con allergia respiratoria sembra essere più soggetto alle IRR rispetto al bambino non allergico a causa della persistente flogosi delle vie aeree. L'incidenza di

allergia in bambini con rinosinusite ricorrente varia dal 15 al 20 % e i bambini con allergia respiratoria hanno una predisposizione allo sviluppo di rinosinusite. Uno studio ha dimostrato che entrambi i disordini coesistono nel 25-70% dei bambini. La presenza di allergia respiratoria è associata nel bambino non solo ad una maggiore frequenza di infezioni respiratorie ma anche ad una loro maggiore severità (*Ciprandi et al. 2006*). L'Atopia, la Rinite allergica e l'Asma sono considerati fattori di rischio minori anche se meritano comunque delle misure di prevenzione nelle IRR. Tali misure di prevenzione sono ancora materia di discussione anche se dati recenti considerano un possibile ruolo per i batteri. Alcuni batteri sono considerati colonizzatori patogeni del microbioma senza causare infezione, ma sono associati alla severità dell'asma. Di converso, alcuni batteri considerati commensali possono determinare protezione contro le malattie allergiche (*Chicoulaa et al. 2017*). In uno studio del 2009 su bambini prescolari italiani (età <6 anni) con IRR l'atopia è stata evidenziata nel 50.5% dei casi (150 bambini), con anche un inizio precoce dei sintomi da IRR (< 1 anno) nei bambini atopici. Solo il 13.2% di essi aveva avuto una diagnosi di disfunzione immunologica (*Delle Piane et al. 2009*).

Fattori di rischio ambientali segnalati da alcuni autori includono (*Forssel et al. 2001*):

- ⤴ Vivere in comunità;
- ⤴ Esposizione a fumo passivo;
- ⤴ Inquinamento ambientale;
- ⤴ Allattamento artificiale;
- ⤴ Precoce socializzazione con frequenza in asili nido;
- ⤴ Basso livello socio-economico e scarsa igiene;
- ⤴ Malnutrizione;
- ⤴ Non vaccinazione contro *Haemophilus influenzae* o *Streptococcus pneumoniae*;
- ⤴ Stato della Vitamina D.

Vivere in comunità è considerato il fattore di rischio preponderante nell'eziopatogenesi delle IRR, soprattutto nei mesi invernali, in ambienti chiusi e sovraffollati. La

trasmissione dei patogeni responsabili di IRR si trasmette infatti tramite le goccioline aerosolizzate o tramite il diretto contatto con secrezioni contaminate e conseguente invasione negli occhi e/o nell'apparato respiratorio (*De Hoog et al. 2014*).

Il fumo passivo, come evidenziato da diversi studi presenti in letteratura, è considerato il secondo più importante fattore di rischio ambientale. I meccanismi degli effetti deleteri del fumo passivo sono numerosi, quali l'irritazione della mucosa, l'aumentata permeabilità mucosale, la ridotta migrazione dei macrofagi e dei neutrofili, l'aumento delle IgE totali sieriche. L'esposizione al fumo di tabacco nella prima infanzia aumenta inoltre il rischio di sensibilizzazione agli allergeni inalanti e alimentari, sopprime l'induzione delle difese epiteliali antibatteriche riducendo il rilascio di defensine e catelicidine coinvolte nella risposta dell'organismo umano ai batteri patogeni. Pertanto, evitare il fumo passivo può rappresentare un'importante misura preventiva (*Cardinale et al. 2001; Goldstein et al. 2015; Walker et al. 2015*). La relazione tra fumo passivo e IRR è stata anche ben espressa in uno studio condotto su 2863 bambini seguiti dalla nascita fino a 4 anni, estrapolati dai 3963 bambini arruolati nello studio PIAMA (*Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy*) in cui è stato dimostrato un incremento del rischio di IRR per soppressione o modulazione del sistema immune, accentuazione dei fattori di aderenza batterica e alterazione dell'apparato muco-ciliare a livello delle strutture respiratorie (*Ruskamp et al. 2010*).

L'inquinamento ambientale non è facile da determinare in termini di esposizione individuale e pertanto poco può essere fatto a livello medico relativamente a questo fattore di rischio importante ed in progressione percentuale. Di certo l'inquinamento ambientale provoca un'iper-reattività bronchiale che di conseguenza determina l'instaurarsi di infezioni respiratorie (*Darrow et al. 2014; Liu, 2015; Trandafir et al. 2017*).

È necessario però tener conto anche delle varie fonti di **inquinamento domestico** responsabili di un aumentato rischio di infezioni respiratorie e patologie allergiche:

- Allergeni domestici, muffe
- Eccessiva umidità
- Ridotta aereazione
- Scarsa pulizia degli impianti di ventilazione e di aria condizionata (*Smith et al. 2000*).

Allattamento artificiale. Uno studio recente ha dimostrato l'importanza dell'allattamento al seno per almeno 3 mesi nel ridurre le infezioni ricorrenti delle basse vie respiratorie con conseguente diminuzione della percentuale anche di bambini con asma (*Karmaus et al. 2008*). Un altro studio pubblicato nel 2007 ha dimostrato come l'allattamento materno prolungato rappresenti un fattore di protezione verso il rischio di ricorrenti episodi di *wheezing* indipendentemente dalla presenza di allergia materna o di stato asmatico (*Sniders et al. 2007*).

Precoce socializzazione con frequenza in asili nido. La socializzazione precoce sicuramente rappresenta un fattore di rischio in rapporto alle seguenti considerazioni:

- Circa il 70% dei bambini con IRR frequenta l'asilo,
- Circa il 75% di essi comincia a soffrirne entro il primo anno di ammissione in comunità,
- Il numero di episodi infettivi è direttamente proporzionale al numero di bambini che frequenta l'asilo ed al numero di ore di permanenza all'asilo (*Doles, 2004*).

Uno studio danese, condotto su un'ampia popolazione di bambini tra 0 e 5 anni, ha dimostrato un aumento del rischio di ricovero nei lattanti di età inferiore ad un anno in caso di precoce socializzazione ed una riduzione progressiva percentuale di tale rischio fino ai 3 anni, epoca in cui il rischio ricovero risulta uguale ai bambini *home care* (*Kamper-Jergensen et al. 2006*).

Inoltre, è opportuno osservare un periodo di convalescenza adeguato dopo ogni episodio infettivo (almeno 15 giorni) e non riammettere in comunità per un

lungo periodo di tempo il bambino in caso episodi troppo frequenti (*Chantry et al. 2006*).

Basso livello socio-economico e scarsa igiene. Un recente studio ha dimostrato che il solo lavaggio delle mani determina nei bambini di età inferiore ai 5 anni un'incidenza di circa il 50% inferiore di polmoniti rispetto ai controlli ed una ridotta percentuale di tosse, dispnea e rinite nei bambini di età inferiore ai 15 anni (*Luby et al. 2005*).

Malnutrizione. Lo stato nutrizionale è un importante fattore di rischio per molte malattie infettive nei bambini, tra cui le IRR, anche se non è semplice stimare con esattezza l'associazione tra infezioni ricorrenti e stato nutrizionale (*Black et al. 2008; Schmidt et al. 2011*).

Stato di vaccinazioni. La vaccinazione anti-pneumococcica rappresenta un possibile fattore di protezione contro le IRR in età pediatrica. In uno studio condotto su 72 bambini ed adolescenti, tutti affetti da IRR delle alte vie respiratorie e con basso livello immunitario anti-pneumococcico, è stata dimostrata una buona risposta anticorpale con il 96% di risposte positive. Nello studio però viene sottolineata la presenza di un piccolo gruppo di pazienti con IRR non abili a sviluppare una normale risposta alla vaccinazione anti-pneumococcica nonostante l'utilizzo dei più recenti vaccini coniugati. Tale immunodeficienza è stata attribuita ad una selettiva deficienza anticorpale con immunoglobuline normali o ad un'alterata risposta polisaccaridica (*Estrada et al. 2016*).

Valutazione dello stato della vitamina D. Evidenze di laboratorio suggeriscono che l'1,25(OH)2-D3 può interferire sulla funzione di un grosso numero di immunociti in genere accentuando i meccanismi innati di difesa immune ed inibendo gli effetti infiammatori (*Muehleisen et al. 2013*). Un recente studio ha dimostrato che livelli più bassi di vitamina D sono associati ad un più alto numero di infezioni respiratorie a partire dai 3 mesi di età, anche dopo aver valutato le diverse stagioni di nascita (*Camargo et al. 2011*). Un

altro studio, condotto su 497 bambini, avrebbe dimostrato una riduzione di infezioni respiratorie delle alte vie nella coorte di bambini che assumevano latte supplementato con vitamina D (*Camargo et al. 2012*). Anche una recente meta-analisi conferma l'importanza della supplementazione di vitamina D nel prevenire le infezioni respiratorie acute nei bambini (*Martineau et al. 2019*).

Presentazione clinica

IRR DELLE ALTE VIE AEREE

Sebbene si tratti di infezioni generalmente autolimitate e prevalentemente di origine virale, le infezioni delle prime vie aeree rappresentano la causa principale di prescrizione di terapia antibiotica in età pediatrica.

Pur trattandosi prevalentemente di patologie di non sempre rilevante complessità, i bambini, soprattutto in età prescolare, possono presentare numerosi episodi all'anno di infezione respiratoria acuta, particolarmente a carico delle vie aeree superiori, costituendo fonte di disagio e apprensione per le famiglie.

Un approccio metodologico clinico responsabile da parte del Pediatra, con un attento inquadramento clinico e una diagnosi differenziale accurata unite ad una comunicazione efficace e sistematica con i genitori, costituisce la premessa indispensabile per una gestione corretta di queste patologie e per una condivisione delle scelte terapeutiche con le famiglie, limitando il rischio di terapie non necessarie e in special modo un utilizzo inappropriato della terapia antibiotica.

Le infezioni delle alte vie respiratorie possono coinvolgere orofaringe, naso, seni paranasali ed il tratto laringotracheale. Tipicamente si riscontrano riniti (raffreddore comune), adenoiditi, otiti, sinusiti, faringiti, faringotonsilliti, laringiti e laringotracheiti. Esse si caratterizzano per la presenza combinata di più segni/sintomi infiammatori (*ICSI Guideline, 2013*):

- congestione nasale e rinorrea;
- febbre/febbrecola;

- faringodinia;
- otalgia;
- rinolalia;
- tosse;
- raucedine;
- moderata agitazione o irritabilità;
- inappetenza;
- disturbi del sonno;
- tenue arrossamento o secrezione oculare.

Il raffreddore comune rappresenta la condizione più frequente tra le infezioni del tratto respiratorio alto ed è caratterizzato da congestione della mucosa nasale, rinorrea, crisi di starnutazione, tosse e cefalea a cui frequentemente si associa il segno/sintomo della febbre. L'infezione della mucosa nasale determina vasodilatazione ed aumento della permeabilità vascolare che a sua volta causa ostruzione nasale e rinorrea, contemporaneamente la stimolazione colinergica porta ad un aumento della secrezione delle ghiandole mucose e alle crisi di starnutazione. Il raffreddore comune presenta un alto peso in termini di morbilità e di assenza da scuola e dal lavoro, il numero di episodi varia molto per età con incidenza massima in età prescolare e nei primi anni di scuola (*International Rhinitis Management Working Group, 1994*). Gli episodi tendono a concentrarsi nel periodo autunnale ed invernale con andamento non legato alle temperature, quanto al tempo passato in ambienti chiusi e nelle scuole. Il raffreddore comune può scaturire da infezioni da parte di virus come i rhinovirus, virus influenzale A/B/C, virus parainfluenzali, virus respiratorio sinciziale (VRS). L'identificazione dell'agente eziologico non è usualmente necessaria al fine della gestione clinica della malattia, in quanto generalmente autolimitantesi e la terapia si basa su misure di supporto quali: il riposo, l'adeguata idratazione, l'umidificazione dell'aria inspirata, irrigazione nasale con soluzione salina e terapia sintomatica.

Un altro distretto particolarmente colpito in corso di IRR sono le strutture ricomprese nell'anello del Waldeyer, in

particolare la tonsilla palatina (adenioide). La ricorrenza delle infezioni rino-faringee determina una progressiva ipertrofia reattiva dell'adenioide che facilmente tende a cronicizzare nei primi anni di vita. Tale fenomeno determina la caratteristica condizione di adenoidismo che predispone ai fenomeni di disfunzione tubarica che concorrono allo sviluppo di patologie dell'orecchio medio e all'ipoacusia trasmissiva.

Di fronte ad un quadro ascrivibile ad un'infezione delle vie respiratorie è importante escludere che si tratti di una condizione a rischio di evoluzione negativa. A questo scopo è possibile usare come riferimento le tabelle ICSI 2013 (sintomi di malattia grave) e NICE 2012 (sistema a semaforo per identificare il rischio di malattia grave).

Le condizioni cliniche di un'infezione delle alte vie respiratorie evolvono nell'arco di 5-7 giorni. Qualora il bambino venga condotto a valutazione nelle prime ore di malattia si prospetta la necessità di dover impostare una strategia di follow-up considerando di rivalutare il bambino qualora sussistano tali condizioni (*ICSI Guideline, 2013*):

- la febbre duri 3 o più giorni;
- i sintomi peggiorino, o compaiano nuovi sintomi (ad esempio, malessere crescente, torpidità, diminuita reazione agli stimoli, scarso contatto oculare, difficoltà di respirazione);
- i sintomi non siano migliorati dopo 7-10 giorni (considerare che non è raro, tuttavia, per una lieve tosse e congestione nasale continuare per 14 giorni o più).

La fisiologica immaturità immunologica del bambino nei primi anni di vita, combinata con una precoce socializzazione nella comunità infantile può rendere i soggetti predisposti, inclini ad una ricorrenza di episodi di infezione che tendono a ripetersi spesso in modo molto simile uno all'altro perché determinati da ceppi virali simili e/o con un tropismo mucosale e d'organo simile. Nel loro complesso, infine, i fenomeni infettivi ricorrenti delle prime aeree superiori rappresentano una condizione favorente per lo sviluppo di altre patologie

dei distretti "alti", in particolare i seni paranasali e l'orecchio medio.

Le più frequenti patologie che concorrono alla definizione di IR sono rappresentate dalle Otiti Medie Acute, dalla Sinusite e dalla Faringotonsillite.

Otite Media Acuta (OMA)

L'Otite Media Acuta (OMA) è determinata dalla presenza di una flogosi acuta all'interno della cassa timpanica associata allo sviluppo di essudato purulento.

Possiamo con certezza affermare che, nonostante i tassi di incidenza riportati dai numerosi studi epidemiologici esistenti non siano sempre confrontabili a causa delle differenze metodologiche utilizzate, dei diversi criteri diagnostici e delle diverse popolazioni osservate, l'OMA si configura nel mondo e in Italia (*Marchisio et al. 2010*) come una delle più frequenti infezioni delle vie aeree superiori in età infantile e rappresenta una delle maggiori cause di prescrizione di antibiotici nei paesi sviluppati.

I dati disponibili evidenziano che a 3 anni quasi tutti i bambini hanno avuto almeno un'esperienza di effusione dell'orecchio medio (EOM) mentre una percentuale che varia tra il 50% e l'80% di essi ha avuto un'OMA (*Rosenfeld et al. 2003*).

L'OMA rappresenta, in una buona percentuale di casi, la complicità di un'infezione delle vie aeree superiori (IVAS): il ruolo dei virus nell'eziopatogenesi dell'OMA è principalmente quello di produrre un'infiammazione ed una congestione delle mucose delle vie aeree superiori, che contribuisce allo sviluppo di un'ostruzione e/o disfunzione della tuba di Eustachio che, a sua volta, favorisce l'accumulo di fluido nell'orecchio medio (Otite Media Effusiva – OME) (*Rosenfeld et al. 2003*).

La sintomatologia e le caratteristiche di un'OMA sono generalmente molto variabili e poco specifiche, in quanto si sovrappongono frequentemente con il quadro di un'infezione non complicata delle vie aeree superiori (*Rothman et al. 2003*). L'esame obiettivo e la diretta osservazione della membrana timpanica da parte del

medico costituiscono pertanto, un momento cruciale per la diagnosi e la definizione di gravità di OMA. La diagnosi di OMA deve essere effettuata solamente in presenza del riscontro contemporaneo delle seguenti 3 condizioni: sintomatologia insorta acutamente nelle 48 ore precedenti; membrana timpanica con segni evidenti di flogosi; presenza di essudato nella cassa timpanica. Qualora la diagnosi non fosse certa a causa di estroflessione della MT non particolarmente marcata è necessario avvalersi di strumenti che permettano di oggettivare la presenza di essudato nella cassa timpanica (otoscopio pneumatico, impedenziometro).

D'altra parte, anche la sola presenza di otorrea, non secondaria ad otite esterna, con membrana timpanica perforata spontaneamente, deve essere considerata di per sé segno obiettivo certo di OMA.

Studi anche recenti confermano come la OME continui ad essere spesso erroneamente diagnosticata come OMA e sia in effetti ancora oggi la più comune condizione per la quale gli antibiotici sono prescritti in modo improprio (Lieberthal et al. 2013; Oyewumi et al. 2016; Stepniak et al. 2017).

Pur non conoscendo la precisa situazione microbiologica della realtà italiana nel suo insieme, è documentato che i batteri più frequentemente causa dell'OMA sono i seguenti: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* (Pichichero, 2013; Mittal et al. 2018; Marchisio et al. 2017).

Sinusite

Nei primi anni di vita la mucosa nasale è oggetto di frequenti infezioni più o meno gravi che possono complicarsi in veri processi infettivi che possono interessare, data la loro continuità e contiguità, anche i seni paranasali (Medina et al. 1997).

La rinosinusite, come l'otite, nella sua espressione più tipica è la diretta conseguenza di un raffreddore comune (Chow et al. 2012) e il meccanismo dell'infezione è analogo a quello dell'OMA.

La rinosinusite acuta è definita come un'inflammazione della mucosa nasale e dei seni paranasali della durata fino a 4 settimane, causata da un'infezione prevalentemente virale o batterica. Un'infezione batterica secondaria dei seni paranasali a seguito di un'infezione delle prime vie aeree virale antecedente è stimata al 5% nei bambini (Gwaltney et al. 2004).

La prevalenza degli agenti eziologici di una rinosinusite acuta è stimata essere tra il 2-10% di tipo batterico, mentre le cause virali rappresentano il 90-98% (Wald et al. 1991). Dal 5 % al 10-13% degli episodi di IRR si complica con una rinosinusite batterica (De Muri et al. 2012; Cronin et al. 2013).

In età pediatrica la diagnosi di sinusite si basa su criteri clinici ed anamnestici in bambini che presentano sintomi persistenti e gravi di infezione delle prime vie aeree.

I sintomi della rinosinusite acuta sono stati classificati in maggiori e minori (Tabella 1, modificata da Chow 2012); i sintomi minori, sebbene clinicamente utili, sono meno utilizzati, perché meno specifici, per confermare la diagnosi.

Tabella 1. Criteri per la diagnosi di Sinusite

Criteri per la diagnosi di Sinusite basati sulla presenza almeno di 2 sintomi maggiori o 1 maggiore + ≥ 1 sintomi minori	
Sintomi Maggiori	Sintomi Minori
<ul style="list-style-type: none">• Scolo anteriore nasale purulento	<ul style="list-style-type: none">• Mal di testa
<ul style="list-style-type: none">• Scolo nasale purulento posteriore colorato	<ul style="list-style-type: none">• Otaglia, pressione, o pienezza/gonfiore
<ul style="list-style-type: none">• Congestione nasale	<ul style="list-style-type: none">• Alitosi
<ul style="list-style-type: none">• Congestione facciale o sensazione di gonfiore	<ul style="list-style-type: none">• Dolore dentale
<ul style="list-style-type: none">• Dolore facciale o pressione	<ul style="list-style-type: none">• Tosse
<ul style="list-style-type: none">• Iposmia o anosmia	<ul style="list-style-type: none">• Febbre (per la sinusite cronica subacuta)
<ul style="list-style-type: none">• Febbre (soltanto per la sinusite acuta)	<ul style="list-style-type: none">• Astenia

Faringotonsillite

La faringotonsillite è un'infezione a carico delle tonsille e della faringe, che riguarda prevalentemente l'età pediatrica. E' caratterizzata da sintomi quali mal di gola, con o senza febbre, tosse, disfagia, disfonia.

Gli episodi si manifestano perlopiù nei mesi invernali e la loro eziologia è prevalentemente virale. Tra i batteri che causano faringotonsillite, lo Streptococco beta emolitico di gruppo A (SBEGA) è responsabile di circa il 30% dei casi, a cui si aggiungono in misura minore altri Streptococchi beta emolitici (gruppo C o G) così come *Mycoplasma pneumoniae* e Chlamidie.

Sebbene non sia stata ancora pienamente definita quale sia l'importanza relativa degli agenti batterici coinvolti in tale infezione, il batterio più frequentemente responsabile di faringotonsillite è di gran lunga lo SBEGA, cui sono solitamente attribuiti tra il 15 e il 30% dei casi di faringotonsillite nei bambini (*Bisno et al. 2004*), ma che può essere coinvolto anche con una frequenza superiore al 30% (*Varaldo et al. 1999*). Si calcola che circa il 75% delle faringotonsilliti venga

trattato con antibiotico in modo inappropriato sia in riferimento all'eziologia, sia per il mancato rispetto degli altri criteri (tempo, scelta dell'antibiotico o via di somministrazione).

L'esame obiettivo dell'orofaringe rappresenta il metodo migliore per porre una diagnosi di faringotonsillite ma solo raramente offre elementi sufficienti ad un sicuro inquadramento eziologico. Solitamente si osserva una diffusa iperemia della mucosa tonsillare, più o meno estesa al faringe, che può associarsi ad altri segni quali essudato tonsillare, petecchie sul palato molle o, più raramente, lesioni ulcerose. L'essudato tonsillare, biancastro o francamente purulento, è spesso considerato elemento esclusivamente correlato con l'eziologia da SBEGA. In realtà molti virus, ed in particolare adenovirus e virus di Epstein-Barr (EBV), possono determinare una tonsillite essudativa sovrapponibile, se non addirittura più marcata, a quella ritenuta tipica di SBEGA. Le petecchie sono spesso associate ad

un'eziologia streptococcica, mentre le lesioni ulcerative sono più spesso associate alle forme virali.

IRR DELLE BASSE VIE AEREE

Criteri per definire il bambino affetto da Infezioni Respiratorie Ricorrenti (IRR) in età pediatrica

- **1-10 anni:** 2 infezioni delle vie respiratorie inferiori (polmonite confermata da criteri clinici e/o radiologici) in un anno escludendo le CAP non gravi e non complicate.

Polmonite acquisita in comunità

La polmonite acquisita in comunità (CAP) rappresenta un'infezione acuta delle vie respiratorie inferiori contratta da un bambino precedentemente sano, associata a febbre, sintomi respiratori e ad evidenza clinica e/o radiologica di coinvolgimento polmonare.

Ad oggi è la più frequente causa di morbidità respiratoria in tutto il mondo indipendentemente dal gruppo etnico e dal livello socio-economico (*Bradley et al. 2011*). Circa il 6% dei bambini durante i primi 2 anni di vita presenta un episodio di polmonite (*Schnabel et al. 2009*).

La mortalità per CAP nei bambini di paesi industrializzati è molto bassa (<1%) in contrasto con i Paesi in via di sviluppo, nei quali le CAP sono la principale causa di mortalità infantile (20%). Nei Paesi industrializzati tali infezioni erano estremamente pericolose nelle generazioni passate, mentre oggi la maggior parte dei nostri bambini, ricevendo cure adeguate, possono recuperare facilmente (*Bradley et al. 2011*).

Eziologia della CAP

La definizione eziologica delle CAP è resa complessa dalla difficoltà nell'identificare l'agente patogeno, in quanto ciò richiederebbe indagini invasive spesso non giustificate dall'andamento favorevole della malattia. Alcune generalizzazioni circa l'eziologia sono possibili in relazione all'età dei pazienti.

L'epidemiologia delle CAP è influenzata dalla stagionalità e dal potenziale epidemico dei suoi principali agenti eziologici. Le CAP possono colpire il bambino in qualsiasi stagione dell'anno, ma il picco maggiore d'incidenza si ha nei mesi freddi sia per la maggiore circolazione dei principali agenti virali associati alle CAP, sia per il maggior livello di affollamento tra i bambini. Le CAP sono infatti causate prevalentemente da virus soprattutto entro i 2 anni di vita (*Tramper-Stranders et al. 2018*). La maggior parte dei casi sono conseguenza di un'infezione virale del tratto respiratorio superiore. I virus più frequentemente chiamati in causa sono: VRS, rhinovirus, virus influenzali A e B, virus parainfluenzali, bocavirus. La maggior parte delle CAP gravi sono ad eziologia batterica. Lo *Streptococco pneumoniae* è l'agente eziologico più comune in tutte le fasce d'età (*Tramper-Stranders et al. 2018*). Il *Mycoplasma pneumoniae* e la *Chlamydia pneumoniae* colpiscono più frequentemente bambini più grandi (5-16 anni), ma si ritrovano anche nei bambini più piccoli (1-3 anni) con un'incidenza del 22%. Il ruolo dell'*Haemophilus influenzae* si è notevolmente ridotto da quando è stata introdotta la vaccinazione. Un numero significativo di CAP è causato da infezioni miste non solo virus/batterio ma anche da tipi diversi di batteri (*Tramper-Stranders et al. 2018*).

Presentazione clinica della CAP

In tutti i gruppi di età i segni clinici caratteristici delle polmoniti sono:

- febbre (> 38.5°C);
- tosse;
- tachipnea e respiro affannoso,
- aumentato lavoro respiratorio (muscoli intercostali);
- ipossia (cianosi) ed apnea;
- cervicalgia e dolore addominale (dolore irradiato rispettivamente nel caso di polmonite al lobo superiore e del lobo inferiore);
- reperti obiettivi polmonari: riduzione dell'espansione polmonare, diminuzione del

fremito vocale tattile, ottusità percussoria, diminuzione della penetrazione di aria, reperti ascoltatori di ronchi, crepitii, soffio bronchiale, sfregamenti pleurici (*Cardinale et al. 2013*).

Nei bambini è impossibile differenziare clinicamente una polmonite batterica da una virale.

La diagnosi di CAP è clinica e ciò è facile nei casi nei quali l'interessamento del parenchima polmonare è molto importante e dove l'obiettività toracica è così eclatante da essere facilmente evidenziata anche dai medici meno esperti. I problemi rilevanti sorgono per i casi più lievi e in quelli iniziali, nei quali la diagnostica differenziale tra le forme che hanno interessato il polmone e quelle che sono limitate alla trachea o ai bronchi non è sempre agevole. Questo è un punto critico perché le forme bronchiali sono in oltre il 60% dei casi dovute a virus, mentre le polmoniti sono più spesso ad eziologia batterica: ciò impone un diverso approccio terapeutico, con la scelta di antibiotici *ad hoc* per le polmoniti e con un atteggiamento di attesa per le tracheiti e le bronchiti (*Cardinale et al. 2013*).

Una possibile soluzione sarebbe quella di eseguire la radiografia del torace, tuttavia, non sempre praticabile considerando i numerosi episodi infettivi cui ogni bambino va incontro nei primi anni di vita e l'esposizione a dosi eccessive di radiazioni. Per questo la radiografia del torace viene limitata ai soli casi con elevata probabilità di grave interessamento polmonare, a quelli per i quali è già previsto il ricovero o nei casi di fallimento della terapia antibiotica o nei casi di polmoniti anamnestiche ricorrenti con diagnosi solo clinica.

Non esistono evidenze in letteratura che dimostrino l'utilità degli esami di laboratorio nella diagnosi di polmonite. In presenza di forme più lievi il modo più semplice e attendibile per differenziare i casi con patologia polmonare è quello di valutare la frequenza respiratoria ricordando che questa si eleva in modo sensibile solo quando il polmone è leso. In pratica si

considerano fortemente sospetti di interessamento polmonare i casi nei quali la frequenza respiratoria è superiore ai 60 atti al minuto nei bambini di età inferiore ai 2 mesi, a 50 atti in quelli di età compresa tra i 2 e i 12 mesi e a 40 atti in quelli più grandi (*Cardinale et al. 2013*).

Le complicanze delle CAP possono essere polmonari (versamento pleurico o empiema, ascesso polmonare, polmonite necrotizzante), metastatiche (ascesso del sistema nervoso centrale, endocardite, artrite asettica), sistemiche (setticemie, sindrome uremico emolitica) (*Cardinale et al. 2013*).

La polmonite ricorrente

La polmonite ricorrente (PR) è definita tale quando ricorrono almeno 2 episodi di polmonite grave in 1 anno o 3 episodi in assoluto, con regolarizzazione del quadro clinico e radiografico nel periodo intercritico (dopo almeno 4-6 settimane, eseguita in benessere) (*Wald et al. 1993*). I dati di incidenza indicano che la PR si verifica nel 7,7% -9% di tutti i bambini con CAP (*Owayed et al. 2000; Lodha et al. 2002; Ciftçi, et al. 2003; Weigl et al. 2003; Cabezuelo Huerta et al. 2005; Hoving et al. 2013*).

Dati epidemiologici riferiscono che questa problematica interessa il 7-9% di tutti i bambini con polmonite. Un bambino con PR richiede una serie di approfondimenti diagnostici intesi a escludere l'aumentata suscettibilità a sviluppare polmoniti (*Bueno Campaña et al. 2008*). Non è richiesto un approfondito lavoro diagnostico quando: le infezioni sono auto-limitanti; altri organi o sistemi non sono coinvolti; ci sono periodi relativamente lunghi di benessere clinico, almeno durante l'estate; il bambino ha una crescita normale e un normale esame fisico; la storia familiare per disturbi respiratori genetici o infettivi è negativa; c'è una rapida risposta al trattamento e una guarigione completa dopo l'episodio (*Laoukili et al. 2001; Greenough et al. 2005; Hellings et al. 2006; Noakes et al. 2006; Bueno Campaña et al. 2008; O'Reilly et al. 2008; Cheraghi et al. 2009*).

I fattori di rischio per le PR sono:

- prematurità;
- atopia;
- fumo passivo;
- inquinamento indoor e outdoor;
- anomalie congenite dell'apparato respiratorio;
- patologie cardio-vascolari e neurologiche croniche con incoordinazione della deglutizione (microaspirazione cronica) (Laoukili et al. 2001; Greenough et al. 2005; Hellings et al. 2006; Noakes et al. 2006; Polanska et al. 2006; Savitha et al. 2007; O'Reilly et al. 2008; Cheraghi et al. 2009; Po et al. 2011; Searing et al. 2011).

In realtà in studi recenti la causa sottostante e spesso misconosciuta di PR è un quadro di asma non controllato in circa un terzo dei pazienti (Hoving et al. 2013).

La presenza di qualsiasi fattore di rischio per la PR dovrebbe essere esclusa da un attento approfondimento della storia clinica, poiché nei casi che presentano fattori di rischio possono verificarsi episodi di polmonite più frequenti e più gravi.

Nel caso in cui la PR interessi un lobo polmonare, le cause possono essere dovute a ostruzione bronchiale intraluminale (tracheobroncomalacia, corpo estraneo) o a una compressione extraluminale (anelli vascolari, tubercolosi-TBC, anomalie strutturali quali bronchiectasie, sindrome del lobo medio) o ad altri difetti anatomici (adenomatosi cistica, sequestro polmonare, fistole tracheo-esofagee). Nel caso in cui siano coinvolti più lobi polmonari, bisogna pensare che la patologia di base possa essere causata da immunodeficienze, reflusso gastroesofageo grave, discinesia ciliare primitiva, fibrosi cistica. Infine, anche i bambini con asma non ben controllato possono presentare PR; in questi casi un buon controllo dell'asma con adeguata terapia di fondo impedisce il ripetersi degli episodi di polmonite (Laoukili et al. 2001; Greenough et al. 2005; Hellings et al. 2006; Noakes et al. 2006; Polanska et al. 2006; Savitha et al. 2007; O'Reilly et al.

2008; Cheraghi et al. 2009; Po et al. 2011; Searing et al. 2011).

Bibliografia

- Bellanti JA. Recurrent respiratory tract infections in paediatric patients. *Drugs* 1997;54 (Suppl. 1):1-4.
- Bisno AL. Acute pharyngitis. *N Engl J Med* 2001;3:205-11.
- Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caulfield LE, de Onis M, Ezzati M, Mathers C, Rivera J, Maternal and Child Undernutrition Study Group. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet* 2008; 371: 243-60
- Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER; Harrison C, Kaplan SL, Mace SE, McCracken GH Jr, Moore MR, St Peter SD, Stockwell JA, Swanson JT. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: Clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2011;53:e25-e76.
- Brook I. Dynamics of nasopharyngitis in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:696-700.
- Bueno Campaña M, Agúndez Reigosa B, Jimeno Ruiz S, Echávarri Olavarría F, Martínez Granero MA. Estaumentando la incidencia de derrames pleurales paraneumónicos? *An Pediatr (Barc)* 2008;68:92-8.
- Cabezuelo Huerta G, Vidal Micó S, Abeledo Gómez A, Frontera Izquierdo P. Causas subyacentes de neumonía recurrente. *An. Pediatr. (Barc)*. 2005, 63, 409-412.
- Camargo CA, Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ, Town GI, Pattemore PK, Janice A Espinola JA, Julian Crane J, New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study Group. Cord-blood 25-Hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infections, wheezing, and asthma. *Pediatrics* 2011;127: e180-e187.
- Camargo CA, Ganmaa D, Frazier LA, Kirchberg FF, Stuart FJ, Kleinman K, Sumberzul N, Rich-Edwards JW. Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. *Pediatrics* 2012; 130:e561-e567.
- Cardinale F, Cappiello AR, Mastrototaro MF, Pignatelli M, Esposito S. Community-acquired pneumonia in children. *Early Hum Dev.* 2013 Oct;89 Suppl 3:S49-52.
- Cardinale F, Gentile F, Brunetti L, Hanson LA, Armenio L. Titres of specific antibodies to poliovirus type 3 and tetanus toxoid in saliva and serum of children with recurrent upper respiratory tract infections. *Pediatr Allergy Immunol.* 2001; 12: 42-48.
- Chantry CJ, Howard CR, Ariunger P. Full breast-feeding duration and associated decrease in respiratory tract infection in US children. *Pediatrics* 2006; 117: 425-32.
- Cheraghi M, Salvi S. Environmental tobacco smoke (ETS) and respiratory health in children. *Eur. J. Pediatr.* 2009, 168, 897-905.
- Chicoulaa B, Haas H, Viala J, Salvétat M, Olives JP. How French general practitioners manage and prevent recurrent respiratory tract infections in children: the SOURIRE survey. *International Journal of General Medicine.* 2017;10: 61-68
- Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJC, Hicks LA, Pankey GA, Seleznick M, Volturo G, Ellen R, Wald ER, File TM. IDSA Clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis.* 2012; 54:e72-e112.
- Ciftçi E, Günes M, Köksal Y, Ince E, Dog̃ru U. Underlying causes of recurrent pneumonia in Turkish children in a university hospital. *J. Trop. Pediatr.* 2003, 49, 212-215.
- Ciprandi G, Tosca MA, Fasce L. Allergic children have more numerous and severe respiratory infections than non allergic children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006; 17: 389-91.
- Cronin MJ, Khan S, Saeed S. The role of antibiotics in the treatment of acute rhinosinusitis in children: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2013; 98:299-303.
- Darrow LA, Klein M, Flanders WD, Mulholland JA, Tolbert PE, Strickland MJ. Air pollution and acute respiratory infections among children 0-4 years of age: an 18-year time-series study. *Am J Epidemiol.* 2014; 180:869-977.
- De Benedictis FM, Bush A. Recurrent lower respiratory tract infections in children. *BMJ* 2018;362:k2698.
- De Hoog ML, Venekamp RP, van der Ent CK, Schilder A, Sanders EAM, Damoiseaux R AMJ, Bogaert D, Uiterwaal C SPM, Smit HA, Bruijning-Verhagen P. Impact of early daycare on health care resource use related to upper respiratory tract infections during childhood: prospective WHISTLER cohort study. *BMC Med* 2014; 12:107.
- de Martino M, Balloti S. The child with recurrent respiratory infections: Normal or not? *Pediatr. Allergy Immunol.* 2007, 18 (Suppl. 18), 13-18.
- de Martino M, Vierucci A. Il bambino con infezioni respiratorie ricorrenti. *Immunol Pediatr* 1981;1:76-9.
- De Muri GP, Wald ER. Acute Bacterial Sinusitis in Children. *New England Journal of Medicine*, 2012; 367: 1128-1134
- Delle Piane RM, Pavesi P, Patria MF, Laicini E, Di Landro G, Pietrogrande MC. Ruolo dell'atopia in una coorte di bambini italiani in età prescolare con infezioni respiratorie ricorrenti. *Ped Med Chir* 2009;31: 161-164
- Doles RE. Respiratory illness in children attending daycare. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 64-9
- El-Azami-El-Idrissi M, Lakhdar-Idrissi M, Chaouki S, et al. Pediatric recurrent respiratory tract infections: when and how to explore the immune system? *Pan African Medical Journal* 2016; 24-53
- Enserink R, Lugne´ A, Suijkerbuijk A, Bruijning-Verhagen P, Smit HA, van Pelt W. Gastrointestinal and Respiratory Illness in Children That Do and Do Not. Attend Child Day Care Centers: A Cost-of-Illness Study. *PLoS ONE*, 2014, 9(8): e104940
- 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.
- Fiore M, Napoleone E, Careddu D, Meglio P, Focchi A, Cardinale F, Rossi GA. Le infezioni respiratorie ricorrenti. I consigli della FIMP. *Il Medico Pediatra*. Estratto 3 2010.
- Forssell G, Hakansson A, Mansson NO. Risk factors for respiratory tract infections in children aged 2-5 years. *Scand J Prim Health care* 2001; 19 :122-25.

- Global Burden of Disease - GBD 2017. <http://www.healthdata.org/gbd>.
- Goldstein AO. Is exposure to secondhand smoke child abuse? Yes. *Ann Fam Med*. 2015; 13: 103-104.
- Greenough A, Broughton S. Chronic manifestation of respiratory syncytial virus infections in premature infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005; 24, S184-S187.
- Gwaltney JM Jr, Wiesinger BA, Patrie JT. Acute community-acquired bacterial sinusitis: the value of antimicrobial treatment and the natural history. *Clin Infect Dis* 2004; 38:227-33.
- Hellings PW, Fokkens WJ. Allergic rhinitis and its impact on otorhinolaryngology. *Allergy* 2006; 61, 656-664.
- Hoving M.F, Brand PL. Causes of recurrent pneumonia in children in a general hospital. *J. Paediatr. Child Health* 2013;49:E208-E212.
- International Rhinitis Management Working Group. International Consensus Report on the diagnosis and management of rhinitis. *Allergy* 1994; 49:1-34.
- Jesenak M, Urbancikova I, Banovcin P. Respiratory Tract Infections and the Role of Biologically Active Polysaccharides in Their Management and Prevention. *Nutrients* 2017;9:779.
- Kamper-Jergensen M, Wohlfahrt J, Simonsen J. Population-based study of the impact of childcare attendance on hospitalization for acute respiratory infections. *Pediatrics* 2006; 118: 1439-46.
- Karmaus W, Dobai AL, Ogbuanu I, Arshard SH, Matthews S, Ewart S. Long-term effects of breastfeeding, maternal smoking during pregnancy, and recurrent lower respiratory tract infections on asthma in children. *J Asthma* 2008; 45: 688-695.
- Kaur R, Morris M, Pichichero ME. Epidemiology of Acute Otitis Media in the Postpneumococcal Conjugate Vaccine Era. *Pediatrics*. 2017;140:e20170181.
- Kusel MMH, de Klerk N, Holt PG, Landau LI, Sly PD. Occurrence and management of acute respiratory illnesses in early childhood. *J Paed Child Health* 2007;43:139-46.
- Kwinta P, Lis G, Klimek M, Grudzien A, Tomasik T, Poplawska K, Pietrzyk JJ. The prevalence and risk factors of allergic and respiratory symptoms in a regional cohort of extremely low birth weight children (< 1000 g). *Ital J Pediatr* 2013; 39 (4): 1-11.
- Laoukili J, Perret E, Willems T, Minty A, Parthoens E, Houcine O, Coste A, Jorissen M, Marano F, Caput D, Tournier F. IL-13 alters mucociliary differentiation and ciliary beating of human respiratory epithelial cells. *J. Clin. Invest.* 2001; 108, 1817-1824.
- Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, Joffe MD, Miller DT, Rosenfeld RM, Sevilla XD, Schwartz RH, Thomas PA, Tunkel DE. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013; 131:e964-99.
- Liu AH. Revisiting the hygiene hypothesis for allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136: 860-865.
- Lodha R, Puranik M, Natchu U.C, Kabra SK.. Recurrent pneumonia in children: Clinical profile and underlying causes. *Acta Paediatr.* 2002; 91, 1170-1173.
- Luby SP, Agboatwalla M, Feikin DR, et al. Effect of handwashing on child health: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 225-33.
- Ludvigsson JF, Neovius M, Hammerstrom L. Risk of infections among 2100 individuals with IgA deficiency: a nationwide cohort study. *J Clin Immunol* 2016; 36:134-140.
- Marchisio P, Bellussi L, Di Mauro G, Doria M, Felisati G, Longhi R, Novelli A, Speciale A, Mansi N, Principi P. Acute otitis media: From diagnosis to prevention. Summary of the Italian guideline. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 74 2010:1209-1216.
- Marchisio P, Esposito S, Picca M, Baggi E, Terranova L, Orenti A, Biganzoli E, Principi N; Milan AOM Study Group. Prospective evaluation of the aetiology of acute otitis media with spontaneous tympanic membrane perforation. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23:486.e1-486.e6.
- Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito E, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Janssens W, Jensen ME, Kerley CP, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson S, Stelmach I, Kumar GT, Urashima M, Camargo CA, Griffiths CJ, Hooper RL. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess* 2019; 23: 1-72.
- Medina J, Hernandez H, Tom LW, Bilaniuk L. Development of paranasal sinuses in children. *Am. J. Rhinol* 1997; 11: 203-209.
- Mittal R, Parrish JM, Soni M, Mittal J, Mathee K. Microbial otitis media: recent advancements in treatment, current challenges and opportunities. *Journal of Medical Microbiology* 2018;67:1417-25.
- Muehleisen A, Gallo R. Vitamin D in allergic diseases: shedding light on a complex problem *JACI* 2013;131: 324-329.
- Noakes PS, Hale J, Thomas R, Lane C, Devadason SG, Prescott SL. Maternal smoking is associated with impaired neonatal toll-like receptor-mediated immune response. *Eur. Respir. J.* 2006; 28, 721-729.
- O'Reilly MA, Marr SH, Yee M, McGrath-Morrow SA, Lawrence BP. Neonatal hyperoxia enhances the inflammatory response in adult mice infected with influenza A virus. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177, 1103-1110.
- Oyewumi M, Brandt MG, Carrillo B, Atkinson A, Iglar K, Forte V, Campisi P. Objective Evaluation of Otoscopy Skills Among Family and Community Medicine, Pediatric, and Otolaryngology Residents. *J Surg Educ.* 2016 73:129-35.
- Owayed A.F, Campbell DM, Wang EE. Underlying causes of recurrent pneumonia in children. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2000; 154, 190-194.
- Pichichero ME. Otitis media. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60:391-407.
- Pitkäranta A, Kolho KL, Rautelin H. Helicobacter pylori in children who are prone to upper respiratory tract infections. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 131:256-8.
- Polanska K, Hanke W, Ronchetti R, van den Hazel P, Zuurbier M, Koppe JG, Bartonova A. Environmental tobacco smoke exposure and children's health. *Acta Paediatr. Suppl.* 2006;95,86-92.
- Po JY, FitzGerald JM, Carlsten C. Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: Systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2011; 66, 232-239.
- Raniszewska A, Górska E, Kotula I, Stelmaszczyk-Emmel A, Popko K, Ciepiela O. Recurrent respiratory tract infections in children- analysis of immunological examinations. *Centr Eur J Immunol.* 2015; 40: 167-173.

- Rosenfeld RM, Bluestone C. *Evidence-Based Otitis Media*, II edition, 2003Hb.
- Rothman R, Owens T, Simel DL. Does this child have acute otitis media? *JAMA* 2003; 290:1633-1640
- Ruskamp J, Smith H, Rovers M, Hoekstra M, Schilder A, Brunekreef B, Wijga A, Kerkhof M, de jongste J, Sanders E. Neonatal total IgE and respiratory tract infections in children with intrauterine smoke exposure. *Arch Dis Child* 2010; 95: 427-431
- Savitha MR, Nandeeshwara SB, Pradeep Kumar MJ, ul-Haque F, Raju CK. Modifiable risk factors for acute lower respiratory tract infections. *Indian J. Pediatr.* 2007, 74, 477–482.
- Schaad UB, Esposito S, Razi CH. Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: A practical guide. *Arch Pediatr Infect Dis.* 2016; 4: e31039: 1-10
- Schmidt WP, Genser B, Luby SP, Chalabi Z. Estimating the effect of recurrent infectious diseases on nutritional status: sampling frequency, sample-size, and bias. *J Health Popul Nutr* 2011; 29: 317-26
- Schnabel E, Sausenthaler S, Brockow I, Liese J, Herbarth O, Michael B, Schaaf B, Krämer U, von Berg A, Wichmann HE, Heinrich J. Burden of otitis media and pneumonia in children up to 6 years of age: Results of the LISA birth cohort. *Eur. J. Pediatr.* 2009, 168, 1251–1257.
- Searing DA, Rabinovitch N. Environmental pollution and lung effects in children. *Curr. Opin. Pediatr.* 2011, 23, 314–318.
- Short S, Bashir H, Marshall P, Miller N, Olmschenk D, Prigge K, Solyntjes L. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Treatment of Respiratory Illness in Children and Adults. *Updated September 2017*.
- Smith KR, Samet JM, Romieu I, Bruce N. Indoor air pollution in developing countries and acute lower respiratory infections in children. *Thorax* 2000; 55: 518-32.
- Sniders BEP, Thijs C, Dagnelie PC, Stelma FF, Mommers M, Kummeling I, Penders J, van Ree R, Piet A van den Brandt. Breast-feeding duration and infant atopic manifestations, by maternal allergic status, in the first 2 years of life (KOALA study). *J Pediatr* 2007; 151: 347-51.
- Stepniak C, Wickens B, Husein M, Paradis J, Ladak HM, Fung K, Agrawal SK. Blinded randomized controlled study of a web based otoscopy simulator in undergraduate medical education. *Laryngoscope* 2017 127:1306-131
- Teele 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.
- Toivonen L, Karppinen S, Schuez-Havupalo L, Teros-Jaakkola T, Vuononvirta J, Mertsola J, He Q, Matti Waris M, Peltola V. Burden of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Prospective Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35:e362-e369.
- Trampier-Stranders GA. Childhood community-acquired pneumonia: A review of etiology- and antimicrobial treatment studies. *Paediatr Respir Rev.* 2018;26:41-48.
- Trandafir LM, Boiculese LV, Dimitriu G. Recurrent respiratory tract infections in children. The 6th IEEE International Conference on E-health and Bioengineering-EHB 2017: Sinaia, Romania June 22-24, 2017.
- Ugazio AG, Cavagni G. Il bambino con infezioni ricorrenti. Milano: Masson 2003, pp. 27-251.
- Varaldo PE, Debbia EA, Nicoletti G, Pavesio D, Ripa S, Schito GC, Tempera G. Nationwide survey in Italy of treatment of *Streptococcus Opyogenes* pharyngitis in children: influence of macrolide resistance on clinical and microbiological outcomes. *Artemis-Italy Study Group. Clin Infect Dis* 1999;29:869-73
- von Linstow M-L, Kahler Holst K, Larsen K, Koch A, Andersen PK, Høgh B. Acute respiratory symptoms and general illness during the first year of life: a population-based birth cohort study. *Ped Pulmonol* 2008;43:584- 93.
- Wald, E.R. Recurrent and non resolving pneumonia in children. *Semin. Respir. Infect.* 1993,8,46–58.
- Wald ER, Guerra N, Byers C. Upper respiratory tract infections in young children: duration of and frequency of complications. *Pediatrics* 1991; 87:129–33.
- Walker N, Johnston V, Glover M, Bullen C, Trenholme A, Chang A, Morris P, Segan C, Brown N, Fenton D, Hawthorne E, Borland R, Parag V, Blaramberg TV, Westphal D, Thomas D. Effect of a family-centered, secondhand smoke intervention to reduce respiratory illness in indigenous infants in Australia and New Zealand: a randomized controlled trial. *Nicotine Tob Res.* 2015; 17: 48-57.
- Weigl JA, Bader HM, Everding A, Schmitt HJ. Population-based burden of pneumonia before school entry in Schleswig-Holstein, Germany. *Eur. J. Pediatr.* 2003, 162, 309–316
- WHO. Health statistics and information systems. Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY). 2014, https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/
- Zoch B, Günther A, Karch A, Mikolajczyk R. Effect of Disease Definition on Perceived Burden of Acute Respiratory Infections in Children: A Prospective Cohort Study Based on Symptom Diaries. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2017; 36: 956–961.

3) Campanelli d'allarme nelle IRR, quale paziente indagare?

Le IRR in età pediatrica, per quanto benigne, comportano spesso interazioni complesse tra il medico e le famiglie dei piccoli assistiti, coinvolgendo fattori emotivi e psicologici ed influenzando il processo decisionale della gestione di questa condizione.

Un recente studio ha evidenziato come diversi fattori, quali i limiti di tempo dei medici delle cure primarie, l'ansia dei genitori, la percezione di ciò che i genitori vogliono, la loro pressione e la paura di perdere pazienti, sono alcuni dei motivi per cui i medici delle cure primarie non sempre aderiscono alle raccomandazioni delle linee guida e danno consigli contrastanti sui farmaci da banco o sulla ripresa delle normali attività. Tutto questo aumenta il *burden* sociale e assistenziale della malattia in termini di sovra-controllo e sovradiagnosi (uso di farmaci, indagini non necessarie), ma anche rischia di sottostimare dei segnali d'allarme (Biezen et al. 2017).

La principale aspettativa dei genitori, in realtà, non è la prescrizione di antibiotici, ma di ottenere una diagnosi, discutere della gestione e ricevere rassicurazioni sul fatto che la malattia non sia grave (Biezen et al. 2019).

I bambini hanno circa 14 infezioni respiratorie acute nei primi 3 anni di vita (Vissing et al. 2018), ma la valutazione della frequenza delle infezioni respiratorie è solitamente meno importante di altre caratteristiche come:

- decorso delle infezioni;
- alterazione dello stato generale di salute;
- durata;
- presenza o meno di febbre;
- possibili complicazioni;
- risposta alla terapia sintomatica standard;
- risposta al trattamento antibiotico empirico;
- agente patogeno causale isolato (Jesenak et al. 2011).

Sono di seguito riportati i criteri di gravità da considerare nell'inquadramento diagnostico di un bambino con IRR.

Anamnesi ed esame obiettivo

- Anamnesi familiare positiva per immunodeficienza primitiva, infezione da virus dell'immunodeficienza umana, fibrosi cistica o altra patologia grave di base;
- Anamnesi personale ed esame obiettivo che evidenziano condizioni patologiche nei periodi intercritici e un anormale accrescimento (de Martino et al. 2007).

Numerosità e durata degli episodi

I bambini immunocompetenti, soprattutto sotto i 5 anni, possono sperimentare anche più di 6-8 episodi all'anno di infezioni del tratto respiratorio, fino a 10-12 episodi/anno, se esposti al fumo o se frequentano comunità (ad esempio scolastiche). Se ciascun episodio si risolve approssimativamente in 6-8 giorni, il bimbo può risultare "malato" veramente a lungo (da un quarto a metà di un anno) e di ciò si deve tener conto al fine di non sottoporre il bambino ad esami diagnostici non necessari.

Il numero di infezioni deve essere maggiore durante la stagione autunno-invernale, in genere coincidente con la frequenza scolastica (de Martino et al. 2007).

In un recente studio condotto su bambini sani, il numero mediano di giorni con infezione in 3 anni di follow-up è stato di 94 giorni (*interquartile range*-IQR 64-132), di cui la maggior parte per *Upper Respiratory Tract Infections* (URTIs) (62 giorni [IQR 40-97]) (Vissing et al. 2018).

Per quanto riguarda la durata degli episodi, quella mediana era di 6 giorni (IQR 3-8) e diminuiva con

l'aumentare dell'età (diminuzione/anno 0,94 [0,90-0,97], $P = 0,001$).

La stessa associazione inversa tra durata della malattia ed età è stata osservata sia per le infezioni delle alte vie respiratorie (*unadjusted Incidence Rate Ratio-IRR* 0.96 [0.92-1.00]; $P = 0.057$) che per quelle delle basse vie, *Lower Respiratory Tract Infections* (LRTIs) (IRR 1.10 [0.87-0.94]; $P = .02$), mentre la durata della febbre aumenta con l'età (IRR 1,10 [1,02-1,19], $P = 0,02$) (*Vissing et al. 2018*).

Una recente revisione sistematica di 23 *trials* e 25 studi osservazionali ha riportato che la durata dei sintomi nei bambini con infezioni respiratorie è stata costantemente più lunga del previsto: nel 90% dei bambini ($n = 700$) la tosse acuta è stata risolta entro 25 giorni, sintomi del raffreddore comune entro 15 giorni ed i sintomi respiratori non specifici entro 16 giorni ($n = 5427$ bambini) (*Thompson et al. 2013*).

Sintomatologia

Nel bambino con una specifica sintomatologia ricorrente, persistente o particolarmente grave si deve sospettare una patologia sottostante.

La *tosse cronica*, per esempio, può essere dovuta a cause differenti nelle diverse classi di età, essendo di gran lunga più probabili l'allergia, l'ipereattività bronchiale o il *post-nasal drip*, più delle infezioni.

Escluse le cause organiche, il timbro della tosse e l'assenza durante il sonno deve far sorgere il sospetto di tosse psicogena.

Non deve mai essere esclusa a priori la possibilità di inalazione di un corpo estraneo.

L'anamnesi di *febbre ricorrente* deve essere particolarmente attenta per cogliere la diagnosi delle diverse condizioni di febbre periodica, quali la sindrome di *Periodic Fever*, *Aftous stomatitis*, *Pharyngitis and Adenitis* (PFAPA), la cui frequenza è ancora sottovalutata; questa sindrome può presentarsi anche come faringite e adenite mimando quindi un'infezione respiratoria (*de Martino et al. 2007*).

La presenza di condizioni come bronchiectasie o complicanze o trattamenti antibiotici protratti per inadeguata risposta alla terapia o necessità di ospedalizzazioni, rende necessari gli approfondimenti diagnostici.

Localizzazione ed agente eziologico

Per definire la benignità delle IRR, il bambino non deve presentare infezioni generalizzate o a carico di distretti diversi da quello respiratorio.

Le infezioni devono essere prevalentemente delle alte e non delle basse vie aeree, e non differire per durata, gravità e patogeno coinvolto da quelle dei bambini con normale incidenza di malattie da infezione delle vie aeree (*de Martino et al. 2007*).

Relativamente al numero di infezioni d'organo, dall'analisi delle principali linee guida europee e americane si possono individuare alcuni criteri di allarme:

- più di 4 episodi di otite in 12 mesi;
- più di 2 episodi di sinusite batterica in un anno;
- più di 2 episodi di polmonite in un anno;
- infezioni inusuali per eziologia o severità;
- infezioni ricorrenti sostenute da uno stesso patogeno o da patogeni non comuni.

Sospetti diagnostici.

Immunodeficienze, asma, allergie, ipertrofia adenoidea, reflusso gastro-esofageo, corpo estraneo inalato, fibrosi cistica, discinesia ciliare sono patologie frequenti, spesso considerate nella diagnosi differenziale.

In uno studio retrospettivo su 507 bambini con età media di 46 mesi (4-190), ospedalizzati con diagnosi di infezioni ricorrenti, sono stati valutati i possibili fattori predittivi di necessità di ulteriori indagini. La maggior parte delle infezioni erano infezioni del tratto respiratorio superiore [URTI ($n: 380$, 75%)] in soggetti per la maggior parte sani ($n: 265$, 52,3%). Per quanto riguarda la prevalenza di patologie che sottendevano le IRR: atopia ($n: 148$, 29,2%), deficienza immunitaria

primaria [PID (n: 54, 10,7%)], disturbi cronici (n: 40, 7,9%). La prevalenza di *atopia* era significativamente alta ($P=0,016$), il *ritardo di crescita* e l'*ipogammaglobulinemia* erano i fattori predittivi di rischio per la PID, le *malattie reumatologiche* (n: 9, 1,8%), principalmente le sindromi da febbre periodiche, erano i disturbi cronici più comuni. *Tumori* (leucemia linfoblastica acuta e linfoma) sono stati riscontrati in due pazienti (0,4%) (*Murat et al. 2016*).

Immunodeficienze

Le infezioni recidivanti con specifica localizzazione, otorree croniche, riniti purulente, broncopneumoniti recidivanti o le vere e proprie broncopneumopatie croniche, possono essere sospette di deficit dell'immunità umorale, cellulare, aspecifica.

I sintomi clinici nei difetti umorali in genere tendono a comparire dopo i primi 6 mesi di vita (dopo la scomparsa delle IgG materne); tuttavia, le infezioni respiratorie possono occorrere più precocemente o, spesso, anche negli anni successivi.

Il ritardo medio per la diagnosi di PID dall'esordio della sintomatologia respiratoria è stimato in circa 1,9 anni; un corretto e tempestivo inquadramento diagnostico ha pertanto un significativo impatto in termini di morbidità e mortalità.

Allergie

Un recente studio ha stimato nei bambini e negli adolescenti la relazione tra malattie respiratorie allergiche, specificamente tra asma e rinite allergica con:

- l'insorgenza di infezioni respiratorie ricorrenti (IRR): rapporto di prevalenza (PR) rispettivamente di 2,47 (1,51-4,02) e 1,61 (1,34-1,93);
- uso di antibiotici per problemi respiratori, con PR di 5,32 (2,17-13,0) e 1,64 (1,29-2,09);
- malattie delle vie respiratorie inferiori, con PR di 7,82 (4,63-13,21) e 1,65 (1,38-1,96), rispettivamente.

Al contrario, non è stata osservata alcuna relazione tra infezioni delle vie respiratorie superiori e l'asma e la rinite allergica, con PR di 0,71 (0,35-1,48) e 1,30 (0,87-1,95), rispettivamente (*de Olivera et al. 2019*).

Carenza di vitamina D

In un recente studio su 730 pazienti con infezioni respiratorie ricorrenti è stato riscontrato che i bambini con ridotta concentrazione di IgG hanno anche concentrazioni significativamente più basse di vitamina D rispetto ai bambini con IgG normali. Deve quindi essere prescritta la terapia con dosi adeguate di vitamina D per i bambini con deficit di IgG e concentrazione di vitamina D significativamente inferiore (*Dąbrowska-Leonik et al. 2018*).

Reflusso gastroesofageo

Il reflusso gastroesofageo è considerato un fattore di rischio per patologie ricorrenti o persistenti del tratto respiratorio superiore e inferiore, tra cui asma, tosse cronica, sinusite, laringite, otite sierosa e laringospasmo parossistico. In realtà, in uno studio su 51 bambini con più di tre episodi di infezione del tratto respiratorio superiore (URTI), otite acuta o sinusite, è stata valutata la presenza di reflusso gastroesofageo. È stata ricercata la positività anamnestica dei sintomi da reflusso, tra cui vomito, dolore addominale, deficit di crescita, alitosi, sapore amaro in bocca, tosse cronica, bruciore di stomaco, stipsi e raucedine. Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad esame endoscopico, otoscopico, a timpanogramma ed endoscopia del tratto gastrointestinale superiore. L'esofagite è stata diagnosticata endoscopicamente e istologicamente. La probabilità di insorgenza di esofagite è risultata più elevata solo tra i soggetti con edema/eritema post-glottico, come rilevato da laringoscopia e, aumentata di 9 volte, tra i pazienti con otite ricorrente, indipendentemente dalla presenza di sintomi da reflusso. Il 45,1% era *Helicobacter pylori*-positivo. A differenza degli adulti, nei pazienti pediatrici la relazione tra IRR e

reflusso gastro-esofageo è molto meno probabile (Önal et al. 2015).

Infezioni respiratorie ricorrenti delle basse vie

La valutazione di queste patologie è specifica (De Benedictis et al. 2018; Montella et al. 2017) ed è rimandata al capitolo specifico precedente.

Tabella 1. Indicatori per immunodeficit o altre patologie nelle IRR

Patologia/sintomo	Sospetto
Infezioni recidivanti (o severe) delle basse vie (localizzazione variabile) / patogeni opportunisti	Deficit immunitari, FC, DCP, bronchiectasie, malformazioni, cardiopatie/anomalie vascolari, corpo estraneo
Infezioni polmonari (stessa localizzazione)	Bronchiectasie, malformazioni, FC, DCP, corpo estraneo
Infezioni politopiche e/o immunodisregolazione (autoimmunità multipla etc.)	Deficit immunitari
Esordio nei primi 6 mesi, IgE totali molto incrementate Dermatite atopica grave, Allergie multiple e severe	Deficit immunitari
Sinusite ricorrente-cronica/severa/complicata	Deficit immunitari, DCP, fattori anatomici
OMA ricorrente-cronica/severa/complicata	Deficit immunitari, DCP, fattori anatomici
Tonsillite ricorrenti	PFAPA, infezioni recidivanti da SBEGA

Note

DCP: Discinesia Ciliare Primitiva

FC: Fibrosi Cistica

OMA: Otite Media Acuta

PFAPA: *Periodic Fever, Aphthas, Pharyngitis and cervical Adenopathies* (febbre periodica, stomatite aftosa, faringite, adenite cervicale)

SBEGA: Streptococco β - emolitico di gruppo A.

Bibliografia

- Biezen R, Brijnath B, Grando D, Mazza D. Management of respiratory tract infections in young children-A qualitative study of primary care providers' perspectives. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2017;27:15.
- Biezen R, Grando D, Mazza D, Brijnath B. Dissonant views - GPs' and parents' perspectives on antibiotic prescribing for young children with respiratory tract infections. *BMC Fam Pract.* 2019;20:46. Published 2019 Mar 28. doi:10.1186/s12875-019-0936-5
- Dąbrowska-Leonik N., Bernatowska E., Pac Metal. Carezza di vitamina D in bambini con infezioni respiratorie ricorrenti, con o senza deficit di immunoglobulina Anticipi in Scienze Mediche 2018;63: 1(173-178)
- De Benedictis FM, Bush A. Recurrent lower respiratory tract infections in children. *BMJ* 2018;362:k2698.
- de Martino M, Balloti S. The child with recurrent respiratory infections: Normal or not? *Pediatr. Allergy Immunol.* 2007;18 (Suppl. 18), 13–18.
- De Oliveira TB, Klering EA, da Veiga ABG. Is Recurrent Respiratory Infection Associated With Allergic Respiratory Disease? *Journal of Asthma* 2019;56:160-166.
- Jesenak M, Ciljakova M, Rennerova Z, Babusikova E, Banovcin P. 2011. Recurrent respiratory infections in children—definition, diagnostic approach, treatment and prevention, bronchitis, Dr. Ignacio Mart  n-Loeches (Ed.), ISBN: 978-953-307-889- 2, InTech, DOI: 10.5772/19422. Available from: <http://www.intechopen.com/books/bronchitis/recurrent-respiratoryinfections-in-children-definition-diagnostic-approach-treatmentand-prevention>.
- Montella S, Corcione A, Santamaria F. Recurrent Pneumonia in Children: A Reasoned Diagnostic Approach and a Single Centre Experience. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 296
- Murat S  t  , Manolya Acar, Hacer Akt  rk, Selda Han  erli-T  r  n, Nuran Salman, Ayper Someret al. *Turk J Pediatr* 2016; 58: 609-615.
-   nal Z.,   llu-  oku  ra   F., I  ldak H., Kayta   A., Kutlu T., Erkan T., Do  usoy G Evaluation of the likelihood of reflux developing in patients with recurrent upper respiratory infections, recurrent sinusitis or recurrent otitis seen in ear-nose-throat outpatient clinics. *Turk J Pediatr* 2015 57:3 (258-265).
- Thompson M, Vodicka TA, Blair PS, Buckley DI, Heneghan C, Hay AD. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ* 2013;347:f7027.
- Vissing NH, Chawes BL, Rasmussen MA, Bisgaard H. Epidemiology and Risk Factors of Infection in Early Childhood. *Pediatrics.* 2018;141:e20170933

4) Indagini di I, II e III livello nelle IRR

L'anamnesi personale e familiare ed un attento esame obiettivo devono guidare la decisione del pediatra sull'opportunità di sottoporre il bambino con IRR a indagini di approfondimento e sul tipo di esami da eseguire. In generale, una storia di infezioni gravi, politopiche o da patogeni opportunisti, specie se esordite nei primi mesi di vita, devono far pensare ad una sindrome da immunodeficit primitivo (SIDP) e alla necessità di sottoporre il paziente ad un attento work-up immunologico, come riportato nell'algoritmo diagnostico. Altrettanta attenzione andrà posta ad una storia di ridotto accrescimento, diarrea cronica o altri sintomi e segni suggestivi per una patologia d'organo o sistemica (Slatter et al. 2008; Gray et al. 2012; Patria et al. 2013; Bonilla et al. 2015; Hernandez-Trujillo, 2015). In questa evenienza va considerata l'opportunità di integrare le indagini di laboratorio e strumentali con una valutazione specialistica immunologica o pneumologica pediatrica. Il percorso diagnostico è diverso a seconda che si tratti di infezioni recidivanti a carico delle alte vie respiratorie (IRAVR), ovvero di infezioni recidivanti a carico delle basse vie respiratorie (IRBVR) (Gray et al. 2012; Hernandez-Trujillo, 2015; De Benedictis et al. 2018a) (Tabella 1). Nell'ambito delle prime è importante anche operare una distinzione tra le infezioni a carico di cavità chiuse (orecchio medio, seni paranasali), maggiormente suggestive per una SIDP o una predisposizione d'organo (es. concha bullosa) e infezioni di tipo indifferenziato (rinofaringite, faringo-tracheite etc.) (Slatter et al. 2008; Gray et al. 2012; Hernandez-Trujillo et al. 2015). Nel caso delle IRBVR andrebbe anche accertato se si tratti di infezioni polmonari localizzate, a carico di un unico lobo, maggiormente suggestive per una patologia malformativa, o infezioni plurilobari (De Benedictis et al. 2018a) (v. Algoritmo diagnostico). Molti bambini con IRAVR indifferenziate, specie se presentano uno o

più fattori di rischio ambientale e una frequenza di infezioni di poco superiore alla norma per l'età, non richiedono alcun tipo di indagine e vanno, se possibile, allontanati dalla causa predisponente (Gray et al. 2012; De Benedictis et al. 2018a). In alcune popolazioni di pazienti con IRAVR di tipo indifferenziato sono stati descritti sottili deficit nelle risposte anticorpali IgG- e IgA-mediate a livello delle secrezioni (Cardinale et al. 2001; Yokoyama et al. 2002) o polimorfismi a carico dell'immunità innata o adattativa (Koch et al. 2001; Ilia et al. 2014). Il ruolo di questi difetti nella genesi dei sintomi è comunque tuttora ignoto e, inoltre, molti di questi test non sono ancora usciti da un ambito puramente sperimentale. Nei restanti casi la scelta delle indagini di approfondimento da eseguire, per quanto sopra riportato, andrà fatta operando una distinzione tra IRAVR e IRBVR e forme miste (v. Algoritmo diagnostico).

Emocromo con formula

L'esame emocromocitometrico rappresenta una indagine di I livello tanto nelle IRAVR quanto nelle IRBVR. Una condizione di linfopenia e/o di neutropenia andrà sempre considerata con molta attenzione e, se confermata, in generale richiede ulteriori indagini, in quanto suggestiva per un SIDP. Quadri di neutropenia o linfopenia transitori, della durata di pochi giorni o settimane, possono comunque riscontrarsi nel contesto di banali patologia virali (es. infezione da EBV, CMV, Parvovirus B19). Per converso, una condizione di neutropenia severa (con valori di neutrofili < 500/mm³) e, soprattutto di linfopenia severa, associati ad un quadro clinico di infezioni gravi o da patogeni opportunisti, rappresentano una vera emergenza e richiedono un inquadramento diagnostico e terapeutico il più rapido possibile (Gray et al. 2012; Bonilla et al. 2015).

Dosaggio delle immunoglobuline

Il semplice dosaggio delle immunoglobuline (Ig) rappresenta un test diagnostico di basso costo e di primo livello tanto nelle IRAVR quanto nelle IRBVR (*Patria et al. 2013; De Benedictis et al. 2018a*). Esso consente di escludere le SIDP più comuni quali il deficit di IgA (DIgA), la ipogammaglobulinemia transitoria e la immunodeficienza comune variabile. Il riscontro di bassi livelli di almeno un isotipo delle Ig, specialmente quando si tratti delle IgG, rende consigliabili ulteriori indagini, tra cui l'immunofenotipo linfocitario (volto a ricercare soprattutto la presenza di linfociti B maturi in circolo), la risposta anticorpale verso antigeni di recall (ADR) ed eventualmente il dosaggio delle sottoclassi IgG (ScIgG) (*Parker et al. 2017*).

Dosaggio delle sottoclassi IgG

Il dosaggio delle ScIgG trova indicazione soprattutto in pazienti con storia di OMA (Otitis Media Acuta) o sinusite ricorrente, nelle IRBVR o anche nei pazienti con DIgA o livelli *borderline* di IgG (*Parker et al. 2017*). Nel DIgA l'associazione con un deficit di ScIgG conferisce una maggiore severità al quadro clinico e predispone soprattutto alle IRBVR. Bassi livelli di IgG2, anche in presenza di normali livelli di IgG e IgA, sono spesso associati all'incapacità di elaborare risposte anticorpali valide nei confronti di Ag polisaccaridici. Pertanto, è importante che il dosaggio delle ScIgG venga integrato, quando possibile, dalla valutazione della risposta anticorpale verso gli ADR (*Gray et al. 2012; Bonilla et al. 2015*).

Valutazione risposte anticorpali verso Ag di Recall

Il dosaggio degli anticorpi specifici verso ADR proteici o polisaccaridici è indicato soprattutto in bambini con anamnesi di OMA o sinusite ricorrente non legati a cause d'organo o in pazienti che presentino un deficit di uno o più isotipi delle Ig (DIgA, deficit di ScIgG, ipogammaglobulinemia). Nella pratica clinica vengono dosati i livelli di anticorpi di classe IgG verso Ag

vaccinali (tossoidi tetanico, difterico, HBsAg etc.) o antigeni ematici gruppo-specifici (isoemoagglutinine anti-A e anti-B) (*Bonilla et al. 2015*). Livelli normali di anticorpi contro molteplici ADR sono indicativi della capacità di elaborare risposte anticorpali valide e, pertanto, in un bambino con ipogammaglobulinemia, tranquillizzano sulla probabile natura transitoria della stessa (etichettabile come tale solo a recupero avvenuto di normali livelli di Ig per l'età) (*Gray et al. 2012*). Per converso, bassi livelli basali di anticorpi nei confronti di Ag vaccinali indicano un'incapacità di presentare una efficiente risposta umorale verso agenti microbici. In quest'ultima evenienza è consigliabile rivalutare il titolo anticorpale dopo 4-6 settimane dalla somministrazione di una dose booster di vaccino prima di ritenere il dato indicativo di una SIDP.

Dosaggio vitamina D

Il rapporto tra bassi livelli di vitamina D (VitD) nel siero e suscettibilità alle infezioni respiratorie ha ricevuto crescente interesse nell'ultima decade. Tanto studi *cross-sectional*, quanto studi prospettici hanno riportato una relazione tra bassi livelli di VitD nel siero e infezioni respiratorie (*Ginde et al. 2009; Sabetta et al. 2010; Science et al. 2013*). È inoltre dimostrato che polimorfismi del recettore per la VitD comportano un rischio aumentato di IRBVR (*Roth et al. 2008*). Purtroppo, esistono solo pochi studi di intervento e con risultati discordanti sulla supplementazione con VitD nella prevenzione delle infezioni respiratorie. Questo è stato probabilmente legato alla diversità delle popolazioni studiate e agli schemi di terapia adoperati (*Marchisio et al. 2013*). Il dosaggio della VitD nel siero può comunque rappresentare un test di I livello in bambini con IRAVR *sine causa* e in generale in tutte le condizioni di rischio per un deficit di VitD (obesità, basso tenore socio-economico etc.)

Rx del torace

L'Rx torace costituisce un'indagine di primo livello in un paziente con una storia di IRBVR (*De Benedictis et al. 2018a*). Il basso costo e il rischio contenuto di radioesposizione ne giustificano l'utilizzo in un bambino con una storia di broncopolmoniti ricorrenti, specie se associata ad un quadro di tosse persistente, rumore respiratorio, dispnea da sforzo o altri indicatori di una patologia congenita (es. sequestro polmonare, malformazione adenomatoide cistica) o acquisita (es. sindrome da broncoinalazione, TBC polmonare) a carico delle vie aeree inferiori (*De Benedictis et al. 2018a*).

TAC e RMN del torace

La TAC del torace ad alta risoluzione (HRTC) rappresenta il *gold standard* nella valutazione dell'interstizio polmonare, anche ai fini della esclusione di una patologia da bronchiectasie (*Bush et al. 2015; Goyal et al. 2016*). Inoltre, quando si adoperi il contrasto, la TAC del torace costituisce l'esame più accurato nella diagnosi di anelli vascolari e di patologie malformative o infettive del parenchima polmonare. Essa rappresenta un esame di II o III livello nelle IRBVR in rapporto al sospetto clinico e all'esito delle indagini di I livello. L'angio-RMN rispetto alla TAC torace presenta il vantaggio dell'assenza di esposizione a radiazioni ionizzanti con lo svantaggio di maggiori tempi di esecuzione e della necessità, pertanto, di sedazione in bambini poco collaboranti (*Licari et al. 2015*). Essa può rappresentare una alternativa alla TAC con contrasto nel sospetto di *ring* o *sling vascolari* ma non sostituisce la TAC nello studio del parenchima polmonare.

Test del sudore

L'esecuzione del test del sudore è indicata in particolare in bambini con una storia di IRBVR, specie se con un quadro di tosse cronico-ricorrente a impronta produttiva e con espettorazione, e in tutti i casi in cui coesistano altri sintomi suggestivi per una fibrosi cistica (FC). Con

l'avvento dello screening neonatale la probabilità che una FC rimanga misconosciuta si è estremamente ridotto (*Patria et al. 2013*). Negli ultimi anni molta attenzione è stata dedicata alle forme "non classiche" di FC, più modernamente definite come "*CFTR-related disease*" (CFTR, *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) (*De Boeck et al. 2006; Simmonds et al. 2019*), termine con il quale si intendono le forme uni-organo di malattia (ad es. malattia bronchiectasica polmonare), caratterizzate da valori non diagnostici di Cl⁻ nel sudore (tra 30 e 60 mmol/l) associati alla presenza di 1 o 2 mutazioni (di cui una non causale) del CFTR e/o alterazioni nei test di funzionalità del CFTR (studio dei potenziali nasali etc.) (*De Boeck et al. 2006; Simmonds, 2019*). Va detto che il numero di queste forme è aumentato grandemente dopo l'avvento dello screening neonatale e che in alcuni casi la diagnosi di FC può rimanere non determinata.

Mantoux

Sebbene la Mantoux non rientri a rigore tra le indagini volte a indagare l'eziopatogenesi di una patologia da IRBVR, uno screening per una malattia tubercolare può essere giustificato in pazienti con alterazioni persistenti nell'Rx torace o in cui la sintomatologia clinico sia rappresentato da un quadro di tosse cronica, specie se accompagnata da scadimento delle condizioni generali e ridotto accrescimento (*Patria et al. 2013; De Benedictis et al. 2018a*).

Test di funzionalità respiratoria

I test di funzionalità respiratoria (spirometria standard con test di reversibilità, spirometria globale con misurazione del volume residuo, resistenze polmonari, "*lung clearance index*" etc.) hanno un ruolo ancillare nei pazienti con IRBVR, volto soprattutto a valutare la esistenza di un danno polmonare e/o la presenza di una iperreattività bronchiale aspecifica (IBA) in bambini con storia di IRBVR associate a *wheezing*. La semplice spirometria, inoltre, può servire a corroborare il sospetto

di una patologia anatomica a carico delle vie aeree di conduzione (es. tracheomalacia, ring vascolari) in bambini con IRBVR associate a sintomi quali tosse cronica e rumore respiratorio persistente (*De Benedictis et al. 2018a*).

Screening per la discinesia ciliare primaria

Lo screening per la discinesia ciliare primaria (DCP) trova indicazione principalmente in pazienti con IRBVR associate a tosse cronica produttiva, specie se associata alla presenza di bronchiectasie e/o elementi clinico-anamnestici suggestivi per una ciliopatia, quali distress respiratorio o polmonite neonatale, rinorrea purulenta sin dalle prime settimane di vita, sinusopatia cronica o otite media effusiva persistente (*Lucas et al. 2014; Fitzgerald et al. 2016; Shapiro et al. 2016*). Circa il 40-50% dei soggetti con DCP presenta un situs viscerum inversus e il 6% una condizione di eterotassia (*Barbato et al. 2009*). Pertanto, un attento work-up per DCP è consigliabile in tutti i pazienti con difetti dell'organogenesi con alterazioni della lateralità. Particolare attenzione andrebbe posta anche a tutti i pazienti con cardiopatia che presentino sintomi respiratori cronici (*Fitzgerald et al. 2016*). La diagnosi di DCP può essere comunque estremamente complessa e, ad oggi, non esiste un vero gold standard diagnostico in questa patologia, non avendo nessun test una sufficiente sensibilità e specificità diagnostica quando applicata alla popolazione generale (*Lucas et al. 2017; Shapiro et al. 2018*). In particolare, è noto che l'ultrastruttura ciliare può risultare normale in circa il 30% dei casi di DCP (*Shapiro et al. 2016; Lucas et al. 2017*). La valutazione della frequenza e del pattern del battito ciliare in videomicroscopia ad alta velocità presenta una accuratezza variabile in rapporto al tipo di mutazione, alla tecnologia adoperata e all'esperienza dell'osservatore (*Shapiro et al. 2016; Lucas et al. 2017*). Essa inoltre, analogamente all'ultrastruttura, in una discreta percentuale di casi può non distinguere con sufficiente accuratezza tra DCP e alterazioni ciliari di

natura secondaria (legate alla flogosi stessa). Pertanto, ripetuti campionamenti, a distanza di tempo possibilmente dalle fasi di esacerbazioni di sintomi nasali, si rendono spesso necessari per una diagnosi di certezza. La misurazione dell'ossido nitrico nasale (tipicamente ridotto nella DCP) presenta un numero contenuto di falsi negativi e di falsi positivi, specie quando applicata a popolazioni di pazienti con storia clinica suggestiva (*Shapiro et al. 2016*). Tuttavia, il test non è facilmente eseguibile in bambini di età < 5 anni ed è noto che alcune mutazioni possono comportare una normalità anche di questo test (*Shoemark et al. 2018*). Anche i test genetici presentano dei limiti, in considerazione della possibilità di falsi negativi legati a grosse delezioni o mutazioni di geni non ancora identificati. Un ulteriore problema della genetica è rappresentato dalla difficoltà di interpretare la presenza di varianti genetiche di significato poco noto o mutazioni in doppia eterozigosi a carico di due differenti geni (*Shapiro et al. 2016*).

Studio del RGE

Il rapporto tra reflusso gastro-esofageo (RGE) e infezioni delle alte e basse vie respiratorie è piuttosto discusso e, ancora oggi, è impossibile trarre conclusioni definitive potendosi trattare in molti casi di semplice associazione piuttosto che di rapporto causale (*Nation et al. 2014, O'Reilly et al. 2015; De Benedictis et al. 2018b*). Il rapporto appare più stretto per le IRBVR, in particolare per quanto concerne i pazienti affetti da malattie neuromuscolari (*Srivastava et al. 2009; Patria et al. 2013*). Fino al 75% dei pazienti con paralisi cerebrale infantile può risultare affetto da una malattia da RGE (*Trinick et al. 2012; Asgarshirazi et al. 2017; De Benedictis et al. 2018a*). Un RGE andrebbe sempre considerato in pazienti con storia di IRBVR e sintomi tipici di RGE, quali piroisi, rigurgito abituale o disfagia (*Patria et al. 2013*). Va detto che in età pediatrica molti RGE risultano non acidi o debolmente alcalini (*Patria et al. 2013*). Pertanto, il gold standard diagnostico nella

malattia da RGE con sintomi respiratori viene ritenuto la pH-impedenzometria multicanale (*Patria et al. 2013*). Per la stessa ragione in molti casi di malattia da RGE con sintomi respiratori la riposta dei sintomi alla terapia con inibitori della secrezione acida gastrica può essere ridotta o assente. Qualche informazione sulla presenza di una patologia da broncoaspirazione da RGE può venire anche dallo studio scintigrafico overnight e dalla ricerca della tripsina o dei macrofagi lipidizzati nel BAL (Lavaggio Bronchiolo-Alveolare) (*Patria et al. 2013; Kelly et al. 2013*).

Studio della deglutizione

Lo studio della deglutizione rappresenta una indagine di utilità in pazienti con IRBVR in cui si sospetti una patologia da broncoinalazione. Classicamente le sindromi da bronco-aspirazione seguono un diverso percorso diagnostico in rapporto al sospetto di una inalazione "dal basso" (per una malattia da RGE) o "dall'alto" (per incoordinamento deglutitorio, paresi corde vocali, etc.) (*Trinick et al. 2012*). In rapporto alla presenza o meno di sintomi suggestivi per una sindrome da aspirazione "dall'alto" (disfagia) e, soprattutto alla presenza o meno di una patologia predisponente (paralisi cerebrali infantili, patologie sindromiche, etc.), in un bambino con sintomi respiratori cronico-ricorrenti lo studio della deglutizione può rappresentare un esame di II o III livello. Una significativa percentuale di pazienti con severo deficit cognitivo- motorio presenta infatti una sindrome da aspirazione "silente" (*Trinick et al. 2012; Weir et al. 2007; Weir et al. 2009; Weir et al. 2011; Asgarshirazi et al. 2017*). Una sindrome da aspirazione è stata comunque descritta anche in popolazioni di lattanti neurologicamente non compromessi (*Sheikh et al. 2001*). Sintomi di sospetto sono rappresentati dalla tosse, dal rumore respiratorio e dalle crisi di soffocamento durante i pasti. La videofluoroscopia (o deglutitogramma) viene tradizionalmente ritenuto il gold standard diagnostico.

Fibrobroncoscopia

La fibrobroncoscopia (FBS) corredata di uno studio citologico e microbiologico del BAL trova indicazione principalmente nel sospetto di patologia da broncoinalazione (corpo estraneo, RGE), patologie malformative tracheobronchiali (es. cleft laringo-trachale, fistola tracheo-esofagea, broncomalacia), IRBVR con tosse produttiva persistente (es. bronchite batterica protratta-BBP, bronchiectasie) e/o alterazioni persistenti dell'imaging polmonare in varia combinazione tra di loro. La ricerca dei macrofagi infarciti di lipidi sul BAL ha fornito risultati contrastanti nella diagnosi di broncoaspirazione da RGE (*Bauer et al. 1999; Kelly et al. 2013*). Maggiore sensibilità sembra avere il dosaggio nel BAL della tripsina (*Kelly et al. 2013*). La ricerca degli eosinofili sul BAL o biopsia bronchiale può invece essere di utilità nel sospetto di una polmonite eosinofila (*Suzuki et al. 2019*). Lo studio microbiologico del BAL, corredata eventualmente della ricerca dei micobatteri, trova indicazione principalmente in pazienti con polmonite a lenta risoluzione, bronchiectasie, sospetto di TBC polmonare o infezioni da patogeni difficili nel contesto di una SIDP (*Bonilla et al. 2015*).

Valutazione cardiologica

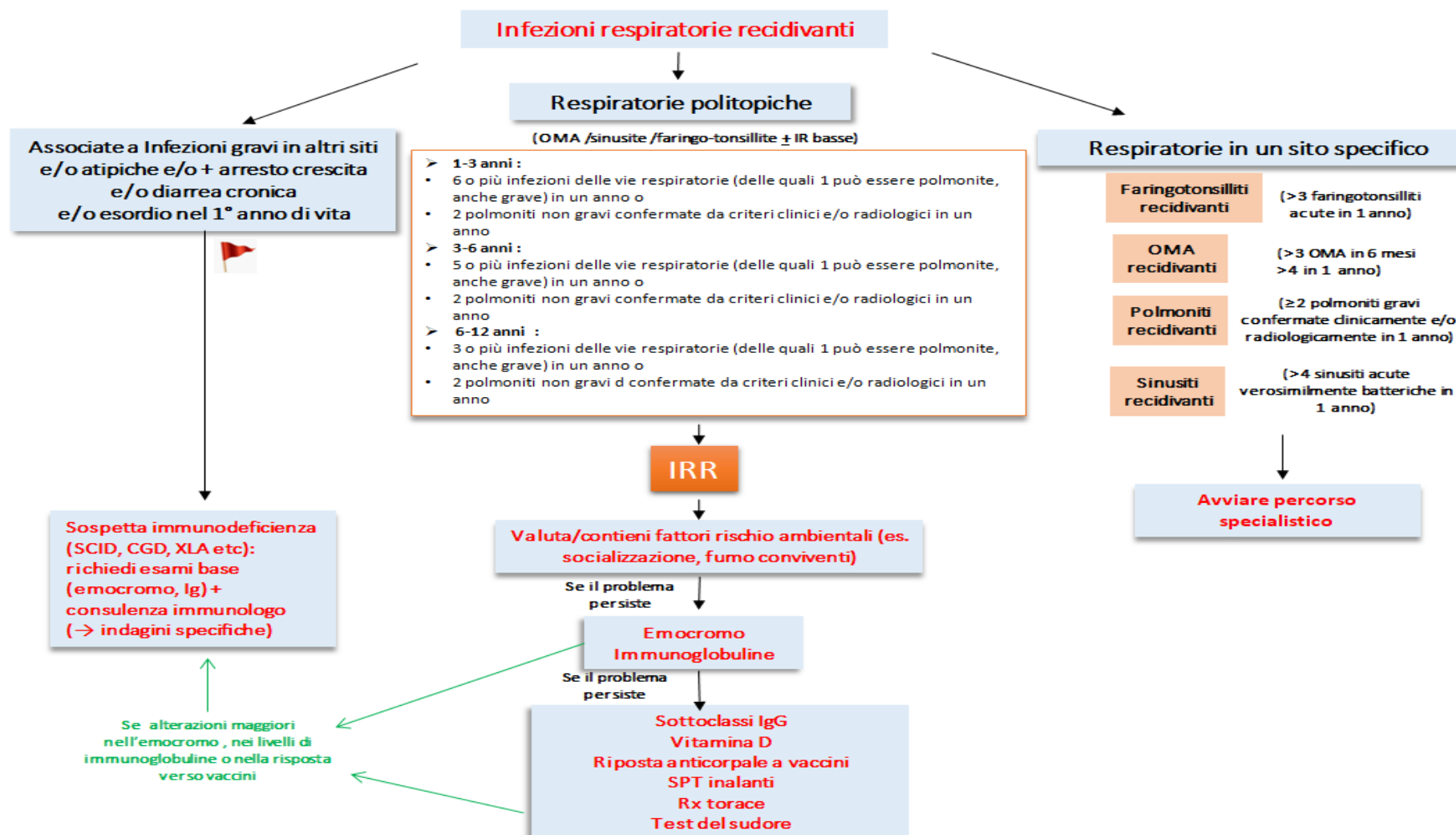
Una valutazione cardiologica comprensiva di ecocardiogramma può essere utile in pazienti con IRBVR senza altra causa apparente, specialmente in presenza di elementi obiettivi suggestivi per un difetto cardiaco congenito. Cardiopatie congenite acianogene con iperafflusso polmonare possono costituire una causa di polmonite ricorrente (*Owayad et al. 2000*). Analoghi effetti possono produrre le condizioni di ritorno venoso anomalo in vena cava inferiore ("sindrome della scimitarra") (*Chemin et al. 2013*).

Tabella 1. Esami di I, II e III livello nelle IRR

Infezioni recidivanti alte vie	Infezioni recidivanti basse vie
<p><u>I livello</u> Emocromo con formula Dosaggio immunoglobuline</p>	
<p>Se il problema persiste ↓ <u>II livello</u> Sottoclassi IgG Risposta anticorpale verso Ag di recall Dosaggio vitamina D Prick test inalanti Rx torace (se infezioni anche delle basse vie) Test del sudore (se infezioni anche delle basse vie)*</p>	
<p>Se il problema persiste ↓ <u>III livello (in rapporto al quadro clinico)</u> Valutazione ORL con RFS Tampone faringeo per SBEGA</p>	<p>Se il problema persiste ↓ <u>III livello (in rapporto al quadro clinico)</u> Mantoux Studio avanzato per fibrosi cistica (genetica, etc.) Studio per discinesia ciliare Studio della deglutizione Studio per RGE TAC/RMN Valutazione cardiologica con ecocardiogramma Fibro-broncoscopia con studio del BAL Test di funzionalità respiratoria</p>

*Se non effettuato screening neonatale per FC

5) Algoritmo diagnostico delle IRR



Bibliografia

- Asgarshirazi M, Farokhzadeh-Soltani M, Keihanidost Z, Shariat M. Evaluation of Feeding Disorders Including Gastro-Esophageal Reflux and Oropharyngeal Dysfunction in Children With Cerebral Palsy. *J Family Reprod Health*. 2017;11:197-201.
- Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, Snijders D, Azevedo I, Bakhtai G, Bartoloni L, Eber E, Escibano A, Haarman E, Hesselmar B, Hogg C, Jorissen M, Lucas J, Nielsen KG, O'Callaghan C, Omran H, Pohunek P, Strippoli MPF, Bush A. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J* 2009 Dec;34(6):1264-76.
- Bauer ML, Lyrene RK. Chronic aspiration in children: evaluation of the lipid-laden macrophage index. *Pediatr Pulmonol*. 1999;28:94-100.
- Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, Keller M, Kobrynski LJ, Hirsh D, Komarow HD, Bruce Mazer B, Nelson RP, Orange JS, Routes JM, Shearer WT, Sorensen RU, Verbsky JW, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Lang D, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph CR, Schuller D, Spector SL, Tilles S, Wallace D. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1186-205.
- Bush A, Cunningham S, de Blic J, Barbato A, Clement A, Epauld R, Hengst M, Kiper N, Nicholson AG, Wetzke M, Snijders D, Schwerk N, Griese M, chILD-EU Collaboration. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax*. 2015;70:1078-84.
- Cardinale F, Gentile V, Brunetti L, Hanson LA, Armenio L. Titres of specific antibodies to poliovirus type 3 and tetanus toxoid in saliva and serum of children with recurrent upper respiratory tract infections. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001;12:42-8.
- Chemin A, Bonnet D, Le Bourgeois M, Levy M, Delacourt C. Respiratory outcome in scimitar syndrome. *J Pediatr*. 2013;162:275-9.e1.
- de Benedictis FM, Bush A. Recurrent lower respiratory tract infections in children. *BMJ*. 2018 12;362:k2698
- de Benedictis FM, Bush A. Respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux in children. *Arch Dis Child*. 2018b;103:292-296
- De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, Sinaasappel M. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2006 ;61:627-35.
- de Martino M, Ballotti S. The child with recurrent respiratory infections: normal or not? *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18 Suppl 18:13-8
- Fitzgerald DA, Shapiro AJ. When to suspect primary ciliary dyskinesia in children. *Paediatr Respir Rev*. 2016 Mar;18:3-7.
- Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2009;169:384-90.
- Goyal V, Grimwood K, Marchant J, Masters IB, Chang AB. Pediatric bronchiectasis: no longer an orphan disease. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51:450-69.
- Gray PE, Namasivayam M, Ziegler JB. Recurrent infection in children: when and how to investigate for primary immunodeficiency? *J Paediatr Child Health*. 2012;48:202-9.
- Hernandez-Trujillo VP. Approach to Children with Recurrent Infections. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35:625-36.
- Ilia S, Goulielmos GN, Samonis G, Galanakis E. Polymorphisms in IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ and TGF- β 1 genes and susceptibility to acute otitis media in early infancy. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:518-21.
- Kelly EA, Parakininkas DE, Werlin SL, Southern JF, Johnston N, Kerschner JE. Prevalence of pediatric aspiration-associated extraesophageal reflux disease. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;139:996-1001.
- Koch A, Melbye M, Sørensen P, Homøe P, Madsen HO, Mølbak K, Hansen CH, Andersen LH, Hahn GW, Garred P. Acute respiratory tract infections and mannose-binding lectin insufficiency during early childhood. *JAMA*. 2001;285:1316-21.
- Licari A, Manca E, Rispoli GA, Mannarino S, Pelizzo G, Marseglia GL. Congenital vascular rings: a clinical challenge for the pediatrician. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50:511-24.
- Lucas JS, Barbato A, Collins SA, Goutaki M, Behan L, Caudri D, Dell S, Ebe E, Escudier E, Hirst RA, Hogg C, Jorissen M, Latzin P, Legendre M, Leigh MW, Midulla F, Nielsen KG, Omran H, Papon JF, Pohunek P, Redfern B, Rigau D, Rindlisbacher B, Santamaria F, Shoemark A, Snijders D, Tonia T, Titieni A, Walker WT, Werner C, Bush A, Kuehni CE. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2017;49:1601090.
- Lucas JS, Burgess A, Mitchison HM, Moya E, Williamson M, Hogg C; National PCD Service, UK. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Arch Dis Child*. 2014;99:850-6.
- Marchisio P, Consonni D, Baggi E, Zampiero A, Bianchini S, Terranova L, Tirelli S, Esposito S, Principi N. Vitamin D supplementation reduces the risk of acute otitis media in otitis-prone children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:1055-60.
- Nation J, Kaufman M, Allen M, Sheyn A, Cotichia J. Incidence of gastroesophageal reflux disease and positive maxillary antral cultures in children with symptoms of chronic rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78:218-22.
- O'Reilly RC, Soundar S, Tonb D, Bolling L, Yoo E, Nadal T, Grindle C, Field E, He Z. The role of gastric pepsin in the inflammatory cascade of pediatric otitis media. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141:350-7.
- Owayad AF, Campbell DM, Wang EE. Underlying causes of recurrent pneumonia in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:190-4.
- Parker AR, Skold M, Ramsden DB, Oejo-Vinyals JG, López-Hoyos M, Harding S. The Clinical Utility of Measuring IgG Subclass Immunoglobulins During Immunological Investigation for Suspected Primary Antibody Deficiencies. *Lab Med*. 2017;48:314-325.
- Patria MF, Esposito S. Recurrent lower respiratory tract infections in children: a practical approach to diagnosis. *Paediatr Respir Rev*. 2013;14:53-60.

- Roth DE, Jones AB, Prosser C, Robinson JL, Vohra S. Vitamin D receptor polymorphisms and the risk of acute lower respiratory tract infection in early childhood. *J Infect Dis* 2008;197:676-80.
- Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One*. 2010;5:e11088.
- Science M, Maguire JL, Russell ML, Smieja M, Walter SD, Loeb M. Low Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Science et al. Risk of Upper Respiratory Tract Infection in Children and Adolescents. *Clin Infect Dis* 2013;57:392-397
- Shapiro AJ, Davis SD, Polineni D, Manion M, Rosenfeld M, Dell SD, Rosenfeld M, Olivier KN, Milla C, E. Pittman JE, Daniels MLA, Herbert Jones MH, Janahi IA, Ware SM, Daniel SJ, Cooper ML, Noguee LM, Anton B, Eastvold T, Ehrne L, Guadagno E, Knowles MR, Leigh MW, Lavergne V. American Thoracic Society Assembly on Pediatrics. Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:e24-e39
- Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sagel SD, Dell SD, Rosenfeld M, Olivier KN, Milla C, Daniel SJ, Kimple AJ, Manion M, Knowles MR, Leigh MW Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51:115-32.
- Sheikh S, Allen E, Shell R, Hruschak J, Iram D, Castile R, McCoy K. Chronic aspiration without gastroesophageal reflux as a cause of chronic respiratory symptoms in neurologically normal infants. *Chest*. 2001;120:1190-5.
- Shoemark A, Moya E, Hirst RA, Patel MP, Robson EA, Hayward J, Scully J, Fassad MR, Lamb W, Schmidts M, Dixon M, Patel-King RS, Rogers AV, Rutman A, Jackson CL, Goggin P, Rubbo B, Olsson S, Carr S, Walker W, Adler B, Loebinger MR, Wilson R, Bush A, Williams H, Boustred C, Jenkins L, Sheridan E, Chung EMK, Watson CM, Cullup T, Lucas JS, Kenia P, O'Callaghan C, King SM, Hogg C, Mitchison HM. High prevalence of CCDC103 p.His154Pro mutation causing primary ciliary dyskinesia disrupts protein oligomerisation and is associated with normal diagnostic investigations. *Thorax*. 2018;73:157-166.
- Simmonds NJ. Is it cystic fibrosis? The challenges of diagnosing cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2019; S1526-0542(19)30018-1.
- Slatter MA, Gennery AR. Clinical immunology review series: an approach to the patient with recurrent infections in childhood. *Clin Exp Immunol*. 2008;152:389-96.
- Srivastava R, Downey EC, O'Gorman M, Feola P, Samore M, Holubkov R, Mundorff M, James BC, Rosenbaum P, Young PC, Dean JM. Impact of fundoplication versus gastrojejun feeding tubes on mortality and in preventing aspiration pneumonia in young children with neurologic impairment who have gastroesophageal reflux disease. *Pediatrics*. 2009 ;123:338-45.
- Suzuki Y, Suda T. Eosinophilic pneumonia: A review of the previous literature, causes, diagnosis, and management. *Allergol Int*. 2019;68:413-419.
- Trinick R, Johnston N, Dalzell AM, McNamara PS. Reflux aspiration in children with neurodisability--a significant problem, but can we measure it? *J Pediatr Surg*. 2012;47:291-8
- Weir K, McMahon S, Barry L, Ware R, Masters IB, Chang AB. Oropharyngeal aspiration and pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42:1024-31.
- Weir KA, McMahon S, Taylor S, Chang AB. Oropharyngeal aspiration and silent aspiration in children. *Chest*. 2011;140:589-597 .
- Weir K, McMahon S, Barry L, Masters IB, Chang AB. Clinical signs and symptoms of oropharyngeal aspiration and dysphagia in children. *Eur Respir J*. 2009;33:604-11.
- Yokoyama Y, Harabuchi Y. Decreased serum and pharyngeal antibody levels specific to streptococcal lipoteichoic acid in children with recurrent tonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2002;63:199-207.

PARTE GRADE

1) Molecole Sintetiche nella prevenzione delle IRR

Introduzione

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 (Zuccotti et al. 2013). Le molecole di sintesi utilizzabili nella prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) sono rappresentate essenzialmente da: isoprinosina, levamisolo, pidotimod (Masihi, 2000).

L'isoprinosina (o metisoprinolo) è un complesso formato da dimetilamino-2-propanolo e inosina in rapporto 3:1, dotato, a concentrazioni elevate, di attività antivirale diretta e indiretta sia su virus a DNA che a RNA. In particolare, dati ottenuti *in vitro*, suggeriscono che l'isoprinosina sia in grado di incrementare la produzione di IL-1, IL-2 e IFN- γ , up-regolare l'espressione del recettore per l'IL-2 e stimolare la risposta proliferativa T-linfocitaria indotta dai mitogeni e l'attività delle cellule *natural killer* (NK) (Hadden et al. 1976; Hersey et al. 1984; Ohnishi et al. 1983; Masihi, 2000). La molecola è stata impiegata in passato in bambini affetti da IRR con modesti risultati (Litzman et al. 1999). Tuttavia, da allora non sono disponibili nuovi studi in

letteratura riguardo all'impiego di tale molecola nella prevenzione delle IRR.

Il levamisolo (s-2,3,5,6-tetraidro-6 fenil-imidazol- (2,1-b) tiazolo) è un derivato imidazo-tiazolico, che esercita effetti sia sull'immunità innata, mediante la stimolazione dell'attività fagocitaria dei macrofagi e l'aumentata attività delle cellule NK, che su quella adattativa. Infatti, attraverso molteplici azioni, fra le quali l'induzione della produzione di IL-12 e IL-10, favorisce lo *shift* della risposta linfocitaria verso il pattern di risposta di tipo Th1 (Labro, 2012; Chen et al. 2008).

Il levamisolo, a lungo impiegato in terapia come antelmintico (per uso umano e veterinario), in terapia adiuvante del carcinoma colon-rettale, nella sindrome nefrosica idiopatica e in alcune patologie dermatologiche, è stato ritirato dal commercio a causa di un'elevata incidenza di effetti collaterali (Hadden et al. 1993; Williams, 1997; Fata et al. 2002; Hodson, 2003). Questa molecola risulta comunque interessante come modello di riferimento per la presenza nella sua struttura di un gruppo imidazolico e uno tiazolico, che si ritrovano in altri BRM sintetici più recenti come imiquimod, resiquimod e pidotimod. Il primo è un analogo della guanosina, con potente attività antivirale indiretta, in grado di legare il TLR-7 e stimolare la produzione di citochine, quali INF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 e TNF- α (Bilu et al. 2003; Huen et al. 2014). Il secondo, chimicamente correlato al primo, è un agonista sia del TLR7 che del TLR-8, è un attivatore dell'*Opioid Growth Factor Receptor* (OGFr) con attività antivirale e antitumorale (Meyer et al. 2013). A differenza delle prime due molecole che presentano strutture di tipo imidazolico, il pidotimod (acido (4R)-3-[(2S)-5-oxopirrolidin-2-carbonil]-1,3-tiazolidin-4-carbossilico), sintetizzato in Italia nel 1990, ha una

struttura dipeptidica. Tale molecola presenta un gruppo tiazolidinico e un'oxopirrolidina che le conferiscono le caratteristiche chimiche alla base dei suoi effetti biologici e immunomodulanti, utili nella prevenzione delle IRR del bambino e dell'adulto. Il pidotimod è attivo sia sull'immunità innata, attraverso la maturazione delle cellule dendritiche e, a cascata, attivazione di neutrofili, macrofagi e cellule NK, che sulla quella adattativa, mediante il potenziamento dell'attività Th1, con aumentata produzione di IFN- γ , IgG e IgA salivari e tramite la modulazione dell'attività Th2, con riduzione della produzione di IL-4 e IgE (Ferrario et al. 2015). La sua efficacia sull'attività dei macrofagi e dei linfociti B, nonché quella sulle cellule dendritiche, è risultata correlata alla concentrazione plasmatica del farmaco (Riboldi et al. 2009).

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, non sono state osservate differenze cinetiche correlabili all'età del paziente (Mailland et al. 1994; D'Angelo et al. 1994).

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/IgG3 superiore rispetto al gruppo di controllo (Zuccotti et al. 2013).

Un recente studio condotto su bambini ricoverati per polmonite acquisita in comunità, ha dimostrato che il pidotimod 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 e TNF- α con effetto prolungato nel tempo (Esposito et al. 2015).

Baraldi e collaboratori, 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 1502 esaminate (Bozzetto et al. 2017). La somministrazione per tre 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 (Bozzetto et al. 2017). Successivamente, gli stessi autori hanno condotto uno 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 (Santamaria et al. 2019).

A partire dagli anni '90, questo peptide sintetico è stato largamente utilizzato soprattutto in età pediatrica, nei soggetti con infezioni ricorrenti delle alte e basse vie respiratorie, permettendo di raccogliere dati relativi alla sicurezza della molecola in un numero elevato di soggetti. Nel 1994, anno di commercializzazione della molecola, sono stati pubblicati 6 studi italiani multicentrici, randomizzati in doppio cieco verso placebo, su un totale di 1597 bambini con IRR (788 trattati con pidotimod e 809 con placebo), di cui 946 affetti da IRR delle basse vie (466 nel braccio pidotimod e 480 nel gruppo placebo) e 651 da IRR delle alte vie (322 trattati con pidotimod e 329 trattati con placebo). Nei pazienti trattati con pidotimod i risultati hanno evidenziato una minore incidenza di episodi infettivi e una diminuzione della durata della sintomatologia correlata all'infezione, cui ha conseguito un minor utilizzo degli antibiotici, unitamente ad un'elevata tollerabilità (Careddu, 1994; Careddu et al. 1994; Caramia et al. 1994; Burgio et al. 1994; Motta et al. 1994; Passali et al. 1994).

Sono abbondanti in letteratura i dati relativi al profilo di sicurezza del farmaco in bambini di età compresa fra 18 e 36 mesi (Mahashur et al. 2019).

Raccolta dati

È stata condotta una ricerca della letteratura al fine verificare l'efficacia delle molecole sintetiche nella prevenzione delle IRR in età pediatrica. È stata applicata la metodologia di ricerca riportata nella sezione metodi.

Risultati

Sono stati inizialmente identificati 1096 lavori, 674 esclusi perché duplicati. Dei 422 studi identificati tramite ricerca nelle banche dati, dopo esclusione dei duplicati, 364 titoli sono stati esclusi. Ai 58 abstract sottoposti a screening sono stati aggiunti 3 articoli estratti dalla bibliografia degli studi inclusi. Dei 61 articoli ne sono stati esclusi 30 perché non rilevanti o non in lingua inglese. Dopo aggiornamento della revisione della letteratura sono stati inclusi altri 2 lavori. Dei 33 articoli *full-text* valutati per l'eleggibilità, sono stati esclusi 17 studi (15 non rilevanti, 1 condotto su bambini sani e 1 duplicato) (Allegato 1).

Al termine della selezione sono stati inclusi i seguenti 16 studi: 1 revisione sistematica e 1 metanalisi, valutate con lo strumento *AMSTAR 2* (Allegato 5), 5 revisioni narrative, 2 studi di farmacodinamica, 1 studio di farmacocinetica, 1 studio caso-controllo e 5 trial clinici randomizzati (RCT); questi ultimi sono stati valutati con il metodo *GRADE* (Allegato 3).

Gli studi selezionati secondo la metodologia riportata riguardano solo la molecola pidotimod.

Risultati per Pidotimod

Per analizzare l'efficacia del farmaco sono stati selezionati 7 studi, di cui 5 RCT, di bassa qualità valutati con metodo *GRADE* (Licari et al. 2014; Namazova-Baranov et al. 2014; Walavalkar et al. 2014; Das et al. 2017; Santamaria et al. 2019), 1 revisione sistematica e 1 meta-analisi valutate con *AMSTAR 2* (Esposito et al. 2018; Niu et al. 2019), rispettivamente di qualità bassa e moderata.

Quesito 1 – Pidotimod è efficace nel ridurre il numero di episodi infettivi in pazienti con storia di IRR?

Licari e collaboratori hanno condotto un RCT non in cieco, arruolando 100 bambini di età compresa fra 3 e 10 anni e anamnesi positiva per IRR. Di questi 45 sono stati trattati con Pidotimod secondo lo schema posologico 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 di infezioni respiratorie acute sia dopo 60 giorni di terapia sia nei 2 mesi successivi di follow-up al termine del trattamento (Licari et al. 2014). Das e collaboratori 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 di 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 riportato un numero di nuovi eventi infettivi respiratori acuti di $0,09 \pm 0,29$ nei pazienti trattati con pidotimod vs $2,90 \pm 0,64$ nel gruppo trattato con placebo ($p=0,001$) (Das et al. 2017).

Una differenza sostanziale tra i due studi consiste nel fatto che lo studio di Licari e collaboratori esclude bambini con episodi acuti in atto ed il pidotimod viene somministrato alla dose di 400 mg al giorno per 60 giorni al gruppo di intervento, mentre Das e collaboratori includono anche bambini con infezioni respiratorie in atto ed iniziano il trattamento del gruppo di 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.

Entrambi gli studi hanno un rischio di distorsione serio, in particolare lo studio di Das, poiché si tratta di un RCT non in cieco. Tuttavia il rischio di mancanza di

generalizzabilità e di riproducibilità dei risultati è poco importante. Sono infine gravati da un rischio di imprecisione serio vista la scarsa numerosità del campione (<300); risultano quindi essere entrambi studi di bassa qualità.

Nello studio randomizzato controllato in cieco di Santamaria e collaboratori, sono stati arruolati 55 bambini con storia di IRR suddivisi in 4 gruppi. Il primo gruppo è stato trattato con pidotimod 400 mg al giorno e *Bifidobacteria* (*B longum* BB536, 3×10^9 CFU; *B infantis* M-63, 1×10^9 CFU; *B breve* M-16 V, 1×10^9 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 pidotimod 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%, $p=0.004$). Nel gruppo trattato con Pidotimod (isolato o associato con *Bifidobacteria*) l'analisi metabolomica dimostrava un cambiamento del profilo metabolomico compatibile con effetti immunoregolatori. Tali cambiamenti non si evidenziavano nel gruppo trattato con soli *Bifidobacteria* (Santamaria et al. 2019). Nella metanalisi di moderata qualità (applicando lo strumento AMSTAR 2) di Niu e collaboratori, sono stati inclusi 29 RCT pubblicati fino a febbraio 2018, con un totale di 4344 bambini con età inferiore ai 14 anni e con diagnosi 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 95% 1,45-1,74; $I^2=51\%$, $p<0,00001$] (Niu et al. 2019).

Quesito 2 – Pidotimod è efficace nella riduzione dell'utilizzo della terapia antibiotica per le infezioni delle vie respiratorie in bambini con IRR?

Licari e collaboratori hanno evidenziato un utilizzo minore di farmaci, statisticamente significativo, nel gruppo di intervento alla fine della terapia e dopo i 2 mesi di follow-up (Licari et al. 2014)

Nella revisione sistematica di Esposito e collaboratori 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 (Esposito et al 2018).

Nella metanalisi di Niu e collaboratori, 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; $I^2=40\%$, $p<0,00001$) (Niu et al. 2019).

Quesito 3 – Pidotimod è efficace nella riduzione di visite mediche in bambini con IRR?

Licari e collaboratori hanno 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 ($p<0,01$) (Licari et al. 2014). Tale dato è supportato anche dalla revisione di Esposito e collaboratori (Esposito et al. 2018).

Quesito 4 – Pidotimod è efficace nella riduzione dei giorni di day-care/scuola persi in bambini con IRR?

Anche per questo quesito lo studio di Licari e collaboratori, riporta 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 due mesi di follow-up con un tasso di frequenza scolastica del 94% nel gruppo di intervento rispetto al 71% del gruppo di controllo ($p<0,05$) (Licari et al. 2014).

Quesito 5 – Pidotimod è efficace nella riduzione della durata di febbre e tosse in bambini con IRR?

Riguardo la durata della tosse in bambini con IRR, il lavoro di Niu e collaboratori, 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, $I^2=99\%$, $p=0,0009$]. 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, $I^2=99\%$, $p < 0,00001$) (Niu et al. 2019).

Quesito 6– Pidotimod è efficace nell'aumentare i giorni liberi da malattia in bambini con IRR?

Nello studio randomizzato controllato di Santamaria e collaboratori, 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* (Santamaria et al. 2019).

Namazova-Baranov e collaboratori 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 (Namazova-Baranov et al. 2014). Sebbene lo studio abbia riportato una riduzione significativa del numero di IRR nel gruppo trattato con pidotimod rispetto al gruppo di controllo, questo studio è gravato da un rischio di distorsione molto serio poiché si tratta di un RCT non in cieco. Inoltre, lo studio presenta mancanza di generalizzabilità perché propone confronti inappropriati, in particolare non viene specificata la posologia di amoxicillina-acido clavulanico utilizzata per trattare bambini senza infezione respiratoria in atto. Data anche l'esigua numerosità del campione oggetto di studio (<300), lo stesso risulta di qualità molto bassa.

Lo studio condotto da Walavalkar e collaboratori 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 quindici 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 (Walavalkar et al. 2014). Questo studio risulta di bassa qualità in quanto presenta

un'evidente mancanza di generalizzabilità poiché l'uso dell'antibiotico, somministrato a tutti i pazienti, non è in realtà indicato nella maggior parte delle IRR, data l'eziologia prevalentemente virale; infine vista la scarsa numerosità del campione (<300), è gravato da un rischio di imprecisione serio.

Conclusioni

Gli studi analizzati riguardano solamente una molecola sintetica, il pidotimod. 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.

Attualmente la scheda tecnica del prodotto commercializzato in Italia indica l'impiego di tale molecola a partire dai 3 anni 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 due mesi in autunno;
- 400 mg x 1-2/die per 10 giorni al mese da ottobre ad aprile

RACCOMANDAZIONI

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**).

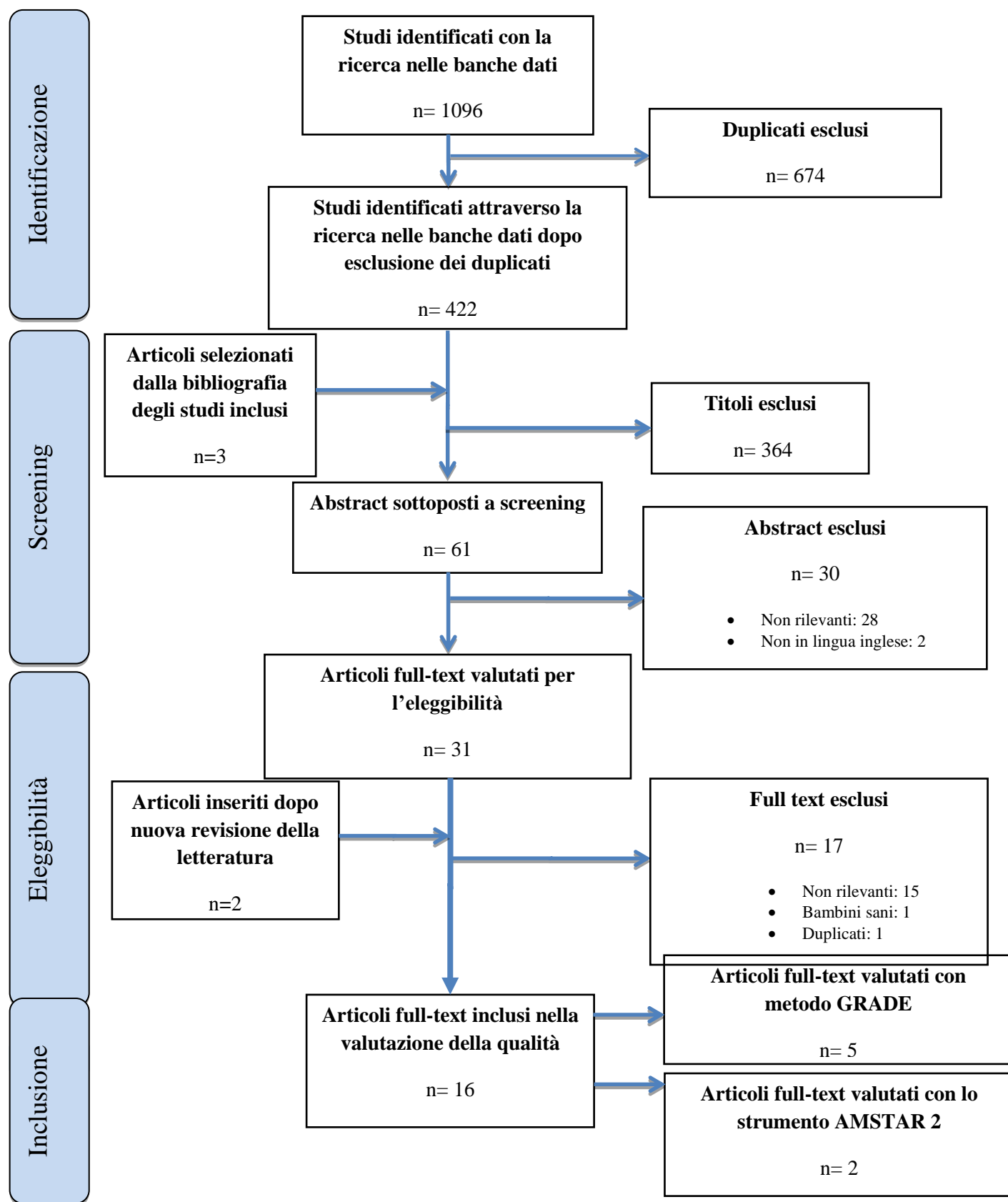
Bibliografia

- Benetti GP, Fugazza L, Stramba Badiale M, Montalto F, Bombelli G, La Vecchia G, Illeni MT, Uslenghi C. Ex vivo evaluation of pidotimod activity on cell-mediated immunity. *Arzneimittelforschung* 1994;44:1476-9.
- Bilu D, Sauder DN. Imiquimod: modes of action. *Br J Dermatol* 2003; 149 Suppl 66:5-8.
- Bozzetto S, Pirillo P, Carraro S, Berardi M, Cesca L, Stocchero M, Giordano G, Zanconato S, Baraldi E. Metabolomic profile of children with recurrent respiratory infections. *Pharmacol Res*. 2017;115:162-167.
- Burgio GR, Marseglia GL, Severi F, De Benedetti F, Masarone M, Ottolenghi A, Pagliano L, Serra U, Nespoli L. Immunoactivation by pidotimod in children with recurrent respiratory infections. *Arzneimittelforschung*. 1994;44:1525-9.
- Capsoni F, Minonzio F, Ongari AM, Girardello R, Zanussi C. Evaluation of the kinetics of the immunomodulating activity of Pidotimod on human neutrophils. *Pharmacol Res* 1992;26:172-3.
- Caramia G, Clemente E, Solli R, Mei V, Cera R, Carnelli V, Venturoli V, Corsini A. Efficacy and Safety of Pidotimod in the Treatment of Recurrent Respiratory Infections in Children. *Arzneimittelforschung*. 1994;44:1480-4.
- Careddu P. Role of immunoactivation with pidotimod in recurrent respiratory infections in childhood. *Arzneimittelforschung* 1994;44:1506-11.
- Careddu P, Mei V, Venturoli V, Corsini A. Pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in paediatric patients. *Arzneimittelforschung*. 1994;44:1485-9.
- Chen LY, Lin YL, Chiang BL. Levamisole enhances immune response by affecting the activation and maturation of human monocyte-derived dendritic cells. *Clin Exp Immunol*. 2008;51:174-81.
- Cogo P. Effect of pidotimod treatment on the secretory IgA production in patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease. *Giorn It Allergol Immunol Clin* 1993;3:253-9.
- 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.
- Das D, Narayanan V, Rathod R, Barkate HV, Sobti V. Efficacy of Pidotimod in reducing recurrent respiratory tract infections in Indian Children. *NIJP* 2017;6:101-110.
- Esposito S, Garziano M, Rainone V, Trabattini D, Biasin M, Senatore L, Marchisio P, Rossi M, Principi N, Clerici M. Immunomodulatory activity of pidotimod administered with standard antibiotic therapy in children hospitalized for community-acquired pneumonia. *J Transl Med* 2015;13:288.
- Esposito S, Soto-Martinez ME, Feleszko W, Jones MH, Shen KL and Schaad UB. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic revisione of mechanistic and clinical evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018;18:198-209.
- Fata F, Mirza A, Craig G, Nair S, Law A, Gallagher J, Ellison N, Bernath A. Efficacy and toxicity of adjuvant chemotherapy in elderly patients with colon carcinoma: a 10-year experience of the Geisinger Medical Center. *Cancer* 2002;94:1931-8.
- Ferrario BE, Garuti S, Braido F, Canonica GW. Pidotimod: the state of art. *Clin Mol Allergy* 2015;13:8.
- Hadden JW. Immunostimulants. *Immunol Today* 1993;14:275-80.
- Hadden JW, Hadden EM, Coley RG. Isoprinosine augmentation of phytohemagglutinin-induced lymphocyte proliferation. *Infect Immun* 1976;13:382-7.
- Hersey P, Bindon C, Bradley M, Hasic E. Effect of isoprinosine on interleukin 1 and 2 production and on suppressor cell activity in pokeweed mitogen stimulated cultures of B and T cells. *Int J Immunopharmacol* 1984;6:321-8.
- Hodson E. The management of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Paediatr Drugs* 2003;5:335-49.
- Huen AO, Rook AH. Toll receptor agonist therapy of skin cancer and cutaneous T-cell lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2014;26:237-44.
- Labro MT. Immunomodulatory effects of antimicrobial agents. Part II: antiparasitic and antifungal agents. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012;10:341-57.
- Licari A, De Amici M, Nigrisoli S, Marseglia A, Caimmi S, Artusio L, Marseglia GL. Pidotimod may prevent recurrent respiratory infections in children. *Minerva Pediatr* 2014;66:363-7.
- Litman J, Lokaj J, Krejci M, Pesák S, Morgan G. Isoprinosine does not protect against frequent respiratory tract infections in childhood. *Eur J Pediatr*. 1999;158:32-7.
- Mahashur A, Thomas PK, Mehta P, Nivangune K, Muchhala S, Jain R. Pidotimod: In-depth revisione of current evidence. *Lung India*. 2019;36:422-433.
- Mailland F, Coppi G, Silingardi S. Pharmacokinetics and oral bioavailability of pidotimod in humans. *Arzneimittelforschung*. 1994;44:1465-9.
- Masihi KN. Immunomodulators in infectious diseases: panoply of possibilites. *Int J Immunopharmacol*. 2000;22:1083-91.
- Meyer T, Surber C, French LE, Stockfleth E. Resiquimod, a topical drug for viral skin lesions and skin cancer. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013;22:149-59.
- Motta G, De Campora E, De Vita C, Esposito S, Galletti C, Incutti V, Mallardi V, Motta S, Pucci V, Salonna F, et al. Immunoactivity of pidotimod against episodes of recurrent tonsillitis in childhood. *Arzneimittelforschung*. 1994;44:1521-4.
- Namazova-Baranova LS, Alekseeva AA, Kharit SM, Kozhevnikova TN, Taranushenko TE, Tuzankina IA, Scarci F. 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.
- Ohnishi H, Kosuzume H, Inaba H, Ohkura M, Shimada S, Suzuki Y. The immunomodulatory action of inosiplex in relation to its effects in experimental viral infections. *Int J Immunopharmacol* 1983;5:181-96.
- 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.
- Oddera S, Silvestri M, Sacco O, Eftimiadi C, Rossi GA. Effect of pidotimod on phagocytosis and intracellular killing of *Staphylococcus aureus* by human circulating

polymorphonuclear neutrophils and alveolar macrophages. *Drugs Exp Clin Res* 1993;19:27-35.

- Passali D, Calearo C, Conticello S. Pidotimod in the management of recurrent pharyngotonsillar infections in childhood. *Arzneimittelforschung*. 1994;44:1511-6.
- Riboldi P, Gerosa M, Meroni PL. Pidotimod: a reappraisal. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009;22:255-62.
- Santamaria F, Montella S, Stocchero M, Pirillo P, Bozzetto S, Giordano G, Poeta M, Baraldi E. 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.
- 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;14:11-16.
- Williams JC. Anthelmintic treatment strategies: current status and future. *Vet Parasitol*. 1997;72:461-70; discussion 470-7.
- Zuccotti GV, Mameli C, Trabattoni D, Beretta S, Biasin M, Guazzarotti L, Clerici M. Immunomodulating activity of Pidotimod in children with Down syndrome. *J Biol Regul Homeost Agents* 2013;27:253-8

Allegato 1. Flowchart studi inclusi dopo revisione della letteratura



Allegato 2. PICO (studi valutati con analisi GRADE)

STUDI DI INTERVENTO VALUTATI CON ANALISI GRADE						
Quesito 1: Pidotimod può essere utilizzato nella prevenzione delle IRR?						
STUDIO	TIPO	SUPPORTO DELL'INDUSTRIA	POPOLAZIONE	INTERVENTO	CONTROLLO	OUTCOME
Licari et al. 2014	Randomizzato; Protocollo di gruppo parallelo a 2 bracci	No	100 bambini, 3-10 anni con storia IRR	Pidotimod 400 mg/die per 60 giorni (45 bambini)	non trattamento (44 bambini)	% bambini con IR alte e basse vie; % bambini che hanno ricevuto farmaci; % bambini che frequentavano asilo/scuola; numero visite pediatriche per IR
Namazova-Baranov et al. 2014	randomizzato controllato	Si	157 bambini con IRR	Pidotimod 400 mg/die per 30 giorni (78 bambini)	Amoxicillina-ac clavulanico (79 bambini)	numero di IR in 6 mesi di follow up; markers immunologici
Walavalkar et al. 2014	RCT doppio cieco	Si	193 bambini, 1-12 anni, con storia di IRR	Amoxicillina-acido clavulanico + Pidotimod 400 mg 2/die x 15 giorni, poi Pidotimod 400 mg 1/die per 30 giorni (96 bambini)	Amoxicillina-acido clavulanico + placebo 2/die x 15 giorni, poi placebo 1/die per 30 giorni (97 bambini)	gravità episodi IRR e bambini con ricorrenza IRR nel periodo di trattamento (15 giorni), mantenimento (30 giorni) e follow up (6 mesi)
Das et al. 2017	RCT open label	No	63 bambini, 2-10 anni con storia di IRR	Pidotimod (+ terapia dell'evento acuto) 400 mg 2/die per 15 giorni, poi Pidotimod 400 mg 1/die per altri 45 giorni (43 bambini)	Placebo (20 bambini)	numero di IRR nei 6 mesi di follow up; riduzione di IRR nei 6 mesi di follow up
Santamaria et al. 2019	RCT doppio cieco, 4 bracci, placebo-controllo	Si	55 bambini, 3-6 anni con storia di IRR	Pidotimod+bifidobacterium per 10 giorni per 4 mesi	Pidotimod+placebo o placebo+bifidobacterium o placebo+placebo x 10 giorni x 4 mesi	numero di giorni liberi di malattia; percentuale di giorni con rinite infettiva; secondari: dosaggio metaboliti urinari pre-post trattamento

Allegato 3. Studi valutati con analisi GRADE

Autore/i: Gruppo metodologia IRR

Domanda: Pidotimod rispetto a nessun trattamento/placebo per prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti

Setting: Ambulatoriale

Bibliografia:

- 1) Licari A, De Amici M, Nigrisoli S, Marseglia A, Caimmi S, Artusio L, Marseglia GL. Pidotimod may prevent recurrent respiratory infections in children. *Minerva Pediatr.* 2014;66:363-7.
- 2) Das D, Narayanan V, Rathod R, Barkate HV, Sobti V. Efficacy of Pidotimod in reducing recurrent respiratory tract infections in Indian Children. *NIJP.* 2017.101-110.
- 3) Santamaria F, Montella S, Stoccheri M, Pirillo P, Bozzetto S, Giordano G, Poeta M, Baraldi E. 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

Valutazione della Qualità							Riassunto delle evidenze	Qualità
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni		

Riduzione del numero di episodi infettivi respiratori nel periodo di follow-up in bambini trattati con Pidotimod rispetto al gruppo di controllo

3	Studi randomizzati	Molto serio ^{1-2,a}	Non importante	Non importante	Serio ^{1-2,b}	Nessuno	<p>Licari et al e Das et al, dimostrato riduzione statisticamente significativa del numero di infezioni respiratorie acute nel periodo di follow up (2 mesi in Licari et al e 6 mesi in Das et al) nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo (placebo in Das et al; non trattamento in Licari et al).</p> <p>Una differenza sostanziale tra i due gruppi consiste nel fatto che Licari et al esclude gli episodi acuti e prevede Pidotimod 400 mg al giorno per 60 giorni mentre Das et al include anche bambini con IR in atto, inizia con Pidotimod 400 mg per 2 volte al giorno per 15 giorni e prosegue con 400 mg al giorno per altri 45 giorni.</p> <p>Santamaria et al hanno confrontato l'uso di pidotimod+/- bifidobacterium con gruppi riceventi placebo +/- bifidobacterium. Non è stata riportata nessuna differenza significativa del numero di infezioni respiratorie tra i gruppi.</p>	⊕○ MOLTO BASSA
---	--------------------	------------------------------	----------------	----------------	------------------------	---------	--	----------------------

Valutazione della Qualità							Riassunto delle evidenze	Qualità
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni		

Riduzione dell'uso di farmaci nel periodo di follow up di 2 mesi in bambini di 3-10 anni trattati con Pidotimod 400 mg/die per 60 giorni rispetto al gruppo di controllo che non ha effettuato alcuna terapia

1	Studi randomizzati	Serio ^a	Non importante	Non importante	Serio ^b	Nessuno	Minore uso di farmaci nel gruppo di intervento alla fine della terapia e dopo i 2 mesi di follow up (p < 0.01) per entrambi; nessuna differenza significativa nel gruppo di controllo	⊕⊕○○ BASSA
---	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---	---------------

Riduzione dei giorni di assenza da scuola nel periodo di follow up di 2 mesi in bambini di 3-10 anni trattati con Pidotimod 400 mg/die per 60 giorni rispetto al gruppo di controllo che non ha effettuato alcuna terapia

1	Studi randomizzati	Serio ^a	Non importante	Non importante	Serio ^b	Nessuno	Durante il 2° mese di terapia i bambini trattati con pidotimod hanno avuto tasso di frequenza scolastica del 79% VS 56% del gruppo di controllo (p<0.01); frequenza nel periodo di follow up di 04% VS 71% (p<0.05)	⊕⊕○○ BASSA
---	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---	---------------

Riduzione delle visite mediche nel periodo di follow up di 2 mesi in bambini di 3-10 anni trattati con Pidotimod 400 mg/die per 60 giorni rispetto al gruppo di controllo che non ha effettuato alcuna terapia

1	Studi randomizzati	Serio ^a	Non importante	Non importante	Serio ^b	Nessuno	Numero di visite mediche nel gruppo di bambini trattati con pidotimod 1.3 VS 2.2 del gruppo di controllo (p<0.01)	⊕⊕○○ BASSA
---	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---	---------------

IC: Intervallo di confidenza

Spiegazioni

a. RCT non in cieco (1,2)

b. campione < 300 (1,2)

Autore/i: Gruppo metodologia IRR

Domanda: Pidotimod+amoxicillina-acido clavulanico rispetto a Placebo+amoxicillina-acido clavulanico per prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti

Setting: Ambulatoriale

Bibliografia: 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; 14:11-16.

Valutazione della qualità							Riassunto evidenze	Qualità
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni		

Riduzione del numero di bambini con IRR nel periodo di terapia con Pidotimod+amoxicillina-acido clavulanico VS placebo+amoxicillina-acido clavulanico

1	Studi randomizzati	Non importante	Non importante	Serio ^a	Serio ^b	Serio ^c	Pazienti con IRR nei 15 giorni di terapia: 9 (8.9%) pazienti nel gruppo di intervento e 66 (66.6%) nel gruppo di placebo → p<0.05	⊕⊕○○ BASSA
---	--------------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------	--------------------	---	---------------

Riduzione del numero di bambini con IRR nel periodo di terapia a dosaggio di mantenimento con Pidotimod 400 mg 1/die per 30 giorni (dopo Pidotimod 400 mg 2/die+amoxicillina-acido clavulanico) VS placebo (dopo Placebo + amoxicillina-acido clavulanico)

1	Studi randomizzati	Non importante	Non importante	Serio ^a	Serio ^b	Serio ^c	Pazienti con IRR nei 30 giorni mantenimento: 2 (1.9%) pazienti nel gruppo di intervento e 18 (18.2%) nel gruppo di placebo → p<0.05	⊕⊕○○ BASSA
---	--------------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------	--------------------	---	---------------

Riduzione del numero di bambini con IRR nel periodo di follow up di 6 mesi dopo Pidotimod 400 mg 2/die+amoxicillina-acido clavulanico per 15 giorni + Pidotimod 400 mg/die per 30 giorni VS Placebo + amoxicillina-acido clavulanico per 15 giorni +Placebo per 30 giorni

1	Studi randomizzati	Non importante	Non importante	Serio ^a	Serio ^b	Serio ^c	Pazienti con IRR nei 6 mesi di follow up 1-7% nel gruppo di intervento e 0-10% nel gruppo di placebo → p>0.05	⊕⊕○○ BASSA
---	--------------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------	--------------------	---	---------------

Spiegazioni

a. differenti interventi. In questo studio il pidotimod è associato a una terapia antibiotica che non è indicata nella maggior parte delle IRR in quanto di origine virale

b. campione < 300

c. studio sponsorizzato

Autore/i: Gruppo metodologia IRR

Domanda: Pidotimod+/- bifidobacterium VS placebo +/- bifidobacterium per prevenzione di IRR

Setting: Ambulatoriale

Bibliografia: Santamaria F, Montella S, Stocchero M, M Pirillo P, Bozzetto S, Giordano G, Poeta M, Baraldi E. 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

Valutazione della qualità							Riassunto delle evidenze	Qualità
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni		

Numero di giorni liberi da malattia nel periodo di trattamento e nei 2 mesi successivi in bambini trattati con pidotimod+ bifidobacterium(A) VS pidotimod+placebo(B) VS placebo+ bifidobacterium (C) VS placebo+placebo (D) per 10 giorni per 4 mesi

1	Studi randomizzati	Non importante	Non importante	Non importante	Molto serio ^a	Nessuno	Numero giorni symptoms free: A vs D: 69 vs 44 p=0.003; B vs D 65 vs 44 p=0.02	⊕⊕○○ BASSA
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	---	---------------

Percentuale di giorni con sintomi di rinite nel periodo di trattamento e nei 2 mesi successivi in bambini trattati con pidotimod+ bifidobacterium(A) VS pidotimod+placebo(B) VS placebo+ bifidobacterium (C) VS placebo+placebo (D) per 10 giorni per 4 mesi

1	Studi randomizzati	Non importante	Non importante	Non importante	Molto serio ^a	Nessuno	% giorni con rinite: A vs D:17% vs 37% p=0,005; B vs D 15% vs 37% p=0.004	⊕⊕○○ BASSA
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	---	---------------

Spiegazioni

a. campione < 300

Allegato 4. Caratteristiche delle revisioni

STUDI INTERVENTO NON VALUTATI CON ANALISI GRADE	
Autore, anno	Titolo
Bozzetto <i>et al.</i> 2016	Metabolomic profile of children with recurrent respiratory infections
Carta <i>et al.</i> 2013	Modulation of airway epithelial cell functions by Pidotimod: NF- κ B cytoplasmatic expression and its nuclear translocation are associated with an increased TLR-2 expression
Wang <i>et al.</i> 2016	A robust LC–MS/MS method for the determination of pidotimod indifferent biological matrixes and its application to in vivo and in vitro pharmacokinetic studies
Ogawa <i>et al.</i> 2011	Muramyl dipeptide and its derivatives: peptide adjuvant immunological disorders and cancer therapy
REVISIONI SISTEMATICHE GIUDICATE CON AMSTAR 2	
Esposito <i>et al.</i> 2018	Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic revisione of mechanistic and clinical evidence
Niu <i>et al.</i> 2019	Pidotimod, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: A meta-analysis of randomized controlled trials
REVISIONI NARRATIVE	
Ferrario <i>et al.</i> 2015	Pidotimod: the state of art
Pasnik <i>et al.</i> 2016	Nonspecific vaccines for immunostimulation in patients with recurrent respiratory infections
Riboldi <i>et al.</i> 2009	PIDOTIMOD: A REAPPRAISAL
Zuccotti <i>et al.</i> 2013	Pidotimod: the past and the present
Santamaria <i>et al.</i> 2019	Pidotimod: in-depth revisione of current evidence

Allegato 5. AMSTAR 2 revisioni

Items	Niu et al. 2019	Esposito et al. 2018
<i>1. I quesiti della ricerca e i criteri di inclusione per la revisione comprendevano i componenti di PICO?</i>	Si	Si
<i>2. E'esplicitamente riportato che i metodi di revisione sono stati stabiliti prima dello svolgimento della stessa e la relazione ha giustificato eventuali deviazioni significative dal protocollo?</i>	Si	No
<i>3. Gli autori della revisione hanno riportato il metodo di selezione degli studi per l'inclusione nella revisione?</i>	Si	Si
<i>4. Gli autori hanno utilizzato una strategia di ricerca completa della letteratura?</i>	Si parziale	No
<i>5. Gli autori della revisione hanno effettuato una selezione degli studi in doppio?</i>	Si	No
<i>6. Gli autori della revisione hanno eseguito l'estrazione dei dati in doppio?</i>	Si	No
<i>7. Gli autori della revisione hanno fornito un elenco degli studi esclusi e giustificato il motivo di esclusione?</i>	No	No
<i>8. Gli autori della revisione hanno descritto gli studi inclusi in modo sufficientemente dettagliato?</i>	Si parziale	No
<i>9. Gli autori della revisione hanno utilizzato una tecnica soddisfacente per valutare il rischio di distorsione (RoB, Risk of Bias) nei singoli studi inclusi?</i>	Si	No
<i>10. Gli autori della revisione hanno riportato le fonti di finanziamento degli studi inclusi nella revisione?</i>	No	No
<i>11. Se è stata effettuata una metanalisi, gli autori della revisione hanno utilizzato metodi appropriati per la combinazione statistica dei risultati?</i>	Si	No metanalisi
<i>12. Se è stata effettuata una metanalisi, gli autori della revisione hanno valutato il potenziale impatto del RoB nei singoli studi sui risultati della meta-analisi o sulla sintesi delle evidenze?</i>	Si	No metanalisi
<i>13. Gli autori della revisione hanno tenuto conto dei RoB nei singoli studi durante l'interpretazione / discussione dei risultati della revisione?</i>	Si	No
<i>14. Gli autori della revisione hanno fornito una spiegazione soddisfacente ed una discussione su qualsiasi eterogeneità osservata nei risultati della revisione?</i>	Si	No
<i>15. Se è stata eseguita una sintesi quantitativa, gli autori della revisione hanno condotto un'indagine adeguata sulla distorsione della pubblicazione (distorsione da studio di piccole dimensioni) e hanno discusso del suo probabile impatto sui risultati della revisione?</i>	Si	No metanalisi
<i>16. Gli autori della revisione hanno segnalato potenziali fonti di conflitto di interessi, compresi eventuali finanziamenti ricevuti per condurre la revisione?</i>	Si	Si
Qualità	Revisione di moderata qualità	Revisione di qualità molto bassa.

2) Probiotici, Prebiotici, Simbiotici, Postbiotici nella prevenzione delle IRR

Introduzione

Durante e immediatamente dopo il parto un numero esorbitante di microrganismi materni e/o ambientali colonizza superfici e cavità comunicanti direttamente o indirettamente con l'esterno: cute, cavità orale, vie aeree, tratto urogenitale e soprattutto il canale alimentare.

In seguito al processo di colonizzazione post-natale vengono a costituirsi specifici ecosistemi microbici autoctoni, noti con il termine di **microbiota**, ecosistemi prevalentemente batterici che in condizioni fisiologiche (*eubiosi*) tendono ad un equilibrio dinamico nella loro composizione qualitativa e quantitativa (Gensollen *et al.* 2016). Dato che il *non self*, rappresentato dalla moltitudine di microrganismi procarioti (batteri, virus, lieviti, *archaea*, batteriofagi) diventa parte integrante dell'ospite (*self*), il corpo umano viene legittimamente considerato un *olobionte*, “superorganismo” formato dalle proprie cellule eucariote e dai vari microbiota (Hara *et al.* 2006).

Il termine *Homo bacteriens*, coniato da Henderson e Wilson, rende più chiaro di altri il concetto di reciproco mutualismo (Henderson *et al.* 1996).

Un microbiota ‘sano’ potrebbe essere definito dalla stabilità ecologica (capacità di resistere a cambiamenti della comunità microbica o di ripristinarne la composizione), dalla presenza di specifici pattern batterici (verosimilmente associati alla salute) o da vantaggiosi profili funzionali dell'ospite (trofici, metabolici, immunitari), indotti dai microrganismi (Backhed *et al.* 2012). Per **disbiosi** si intende l'alterazione della composizione del consorzio microbico con modificazioni dell'attività metabolica batterica e/o lo *shift* della distribuzione locale delle comunità (Hawrelak *et al.* 2004; Sekirov *et al.* 2010; Sherwin *et al.* 2018; Sartor *et al.* 2017). Una mole di

evidenze scientifiche attribuisce al **microbiota intestinale** il ruolo di un “organo batterico” metabolicamente e immunologicamente attivo, capace di interagire con l'organismo ospite e garantire vantaggiose funzioni locali e sistemiche quali protezione verso patogeni, fisiologici pathways metabolici, produzione di vitamine e composti, modulazione delle risposte immuno-mediate e maturazione delle strutture intestinali (Maynard *et al.* 2012; Prakash *et al.* 2011; Prescott *et al.* 2016). Nell'individuo sano l'interazione fra organismo ospite e microbiota intestinale si realizza attraverso uno stretto rapporto simbiotico, mediato da metaboliti e dal ricco corredo genomico batterico (**microbioma**) (Chow *et al.* 2020). La ricchezza del patrimonio metabolico codificata dal microbioma estende la flessibilità biochimica dell'ospite per elaborare una vasta gamma di substrati in grado di favorire la maturazione post-natale e, in ultima analisi, l'omeostasi immunitaria e metabolica (Rowland *et al.* 2018). La biomassa microbica “dialoga” con l'enterocita e il sistema immunitario locale (GALT, *Gut-Associated Lymphoid Tissue*) (Ventura *et al.* 2018). Componenti microbici (DNA, acido lipoteicoico, lipopolisaccaridi, PAMPS-*Pathogen Associated Molecular Patterns*) e metaboliti batterici (acidi grassi a catena corta, indolo) regolano sofisticati meccanismi tolerogenici attraverso effetti non immunitari (integrità della barriera epiteliale, produzione di muco, permeabilità intestinale) e immunitari (produzione di citochine e chemochine anti-infiammatorie, induzione di cellule dendritiche tolerogeniche CD103+, differenziazione e proliferazione di linfociti T regolatori, inibizione di risposte Th2, incrementata produzione di IgA secretorie) (Berni *et al.* 2019). Nei primi mesi di vita

alterazioni compositive del microhabitat intestinale indotte da antibiotici comportano disregolazione nello sviluppo del sistema immunitario e di conseguenza risposte patologiche a medio e lungo termine (allergie, malattie autoimmuni) (Gollwitzer et al. 2015; Gensollen et al 2016). Nonostante la presenza di un *core* capace di garantire un set basale di attività trofico-metaboliche (“stabilità di funzione”), la composizione si modifica a seguito di fattori fisiologici (regime alimentare, habitat) e patologici (obesità, malattie, stress).

La composizione quali-quantitativa del microbiota è sensibilmente condizionata da numerosi fattori già a partire dalla nascita (Miniello et al. 2017; Smith-Brown et al. 2016):

- età gestazionale;
- antibioticoterapia in epoca perinatale;
- modalità del parto (vaginale o cesareo);
- sede del parto (nosocomiale o domiciliare);
- alimentazione (allattamento materno, artificiale o misto, composizione e timing dell'alimentazione complementare);
- pattern degli oligosaccaridi del latte materno (presenza o meno di uno *status secretor* e/o Lewis);
- atopia;
- indice di massa corporea e incremento ponderale materno durante la gravidanza;
- periodontite materna (*Porphyromonas gingivalis*);
- *pet keeping*.

Recentemente numerosi studi hanno indagato il ruolo della immunità innata mucosale nella prevenzione delle flogosi virali del distretto rinofaringeo, delle interazioni interbatteriche e batterico-virali nella disbiosi del **microbiota nasale** e se sia possibile e corretto influenzarne la composizione con terapia batterica (probiotici). *Firmicutes* (51%), *Actinobacteria* (29%) e *Proteobacteria* (19%) sono stati identificati quali *phyla* predominanti del microbiota nasofaringeo “healthy” (Bassis et al. 2015). Tuttavia, nei bambini i cluster

dominanti sembrano differire rispetto agli adulti con quasi identica presenza di cluster ricchi di *Moraxella*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e *Haemophilus*.

L'alterata composizione del microbiota rinofaringeo (disbiosi) sarebbe associata ad una maggiore suscettibilità alle infezioni del tratto respiratorio. Un gruppo di ricercatori della Virginia ha riscontrato che i cluster del microbiota si associano a differenti risposte infiammatorie, concentrazione virale e profili della severità sintomatologica (Lehtinen et al. 2018).

La cavità orale è una struttura anatomica complessa (labbra, guance, palato, denti, periodonzio, solchi gengivali) che ospita differenti popolazioni microbiche (**microbiota orale**) in sinergismo armonico (eubiosi), alcune delle quali evolutesi in sintonia con la specificità anatomo-funzionale dei microhabitat orali (circa 50 specie e 1000 sottospecie per sito) (Deo et al. 2018).

Il microbiota orale può mostrare sensibili e rapide modificazioni compositive e metaboliche. Tali alterate dinamiche sono il risultato di molteplici fattori quali alimentazione, modificazioni del pH, patologie locali e sistemiche, interazioni tra batteri e, in un arco temporale più ampio, mutazioni geniche e *transfer* genetico orizzontale che forniscono nuove proprietà al ceppo. In caso di disbiosi alcuni microrganismi alterano il *milieu* infiammatorio distrettuale espandendo la fisiologica flogosi minima persistente e di conseguenza interferendo con i *signalling pathways* dell'ospite che controllano proliferazione e differenziazione cellulare (Cugini et al. 2013; Takahashi, et al. 2015). Una mole di evidenze scientifiche testimonia come il microbiota orale disbiotico possa estendere la sua influenza oltre la cavità, comportando ricadute metaboliche e immunitarie (Kumar et al. 2013; Hajishengallis et al. 2015).

Numerosi componenti del microbiota oro-faringeo transitano per lo stomaco e raggiungono l'intestino attraverso saliva, alimenti e bevande. Non può pertanto

sorprendere il riscontro di una sovrapposizione dei batteri orali e intestinali in quasi la metà (45%) dei soggetti esaminati nello *Human Microbiome Project* (Segata et al. 2012). Patogeni acido-resistenti quali *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (presenti nelle infezioni della cavità orale, soprattutto nella parodontite) sono in grado di traslocare nel colon, indurre disbiosi intestinale e alterarne le funzioni (Sato et al. 2017).

Biomodulatori dei microbiota

L'idea di poter 'manipolare' vantaggiosamente la composizione microbica intestinale deve la paternità scientifica a Il'ja Mečnikov che, all'inizio del secolo scorso, associò la longevità delle popolazioni balcaniche al largo consumo di prodotti caseari fermentati (yogurt, kefir).

Nel suo "*Essais Optimistic*", successivamente tradotto nella più nota ma anche distorta edizione inglese "*The prolongation of life: optimistic studies*" (Il'ja Il'ič Mečnikov 1908), il ricercatore ucraino ipotizzava la possibilità di ottimizzare il microhabitat intestinale assumendo alimenti fermentati da lattobacilli. Nonostante le comprensive limitazioni culturali dell'epoca, la geniale intuizione del Nobel ucraino rappresenta a tutt'oggi il razionale preventivo e terapeutico nell'adozione dei cosiddetti '**biomodulatori del microbiota intestinale**' (Miniello et al. 2015): probiotici, prebiotici, simbiotici e postbiotici (Tabella.1).

L'azione benefica di alcuni ceppi probiotici 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 (Mennini et al. 2017) (Tabella.2).

Tabella 1. Definizioni di Probiotici, Prebiotici, Simbiotici e Postbiotici

PROBIOTICI	Microrganismi vivi che, assunti in quantità adeguata, conferiscono all'organismo ospite effetti benefici sulla salute
PREBIOTICI	Substrati selettivamente utilizzati dai microrganismi indigeni in grado di indurre effetti benefici sulla salute
SIMBIOTICI	Associazione di prebiotici e probiotici
POSTBIOTICI	Prodotti batterici o derivati metabolici di microrganismi probiotici con attività biologica per l'ospite

Tabella 2. Meccanismo d'azione dei Probiotici

Meccanismo d'azione dei Probiotici		
Azione microbica	Azione epiteliale	Azione immunitaria
<ul style="list-style-type: none"> - Modulazione della composizione del microbiota - Competizione con patogeni e patobionti per siti recettoriali - Produzione di batteriocine e metaboliti (prevenzione della crescita di patogeni) 	<ul style="list-style-type: none"> - Modulazione della funzione di barriera epiteliale - Espressione delle tight junctions - Produzione di acidi grassi a catena corta con effetto antinfiammatorio e consolidamento della barriera epiteliale 	<ul style="list-style-type: none"> - Modulazione della immunità innata (maturazione cellule dendritiche) - Modulazione rapporto Th1/Th2

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 (*Streptococcus 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, oro-faringeo, nasale, polmonare, cutaneo, urogenitale) sono in grado di ‘comunicare’ con il sistema immunitario e indirettamente tra loro attraverso metaboliti e citochine (*cross-talk*) (Miniello et al. 2010).

Il termine ‘**prebiotico**’ fu coniato da Glenn Gibson e Marcel Roberfroid nel 1995 (“componente alimentare non digeribile in grado di favorire l’organismo ospite stimolando nel colon la crescita e/o l’attività di un batterio o di un numero limitato, in modo da migliorare lo stato di salute”) (Gibson et al. 1995). Il termine ‘componente alimentare’ è stato recentemente sostituito da ‘substrato’, inteso quale sostanza dalla quale un microorganismo ricava nutrimento per la propria crescita. Difatti, la recente *Consensus*

Statement 2018 dell’ISAPP (*International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics*) considera prebiotici “substrati selettivamente utilizzati dai microrganismi indigeni in grado di indurre effetti benefici sulla salute” (Gibson et al. 2017). Il documento precisa che gli obiettivi dei prebiotici non si limitano alla stimolazione di bifidobatteri e lattobacilli ma si estendono ad altri *taxa* batterici, inclusi *Roseburia*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia* spp, i cui vantaggi sono riconducibili alla produzione di metaboliti derivati dalla fermentazione microbica di fibre alimentari non digeribili e amido resistenti (Plovier et al. 2017; Anhê et al. 2017). Tra questi rivestono particolare rilievo gli acidi grassi a catena corta (SCFA, *short-chain fatty acids*) quali butirrato, acetato e propionato, induttori di effetti epigenetici. L’acido butirrico in particolare rinforza la barriera intestinale grazie alla capacità di modulare l’espressione delle proteine costituenti le *tight junction* e di up-regolare quella delle mucine, con preziosa azione antinfiammatoria (Brahe et al. 2013). Pertanto, specie produttrici di butirrato (*Roseburia intestinalis*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*) sono legittimamente ritenute nuovi target per prebiotici.

Raccolta dati

Questo lavoro si è posto l'obiettivo di verificare l'utilità di prebiotici, probiotici, postbiotici e simbiotici nella prevenzione delle IRR. È stata applicata la metodologia di ricerca riportata nella sezione metodi.

Risultati

La revisione sistematica della letteratura ha portato all'identificazione di 133 lavori internazionali, di questi sono stati esclusi 62 duplicati. Dei 72 titoli sottoposti a screening sono stati esclusi 17 lavori perché non pertinenti; sono stati dunque eliminati 26 abstract dei 55 rimasti. Gli articoli full-text valutati per eleggibilità risultavano 29, di cui 24 sono stati esclusi (6 lettere/revisioni narrative, 18 non pertinenti). Al termine della selezione sono risultati 5 lavori di cui 1 è stato eliminato in quanto analisi dei costi. Solo 4 studi, di cui 2 RCT (trial clinici randomizzati) e 2 studi osservazionali, hanno soddisfatto i criteri di inclusione ed esclusione e sono stati valutati con metodo GRADE (Allegati 1, 2 e 3).

Probiotici

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 (Hao et al. 2015) alla prevenzione delle riacutizzazioni in bambini affetti da pneumopatie croniche come la fibrosi cistica (Bruzze et al. 2018).

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.

Alcune formulazioni contenenti Lattobacilli da soli o in associazione con altri probiotici sono state testate in

studi clinici controllati per la prevenzione delle otiti ricorrenti (Hatakka et al. 2007; Cardenas et al. 2019).

7 studi clinici (5 RCT e 2 osservazionali) hanno valutato l'efficacia della profilassi con *Streptococcus. salivarius* K12 (Bactoblis®) nella prevenzione delle faringiti da SBEGA e delle OMA in bambini di età scolare. Le evidenze al momento disponibili sono contrastanti ed appaiono in parte gravate da un potenziale *publication bias* ed una qualità non ottimale. Il più ampio RCT ad oggi pubblicato in oltre 1300 pazienti (666 riceventi *Streptococcus. salivarius* K12 e 648 controlli) dimostra una lieve (11%), e non statisticamente significativa, riduzione del numero di faringiti SBEGA-correlate in bambini di età scolare. Per quanto nei bambini di età maggiore si dimostrasse una più evidente riduzione degli eventi (7-9 anni riduzione = 15.6% e > 10 anni, riduzione = 30.2%), gli autori non supportano questo intervento in base ai risultati (Doyle et al 2018).

Un recente RCT svolto in Italia su 100 bambini candidati ad adeno-tonsillectomia ha mostrato un numero inferiore di episodi di faringotonsillite nei bambini che assumevano *Streptococcus. salivarius* K12 rispetto ai controlli, sia nel primo trimestre di trattamento, sia nei successivi tre trimestri di *follow-up* senza trattamento (tutti con significatività $p < 0.01$), una riduzione del numero totale di episodi per anno inferiore, così come dell'uso di anti-infiammatori, antibiotici e di giorni di scuola persi. Va inoltre sottolineata anche la rilevanza dell'*outcome* clinico. In questo studio, infatti, si è assistito ad una significativa riduzione della necessità di adeno-tonsillectomia nel gruppo dei trattati con *Streptococcus. salivarius* K12 (28% gruppo trattamento vs 100% controlli) (Marini et al. 2019)

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 (Hao et al. 2015). Tuttavia, la revisione di Hao e collaboratori, 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 e collaboratori, condotto in bambini affetti da IRR, non ha mostrato benefici del probiotico in termini di frequenza degli episodi, almeno 3 di IRR, [OR (odds ratio) 0.39, IC 95% 0.11-1.36] o di assunzione di antibiotici [RR (rischio relativo) 0.71, IC 95% 0.37-1.37] (Rautava et al. 2009).

Solo pochi studi hanno testato l'efficacia di probiotici somministrati per via sistemica o topica per la prevenzione delle IRR.

Quesito 1: Efficacia dei Bifidobatteri per via orale nella prevenzione delle IRR

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

Nello studio randomizzato controllato 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 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 di infezioni respiratorie delle alte o basse vie, del numero di giorni liberi da malattia rispetto al placebo (Santamaria et al. 2019).

Quesito 2: Efficacia di *Streptococcus salivarius* 24SMB intranasale rispetto al placebo nella profilassi delle IRR nei bambini

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, $p=0.0001$) (Tarantino et al. 2018).

Quesito 3: Efficacia dei probiotici quali *Lactobacillus rhamnosus* GG e LC705, *Lactobacillus salivarius* PS7, *Bifidobacterium breve* 99 and *Propionibacterium freudenreichii* JS rispetto a nessun trattamento/placebo nella profilassi delle IRR nei bambini

In uno studio clinico in bambini di età compresa tra 10 mesi e 6 anni, volto a testare 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 (outcome primario), si è assistito ad 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, $p=ns$) (Hatakka et al. 2007).

Per quanto lo *Streptococcus salivarius* K12 sia stato testato in diversi RCT per la riduzione delle faringotonsilliti ricorrenti ed abbia dato alcuni risultati promettenti in termini di riduzione degli eventi, delle terapie antibiotiche prescritte e probabilmente della necessità di tonsillectomia, non esistono al momento studi clinici che valutino l'efficacia di questo ceppo in bambini con IRR.

Simbiotici

La qualità delle evidenze circa l'uso dei simbiotici nella prevenzione delle IRR è molto bassa e limitata ad un solo studio osservazionale ($n=167$ bambini) che dimostra efficacia del *Sinerga* (prodotto contenente palmitoil-etanolamide; lieviti lattici attivi tipizzati *kluyveromyces* FM B0399; colostro bovino; feniletilamina), assunto per 4 mesi, nel ridurre la frequenza degli episodi di infezione delle vie aeree e di prescrizione di antibiotici (Nigro et al. 2014) In questo studio tutti i pazienti che hanno assunto il simbiotico non hanno presentato più di 2 episodi di infezione

respiratoria ed il 49% dei bambini trattati non ha presentato episodi infettivi o richiesto terapia antibiotica, confrontato al 5% dei bambini non trattati.

Prebiotici

Nell'ambito dei risultati di ricerca (150 lavori), l'*expert panel* ha escluso 143 studi relativi all'efficacia dei prebiotici in numerose patologie e condizioni poiché non finalizzati alla valutazione dell'incidenza delle IRR (autismo, celiachia, POS-sindrome dell'ovaio policistico, allergie, vulvovaginiti, eczema, prematurità, microbiota, obesità, NEC-enterocolite necrotizzante, crescita, stipsi, colon irritabile, citochine, permeabilità intestinale, motilità intestinale, NAFD-*Non-Alcoholic Fatty liver Disease*, iperbilirubinemia neonatale, gastroenterite, sviluppo neurologico, composizione formula).

I sette studi selezionati non sono stati giudicati pertinenti per differenti motivazioni:

1. esito surrogato (modulazione della composizione del microbiota intestinale) (*Soldi et al. 2019*);
2. la popolazione interessava lattanti ad elevato rischio di sviluppare malattie allergiche (*Ranucci et al. 2018*);
3. gli *outcome* prevedevano la prevenzione delle infezioni acute e degli episodi febbrili e la metanalisi non riporta l'analisi di sottogruppo per IRR ma solo per diarrea (*Lohner et al. 2014*);
4. la popolazione era costituita da lattanti pretermine e l'intervento si basava sulla somministrazione associata di prebiotici e probiotici (*Luoto et al. 2014*);
5. l'*outcome* prevedeva la prevenzione di patologia d'organo (OMA) e non delle IRR (*Cohen et al. 2013*);
6. la popolazione era costituita da lattanti nel primo anno di vita (*van Stuijvenberg et al. 2011*);

7. l'intervento si basava sulla somministrazione associata di prebiotici e probiotici e il setting riguardava un Paese in via di sviluppo (India) (*Sazawal et al. 2010*).

Postbiotici

Non sono stati individuati studi relativi alla valenza preventiva dei postbiotici nelle IRR.

Conclusioni

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. Pertanto, le evidenze attualmente disponibili non consentono di raccomandare l'uso di prebiotici routinariamente per la prevenzione delle IRR.

RACCOMANDAZIONI

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 contenenti *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**).

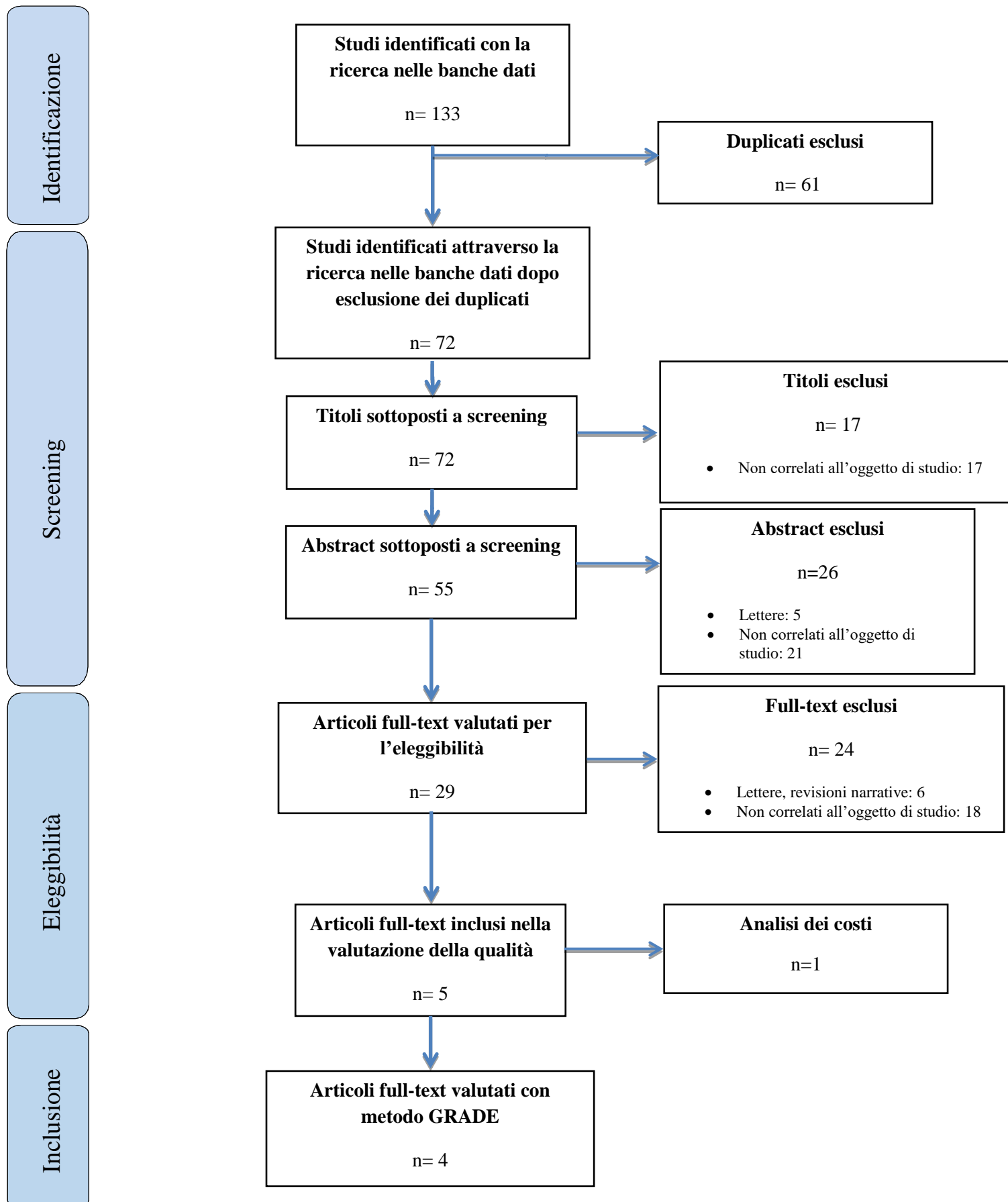
In mancanza di prove di efficacia e sicurezza, l'uso di postbiotici non dovrebbe essere raccomandato per la prevenzione delle IRR (**Raccomandazione negativa debole**).

Bibliografia

- Anhê FF, Marette A. A microbial protein that alleviates metabolic syndrome. *Nat Med*. 2017; 23: 11-12.
- Backhed F, Fraser CM, Ringel Y, Sanders ME, Sartor B, Sherman PM, Versalovic J, Young V, Finlay BB. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Micr* 2012; 12: 611–22.
- Bassis CM, Erb-Downward JR, Dickson RP, Freeman CM, Schmidt TM, Young VB, Beck JM, Curtis JL, Huffnagle GB. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *MBio*. 2015;6:e00037.
- Berni Canani R, Paparo L, Nocerino R, Di Scala C, Della Gatta G, Maddalena Y, Buono A, Bruno C, Voto L, Ercolini D. Gut Microbiome as Target for Innovative Strategies Against Food Allergy. *Front Immunol*. 2019; 10: 191.
- Brahe LK, Astrup A, Larsen LH. Is butyrate the link between diet, intestinal microbiota and obesity-related metabolic diseases? *Obes Rev*. 2013; 14: 950-9.
- Bruzzese E, Raia V, Ruberto E, Scotto R, Giattanasio A, Bruzzese D, Cavicchi MC, Francalanci M, Colombo C, Faelli N, Daccò V, Magazzù G, Costa S, Lucidi V, Majo F, Guarino A.. 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;17:375-382.
- Cárdenas N, Martín V, Arroyo R, López M, Carrera M, Badiola C, Jiménez E, Rodríguez JM. Prevention of Recurrent Acute Otitis Media in Children Through the Use of Lactobacillus salivarius PS7, a Target-Specific Probiotic Strain” *Nutrients*. 2019;11:376.
- Chow J, Lee SM, Shen Y, Khosravi A, Mazmanian SK. Host-bacterial symbiosis in health and disease. *Adv Immunol*. 2010; 107: 243-74.
- Cohen R, Martin E, de La Rocque F, Thollot F, Pecquet S, Werner A, Boucherat M, Varon E, Bingen E, Levy C. Probiotics and prebiotics in preventing episodes of acute otitis media in high-risk children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32: 810-4.
- Cugini C, Klepac-Ceraj V, Rackaityte E, Riggs JE, Davey ME. Porphyromonas gingivalis: keeping the pathos out of the biont. *J. Oral Microbiol*. 2013; 5, 19804.
- Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2019; 23: 122-128.
- Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol*. 2018; 16: 745-759.
- Doyle H, Piers N, Tiatia R, Williamson D, Baker M, Crane J. The Effect of the Oral Probiotic Streptococcus salivarius (K12) on Group A Streptococcus Pharyngitis: A Pragmatic Trial In School *Pediatr Infect Dis J*. 2018; 37: 619-623.
- Gensollen T, Iyer, SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016; 352: 539–544.
- Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, Scott K, Stanton C, Swanson KS, Cani PD, Verbeke K, Reid G. 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.
- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995; 125:1401–1412.
- Gollwitzer ES, Marsland BJ. Impact of Early-Life Exposures on Immune Maturation and Susceptibility to Disease. *Trends Immunol*. 2015; 36: 684–696.
- Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat.Rev. Immunol*. 2015; 15: 30–44.
- Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, CD006895.
- Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep*. 2006;7: 688-93.
- Hatakka K, Blomgren K, Pohjavuori S, Kaijalainen T, Poussa T, Leinonen M, Korpela R, Pitkäranta A. Treatment of acute otitis media with probiotics in otitis-prone children - A double-blind, placebo-controlled randomised study” *Clin Nutr*. 2007; 26: 314-2.
- Hawrelak JA, Myers SP. The causes of intestinal dysbiosis: A review. *Altern Med Rev*. 2004;9:180–197.
- Henderson B, Wilson M. Homo bacteriens and a network of surprises. *J Med Microbiol*. 1996; 45: 393–4.
- Il’ja Il’ič Mečnikov. The prolongation of life: optimistic studies. Putman & Sons; London, 1908.
- Kumar PS. Oral microbiota and systemic disease. *Anaerobe*. 2013; 24:9 0-3.
- Lehtinen MJ, Hibberd AA, Männikkö S, Yeung N, Kauko T, Forssten S, Lehtoranta L, Lahtinen SJ, Stahl B, Lyra A, Turner RB. Nasal microbiota clusters associate with inflammatory response, viral load, and symptom severity in experimental rhinovirus challenge. *Sci Rep*. 2018; 8:11411.
- Lohner S, Küllenberg D, Antes G, Decsi T, Meerpohl JJ. Prebiotics in healthy infants and children for prevention of acute infectious diseases: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2014; 72: 523-31.
- Luoto R, Ruuskanen O, Waris M, Kalliomäki M, Salminen S, Isolauri E. Prebiotic and probiotic supplementation prevents rhinovirus infections in preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133: 405-13.
- Marchisio P, Santagati M, Scillato M, Baggi E, Fattizzo M, Rosazza C, Stefani S, Esposito S, Principi N. Streptococcus salivarius 24SMB administered by nasal spray for the prevention of acute otitis media in otitis-prone children” *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015; 34: 2377-83.
- Marini G, Sitzia E, Panatta ML, De Vincentiis GC. Pilot study to explore the prophylactic efficacy of oral probiotic Streptococcus salivarius K12 in preventing recurrent pharyngo-tonsillar episodes in pediatric patients. *Int J Gen Med*. 2019;12:213-217. Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the

- intestinal microbiota and immune system. *Nature* 2012; 489: 231-41.
- Mennini M, Dahdah L, Artesani MC, Fiocchi A, Martelli A. Probiotics in Asthma and Allergy Prevention. *Front Pediatr*. 2017; 5: 165.
 - 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.
 - Miniello VL, Diaferio L, Cristofori F, Diaferio L, Ficele L, Lieggi MS, Santoiemma V, Francavilla R. Gut microbiota biomodulators, when the stork comes by the scalpel. *Clin Chim Acta*. 2015 7; 451: 88-96.
 - Miniello VL, Diaferio L, Lassandro C, Verduci E. The Importance of Being Eubiotic. *J Prob Health*. 2017; 5: 1-9.
 - 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.
 - Plovier H, Everard A, Druart C, Depommier C, Van Hul M, Geurts L, Chailloux J, Ottman N, Duparc T, Lichtenstein L, Myridakis A, Delzenne NM, Klievink J, Bhattacharjee A, van der Ark KCH, Aalvink S, Martinez LO, Dumas ME, Maiter D, Loumayer A, Hermans MP, Thissen JP, Belzer C, Willem M de Vos WM, Patrice D Cani PD. A purified membrane protein from Akkermansia muciniphila or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med* 2017; 23: 107-113.
 - Prakash S, Rodes L, Coussa-Charley M, Tomaro-Duchesneau C. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biologics*. 2011; 5: 71-86.
 - Prescott SL, Logan AC, Millstein RA, Katzman MA, Logan AC. Biodiversity, the human microbiome and mental health: moving toward a new clinical ecology for the 21st Century? *Int. J. Biodiversity*. 2016, 2718275 .
 - Ranucci G, Buccigrossi V, Borgia E, Piacentini D, Visentin F, Cantarutti L Baiardi P, Felisi M, Spagnuolo MI, Zanonato S, Baraldi E, Giaquinto C, Guarino A. Galacto-Oligosaccharide/Polidextrose Enriched Formula Protects against Respiratory Infections in Infants at High Risk of Atopy: A Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2018; 10.
 - 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.
 - Rowland I, Gibson G, Heinken A. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. 2018; 57: 1-24.
 - Santamaria F, Montella S, Stocchero M, Pirillo P, Bozzetto S, Giordano G, Poeta M, Baraldi E. 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.
 - Sartor RB, Wu GD. Roles for intestinal bacteria, viruses, and fungi in pathogenesis of inflammatory bowel diseases and therapeutic approaches. *Gastroenterology*. 2017; 152: 327-9.
 - Sato K, Takahashi N, Kato T, Matsuda Y, Yokoji M, Yamada M, Nakajima T, Kondo N, Endo N, Reiko Yamamoto R, Noiri Y, Ohno H, Yamazaki K. Aggravation of collagen-induced arthritis by orally administered Porphyromonas gingivalis through modulation of the gut microbiota and gut immune system. *Sci Rep*. 2017;7: 6955.
 - Sazawal S, Dhingra U, Hiremath G, Sarkar A, Dhingra P, Dutta A, Verma P, Menon VP, Black RE. Prebiotic and probiotic fortified milk in prevention of morbidities among children: community-based, randomized, double-blind, controlled trial. *PLoS One*. 2010; 5: e12164.
 - Segata N, Haake SK, Mannon P, Lemon KP, Waldron L, Gevers D, Huttenhower C, Izard J. Composition of the adult digestive tract bacterial microbiome based on seven mouth surfaces, tonsils, throat and stool samples. *Genome Biol*. 2012; 13: R42.
 - Sekirov I, Russell SL, Antunes CM, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010; 90: 859-904.
 - Sherwin E, Dinan TG, Cryan JF. Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2018; 1420: 5-25.
 - Smith-Brown P, Morrison M, Krause L, Davies PSW. Mothers' Secretor Status Affects Development of Children's Microbiota Composition and Function: A Pilot Study. *PLoS One*. 2016; 11: e0161211.
 - Soldi S, Vasileiadis S, Lohner S, Uggeri F, Puglisi E, Molinari P, Donner E, Sieland C, Decsi T, Sailer M, Theis S. Prebiotic supplementation over a cold season and during antibiotic treatment specifically modulates the gut microbiota composition of 3-6 year-old children. *Benef Microbes*. 2019; 10:253-263.
 - Takahashi, N. Oral microbiome metabolism: from "who are they?" to "what are they doing?". *J Dent Res*. 2015; 94: 1628-37.
 - 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.
 - van Stuijvenberg M, Eisses AM, Gruber C. Do prebiotics reduce the number of fever episodes in healthy children in their first year of life: a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2011; 106: 1740-8.
 - Ventura M, O'Toole PW, de Vos WM, van Sinderen D. Selected aspects of the human gut microbiota. *Cell Mol Life Sci* 2018;75:81-82..

Allegato 1. Flowchart studi inclusi dopo revisione della letteratura



Allegato 2. PICO (studi valutati con analisi GRADE)

STUDI DI INTERVENTO VALUTATI CON ANALISI GRADE								
Quesito 1: E' efficace la somministrazione di Bifidobatteri per via orale nella prevenzione delle IRR?								
N di Studi=1 RCT								
Grade	Titolo	Autori	Tipo di studio	Popolazione	Intervento	Controllo	Outcome	Risultati
Si	Effects of pidotimod and bifidobacteria mixture on clinical symptoms and urinary metabolomic profile of children with recurrent respiratory infections: a randomized placebo-controlled trial	Santamaria et al. 2019	RCT	55 bambini con IRR	Pidotimod con o senza Bifodobatteri	Placebo	Numero di URTI (upper respiratory tract infection), numero di LRTI (lower respiratory tract infection), numero di giorni con urti o LRTI, numero di giorni con febbre, tosse, raffreddore, mal di gola, otalgia, giorni di lavoro persi	Nessuna differenza tra il gruppo placebo e Bifodobatteri
Quesito 2: È efficace la somministrazione di <i>Streptococcus salivarius</i> 24SM intranasale nel prevenire gli episodi di IRR?								
N. di Studi=1 osservazionale								
Grade	Titolo	Autori	Tipo di studio	Popolazione	Intervento	Controllo	Outcome	Risultati
Si	Bacteriotherapy for preventing recurrent upper respiratory infections in children: a real-world experience	Tarantino et al. 2018	Osservazionale	80 bambini con storia IRR	<i>Streptococcus salivarius</i> 24SMB and <i>Streptococcus oralis</i> 89 intranasale per 3 mesi	80 bambini (stessa popolazione), l'anno precedente senza trattamento	Efficacia di <i>Streptococcus salivarius</i> 24SMB and <i>Streptococcus oralis</i> 89 intranasale nella prevenzione delle IRR	Efficacia di <i>Streptococcus salivarius</i> 24SMB and <i>Streptococcus oralis</i> 89 intranasale nella prevenzione delle IRR (p<0,001)

Quesito 3: Sono efficaci i probiotici quali <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG and LC705, <i>Lactobacillus salivarius</i> PS7, <i>Bifidobacterium breve</i> 99 e <i>Propionibacterium freudenreichii</i> JS nel prevenire le IRR?								
Studi: 1 RCT								
Grade	Titolo	Autori	Tipo di studio	Popolazione	Intervento	Controllo	Outcome	Risultati
Si	Treatment of acute otitis media with probiotics in otitis-prone children—A double-blind, placebo-controlled randomised study	Hatakka et al. 2007	RCT	155 bambini da 10 mesi a 6 anni randomizzati a ricevere probiotici (<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG e LC705, <i>Bifidobacterium breve</i> 99 e <i>Propionibacterium freudenreichii</i> JS) (n = 155) o placebo (n = 154) per 24 settimane	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG e LC705, <i>Bifidobacterium breve</i> 99 e <i>Propionibacterium freudenreichii</i> JS per 24 mesi	155 bambini, placebo	Efficacia di probiotici nel prevenire la durata e gli episodi di OMA	I probiotici non riducono la frequenza o la durata degli episodi di OMA: Incidenza OR 1.48 (0,87-2,52), Ricorrenza OR 1.04 (0,55-1,96) . Tendenza a ridurre gli episodi di IRR: OR per >4 episodi di IRR: OR 0,56 (0,31-0,99). OR per >6 episodi 0,59 (0,34-1,03)
Quesito 4: È efficace il Sinerga rispetto agli estratti batterici nella profilassi delle IRR?								
Studi: 1 Osservazionale								
Grade	Titolo	Autori	Tipo di studio	Popolazione	Intervento	Controllo	Outcome	Risultati
Si	Retrospective observational study to investigate sinerga, a multifactorial nutritional product, and bacterial extracts in the prevention of recurrent respiratory infections in children	Nigro et al. 2014	Osservazionale retrospettivo	67 bambini di età compresa tra 3 e 7 anni con storia di IRR trattati con Sinerga per 4 mesi o estratti batterici per 3 mesi	Sinerga per 4 mesi	100 bambini trattati con estratti batterici per 3 mesi	Confronto tra Sinerga ed estratti batterici nella riduzione della frequenza degli episodi di infezione delle vie aeree e di prescrizione di antibiotici	Il Sinerga è più efficace degli estratti batterici nella prevenzione di IRR (49% vs 5% non ha presentato episodi infettivi o richiesto terapia antibiotica)

Allegato 3. Studi valutati con analisi GRADE

Autore/i: Gruppo metodologia IRR

Domanda: Uso dei Bifidobatteri per via orale per la prevenzione delle IRR

Setting: Ospedaliero

Bibliografia: Santamaria F, Montella S, Stocchero M, Pirillo P, Bozzetto S, Giordano G, Poeta M, Baraldi E. 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 Oct;58:101818.

Valutazione della Qualità							Osservazioni	Qualità	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Efficacia di *S. salivarius* 24SM intranasale nella profilassi delle Infezioni respiratorie ricorrenti

1	RCT	non importante	non importante	non importante ^a	Alta ^a	nessuno	RCT su pazienti allocati a 4 gruppi (pidotimod +/- Bifidobatteri vs placebo). Misura di <i>outcome</i> : Numero di URTI, Numero di LRTI, Numero di giorni con URTI o LRTI, Numero di giorni con febbre, tosse, raffreddore, mal di gola, otalgia, giorni di lavoro persi Il sottogruppo di Bifidobatteri vs placebo arruola solo 13 pazienti e mostra nessun impatto sulle IRR.	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
---	-----	----------------	----------------	-----------------------------	-------------------	---------	---	---------------	------------

IC: Intervallo di confidenza

Spiegazioni

a. n° eventi inferiore a 300

Autore/i: Gruppo metodologia IRR

Domanda: S. salivarius 24SM intranasale rispetto al placebo è efficace per profilassi delle infezioni respiratorie ricorrenti nei bambini?

Setting: Ospedaliero

Bibliografia: 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 May 16;72(3):33-38

Valutazione della qualità							Osservazioni	Qualità	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Efficacia di S. salivarius 24SM intranasale nella profilassi delle Infezioni respiratorie ricorrenti

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante ^a	serio ^a	nessuno	<p>Uno studio osservazionale condotto su 80 bambini mostra l'efficacia di Streptococcus salivarius 24SMB and Streptococcus oralis 89 intranasale nella prevenzione delle IRR: Numero episodi da 5.98 (2.30) [median: 6 (4.25-7)] nell'anno precedente a 2.75 (2.43) [median: 2 (1-4)] dopo il trattamento (p<0.0001)</p>	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
---	----------------------	----------------	----------------	-----------------------------	--------------------	---------	---	---------------------	------------

IC: Intervallo di confidenza

Spiegazioni

a. n° eventi <300

Autore/i: Gruppo metodologia IRR

Domanda: Probiotici quali *Lactobacillus rhamnosus* GG and LC705, *Lactobacillus salivarius* PS7, *Bifidobacterium breve* 99 e *Propionibacterium freudenreichii* JS rispetto a nessun trattamento/placebo sono efficaci nella profilassi delle infezioni respiratorie ricorrenti nei bambini?

Setting: Ospedaliero

Bibliografia: Hatakka K, Blomgren K, Pohjavuori S, Kaijalainen T, Poussa T, Leinonen M, Korpela R, Pitkäranta A. Treatment of acute otitis media with probiotics in otitis-prone children—A double-blind, placebo-controlled randomised study Clin Nutr. 2007 Jun;26(3):314-2

Valutazione della Qualità							Impatto	Qualità	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Efficacia di probiotici quali *Lactobacillus rhamnosus* GG and LC705, *Lactobacillus salivarius* PS7, *Bifidobacterium breve* 99 and *Propionibacterium freudenreichii* JS nella prevenzione degli episodi di otite media acuta ricorrente

1	studio randomizzato	non importante	non importante	serio ^a	serio ^a	nessuno	Nello studio di Hattaka come outcome secondario riduzione degli episodi di IRR significativo: per >4 episodi di IRR: OR 0,56 (0,31-0,99). OR per >6 episodi 0,59 (0,34-1,03)	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
---	---------------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	--	---------------------	------------

IC: Intervallo di confidenza

Spiegazioni

a. Outcome degli studi su prevenzione OMAR e non IRR, popolazione <300

Autore/i: Gruppo metodologia IRR

Domanda: Il Sinerga rispetto a estratti batterici è efficace per la profilassi delle infezioni respiratorie ricorrenti nei bambini ?

Setting: Ospedaliero

Bibliografia: 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 Jul-Sep;27(3):455-60.

Valutazione della Qualità							N° di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	il Sinerga	estratti batterici	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		

Efficacia del Sinerga rispetto agli estratti batterici nella profilassi delle infezioni respiratorie ricorrenti

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	Studio osservazionale che mostra efficacia del Sinerga rispetto ad estratti batterici nella riduzione della frequenza degli episodi di infezione delle vie aeree e di prescrizione di antibiotici. (49% vs 5% non ha presentato episodi infettivi o richiesto terapia antibiotica)				⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	--	--	--	--	------------------------	------------

IC: Intervallo di confidenza

Spiegazioni

a. n° di eventi < 300

3) Lisati ed Estratti Batterici nella prevenzione delle IRR

Introduzione

Sin dagli anni '70 numerosi derivati batterici sono stati sviluppati ed impiegati come trattamento supplementare per il controllo e la prevenzione delle IRR, nel bambino come nell'adulto. Gli estratti batterici possono essere convenzionalmente suddivisi in:

- estratti di prima generazione che contengono batteri uccisi interi o i loro lisati;
- estratti di seconda generazione contenenti componenti batterici maggiormente immunogeni (ad esempio ribosomi o proteoglicani) (Jesenak et al. 2011).

Le varie molecole vengono scelte in base alle loro rispettive proprietà immunogeniche. In base al meccanismo di produzione, i batteriolisati si distinguono in lisati polivalenti prodotti per lisi meccanica e lisati polivalenti ottenuti per lisi alcalina. Alcuni lisati batterici meccanici polivalenti (*polyvalent mechanical bacterial lysate*, PMBL) vengono ottenuti attraverso procedure di lisi meccanica, in grado di preservare intatta la struttura degli antigeni (lisi *in vitro*, frazionamento dei corpi batterici e/o del sopranatante e produzione del particolato antigenico). Al contrario i lisati ottenuti per lisi alcalina, come ad esempio OM-85, sono prodotti mediante l'utilizzo di sostanze chimiche, in grado di determinare la parziale o totale denaturazione delle proteine, con conseguente potenziale minore antigenicità (Villa et al. 2010).

In generale, gli estratti batterici vengono allestiti a partire dalle stesse specie batteriche etiologicamente implicate nelle infezioni dell'apparato respiratorio (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozenae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*). I ribosomi sono organelli citoplasmatici responsabili della sintesi delle catene proteiche a partire dagli aminoacidi tanto nei batteri quanto nell'uomo. Gli estratti ribosomiali

batterici in commercio contengono i proteoglicani derivanti dalla parete batterica di *Klebsiella pneumoniae* e le frazioni ribosomiali derivanti da quattro specie batteriche diverse (*Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*) (Mora et al. 2007).

Riguardo al meccanismo di azione, si ritiene che gli estratti batterici possano attivare sia i meccanismi dell'immunità innata che quelli dell'immunità adattativa. Entrando in contatto con le placche del Peyer del tessuto linfoide associato alla mucosa intestinale (*gut-associated lymphoid tissue*, GALT) e con le cellule M intestinali, questi prodotti interagirebbero con recettori dell'immunità innata, come i *Toll-like receptors* (TLRs), insieme ad altri recettori di membrana o endocellulari (es. *NOD-like receptors*), venendone riconosciuti i rispettivi *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMPs), quali, ad esempio il lipopolisaccaride, i peptidoglicani, l'acido lipoteicoico, il lipoarabinomannano, il DNA batterico non metilato contenente i motivi CpG e le lipoproteine batteriche. L'interazione tra i TLRs ed i PAMPs espressi in questi prodotti determinerebbe quindi l'attivazione delle cellule dendritiche, dei macrofagi e delle cellule NK e l'espressione di molecole costimolatorie in grado di attivare i meccanismi dell'immunità adattativa. L'azione dei diversi immunomodulanti batterici sul sistema immunitario, in particolare sulle cellule dendritiche, varia comunque a seconda del prodotto utilizzato, probabilmente a causa delle diverse metodiche di produzione e delle diverse frazioni antigeniche contenute nelle formulazioni in commercio (Spisek et al. 2004). A sua volta, la risposta immunitaria innata, attraverso la produzione di citochine, chemochine e fattori di crescita, è in grado di condizionare l'attivazione della risposta adattativa, favorendo la produzione di linfociti B e T antigene-specifici oltre ad un numero considerevole di plasmoblasti, la maggior

parte dei quali danno origine a plasmacellule produttrici di IgA a livello mucosale. I linfociti e i plasmoblasti, maturati all'interno dei linfonodi mesenterici, migrano infatti nei tessuti linfoide associati alla mucosa (MALT) di differenti apparati. Il potenziale effetto protettivo degli estratti batterici sarebbe quindi da ascrivere alla capacità di generare cellule B e T di memoria e alla induzione della sintesi delle immunoglobuline, soprattutto IgA, in grado di rispondere prontamente ed efficacemente ad un successivo contatto con lo stesso antigene (Braido et al. 2007).

Raccolta dati

È stata condotta una ricerca della letteratura al fine di verificare l'efficacia di lisati ed estratti batterici nella prevenzione delle IRR in età pediatrica.

È stata applicata la metodologia di ricerca riportata nella sezione metodi.

Risultati

Sono stati inizialmente identificati 142 lavori, da cui sono stati eliminati 98 duplicati. Dei 44 titoli sottoposti a screening, sono stati esclusi 7 lavori; ai 37 abstract sottoposti a screening sono stati aggiunti 9 articoli selezionati dalla bibliografia degli studi inclusi e sono stati esclusi 18 lavori. Gli articoli full-text valutati per eleggibilità risultavano 28, di cui 9 sono stati esclusi perché non rilevanti, condotti su adulti o poster. Al termine della selezione sono stati inclusi 19 articoli (Allegato 1), di cui 5 lavori (1 metanalisi e 4 revisioni sistematiche) valutati con lo strumento AMSTAR 2 (Allegato 6), 3 RCT (*trial clinici randomizzati*) e 1 studio retrospettivo valutati con metodo GRADE (Allegati 3 e 4), 9 revisioni narrative e 1 studio osservazionale prospettico.

Le evidenze riguardavano quattro prodotti, cioè OM-85, Rybomunil, PMBL e D-53, pertanto sono state suddivise in 4 paragrafi relativamente alla molecola oggetto di studio.

OM-85

Per analizzare l'efficacia di questo preparato sono stati

identificati 7 lavori: 2 RCT di bassa e moderata qualità (Esposito et al. 2014, Esposito et al. 2019b), 1 studio retrospettivo controllato di qualità moderata (Esposito et al. 2019a), valutati con analisi GRADE e 4 revisioni sistematiche valutate con lo strumento AMSTAR 2 di qualità rispettivamente bassa, elevata, moderata e bassa (Schaad, 2010; Del-Rio-Navarro et al. 2012; Yin et al. 2018; Esposito et al. 2018).

Quesito 1 – OM-85 è efficace nel ridurre il numero di infezioni acute all'anno nei bambini con IRR?

In un RCT condotto nel 2014, Esposito e collaboratori (Esposito et al. 2014) hanno considerato 68 bambini dai 3 ai 5 anni con IRR, vaccinati con vaccino anti-influenzale (Fluarix) e confrontato i 33 trattati con OM-85 al dosaggio di 3,5 mg al dì per 10 giorni al mese per 3 mesi con i 35 non trattati. Gli autori hanno riportato una maggior incidenza statisticamente significativa, di infezioni delle vie aeree nel gruppo di controllo rispetto al gruppo dei trattati, in particolare le proporzioni di soggetti con almeno un episodio di 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% ($p < 0,05$). Tuttavia, nello studio i criteri diagnostici di infezioni delle vie aeree non sono stati esplicitati in dettaglio. Poiché lo studio è randomizzato in singolo cieco, lo stesso è gravato da un serio rischio di distorsione; inoltre, dato che i pazienti oggetto di studio erano vaccinati per l'influenza, manca di generalizzabilità. Infine, poiché il campione di pazienti è inferiore a 300, l'imprecisione è seria; ne risulta una valutazione di qualità molto bassa.

Lo stesso gruppo di ricerca ha condotto un ulteriore studio di tipo retrospettivo nel 2019 includendo 400 bambini da 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, di

infezioni delle vie aeree nel gruppo di controllo rispetto al gruppo dei trattati. Infatti, nel gruppo di bambini trattati con OM-85, il numero di pazienti che non ha presentato alcun nuovo episodio di IR era significativamente maggiore rispetto a quello del gruppo senza OM-85. Nuovi episodi di IR 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 di IR. Risultati analoghi sono stati ottenuti considerando il numero totale di IR, il numero di 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 di 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) (*Esposito et al. 2019a*).

Limite dello studio è il fatto che si tratta di uno studio retrospettivo nel quale sono stati appaiati i casi e i controlli, ma residui fattori confondenti potrebbero aver influenzato i risultati; infine, il campione di soggetti incluso è limitato. Risulta quindi uno studio di qualità moderata.

Lo stesso gruppo di ricerca nel 2019 ha pubblicato uno studio randomizzato di fase IV, controllato con placebo, in doppio cieco, a singolo centro, ed ha valutato 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 di infezioni del tratto respiratorio e il numero dei bambini con almeno un episodio di 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 $p = 0,006$) (*Esposito et al. 2019b*). Data la scarsa numerosità del campione oggetto di studio (< 300), lo stesso risulta di qualità moderata.

Nel lavoro di Schaad 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%) (*Schaad, 2010*). Con lo strumento AMSTAR 2, questa revisione viene valutata di scarsa qualità.

In una successiva revisione di qualità elevata (*Del-Rio-Navarro et al. 2012*), 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 di 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 del 2018, di moderata qualità, ha incluso 54 studi, per un totale di 4851 bambini. 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; $P < 0,00001$) (*Yin et al. 2018*).

Nella revisione sistematica di bassa qualità di Esposito e collaboratori 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 (*Esposito et al. 2018*).

Quesito 2 – L'OM-85 è efficace nella riduzione dell'utilizzo della terapia antibiotica per le infezioni delle vie respiratorie in bambini con IRR?

Yin e collaboratori, estrapolando i dati da 22 RCT, hanno osservato una riduzione dei giorni di terapia antibiotica, statisticamente significativa, nel gruppo dei pazienti trattati con OM-85 rispetto al gruppo dei controlli (MD -4.10 giorni; IC 95% -4.52, -3.67; $p < 0.00001$) (*Yin et al. 2018*).

Nel RCT di Esposito e collaboratori del 2014 è stata 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) (*Esposito et al. 2014*).

Nello studio retrospettivo condotto da Esposito e collaboratori viene 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 (*Esposito et al. 2019a*). Questo dato è stato confermato dagli stessi autori nel loro più recente RCT ($50,5\%$ vs 25% ; $p = 0,0002$) (*Esposito et al. 2019b*).

Quesito 3 – L'OM-85 è efficace nella riduzione dell'impatto socio-economico causato dalle infezioni delle vie respiratorie nelle famiglie di bambini con IRR?

Esposito e collaboratori nel RTC del 2014 di bassa qualità riportano una riduzione, statisticamente significativa, della media dei giorni di scuola persi nei bambini trattati rispetto ai non trattati (3.16 ± 2.10 vs 6.55 ± 2.34) (*Esposito et al. 2014*).

Nel RTC del 2019 Esposito e collaboratori confermano 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). Hanno inoltre mostrato una riduzione, statisticamente significativa ($p = 0,004$), della media dei giorni di lavoro

persi dai genitori dei bambini trattati rispetto ai non trattati (2.58 ± 0.73 vs 1.76 ± 0.76) (*Esposito et al. 2019b*).

Quesito 4 – L'OM-85 è efficace nel ridurre i giorni di febbre causata dalle infezioni delle vie respiratorie nei bambini con IRR?

Nella revisione di Yin e collaboratori, 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; $p < 0,00001$) (*Yin et al. 2018*).

Quesito 5 – L'OM-85 è efficace nel ridurre i giorni di tosse causata dalle infezioni delle vie respiratorie nei bambini con IRR?

Yin e collaboratori, estrapolando i dati da 15 RCT, riportano una riduzione dei giorni di tosse, statisticamente significativa, nel gruppo dei trattati con OM-85 rispetto al gruppo dei controlli (MD -5.26 giorni; IC 95% -6.41, -4.12; $P < 0.00001$) (*Yin et al. 2018*).

Quesito 6 – L'OM-85 è efficace nei bambini con IRR se effettuato per 10 giorni al mese per 3 mesi, rispetto a 10 giorni al mese per 6 mesi?

L'RCT di Esposito e collaboratori del 2019 ha dimostrato l'assenza di differenze statisticamente significative nell'efficacia del trattamento con OM-85 per 3 o 6 mesi, nella riduzione del numero di infezioni respiratorie, nell'utilizzo di terapia antibiotica, nel numero di giorni persi da scuola dai bambini e da lavoro dai genitori (*Esposito et al. 2019b*).

Rybomunil

Per analizzare l'efficacia di questo preparato abbiamo a disposizione 1 solo studio randomizzato, doppio cieco, placebo-controllato di moderata qualità. Lo studio ha analizzato 158 bambini da 2 a 5 anni di età (63 bambini con IRR e 95 senza IRR): 81 bambini (32 con IRR e 49 senza) trattati con Rybomunil alla dose di 0,52 mg +

1,25 mg, 4 volte a settimana, per 3 settimane nel primo mese e poi 4 giorni al mese per i restanti 5 mesi sono stati confrontati con 77 bambini (31 con IRR e 46 senza) trattati con placebo (gruppo controllo) (Fiocchi et al. 2012). Questo studio, analizzando un campione minore di 300 soggetti, è gravato da imprecisione seria e risulta quindi di qualità moderata.

Quesito 7 – Rybomunil è efficace nel prevenire le infezioni respiratorie in pazienti senza storia di IRR?

Fiocchi e collaboratori hanno evidenziato che la proporzione di bambini senza storia di IRR, che non presenta episodi di infezioni respiratorie è significativamente maggiore nel gruppo trattato con Rybomunil rispetto al gruppo dei controlli sia nei primi 6 mesi (20.4% vs 4.4%; OR [odd ratio] 5.6 [1.2, 27.3]; P=0.028) che nei 12 mesi (20.4% vs 4.4%; OR 5.6 [1.2, 27.3]; p=0.028) (Fiocchi et al. 2012).

Quesito 8 – Rybomunil è efficace nel ridurre il numero di infezioni respiratorie in pazienti con IRR?

Fiocchi e collaboratori hanno evidenziato che la proporzione di bambini con storia di IRR senza episodi di infezioni respiratorie non è statisticamente diversa tra gruppo trattato con Rybomunil e gruppo di placebo sia nei primi 6 mesi (6.3% vs 12.9%, p=NS) che nei 12 mesi (6.3% vs 9.7%, p = NS) (Fiocchi et al. 2012).

Quesito 9 – Rybomunil è efficace nel ridurre il numero di giorni in cui i bambini presentano infezioni respiratorie?

Fiocchi e collaboratori hanno dimostrato che i bambini del gruppo senza IRR hanno avuto episodi di infezioni respiratorie di durata significativamente inferiore se trattati con Rybomunil rispetto al gruppo trattati con placebo, sia nei primi 6 mesi (rispettivamente 3.7±2.1 giorni vs 4.5±1.9 giorni, p=0.040) che nei 12 mesi (3.6 ± 2.0 giorni vs 4.7 ± 2.5 giorni, p=0.015); invece la riduzione non è risultata significativa nel gruppo dei bambini con IRR trattato con Rybomunil rispetto al gruppo trattato con placebo, sia nei primi 6 mesi

(5.4±3.4 giorni vs 4.9 ± 3.3 giorni placebo, p=NS) che nei 12 mesi (5.6±3.4 giorni vs 5.3 ± 3.2 giorni, p= NS) (Fiocchi et al. 2012).

PMBL

Per analizzare l'efficacia di questo preparato abbiamo a disposizione 1 metanalisi di bassa qualità, valutata con AMSTAR 2 (Cazzola et al. 2012).

Cazzola e collaboratori hanno analizzato 3 RCT pubblicati fino al 2009, con un totale di 345 bambini, confrontando bambini trattati con PMBL, 1 compressa al giorno, 10 giorni al mese, per 3 mesi consecutivi e bambini trattati con placebo.

Quesito 10 – PMBL è efficace nel ridurre il numero di IRR?

Cazzola e collaboratori hanno mostrato una riduzione, statisticamente significativa, del numero di infezioni respiratorie nel gruppo dei trattati rispetto al gruppo di controllo [RR(rischio relativo) -2.204; IC 95%-3.260, -1.147; p<0,05] (Cazzola et al. 2012).

D53

Per analizzare l'efficacia di questo preparato abbiamo a disposizione 1 revisione sistematica, valutata di buona qualità con AMSTAR 2.

Del-Rio-Navarro ha analizzato insieme ai collaboratori, 11 studi pubblicati dal 1985 al 1995, con un totale di 1067 bambini con IRR, confrontando bambini trattati con D53 (539) e bambini trattati con placebo (528).

Quesito 11 – D53 è efficace nel ridurre il numero di IRR?

Del-Rio-Navarro e collaboratori nella loro revisione hanno riportato una riduzione, statisticamente significativa, del numero di infezioni respiratorie acute nel gruppo dei trattati rispetto a quello dei controlli (MD -1.32; IC 95% -1.86, -0.79; p=0.01) (Del-Rio-Navarro et al. 2012).

Conclusioni

Fra gli studi esaminati emerge un solo studio italiano riguardo al Rybomunil (*Fiocchi et al. 2012*); tale studio, che evidenzia dati positivi, risulta di qualità moderata. Tali dati sono tuttavia insufficienti per raccomandarne l'uso.

Anche per quanto riguarda PMBL è stato rinvenuto un solo studio, una metanalisi di bassa qualità (*Cazzola et al. 2012*) che sebbene fornisca dati incoraggianti, questi non sono sufficienti per raccomandarne l'uso.

Per quanto riguarda D53 sono disponibili solo dati pubblicati nel 2013 nella revisione di Del-Rio-Navarro e collaboratori che si riferivano a studi antecedenti (pubblicati fra il 1885 e il 1995) 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.

Solamente per quanto riguarda OM-85 sono stati riscontrati alcuni studi di qualità bassa o moderata, prodotti tutti dallo stesso gruppo di ricerca (*Esposito et al. 2014; Esposito et al. 2019a; Esposito et al. 2019b*) e 4 revisioni sistematiche di qualità bassa (n=2), elevata (n=1), e moderata (n=1) (*Schaad, 2010; Esposito et al. 2018; Del-Rio-Navarro et al. 2012; Yin et al. 2018*) nei quali sono raccolti alcuni dati positivi. Tuttavia, sebbene i dati nella maggioranza dei casi suggeriscano un'efficacia di OM-85 nella prevenzione delle IRR, sono stati condotti solo due 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.

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 stata pubblicato un documento AIFA relativo ai dati di sicurezza ed efficacia ed alle indicazioni all'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 esistenti 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.

RACCOMANDAZIONI

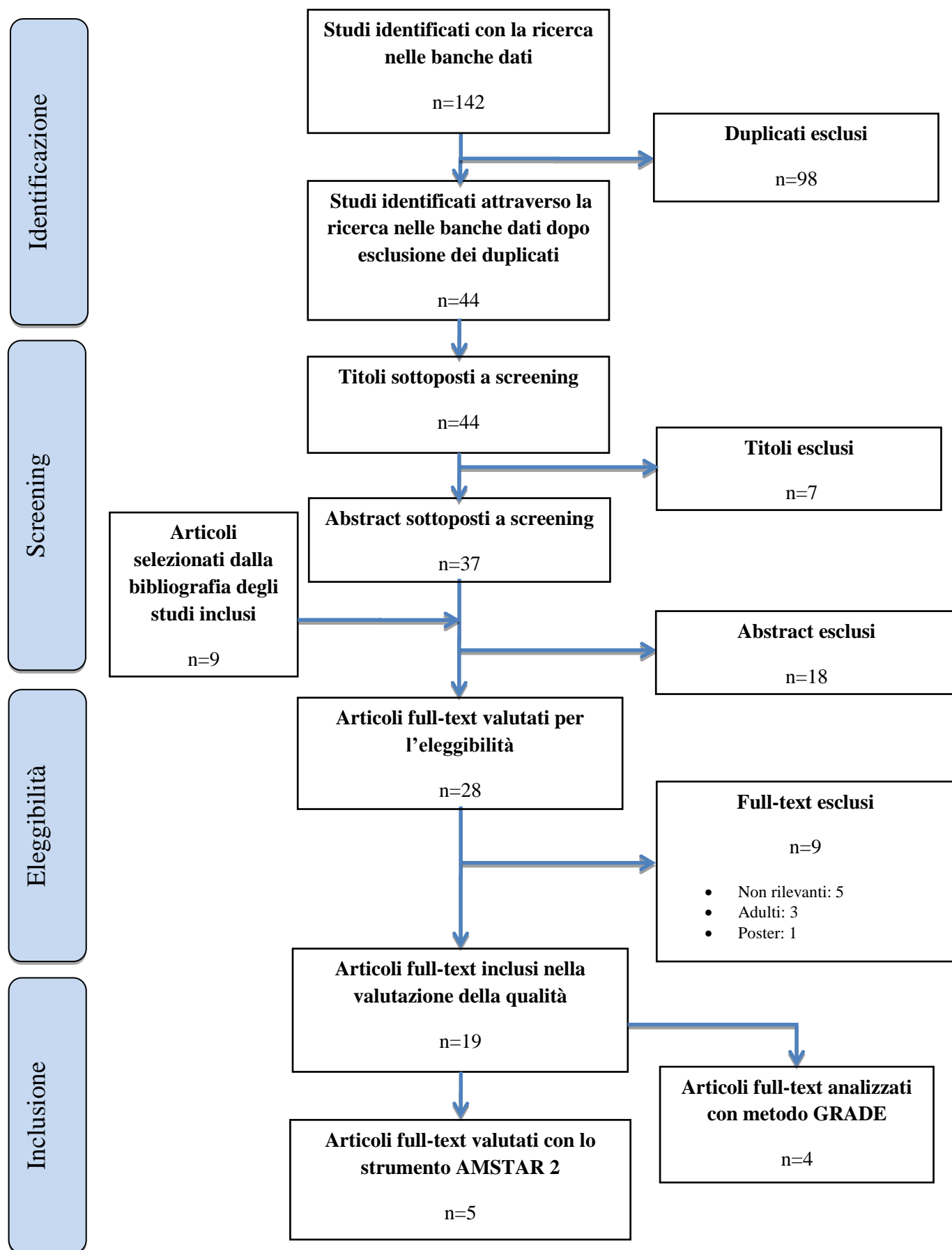
La base delle evidenze ad oggi disponibile non consente di raccomandare l'uso di lisati batterici routinariamente per la prevenzione delle IRR (**Raccomandazione negativa debole**).

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**).

Bibliografia

- Braidò F, Tarantini F, Ghiglione V, Melioli G, Canonica GW. Bacterial lysate in the prevention of acute exacerbation of COPD and in respiratory recurrent infections. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2:335-45.
- Cazzola M, Anapurapu S, Page CP. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 2012;25:62-68.
- De Benedetto F, Sevieri G. Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate OM-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2013; 8:33.
- Del-Rio-Navarro BE, Espinosa-Rosales FJ, Flenady V, Sienra-Monge JJJ; Cochrane Review: Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Evid.-Based Child Health*, 2012;7:629-717.
- 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
- 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
- Esposito S, Marchisio P, Prada E, Daleno C, Porretti L, Carsetti R, Bosco A, Ierardi V, Scala A, Principi N. Impact of a mixed bacterial lysate (OM-85 BV) on the immunogenicity, safety and tolerability of inactivated influenzavaccine in children with recurrent respiratory tract infection. *Vaccine*, 2014;32:2546-2552.
- Esposito S, Soto-Martinez ME, Feleszko W, Jones MH, Shen KL and 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;18:000-000.
- Fiocchi A, Omboni S, Mora R, Macchi A, Nespoli L, Arrigoni S, Guastini L, Castelnovo P, Graziani D, Marcassa S; Efficacy and safety of ribosome-component immune modulator for preventing recurrent respiratory infections in socialized children. *Allergy Asthma Proc*, 2012;33:197-204.
- Fiocchi A, Terracciano L, Martelli A, Bernardo L, Calcinai E, Marcassa S; Ribosome-component immune modulation of respiratory tract infections in children. *Allergy and Asthma Proceedings*, 2009;30(4S):S21-31
- Giovannini M, Salvini F and Riva E. Bacterial Extracts as Immunomodulators for the Prevention of Recurrent Respiratory Infections in Children. *J Med Microb Diagn* 2014;3:2.
- 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>
- Kearney SC, Dziekiewicz M, Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2015;114:364-9.
- Miceli Sopo S, Onesimo R, Giorgio V, Fundarò C, Tabacco F, Calvani M. Efficacy of over-the-counter immunostimulants in the prevention of paediatric recurrent acute respiratory tract infections. Criticisms and pitfalls of available metaanalyses. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2011;43:157-61.
- Mora R, Dellepiane M, Crippa B, Guastini L, Santomauro V, Salami A. Ribosomal therapy in the prophylaxis of recurrent pharyngo- tonsillitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71:257-61.
- Nikolova M, Stankulova D, Taskov H, Nenkov P, Maximov V, Petrunov B. Polybacterial immunomodulator Respivax restores the inductive function of innate immunity in patients with recurrent respiratory infections. *International Immunopharmacology*, 2009;9:425-432.
- Schaad UB. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World J Pediatr* 2010;6:5-12
- Spisek R, Brazova J, Rozkova D, Zapletalova K, Sediva A, Bartunkova J. Maturation of dendritic cells by bacterial immunomodulators. *Vaccine* 2004;22:2761-8.
- Villa E, Garelli V, Braidò F, Melioli G, Canonica GW. May we strengthen the human natural defenses with bacterial lysates? *World Allergy Organ J* 2010;3:S17-23.
- 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.
- Zielnik-Jurkiewicz B, Jurkiewicz D. Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections. *Otolaryngol Pol* 2018;72:1-8.
- Zuccotti GV, Mameli C. Respiratory infections and immunostimulants in childhood: an update. *JPNIM*, 2015;4:e040218.

Allegato 1. Flowchart studi inclusi dopo revisione della letteratura



Allegato 2. PICO (studi valutati con metodo GRADE)

STUDI DI INTERVENTO VALUTATI CON ANALISI GRADE							
Quesito: OM-85 BV può essere utilizzato per prevenire le IRR?							
Studio	Tipo	Supporto dell'industria	Popolazione	Intervento	Controllo	Outcome	Risultato
Esposito et al. 2014	Randomizzato singolo cieco	No	36-59 mesi con IRR vaccinati con IIV	OM-85 BV (33) 1 volta al giorno per 10 giorni per 3 mesi consecutivi	nessun trattamento (35)	bambini con almeno 1 IRR alte e basse; numero di IRR; giorni persi di scuola, durata media di terapia antibiotica; outcome immunologici	<ul style="list-style-type: none"> bambini con episodi di URTI nel gruppo OM-85 BV 20(60.6%) vs 31 (88.6%); $p < 0.05$ Bambini con episodi di LRTI nel gruppo OM-85 BV 5(15.2%) vs 15 (42.9%); $p < 0.05$ Numero di URTI 0.73 ± 0.49 nel gruppo OM-85 BV vs 2.19 ± 0.73 nel controllo; $p < 0.05$ Numero di LRTI 0.28 ± 0.16 nel gruppo di OM-85 BV vs 0.68 ± 0.44 nel controllo; $p > 0.05$ Cicli di terapia antibiotica 0.49 ± 1.06 nel gruppo di OM-85 BV vs 1.76 ± 0.63 nel controllo; $p < 0.05$ Giorni di scuola persi 3.16 ± 2.10 nel gruppo di OM-85 BV vs 6.55 ± 2.34 nel controllo; $p < 0.05$
Esposito et al. 2019a	Retrospektivo	No	bambini 3-6 anni con storia di IRR	OM-85 BV 3.5 mg/die per 10 giorni/mese a Settembre, Ottobre, Novembre per 2 anni consecutivi (200)	nessun trattamento (200)	bambini con IRR, numero e tipo di IRR, uso di antibiotici da Settembre a Marzo dei due anni successivi al trattamento	<ul style="list-style-type: none"> bambini senza IRR nel I anno: 128 (64.0%) nel gruppo OM-85 BV vs 72 (36.0%) nel controllo; $p < 0.05$ bambini senza IRR nel II anno: 134 (67.0%) nel gruppo OM-85 BV vs 79 (39.5%) nel controllo; $p < 0.05$ bambini trattati con antibiotico nel I anno: 61 (30.5%) nel gruppo OM-85 BV vs 110 (55.0%) nel controllo; $p < 0.05$ bambini trattati con antibiotico nel II anno: 54 (27.0%) nel gruppo OM-85 BV vs 101 (50.1%) nel controllo; $p < 0.05$ bambini che hanno richiesto visite mediche I anno: 109 (54.5%) nel gruppo OM-85 BV vs 149 (74.5%) nel controllo; $p < 0.05$ bambini che hanno richiesto visite mediche II anno: 97 (48.5%) nel gruppo OM-85 BV vs 138 (69.0%) nel controllo; $p < 0.05$ Numero URTI I anno: 0.41 ± 0.39 nel gruppo OM-85 BV vs 0.76 ± 0.49 nel gruppo di controllo; $p < 0.05$ Numero LRTI I anno: 0.16 ± 0.33 nel gruppo OM-85 BV vs 0.22 ± 0.58 nel gruppo di controllo; $p > 0.05$ Numero URTI II anno: 0.36 ± 0.25 nel gruppo OM-85 BV vs 0.61 ± 0.46 nel gruppo di controllo; $p < 0.05$

							<ul style="list-style-type: none"> • Numero LRTI II anno: 0.06±0.16 nel gruppo OM-85 BV vs 0.14± 0.19 nel gruppo di controllo; p<0.05 • Bambini con > 3 URTI I anno: 43 (21.5%) nel gruppo OM-85 BV vs 92 (46.0%) nel gruppo di controllo; -0.49 (-0.19, -0.69) • Bambini con > 3 URTI II anno: 36 (18.0%) nel gruppo OM-85 BV vs 82 (41.0%) nel gruppo di controllo; -0.44 (-0.13, -0.63) • Bambini con > 3 terapia antibiotica I anno: 33 (16.5%) nel gruppo OM-85 BV vs 73 (36.5%) nel gruppo di controllo; -0.47 (-0.16,-0.66) • Bambini con > 3 terapia antibiotica II anno: 28 (14.0%) nel gruppo OM-85 BV vs 66 (33.0%) nel gruppo di controllo; -0.43 (-0.13-0.73)
Esposito et al. 2019b	Randomizzato doppio cieco placebo controllato	No	1-6 anni con storia di IRR	Group A OM-85 3.5 mg/die per i primi 10 giorni di 3 mesi (n=123). Gruppo C OM-85 3.5 mg/die per i primi 10 giorni di 6 mesi (n=41).	Placebo (Gruppo B; n=124)	Numero di IRR, uso di antibiotici, giorni di assenza dal daycare, giorni lavorativi dei genitori persi	<ul style="list-style-type: none"> • Numero di IR in bambini di 1-6 anni con più di 6 episodi di IR/anno precedente che hanno ricevuto OM-85 3.5 mg/die per 10 giorni per 3 mesi+placebo per 3 mesi (Gruppo A) VS placebo 6 mesi (Gruppo B) VS OM-85 3.5 mg/die per 10 giorni per 6 mesi durante il periodo di trattamento (Gruppo C) Gruppo A 33 (33.0%); Gruppo B 71 (65.1%); Gruppo C 11(29.7%). A vs B (p< 0.0001); A vs C (p=0.87); B vs C (p=0.0003) Maggiore efficacia dell'OM-85 rispetto al placebo; non differenza significativa tra schema di 3 e 6 mesi. • Prescrizione antibiotica in bambini di 1-6 anni con più di 6 episodi di IR/anno precedente che hanno ricevuto OM-85 3.5 mg/die per 10 giorni per 3 mesi+placebo per 3 mesi (Gruppo A) VS placebo 6 mesi (Gruppo B) VS OM-85 3.5 mg/die per 10 giorni per 6 mesi (Gruppo C) durante il periodo di trattamento Gruppo A 25 (25.0%); Gruppo B 55 (50.5%); Gruppo C 10 (27%). A vs B (p< 0.0002); A vs C (p=0.98); B vs C (p=0.02).Maggiore efficacia dell'OM-85 rispetto al placebo; non differenza significativa tra schema di 3 e 6 mesi • Giorni di assenza da daycare in bambini di 1-6 anni con più di 6 episodi di IR/anno precedente che hanno ricevuto OM-85 3.5 mg/die per 10 giorni per 3 mesi+placebo per 3 mesi (Gruppo A) VS placebo 6 mesi (Gruppo B) VS OM-85 3.5 mg/die per 10 giorni per 6 mesi (Gruppo C) nel periodo di trattamento. Gruppo A 4.49 ± 1.10; Gruppo B 5.10 ±

							<p>1.33; Gruppo C 4.33 ± 1.09. A vs B ($p=0.007$); A vs C ($p=0.79$); B vs C ($p=0.003$). Maggiore efficacia dell'OM-85 rispetto al placebo; non differenza significativa tra schema di 3 e 6 mesi.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Giorni lavorativi persi dai genitori di bambini di 1-6 anni con più di 6 episodi di IR/anno precedente che hanno ricevuto OM-85 3.5 mg/die per 10 giorni per 3 mesi+placebo per 3 mesi (Gruppo A) VS placebo 6 mesi (Gruppo B) VS OM-85 3.5 mg/die per 10 giorni per 6 mesi (Gruppo C) nel periodo di trattamento • Gruppo A 1.76 ± 0.76; Gruppo B 2.58 ± 0.73; Gruppo C 1.88 ± 0.88. A vs B ($p=0.004$); A vs C ($p=0.82$); B vs C ($p=0.0004$). Maggiore efficacia dell'OM-85 rispetto al placebo; non differenza significativa tra schema di 3 e 6 mesi.
Quesito: Rybomunil può essere utilizzato per prevenire le IRR?							
Studio	Tipo	Supporto dell'industria	Popolazione	Intervento	Controllo	Outcome	Risultato
Fiocchi et al. 2012	Randomizzato doppio cieco placebo controllato	Si	2-5 anni con IRR (63) e senza IRR (95)	Ribosomal immunotherapy: 1 dose 4 giorni/settimana per 3 settimane nel primo mese e poi 4 giorni al mese per 5 mesi; 81 bambini (49 non IRR, 32 IRR)	placebo 77 bambini (46 non IRR; 31 IRR)	durata episodi infettivi; numero bambini senza episodi infettivi	<ul style="list-style-type: none"> • Gruppo senza IRR ha avuto episodi di durata significativamente inferiore se trattato con rybomunil sia nei primi 6 mesi (3.7 ± 2.1 giorni VS 4.5 ± 1.9 giorni con placebo, $p=0.040$) che nei 12 mesi (3.6 ± 2.0 giorni VS 4.7 ± 2.5 giorni, $p=0.015$); riduzione non significativa nel gruppo dei bambini con IRR trattato con rybomunil sia nei primi 6 mesi (5.4 ± 3.4 giorni VS 4.9 ± 3.3 giorni placebo, p NS) che nei 12 mesi (5.6 ± 3.4 giorni VS 5.3 ± 3.2 giorni, p NS). • Proporzione di bambini senza storia di IRR che non presenta episodi di IR è significativamente maggiore nel gruppo trattato con rybomunil sia nei primi 6 mesi (20.4% VS 4.4% con placebo; OR 5.6 [1.2, 27.3]; $p=0.028$) che nei 12 mesi (20.4% VS 4.4%; OR 5.6 [1.2, 27.3]; $p=0.028$). Proporzione di bambini con storia di IRR senza episodi di IR non è statisticamente diversa tra gruppo trattato con rybomunil e gruppo di placebo sia nei primi 6 mesi (6.3% versus 12.9% placebo, p NS) che nei 12 mesi (6.3% VS 9.7% placebo, p NS)

Allegato 3. GRADE OM-85

Autore/i: Gruppo metodologia IRR

Domanda: OM-85 BV rispetto a nessun trattamento per prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti

Setting: Ambulatoriale

Bibliografia: 1) Esposito S, Marchisio P, Prada E, Daleno C, Porretti L, Carsetti R, Bosco A, Ierardi V, Scala A, Principi N. 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;7;32:2546-52;

2) 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;25;16. pii: E1065.

3) Esposito S, Bianchini S, Bosis S, Tagliabue 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. 23;17:284

Valutazione della Qualità							Riassunto delle evidenze	Qualità	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Riduzione del numero di bambini di 3-5 anni con IRR vaccinati con vaccino anti-influenzale che hanno presentato episodi di infezione acute delle vie respiratorie durante la terapia con OM-85 3.5 mg/die per 10 giorni per 3 mesi VS nessun trattamento (Esposito 2014)

1	studi randomizzati	serio ^a	non importante	serio ^b	serio ^c	nessuno	-bambini con episodi di URTI nel gruppo OM-85 BV 20(60.6%) vs 31 (88.6%) nel gruppo di controllo; p< 0.05 -bambini con episodi di LRTI nel gruppo OM-85 BV 5(15.2%) vs 15 (42.9%) nel gruppo di controllo; p< 0.05	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	---	---------------------	------------

Numero di infezioni respiratorie acute in bambini di 3-5 anni con IRR vaccinati con vaccino anti-influenzale durante la terapia con OM-85 3.5 mg/die per 10 giorni per 3 mesi VS nessun trattamento (Esposito 2014)

1	studi randomizzati	serio ^a	non importante	serio ^b	serio ^c	nessuno	-numero di URTI 0.73 ± 0.49 nel gruppo OM-85 BV vs 2.19 ± 0.73 nel controllo; p< 0.05 -numero di LRTI 0.28 ± 0.16 0.68 nel gruppo di OM-85 BV vs 0.68 ± 0.44 nel controllo; p>	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	---	---------------------	------------

							0.05		
--	--	--	--	--	--	--	------	--	--

Uso di terapia antibiotica in bambini di 3-5 anni con IRR vaccinati con vaccino anti-influenzale durante la terapia con OM-85 3.5 mg/die per 10 giorni per 3 mesi VS nessun trattamento (Esposito 2014)

1	studi randomizzati	serio ^a	non importante	serio ^b	serio ^c	nessuno	Cicli di terapia antibiotica 0.49 ± 1.06 nel gruppo di OM-85 BV vs 1.76 ± 0.63 nel controllo; $p < 0.05$	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	--	------------------------	------------

Giorni di assenza scolastica in bambini di 3-5 anni con IRR vaccinati con vaccino anti-influenzale durante la terapia con OM-85 3.5 mg/die per 10 giorni per 3 mesi VS nessun trattamento (Esposito 2014)

1	studi randomizzati	serio ^a	non importante	serio ^b	serio ^c	nessuno	Giorni di scuola persi 3.16 ± 2.10 nel gruppo di OM-85 BV vs 6.55 ± 2.34 nel controllo; $p < 0.05$	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	--	------------------------	------------

Bambini 3-6 anni senza nuovi episodi di IR da Settembre a Marzo per 2 anni consecutivi dopo trattamento con OM-85 3.5 mg/die per 10 giorni per 3 mesi per 2 anni consecutivi VS nessun trattamento (Esposito 2019-a)

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	forte associazione	- bambini senza IRR nel I anno: 128 (64.0%) nel gruppo OM-85 BV vs 72 (36.0%) nel controllo -bambini senza IRR nel II anno: 134 (67.0%) nel gruppo OM-85 BV vs 79 (39.5%) nel controllo; $p < 0.05$; $p < 0.05$	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---	------------------	------------

Bambini 3-6 anni trattati con antibiotico da Settembre a Marzo per 2 anni consecutivi dopo trattamento con OM-85 3.5 mg/die per 10 giorni per 3 mesi per 2 anni consecutivi VS nessun trattamento (Esposito 2019-a)

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	forte associazione tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	-bambini trattati con antibiotico nel I anno: 61 (30.5%) nel gruppo OM-85 BV vs 110 (55.0%) nel controllo; $p < 0.05$ -bambini trattati con antibiotico nel II anno: 54 (27.0%) nel gruppo OM-85 BV vs 101	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---	---	--------------	------------

							(50.1%) nel controllo; $p<0,05$		
--	--	--	--	--	--	--	---------------------------------	--	--

Bambini 3-6 anni che hanno richiesto visite mediche da Settembre a Marzo per 2 anni consecutivi dopo trattamento con OM-85 3.5 mg/die per 10 giorni per 3 mesi per 2 anni consecutivi (Esposito 2019-a)


1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	forte associazione tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	<p>-bambini che hanno richiesto visite mediche I anno: 109 (54.5%) nel gruppo OM-85 BV vs 149 (74.5%) nel controllo; $p<0,05$</p> <p>-bambini che hanno richiesto visite mediche II anno: 97 (48.5%) nel gruppo OM-85 BV vs 138 (69.0%) nel controllo; $p<0.05$</p>	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---	---	--------------	------------

Numero di URTI e LRTI in bambini 3-6 anni da Settembre a Marzo in 2 anni consecutivi dopo trattamento con OM-85 3.5 mg/die per 10 giorni per 3 mesi per 2 anni consecutivi (Esposito 2019-a)


1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	<p>Numero URTI I anno: 0.41 ± 0.39 nel gruppo OM-85 BV vs 0.76 ± 0.49 nel gruppo di controllo; $p<0.05$</p> <p>Numero LRTI I anno: 0.16 ± 0.33 nel gruppo OM-85 BV vs 0.22 ± 0.58 nel gruppo di controllo; $p>0.05$</p> <p>Numero URTI II anno: 0.36 ± 0.25 nel gruppo OM-85 BV vs 0.61 ± 0.46 nel gruppo di controllo; $p<0.05$</p> <p>Numero LRTI II anno: 0.06 ± 0.16 nel gruppo OM-85 BV vs 0.14 ± 0.19 nel gruppo di controllo; $p<0.05$</p>	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	--	---	------------------	------------

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--


Bambini con più di 3 URTI in bambini 3-6 anni da Settembre a Marzo in 2 anni consecutivi dopo trattamento con OM-85 3.5 mg/die per 10 giorni per 3 mesi per 2 anni consecutivi (Esposito 2019-a)

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	-Bambini con > 3 URTI I anno: 43 (21.5%) nel gruppo OM-85 BV vs 92 (46.0%) nel gruppo di controllo; -0.49 (-0.19,-0.69) -Bambini con > 3 URTI II anno: 36 (18.0%) nel gruppo OM-85 BV vs 82 (41.0%) nel gruppo di controllo; -0.44 (-0.13;-0.63)	 MODERATA	IMPORTANTE
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	--	---	--	------------

Bambini 3-6 anni che hanno ricevuto > 3 cicli di antibiotico da Settembre a Marzo in 2 anni consecutivi dopo trattamento con OM-85 3.5 mg/die per 10 giorni per 3 mesi per 2 anni consecutivi (Esposito 2019-a)


1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	Bambini con > 3 terapia antibiotica I anno: 33 (16.5%) nel gruppo OM-85 BV vs 73 (36.5%) nel gruppo di controllo; -0.47 (-0.16,-0.66) Bambini con > 3 terapia antibiotica II anno: 28 (14.0%) nel gruppo OM-85 BV vs 66 (33.0%) nel gruppo di controllo; -0.43 (-0.13-0.73)	 MODERATA	IMPORTANTE
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	--	--	--	------------

Numero di IR in bambini di 1-6 anni con più di 6 episodi di IR/anno precedente che hanno ricevuto OM-85 3.5 mg/die per 10 giorni per 3 mesi+placebo per 3 mesi (Gruppo A) VS placebo 6 mesi (Gruppo B) VS OM-85 3.5 mg/die per 10 giorni per 6 mesi durante il periodo di trattamento (Gruppo C). (Esposito 2019-b)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	Gruppo A 33 (33.0%); Gruppo B 71 (65.1%); Gruppo C 11(29.7%)	 MODERATA	IMPORTANTE
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	--	--	------------

							<p>A vs B (p< 0.0001); A vs C (p=0.87); B vs C (p=0.0003)</p> <p>Maggiore efficacia dell'OM-85 rispetto al placebo; non differenza significativa tra schema di 3 e 6 mesi.</p>		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--


Prescrizione antibiotica in bambini di 1-6 anni con più di 6 episodi di IR/anno precedente che hanno ricevuto OM-85 3.5 mg/die per 10 giorni per 3 mesi+placebo per 3 mesi (Gruppo A) VS placebo 6 mesi (Gruppo B) VS OM-85 3.5 mg/die per 10 giorni per 6 mesi (Gruppo C) durante il periodo di trattamento. (Esposito 2019-b)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^e	nessuno	<p>Gruppo A 25 (25.0%); Gruppo B 55 (50.5%); Gruppo C 10 (27%)</p> <p>A vs B (p< 0.0002); A vs C (p=0.98); B vs C (p=0.02)</p> <p>Maggiore efficacia dell'OM-85 rispetto al placebo; non differenza significativa tra schema di 3 e 6 mesi.</p>	 MODERATA	IMPORTANTE
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	--	---	------------

Giorni di assenza da daycare in bambini di 1-6 anni con più di 6 episodi di IR/anno precedente che hanno ricevuto OM-85 3.5 mg/die per 10 giorni per 3 mesi+placebo per 3 mesi (Gruppo A) VS placebo 6 mesi (Gruppo B) VS OM-85 3.5 mg/die per 10 giorni per 6 mesi (Gruppo C) nel periodo di trattamento. (Esposito 2019-b)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^e	nessuno	<p>Gruppo A 4.49 ± 1.10; Gruppo B 5.10 ± 1.33; Gruppo C 4.33 ± 1.09</p> <p>A vs B (p=0.007); A vs C (p=0.79); B vs C (p=0.003)</p> <p>Maggiore efficacia dell'OM-85 rispetto al placebo; non differenza significativa tra schema di 3 e 6 mesi.</p>	 MODERATA	IMPORTANTE
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---	--	------------

Giorni lavorativi persi dai genitori di bambini di 1-6 anni con più di 6 episodi di IR/anno precedente che hanno ricevuto OM-85 3.5 mg/die per 10 giorni per 3 mesi+placebo per 3 mesi (Gruppo A) VS placebo 6 mesi (Gruppo B) VS OM-85 3.5 mg/die per 10 giorni per 6 mesi (Gruppo C) nel periodo di trattamento (Esposito 2019-b)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	<p>Gruppo A 1.76 ± 0.76; Gruppo B 2.58 ± 0.73; Gruppo C 1.88 ± 0.88</p> <p>A vs B (p=0.004); A vs C (p=0.82); B vs C (p=0.0004)</p> <p>Maggiore efficacia dell'OM-85 rispetto al placebo; non differenza significativa tra schema di 3 e 6 mesi.</p>	 MODERATA	IMPORTANTE
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---	---	------------

IC: Intervallo di confidenza

Spiegazioni

- a. studio randomizzato in singolo cieco
- b. i due gruppi hanno ricevuto vaccinazione anti-influenzale
- c. campione < 300

Allegato 4. GRADE Rybomunil

Autore/i: Gruppo metodologia IRR

Domanda: Ribomunyl rispetto a placebo per prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti

Setting: Ambulatoriale

Bibliografia: Fiocchi A, Omboni S, Mora R, Macchi A, Nespoli L, Arrigoni S, Guastini L, Castelnuovo P, Graziani D, Marcassa S. Efficacy and safety of ribosome-component immune modulator for preventing recurrent respiratory infections in socialized children. Allergy Asthma Proc. 2012;33:197-204.

Valutazione della qualità							Riassunto delle evidenze	Qualità	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Durata delle infezioni respiratorie acute in bambini 2-5 anni (49 non IRR, 32 IRR) trattati 4 giorni/settimana per 3 settimane nel primo mese e poi 4 giorni al mese per 5 mesi (follow up di 6 mesi) VS placebo (46 non IRR; 31 IRR)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	Gruppo senza IRR ha avuto episodi di durata significativamente inferiore se trattato con rybomunil sia nei primi 6 mesi (3.7 ± 2.1 giorni VS 4.5 ± 1.9 giorni con placebo, $p=0.040$) che nei 12 mesi (3.6 ± 2.0 giorni VS 4.7 ± 2.5 giorni, $p=0.015$); riduzione non significativa nel gruppo dei bambini con IRR trattato con rybomunil sia nei primi 6 mesi (5.4 ± 3.4 giorni VS 4.9 ± 3.3 giorni placebo, p NS) che nei 12 mesi (5.6 ± 3.4 giorni VS 5.3 ± 3.2 giorni, p NS).	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	--	------------------	------------

Proporzione di bambini senza respiratorie acute in bambini 2-5 anni (49 non IRR, 32 IRR) trattati 4 giorni/settimana per 3 settimane nel primo mese e poi 4 giorni al mese per 5 mesi (follow up di 6 mesi) vs placebo (46 non IRR; 31 IRR)

Valutazione della qualità							Riassunto delle evidenze	Qualità	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	<p>Proporzione di bambini senza storia di IRR che non presenta episodi di IR è significativamente maggiore nel gruppo trattato con rybomunil sia nei primi 6 mesi (20.4% VS 4.4% con placebo; OR 5.6 [1.2, 27.3]; p= 0.028) che nei 12 mesi (20.4% VS 4.4%;OR 5.6 [1.2, 27.3]; p=0.028.</p> <p>Proporzione di bambini con storia di IRR senza episodi di IR non è statisticamente diversa tra gruppo trattato con rybomunil e gruppo di placebo sia nei primi 6 mesi (6.3% versus 12.9% placebo, p NS) che nei 12 mesi (6.3% VS 9.7% placebo, p NS)</p>	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE

IC: Intervallo di confidenza

Spiegazioni

a. campione < 300

Allegato 5. Caratteristiche revisioni

STUDI DI INTERVENTO NON VALUTATI CON ANALISI GRADE	
Nikolova et al. 2009	Polybacterial immunomodulator RespiVax restores the inductive function of innate immunity in patients with recurrent respiratory infections
REVISIONI SISTEMATICHE GIUDICATE CON AMSTAR 2	
Cazzola et al. 2012	Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: A meta-analysis
Esposito et al. 2018	Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence
Schaad 2010	OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review
Yin et al. 2017	Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis
Del-Rio-Navarro et al. 2012	Cochrane Review: Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children
REVISIONI NARRATIVE	
Fiocchi et al. 2009	Efficacy and safety of ribosome-component immune modulator for preventing recurrent respiratory infections in socialized children
Kearney et al. 2015	Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma
Jurkiewicz et al. 2018	Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections
Pasnik et al. 2016	Nonspecific vaccines for immunostimulation in patients with recurrent respiratory infections
Sopo et al. 2011	Efficacy of over-the-counter immunostimulants in the prevention of paediatric recurrent acute respiratory tract infections. Criticisms and pitfalls of available metanalyses
Sevieri et al. 2013	Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate OM-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art
Felezko et al. 2014	Non-specific immune stimulation in respiratory tract infections: Separating the wheat from the chaff
Giovannini et al. 2014	Bacterial Extracts as Immunomodulators for the Prevention of Recurrent Respiratory Infections in Children
Zuccotti et al. 2015	Respiratory infections and immunostimulants in childhood: an update

Tabella 6. AMSTAR 2

Items	Cazzola et al. 2012	Del-Rio-Navarro et al. 2012	Esposito et al. 2018	Yin et al. 2018	Schaad 2010
1. I quesiti della ricerca e i criteri di inclusione per la revisione comprendevano i componenti di PICO?	Si	Si	Si	Si	Si
2. E'esplicitamente riportato che i metodi di revisione sono stati stabiliti prima dello svolgimento della stessa e la relazione ha giustificato eventuali deviazioni significative dal protocollo?	Si parziale	Si	No	Si	Si parziale
3. Gli autori della revisione hanno riportato il metodo di selezione degli studi per l'inclusione nella revisione?	Si	Si	Si	Si	Si
4. Gli autori hanno utilizzato una strategia di ricerca completa della letteratura?	Si	Si parziale	No	Si parziale	Si parziale
5. Gli autori della revisione hanno effettuato una selezione degli studi in doppio?	Si	Si	No	Si	No
6. Gli autori della revisione hanno eseguito l'estrazione dei dati in doppio?	Si	Si	No	Si	No
7. Gli autori della revisione hanno fornito un elenco degli studi esclusi e giustificato il motivo di esclusione?	Si	Si	No	No	Si
8. Gli autori della revisione hanno descritto gli studi inclusi in modo sufficientemente dettagliato?	Si parziale	Si	No	Si parziale	Si parziale
9. Gli autori della revisione hanno utilizzato una tecnica soddisfacente per valutare il rischio di distorsione (RoB, Risk of Bias) nei singoli studi inclusi?	No	Si	No	Si	No
10. Gli autori della revisione hanno riportato le fonti di finanziamento degli studi inclusi nella revisione?	No	No	No	No	No
11. Se è stata effettuata una metanalisi, gli autori della revisione hanno utilizzato metodi appropriati per la combinazione statistica dei risultati?	Si	Si	No metanalisi	Si	Si
12. Se è stata effettuata una metanalisi, gli autori della revisione hanno valutato il potenziale impatto del RoB nei singoli studi sui risultati della meta-analisi o sulla sintesi delle evidenze?	Si	Si	No metanalisi	Si	No
13. Gli autori della revisione hanno tenuto conto dei RoB nei singoli studi durante l'interpretazione / discussione dei risultati della revisione?	Si	Si	No	Si	No
14. Gli autori della revisione hanno fornito una spiegazione soddisfacente ed una discussione su qualsiasi eterogeneità osservata nei risultati della revisione?	Si	Si	No	Si	Si
15. Se è stata eseguita una sintesi quantitativa, gli autori della revisione hanno condotto un'indagine adeguata sulla distorsione della pubblicazione (distorsione da studio di piccole dimensioni) e hanno discusso del suo probabile impatto sui risultati della revisione?	Si	Si	No metanalisi	No	Si
16. Gli autori della revisione hanno segnalato potenziali fonti di conflitto di interessi, compresi eventuali finanziamenti ricevuti per condurre la revisione?	No	Si	Si	Si	Si
Qualità	Metanalisi di qualità molto bassa	Revisione di elevata qualità	Revisione di qualità molto bassa	Revisione di qualità moderata	Revisione di qualità molto bassa

4) Vitamine ed Oligoelementi nella prevenzione delle IRR

Introduzione

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 immune.

La vitamina A è una vitamina liposolubile, presente in natura sotto forma di beta-carotene, contenuto nelle piante, o vitamina A preformata di origine animale. Essa è un nutriente essenziale, implicata nel mantenimento dell'integrità degli epiteli e di numerose funzioni delle cellule, comprese quelle immunitarie (Sommer et al. 1983; Yang et al. 2016).

Questa vitamina sembra svolgere un ruolo importante sui linfociti T e B a livello delle mucose, soprattutto a livello intestinale, favorendo la produzione di IgA (Ross, 2012).

La vitamina E, o tocoferolo, per la sua potente azione contro i radicali liberi è il maggior composto antiossidante liposolubile che permette di proteggere le membrane cellulari. Ha importanti attività nelle malattie croniche associate allo stress ossidativo (Mustacich et al. 2007; Wu et al. 2014).

La vitamina D, nelle sue diverse isoforme (vitamina D3 e D2, rispettivamente colecalciferolo ed ergocalciferolo) è un composto liposolubile, essenziale nel metabolismo calcico e nella mineralizzazione ossea. Può avere un ruolo importante anche nella modulazione di numerose funzioni immunitarie intervenendo direttamente sulla maturazione delle cellule T e sulla polarizzazione delle risposte immunitarie (Misra et al. 2008; Baeke et al. 2010; von Essen et al. 2010).

La vitamina C è un composto idrosolubile. E' implicata in molte attività biologiche, tra queste, nell'assorbimento del ferro non-eme, nella produzione

di neurotrasmettitori e nel metabolismo del glucosio. È diventata particolarmente popolare nel 1970 quando Linus Pauling con un trial clinico controllato con placebo ha osservato che la vitamina C era in grado di prevenire o alleviare il raffreddore comune (Pauling, 1970). Negli anni '80 è stato dimostrato che questa vitamina è in grado di svolgere attività antinfettive, attraverso un potenziamento dell'attività NK, della proliferazione linfocitaria e della chemiotassi (Heimer et al. 2009). Da sottolineare le sue capacità antiossidanti, in quanto bilancia lo stress ossidativo nell'ambiente intra- ed extra-cellulare, esercitando un'azione protettiva nei confronti del danno tissutale indotto dai ROS (*Reactive Oxygen Species*).

Gli oligoelementi, presenti in piccolissima quantità nell'organismo, svolgono un ruolo fondamentale nel metabolismo e nel corretto funzionamento del sistema immunitario. Il maggior rischio d'infezioni negli stati carenziali ha portato ad ipotizzare che le integrazioni alimentari degli oligoelementi siano in grado di migliorare la risposta immunitaria (Katova et al. 2008). Lo zinco, il rame e il ferro sono gli oligoelementi coinvolti nello sviluppo della risposta immune.

Lo zinco è un micronutriente essenziale per la vita e la sua omeostasi è finemente regolata all'interno dell'organismo umano. Non esistono riserve organiche di zinco, quindi, il suo bilancio è basato esclusivamente sull'assunzione con la dieta, l'assorbimento intestinale e l'eliminazione.

La carenza di zinco determina una riduzione della linfopoiesi e della produzione anticorpale (Fraker et al. 2004). A carico dell'immunità innata, il deficit di zinco si associa a riduzione dell'attività delle cellule NK, della chemiotassi dei neutrofili e dell'attività macrofagica dei monociti/macrofagi (Prasad, 2009).

Nei paesi industrializzati la carenza di zinco è estremamente rara, a differenza dei paesi in via di sviluppo, che presentano una carenza di zinco diffusa

nella popolazione pediatrica per la scarsa disponibilità alimentare.

Il rame è un elemento fondamentale per il metabolismo energetico a livello cellulare, per la produzione di tessuto connettivo e per la sintesi di peptidi neuroattivi (catecolamine ed encefaline). Una dieta equilibrata in genere fornisce quantità adeguate di rame. I sintomi da carenza di rame sono: leucopenia, neutropenia, osteoporosi e fratture patologiche, anemia e maggior suscettibilità alle infezioni respiratorie.

Il ferro è un altro oligoelemento la cui supplementazione è stata valutata per ridurre le infezioni respiratorie nei bambini, soprattutto nei paesi in via di sviluppo. Nelle cellule il ferro è inserito nell'eme, che costituisce la parte non proteica di una serie di proteine, tra cui l'emoglobina, la mioglobina e i citocromi, indispensabili ai processi di ossidoriduzione e di trasporto dell'ossigeno.

Diversi studi hanno rilevato che nella carenza di ferro sono alterate sia l'immunità cellulo-mediata che quella umorale (Joynton *et al.* 1972). Nei pazienti con deficit di ferro, in assenza di altre patologie, si rileva riduzione dell'attività fagocitaria dei monociti (Ekiz *et al.* 2005) e della risposta linfocitaria (Thibault *et al.* 1993).

Raccolta dati

Scopo di questo lavoro è verificare il ruolo delle vitamine e degli oligoelementi nella prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti (IRR). È stata applicata la metodologia di ricerca riportata nella sezione metodi.

Risultati

Sono stati identificati 404 lavori, 194 di questi sono stati eliminati perché duplicati. Dei 210 titoli sottoposti a screening, 154 titoli sono stati esclusi perché non pertinenti; dei 56 abstract rimasti ne sono stati esclusi 38 perché non pertinenti. Sono stati dunque aggiunti 15 full-text selezionati dai membri del panel. Dei 33 articoli *full-text* valutati per l'eleggibilità sono stati esclusi 13 lavori (12 non pertinenti, 1 poster). Ammessi

al termine della selezione sono stati inclusi 20 *full-text* (Allegato 1), di cui 13 articoli valutati con metodo GRADE (Allegato 3) e 7 revisioni sistematiche valutate con lo strumento AMSTAR 2 (Allegato 4).

Quesito 1- Gli oligoelementi a confronto con il placebo/nessun trattamento sono efficaci nella profilassi delle infezioni respiratorie ricorrenti nei bambini?

Per rispondere al quesito abbiamo a disposizione 6 lavori, di cui 3 RCT (Kartasurya *et al.* 2012; Ghosh *et al.* 2018; Adhikari *et al.* 2016), 1 studio osservazionale (Isankina *et al.* 2018) valutati con metodo GRADE (Allegato 3), 1 revisione sistematica (Singh *et al.* 2013) ed 1 metanalisi (Mao *et al.* 2014), valutata con lo strumento AMSTAR 2 (Allegato 4).

Kartasurya e collaboratori hanno studiato l'efficacia della supplementazione di zinco e vitamina A nella riduzione degli episodi di IRR in bambini indonesiani di età compresa dai 2 ai 5 anni (415 trattati con zinco e vitamina A, 411 trattati con placebo e vitamina A). Lo studio dimostra che la sola supplementazione con zinco riduce la percentuale di giorni con IRR (12%; $p=0,09$) e che la riduzione è significativamente maggiore (20%; $p=0,01$) se la supplementazione di zinco è associata alla vitamina A (Kartasurya *et al.* 2012).

Nel lavoro di Ghosh e collaboratori sono stati arruolati 255 bambini di età compresa tra i 24 e i 72 mesi con alimentazione selettiva e a rischio di deficit nutrizionali (127 trattati con integratori alimentari e consigli dietetici, 128 controlli trattati solo con consigli dietetici). Gli autori riportano che l'incidenza di IRR nel gruppo di controllo è 2 volte superiore ($p=0,0361$), dimostrando l'efficacia degli integratori alimentari nel ridurre il numero degli episodi di infezioni respiratorie delle alte vie in 90 giorni (Ghosh *et al.* 2018).

Lo studio di Adhikari, condotto in bambini indiani di età compresa tra i 6 mesi e i 5 anni con storia di IRR (15 trattati con zinco, 19 placebo), non riscontra alcuna differenza di durata o di frequenza degli episodi di IRR nei due gruppi (Adhikari *et al.* 2016).

I tre trial sono stati valutati di qualità bassa in quanto gravati da mancanza di riproducibilità dei risultati, dato l'utilizzo di differenti trattamenti e da rischio di distorsione, in quanto i metodi non sono sempre esplicativi.

Lo studio osservazionale retrospettivo di Isankina, condotto in Russia, valuta il livello di zinco nei capelli di bambini di età compresa tra 1 e 9 anni, suddivisi in 2 gruppi, 400 bambini affetti da IRR (da 4 a 6 infezioni respiratorie/anno) e 100 bambini sani. Gli autori mostrano che nei bambini con IRR la concentrazione di zinco nei capelli è 32% più bassa rispetto al gruppo di controllo (113 (65–166) vs 166 (113–214) µg/g, $p < 0.001$) (Isankina et al. 2018). Lo studio è di qualità molto bassa in quanto è gravato da imprecisione e rischio di distorsione per la metodologia non esplicita dello studio.

Per valutare gli effetti dello zinco nella profilassi delle IRR, abbiamo a disposizione una sola revisione sistematica di alta qualità (Singh et al. 2013). In questo lavoro sono inclusi 16 trial terapeutici (1387 pazienti) e 2 trial preventivi (pazienti 394), di cui solo 5 sono stati condotti su bambini e adolescenti, con l'obiettivo di valutare l'efficacia dello zinco nel ridurre l'incidenza, la gravità e la durata dei sintomi dell'influenza. Gli autori riportano che l'assunzione di zinco per almeno 5 mesi è associata a riduzione significativa dei giorni di influenza ($p = 0.003$) ma non alla gravità dei sintomi ($p = 0.11$). I trial preventivi dimostrano che l'incidenza di influenza, come anche l'assenza scolastica ($p = 0.0003$) e la prescrizione di antibiotici ($p < 0.00001$), sono significativamente ridotti rispetto ai controlli. Gli eventi avversi sono maggiori nel gruppo che assume lo zinco, anche se la differenza non raggiunge la significatività statistica ($p = 0.06$).

La meta-analisi di Mao, che include 13 lavori condotti su bambini cinesi, dimostra che i soggetti con IRR presentano concentrazioni significativamente inferiori di zinco, rame e ferro nei capelli, rispetto ai controlli. Gli autori concludono che la carenza di questi oligoelementi potrebbe contribuire ad aumentare la

suscettibilità alle IRR nei bambini cinesi (Mao et al. 2014).

Quesito 2- Ridotti livelli sierici di Vitamina D/ Vitamina A/ Vitamina E sono correlati ad un aumento del rischio di infezioni respiratorie ricorrenti nei bambini?

Per rispondere al quesito abbiamo a disposizione 7 studi di tipo osservazionale (Aydin et al. 2011; Cayir et al. 2014; Camargo et al. 2011; Ingham et al. 2015; Zhang et al. 2016; Shokrollahi et al. 2016; Science et al. 2013).

Aydin e collaboratori hanno confrontato 106 bambini dai 2 ai 12 anni che avevano eseguito tonsillectomia con 127 bambini sani di controllo, dimostrando che i livelli sierici di 25(OH)Vitamina D (25-idrossi-vitamina D) e i polimorfismi del recettore della Vitamina D non erano significativamente differenti tra i due gruppi, anche se livelli insufficienti di Vitamina D erano prevalenti nei bambini con tonsilliti ricorrenti (18%) (Aydin et al. 2011).

In uno studio caso-controllo randomizzato in singolo cieco, Cayir e collaboratori hanno dosato il livello sierico di 25-OH-Vitamina D in 169 bambini da 1 a 13 anni di età: 88 con otite media acuta (OMA) e 81 controlli sani, concludendo che i livelli di Vitamina D erano significativamente inferiori nel gruppo di bambini con OMA rispetto ai controlli ($p < 0.05$) (Cayir et al. 2014).

Camargo e collaboratori hanno dosato i livelli di vitamina D su cordone ombelicale in un gruppo di neonati seguiti prospetticamente dalla nascita fino all'età di 5 anni. L'outcome era rappresentato dall'incidenza di infezioni respiratorie all'età di 3 mesi e di wheezing a 15 mesi, 3 anni e 5 anni. Per quanto riguarda le infezioni respiratorie, gli autori hanno osservato che, dopo aggiustamento per la stagione di nascita, i livelli di Vitamina D su cordone risultavano inversamente correlati con la probabilità di sviluppare infezioni entro i 3 mesi di vita [OR (odds ratio): 1.00 per livelli ≥ 75 nmol/L, 1.39 per livelli di 25–74

nmol/L, 2.16 (IC 95%: 1.35–3.46) per livelli < 25 nmol/L]. Gli autori concludevano che bassi livelli cordonali di Vitamina D correlano con una maggiore probabilità di infezioni respiratorie nel bambino nella prima infanzia (Camargo et al. 2011).

Lo studio caso-controllo eseguito da Ingham e collaboratori in Nuova Zelanda ha valutato l'associazione tra il livello sierico di 25(OH)D3 (25-idrossicolecalciferolo) e la gravità delle infezioni respiratorie (IR) in 469 bambini < 2 anni di età, di cui 227 bambini ricoverati per IR gravi e 242 bambini affetti da IR lievi e non ospedalizzati. Il dosaggio sierico della Vitamina D era più basso nei bambini ricoverati con IR gravi [OR (odd ratio) 1,76 (1.05-2,97)] (Ingham et al. 2015).

Zhang e collaboratori in uno studio eseguito in Cina hanno arruolato un ampio gruppo di bambini: 600 con infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) e 600 bambini sani di controllo.

I livelli sierici della Vitamina A, E e della 25(OH)Vitamina D sono risultati significativamente inferiori nel gruppo di bambini con IRR rispetto al gruppo di controllo, inoltre, l'insufficienza o la carenza delle Vitamine A, E e D erano positivamente correlate con il numero di IRR ($p < 0.05$) (Zhang et al. 2016).

Shokrollahi e collaboratori hanno messo a confronto 25 bambini ospedalizzati per infezione delle basse vie respiratorie (casi) con 40 bambini sani, ospedalizzati per cause chirurgiche (controlli). È stato eseguito il dosaggio sierico della Vitamina A, D e dello zinco. Nonostante livelli bassi di vitamina A e D in entrambi i gruppi, la differenza non era significativa ($p=0.4$ e $p=0.1$, rispettivamente). Viceversa, il livello di zinco era significativamente più basso nei casi rispetto ai controlli ($p=0.002$) (Shokrollahi et al. 2016).

Lo studio di Science e collaboratori ha arruolato 743 bambini tra 3 e 15 anni per valutare la correlazione tra livello sierico di 25(OH)Vitamina D ed infezioni delle vie respiratorie di origine virale, con diagnosi eziologica eseguita con la PCR (polymerase chain reaction) su aspirato nasofaringeo.

I risultati hanno mostrato che valori bassi di Vitamin D erano significativamente correlati ad infezioni virali delle vie aeree superiori: livelli di Vitamina D <75 nmol/L aumentavano il rischio del 50% [hazard ratio (HR), 1.51; IC 95%, 1.10–2.07, $p=.011$]; livelli di Vitamina D <50 nmol/L aumentavano il rischio del 70% (HR 1.67; IC 95%, 1.16–2.40, $p=.006$) (Science et al. 2013).

Gli outcome sono differenti: 3 studi (Ingham et al. 2015; Zhang et al. 2016; Science et al. 2013) arruolano soggetti con IRR, 1 studio (Cayir et al. 2014) seleziona soggetti con OMA, 1 studio (Aydin et al. 2011) con tonsilliti ricorrenti, infine, lo studio di Shokrollahi valuta soggetti con infezioni delle basse vie respiratorie.

Gli studi osservazionali analizzati presentano una qualità metodologica molto bassa, inoltre non è possibile generalizzare i risultati in quanto tra loro molto eterogenei.

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.

Quesito 3- La somministrazione di Vitamina D è efficace nella profilassi delle IRR rispetto al placebo/ nessun trattamento nei bambini?

Gli studi di intervento sulla efficacia della vitamina D nella prevenzione delle IRR sono relativamente pochi. Adoperando l'albero di ricerca riportato nell'Allegato 1, sono stati selezionati 2 studi, di cui 1 RCT (Camargo et al. 2012) valutato con metodo GRADE (Allegato 3) e 1 studio osservazionale (Özdemir et al. 2016).

Camargo e collaboratori, in un RCT di bassa qualità (Camargo et al. 2012), hanno valutato l'uso della Vitamina D nella prevenzione delle IRR. Lo studio è stato condotto in Mongolia su 247 bambini in età

scolare con livelli molto bassi di Vitamina D (media 7 ng/ml) somministrando una formula arricchita con vitamina D (300 UI/die) o placebo per 3 mesi nei mesi invernali. Gli autori osservavano nel gruppo profilassato con Vitamina D, un dimezzamento nel numero degli episodi di infezioni respiratorie, anche aggiustando l'analisi per l'anamnesi di *wheezing* o asma [0.80 vs 0.45; RR 0.52 (IC 95%: 0.31–0.89) p=0.047]. Lo studio osservazionale prospettico di qualità molto bassa condotto da Özdemir e collaboratori su una popolazione di bambini turchi (n.323, 6–86 mesi di età), comprendeva un gruppo affetto da IRR (n. 98), un gruppo con tosse cronica (n.101) ed un gruppo di bambini sani (n. 124). I gruppi con IRR e tosse cronica presentavano livelli significativamente ridotti di vitamina D rispetto al gruppo di controllo (11.97± 4.04 ng/ml; 13.76 ± 4.81 ng/ml; 31.91 ± 18.79 ng/ml, rispettivamente; p<0.05).

I bambini con livelli di vitamina D ridotti (< 15 ng/ml) iniziavano un trattamento con vitamina D3 alla dose di 5000 UI/die per 3 mesi. Nei 6 mesi di follow-up i gruppi con IRR e tosse cronica che avevano eseguito supplementazione di Vitamina D presentavano un'incidenza inferiore di episodi e sintomi, rispettivamente nel 67% e nel 58% dei casi (Özdemir et al. 2016).

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 (Charan et al. 2012; Jolliffe et al. 2013; Xiao et al. 2015; Yakoob et al. 2016; Martineau et al. 2019). Di queste, utilizzando lo strumento AMSTAR 2, 2 sono state valutate di qualità molto bassa (Charan et al. 2012; Jolliffe et al. 2013), 2 di alta qualità (Yakoob et al. 2016; Martineau et al. 2019) e 1 di qualità moderata (Xiao et al. 2015). 3 di esse hanno incluso studi su adulti (Charan et al. 2012; Jolliffe et al. 2013; Martineau et al. 2019); 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 (Yakoob et al. 2016). La maggioranza di essi ha incluso anche pazienti con asma, COPD (o influenza (Charan et al. 2012; Jolliffe et al. 2013, Xiao et al. 2015; Martineau et al. 2019). Nella metanalisi più recente (Martineau et al. 2019) 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, 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 alta (Yakoob et al. 2016) e moderata (Xiao et al. 2015). In particolare, in quella di Yakoob non venivano evidenziati vantaggi della somministrazione di Vitamina D nella prevenzione della polmonite. Nell'altra (Xiao et al. 2015) gli autori concludevano che non esistono evidenze che giustificano l'uso routinario della Vitamina D nella prevenzione delle IRR; nella stessa metanalisi venivano comunque sottolineati potenziali benefici in bambini con asma.

Quesito 4- E' efficace la supplementazione con Vitamina C rispetto a nessun trattamento nella prevenzione delle IRR?

Per rispondere a questa domanda abbiamo un RCT (Ferrara et al. 2016) di qualità molto bassa che ha arruolato 60 bambini divisi in due gruppi, il Gruppo 1 (n=33) con < 6 episodi di infezioni respiratorie (IR)/anno e il Gruppo 2 (n=27) con > 6 IR/anno. Al Gruppo 2 è stato somministrato per 6 mesi succo di arancia al 100%, con un contenuto di Vitamina C pari a 70 mg. Gli autori hanno osservato la riduzione degli episodi di IRR: prima del trattamento 182-6,75 episodi/bambino, dopo il trattamento 71-2,62 episodi/bambino p<0,05.

Gli effetti della supplementazione di Vitamina C nella prevenzione delle IRR sono stati oggetto anche di revisioni sistematiche, di cui una ritenuta eleggibile (Hemilä *et al.* 2013). Questa revisione sistematica, di alta qualità metodologica, ha selezionato 29 RCT per valutare il rischio relativo (RR) di sviluppare il raffreddore comune nel periodo dello studio, mentre i partecipanti assumevano regolarmente la Vitamina C. La maggioranza dei trial inclusi sono randomizzati, in doppio cieco. Sono stati coinvolti 11.306 soggetti, adulti e bambini [RR (rischio relativo): 0.97; IC 95% 0.94-1.00]. La somministrazione regolare di Vitamina C non riduce l'incidenza dei raffreddori.

31 valutazioni hanno esaminato l'effetto della somministrazione regolare della Vitamina C sulla durata degli episodi di raffreddore (9745 episodi). Nei bambini la somministrazione regolare di 0.2 g/die di Vitamina C riduceva la durata del 14% (dal 7% al 21%), la somministrazione regolare di 1-2 g/die del 18%. Anche la gravità degli episodi era ridotta dalla somministrazione regolare di Vitamina C.

7 trial hanno esaminato l'effetto terapeutico della vitamina C (3249 episodi), con somministrazione dopo l'inizio dei sintomi clinici. Nessun trial ha esaminato i bambini e non è risultato alcun effetto significativo sulla durata e gravità degli 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 di Vitamina C 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 RCT terapeutici, soprattutto in età pediatrica.

Conclusioni

Per quanto riguarda l'efficacia degli oligoelementi nella prevenzione delle IRR abbiamo a disposizione pochi studi di intervento di bassa qualità ed un'unica revisione di elevata qualità. 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 nella prevenzione delle IRR.

Non sono attualmente disponibili in letteratura studi che dimostrino che bassi livelli di Vitamina A ed E predispongono ad infezioni respiratorie nel bambino, pertanto non è possibile raccomandarne l'uso nella prevenzione delle IRR.

Riguardo la correlazione tra livelli di Vitamina D e la suscettibilità ad infezioni respiratorie e l'efficacia della Vitamina D nella profilassi delle IRR, gli studi di intervento attualmente disponibili in letteratura sono di bassa qualità, caratterizzati da *outcome* differenti, da una grande eterogeneità delle popolazioni studiate, con risultati non omogenei. Anche le revisioni incluse, valutate di qualità bassa, moderata ed elevata mostrano risultati discordanti, a fronte di popolazioni oggetto di studio non omogenee. I dati attualmente disponibili non consentono pertanto di 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, sono gravati da eterogeneità, scarsa numerosità delle popolazioni studiate e da diversità dei dosaggi e della durata di trattamenti utilizzati. Per tali motivi non è raccomandato l'uso routinario della Vitamina C nella prevenzione di tali episodi.

RACCOMANDAZIONI

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 a un'aumentata incidenza d'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**).

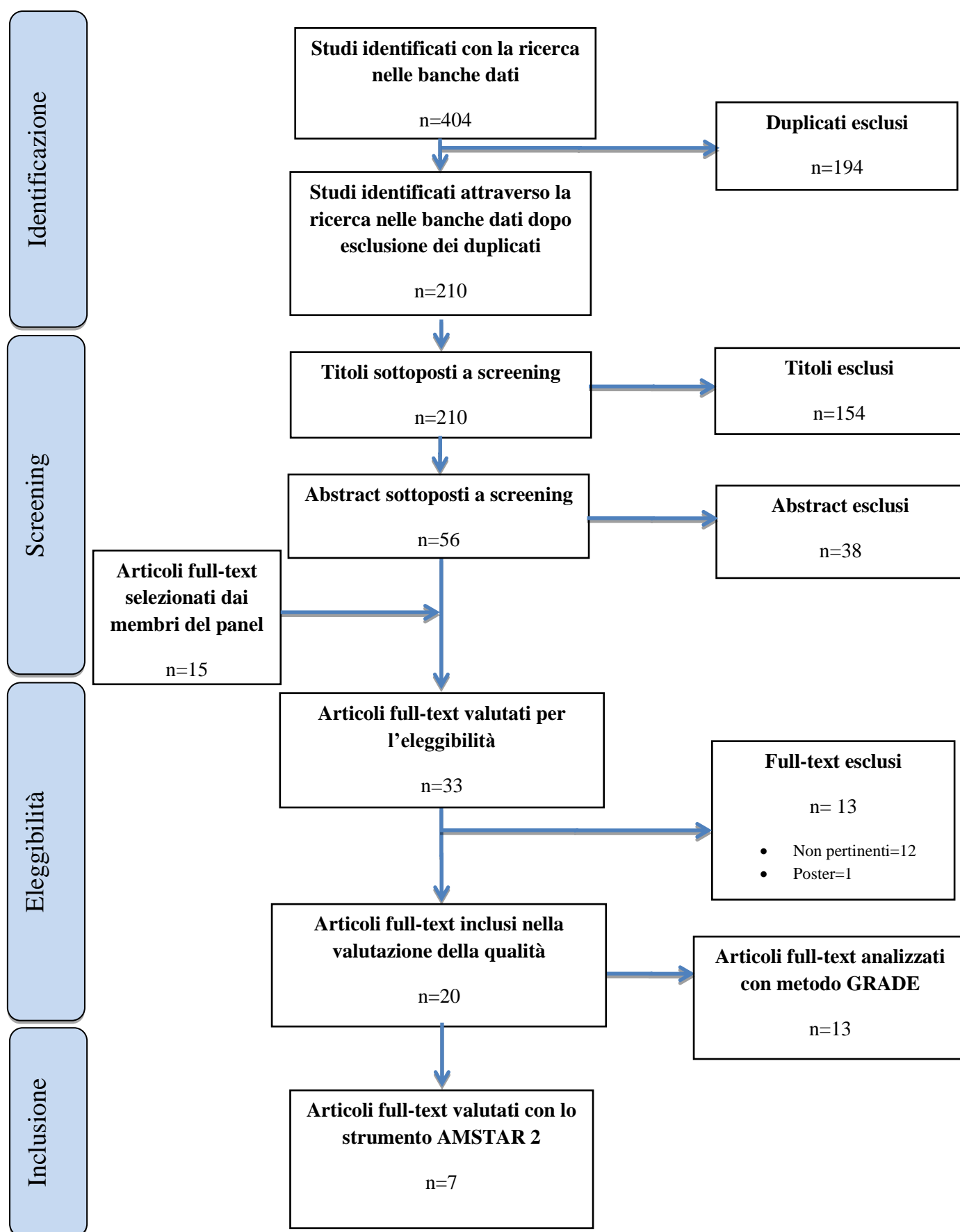
Per la scarsità degli studi condotti, l'eterogeneità e la ridotta numerosità delle popolazioni studiate, la diversità dei dosaggi e della durata dei trattamenti non si deve utilizzare la supplementazione di routine della vitamina C nella prevenzione delle IRR (**Raccomandazione negativa forte**).

Bibliografia

- 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.
- Aydın S, Aslan I, Yıldız I, Ağaçhan B, Toptaş B, Toprak S. Vitamin D levels in children with recurrent tonsillitis. *J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011;75:364–7.
- Baeke F, Takiishi T, Korf H. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10:482-96.
- Black RE, Zinc Investigators' Collaborative Group. Prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. *J Pediatrics* 1999; 155:689-697
- Camargo CA, Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ, Town GI, Pattemore PK, Espinola JA, Crane J; 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:e180-7
- Camargo CA, Ganmaa D, Frazier AL, Kirchberg FF, Stuart JJ, Kleinman K, Sumberzul N, Rich-Edwards JW. Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. *Pediatrics* 2012;130:e561-7.
- Cayir A, Turan MI, Ozkan O, Cayir Y. Vitamin D levels in children diagnosed with acute otitis media. *J Pak Med Assoc* 2014; 64:1274-7.
- 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.
- Ekiz C, Agaoglu L, Karakas Z, Gurel N, Yalcin I. The effect of iron deficiency anemia on the function of the immune system. *Hematol J* 2005; 5:579–83.
- Ferrara P, Ianniello F, Bianchi V, Quintarelli F, Cammerata M, Quattrocchi E, Terranova GM, Miggiano GA, Casale M. Beneficial Therapeutic effects of Vitamin C on Recurrent Respiratory tract infections in children: Preliminary data. *Minerva Pediatr.* 2016 Nov 17.
- Fraker PJ, King LE. Reprogramming of the immune system during zinc deficiency. *Annu Rev Nutr* 2004;24:277-98.
- Ghosh AK, Kishore B, Shaikh I, Satyavrat V, Kumar A, Shah T, Pote P, Shinde S, Berde Y, Low YL, Tan VMH, Huynh DTT. 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;46:2186-2201.
- Heimer KA, Hart AM, Martin LG, Rubio-Wallace S. Examining the evidence for the use of vitamin C in the prophylaxis and treatment of the common cold. *J Am Acad Nurse Pract* 2009;21:295-300.
- Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database of Syst Rev* 2013,31;(1):CD000980.
- Ingham TR, Jones B, Camargo CA Jr, Kirman J, Dowell AC, Crane J, Stanley T, Grimwood K, and the Whiti Te Rā Study Group. 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.
- 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 (249-254).
- 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.
- Joynson DH, Walker DM, Jacobs A, Dolby AE. Defect of cell-mediated immunity in patients with iron-deficiency anaemia. *Lancet* 1972;2:1058–9.
- 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.
- Katova P, Katona-Apte J. The interaction between nutrition and infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1582-88.
- 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.
- Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito E, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Janssens W, Jensen ME, Kerley CP, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson S, Stelmach I, Kumar GT, Urashima M, Camargo CA, Griffiths CJ, Hooper RL. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess* 2019; 23: 1-72.
- Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics.* 2008; 122:398-417.
- Mustacich DJ, Bruno RS, Traber MG. Vitamin E. *Vitam Horm.* 2007; 76:1-21.
- Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu Rev Nutr* 2006; 26:323 – 42.
- Özdemir B, Köksal BT, Karakaş NM. Serum Vitamin D Levels in Children with Recurrent Respiratory Infections and Chronic Cough. *Indian J Pediatr.* 2016 83:777-82.
- Pauling L. Vitamin C and the Common Cold. San Francisco: Freeman, 1970 (Book reviews: <http://www.mv.helsinki.fi/home/hemila/pauling.htm>).
- Prasad AS. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:646-52.
- Ross AC. Vitamin A and retinoic acid in T cell-related immunity. *Am J Clin Nutr* 2012;96:1166S-72.
- 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(3):392–7.
- 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: 64-69.
- Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;18;(6)
 - Sommer A, Tarwotjo I, Hussaini G, Susanto D. Increased mortality in children with mild vitamin A deficiency. *Lancet*. 1983; 2:585-8.
 - Thibault H, Galan P, Selz F, Preziosi P, Olivier C, Badoual J, Hercberg S. The immune response in iron-deficient young children: effect of iron supplementation on cell-mediated immunity. *Eur J Pediatr* 1993; 152:120-4.
 - von Essen MR, Kongsbak M, Schjerling P, Olgaard K, Odum N, Geisler C. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nat Immunol* 2010;11:344-9.
 - Wu D, Meydani SN. Age-associated changes in immune function: impact of vitamin E intervention and the underlying mechanisms. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2014; 14:283-9.
 - Xiao L, Xing C, Yang Z, Xu S, Wang M, Du H, Liu K, Huang Z. 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.
 - 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:CD008824.
 - Yang C, Chen J, Guo N, Liu Z, Yun C, Li Y, Piao J, Yang X. Comparison on the status of vitamin A in 6- to 13- year old children between 2002 and 2012 in China. *Nutr J*. 2016; 15:50-56.
 - Zhang X, Ding F, Li H, Zhao W, Jing H, Yan Y, Chen Y. 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

Allegato 1. Flowchart studi inclusi dopo revisione della letteratura



Allegato 2. PICO (studi valutati con analisi GRADE)

1. OUTCOME: Sono efficaci gli oligoelementi rispetto al placebo nel ridurre gli episodi di IRR?								
N°studi: 4; 3 RCT, 1 Osservazionale								
GRADE	TITOLO	AUTORI	TIPO DI STUDIO	POPOLAZIONE	INTERVENTO	CONTROLLO	OUTCOME	RISULTATI
Si	Role of zinc supplementation in the outcome of repeated acute respiratory infections in indian children: a randomized double blind placebo controlled clinical trial	Adhikari et al. 2016	RCT	15 bambini da 6 mesi a 5 anni con IRR (>3 episodi di RTI in 3 mesi o > 15 giorni di tosse)	10 mg di zinco per 3 mesi	19 bambini, placebo	Efficacia dello zinco nella profilassi degli episodi di IRR	La supplementazione con zinco non riduce la durata o la frequenza degli episodi di IRR (non specificati p o or)
Si	Effect of oral nutritional supplementation on growth and recurrent upper respiratory tract infections in picky eating children at nutritional risk: a randomized, controlled trial	Ghosh et al. 2018	RCT	127 bambini da 24 a 72 mesi con alimentazione selettiva a rischio di deficit nutrizionali	Integratori alimentari (vitamine ed oligoelementi) e consigli dietetici	128 bambini, solo consigli dietetici	Efficacia degli integratori alimentari nel ridurre il numero di episodi di urti in 90 giorni	Gli integratori alimentari ed i consigli dietetici sono efficaci nella profilassi delle IRR (incidenza nel gruppo di controllo 2 volte superiore, p=0,0361)
Si	Hair zinc levels in children with frequent acute respiratory infections	Isankina et al. 2018	Osservazionale	400 bambini con IRR (da 4 a 6 infezioni respiratorie/anno)	Valutazione dei livelli di zinco nei capelli	100 bambini sani	Ruolo dello zinco nella modulazione della risposta immunitaria nelle IRR	La concentrazione di zinco nei capelli era il 32% più bassa rispetto al gruppo di controllo(113 (65 – 166) vs. 166 (113 – 214) µg/g, p < 0.001)
Si	Zinc combined with vitamin a reduces upper respiratory tract infection morbidity in a randomised trial in preschool children in Indonesia	Kartasurya et al. 2012	RCT	415 bambini da 2 a 5 anni	Zn (10 mg/die) per 4 mesi , poi zinco+ vitamina a per 2 mesi	411 bambini placebo, poi solo vitamina a per 2 mesi	Efficacia della supplementazione di zinco e vitamina a nella riduzione degli episodi di IRR	La supplementazione con zinco e vitamina a riduce la durata o la frequenza degli episodi di IRR: riduzione percentuale di giorni con IRR con sola supplementazione zinco (12 % p=0,09), zinco + vitamina a (20 %; p=0,01).

2° OUTCOME: Ridotti livelli sierici di Vitamina D sono correlati ad un aumento del rischio di IRR								
N°studi: 6 osservazionali								
GRADE	TITOLO	AUTORI	TIPO DI STUDIO	POPOLAZIONE	INTERVENTO	CONTROLLO	OUTCOME	RISULTATI
Si	Vitamin D level in children with recurrent tonsillitis	Aydin et al. 2011	Osservazionale	106 bambini che avevano eseguito tonsillectomia 2-12 anni, dosaggio livelli 25OH vit D	Dosaggio livelli sierici 25OH Vit D	127 bambini sani	Determinare i livelli sierici di Vit D e i polimorfismi del recettore Vit D in bambini con tonsilliti ricorrenti e bambini sani	Non differenze statisticamente significative tra livelli sierici di Vit D e polimorfismi recettore Vit D in bambini con tonsilliti ricorrenti e sani
Si	Vitamin D levels in children diagnosed with acute otitis media	Cayir et al. 2014	Osservazionale caso controllo	169 bambini da 1 a 13 anni con OMA	Dosaggio livelli sierici 25OH Vit D	81 bambini sani	Correlazione tra deficit Vitamina D e OMA	Valori sierici di Vitamina d significativamente inferiori in bambini con OMA rispetto ai controlli sani [20.6±10.2ng/ml and 23.8±10.3 ng/ml (p<0.05)]
Si	Association of Vitamin d deficiency with severity of acute respiratory infection: a case control study in New Zeland children	Ingham et al. 2015	Osservazionale	227 bambini ospedalizzati per infezione acuta delle vie aeree	Dosaggio livelli sierici 25OH Vit D	247 bambini con infezioni respiratorie lievi	Correlazione tra livelli Vitamina d e gravità infezioni respiratorie	I livelli sierici di Vitamina d sono inferiori nei bambini con IR gravi (OR 1,76 (1.05-2,97))
Si	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	Zhang et al. 2016	Osservazionale	600 bambini con IRR	Dosaggio livelli sierici 25OH Vit D, Vit A, Vit E	600 bambini sani	Valutare associazione tra livelli sierici Vitamina A,D,E e IRR	I livelli di Vitamina a,d,e erano significativamente più bassi nei bambini con IRR e correlano con aumentato rischio di ricorrenza. - Vitamina D (ng/ml) 20.52 ± 11.04 vs 29.11 ± 10.59, p<0.001. OR 2.432 (2.010 - 2.942) - Vitamina A (mg/l) 0.28 ± 0.07 vs 0.34 ± 0.07 p<0.001. OR 2.025 (1.504 2.727) - Vitamina E (mg/l) 8.14 ± 2.32vs 9.72 ± 2.56 p<0.001. OR 1.495 (1.249 1.789)
Si	Comparison of zinc, Vitamin a e d serum levels between children with respiratory tract infection and healthy individuals in two	Shokrollahi et al. 2016	Osservazionale	25 bambini ospedalizzati per infezioni delle vie respiratorie	Dosaggio livelli sierici 25OH Vit D, Vit a, zinco	40 bambini sani (ospedalizzati per cause chirurgiche)	Correlazione tra livelli sierici di zinco, Vitamina a e d tra bambini con IRR e bambini sani	Non differenze statisticamente significative tra livelli sierici di Vit D e Vitamina A tra casi e controlli (p=0.4 e p=0.1, rispettivamente). Livelli sierici di zinco

	iranian referral hospitals							significativamente più bassi nei casi rispetto ai controlli (p=0.002)
Si	Low serum 25-hydroxyVitamin d level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents	Science et al. 2013	Osservazionale	743 bambini tra 3-15 anni	Dosaggio livelli sierici 25OH Vit D	743 bambini (popolazione)	Correlazione tra livelli Vitamina d ed infezioni respiratorie	Valori sierici di Vitamina d bassi correlati ad infezioni delle vie aeree superiori: Vit D <75 nmol/l aumento rischio del 50% (hazard ratio [HR], 1.51; [ci], 1.10–2.07, p = .011) e livelli <50 nmol/l aumento rischio del 70% (HR, 1.67; 95% ci, 1.16–2.40, p = .006).

3° OUTCOME: La somministrazione di Vitamina D è efficace nella profilassi delle IRR rispetto al placebo?

N°studi: 1 RCT, 1 osservazionale

GRADE	TITOLO	AUTORI	TIPO DI STUDIO	POPOLAZIONE	INTERVENTO	CONTROLLO	OUTCOME	RISULTATI
Si	Serum Vitamin D Levels in Children with Recurrent Respiratory Infections and Chronic Cough	Ozdemir et al. 2015	Osservazionale	101 bambini da 6 a 86 mesi con tosse cronica, 98 bambini con IRR.	Bambini con livelli Vit D <15 ng/ml sottoposti a trattamento con VitD3 5000UI/die per 3 mesi, Bambini con livelli Vit D >15 ng/ml sottoposti a trattamento con 25OHVitD 400 UI/die	124 bambini sani	Determinare i livelli sierici di Vit D nei bambini con IRR e tosse cronica e la riduzione del rischio di ricorrenza nel caso di somministrazione di Vitamina D in bambini in cui questa risultava deficitaria	I livelli sierici di vitamina D sono inferiori nei bambini con IRR, la somministrazione di Vit D riduce il rischio. Nei 6 mesi ci follow-up il gruppo con IRR e tosse cronica che aveva eseguito supplementazione di vitamina D presentava un'incidenza di episodi e sintomi inferiore del 67% e del 59%.
Si	Randomized Trial of Vitamin D Supplementation and Risk of Acute Respiratory Tract Infection in Mongolia	Camargo et al. 2012	RCT	143 bambini	Vitamina D 300 UI/die	104 bambini	Effetti della supplementazione della Vitamina D nel ridurre le IRR nei tre mesi successivi	La supplementazione di Vit D riduce il rischio di IRR nei bambini deficitari (RR 0,52 95CI 0,31-0,89)

4° OUTCOME: E' efficace la supplementazione con Vitamina C rispetto a nessun trattamento nella prevenzione delle IRR?								
N° studi: 1 RCT								
GRADE	TITOLO	AUTORI	TIPO DI STUDIO	POPOLAZIONE, INTERVENTO, CONTROLLO	INTERVENTO	CONTROLLO	OUTCOME	RISULTATI
Si	Beneficial Therapeutic effects of Vitamin C on Recurrent Respiratory tract infections in children: Preliminary data	Ferrara et al. 2016	RCT	27 Bambini tra 2 e 5 anni randomizzati in due gruppi: gruppo di controllo (n=33) e gruppo a rischio di IRR (n=27) a cui veniva somministrata 70 mg di VitC al giorno per 6 mesi	70 mg di Vit C al giorno per 6 mesi	33 bambini, nessun trattamento	Dimostrare se la supplementazione con Vit C ha effetti sulla riduzione del rischio di IRR	La somministrazione di Vit C è efficace nel ridurre la ricorrenza degli episodi di IRR. Episodi prima del trattamento: 182- 6,75 episodi/su bambino. Dopo il trattamento: 71 -2,62 episodio/bambino $p<0,05$

Allegato 3. Studi valutati con analisi GRADE

Autore/i: Gruppo metodologia IRR

Domanda: Gli oligoelementi a confronto con il placebo/nessun trattamento sono efficaci nella profilassi delle infezioni respiratorie ricorrenti nei bambini?

Setting: Ospedaliero

Bibliografia:

- 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.
- Ghosh AK, Kishore B, Shaikh I, Satyavrat V, Kumar A, Shah T, Pote P, Shinde S, Berde Y, Low YL, Tan VMH, Huynh DTT.. Effect of oral nutritional supplementation on growth and recurrent upper respiratory tract infections in picky eating children at nutritional risk: a randomized, controlled trial *Journal of International Medical Research* 2018, Vol. 46(6) 2186–2201
- Isakina 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 (249-254).
- 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 *British Journal of Nutrition* (2012), 108, 2251–2260

Valutazione della Qualità							Osservazioni	Qualità	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Efficacia di oligoelementi nella profilassi delle infezioni respiratorie ricorrenti nei bambini

3	studi randomizzati	serio ^a	serio ^b	non importante	non importante	nessuno	1 RCT mostra riduzione di IRR con supplementazione di zinco (12 % P=0,09), 1 RCT mostra aumento di incidenza IRR di 2 volte superiore, (p=0,0361) nel gruppo di controllo. 1 RCT non riscontra alcuna differenza di incidenza nei due gruppi (non eseguita analisi statistica)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	---------	--	---------------	------------

Correlazione tra concentrazione di zinco ed IRR

1	studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	Studio osservazionale retrospettivo che mostra concentrazione di zinco nei capelli il 32% più bassa nei bambini con IRR rispetto al gruppo di controllo (113 (65 – 166) vs. 166 (113 – 214) µg/g, p < 0.001)	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	--	---------------------	------------

IC: Intervallo di confidenza

Spiegazioni

- Aspetti metodologici degli studi non sempre espliciti
- Risultati eterogenei, interventi eterogenei

Autore/i: Gruppo metodologia IRR

Domanda: Ridotti livelli sierici di Vitamina D/ Vitamina A/ Vitamina E sono correlati ad un aumento del rischio di infezioni respiratorie ricorrenti nei bambini?

Setting: Ospedaliero

Bibliografia

- Aydin S, Aslan I, Yıldız I, Ağaçhan B, Toptaş B, Toprak S.. Vitamin D level in children with recurrent tonsillitis" Int J of Peds Otorhinolaryngology. 75 (2011):364-367
- 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.
- Ingham TR, Jones B, Camargo CA Jr, Kirman J, Dowell AC, Crane J, Stanley T, Grimwood K, and the Whiti Te Rā Study Group. Association of Vitamin D deficiency with severity of acute respiratory infection: A case control study in New Zeland Chidren. Poster <https://www.researchgate.net/publication/26637614>
- Zhang X, Ding F, Li H, Zhao W, Jing H, Yan Y, Chen Y. 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 Dec 9, 2016
- 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 Volume 15, Issue 9 Ver. XII 2016
- 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 Aug;57(3):392-7.

Valutazione della Qualità							Osservazioni	Qualità	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Livelli sierici di Vitamina D/A/E e correlazione con Infezioni respiratorie ricorrenti

6	studi osservazionali	serio ^b	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	<p>4 studi osservazionali mostrano livelli sierici di Vitamina D significativamente più bassi nei bambini con IRR, gli altri 2 (Aydin e Shokrollahi) non mostrano alcuna differenza significativa (livelli sierici Vitamina D bassi in entrambi i gruppi).</p> <p>In alcuni studi la differenza dei livelli sierici di Vitamina D risulta significativa statisticamente ma non dal punto di vista biologico/clinico</p>	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	---	------------------------	------------

IC: Intervallo di confidenza

Spiegazioni

- a. differenti outcome (3 studi su IRR, 1 su OMA, 1 su tonsilliti ricorrenti), risultati eterogenei

Autore/i: Gruppo metodologia IRR

Domanda: La somministrazione di Vitamina D è efficace nella profilassi delle IRR rispetto al placebo/ nessun trattamento è efficace per la profilassi delle infezioni respiratorie ricorrenti nei bambini?

Setting: Ospedaliero

Bibliografia:

- Camargo CA, Ganmaa D, Frazier AL, Kirchberg FF, Stuart JJ, Kleinman K, Sumberzul N, Rich-Edwards JW. Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. *Pediatrics*. 2012;130(3):e561-7.
- Ozdemir B, Köksal BT, Karakaş NM. Serum Vitamin D Levels in Children with Recurrent Respiratory Infections and Chronic Cough. *Indian J Pediatr* 2016 83(8):777-82.

Valutazione della Qualità							Osservazioni	Qualità	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Efficacia di somministrazione di Vitamina D nella profilassi delle IRR nel bambino

1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	serio ^b	nessuno	Una RCT mostra riduzione del rischio di IRR su bambini della Mongolia con deficit di Vitamina D in seguito a supplementazione. RR 0.52 (95% CI 0.31–0.89)	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
---	--------------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	---	---------------------	------------

Efficacia di somministrazione di Vitamina D nella profilassi delle IRR nel bambino

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	Studio osservazionale che mostra che i livelli sierici di vitamina D sono inferiori nei bambini con IRR, la somministrazione di Vitamina D riduce il rischio di IRR. Nei 6 mesi di follow-up il gruppo con IRR e tosse cronica che aveva eseguito supplementazione di vitamina D presentava un'incidenza di episodi e sintomi inferiore del 67% e del 59%.	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	--	---------------------	------------

IC: Intervallo di confidenza

Spiegazioni

- a. Outcome di 1 studio su prevenzione di IRR e 1 d; campione ristretto,
- b. popolazione <300, 1 RCT su bambini abitanti in Mongolia

Autore/i: Gruppo metodologia IRR

Domanda: E' efficace la supplementazione con Vitamina C rispetto a nessun trattamento nella prevenzione delle IRR?

Setting: Ospedaliero

Bibliografia: Ferrara P, Ianniello F, Bianchi V, Quintarelli F, Cammerata M, Quattrocchi E, Terranova GM, Miggiano GA, Casale M. Beneficial Therapeutic effects of Vitamin C on Recurrent Respiratory tract infections in children: Preliminary data. Minerva Pediatrica, Nov 2017 .

Valutazione della Qualità							Osservazioni	Qualità	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Efficacia della supplementazione con Vitamina C nella prevenzione delle IRR

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	Studio osservazionale che mostra efficacia della somministrazione di VitC è nel ridurre la ricorrenza degli episodi di IRR. Episodi prima del trattamento: 182- 6,75 episodi/su bambino. Dopo il trattamento: 71-2,62 episodio/bambino p<0,05	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---	------------------------	------------

CI: Intervallo di confidenza

Spiegazioni

a. n° di eventi sotto 300

Allegato 4. Studi valutati con AMSTAR 2

TITOLO	AUTORI	TIPO DI REVISIONE	OUTCOME	VALUTAZIONE QUALITATIVA (AMSTAR 2)	RISULTATI
Zinc for the common cold (Review)	Singh et al. 2013	Revisione Sistemática	Riduzione gravità, incidenza, durata rinite con supplementazione zinco	Revisione di qualità elevata	Assunzione di zinco è associata a riduzione significativa dei giorni di influenza (<i>mean difference</i> (MD) -1.03, IC 95%-1.72, -0.34) (P = 0.003) (I^2 statistic =89%) ma non con la gravità dei sintomi (MD -1.06, IC 95%-2.36 - 0.23) (P = 0.11) (I^2 statistic = 84%). L'incidenza di influenza (IRR 0.64, IC 95%0.47- 0.88) (P = 0.006) (I^2 statistic = 88%), l'assenza scolastica (P = 0.0003) e la prescrizione di antibiotici (P < 0.00001) è più bassa del gruppo con zinco. Gli effetti avversi (OR 1.58, IC 95% 1.19 - 2.09) (P = 0.002), e nausea (OR 2.15, IC 95% 1.44 - 3.23) (P = 0.002) sono maggiori nel gruppo zinco.
Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis	Charan et al. 2012	Revisione Sistemática	Vitamina D per prevenire le infezioni respiratorie	Revisione di qualità criticamente bassa	IRR significativamente inferiori nel gruppo con bassi livelli di Vitamina D rispetto al gruppo di controllo [<i>Odds ratio</i> = 0.582 (0.417 – 0.812) P= 0.001]
Vitamin C for preventing and treating the common cold	Hemila et al. 2013	Revisione Sistemática Cochrane	Vitamina C per IRR (rinite)	Revisione di qualità elevata	Nei bambini la somministrazione di Vitamina C (1-2 gr) riduce la durata dell'influenza (14%), il numero degli episodi (18%) e la gravità degli episodi.
Vitamin D in the prevention of respiratory infections: Systematic review of clinical studies	Jolliffe et al. 2013	Revisione Sistemática	Livelli di Vitamina D e suscettibilità alle infezioni	Revisione di qualità criticamente bassa	Associazione consistente tra Vitamina D e suscettibilità alle infezioni, nessun effetto protettivo dall'integrazione di Vitamina D
Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis	Martinea u et al. 2019	Revisione Sistemática	Supplementazione Vit D per ridurre rischio infezioni	Revisione di qualità elevata	La supplementazione di Vitamina D riduce il rischio di IRR nei partecipanti [<i>adjusted odds ratio</i> (aOR) 0.88, IC 95%0.81 - 0.96; <i>heterogeneity</i> p < 0.001].(Considerare presenza di studi con Adulti)
Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age	Yakoob et al. 2016	Revisione sistemática	Supplementazione di vitamina nella prevenzione di polmonite, diarrea	Revisione di qualità elevata	Nessun beneficio dalla supplementazione di Vitamina D nel ridurre l'incidenza di polmonite e diarrea
Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomised controlled trials	Xiao et al. 2015	Revisione Sistemática	Ruolo supplementazione Vit D in bambini con IRR per ridurre l'incidenza di IRR	Revisione di qualità moderata	Non evidenza di riduzione rischio di IRR

AMSTAR 2: Ruolo delle Vitamine e degli oligoelementi nella prevenzione delle Infezioni respiratorie ricorrenti

Items	Singh et al. 2013	Charan et al. 2012	Martineau et al. 2019	Hemila et al. 2013	Jolliffe et al. 2013	Yakoob et al. 2016	Xiao et al. 2015
1. I quesiti della ricerca e i criteri di inclusione per la revisione comprendevano i componenti di PICO?	No	No	Si	Si	Si	Si	No
2. E'esplicitamente riportato che i metodi di revisione sono stati stabiliti prima dello svolgimento della stessa e la relazione ha giustificato eventuali deviazioni significative dal protocollo?	Si	Si	Si	Si	Si parziale	Si parziale	Si
3. Gli autori della revisione hanno riportato il metodo di selezione degli studi per l'inclusione nella revisione?	Si	Si parziale	Si	Si	Si	Si	Si
4. Gli autori hanno utilizzato una strategia di ricerca completa della letteratura?	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si
5. Gli autori della revisione hanno effettuato una selezione degli studi in doppio?	Si	Si	Si	Si	No	Si	No
6. Gli autori della revisione hanno eseguito l'estrazione dei dati in doppio?	Si	Si parziale	Si	Si	No	Si	No
7. Gli autori della revisione hanno fornito un elenco degli studi esclusi e giustificato il motivo di esclusione?	Si	No	Si	Si	No	Si	Si parziale
8. Gli autori della revisione hanno descritto gli studi inclusi in modo sufficientemente dettagliato?	Si	No	Si	Si	Si parziale	Si	Si parziale
9. Gli autori della revisione hanno utilizzato una tecnica soddisfacente per valutare il rischio di distorsione (RoB, Risk of Bias) nei singoli studi inclusi?	Si	No	Si	Si	No	Si	Si
10. Gli autori della revisione hanno riportato le fonti di finanziamento degli studi inclusi nella revisione?	Si	No	Si	Si	No	Si	Si
11. Se è stata effettuata una metanalisi, gli autori della revisione hanno utilizzato metodi appropriati per la combinazione statistica dei risultati?	Si	Si	Si	Si	No metanalisi	Si	No
12. Se è stata effettuata una metanalisi, gli autori della revisione hanno valutato il potenziale impatto del RoB nei singoli studi sui risultati della meta-analisi o sulla sintesi delle evidenze?	Si	No	Si	Si	No metanalisi	Si	Si
13. Gli autori della revisione hanno tenuto conto dei RoB nei singoli studi durante l'interpretazione / discussione dei risultati della revisione?	Si	No	Si	Si	No	Si	Si
14. Gli autori della revisione hanno fornito una spiegazione soddisfacente ed una discussione su qualsiasi eterogeneità osservata nei risultati della revisione?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No
15. Se è stata eseguita una sintesi quantitativa, gli autori della revisione hanno condotto un'indagine adeguata sulla distorsione della pubblicazione (distorsione da studio di piccole dimensioni) e hanno discusso del suo probabile impatto sui risultati della revisione?	Si	No	Si	Si	No metanalisi	Si	No
16. Gli autori della revisione hanno segnalato potenziali fonti di conflitto di interessi, compresi eventuali finanziamenti ricevuti per condurre la revisione?	Si	Si	Si	Si	No	Si	No
Qualità	Revisione di elevata qualità	Revisione di qualità molto bassa	Revisione di elevata qualità	Revisione di elevata qualità	Revisione di qualità molto bassa	Revisione di elevata qualità	Revisione di moderata qualità

5) Medicine Complementari/Alternative nella prevenzione delle IRR

Introduzione

I dati Eurispes del 2017 indicano come oltre un italiano su 5 (il 21,2% della popolazione) fa uso di medicinali “non convenzionali” (con un +6,7% rispetto al 2012) e l’omeopatia risulta essere la cura alternativa più diffusa. Quando si decide infatti di non affidarsi alla medicina tradizionale, ci si orienta prima di tutto verso l’omeopatia (76,1%), a seguire la fitoterapia (con il 58,7%), l’osteopatia (44,8%), l’agopuntura (29,6%) e, infine, la chiropratica (20,4%) (29° *Rapporto Italia Eurispes*).

Chiariamo innanzitutto alcuni aspetti legati alla terminologia, avendo avuto le Medicine diverse dalla Medicina Ufficiale, negli anni, 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). Quest’ultimo termine appare essere il più appropriato, in quanto esprime un modello che si sta sempre di più affermando e che prevede la pratica di queste terapie all’interno di un sistema di cura in cui esse vengono associate alla terapia ufficiale (*Boon et al. 2004*).

Nel presente documento verrà utilizzato il termine CAM attualmente più diffuso a livello internazionale.

All’interno di questo gruppo numeroso se ne distinguono alcune che vanno sotto il nome di Sistemi Medici e sono quelle più articolate e strutturate nei vari livelli di approccio alla malattia, citando l’Agopuntura, la Fitoterapia, l’Omeopatia, l’Antroposofia, l’Omotossicologia, che sono le stesse per cui la FNOMCeO (Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri), accogliendo le direttive dell’accordo Stato Regioni del febbraio 2013, ha invitato gli ordini provinciali ad istituire gli elenchi

per l’iscrizione di Medici esperti con un documentato ed idoneo percorso di formazione (*Conferenza Stato Regioni, 2013*).

Va segnalato come dalla pratica delle CAM ci si attenda anche il miglioramento delle abitudini di vita, come previsto nel quadrilatero della salute di Platone : cibo, riposo, esercizio fisico e serenità che sono in definitiva i concetti che stanno dietro all’approccio integrato alla malattia. Le CAM rivolgono infatti particolare attenzione a questi aspetti. Sono sorprendenti i dati derivanti da uno studio condotto retrospettivamente su circa 150.000 pratiche di una compagnia di assicurazioni olandese, dai quali si evidenzia, per ogni assicurato che fa ricorso alle terapie complementari, un risparmio medio del 7% (circa 140,00 euro ogni anno) ma, soprattutto, in generale un miglioramento degli indici di qualità di vita e una riduzione della mortalità che oscilla tra 0 e 30 % a seconda della situazione clinica (*Kooreman et al. 2012*).

Le CAM, in generale, si affermano come una sorta di filosofia nell’affrontare le malattie e i problemi legati alla salute in senso lato e, nella maggior parte dei casi, vengono applicate al di fuori dell’ambito istituzionale dove viene invece esercitata la Medicina Convenzionale.

Sicuramente nei paesi industrializzati si è assistito ad un progressivo incremento dell’uso delle CAM tra la popolazione, in particolare in età pediatrica . L’alta diffusione delle CAM in pediatria può dipendere dagli insuccessi della terapia convenzionale e dagli effetti collaterali che essa ha potuto provocare, ma anche dai pareri favorevoli espressi da amici o parenti (*Jean et al. 2007*); Barnes e collaboratori sottolineano come l’uso della CAM nei bambini sia 5 volte più elevato se i genitori stessi ne fanno uso (*Barnes et al. 2008*).

Meyer e collaboratori, citando percentuali di utilizzo in pediatria variabili fino a punte superiori al 80%, segnalano come la fitoterapia, l'omeopatia, la riflessologia e l'agopuntura siano gli approcci più utilizzati (Meyer *et al.* 2013).

L'omeopatia è sicuramente, in generale, una delle CAM più utilizzate in pediatria (Italia *et al.* 2012).

La sua scelta prevale spesso rispetto alla fitoterapia, probabilmente a causa della volontà da parte dei genitori di non somministrare, o comunque farlo nel minor modo possibile, farmaci "chimici" ai propri figli (i fitoterapici sono sostanze farmacologiche a tutti gli effetti, quindi dotate di un potenziale effetto tossico se usati a dosaggi elevati oppure di effetti indesiderati se usati in modo incongruo), ma anche rispetto all'agopuntura che ha scarso impiego in pediatria a causa della ancorché minima invasività che comporta.

Raccolta dati

Questo lavoro si è posto l'obiettivo di verificare l'utilità delle CAM nella prevenzione delle IRR.

È stata applicata la metodologia di ricerca riportata nel capitolo metodi.

Risultati

Sono stati identificati 47 lavori, 7 di questi riportati in doppio. Dei 40 rimasti, 14 titoli sono stati esclusi, dei 26 abstract rimasti ne sono stati esclusi 6, dei 20 lavori rimasti sono stati ottenuti i full text, di cui 16 sono stati esclusi (14 non rilevanti, 2 abstract di congressi). Il lavoro di selezione ha portato quindi a 4 lavori utili allo scopo dello studio. A questi se ne aggiungono 29 ottenuti in *full-text* con ricerca personale, per un totale di 33 *full-text*.

Di questi, 15 sono stati esclusi per i seguenti motivi: 6 RCT con *outcome* non di interesse, 5 revisioni narrative, 3 studi preclinici, 1 *survey*.

Al termine della selezione sono stati ammessi 18 *full-text* (Allegato 1), di cui 9 revisioni sistematiche valutate con il questionario AMSTAR a 16 *items*

(AMSTAR 2, Allegato 4) 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; Allegato 3).

Omeopatia

Quesito 1- Efficacia dell'Omeopatia nella riduzione del numero di episodi di IRR

Per rispondere al quesito abbiamo analizzato 3 lavori, di cui 2 RCT (Jong *et al.* 2016; Steinsbekk *et al.* 2005a) e 1 lavoro di tipo osservazionale retrospettivo (Beghi *et al.* 2016).

Jong e collaboratori, in un RCT multicentrico di qualità moderata, hanno studiato l'efficacia del complesso omeopatico (prodotto che contiene più sostanze) in 200 bambini (99 casi attivi, 101 placebo) di età inferiore o uguale a 6 anni con 3 o più infezioni respiratorie nei precedenti 6 mesi. Non è stato dimostrato alcun effetto significativo sulla riduzione del numero degli episodi, ma sono invece stati riportati effetti sulla gravità dei sintomi, sull'appetito e sullo stato di vitalità (Jong *et al.* 2016).

Steinsbekk e collaboratori in uno studio condotto su 251 bambini età inferiore a 10 anni, hanno valutato l'efficacia dell'omeopatia individualizzata per la prevenzione delle infezioni respiratorie; gli autori non hanno riscontrato una significativa riduzione del numero degli episodi di infezioni respiratorie (Steinsbekk *et al.* 2005a).

I 2 studi sono gravati da mancanza di riproducibilità dei risultati in quanto sono stati utilizzati differenti trattamenti omeopatici, risultano quindi di qualità moderata e d'importanza critica.

In riferimento all'osservazione della scarsa riproducibilità dovuta all'uso dei differenti trattamenti omeopatici utilizzati, è utile segnalare che la terapia omeopatica è basata sull'individualizzazione del farmaco e quindi lo stesso quadro clinico in soggetti diversi viene curato con farmaci diversi, fattore che deve essere tenuto in considerazione nella valutazione

della metodologia utilizzata.

Lo studio osservazionale retrospettivo di Beghi e collaboratori, riguarda 459 pazienti di età compresa tra 1 e 84 anni (range di età poco utile per questa *Consensus*), suddivisi in 2 gruppi: 248 trattati e 211 controlli non trattati. Gli autori hanno evidenziato una riduzione significativa del numero degli episodi nel gruppo trattato con il prodotto omeopatico. L'analisi per fascia di età effettuata nello studio mostra inoltre una maggiore riduzione del numero di infezioni respiratorie nei bambini di età compresa tra i 3 e i 5 anni (-5.47 ± 2.15 episodi/anno; $p=0.01$) (Beghi et al. 2016). La qualità delle evidenze fornita è complessivamente bassa sia per la natura osservazionale del disegno sia per l'assenza di un gruppo di controllo trattato con placebo; l'importanza risulta critica.

Quesito 2- Efficacia dell'Omeopatia nella riduzione dell'uso di antibiotici per infezioni respiratorie

Sono stati selezionati i 2 RCT già citati in merito al precedente quesito (Jong et al. 2016; Steinsbekk et al. 2005a) ed uno studio osservazionale (Grimaldi-Bensouda et al. 2014).

Nel RCT multicentrico di Jong e collaboratori, condotto su 200 bambini di età inferiore o uguale a 6 anni, viene evidenziata una riduzione significativa del ricorso alla terapia antibiotica nel gruppo sperimentale rispetto al controllo (9.1% vs 19.8% a 1-3 mesi dal termine del trattamento, 7.1% vs 16.8% a 4-6 mesi dal termine del trattamento) (Jong et al. 2016).

Nel lavoro di Steinsbekk e collaboratori, condotto su 251 bambini età inferiore a 10 anni, non viene invece osservata alcuna riduzione significativa del ricorso agli antibiotici nel gruppo in trattamento rispetto al placebo (19.6% vs 16.7%; $p=0.593$) (Steinsbekk et al. 2005a).

Anche in questo caso viene segnalata la scarsa riproducibilità a causa dell'uso di trattamenti diversi ; gli studi risultano di qualità moderata e di importanza significativa.

Il lavoro di Grimaldi-Bensouda e collaboratori è uno

studio osservazionale di qualità molto bassa che analizza i risultati forniti dalla *survey* EPI3 riguardo il consumo di antibiotici e antinfiammatori/antipiretici tra i pazienti che facevano uso dell'omeopatia rispetto a quelli che non ne facevano uso. L'indagine EPI3 è uno studio nazionale francese basato su un campione rappresentativo di popolazione; 825 medici generici e relativi pazienti (2007-2008). Il reclutamento dei medici di base è stato stratificato in base alle preferenze di prescrizione omeopatica auto-dichiarate tra medici di medicina generale, medici di medicina integrata ed omeopati certificati. Agli adulti e ai bambini con URTI (*Upper Respiratory Tract Infections*) confermata è stato chiesto di partecipare a un'intervista telefonica standardizzata al follow-up di inclusione, a 1, 3 e 12 mesi. Nello studio sono stati valutati 518 pazienti adulti e bambini, confrontando i risultati ottenuti dal medico di medicina generale, con quelli ottenuti dal medico di medicina integrata e con quelli ottenuti dal medico omeopata. I pazienti seguiti da omeopati certificati usavano meno antibiotici e antinfiammatori dei pazienti seguiti da medici che non facevano uso dell'omeopatia; nessuna differenza, invece è stata riscontrata con i pazienti che consultavano medici di medicina integrata (Grimaldi-Bensouda et al. 2014).

La qualità delle evidenze fornite, dato l'utilizzo dell'intervista telefonica come metodo di raccolta dati, è complessivamente molto bassa; l'importanza è significativa.

Quesito 3- Efficacia dell'Omeopatia nella riduzione della durata e della gravità dei sintomi dei pazienti con IRR

Per rispondere a tale quesito sono stati selezionati 2 RCT (Steinsbekk et al. 2005b; van Haselen et al. 2016).

Steinsbekk e collaboratori, studiando 169 bambini di età inferiore a 10 anni, di cui 82 trattati con omeopatia individualizzata e 87 con placebo, hanno evidenziato una significativa riduzione dei sintomi e della durata

degli episodi di IRR nei bambini trattati rispetto al controllo (score dei sintomi 24 vs 44, $p=0.026$; durata media degli episodi 8 giorni vs 13 giorni, $p=0.006$) (Steinsbekk et al. 2005b).

Van Haselen e collaboratori hanno condotto un RCT di bassa qualità che includeva 261 bambini di età inferiore a 12 anni (130 trattati e 131 controlli), impiegando un prodotto omeopatico complesso (Influcid) per 14 giorni, a confronto con trattamenti sintomatici al bisogno. Il gruppo trattato con Influcid faceva minor uso di farmaci sintomatici, manifestava una più rapida riduzione dei sintomi (riduzione media di 2 giorni, $p=0.0001$), una minore gravità dei sintomi (score WURSS-21 medio pari a -82 rispetto al controllo; IC 95% = -129, -39) e una minore durata della febbre (defervescenza in 5^a giornata +14.9% rispetto al controllo; IC 95% = 4.4%-25.5%) (van Haselen et al. 2016). La mancanza del controllo in cieco eleva il rischio di distorsione e abbate la riproducibilità dei risultati.

I lavori relativi al quesito 3 sono di bassa qualità e di importanza significativa.

Sostanze naturali

Quesito 4- Efficacia del Beta-glucano di *Pleurotus ostreatus* nella prevenzione delle IRR

Per la risposta a tale quesito sono stati selezionati uno studio randomizzato (Jesenak et al. 2013) e uno studio osservazionale (Pasn timer et al. 2017).

Jesenak e collaboratori in un RCT di qualità alta condotto su 175 bambini di età media 5.6 anni (81 trattati e 94 placebo) mostrano, in un periodo di 12 mesi, una riduzione del numero di infezioni respiratorie durante il trattamento; in particolare nel 36% dei bambini trattati con sciroppo di beta-glucano non è stato osservato alcun episodio di infezioni respiratorie, rispetto al 21% del gruppo di controllo trattato con placebo ($p<0.05$) (Jesenak et al. 2013).

Pasn timer e collaboratori, in uno studio prospettico in aperto della durata di 6 mesi, hanno osservato, su 194 bambini con IRR, una riduzione significativa del

numero di episodi di IRR durante trattamento con beta-glucano e nel successivo periodo di follow-up, rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente (4.18 ± 2.132 vs 8.71 ± 1.89 ; $p<0.001$) (Pasn timer et al. 2017).

Il primo studio è di qualità alta e importanza critica, il secondo, mancando il gruppo di controllo, di qualità molto bassa e importanza critica.

Fitoterapia

Quesito 5- Efficacia di un complesso a base di *Echinacea* nella riduzione del numero di episodi di IRR

Per rispondere a tale quesito è stato selezionato uno studio di intervento non controllato di qualità molto bassa (Minetti et al. 2011). Su 38 bambini di età inferiore a 10 anni affetti da tonsilliti/otiti recidivanti, durante un ciclo di terapia di 6 mesi, è stata valutata l'efficacia di un preparato a base di *Echinacea angustifolia*, Zinco, Vitamina C, Beta glucano e Arabinogalactano. È stata osservata una riduzione significativa del numero degli episodi di IRR, ma la qualità dello studio risulta inficiata dalla mancanza del gruppo di controllo, dalla bassa generalizzabilità trattandosi di bambini con otiti o tonsilliti, oltre che da imprecisione sul numero di episodi considerati (qualità molto bassa, importanza critica).

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, al punto che nel 2012 il *National Health Service* del Regno Unito ha rilasciato una nota in cui ne sconsigliava l'uso in questa fascia di età (NHS, 2012).

Studi valutati con questionario AMSTAR 2 (Allegato 4)

Sono 9 le revisioni sistematiche valutate con il metodo AMSTAR II, composto da 16 items. In base al rispetto dei 16 items abbiamo 4 lavori di qualità alta (Del-Rio-Navarro et al. 2012; Karsch-Volk et al. 2014; Hawke et al. 2018; Timmer et al. 2013), 2 di qualità moderata (rispetto di almeno 13 items, Song et al. 2016; Mathie et al. 2015) e 3 di qualità molto bassa (rispetto di meno

della metà degli items, *Marom et al. 2016; Shapowal et al. 2015; Ulbricht et al. 2010*).

La revisione sistematica Cochrane di Del-Rio-Navarro e collaboratori, che include 35 RCT controllate con placebo (4060 bambini tra 6 mesi e 18 anni di età) ha riportato che l'uso di immunostimolanti di diversa natura (compresi preparati erboristici) riduce l'incidenza di URTI di circa il 40%, in modo significativamente maggiore rispetto al placebo (-38,84%; IC 95% -46,37%, -31,31%). La qualità dei trial è riportata come complessivamente bassa e con alti livelli di eterogeneità e l'analisi condotta mediante funnel-plot suggerisce la possibilità di bias di pubblicazione. Gli autori concludono che i bambini suscettibili a frequenti episodi di infezioni delle alte vie respiratorie potrebbero beneficiare dell'uso di immunostimolanti, ma auspicano ulteriori RCT di qualità più alta per chiarire il loro ruolo nei bambini con IRR (*Del-Rio-Navarro et al. 2012*). Il lavoro di Del-Rio-Navarro e collaboratori oltre ai già descritti 35 studi sugli Immunostimolanti, comprendenti vari prodotti naturali e non, include anche 4 studi su fitoterapia; non sono invece inclusi studi sull'omeopatia.

Un'altra revisione sistematica Cochrane condotta da Karsch-Volk e collaboratori ha valutato 24 RCT controllate con placebo che analizzavano l'efficacia di preparati a base di *Echinacea spp.* nel trattamento e nella prevenzione degli episodi di raffreddore comune. Gli studi includevano complessivamente 4631 pazienti senza limiti di età e risultavano molto eterogenei tra loro, sia nell'intervento (differenti preparati) che nel disegno di studio. Gli autori concludono che gli studi analizzati non mostrano significativa efficacia dei preparati a base di *Echinacea* nella prevenzione del raffreddore comune, anche se viene riportato che i singoli preparati potrebbero essere efficaci (*Karsch-Volk et al. 2014*).

Hawke e collaboratori nella loro Cochrane hanno analizzato 8 RCT in doppio cieco che includevano 1562 bambini trattati con preparati omeopatici (sia

individualizzati che non individualizzati) o con placebo. Per presenza di inconsistenze metodologiche ed eterogeneità significative, gli autori riportano che non è stato possibile condurre una metanalisi robusta. Dalle *pooled analysis* condotte, non emergono evidenze di efficacia per la terapia omeopatica nella prevenzione delle URTI (*Hawke et al 2018*).

In un'altra revisione sistematica Cochrane, Timmer e collaboratori hanno valutato 8 RCT a doppio cieco che analizzano l'efficacia degli estratti erboristici a base di *Pelargonium sidoides* (*Umckaloabo*) nel trattamento di differenti affezioni respiratorie in cui non fosse richiesta la terapia antibiotica; il controllo era costituito da interventi attivi (terapia fisica, mucolitici, espettoranti, profilassi antibiotica). La popolazione di riferimento includeva sia pazienti adulti che bambini, per i quali gli autori hanno condotto analisi separate. Degli 8 lavori inclusi nella metanalisi, 3 RCT di bassa qualità, comprendenti 819 bambini con bronchite acuta, hanno mostrato maggiore efficacia dell'*Umckaloabo* in formulazione liquida (ma non in compresse) rispetto al controllo nella risoluzione dei sintomi durante l'episodio acuto. Lo stesso risultato è stato ottenuto in 3 lavori riguardanti la bronchite acuta nell'adulto (746 pazienti). Un trial sulla sinusite acuta dell'adulto (103 pazienti), di qualità molto bassa, ha mostrato la completa risoluzione del quadro al 21° giorno di terapia (RR 0.43, IC 95% 0.30-0.62). Infine, un trial sul raffreddore comune ha mostrato efficacia della terapia al 10° giorno, ma non al 5° giorno (qualità delle evidenze molto bassa). Dal punto di vista della sicurezza, vengono riportati effetti avversi più frequentemente con l'uso di *Pelargonium sidoides* rispetto al controllo, seppur non di seria entità.

In conclusione, gli autori hanno giudicato di qualità bassa o molto bassa le evidenze disponibili per l'*Umckaloabo*, data la scarsa quantità di dati disponibili per ogni patologia in esame e in considerazione del fatto che tutti gli studi erano stati condotti dallo stesso ricercatore (il produttore). L'analisi tramite *funnel plot* riporta, inoltre, sospetto di

bias di pubblicazione (Timmer *et al.* 2013).

La metanalisi di Song e collaboratori del 2016, che include 12 RCT (1236 bambini con IRR di età compresa tra 0 e 12 anni), riporta una maggiore efficacia dello *Yupingfen* (preparato di Medicina Tradizionale Cinese) rispetto al controllo nell'incrementare la produzione anticorpale e nel ridurre il numero di episodi di IRR (-3,8 volte; IC 95%-4.86, -2.74). Tuttavia, date alcune carenze metodologiche dei lavori analizzati, vengono auspicati ulteriori studi di maggiore qualità per la conferma della sua efficacia e sicurezza (Song *et al.* 2016).

Mathie e collaboratori, nella revisione Cochrane del 2015, hanno indagato il ruolo di *Oscillococcinum* (brand Boiron a base di organi di *Anas Barbariae* diluiti alla 200 *Korsacoviana omeopatica*) negli episodi simil-influenzali, prendendo in esame 6 studi: 2 di profilassi su 327 pazienti (giovani e adulti) e 4 di terapia dell'acuzie comprendenti 1196 pazienti (adolescenti e adulti). Nello studio è stato riscontrato un effetto statisticamente positivo del prodotto in fase acuta in seconda giornata e ancora positivo in terza giornata, mentre nessun non è stata evidenziata alcuna differenza significativa rispetto al placebo nella prevenzione degli episodi simil-influenzali (Mathie *et al.* 2015). Lo studio, comprendendo pazienti di varia età, non è comunque utile agli scopi di questa Consensus.

In una revisione sistematica di qualità molto bassa, Ulbricht e collaboratori hanno analizzato gli studi disponibili circa l'efficacia degli estratti di *Pelargonium sidoides* su 3 infezioni delle vie respiratorie: bronchite acuta, faringite acuta in bambini tra i 6 e i 10 anni e raffreddore comune dell'adulto. Gli studi inclusi, selezionati mediante *Jadad score*, riportano un miglioramento della sintomatologia con l'*Umckaloabo* in ognuna di queste patologie, ma non viene eseguita una metanalisi quantitativa che sintetizzi i risultati (Ulbricht *et al.* 2010).

Schapowal e collaboratori, partendo da 6 studi comprendenti 2458 pazienti adulti e pediatrici,

riportano in una revisione sistematica di bassa qualità, la possibilità che gli estratti di *Echinacea angustifolia* riducano il rischio di infezioni respiratorie ricorrenti e delle loro complicanze (Schapowal *et al.* 2015).

La revisione sistematica di qualità molto bassa di Marom e collaboratori indaga invece il ruolo delle CAM nell'otite media acuta, e pertanto non fornisce informazioni utili ai fini della prevenzione delle IRR. Gli autori concludono di non considerare le CAM un'opzione terapeutica per l'otite media, anche se viene riportata un'efficacia lieve/moderata per fitoterapia e omeopatia nella prevenzione e nel trattamento degli episodi otitici (Marom *et al.* 2016).

Conclusioni

Per quanto riguarda l'efficacia dell'Omeopatia nel ridurre il numero degli episodi di IRR sono stati inclusi 2 RCT di qualità moderata ed 1 studio osservazionale retrospettivo di bassa qualità. 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 l'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; i risultati degli studi risultano 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 hanno analizzato l'efficacia dell'Omeopatia nel ridurre l'intensità e la durata dei sintomi negli episodi di infezione respiratoria, riportando entrambi un risultato positivo in tal senso. Entrambi gli studi risultano di bassa qualità perché RCT non in cieco, per la scarsa

numerosità della popolazione presa in esame e per la scarsa riproducibilità dato l'utilizzo di trattamenti non sovrapponibili.

La scarsa numerosità degli studi attualmente disponibili sul Beta Glucano nella prevenzione degli episodi di IRR, nonostante i risultati promettenti, non ne consente la raccomandazione. 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 di intervento non randomizzato 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 inclusa non mostra significativa efficacia dei preparati a base di *Echinacea* nella prevenzione del raffreddore comune. Inoltre, come già riportato, 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, una metanalisi di moderata qualità, così come per l'*Oscillococcinum* è disponibile un'unica revisione sistematica Cochrane, di moderata qualità; quest'ultima si riferisce a pazienti sia adulti che pediatrici e dimostra l'effetto del prodotto nel ridurre la durata dell'episodio ma non nella riduzione del numero degli episodi, per cui il prodotto non può essere raccomandato in prevenzione in pazienti pediatrici. Per poter fornire raccomandazioni sono necessari ulteriori studi sull'efficacia di tali prodotti nella prevenzione delle IRR.

RACCOMANDAZIONI

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.

Bibliografia

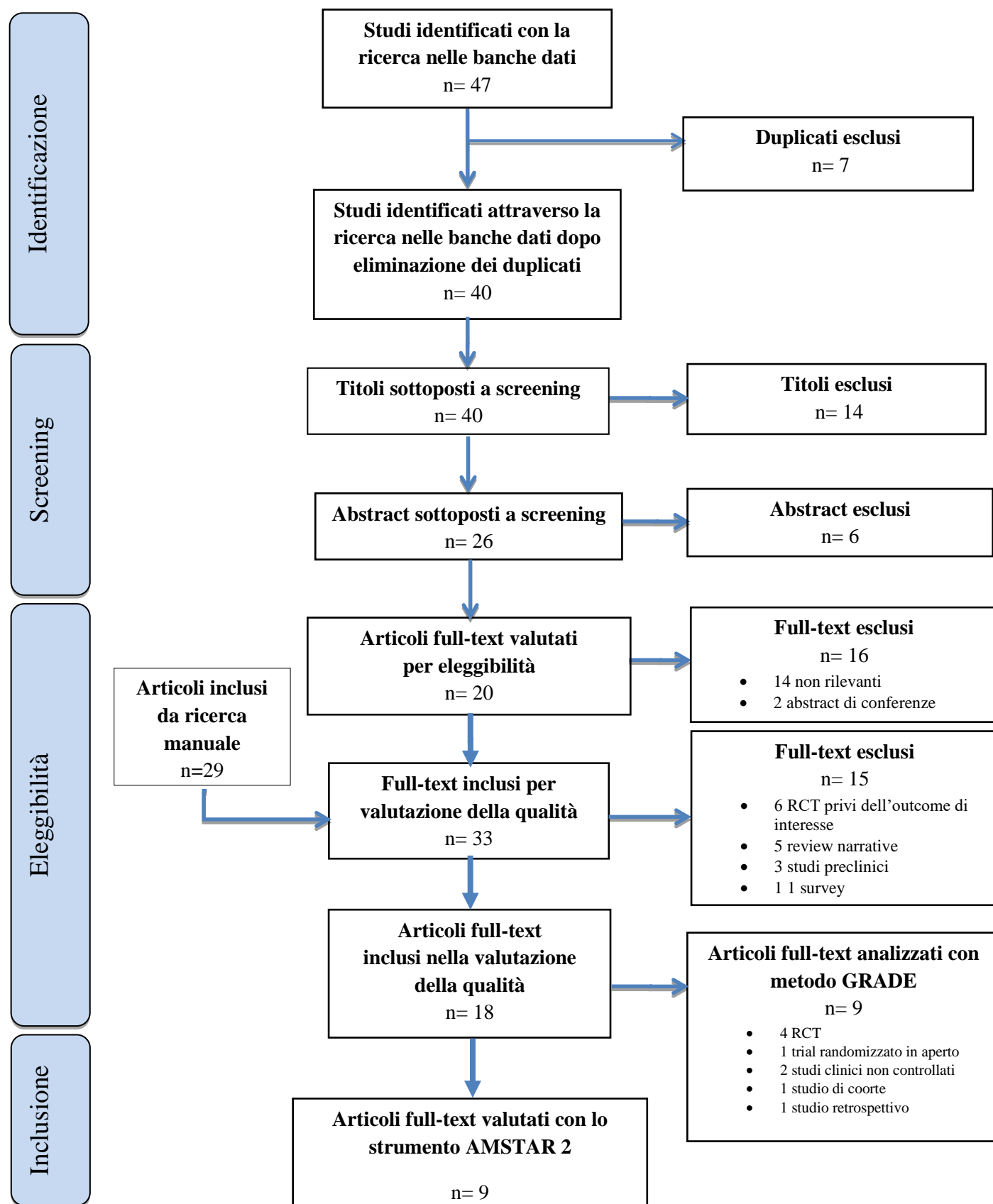
- 29° Rapporto Italia Eurispes: “PERCORSI DI RICERCA NELLA SOCIETÀ ITALIANA” (<http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato5946724.pdf>)
- Barnes PM, Bloom B, Nahin RL. Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007. *Natl Health Stat Rep* (2008) 12:1–23.
- 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.
- Boon H, Verhoef M, O’Harra D, Findlay B. From parallel practice to integrative health care: a conceptual framework. *BMC Health Serv Res* 2004; 4:325–330.
- Conferenza Stato-Regioni 2013 - Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano concernente i criteri e le modalità per la formazione ed il relativo esercizio dell’agopuntura, della fitoterapia e dell’omeopatia da parte dei medici chirurghi ed odontoiatri – 7 febbraio 2013 (<https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato4506473.pdf>)
- Del-Rio-Navarro BE, Espinosa-Rosales FJ, Flenady V, Sienna-Monge JJ. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children (Review) *Evid.-Based Child Health* 7:2:629–717 (2012) DOI: 10.1002/ebch.1833.
- Grimaldi-Bensouda L, Begaud B, Rossignol M, Avouac – b, -lert F, Rouillon F, Bénichou, Massol J, Duru G, Magnier AM, Abenheim L, Guillemot D. 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.
- Hawke K, van Driel ML, Bullington BJ, McGuire TM, King D. Homeopathic medicinal products for preventing and treating acute respiratory tract infection in children. *Cochrane Data Base of Systematic Reviews* 2018, 2018;4:CD005974.
- Italia S, Batscheider A, Heinrich J, Wenig C, Bauer CP, Koletzko S, Lehmann I, Herbarth O, von Berg A, Berdel D, Hoffmann B, Schaaf B, Wolfenstetter SB. Utilization and costs of conventional and alternative pharmaceuticals in children: results from the German GINIplus and LISAplus birth cohort studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:1102–1111.
- Jean D, Cyr C. Use of complementary and alternative medicine in a general pediatric clinic. *Pediatrics* 2007;120:e138–e141.
- Jesenak M, Majtan J, Rennerova Z, Kyselovic J, Banovcin P, Hrubisko M. Immunomodulatory effect of pleuran (β-glucan from *Pleurotus ostreatus*) in children with recurrent respiratory tract infections. *Int Immunopharmacol* 2013;15:395–9.
- Jong MC, Buskin SL, Iliencko L, Kholodova I, Burkart J, Weber S, Keller T, Klement P. 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.
- Karsch-Völk M, Barrett B, Kiefer D, Bauer R, Ardjomand-Woelkart K, Linde K. Echinacea for preventing and treating the common cold. (Review). *The Cochrane Library*, 2014, Issue 2.
- Kooreman P, Baars EW. Patients whose GP knows complementary medicine tend to have lower costs and live longer. *Eur J Health Econ* 2012 Dec;13:769–76.
- Meyer S, Gortner L, Larsen A, Kutschke G, Gottschling S, Gräber S, Schroeder N. Complementary and alternative medicine in paediatrics: a systematic overview/synthesis of Cochrane Collaboration reviews. *Swiss Med Wkly* 2013;143: w13794.
- Marom T, Marchisio P, Tamir SO, Torretta S, Gavriel H, Esposito S. Complementary and Alternative Medicine Treatment Options for Otitis Media A Systematic Review. *Medicine(Baltimore)* 2016; 95:1–9
- Mathie RT, Frye J, Fisher P. Homeopathic Oscilloccinum® for preventing and treating influenza and influenza-like illness (Review) *The Cochrane Library* 2015, Issue 1.
- 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.
- NHS 2012 <https://www.nhs.uk/news/medication/echinacea-allergy-warning-for-children-under-12/>
- Pasnik J, Slemp A, Cywiska-Bernas A, Zeman K, Jesenak M. Preventive effect of pleuran (β-glucan from *Pleurotus ostreatus*) in children with recurrent respiratory tract infections – open-label prospective study. *Curr Pediatr Res* 2017;21:99–104.
- Schapowal A, Klein P, Johnston SL. Echinacea Reduces the Risk of Recurrent Respiratory Tract Infections and Complications: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Ther* 2015; 32:187–200.
- Song T, Hou X, Yu X, Whang Z, Whang R, Li Y, Hu D, Whang X, Xiao Z, Sui Y, Zhu C, Whang J. 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.
- 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.
- 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.
- Timmer A, Günther J, Motschall E, Rücker G, Antes G, Kern WV. *Pelargonium Sidoides* Extract for Treating

Acute Respiratory Tract Infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;CD006323.

- Ulbricht C, Abrams TR, Conquer J, Costa D, Grimes Serrano JM, Iovin R, Isaac R, Nguyen Y, Rusie E, Tran D, Weissner W, Windsor RC. An Evidence-Based Systematic Review of Umckaloabo (*Pelargonium sidoides*) by the Natural Standard Research Collaboration. *J Diet Suppl* 2010;7:283-302.

- van Haselen R, Thinesse-Mallwitz M, Maidannyk V, Buskin SL, Weber S, Keller T, Burkart J, Klement P. 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.

Allegato 1. Flowchart studi inclusi dopo revisione della letteratura



Allegato 2. PICO (studi valutati con analisi GRADE)

GRADE	TITOLO	AUTORE/ANNO	TIPO DI STUDIO	POPOLAZIONE	INTERVENTO	CONTROLLO	OUTCOME	RISULTATI
Si	Does homeopathic medicine have a preventive effect on respiratory tract infections? A real life observational study	Beghi et al. 2016	Retrospettivo	459 pazienti con IR o IRR	248 trattati con Oscilloccinum	211 non trattati	Effetti dell'omeopatia sulla prevenzione delle IR (numero di IR/anno)	Possibile efficacia dell'omeopatia sulla prevenzione delle IR (riduzione delle IR nei soggetti trattati - 4.76 ± 1.45 rispetto a -3.36 ± 1.30 nel controllo; $p = 0.001$)
Si	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	Grimaldi-Bensouda et al. 2014	Studio di coorte	518 pz adulti e pediatrici con URTI	Pazienti seguiti da medico generalista omeopata o da medici generalisti che usano terapie miste (omeopatia + cure convenzionali)	Pazienti seguiti da medici generalisti che usano solo terapie convenzionali	Effetto del tipo di medico generalista sull'uso di antibiotici/antipiretici e sui sintomi in pazienti con URTI	I pazienti seguiti da omeopati certificati usavano meno ATB e FANS dei pz seguiti da medici convenzionali; nessuna differenza con i medici che usano terapie miste
Si	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	Jong et al. 2016	RCT	200 bambini ≤ 6 aa con IRR	99 trattati con complesso omeopatico CalSuli-4-02 per 3 settimane	101 bambini trattati con complesso omeopatico di controllo per 3 settimane	Numero di IRR, dei sintomi associati e dell'uso di antibiotici a 1-3 mesi, a 4-6 mesi e a 6 mesi pieni dal termine del trattamento	Numero di infezione respiratorie paragonabile in ambo i gruppi (circa 2 episodi a 6 mesi di <i>follow up</i>); meno sintomi, maggior soddisfazione e tollerabilità nel gruppo di studio

Si	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	Steinsbekk et al. 2005°	RCT	251 bambini <10aa con infezioni respiratorie (non parla di ricorrenza)	Trattamento con Calcarea carb, Pulsatilla o Sulphur	Placebo per 12 settimane	Prevenzione di nuove IR, miglioramento dei sintomi, uso di antibiotici per IR	Nessuna differenza significativa tra automedicazioni omeopatiche e placebo nella prevenzione delle IRR, nell'uso di antibiotici o nel miglioramento dei sintomi
Si	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	Steinsbekk et al. 2005b	Open RT	169 bambini con IR a frequenza indefinita	82 pazienti inviati a gestione da parte di un omeopata per 12w	87 pazienti posti in "lista di attesa", compilando questionari sui sintomi ed eventuali automedicazioni nel frattempo	Effetto delle cure omeopatiche sulla sintomatologia, ottenuta compilando un diario dei sintomi	Riduzione dei sintomi e della durata degli episodi significativamente maggiore nei pazienti a gestione omeopatica rispetto al controllo (score dei sintomi 24 vs 44, giorni medi con URTI 8 vs 13)
Si	The Effectiveness and Safety of a Homeopathic Medicinal Product in Pediatric Upper Respiratory Tract Infections With Fever: A Randomized Controlled Trial	van Hasalen et al. 2016	RCT	261 pz <12aa	130 Influcid (omeopatico) + trattamento sintomatico	131 pz Trattamento sintomatico	Effetti del trattamento omeopatico sulla sintomatologia	L'influcid, come adiuvante, è risultato sicuro ed efficace nel ridurre sintomi e gravità delle URTI
Si	Immunomodulatory effect of pleuran (β-glucan from Pleurotus ostreatus) in children	Jesenak et al. 2013	RCT	175 bambini 3-8 anni con IRR trattati con trattamento sperimentale o placebo per 6 mesi	81 bambini trattati con beta-glucano di Pleurotus ostreatus + vit C per 6 mesi	94 trattati con sola vit C per 6 mesi	Effetti del beta-glucano sul numero di episodi di IRR e sui parametri immunologici	Maggiore riduzione del numero di IR nel gruppo di studio rispetto al controllo durante il trattamento (36% vs 21% pazienti senza URTI);

								complessi effetti immunomodulatori
Sì	Preventive effect of pleuran (β -glucan from <i>Pleurotus ostreatus</i>) in children with recurrent respiratory tract infections – open-label prospective study	Pasnik et al. 2017	Trial non controllato	194 bambini 1-10 aa con IRR	Trattamento con sciroppo di beta-glucano di <i>P. ostreatus</i> per 3 mesi, poi follow up per altri 3 mesi	No trattamento di controllo	Impatto del beta-glucano sul numero di IRR e sui giorni di assenza dal nido	Riduzione degli episodi di IRR (4.18 ± 2.132 vs. 8.71 ± 1.89 ; $p < 0.001$) e dell'assenza dal nido
Sì	Efficacy of complex herbal compound of <i>Echinacea angustifolia</i> (Imoviral® Junior) in recurrent upper respiratory tract infections during pediatric age: preliminary results	Minetti et al. 2011	Trial non controllato	37 bambini 3-10aa con otiti e/o faringotonsilliti ricorrenti	immunostimolante a base di echinacea, arabinogalattani, vit C, beta-glucani e zinco (Imoviral Jr)	Controllo pre-post	Numero di eventi infettivi durante 6 mesi di trattamento e nei 6 mesi successivi	Riduzione delle ricorrenze, miglioramento della QoL

Allegato 3. Studi valutati con analisi GRADE

Autore/i: Gruppo metodologia IRR

Domanda: Omeopatia a confronto con terapie convenzionali o placebo per la prevenzione delle IRR

Setting: Ambulatoriale

Bibliografia:

- 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
- Grimaldi-Bensouda L, Begaud B, Rossignol M, Avouac -b, -lert F, Rouillon F, Bénichou, Massol J, Duru G, Magnier AM, Abenhaim L, Guillemot D. 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.
- Jong MC, Buskin SL, Ilien L, Kholodova I, Burkart J, Weber S, Keller T, Klement P. 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.
- 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.
- 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.
- van Haselen R, Thinesse-Mallwitz M, Maidannyk V, Buskin SL, Weber S, Keller T, Burkart J, Klement P. 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.

Valutazione della Qualità							Nº di pazienti		Qualità	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Omeopatia	Terapie convenzionali o placebo		

Efficacia dell'omeopatia nella riduzione del numero di IRR

2	studi randomizzati	non importante	serio ^a	non importante	non importante	Lo studio di Jong et al è stato finanziato dalla ditta produttrice del CalSuli-4-02	Gli studi di Jong et al e Steinsbekk et al mostrano assenza di differenze statisticamente significative tra trattamento omeopatico e placebo nella prevenzione delle IRR	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
---	--------------------	----------------	--------------------	----------------	----------------	---	--	------------------	---------

Valutazione della Qualità							N° di pazienti		Qualità	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Omeopatia	Terapie convenzionali o placebo		
1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	Nessun conflitto di interessi dichiarato	Il lavoro di Beghi et al suggerisce la possibilità da parte dell'Oscilloccinum di ridurre gli episodi di IRR		⊕⊕○○ BASSA	CRITICO

Efficacia dell'omeopatia nella riduzione dell'uso di antibiotici per infezioni respiratorie

2	studi randomizzati	non importante	serio ^a	non importante	non importante	Lo studio di Jong et al. è stato finanziato dalla ditta produttrice del CalSuli-4-02	Lo studio di Jong et al ha rivelato un minor ricorso ad antibiotici nel gruppo sperimentale, suggerendo ulteriori studi di conferma. Steinsbekk et al non mostra differenze significative tra omeopatia e placebo nella riduzione del ricorso ad antibiotici.	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
1	studi osservazionali	serio ^b	non importante	non importante	non importante	Lo studio di Grimaldi-Bensouda et al. è stato finanziato dalla casa omeofarmaceutica Boiron	I pazienti seguiti da un omeopata certificato tendevano a fare meno uso di antibiotici rispetto ai pazienti seguiti da altri medici di medicina generale (Grimaldi-Bensouda et al)	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE

Efficacia dell'omeopatia nella riduzione della durata e dell'importanza dei sintomi nei pazienti con IRR

Valutazione della Qualità							Nº di pazienti		Qualità	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Omeopatia	Terapie convenzionali o placebo		
2	studi randomizzati	serio ^c	serio ^d	non importante	non importante	Supporto finanziario da parte di una ditta omeofarmaceutica tedesca	Lo studio di Steinbeek et al evidenzia una significativa riduzione dei sintomi legati ad URTI nei pazienti presi in carico da un omeopata rispetto a nessuna presa in carico; nessuna differenza invece con le cure tradizionali. Il lavoro di van Hasalen suggerisce che l'Influcid possa adiuvarle le cure sintomatiche tradizionali		⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE

Spiegazioni

- a. Differenti trattamenti omeopatici utilizzati
- b. Diagnosi di infezione respiratoria e uso di antibiotico basato solo su contatto telefonico dei pazienti
- c. Nessuno dei 2 RCT è stato condotto in cieco
- d. Trattamenti non sovrapponibili

Autore/i: Gruppo metodologia IRR

Domanda:Sciroppo di Beta-glucano di *Pleurotus ostreatus* rispetto a placebo o nessun trattamento per la prevenzione delle IRR

Setting: Ambulatoriale

Bibliografia:

- Jesenak M, Majtan J, Rennerova Z, Kyselovic J, Banovcin P, Hrubisko M. Immunomodulatory effect of pleuran (β -glucan from *Pleurotus ostreatus*) in children with recurrent respiratory tract infections. *Int Immunopharmacol* 2013;15:395-9.
- Pasnik J, Slempek A, Cywiska-Bernas A, Zeman K, Jesenak M. Preventive effect of pleuran (β -glucan from *Pleurotus ostreatus*) in children with recurrent respiratory tract infections – open-label prospective study. *Curr Pediatr Res* 2017;21:99-104.

Valutazione della Qualità							N° di pazienti		Qualità	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	sciroppo di beta-glucano di <i>Pleurotus ostreatus</i>	placebo		

Efficacia del beta-glucano per os nella riduzione degli episodi di IRR

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	Nessun conflitto di interessi dichiarato	Lo studio di Jesenak et al mostra una significativa riduzione del numero di bambini con infezioni respiratorie durante il trattamento con beta-glucano in sciroppo.	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
1	studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	Nessun conflitto di interessi dichiarato	Lo studio prospettico di Pasnik et al mostra una riduzione del numero di IRR nei pazienti che nell'anno precedente avevano assunto beta-glucano per os.	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO

Spiegazioni

a. Assenza di gruppo di controllo

Autore/i: Gruppo metodologia IRR

Domanda: Estratti erboristici rispetto a nessun trattamento per la prevenzione delle IRR

Setting: Ambulatoriale

Bibliografia: 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.

Valutazione della Qualità							Nº di pazienti		Qualità	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	estratti erboristici	placebo		
Efficacia di un complesso erboristico a base di Echinacea angustifolia nella riduzione del numero di episodi di IRR										
1	studi osservazionali	serio ^a	non importante	serio ^b	molto serio ^c	Studio finanziato dalla ditta produttrice del farmaco in studio	Lo studio mostra un miglioramento dei sintomi e la riduzione degli episodi di IRR nei pazienti che avevano assunto il preparato in studio		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO

Spiegazioni

a. Studio non controllato

b. Bambini con faringotonsilliti e/o otiti ricorrenti

c. N° eventi <100

Allegato 4. Studi valutati con AMSTAR 2

AUTORI/ANNO	TITOLO
Del-Rio-Navarro et al. 2012	Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children
Karsch-Völkl et al. 2014	Echinacea for preventing and treating the common cold
Marom et al. 2016	Complementary and Alternative Medicine Treatment Options for Otitis Media
Mascarenhas et al. 2012	Homeopathic remedies for preventing and treating acute respiratory tract infections in children
Mathie et al. 2015	Homeopathic Oscillococcinum® for preventing and treating influenza and influenza-like illness
Schapowal et al. 2015	Echinacea reduces the risk of recurrent respiratory tract infections and complications: a meta-analysis of randomized controlled trials
Song et al. 2016	Adjuvant Treatment with Yupingfeng Formula for Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials
Timmer et al. 2013	Pelargonium sidoides extract for treating acute respiratory tract infections
Ulbricht et al. 2010	An Evidence-Based Systematic Review of Umckaloabo (Pelargonium sidoides) by the Natural Standard Research Collaboration

Items	Del-Rio- Navarro et al. 2012	Karsch- Völk et al. 2014	Marom et al. 2016	Hawke et al. 2018	Mathie et al. 2015	Schapowal et al. 2015	Song et al. 2016	Timmer et al. 2013	Ulbricht et al. 2010
1. I quesiti della ricerca e i criteri di inclusione per la revisione comprendevano i componenti di PICO?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No
2. E'esplicitamente riportato che i metodi di revisione sono stati stabiliti prima dello svolgimento della stessa e la relazione ha giustificato eventuali deviazioni significative dal protocollo?	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	No
3. Gli autori della revisione hanno riportato il metodo di selezione degli studi per l'inclusione nella revisione?	Si	Si	Si	Si	No	Si	No	No	No
4. Gli autori hanno utilizzato una strategia di ricerca completa della letteratura?	Si	Si parziale	Si parziale	Si	Si parziale	Si parziale	Si parziale	Si	Si parziale
5. Gli autori della revisione hanno effettuato una selezione degli studi in doppio?	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si
6. Gli autori della revisione hanno eseguito l'estrazione dei dati in doppio?	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si
7. Gli autori della revisione hanno fornito un elenco degli studi esclusi e giustificato il motivo di esclusione?		Si	No	Si	Si	Si	No	Si	No
8. Gli autori della revisione hanno descritto gli studi inclusi in modo sufficientemente dettagliato?	Si	Si	No	Si	Si	Si parziale	Si parziale	Si	No
9. Gli autori della revisione hanno utilizzato una tecnica soddisfacente per valutare il rischio di distorsione (RoB, Risk of Bias) nei singoli studi inclusi?	Si	Si	No	Si	Si	No	Si	Si	No
10. Gli autori della revisione hanno riportato le fonti di finanziamento degli studi inclusi nella revisione?	No	Si	Si	Si	No	No	No	Si	No
11. Se è stata effettuata una metanalisi, gli autori della revisione hanno utilizzato metodi appropriati per la combinazione statistica dei risultati?	Si	Si	No metanalisi	Si	Si	Si	Si	Si	No metanalisi
12. Se è stata effettuata una metanalisi, gli autori della revisione hanno valutato il potenziale impatto del RoB nei singoli studi sui risultati della meta-analisi o sulla sintesi delle evidenze?	Si	Si	No metanalisi	Si	Si	No	Si	Si	No metanalisi
13. Gli autori della revisione hanno tenuto conto dei RoB nei singoli studi durante l'interpretazione / discussione dei risultati della revisione?	Si	Si	No	Si	Si	No	Si	Si	No
14. Gli autori della revisione hanno fornito una spiegazione soddisfacente ed una discussione su qualsiasi eterogeneità osservata nei risultati della revisione?	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	No
15. Se è stata eseguita una sintesi quantitativa, gli autori della revisione hanno condotto un'indagine adeguata sulla distorsione della pubblicazione (distorsione da studio di piccole dimensioni) e hanno discusso del suo probabile impatto sui risultati della revisione?	Si	Si	No metanalisi	Si	No	No	Si	Si	No metanalisi
16. Gli autori della revisione hanno segnalato potenziali fonti di conflitto di interessi, compresi eventuali finanziamenti ricevuti per condurre la revisione?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Qualità	Revisione di elevata qualità	Revisione di elevata qualità	Revisione di qualità molto bassa	Revisione di elevata qualità	Revisione di moderata qualità	Revisione di qualità molto bassa	Revisione di moderata qualità	Revisione di elevata qualità	Revisione di qualità molto bassa

6) Adeno/Tonsillectomia nella prevenzione delle IRR

Introduzione

L'(adeno)tonsillectomia [(AD)T] rappresenta, da sempre, una delle procedure chirurgiche più frequentemente eseguite in età pediatrica (in genere a partire dai 3 anni d'età) (*Burton et al. 2014*). Tuttavia, alcuni studi recenti documentano, rispetto al passato, una globale riduzione del numero di pazienti sottoposti ad (AD)T ed anche il suo ruolo nelle farintonsilliti ricorrenti di origine streptococcica è stato ridimensionato. Secondo le evidenze attualmente disponibili l'efficacia dell'(AD)T nel ridurre le recrudescenze infettive (intese come episodi di faringodinia) sarebbe limitata e di breve durata (*Paradise et al. 1984; Paradise et al. 2002; Stelter et al. 2010; Burton et al. 2014; Windfuhr et al. 2016*).

A ciò si aggiunge il fatto che le tecniche chirurgiche, anche per la disponibilità di nuovi strumentari, sono considerevolmente evolute nel corso degli anni e, attualmente, è sempre maggiore il ricorso ad approcci chirurgici alternativi all'(AD)T tradizionale (tonsillectomia extracapsulare) tra cui, in particolare per la chirurgia tonsillare, le tecniche di riduzione volumetrica (tonsillectomia extracapsulare e tonsillotomia) (*Stelter et al. 2014; Windfuhr et al. 2016*).

La tonsillectomia extracapsulare (sopracapsulare o tonsillectomia totale) è finalizzata alla completa rimozione del tessuto tonsillare e prevede la dissezione tonsillare, partendo dalla capsula, e procedendo ad una puntuale dissezione all'interno dello spazio peritonsillare (compreso tra capsula tonsillare e muscolatura faringea), ove afferiscono i vasi sanguigni di calibro maggiore che devono essere pertanto sottoposti a chiusura (Figura 1A). La tecnica chirurgica non è pertanto scevra da un traumatismo più o meno consistente della muscolatura faringea peritonsillare, con la conseguente possibile esposizione di strutture nervose e vascolari che, a diretto contatto con la saliva,

possono andare incontro a sovrainfezione batterica favorendo lo sviluppo di alcune tra le principali complicanze dell'intervento quali il dolore, la disfagia ed il sanguinamento post-operatori (4,5% dei casi) (*Windfuhr et al. 2016*).

La tonsillectomia intracapsulare (tonsillectomia subtotale o tonsillotomia) consiste invece nella riduzione volumetrica del tessuto tonsillare eccedente nel cavo orofaringeo mediante svariati strumenti (*Lister et al. 2006; Pfaar et al. 2007*), in maniera tale da conservare un residuo tonsillare immunologicamente attivo (Figura 1B), senza determinare l'esposizione delle afferenze vascolari e nervose site a livello della capsula (*Stelter et al. 2010*). Si parla di tonsillotomia quando si procede all'ablazione di tessuto tonsillare fino agli archi palatini, rimuovendo l'eccedenza tonsillare aggettante in orofaringe, mentre ci si riferisce più propriamente alla tonsillectomia intracapsulare quando la rimozione del parenchima tonsillare comporta la persistenza di un residuo tissutale non superiore al 10%.

L'indicazione principale delle tecniche intracapsulari è rappresentata dai disturbi respiratori del sonno; la letteratura conferma l'efficacia della tonsillectomia intracapsulare nel ridurre il valore della apnea-hypopnea-index e nel curare la sindrome delle apnee ostruttive notturne.

Il razionale della tecnica è di ridurre il traumatismo chirurgico lasciando una minima quota di tessuto linfatico residuo a protezione della capsula e del sottostante tessuto muscolare della parete laterale dell'orofaringe. Rispetto alla tonsillectomia extracapsulare questa procedura avrebbe inoltre il vantaggio di ridurre la morbidità dell'atto chirurgico, in particolare relativamente al dolore, alla disfagia e all'insorgenza di complicanze emorragiche (*Scherer et al. 2003; Stelter et al. 2010; Cantarella et al. 2012*).

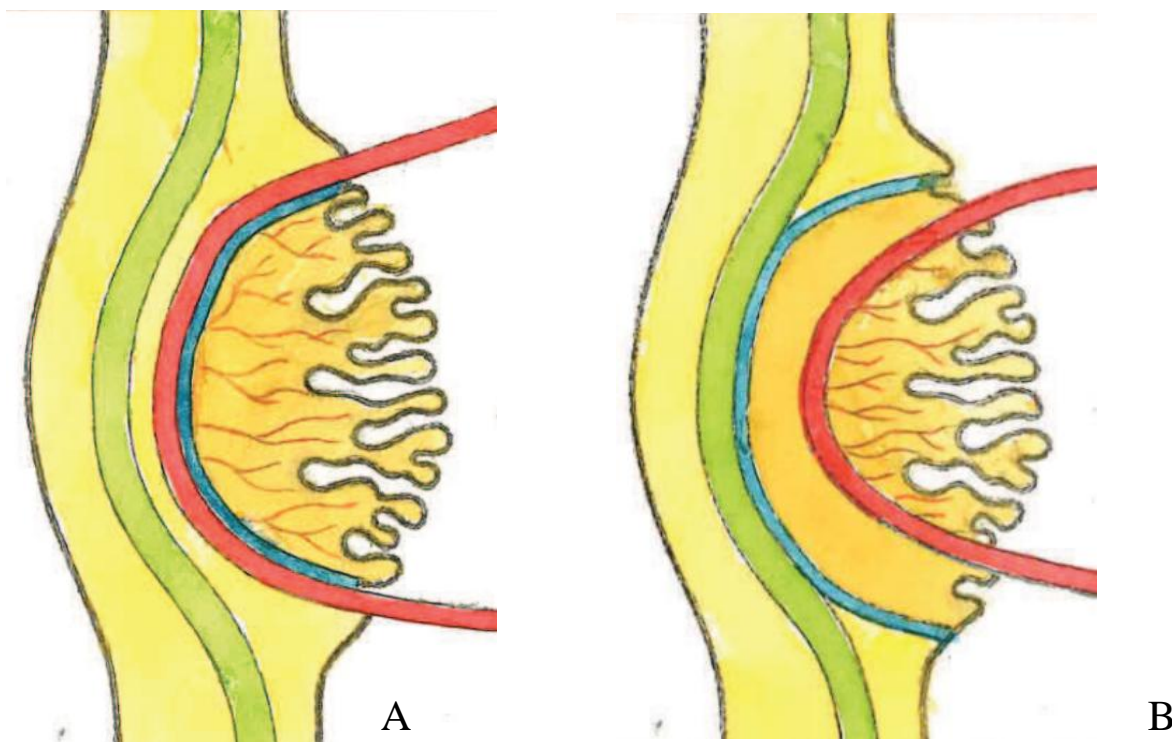


Figura.1 Tonsillectomia extracapsulare (A) ed intracapsulare (B) (in rosso: linea di dissezione chirurgica, in blu: capsula tonsillare).

In considerazione del fatto che l'(AD)T è associata ad un rischio non trascurabile di complicanze post-operatorie, tra cui il sanguinamento precoce o tardivo (1-5%) (*Stelter et al. 2010*), la disfagia ed il dolore, appare importante limitare il ricorso alla chirurgia a quelle condizioni cliniche per cui vi sia evidenza di un beneficio clinico significativo conseguente al trattamento chirurgico.

Le principali indicazioni all'(AD)T sono l'ipertrofia adenotonsillare condizionante disturbi respiratori del sonno, tra cui la sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) e le forme severe di tonsillite ricorrente (SNLG, 2018). Per quanto riguarda le faringotonsilliti acute ricorrenti, l'efficacia del trattamento chirurgico è modesta e transitoria (*Garetz et al. 2015; Torretta et al. 2017*). La letteratura precedente alla presente revisione riportava scarse evidenze a sostegno dell'efficacia dell'(AD)T in bambini con IRR. In particolare, alcuni autori hanno suggerito una minima riduzione dell'incidenza di infezioni respiratorie delle alte vie aeree nel paziente pediatrico sottoposto a

(AD)T, mentre altri autori hanno riportato risultati opposti (*Paradise et al. 1984; van Staaïj et al. 2005*). In particolare, in una revisione sistematica van Staaïj e collaboratori sottolineano come tutti gli studi avessero importanti limitazioni metodologiche. La frequenza di tonsilliti ricorrenti e le infezioni del tratto respiratorio superiore (URTI) andava a ridursi nel tempo sia nel gruppo di bambini sottoposti a tonsillectomia che nel gruppo di controllo. La ADT era associata a una modesta riduzione del numero degli episodi infettivi e dei giorni di assenza da scuola rispetto alla vigile attesa.

Raccolta dati

Questo lavoro si è posto l'obiettivo di valutare l'impatto dell'(AD)T nella prevenzione delle IRR in età pediatrica. La metodologia di ricerca utilizzata è riportata nella sezione metodi.

Risultati

Dopo esclusione dei duplicati sono stati identificati 403 articoli: di questi ne sono stati esclusi 375 in seguito allo screening del titolo per incongruenza. Dei 28 rimanenti (di cui si è provveduto all'analisi dell'abstract) ne sono stati esclusi 12; dei 16 rimanenti (di cui è stato valutato il *full-text*) ne sono stati esclusi ulteriori 12. Al termine della selezione sono rimasti 4 articoli in *full-text*, tra cui 1 trial randomizzato controllato (RCT), e 3 studi osservazionali (Allegato 1), valutati con metodo GRADE (Allegato 3). Dei 4 studi inclusi pertinenti al quesito specifico, 1 è di bassa qualità (*van den Aardweg et al. 2011*) e 3 di qualità molto bassa (*Choi et al. 2016; Byars et al. 2018; Piessens et al. 2012*).

Quesito 1: Efficacia dell'(AD)T nel ridurre l'incidenza di IRR

Il primo studio (*van den Aardweg et al. 2011*) consiste in un RCT *open label* realizzato su 111 bambini di età compresa tra 1 e 6 anni e affetti da IRR, randomizzati ad adenoidectomia (con o senza miringocentesi) o a vigile attesa durante un follow-up di 24 mesi. Tutti i pazienti erano sottoposti a valutazioni cliniche atte a determinare un'eventuale riduzione dell'incidenza di IRR e del numero di giorni di malattia per infezioni delle alte vie aeree ed un possibile miglioramento sintomatologico che veniva valutato in termini di qualità di vita mediante specifici *score*. Gli autori riportano globalmente una progressiva riduzione dell'incidenza di IRR nel tempo con una differenza nell'incidenza di episodi per persona per anno dello 0.07% (non significativa in senso statistico) tra il gruppo controllo e quello chirurgico (7.91 episodi/persona/anno nel gruppo adenoidectomia vs 7.84 episodi/persona/anno nel gruppo controllo) a 24 mesi di follow-up. Allo stesso modo non è stata riscontrata alcuna differenza tra i due gruppi in termini di numero di giorni di malattia, infezioni dell'orecchio medio e qualità di vita.

L'analisi del testo secondo la metodologia GRADE (Allegato 3) ha identificato un serio rischio di distorsione dei risultati per la presenza di importanti confondenti, tra cui la mancanza di doppio cieco ed un'eterogeneità negli interventi nel gruppo chirurgico (adenoidectomia vs adenoidectomia con miringocentesi) ed un serio rischio di imprecisione stante la ridotta numerosità campionaria. Viceversa, non risultano importanti rischi di mancanza di riproducibilità e generalizzabilità dei risultati. Lo studio pertanto ha messo in evidenza che l'intervento di adenoidectomia probabilmente non è di alcun impatto nella riduzione della ricorrenza di IRR. Tuttavia, per l'insieme dei fattori sopracitati la qualità dello studio è bassa.

Lo studio osservazionale retrospettivo di Byars e collaboratori ha valutato l'impatto dell'(AD)T nell'insorgenza di patologie a lungo termine su un'ampia coorte di bambini danesi (17.460 sottoposti ad adenoidectomia, 11.830 sottoposti a tonsillectomia, 31.377 sottoposti ad adenotonsillectomia e 1.157.684 controlli). Gli autori riportano, nei gruppi chirurgici, un aumentato rischio di sviluppo di patologie delle vie aeree a lungo termine, includenti infezioni delle vie aeree superiori. In particolare, viene riportato un rischio di sviluppo di patologie delle alte vie aeree quasi triplicato [rischio relativo (RR): 2,72; IC 95%: 1,54-4,8] nel gruppo sottoposto a tonsillectomia e quasi duplicato (RR: 1,99; IC 95%: 1,51-2,63) nel gruppo sottoposto a adenoidectomia (*Byars et al. 2018*). L'analisi del testo secondo la metodologia GRADE (Allegato 3) ha identificato un serio rischio di distorsione dei risultati per la presenza di una popolazione eterogenea ed un rischio molto serio di mancanza di generalizzabilità per la presenza di outcomes eterogenei (alcuni non strettamente infettivologici). La qualità dello studio è quindi molto bassa. I risultati indicherebbero non solo che l'intervento di (AD)T non ha effetto protettivo, ma che potrebbe essere associato ad un incrementato rischio

generale di patologie delle vie aeree superiori (infettive e non).

Quesito 2: Efficacia dell'(AD)T nel ridurre il numero di visite mediche per IRR

Lo studio pubblicato da Choi e collaboratori nel 2016 è uno studio osservazionale retrospettivo che analizza i risultati ottenuti in un'ampia coorte di pazienti senza alcun limite di età sottoposti a tonsillectomia (5.831 pazienti) rispetto ad un gruppo controllo (23.324). L'outcome primario è rappresentato dalla riduzione del numero di visite mediche per IRR nel post-operatorio (*follow-up* 1-9 anni). Nessuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi è stata riscontrata nel follow-up sia considerando la popolazione in toto, che nella sottoanalisi condotta nella sola popolazione pediatrica (IC 95%:-0,5-0,5). Gli autori riportano inoltre una progressiva riduzione del numero di visite per IRR nel tempo sia nel gruppo chirurgico che nel gruppo controllo (Choi et al. 2016). L'analisi del testo secondo la metodologia GRADE (Allegato 3) ha identificato un serio rischio di distorsione dei risultati soprattutto per la presenza di una popolazione eterogenea (pazienti adulti e pediatrici). Inoltre, lo studio è di natura osservazionale e la qualità complessiva è bassa. In ogni caso i risultati sono in linea con quelli dello studio precedente e suggeriscono che l'intervento di tonsillectomia probabilmente non è di alcun impatto nella riduzione del numero delle consultazioni mediche per IRR.

Quesito 3: Impatto dell'(AD)T nel ridurre il numero di giorni di malattia per IRR

Solo lo studio di bassa qualità di van den Aardweg e collaboratori è risultato pertinente a tale quesito. L'RCT *open label* realizzato su 111 bambini di età compresa tra 1 e 6 anni e affetti da IRR, randomizzati ad adenoidectomia (con o senza miringocentesi) o a vigile attesa durante un follow-up di 24 mesi, già discusso in riferimento al Quesito 1, sembra evidenziare un'assenza di efficacia

dell'adenoidectomia nella riduzione del numero di giorni di malattia per IRR (van den Aardweg et al. 2011).

Quesito 4: Efficacia dell'(AD)T nel ridurre il numero di medicinali assunti per IRR

Lo studio osservazionale di qualità molto bassa di Piessens e collaboratori, ha valutato le modificazioni nell'utilizzo generico di farmaci per il tratto respiratorio (tra cui broncodilatatori, mucolitici, antistaminici, steroidi) in 11.114 bambini di età compresa tra 0 e 15 anni sottoposti ad (AD)T, riportando una riduzione del 32% nell'uso dei suddetti (Piessens et al. 2012). Lo studio non dispone tuttavia di un gruppo controllo e non distingue tra farmaci propriamente impiegati per il trattamento delle IRR da quelli usati per altre patologie delle vie aeree.

Conclusioni

Per quanto riguarda l'efficacia dell'(AD)T nel ridurre l'incidenza di IRR sono stati evidenziati due studi pertinenti (van den Aardweg et al. 2011; Byars et al. 2018): il primo, di bassa qualità suggerisce l'assenza di efficacia dell'adenoidectomia nella riduzione dell'incidenza di IRR; il secondo, di qualità molto bassa, suggerisce un aumentato rischio di infezioni delle vie aeree superiori a lungo termine dopo intervento chirurgico.

Considerando, invece, l'efficacia dell'(AD)T nel ridurre il numero di visite mediche per IRR, un solo studio (Choi et al. 2016), di qualità molto bassa, suggerisce l'assenza di efficacia della tonsillectomia nella riduzione del numero di visite per IRR.

Per l'efficacia dell'(AD)T nel ridurre il numero di giorni di malattia per IRR, un solo studio pertinente (van den Aardweg et al. 2011), di qualità bassa, evidenzia l'assenza di efficacia dell'adenoidectomia nel ridurre il numero di giorni di malattia per IRR. Infine per quanto concerne l'efficacia dell'(AD)T nel ridurre il numero di medicinali assunti per IRR è stato riscontrato uno studio pertinente (Piessens et al.

2012) ma con problematiche di disegno e metodologiche di entità tale da non essere stato considerato dal panel.

RACCOMANDAZIONI

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**).

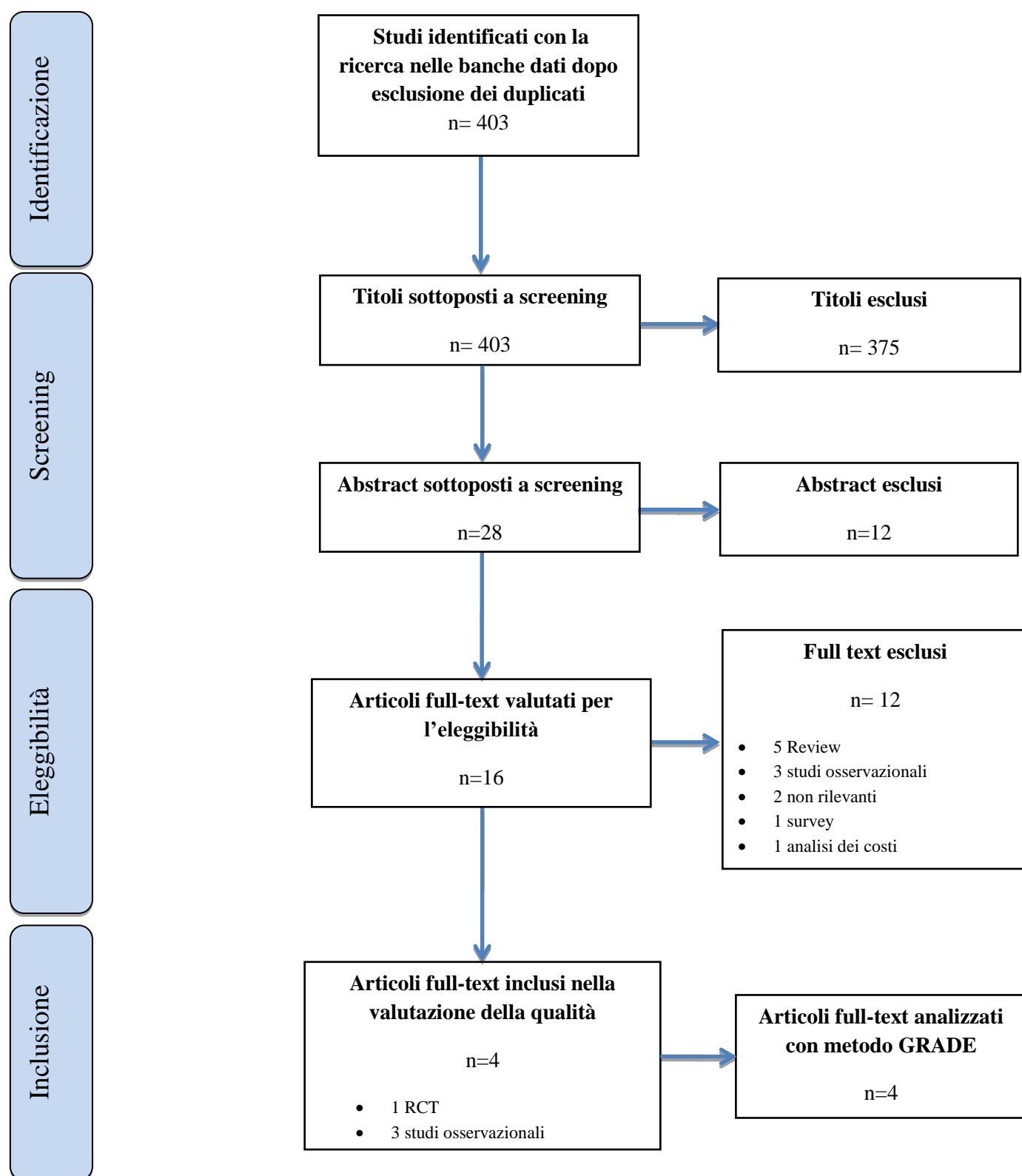
L'Adeno/Tonsillectomia non è raccomandata al fine di ridurre il numero di giorni di malattia (**Raccomandazione negativa forte**).

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.

Bibliografia

- Byars SG, Stearns SC, Boomsma JJ. Association of Long-Term Risk of Respiratory, Allergic, and Infectious Diseases With Removal of Adenoids and Tonsils in Childhood. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;144:594-603.
- Burton MJ, Glasziou PP, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;11:CD001802.
- Choi HG, Park B, Sim S, Ahn SH. Tonsillectomy Does Not Reduce Upper Respiratory Infections: A National Cohort Study. *PLoS One* 2016;11:e0169264.
- Cantarella G, Viglione S, Forti S, Minetti A, Pignataro L. Comparing postoperative quality of life in children after microdebrider intracapsular tonsillotomy and tonsillectomy. *Auris Nasus Larynx*. 2012;39:407-10.
- Garetz SL, Mitchell RB, Parker PD, Moore RH, Rosen CL, Giordani B, Muzumdar H, Paruthi S, Elden L, Willging P, Beebe DW, Marcus CL, Chervin RD, Redline S. Quality of life and obstructive sleep apnea symptoms after pediatric adenotonsillectomy. *Pediatrics* 2015;135:e477-86.
- Lister MT, Cunningham MJ, Benjamin B, Williams M, Tirrell A, Schaumberg DA, Hartnick CJ. Microdebrider tonsillotomy vs electrosurgical tonsillectomy: a randomized, double-blind, paired control study of postoperative pain. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132:599-604.
- Paradise JL, Bluestone CD, Bachman RZ, Colborn DK, Bernard BS, Taylor FH, Rogers KD, Schwarzbach RH, Stool SE, Friday GA. Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children. Results of parallel randomized and nonrandomized clinical trials. *N Engl J Med* 1984;310:674-83.
- Paradise JL, Bluestone CD, Colborn DK, Bernard BS, Rockette HE, Kurs-Lasky M. Tonsillectomy and adenotonsillectomy for recurrent throat infection in moderately affected children. *Pediatrics* 2002;110:7-15.
- Pfaar O, Spielhaupter M, Schirkowski A, Wrede H, Mösges R, Hörmann K, Klimek L. Treatment of hypertrophic palatine tonsils using bipolar radiofrequency-induced thermotherapy (RFITT). *Acta Otolaryngol*. 2007;127:1176-81.
- Piessens P, Hens G, Lemkens N, Schrooten W, Debruyne F, Lemkens P. Effect of adenotonsillectomy on the use of respiratory medication. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76:906-10.
- Scherer H. Tonsillotomy versus tonsillectomy. *Laryngorhinootologie* 2003;82:754-5.
- SNLG-Sistema nazionale per le linee guida. Appropriatezza e sicurezza degli interventi di tonsillectomia e/o adenoidectomia. Documento n 15 del marzo 2008. http://www.aooi.it/wp-content/uploads/2017/12/LG_Tons_FileUnico_2008.pdf.
- Stelter K, de la Chaux R, Patscheider M, Olzowy B. Double-blind, randomised, controlled study of post-operative pain in children undergoing radiofrequency tonsillotomy versus laser tonsillotomy. *J Laryngol Otol*. 2010;124:880-5.
- Torretta S, Rosazza C, Pace ME, Iofrida E, Marchisio P. Impact of adenotonsillectomy on pediatric quality of life: review of the literature. *Ital J Pediatr* 2017;43:107.
- van den Aardweg MT, Boonacker CW, Rovers MM, Hoes AW, Schilder AG. Effectiveness of adenoidectomy in children with recurrent upper respiratory tract infections: open randomised controlled trial. *BMJ* 2011;343:d5154.
- van Staaik BK, van den Akker EH, van der Heijden GJ, Schilder AG, Hoes AW. Adenotonsillectomy for upper respiratory infections: evidence based?. *Arch Dis Child* 2005;90:19-25.
- Windfuhr JP, Toepfner N, Steffen G, Waldfahrer F, Berner R. Clinical practice guideline: tonsillitis II. Surgical management. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273:989-1009.

Allegato 1. Flowchart studi inclusi dopo revisione della letteratura



Allegato 2. PICO (studi valutati con metodo GRADE)

GRADE	TITOLO	AUTORE	TIPO DI STUDIO	POPOLAZIONE	INTERVENTO	CONTROLLO	OUTCOME	RISULTATI
Si	Effectiveness of adenoidectomy in children with recurrent upper respiratory tract infections: open randomised controlled trial	van den Aardweg et al. 2011	RCT	N: 111; età: 1-6 anni; caratteristiche: IRR	Adenoidectomy (con/senza miringotomia)	Adenoidectomy VS nessun intervento	Riduzione incidenza IRR; riduzione dei giorni di infezioni; riduzione dei sintomi; miglioramento della qualità di vita	Riduzione incidenza di IRR nel follow up di 24 mesi dello 0,07%, no riduzione dei giorni di infezione delle alte vie, dei sintomi all'orecchio medio e no miglioramento qualità di vita
Si	Effect of adenotonsillectomy on the use of respiratory medication.	Piessens et al. 2012	Osservazionale retrospettivo	N: 11.114; età: 0-15 anni; caratteristiche: patologie del tratto respiratorio	Adeno/tonsillectomia	No confronti	Incidenza di patologie del tratto respiratorio; uso di farmaci per il tratto respiratorio nei 12 mesi precedenti e successivi l'intervento	Riduzione del 32% uso di farmaci respiratori MA aumentato rischio di infezioni delle alte vie aeree
Si	Tonsillectomy Does Not Reduce Upper Respiratory Infections: A National Cohort Study.	Choi et al. 2016	Osservazionale retrospettivo	N: 5.831 pz e 23.324 controlli; età: tutte le età; caratteristiche: tonsillectomizzati	Tonsillectomia	Tonsillectomia VS nessun intervento	Riduzione n° visita per IRR	No differenza nel numero di visite per IRR
Si	Association of Long-Term Risk of Respiratory, Allergic, and Infectious Diseases With Removal of Adenoids and Tonsils in Childhood	Byars et al. 2018	Osservazionale retrospettivo	N: 1.189.061 : 1.157.684 controlli e 17.460 adenoidectomizzati, 11.830 tonsillectomizzati, 31.377 adenotonsillectomizzati; caratteristiche: bambini nati in Danimarca tra il 1979 e il 1999	Adeno/tonsillectomia	Adeno/tonsillectomia VS nessun intervento,	Rischio di patologie a lungo termine	Aumentato rischio di patologie delle alte vie aeree, di infezioni e di allergie

Allegato 3. Studi valutati con analisi GRADE

Autore/i: Gruppo metodologia IRR

Domanda: Adeno/tonsillectomia vs vigile attesa nella riduzione dell'incidenza di IRR; Adeno/tonsillectomia vs no intervento: effetto su patologie respiratorie infettive e non; Tonsillectomia vs no intervento nella riduzione delle visite per IRR; Adeno/tonsillectomia vs no intervento nella riduzione dell'uso di farmaci respiratori

Setting: Ospedaliero

Bibliografia:

- 1) Van den Aardweg MT, Boonacker CW, Rovers MM, Hoes AW, Schilder AG. Effectiveness of adenoidectomy in children with recurrent upper respiratory tract infections: open randomised controlled trial. BMJ 2011;343:d5154.
- 2) Byars SG, Stearns SC, Boomsma JJ. Association of Long-Term Risk of Respiratory, Allergic, and Infectious Diseases With Removal of Adenoids and Tonsils in Childhood. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2018;144:594-603.
- 3) Choi HG, Park B, Sim S, Ahn SH. Tonsillectomy Does Not Reduce Upper Respiratory Infections: A National Cohort Study. PLoS One 2016;11:e0169264.
- 4) Piessens P, Hens G, Lemkens N, Schrooten W, Debruyne F, Lemkens P. Effect of adenotonsillectomy on the use of respiratory medication. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2012;76:906-10.

Valutazione della Qualità							Outcome	Qualità	Importanza
N ₂ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Adeno/tonsillectomia vs vigile attesa nella riduzione dell'incidenza di IRR

1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	Su 111 bambini (1-6 anni) con IRR randomizzati a adenoidectomia o vigile attesa: riduzione incidenza di IRR nel follow up di 24 mesi dello 0,07%, no riduzione dei giorni di infezione delle alte vie, dei sintomi all'orecchio medio e no miglioramento qualità di vita.	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---	---------------	---------

Valutazione della Qualità							Outcome	Qualità	Importanza
N ^o degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Adeno/tonsillectomia vs no intervento: effetto su patologie respiratorie infettive e non

1 ²	studi osservazionali	serio ^c	non importante	molto serio ^d	non importante	forte associazione	Analizzati i dati di 1.189.061 bambini nati in Danimarca tra il 1979 e il 1999: 1.157.684 controlli e 17.460 adenoidectomizzati, 11.830 tonsillectomizzati, 31.377 adenotonsillectomizzati. Aumentato rischio di patologie delle alte vie aeree, di infezioni e di allergie a lungo termine.	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
----------------	----------------------	--------------------	----------------	--------------------------	----------------	--------------------	--	---------------------	------------

Tonsillectomia vs no intervento nella riduzione delle visite per IRR

1 ³	studi osservazionali	serio ^c	non importante	non importante ^e	non importante	nessuno	Analizzati i dati di uno studio di coorte (5.831 bambini tonsillectomizzati e 23.324 controlli) con follow up di 9 anni. No differenza nel numero di visite per IRR.	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
----------------	----------------------	--------------------	----------------	-----------------------------	----------------	---------	--	---------------------	------------

Valutazione della Qualità							Outcome	Qualità	Importanza
N ₂ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Adeno/tonsillectomia vs no intervento nella riduzione dell'uso di farmaci respiratori

1 ⁴	studi osservazionali	serio ^c	non importante	non importante ^f	non importante	nessuno	Su 11.114 bambini da 0 a 15 anni adenotonsillectomizzati da gennaio 2002 a settembre 2003: confronto tra l'uso di farmaci per il tratto respiratorio nei 12 mesi precedenti e successivi l'intervento. Riduzione del 32% uso di farmaci respiratori MA aumentato rischio di infezioni delle alte vie aeree	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
----------------	-------------------------	--------------------	-------------------	-----------------------------	-------------------	---------	--	---------------------	------------

Spiegazioni

a. Possibili fattori confondenti (es altri interventi), impossibile il cieco, come nella maggior parte degli RCT chirurgici

b. N: 100-300

c. Popolazione eterogenea

d. Outcome eterogenei, anche non infettivologici; follow up fino all'età adulta

e. MA viene misurato il numero di visite non il numero di infezioni

f. MA vengono considerati farmaci usati per condizioni eterogenee

7) Vaccinazioni nella prevenzione delle IRR

Introduzione

Le infezioni ricorrenti delle vie respiratorie (IRR) costituiscono uno dei problemi più comuni in età pediatrica. Questi bambini sono caratterizzati da infezioni molto spesso causate da agenti virali, tra questi prevalentemente i rhinovirus, i virus parainfluenzali, il virus respiratorio sinciziale e il virus influenzale (Korppi, 1997). L'eziologia batterica delle IRR è più rara e legata ad infezioni pneumococciche, da *Haemophilus influenzae* e da batteri atipici. L'alto rischio di acquisire infezioni sia virali che batteriche è determinato da molti fattori tra cui l'alta promiscuità dei contatti all'asilo. La possibilità di prevenire parte di queste infezioni tramite le vaccinazioni costituisce un presupposto di base nella prima infanzia, tanto che tutte le raccomandazioni nazionali e internazionali promuovono con forza queste vaccinazioni. Fin dal 6° mese di vita, molte linee guida internazionali raccomandano la vaccinazione antinfluenzale e quella antipneumococcica; in particolare lo *Streptococcus pneumoniae* è uno dei batteri più frequentemente causa di otite e polmonite. Il comitato consultivo sulle pratiche d'immunizzazione USA (JCVI, *Joint Committee in Vaccination and Immunisation*), l'Accademia Americana di Pediatria (AAP), il governo canadese e molte nazioni europee (Austria, Finlandia, Lettonia, Slovacchia, Gran Bretagna) e le linee guida Italiane (*Ministero della Salute Prevenzione e controllo dell'influenza, raccomandazioni 2019-2020*; Boccalini et al. 2018) raccomandano e offrono gratuitamente il vaccino antinfluenzale a tutti bambini dai 6 mesi di età, sia che siano ad alto rischio per complicazioni, sia che siano sani dato che l'immunizzazione dei bambini per l'influenza è efficace ed è un fattore determinante per la loro salute (Jefferson et al. 2018; Izurieta et al. 2000; Loebermann et al. 2013).

Tra i vari fattori alla base delle IRR ci possono essere alcuni ancora mal identificati e controversi difetti

specifici della risposta immunitaria anticorpale ad antigeni polisaccaridici, definiti come *Specific Polysaccharide Antibody Deficiency* (SPAD), probabilmente legati alla variabilità di capacità di risposta individuale in soggetti senza altro difetto immunitario identificabile sia numerico che funzionale (Perez et al. 2017; Wall et al. 2015). Il difetto di produzione di anticorpi anti-pneumococco dimostrabile solo dopo vaccinazione è una condizione borderline che non può essere considerata un vero difetto immunitario in quanto si risolve con la crescita e permette una vita completamente normale. Tuttavia, alcuni soggetti con IRR presentano difetti di risposta specifica agli antigeni dello pneumococco (Estrada et al. 2016), e in questi la vaccinazione con un vaccino polisaccaridico 23 valente potrebbe essere efficace nel ridurre il numero delle infezioni.

Raccolta dati

Questo lavoro si è posto l'obiettivo di verificare l'utilità delle vaccinazioni – in generale e nello specifico di alcuni vaccini – nel prevenire le IRR.

È stata applicata la metodologia di ricerca riportata nella sezione metodi.

Risultati

Per rispondere ai vari quesiti, tramite ricerca bibliografica, sono stati inizialmente individuati 4311 studi; di questi sono stati eliminati 2948 lavori perché duplicati. Dai 1363 studi sono stati esclusi 1330 titoli. Ai rimanenti 33 abstract sono stati aggiunti 2 studi selezionati dalla bibliografia degli studi inclusi ed successivamente eliminati 24 lavori non rilevanti. Degli 11 studi clinici, 1 non è risultato scaricabile (6 studi osservazionali, 3 Poster e 1 RCT). Dai 10 *full-text* rimasti sono stati esclusi 5 studi osservazionali e 3 poster. Al termine della selezione sono stati inclusi solo

2 lavori (Allegato 1) rispondenti ai criteri proposti dallo studio (1 studio osservazionale e 1 RCT), valutati con metodo GRADE (Allegato 3).

Quesito 1- Efficacia dei vaccini/vaccinazioni nella riduzione del numero di episodi di IRR

Per rispondere al quesito abbiamo a disposizione 2 lavori: 1 RCT (*Esposito et al. 2003*) e 1 lavoro di tipo osservazionale (*Estrada et al. 2016*).

Domanda 1A: Efficacia del vaccino anti-influenzale nella prevenzione delle IRR

Nel lavoro di Esposito e collaboratori, studio randomizzato in doppio cieco, bambini con IRR ed 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 di 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 infezioni respiratorie ricorrenti nei bambini (*Esposito et al. 2003*). Lo studio ha preso in esame un campione di pazienti inferiore a 300, per questo risulta di moderata qualità.

Domanda 1B: Efficacia del vaccino anti-pneumococcico nella prevenzione delle IRR

Estrada e collaboratori in uno studio osservazionale retrospettivo su 72 pazienti di età 2-25 anni con IRR sottoposti a vaccinazione con PCV23, 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 (*Estrada et al. 2016*). Lo studio risulta di qualità molto bassa per la natura osservazionale retrospettiva, per la mancanza di un gruppo di controllo (è stata valutata la differente incidenza di IRR pre e post- vaccinazione) e la scarsa numerosità del campione (<300).

Quesito 2- Efficacia dei vaccini/vaccinazioni nel ridurre l'uso degli antibiotici nelle IRR

Per rispondere al quesito abbiamo a disposizione solo un RCT a doppio cieco di Esposito e collaboratori: in 127 bambini di età tra i 6 mesi e i 9 anni con IRR, sottoposti a vaccino anti- influenza trivalente inattivato (n = 64) o placebo (n = 63), sono stati valutati il numero di infezioni e il numero di terapie antibiotiche prescritte. A fronte di una significativa efficacia nel ridurre le infezioni viene riportata un'efficacia del 44% nel ridurre l'uso degli antibiotici (p<0,0001) (*Esposito et al. 2003*).

Quesito 3- Efficacia dei vaccini/vaccinazioni nella riduzione della durata e della gravità dei sintomi dei pazienti con IRR

Per rispondere al quesito si dispone di uno studio randomizzato a doppio cieco condotto da Esposito e suoi collaboratori su 127 bambini di età tra i 6 mesi e i 9 anni, vaccinati contro l'influenza con vaccino trivalente inattivato e randomizzati 1:1 versus placebo. 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 immutato effetto sul tasso di ospedalizzazioni (1.31 ±1.33 vs 2.35 ±1.59: 44%; p <0.0001) (*Esposito et al. 2003*).

Conclusioni

Per quanto riguarda il ruolo delle vaccinazioni anti-pneumococcica e anti-influenzale nella prevenzione delle IRR, sono attualmente disponibili pochi studi in letteratura. Il panel ha individuato solamente due studi, includenti un RCT e uno studio osservazionale di qualità bassa-moderata. Pur tuttavia considerando la sicurezza ed 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.

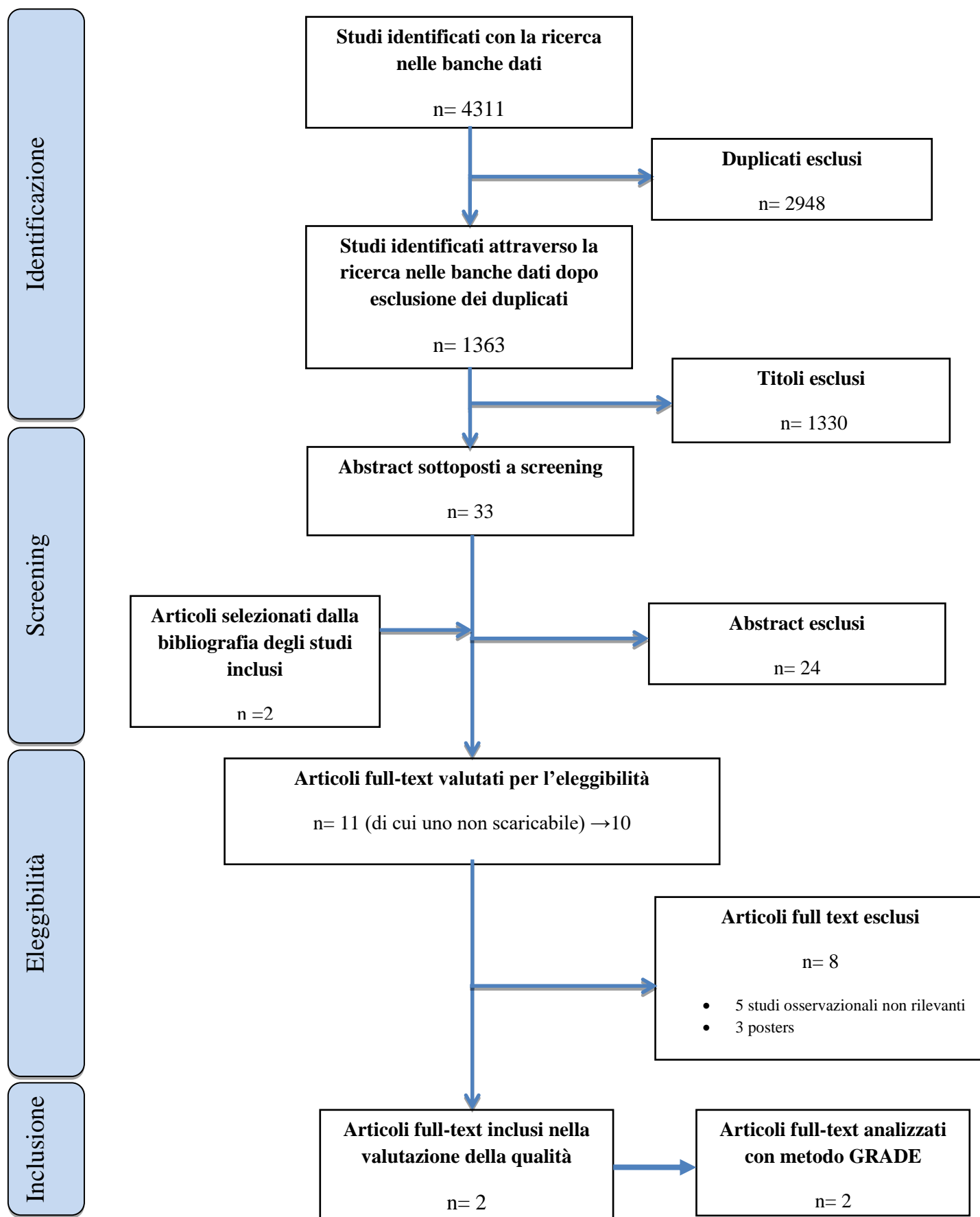
RACCOMANDAZIONE

Esistono scarse evidenze riguardo al ruolo delle vaccinazioni anti-influenzale e anti-pneumococcica 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**).

Bibliografia

- 29° Rapporto Italia Eurispes: “PERCORSI DI RICERCA NELLA SOCIETÀ ITALIANA” Argelato, 2017; (Eurispes).
- Barnes PM, Bloom B, Nahin RL. Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007. *Natl Health Stat Rep* 2008;12:1–23.
- Boccalini S, Bechini A, Innocenti M, Sartor G, Manzi F, Bonanni P, Panatto D, Lai PL, Zangrillo F, Rizzitelli E, Iovine M, Amicizia D, Bini C, Marcellusi A, Mennini FS, Rinaldi A, Trippi F, Fierro AM, Checucci Lisi G. La vaccinazione universale dei bambini contro l’influenza con il vaccino Vaxigrip Tetra® in Italia: risultati di una valutazione di Health Technology Assessment (HTA) *J Prev Med Hyg* 2018; 59:E1–E86.
- Esposito S, Marchisio P, Cavagna R, Gironi S, Bosis S, Lambertini L, Droghetti R, Principi N. Effectiveness of influenza vaccination of children with recurrent respiratory tract infections in reducing respiratory-related morbidity within the households. *Vaccine* 2003;21:3162–8.
- 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.
- Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jennigan DB. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2018–19 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep*. 2018;67:1–20.
- Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, Black S, Shinefield H, Fukuda K. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000;342:232–9.
- JCVI The Joint Committee for Vaccination and Immunisation statement on the annual influenza vaccination programme – extension of the programme to children 25 July 2012 Available at: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/224775/JCVI-statement-on-the-annual-influenza-vaccination-programme-25-July-2012.pdf.
- Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2: CD004879.
- Korppi M. Recurrent respiratory infections in children: a practical approach for clinical work. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997;16:144–5.
- Loebermann M, Voss U, Meyer S, Bosse D, Fritzsche C, Klammt S, Frimmel S, Riebold D, Reisinger EC. Clinical trial to evaluate the safety and immunogenicity of a trivalent surface antigen seasonal influenza vaccine produced in mammalian cell culture and administered to young and elderly adults with and without A(H1N1) pre-vaccination. *PLoS One*. 2013;8:e70866.
- Ministero della Salute Prevenzione e controllo dell’influenza: raccomandazioni per la stagione 2019–2020 0021524-17/07/2019-DGPRES-MDS-P.
- Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000;342:225–31.
- Nokso-Koivisto J, Pitkäranta A, Blomqvist S, Jokinen J, Kleemola M, Takala A, Kilpi T, Hovi T. Viral Etiology of Frequently Recurring Respiratory Tract Infections in Children. *Clin Infect Dis* 2002 Sep 1;35:540–6.
- Perez E, Bonilla FA, Orange JS, Ballou M. Specific Antibody Deficiency: Controversies in Diagnosis and Management. *Front Immunol* 2017;8:586.
- Vesa S, Kleemola M, Blomqvist S, Takala A, Kilpi T, Hovi T. Epidemiology of documented viral respiratory infections and acute otitis media in a cohort of children followed from two to twenty-four months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:574–81.
- Wall LA, Dimitriades VR, Sorensen RU. Specific antibody deficiencies. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015; 35:659–70.

Allegato 1. Flowchart studi inclusi dopo revisione della letteratura



Allegato 2. PICO (studi di intervento valutati con analisi GRADE)

DOMANDA 1A: *Efficacia del vaccino anti-influenzale nella prevenzione delle IRR*

STUDIO	TIPO	CONFLITTO DI INTERESSI	POPOLAZIONE	INTERVENTO	CONTROLLO	OUTCOME	RISULTATO	LIMITAZIONI	IRR DEFINIZIONE
Esposito et al. 2003	Randomizzato o doppio cieco		bambini 6 mesi-9 anni con IRR	vaccino anti-influenza trivalente inattivato (= 64)	Placebo (n=63)	Numero di infezioni alte vie, basse vie	Efficacia del vaccino contro infezioni alte vie aeree: 27 % p:<0.0001; Efficacia del vaccino contro infezioni basse vie aeree 33%; p 0.03		IRR almeno 6 infezioni del tratto respiratorio curate dal medico nell'anno precedente, se avevano un'età ≥3 anni, o almeno otto episodi se di età <3 anni)

DOMANDA 1B: *Efficacia del vaccino anti pneumococcico nella prevenzione delle IRR*

STUDIO	TIPO	CONFLITTO DI INTERESSI	POPOLAZIONE	INTERVENTO	CONTROLLO	OUTCOME	RISULTATO	LIMITAZIONI	IRR DEFINIZIONE
Estrada et al. 2016	Osservazionale retrospettivo		72 pazienti; età 2-25 anni con IRR	Vaccinazione con PCV23	Effetto a 1, 3, 6 mesi	Risposta clinica : riduzione del 50% di episodi o risoluzione degli episodi	Risposta clinica 96% bambini	62% vaccinati con PCV7, deficit selettivo anticorpale anti-pneumococco;	Definizione di IRR: 4 o più infezioni del tratto respiratorio superiore all'anno trattate con antibiotici 4 o più episodi di otite media acuta all'anno trattati con antibiotici o 2 o più episodi di sinusite all'anno soddisfacevano i criteri per le infezioni respiratorie superiori ricorrenti e sono stati incluse nello studio

Allegato 3. Studi valutati con analisi GRADE

Autore/i: Gruppo metodologia di ricerca IRR

Domanda: Vaccinazione anti-influenzale rispetto a controllo per prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti

Setting: Ambulatoriale

Bibliografia: Esposito S, Marchisio P, Cavagna R, Gironi S, Bosis S, Lambertini L, Droghetti R, Principi N. Effectiveness of influenza vaccination of children with recurrent respiratory tract infections in reducing respiratory-related morbidity within the households. *Vaccine* 2003;21:3162-8.

Valutazione della Qualità							N° di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Vaccinazione anti-influenzale	controllo	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Riduzione dell'incidenza di infezioni delle alte vie respiratorie durante la stagione influenzale dopo vaccinazione anti-influenzale influenzale inattivata intranasale VS placebo

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	64	63	Efficacia del vaccino: 27 % p:<0.0001	2.95 ± 1.33 VS 4.06 ± 2.13	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	----	----	---	----------------------------------	------------------	------------

Riduzione dell'incidenza di infezioni delle basse vie respiratorie durante la stagione influenzale dopo vaccinazione anti-influenzale inattivata intranasale VS placebo

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	64	63	Efficacia del vaccino: 33% P: 0.03	0.67 ± 0.88 VS 1.01 ± 1.12	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	----	----	--	-------------------------------	------------------	------------

IC: Intervallo di confidenza

Spiegazioni

a. campione < 300 pazienti

Valutazione della qualità							Riassunto delle evidenze	Qualità	Importanza
N ₂ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Riduzione dell'incidenza di infezioni delle alte vie respiratorie durante la stagione influenzale dopo vaccinazione anti-influenzale influenzale inattivata intranasale VS placebo

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	Efficacia del vaccino contro infezioni alte vie aeree: 27 % p:<0.0001; Numero infezioni: gruppo vaccinati 2.95 ± 1.33; controllo 4.06 ± 2.13	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---	------------------	------------

Riduzione dell'incidenza di infezioni delle basse vie respiratorie durante la stagione influenzale dopo vaccinazione anti-influenzale influenzale intranasale VS placebo

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	Efficacia del vaccino contro infezioni basse vie aeree 33%; p 0.03 Numero infezioni: gruppo vaccinati 0.67 ± 0.88; controllo 1.01 ± 1.12	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---	------------------	------------

Spiegazioni

a. campione < 300 pazienti

Autore/i: Gruppo metodologia di ricerca

Domanda: Vaccinazione anti-pneumococcica rispetto a controllo per prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti nei bambini

Setting: Ambulatoriale

Bibliografia: 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.

Valutazione della Qualità							Riassunto delle evidenze	Qualità	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Riduzione dell'incidenza di infezioni respiratorie ricorrenti dopo vaccinazione anti-pneumococcica 23 valente

1	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	serio ^b	nessuno	Risposta clinica (definita come la riduzione del 50% di episodi o risoluzione degli episodi) dopo un <i>follow up</i> di 3 mesi : nel 96% della popolazione	⊕○○○ MOLTO BASSA	NON IMPORTANTE
---	----------------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	---	---------------------	----------------

Spiegazioni

a. confronti indiretti (differenza di incidenza pre-post vaccinazione); non c'è un gruppo di controllo

b. < 300 bambini

8) Terapie Nasali con acido ialuronico, acque termali e resveratrolo nella prevenzione delle IRR

Introduzione

Le infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) sono un problema molto diffuso in età pediatrica con costi medico-sociali rilevanti.

È stato dimostrato che i bambini con IRR mostrano un profilo metabolico peculiare in cui si innestano sia fattori favorenti che di rischio quali: precoce inserimento in comunità scolastiche, esposizione al fumo passivo, inquinamento ambientale, allergie respiratorie, numero elevato di conviventi, stati di malassorbimento (es. celiachia) e deficit immunitari (rari).

Si calcola che le IRR interessano per lo più bambini sani, e in circa l'80%, è presente solo una fisiologica immaturità del sistema immunitario dei primi anni di vita.

Pertanto, appare di fondamentale importanza avere a disposizione dei presidi farmacologici in grado di potenziare l'attività del sistema immunitario sia innato che adattivo.

Questo lavoro si è posto l'obiettivo di verificare nella prevenzione delle IRR l'utilità del trattamento topico nasale con:

1. l'acido ialuronico e le soluzioni saline;
2. la crenoterapia termale;
3. il resveratrolo.

Raccolta dati

Per indagare il ruolo delle cure nasali e termali nella prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti è stata applicata la metodologia di ricerca riportata nella sezione metodi.

Risultati

Sono stati identificati 44 lavori, 2 dei quali sono stati eliminati poiché duplicati. Dai 42 titoli rimasti,

24 sono stati esclusi; sono stati selezionati 18 abstract, dei quali ne sono stati esclusi 3. Dai 15 articoli *full-text* selezionati, ne sono stati esclusi 9. Ai 6 lavori rimasti sono stati aggiunti 3 articoli dalla bibliografia degli studi inclusi. Dai 9 articoli *full-text* inclusi è stata eliminata 1 revisione narrativa. La selezione ha portato quindi a 8 lavori utili allo scopo dello studio (Allegato 1): 4 revisioni sistematiche valutate con il questionario AMSTAR a 16 items (Casale et al. 2015; Casale et al. 2016; Keller et al. 2014; King et al. 2015) rispettivamente di qualità molto bassa le prime 3 ed elevata l'ultima (Allegato 4) e 4 studi clinici dei quali 3 RCT (Macchi et al. 2013; Varricchio et al. 2013; Montella et al. 2016) di qualità rispettivamente bassa, moderata e bassa ed 1 studio osservazionale (Varricchio et al. 2014) di moderata qualità. I 3 RCT e lo studio osservazionale sono stati valutati con metodo GRADE (Allegato 3).

SODIO IALURONATO E SOLUZIONI SALINE

L'**acido ialuronico** è uno dei componenti maggiormente rappresentati nella matrice extracellulare, gioca un ruolo nella regolazione del tono vasomotorio e delle secrezioni delle ghiandole mucose e nei processi infiammatori a carico delle vie aeree superiori ed inferiori; interviene quindi in maniera considerevole nell'efficacia della *clearance* mucociliare, che come è noto, è ridotta nei pazienti con rinite e rinosinusite cronica (Jeandet et al 1995; Raal et al. 2009).

Macchi e collaboratori hanno dimostrato come un trattamento di 15 giorni al mese per 3 mesi, con 9 mg di acido ialuronico associato a soluzione salina nebulizzato con doccia nasale, in bambini con infezioni

respiratorie ricorrenti alte vie aeree, sia efficace nel migliorare la motilità ciliare, ridurre l'ipertrofia adenoidea, il numero di batteri e di neutrofili (Macchi *et al.* 2013).

La più recente revisione Cochrane del 2015, di buona qualità, valuta l'efficacia dell'irrigazione nasale con soluzione salina, identificando 3 studi randomizzati su un totale di 544 bambini. Gli studi hanno tutti confrontato 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 con soluzione salina nasale ed il controllo. 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 quattro 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 (King *et al.* 2015).

In conclusione, l'acido ialuronico sembra essere un buon presidio terapeutico nell'ambito della prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti nei bambini, tuttavia sono necessari ulteriori studi sull'argomento.

Quesito 1. Efficacia di Ialuronato di sodio intranasale a confronto con i lavaggi nasali di soluzione fisiologica per la prevenzione delle IRR

Macchi e collaboratori, in un lavoro su 75 bambini di età mediana di 7,5 anni, hanno dimostrato come un trattamento di 15 giorni al mese per 3 mesi, con 9 mg di acido ialuronico associato a soluzione salina, nebulizzato con doccia nasale, in bambini con infezioni respiratorie ricorrenti delle alte vie aeree, sia efficace nel migliorare la motilità ciliare, e nel ridurre sia l'ipertrofia adenoidea che il numero di batteri e di

neutrofili. In particolare, è stata osservata una capacità dieci volte maggiore dell'acido ialuronico, rispetto al trattamento con la sola soluzione salina, nel ridurre l'ipertrofia adenoidea e nel migliorare la motilità ciliare (Macchi *et al.* 2013).

Nel lavoro di Montella e collaboratori sono stati reclutati 48 bambini tra i 2 e 6 anni che nel periodo invernale presentavano IRR, ostruzione nasale e/o rinorrea persistente.

È stata valutata la presenza d'ipertrofia dei turbinati e ipertrofia adenoidea e/o tonsillare attraverso endoscopia nasale. Inoltre, è stato somministrato ai genitori un questionario standardizzato sulla qualità della vita dei propri figli (HRQoL- Health Related Quality of Life).

I bambini sono stati suddivisi in due gruppi: uno trattato con sola soluzione fisiologica isotonica somministrata attraverso doccia nasale (Rinowash) e l'altro trattato con soluzione fisiologica isotonica e acido ialuronico mediante la stessa doccia nasale. La durata del trattamento è stata di 15 giorni. I risultati hanno evidenziato una riduzione statisticamente significativa della sintomatologia nasale (rinorrea, grado di ostruzione nasale, grado di ipertrofia adenoidea) nel gruppo trattato con acido ialuronico associato a soluzione fisiologica. Inoltre, nel medesimo gruppo si è osservata anche una riduzione statisticamente significativa del numero di giorni di assenza da scuola (45% vs 14%, $p=0.04$) e di astensione dal lavoro dei genitori (36% vs 5%, $p=0.02$) rispetto al gruppo trattato con la sola soluzione fisiologica (Montella *et al.* 2016).

Questi due studi sono stati valutati di bassa qualità, data soprattutto la definizione poco chiara di ricorrenza e il numero esiguo di pazienti inclusi (<300); il secondo studio inoltre non include bambini con infezioni delle basse vie aeree.

Sono inoltre disponibili due revisioni sistematiche di bassa qualità effettuate entrambe dallo stesso gruppo di ricerca (Casale *et al.* 2015; Casale *et al.* 2016). Le due revisioni includono gruppi eterogenei di pazienti,

tuttavia consentono l'estrapolazione dei dati dei bambini con IRR.

È da notare tuttavia come tali dati si riferiscano ai risultati dello studio di Macchi e collaboratori (Macchi *et al.* 2013) già analizzato in risposta al Quesito 1.

CRENOTERAPIA INALATORIA

La crenoterapia, cioè la terapia con acque termali, somministrate per via inalatoria sembrerebbe avere effetto significativo sulla prevenzione delle IRR. Infatti, la crenoterapia è comunemente riconosciuta come efficace e sicura nel trattamento di molte patologie a carico delle vie aeree superiori, anche se manca ancora una chiara evidenza dell'efficacia e del meccanismo d'azione. A questo proposito, è stato recentemente riportato che la crenoterapia con acqua solfato-cloruro di sodio è in grado di 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. L'attività terapeutica dell'acqua termale può dipendere dalla funzione di pulizia meccanica e dalla sua composizione fisica e chimica, agendo su quelle alterazioni della mucosa nasale tipiche delle patologie infiammatorie (Passariello *et al.* 2012).

Quesito 2. Irrigazione nasale con acque termali a confronto con l'irrigazione nasale di soluzione fisiologica per la prevenzione delle IRR

Varricchio e collaboratori hanno valutato l'azione di un'acqua termale salso-sulfurea somministrata per via inalatoria sulla prevenzione delle IRR. A tale scopo gli autori hanno selezionato 107 bambini (età media 4.5 \pm 1.2 anni) con una storia di IRR nei 12 mesi precedenti (≥ 6 episodi) e poi suddivisi in due gruppi in modo randomizzato, in cieco semplice. Al gruppo A è stata somministrata soluzione salina isotonica per via aerosolica mediante una maschera nasale (Rino-jet); al gruppo B è stata somministrata nella stessa maniera

un'acqua termale salso-sulfurea (terme di Agnano). La durata di entrambi i trattamenti è stata di 12 giorni. I controlli sono stati effettuati prima e alla fine del trattamento e successivamente dopo 6 mesi. Sono stati valutati il numero di infezioni respiratorie, la sintomatologia nasale (ostruzione nasale), la presenza di blocco del complesso ostio-meatale (COM), la variazione del grado di ipertrofia adenoidea e ipertrofia dei turbinati, la variazione di neutrofili e di batteri (misurati anche con la presenza di biofilm) a livello della mucosa nasale valutata attraverso la citologia.

Il principale effetto della crenoterapia è risultato nella significativa riduzione del numero di IRR. I bambini trattati con acqua termale salso-sulfurea hanno presentato meno della metà di infezioni respiratorie rispetto al gruppo di controllo a dimostrazione di un effetto preventivo sulla ricorrenza degli episodi. Questa sorprendente attività può essere in parte spiegata dagli effetti positivi su alcuni fattori che contribuiscono alla gravità delle IRR. Infatti, nel gruppo di trattamento è stata osservata anche la riduzione significativa dell'ostruzione nasale, del grado di ipertrofia dei turbinati e dell'ipertrofia adenoidea. Tali risultati possono suggerire un'attività antinfiammatoria non solo limitata ad un effetto osmotico ma anche ad un meccanismo d'azione più intenso non ancora ben conosciuto. Inoltre, la crenoterapia ha ridotto significativamente il blocco del COM, la cui presenza condiziona in modo determinante la ricorrenza delle infezioni a livello delle vie aeree superiori. Allo stesso tempo ha ridotto in modo significativo anche il numero di neutrofili e batteri (e dei biofilm) presenti a livello della mucosa nasale, dimostrando una certa attività anti-infettiva. Tali benefici si sono mantenuti anche nei 6 mesi di *follow-up* rispetto al gruppo di controllo (Varricchio *et al.* 2013).

Questo studio risulta di qualità moderata poiché in singolo cieco e in relazione al numero di eventi minore di 300. I risultati dello studio sono però interessanti e dovrebbero spingere la ricerca clinica ad indagare maggiormente gli effetti benefici della terapia termale

inalatoria per le patologie delle vie aeree superiori e per le infezioni respiratorie ricorrenti. In un paese come l'Italia che abbonda di stazioni termali caratterizzate dalla presenza di vari tipi di acque con effetti positivi sul nostro organismo, si avverte la necessità di organizzare e programmare studi clinici metodologicamente corretti al fine di valutare i reali effetti di un'acqua termale; tali effetti potrebbero risultare pari se non superiori a quelli farmacologici.

Nella revisione sistematica di Keller e collaboratori, che ha incluso 13 studi clinici prospettici (dal 1998 – al 2013) per un totale di 840 pazienti (range di età 2-100 anni), gli autori hanno osservato un miglioramento statisticamente significativo del tempo di *clearance mucociliare* ($p<0,01$), della resistenza nasale e del flusso nasale per il gruppo trattato con acqua termale (Keller et al. 2014).

RESVERATROLO

Il **resveratrolo (R)** è un polifenolo naturale non flavonoide, appartenente ad una sottoclasse degli stilbeni. Si trova nel vino rosso (Jeandet et al. 1995), rabarbaro (Raal et al. 2009), frutta come mirtilli (Lyons et al. 2003), nella buccia di molte varietà di uva rossa (Pennisi et al. 2017) e arachidi (Malaguarnera, 2019). Il resveratrolo è una fitoalessina cioè un composto prodotto dalle piante a scopo protettivo da stress ambientali e infettivi (virus, batteri e funghi). Il resveratrolo esercita una grande varietà di attività biologiche (Švajger et al. 2012; Lyons et al. 2003), non solo attività immunomodulatrice, anti-infettiva e anti-infiammatoria, ma anche antiossidante, antitumorale e anti-neurodegenerativa (Pennisi et al. 2017). Per quel che riguarda l'azione sul sistema immunitario, è stato osservato che il resveratrolo inibisce la produzione di IL-2 e di IFN- γ da parte dei linfociti e la produzione del TNF- α e IL-12 da parte dei macrofagi. Inoltre, partecipa all'attivazione di macrofagi, cellule T e delle cellule NK (*Natural Killer*), ed è coinvolto nelle funzioni soppressive delle cellule T regolatrici CD4+ CD25+ (Malaguarnera, 2019; Švajger et al. 2012;

Yang et al. 2008). Interagendo con diversi bersagli molecolari, il resveratrolo entra nella regolazione dell'immunità innata ed acquisita. L'attività anti-infiammatoria si esprime mediante l'inibizione delle ciclossigenasi (Subbaramaiah et al. 1998; Alarcon De La Lastra et al. 2005; Zang et al. 2011) e altri meccanismi anti-infiammatori mediati dalla Sirtuina-1 codificata dal gene SIRT1 (Saiko et al. 2008), la cui attivazione riduce la produzione di citochine da parte di cellule immunitarie inattivate (Capiralla et al. 2012) e di fattori proinfiammatori derivanti da macrofagi e mastociti, come il PAF (*Platelet Activating Factor*), il TNF- α e l'istamina (Alarcon De La Lastra et al. 2005). Il resveratrolo inibisce anche la replicazione virale (Zang et al. 2011; Palamara et al. 2005), riducendo l'espressione del recettore principale per il Rinovirus, l'ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule-1*) (Nardis et al. 2013). D'altra parte, il β -glucano è un polisaccaride con ben note proprietà immunomodulatorie, tra cui la stimolazione della fagocitosi da parte dei fagociti professionali, l'attivazione diretta di cellule NK ed il rilascio di citochine (Cleary et al. 1999, Vetvicka et al. 2007). È stato riportato che la somministrazione combinata di resveratrolo e β -glucano per via orale ha un rilevante effetto sinergico in vitro sul sistema immunitario (Vetvicka et al. 2012). Per tale motivo, tale associazione è spesso utilizzata per via orale nella prevenzione delle IRR. Tuttavia, l'analisi farmacocinetica rivela che il resveratrolo somministrato per os ha una biodisponibilità molto bassa, perché viene rapidamente metabolizzato (Baur et al. 2006). Inoltre, ci sono differenze nell'efficacia clinica e nei meccanismi di azione tra le varie fonti di β -glucano; l'effetto clinico finale è fortemente connesso con la purezza dei prodotti.

Quesito 3. Lavaggi nasali con resveratrolo + carbossimetil- β -glucano a confronto con lavaggi nasali di soluzione fisiologica per la prevenzione delle IRR

Attualmente esiste un solo studio in aperto che ha valutato l'effetto del resveratrolo combinato con il carbossimetil- β -glucano somministrato per via inalatoria nella prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) nei bambini (Varricchio *et al.* 2014). Varricchio e collaboratori hanno selezionato 82 bambini (età media 8.1 ± 2.6 anni) con una storia di IRR nei 12 mesi precedenti (≥ 6 episodi) che per un episodio di rinofaringite acuta erano stati appena trattati per via aerosolica mediante doccia nasale con una miscela costituita da Tiamfenicolo, Acetilcisteina, Beclometasone Dipropionato e soluzione salina isotonica per una durata di 10 giorni. Dopo il trattamento, i soggetti sono stati suddivisi in due gruppi in modo randomizzato, in aperto. Al gruppo A è stata somministrata soluzione salina isotonica per via aerosolica mediante doccia nasale (*Rinowash*). Al gruppo B è stata somministrata nella stessa modalità, soluzione salina isotonica con aggiunta di resveratrolo e carbossimetil- β -glucano in gocce. La durata di entrambi i trattamenti è stata di 20 giorni. Sono stati valutati il numero dei giorni con ostruzione nasale, con rinorrea, con starnuti, con tosse, con febbre, l'utilizzo di farmaci, il numero di visite mediche e i giorni di assenza da scuola. I controlli sono stati effettuati dopo 30, 60 e 90 giorni dall'inizio del trattamento. Nel gruppo B (trattamento) i sintomi nasali (ostruzione – rinorrea – starnuti) sono diminuiti in modo significativo e persistente nel tempo. La tosse e la febbre sono rimaste invariate nel gruppo di controllo,

mentre il numero di giorni con tosse e febbre è stato significativamente ridotto nel gruppo di trattamento. L'uso di farmaci è risultato ridotto nel gruppo B. Le visite mediche sono aumentate in entrambi i gruppi al momento della sospensione del trattamento aerosolico, ma l'aumento è stato significativamente inferiore nei bambini trattati con resveratrolo e carbossimetil- β -glucano. Infine, il numero di assenze scolastiche è risultato significativamente ridotto nel gruppo di trattamento attivo. Lo studio risulta di qualità moderata presentando il disegno in aperto, la mancanza di una valutazione oggettiva dei sintomi, di una valutazione endoscopica e un numero limitato di soggetti inclusi nello studio (<300).

Conclusioni

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.

RACCOMANDAZIONE

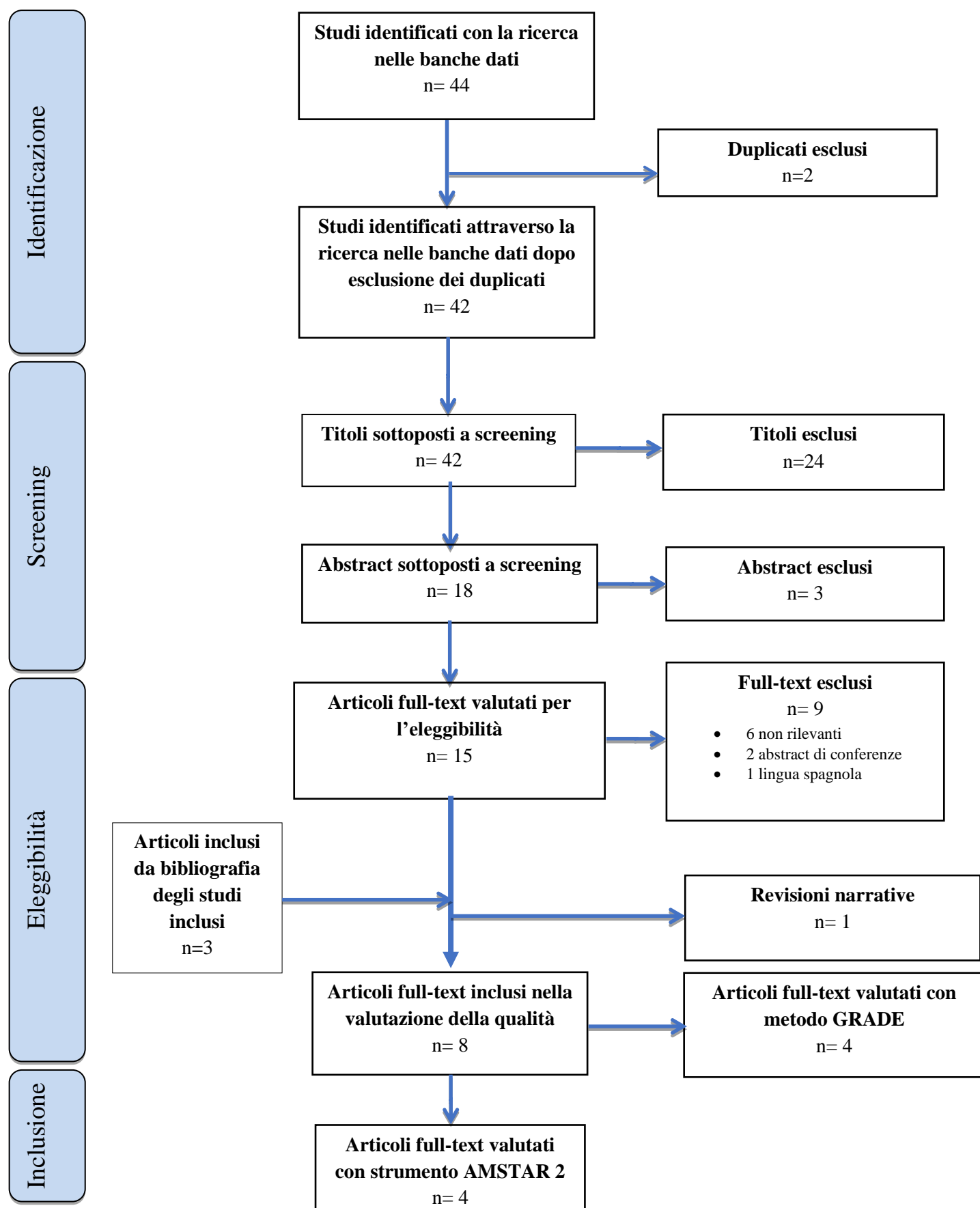
Sulla base delle scarse evidenze attualmente disponibili sulle terapie nasali con acido ialuronico, acque termali e resveratrolo per la prevenzione delle IRR, non è possibile formulare una raccomandazione, tuttavia non se ne sconsiglia l'uso.

Bibliografia

- Alarcon De La Lastra C, Villegas I. Resveratrol as an anti-inflammatory and anti-aging agent: Mechanisms and clinical implications. *Mol. Nutr. Food Res* 2005;49:405–430.
- Baur J.A, Sinclair D.A. Therapeutic potential of Resveratrol: The in vivo evidence. *Nat. Rev. Drug Discov* 2006; 5:493.
- Capiralla H, Vingtdoux V, Zhao H, Sankowski R, Al-Abed Y, Davies P, Marambaud P. Resveratrol mitigates lipopolysaccharide- and A_β-mediated microglial inflammation by inhibiting the TLR4/NF-KB/STAT signaling cascade. *J. Neurochem.* 2012;120:461–472.
- Casale M, Moffa A, Sabatino L, Pace A, Oliveto G, Vitali M, Baptista P, Salvinelli F. Hyaluronic Acid: Perspectives in Upper Aero-Digestive Tract. A Systematic Review. *PLoS One* 2015;10: e0130637.
- Casale M, Vella P, Moffa A, Oliveto G, Sabatino L, Grimaldi V, Ferrara P, Salvinelli F. Hyaluronic acid and upper airway inflammation in pediatric population: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016;85:22-26.
- Cleary JA, Kelly GE, Husband AJ. The effect of molecular weight and β-1,6-linkages on priming of macrophage function in mice by (1,3)-β-D-glucan. *Immunol Cell Biol* 1999;77:395–403.
- 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.
- King D, Mitchell B, Williams CP, Spurling GKP. Saline Nasal Irrigation for Acute Upper Respiratory Tract Infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(4):CD006821.
- 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; 43:316–319.
- Lyons MM, Yu C, Toma RB, Cho SY, Reiboldt W, Lee J, van Breemen RB. Resveratrol in raw and baked blueberries and bilberries. *J. Agric. Food Chem.* 2003, 51, 5867–5870.
- Macchi A, Castelnovo 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.
- Malaguamera L. Influence of Resveratrol on the Immune Response. *Nutrients*. 2019;11.
- 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;30:303-308.
- Nardis C, Mattia E, De Leo A, Francioso A, Mosca L, Mastromarino P. Resveratrol inhibition of human rhinovirus replication. *Virologie* 2013;17:S153.
- Palamara AT, Nencioni L, Aquilano K, De Chiara G, Hernandez L, Cozzolino F, Ciriolo MR, Garaci E. Inhibition of influenza A virus replication by resveratrol. *J Infect Dis* 2005;191:1719–1729.
- Passariello A, Di Costanzo M, Terrin G, Iannotti A, Buono P, Balestrieri U, Balestrieri G, Ascione E, Pedata M, Berni Canani F, Berni Canani R. 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-e19.
- Pennisi M, Bertino G, Gagliano C, Malaguamera M, Bella R, Borzi A.M, Madeddu R, Drago F, Malaguamera G. Resveratrol in Hepatitis C Patients Treated with Pegylated-Interferon-α-2b and Ribavirin Reduces Sleep Disturbance. *Nutrients* 2017;9:897.
- Raal A, Pokk P, Arend A, Aunapuu M, Jõgi J, Okva K, Püssa T. 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;23:525–532.
- Saiko P, Szakmary A, Jaeger W, Szekeres T. Resveratrol and its analogs: Defense against cancer, coronary disease and neurodegenerative maladies or just a fad? *Mutat. Res.* 2008;658:68–94.
- Salwowska NM, Bebenek KA, Żądło DA, Wcisło-Dziadecka DL. Physicochemical properties and application of hyaluronic acid: a systematic review. *J Cosmet Dermatol.* 2016;15:520-526.
- Subbaramaiah K, Chung W.J, Michaluart P, Telang N, Tanabe T, Inoue H, Jang M, Pezzuto J.M, Dannenberg A.J. Resveratrol inhibits cyclooxygenase-2 transcription and activity in phorbol ester-treated human mammary epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 1998, 273, 21875–21882.
- Švajger U, Jeras M. Anti-inflammatory effects of Resveratrol and its potential use in therapy of immune-mediated diseases. *Int. Rev. Immunol.* 2012;31:202–222.
- Szewczuk, L.M, Forti, L, Stivala, L.A, Penning, T.M. Resveratrol is a peroxidase mediated inactivator of COX-1 but not COX-2: A mechanistic approach to the design of COX-1 selective agents. *J. Biol. Chem.* 2004;279:22727–22737.
- Varricchio A, Giuliano M, Capasso M, Del Gaizo D, Ascione E, De Lucia A, Avvisati F, Capuano F, De Rosa G, Di Mauro F, Ciprandi G. Salso-sulphide thermal water in the prevention of recurrent respiratory infections in children. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2013;26:941-52.
- Varricchio A, Giuliano M., Capasso M., Del Gaizo D., Ascione E., De Lucia A., Avvisati F., Capuano F., De Rosa G., Di Mauro F. and Ciprandi G. Salso-Sulphide thermal water in the prevention of recurrent respiratory infections in children. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2013;26:909-920.
- Varricchio A, Giuliano M., Capasso M, Della Volpe A, Malafronte L, Mansi N, Varricchio a, Ciprandi G. Resveratrol Plus Carboxymethyl-β-Glucan in Children With Recurrent Respiratory Infections: A Preliminary and Real-Life Experience. *Ital J Pediatr.* 2014;40:93.
- Vetvicka V, Volny T, Saraswat-Ohría S: Glucan and resveratrol complex –possible synergistic effects on immune system. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2007;151:41–46.

- Vetvicka V, Vetvickova J: Combination of glucan, resveratrol and vitamin c demonstrates strong anti-tumor potential. *Anticancer Res* 2012;32:81–88
- Yang, Y, Paik, J.H, Cho, D, Cho, J.A, Kim, C.W. Resveratrol induces the suppression of tumor-derived CD4+CD25+ regulatory T cells. *Int. Immunopharmacol.* 2008;8:542–547.
- Zang N, Xie X, Deng Y, Wu S, Wang L, Peng C, Li S, Ni K, Luo Y, Liu E. Resveratrol-mediated gamma interferon reduction prevents airway inflammation and airway hyperresponsiveness in respiratory syncytial virus-infected immunocompromised mice. *J Virology* 2011;85:13061–13068.

Allegato 1. Flowchart studi inclusi dopo revisione della letteratura



Allegato 2. PICO (studi valutati con analisi GRADE)

GRADE	TITOLO	AUTORE/ANNO	TIPO DI STUDIO	POPOLAZIONE	INTERVENTO	CONTROLLO	OUTCOME	RISULTATI
Si	Effects of sodium hyaluronate in children with recurrent upper respiratory tract infections: results of a randomised controlled study	Macchi et al.2013	RCT	75 bambini (età media 7,5 aa) con IRR assegnati a gruppo sperimentale o placebo 15gg/mese per 3 mesi	38 bambini trattati con nebulizzazioni intranasali di 9 mg di ialuronato di sodio + 3 ml di soluzione fisiologica 15 giorni al mese per 3 mesi	37 bambini trattati con nebulizzazioni intranasali di 6 ml di sola soluzione fisiologica 15 giorni al mese per 3 mesi	Efficacia dello ialuronato sulla motilità ciliare nasale, sull'ipertrofia adenoidea, sulla citologia (neutrofili, eosinofili, mastociti) e microbiologia (batteri, miceti) nasale, sul biofilm e sui sintomi nasali (rinite, post-nasal drip, dispnea nasale)	Efficacia dello ialuronato significativamente maggiore rispetto al placebo per tutti gli outcome (tranne postnasal drip e miceti)
Si	Sodium hyaluronate improves quality of life and nasal endoscopy features in preschool children with upper respiratory tract infections	Montella et al. 2016	RCT	48 bambini 2-6 aa con IRR o rinorrea persistente	22 bambini trattati con docce nasali (Rinowash) si ialuronato sodico (9mg/3ml) + 2 ml di soluzione fisiologica per 15 giorni	26 bambini trattati con docce nasali (Rinowash) di 5 ml di sola soluzione fisiologica per 15 giorni	Effetti del ialuronato sulle assenze dal nido, sulle assenze dal lavoro, sulla qualità di vita (questionario HR-QoL) e sullo score endoscopico	Rispetto al controllo, meno assenze dal nido (45% vs 14% p=0.04) e dal lavoro (36% vs 5% p=0.02), miglior aumento della qualità di vita (3.7 vs 2.8 p=0.004) e miglioramento del quadro endoscopico (6 vs 2 p<0.001) nel gruppo sperimentale dopo il trattamento
Si	Salso-Sulphide Thermal Water In The Prevention Of Recurrent Respiratory Infections In Children	Varricchio et al. 2013	RCT	107 bambini 3,3-5,7 aa (70 maschi) con IRR nell'ultimo anno, inseriti in comunità	56 bambini trattati con crenoterapia di acqua salso-sulfurea di Agnano (Rinojet) per 12 giorni	51 bambini trattati con sola soluzione fisiologica (Rinojet) per 12 giorni	Numero di infezioni respiratorie nei 6 mesi dopo il trattamento; quadro citologico ed endoscopico pre e post trattamento	Nel gruppo di studio, riduzione delle IRR maggiore rispetto al controllo (3.1±1.6 vs 6.3±1 IRR a 6 mesi dal trattamento; p<0.00001); riportati anche minore ostruzione nasale e miglioramento citologia nasale nel gruppo di studio

GRADE	TITOLO	AUTORE/ANNO	TIPO DI STUDIO	POPOLAZIONE	INTERVENTO	CONTROLLO	OUTCOME	RISULTATI
Si	Resveratrol plus carboxymethyl- β -glucan in children with recurrent respiratory infections: a preliminary and real-life experience	Varricchio et al. 2014	Real-life study	82 bambini 5-10 aa con IRR e rinofaringite acuta, prima trattati con tiamfenicolo+acetilcisteina+beclometasone aerosol, poi assegnati al trattamento sperimentale o placebo per 20gg	42 bambini trattati con lavaggi nasali (tramite Rinowash) di 12 gocce di Linfocor Plus gocce nasali (resveratrolo + carbossimetil- β -glucano) + 4ml di soluzione fisiologica per 20 giorni	40 bambini trattati con lavaggi nasali (tramite Rinowash) di 5 ml di soluzione fisiologica per 20 giorni	Effetto del trattamento sperimentale sui sintomi di IR, uso di farmaci, numero di visite mediche e assenze scolastiche durante il follow up (a 30, 60 e 90 giorni)	Nel gruppo di studio a 3 mesi di distanza, riduzione del numero di giorni con ostruzione nasale (1.6 ± 2.2 vs 8.3 ± 5.2), dei giorni con rinite (2.8 \pm 3 vs 12.1 \pm 5.7), dei giorni di assenza scolastica (1.3 ± 1.8 vs 2.3 ± 2), dei giorni in cui veniva fatto uso di farmaci (2.5 ± 2.9 vs 5.9 ± 2.8); aumento del ricorso a visite mediche per URTI, ma inferiore al controllo

Allegato 3. Studi valutati con analisi GRADE

Autori: Gruppo metodologia IRR

Domanda: Ialuronato di sodio intranasale a confronto con i lavaggi nasali di soluzione fisiologica per la prevenzione delle IRR

Setting: Ambulatoriale

Bibliografia:

- 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.
- 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 Agents*. 2016;30:303-8

Valutazione della Qualità							Nº di pazienti = 123		Qualità	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Ialuronato di sodio intranasale	Lavaggi nasali con soluzione fisiologica		

Efficacia dello ialuronato di sodio sul controllo dei sintomi nasali in pazienti con IRR

2	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	serio ^b	Nessun conflitto di interessi dichiarato	L'uso dello ialuronato di sodio intranasale si è rivelato efficace di ridurre la sintomatologia nasale in pazienti con URTI ricorrenti o persistenti nelle 2 RCT di Macchi et al 2013 e Montella et al 2016	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
---	--------------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------	--	---	---------------	------------

Valutazione della Qualità							N° di pazienti = 123		Qualità	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Ialuronato di sodio intranasale	Lavaggi nasali con soluzione fisiologica		

Efficacia dello ialuronato di sodio sui giorni di scuola persi in pazienti con IRR

1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^c	serio ^b	Nessun conflitto di interessi dichiarato	L'uso dello ialuronato di sodio intranasale si è rivelato efficace nel ridurre il numero di giorni di scuola persi per URTI in pazienti con IRR nel lavoro di Montella et al 2016	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
---	--------------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------	--	---	---------------	------------

Efficacia dello ialuronato di sodio sui giorni di lavoro persi dai genitori di pazienti con IRR

1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^c	serio ^b	Nessun conflitto di interessi dichiarato	L'uso dello ialuronato di sodio intranasale si è rivelato efficace nel ridurre il numero di giorni di lavoro persi dai genitori di pazienti con IRR nel lavoro di Montella et al 2016	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
---	--------------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------	--	---	---------------	------------

Spiegazioni

a. Definizioni di ricorrenza poco chiare; nel lavoro di Macchi et al, i pazienti presentavano diverse infezioni ricorrenti di singolo sito

b. N° eventi <300

c. Definizione di ricorrenza degli episodi infettivi poco chiara

Autore/i: Gruppo metodologia IRR

Domanda: Irrigazione nasale con acque termali a confronto con l'irrigazione nasale di soluzione fisiologica per la prevenzione delle IRR

Setting: Ambulatoriale

Bibliografia: Varricchio A, Giuliano M, Capasso M, Del Gaizo D, Ascione E, DeLucia A, Avvisati F, Capuano F, De Rosa G, Di Mauro F, Ciprandi G. Salso-sulphide thermal water in the prevention of recurrent respiratory infections in children. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013;26:941-52.

Valutazione della Qualità							N° di pazienti = 107		Qualità	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Irrigazione nasale con acque termali	Irrigazione nasale con soluzione fisiologica		

Efficacia delle acque salso-solfuree nella prevenzione delle IRR (follow up: 6 mesi)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a	Nessun conflitto di interessi dichiarato	L'irrigazione nasale con acque termali salso-solfuree si è rivelato efficace nella riduzione del numero di episodi di infezioni respiratorie nello studio di Varricchio et al 2013	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	--	--	------------------	---------

Spiegazioni

a. N° eventi <300

Autore/i: Gruppo metodologia IRR

Domanda: Lavaggi nasali con resveratrolo + carbossimetil- β -glucano a confronto con lavaggi nasali di soluzione fisiologica per la prevenzione delle IRR

Setting: Ambulatoriale

Bibliografia: Varricchio A, Giuliano M., Capasso M, Della Volpe A, MALafonte L, Mansi N, Varricchio a, Ciprandi G. Resveratrol Plus Carboxymethyl- β -Glucan in Children With Recurrent Respiratory Infections: A Preliminary and Real-Life Experience. *Ital J Pediatr.* 2014;40:93.

Valutazione della Qualità							Nº di pazienti = 82		Qualità	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Lavaggi nasali con resveratrolo + carbossimetil- β -glucano	Lavaggi nasali con soluzione fisiologica		

Efficacia del resveratrolo + carbossimetil- β -glucano intranasale nella riduzione dei giorni di assenza scolastica per infezioni respiratorie (follow up: 3 mesi)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a	Nessun conflitto di interessi dichiarato	L'uso del resveratrolo + carbossimetil- β -glucano intranasale ha significativamente ridotto i giorni di assenza scolastica per infezioni respiratorie nello studio di Varricchio et al 2014	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	--	--	------------------	---------

Efficacia del resveratrolo + carbossimetil- β -glucano intranasale nella riduzione dell'uso di farmaci (antinfiammatori, antibiotici e antipiretici) per infezioni respiratorie (follow up: 3 mesi)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a	Nessun conflitto di interessi dichiarato	L'uso del resveratrolo + carbossimetil- β -glucano intranasale ha significativamente ridotto l'uso di farmaci nei pazienti con IRR nello studio di Varricchio et al 2014	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	--	--	------------------	------------

Valutazione della Qualità							N° di pazienti = 82		Qualità	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Lavaggi nasali con resveratrolo + carbossimetil-β-glucano	Lavaggi nasali con soluzione fisiologica		

Efficacia del resveratrolo + carbossimetil-β-glucano intranasale nella riduzione dei giorni con sintomi di infezioni respiratorie (follow up: 3 mesi)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio a	Nessun conflitto di interessi dichiarato	L'uso del resveratrolo + carbossimetil-β-glucano intranasale ha significativamente ridotto il numero di giorni con sintomi da ostruzione nasale e rinorrea nello studio di Varricchio et al 2014; non riscontrato beneficio sul numero di giorni con tosse	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	--	--	------------------	------------

Spiegazioni

a. N° eventi <300; ampi intervalli di confidenza

Allegato 4. AMSTAR II revisioni

<i>Items</i>	Keller et al. 2014	King et al. 2015	Casale et al. 2015	Casale et al. 2016
1. I quesiti della ricerca e i criteri di inclusione per la revisione comprendevano i componenti di PICO?	Si	Si	No	No
2. E'esplicitamente riportato che i metodi di revisione sono stati stabiliti prima dello svolgimento della stessa e la relazione ha giustificato eventuali deviazioni significative dal protocollo?	Si parziale	Si	No	No
3. Gli autori della revisione hanno riportato il metodo di selezione degli studi per l'inclusione nella revisione?	Si	Si	Si	Si
4. Gli autori hanno utilizzato una strategia di ricerca completa della letteratura?	Si parziale	Si	Si parziale	Si parziale
5. Gli autori della revisione hanno effettuato una selezione degli studi in doppio?	Si	Si	Si	No
6. Gli autori della revisione hanno eseguito l'estrazione dei dati in doppio?	Si	Si	Si	No
7. Gli autori della revisione hanno fornito un elenco degli studi esclusi e giustificato il motivo di esclusione?	No	Si	Si	No
8. Gli autori della revisione hanno descritto gli studi inclusi in modo sufficientemente dettagliato?	Si parziale	Si	Si	Si parziale
9. Gli autori della revisione hanno utilizzato una tecnica soddisfacente per valutare il rischio di distorsione (RoB, Risk of Bias) nei singoli studi inclusi?	No	Si	No	No
10. Gli autori della revisione hanno riportato le fonti di finanziamento degli studi inclusi nella revisione?	No	No	No	No
11. Se è stata effettuata una metanalisi, gli autori della revisione hanno utilizzato metodi appropriati per la combinazione statistica dei risultati?	Si	Si	No metanalisi	No metanalisi
12. Se è stata effettuata una metanalisi, gli autori della revisione hanno valutato il potenziale impatto del RoB nei singoli studi sui risultati della meta-analisi o sulla sintesi delle evidenze?	No	Si	No metanalisi	No metanalisi
13. Gli autori della revisione hanno tenuto conto dei RoB nei singoli studi durante l'interpretazione / discussione dei risultati della revisione?	No	Si	No	No
14. Gli autori della revisione hanno fornito una spiegazione soddisfacente ed una discussione su qualsiasi eterogeneità osservata nei risultati della revisione?	Si	Si	No	No
15. Se è stata eseguita una sintesi quantitativa, gli autori della revisione hanno condotto un'indagine adeguata sulla distorsione della pubblicazione (distorsione da studio di piccole dimensioni) e hanno discusso del suo probabile impatto sui risultati della revisione?	No	Si	No metanalisi	No metanalisi
16. Gli autori della revisione hanno segnalato potenziali fonti di conflitto di interessi, compresi eventuali finanziamenti ricevuti per condurre la revisione?	Si	Si	Si	Si
Qualità	Revisione di qualità molto bassa	Revisione di elevata qualità	Revisione di qualità molto bassa	Revisione di qualità molto bassa

9) Antibiotico profilassi nella prevenzione delle IRR

La letteratura esaminata non ha permesso di identificare studi riguardo a questo specifico quesito. Sono tuttavia presenti in letteratura dati relativi alla profilassi antibiotica per infezioni di siti specifici. Ad esempio, alcuni dati indicano una scarsa efficacia della profilassi nei bambini con otite media acuta ricorrente ed essa non è attualmente raccomandata dalle linee guida più recenti tranne che in casi selezionati (*Marchisio et al. 2019*). Simili raccomandazioni sono presenti nelle linee guida per il trattamento della faringotonsillite acuta (*de Martino et al. 2011*), così come nella letteratura relativa alle polmoniti ricorrenti. Uno studio sulla prevenzione della rinosinusite acuta ricorrente con azitromicina in bambini con riniti non allergiche, conclude che la profilassi con questo macrolide può ridurre il numero di episodi di rinosinusiti con un miglioramento dei sintomi a livello nasale (*Veskitkul et al. 2017*). Pur tuttavia tale antibiotico non rientra fra quelli raccomandati dalle linee guida esistenti (*Esposito et al. 2007*).

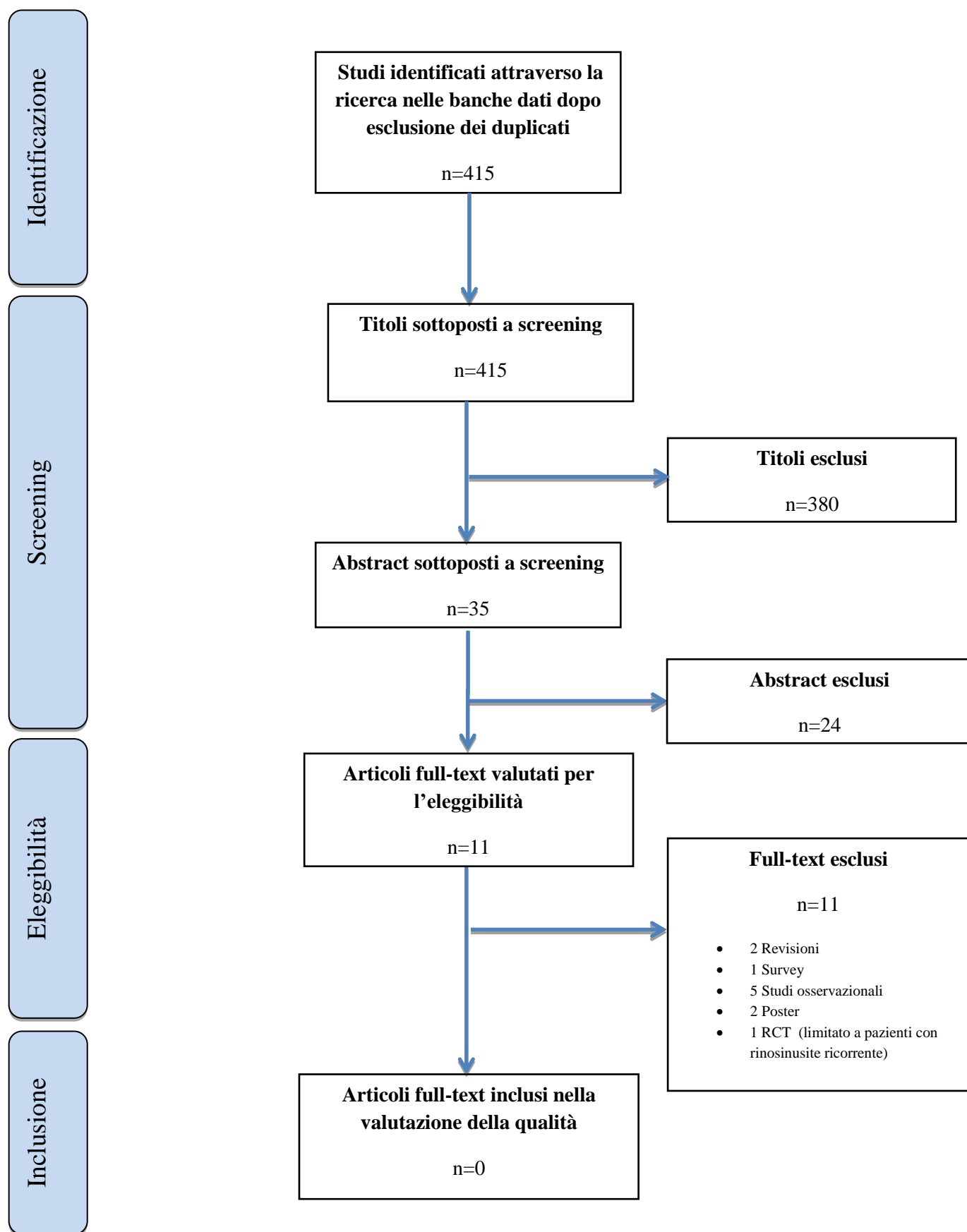
Conclusioni

A fronte della mancanza di dati in letteratura occorre considerare che la maggior parte di infezioni nel bambino con IRR riconosce un'eziologia virale e che l'uso inappropriato di antibiotici incrementa il rischio di selezione di ceppi batterici resistenti, oltre al rischio di eventi avversi ai farmaci e un incremento dei costi.

RACCOMANDAZIONE

Non sono disponibili studi circa l'efficacia dell'antibiotico profilassi 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.

Allegato 1. Flowchart studi inclusi dopo revisione della letteratura



Bibliografia

- Chiappini E, Regoli M, Bonsignori F, Sollai S, Parretti A, Luisa Galli L, de Martino M. Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. *Clin Ther.* 2011;33:48-58.
- Esposito S, Principi N, Italian Society of Pediatrics, Italian Society of Pediatric Infectivology; Italian Society of Pediatric Allergology and Immunology; Italian Society of Pediatric Respiratory Diseases; Italian Society of Preventive and Social Pediatrics; Italian Society of Otorhinolaryngology; Italian Society of Chemotherapy; Italian Society of Microbiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and subacute rhinosinusitis in children. *J Chemother.* 2008;20:147-157.
- Marchisio P, Bortone B, Ciarcià M, Motisi MA, Torretta S, Castelli Gattinara G, Picca M, Di Mauro G, Bonino M, Mansi N, Varricchio A, Marseglia GL, Cardinale F, Villani A, Chiappini E. Updated Guidelines for the Management of Acute Otitis Media in Children by the Italian Society of Pediatrics: Prevention. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38:S22-S36.
- Veskitkul J, Wongkaewpothong P, Thaweethamchareon T, Ungkanont K, Visitsunthorn N, Pacharn P, Vichyanond P, Jirapongsananuruk O. Recurrent Acute Rhinosinusitis Prevention by Azithromycin in Children with Nonallergic Rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:1632-1638.

10) Modificazione dei fattori di rischio nella prevenzione delle IRR

Introduzione

Nei paesi ad alto reddito, dove l'esposizione all'inquinamento atmosferico indoor tende a essere inferiore rispetto ai paesi in via di sviluppo, il 13% delle infezioni respiratorie inferiori è attribuibile a tale fattore.

Anche le infezioni delle vie respiratorie superiori, come faringite, laringite, sinusite o otite media, possono essere causate da fattori ambientali che oltre all'inquinamento atmosferico annoverano il fumo di tabacco di seconda mano ed i rischi correlati all'abitazione come l'esposizione a muffe e l'affollamento (*WHO, 2018*).

Anche la polvere gioca un ruolo importante come ricettacolo di allergeni (acari), concausa predisponente alle infezioni delle vie respiratorie. Negli ambienti scolastici, per quanto riguarda la presenza di polvere, la cima della classifica spetta alla biblioteca e alla

palestra, seguita dai laboratori, ingresso ecc. Alla fine della classifica, si trovano mensa ed aule. Queste ultime risultano essere meno polverose degli altri ambienti, ma ciò non rassicura, dato l'elevato numero di ore che vi trascorrono i bambini ogni giorno (*Nazioni Unite, 2017*). Oltre a tutto questo, un elemento importante da tenere in considerazione è il tasso di umidità presente all'interno delle abitazioni (*Byber et al. 2016*). L'umidità, in base al numero di particelle sospese nell'aria che fungono da trasportatori di batteri e virus, influisce sull'incidenza delle infezioni respiratorie come riportato nella Figura 1. L'ideale, all'interno delle abitazioni, è un tasso di umidità compreso fra il 40% e il 60% (*Alsmo et al. 2014*).

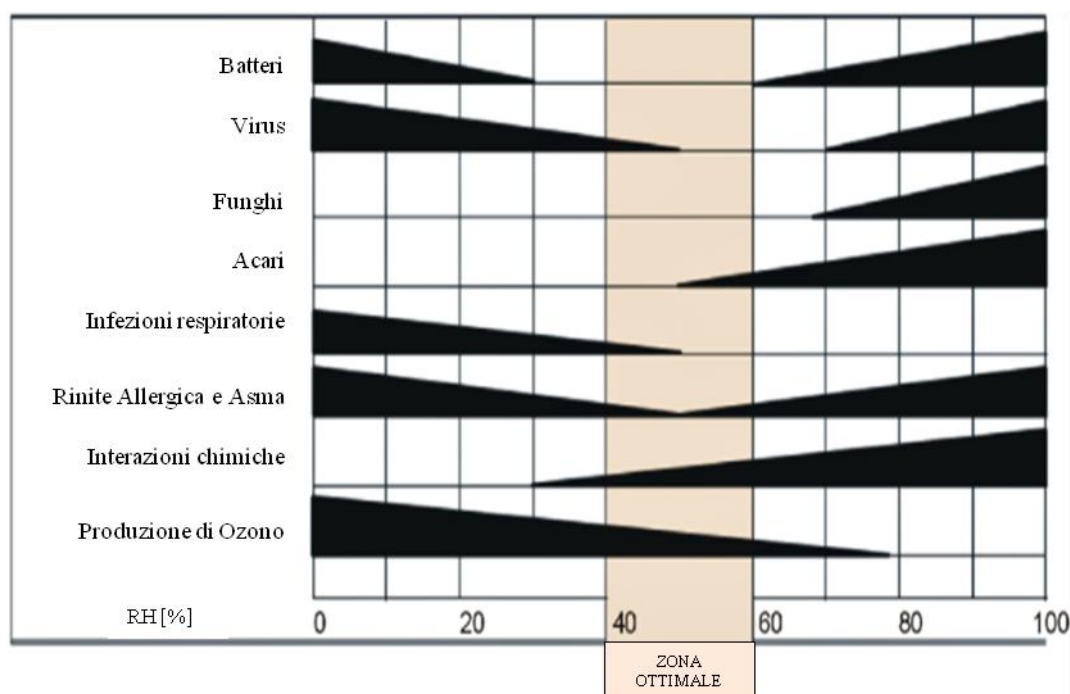


Figura 2. Zona ottimale, umidità relativa 40% - 60% per ridurre al minimo gli effetti negativi sulla salute causati dalle impurità presenti nell'aria.

Raccolta dati

Nella ricerca della letteratura sui diversi fattori di rischio per infezioni delle vie respiratorie superiori. È stata applicata la metodologia di ricerca riportata nel capitolo metodi.

Risultati

Dalla valutazione della letteratura sono emersi 3132 articoli da cui sono stati esclusi 793 duplicati. Dai 2339 articoli rimasti, sono stati esclusi 2103 per titoli non pertinenti e 154, dei 236 abstract sottoposti a screening, sono stati anch'essi esclusi perché non pertinenti.

Ne sono rimasti eleggibili 82 e fra questi 67 *full-text* sono stati esclusi (49 non rilevanti, 17 poster, 1 in lingua portoghese).

Gli articoli *full-text* inclusi nella valutazione finale sono 15 (Allegato 1), di cui 12 valutati con analisi GRADE (Allegato 3) ed 1 con lo strumento AMSTAR 2 (Allegato 4).

Umidità e muffe

La revisione del 2013 di Sauni e collaboratori, revisione di buona qualità secondo i 16 items dell'AMSTAR 2, con 8 studi e più di 6.500 partecipanti adulti e bambini, 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). Non sono state riscontrate variazioni sui sintomi pre e post bonifica (Sauni et al. 2013).

Dieta e inquinamento alimentare

Lo studio di Calatayud e collaboratori, ha preso in considerazione 128 bambini con range di età 1-5 anni, trattati per 1 anno con dieta mediterranea. Gli autori si sono posti una domanda importante: "Può l'educazione alimentare ridurre la ricorrenza del raffreddore e delle sue complicanze infiammatorie come rinosinusite e otite? E quindi ridurre l'uso di antibiotici e farmaci sintomatici?". Gli autori riportano una diminuzione

importante degli episodi di infezione delle alte vie respiratorie, dell'uso di antibiotici dell'87% e dei trattamenti sintomatici del 57% nei bambini con dieta mediterranea (Calatayud et al 2016).

Il lavoro dimostra una forte associazione fra dieta ed effetti positivi sulle infezioni ricorrenti delle alte vie respiratorie, ma è stato fatto su un numero limitato di bambini e perciò potrebbe essere impreciso. Sarebbe opportuno uno studio di conferma su larga scala.

Loes e collaboratori in uno studio su 61 bambini con IRR, a cui era stata consigliata una dieta equilibrata con verdure verdi (5 volte a settimana, 2-3 cucchiaini ogni giorno = 30-40 gr), manzo (3 volte a settimana, 1-2 cucchiaini ogni giorno = 15-30gr), latte intero (ogni giorno una tazza da 200 ml) e burro intero (ogni giorno 1 - 2 volte spalmato sul sandwich) con un gruppo di controllo di 31 bambini, hanno valutato la possibilità di tale dieta nel ridurre le IRR e l'uso di antibiotici.

L'adesione alla dieta è stata modesta variando dal 78% al 50%. La riduzione dei giorni con malattia è stata da 13,3/mese, nel primo mese di dieta, a 11,5 nel terzo mese, cioè una riduzione del 13,5%, che potrebbe essere considerata buona poiché riferita alla sola modificazione dietetica (Loes et al. 2013).

Lo studio consiglia alimenti non raccomandati dall'AHA (*American Heart Association*) come i prodotti lattiero-caseari; inoltre è basato su pochissimi bambini, molti dei quali persi al follow-up (circa il 19%). Nel complesso lo studio presenta diverse criticità, come asserito anche dagli autori, ma potrebbe essere comunque uno spunto per ulteriori indagini.

Nel lavoro di Stølevik e collaboratori su 112 bambini in Norvegia, l'outcome era quello di valutare se l'esposizione prenatale della dieta materna ai tossici poliflorurati bifenili (PCB) e diossine (il 90% delle fonti è di origine alimentare, in particolare frutti di mare e pesci grassi) fosse associata allo sviluppo di malattie immuno-correlate nel bambino.

Fra i bambini che hanno partecipato allo BraMat, una sottocorte del *Norwegian Mother and Child Cohort Study* (MoBa), 112 sono stati seguiti nei primi 3 anni di

vita tramite questionari annuali (0–3 anni; n = 162, 2–3 anni; n = 180) e, all'età di 3 anni, a tutti sono stati valutati alcuni parametri ematici per l'analisi dello stato immunologico. L'assunzione materna di sostanze tossiche è stata calcolata utilizzando un questionario validato. È stato riscontrato che l'esposizione materna a PCB e diossine è associata ad un aumentato rischio di respiro sibilante, ad infezioni più frequenti del tratto respiratorio superiore e ad una ridotta risposta anticorpale al vaccino contro il morbillo.

Non sono state trovate associazioni tra esposizione prenatale e dati immunofenotipici, sensibilizzazione allergica e risposte anticorpali indotte da vaccini diversi dal morbillo.

I risultati suggeriscono che l'esposizione alimentare prenatale a PCB e diossine può aumentare il rischio di respiro sibilante e la suscettibilità alle malattie infettive nella prima infanzia.

Secondo gli stessi autori, lo studio suggerisce che l'esposizione alimentare prenatale ai PCB e alle diossine è associata all'immunosoppressione che persiste nella prima infanzia. Nel complesso, una riduzione dell'esposizione ai PCB e alle diossine della dieta per le donne in età fertile può essere benefica per la salute del loro bambino (*Stølevik et al. 2013*).

Importante fattore di criticità è rappresentato dal fatto che l'esposizione al tossico è stata valutata con questionario e non tramite dosaggio dello stesso.

Inquinamento indoor

Per quanto riguarda l'inquinamento indoor sono disponibili 3 studi, di cui 2 osservazionali e 1 trasversale.

Lo studio osservazionale di Norbäck e collaboratori ha incluso 39782 bambini da 3 a 6 anni selezionati *random* dalle scuole dell'infanzia di 7 città cinesi.

Attraverso alcuni questionari somministrati ai genitori, è stata indagata l'esposizione dei bambini a umidità, muffe, gatti, cani, ratti, scarafaggi e PM10 (Materia Particolata con diametro inferiore a 10 µm), presi dai dati ambientali misurati nelle 7 città.

Lo studio ha valutato l'associazione fra alta frequenza di raffreddore (>5 episodi all'anno) e la sua lunga durata (≥2 settimane) e l'esposizione a muffe, umidità, animali domestici, ratti, scarafaggi e PM10.

Le diverse esposizioni di seguito elencate sono tutte associate a un maggior rischio di raffreddore ricorrente (>5 volte l'anno): muffa [OR(*Odd Ratio*)=1.36, IC 95% 1.22-1.54; p<0.001], umidità (OR=1.27, IC 95% 1.17-1.39; p<0.001), condensa d'acqua (OR 1.34, IC 95% 1.20-1.49; p<0.001), scarafaggi (OR=1.12, IC 95% 1.02-1.24; p<0.01), eccetto che per i ratti dove l'associazione è risultata quasi indifferente (OR=0.86, IC 95% 0.77-0.96; p<0.05). Non è stata trovata associazione con i PM10.

Gli autori 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 (OR=0.89; IC 95% 0.81-0.97). Il PM10 ambientale (OR=1.21; IC 95% 1.21-1.35 per 10µg/m³) e una temperatura più calda (OR=1.13, IC 95% 1.06-1.35 °C) possono essere altri fattori di rischio per il raffreddore comune (*Norbäck et al. 2017*).

Lo studio di Casas e collaboratori vede coinvolti 9012 bambini con *range* di età 6-12 anni; è stato somministrato alle famiglie un questionario sulla frequenza delle infezioni nei precedenti 12 mesi (influenza, tonsillite, sinusite, otite, bronchite, polmonite) e l'utilizzo di candeggina a casa. Le infezioni sono state considerate ricorrenti se in numero superiore a 3 episodi. Lo studio è stato proposto in Spagna, Olanda e Finlandia. In Finlandia l'uso di candeggina ha mostrato un rischio associato con tonsilliti ricorrenti (RRR (*Relative Risk Reduction*) 2.41, IC 95% 1.25-4.66) e sinusiti (RRR 2.18, IC 95% 1.19-4.00). In Spagna ha mostrato un rischio associato con qualsiasi infezione ricorrente (RRR 1.28, IC 95% 1.00-1.63). In Olanda i risultati non sono stati significativi.

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 di infezioni respiratorie. L'elevata frequenza di utilizzo di disinfettanti irritanti per la pulizia può essere fonte di preoccupazione per la salute pubblica (Casas *et al.* 2015).

Lo studio di Simoni e collaboratori è stato condotto su 654 bambini di 10 anni in Italia, Norvegia, Svezia e Danimarca e Francia. È stato somministrato un questionario ai genitori e ai bambini sulla frequenza dei sintomi e delle malattie (*wheezing*, tosse notturna e rinite) e poi sono state misurate le concentrazioni di CO₂ e PM10 all'interno delle classi.

Alte concentrazioni di PM10 (>50 µg/m³) e CO₂ (>1.000 ppm) nelle classi aumentano il rischio di wheezing, tosse secca notturna e rinite. In particolare un PM10 alto aumenta significativamente il rischio di tosse secca notturna (OR 2.39, IC 95% 1.49-3.86; p<0.001), ma non il rischio di wheezing e rinite, una CO₂ alta aumenta significativamente il rischio tosse secca notturna (OR 2.52, IC 95% 1.69-3.76; p<0.001) e anche il rischio di rinite (OR 1.47, IC 95% 1.01-2.16; p<0.05), ma non di *wheezing*. Il ricambio d'aria è significativamente inferiore nelle classi ventilate naturalmente (97% vs 13%, p< 0.001) (Simoni *et al.* 2010).

Inquinamento outdoor

Sull'inquinamento outdoor è disponibile un unico lavoro. Lo scopo principale dello studio di Jedrychowski e collaboratori, è stato quello di valutare l'impatto dell'esposizione prenatale al particolato fine (PM2.5) sulle infezioni bronco-polmonari ricorrenti nella prima infanzia. Sono state analizzate 502 coppie madri-figli, con *follow-up* di 7 anni di 214 bambini. Una maggiore esposizione prenatale ai PM2.5 (Materia Particolata con diametro inferiore a 2,5 µm), misurata nelle madri durante il 2° e 3° trimestre di gravidanza, può predisporre a IRR nella prima infanzia (5 o più episodi di bronchiti o polmoniti).

Lo studio suggerisce che l'esposizione prenatale al PM2.5 aumenta la suscettibilità alle infezioni respiratorie e può influenzare la morbilità respiratoria nella prima infanzia. L'esposizione a PM 2.5 correla inoltre con il numero di sigarette fumate (p<0.001).

La bronchite acuta ricorrente ha mostrato una minor frequenza nei bambini con bassa esposizione rispetto a quelli con alta esposizione (p<0.004), così come la polmonite ricorrente (p=0.022).

Lo studio fornisce anche prove del fatto che il valore target di 20 µg/m³ per il livello medio di PM2.5 nelle 24 ore protegge i bambini non ancora nati, meglio di quanto stabilito dalle antecedenti linee guida EPA (*Environmental Protection Agency*, agenzia statunitense per la protezione dell'ambiente).

Lo studio è gravato da ampie perdite al follow-up (circa il 50% a 7 anni), con una popolazione finale notevolmente inferiore rispetto a quella di partenza (214 coppie madri-bambino hanno completato lo studio) (Jedrychowski *et al.* 2013).

Fumo

Per quanto riguarda il fumo sono disponibili 3 studi, di cui 1 osservazionale e 2 trasversali.

Lo studio osservazionale di Marseglia e collaboratori, è stato condotto su 128 pazienti con IRR (almeno 3 episodi di raffreddore, tonsillite, OMA, rinosinusite, polmonite) adenotomizzati (per iperplasia e secondaria ostruzione delle alte vie). 70 erano esposti a fumo passivo mentre 58 erano i non esposti. È stato somministrato a tutti un questionario su frequenza scolastica, numero di infezioni, uso antibiotici, ospedalizzazione e contatti stretti con fumatori.

Il presente studio mostra che l'esposizione al fumo passivo, nei bambini che presentano infezioni respiratorie ricorrenti, induce una riduzione dei linfociti Th1 adenoidei (IFN-γ- CD8⁺, linfociti Th1 CD8⁺ che producono interferone gamma). L'outcome dello studio era quello di valutare se l'esposizione al fumo potesse alterare la risposta immunitaria e quindi aumentare il rischio di IRR; si sa molto poco infatti degli effetti del

fumo passivo sulla funzione immunitaria. I risultati ottenuti sono stati i seguenti:

- Episodi infettivi esposti /non esposti +2.5 (IC 95% 2.0-3.0) $p<0.001$;
- Cicli antibiotici esposti /non esposti +2.2 (IC 95% 1.6-2.7) $p<0.001$.

Inoltre, e a sostegno dei risultati precedenti, gli autori hanno osservato che la percentuale di IFN- γ – CD8 + era significativamente, sebbene debolmente, associata al numero di episodi infettivi.

Secondo gli autori, una limitazione dello studio è che non sono stati valutati *markers* specifici di esposizione al tabacco, come il livello di cotinina nel siero e/o nelle urine, ma diversi studi suggeriscono che la classificazione dell'esposizione al tabacco basata su questionari porta ad un livello soddisfacente di affidabilità (Marseglia et al. 2009).

I pediatri dovrebbero essere proattivi nella sorveglianza e dovrebbero svolgere un ruolo guida nella realizzazione di programmi per smettere di fumare per genitori e *caregiver*.

Inci e collaboratori hanno condotto uno studio osservazionale su 64 bambini sani da 1 a 5 anni (gli autori dichiarano, in un secondo momento, che i bambini hanno un'età compresa tra 1 mese ed 1 anno): alle famiglie è stato somministrato un questionario su anamnesi fisiologica e patologica dei bambini, situazione socio-economica, fumo, asilo ed è stata dosata la cotinina urinaria nei bambini (anche su singola minzione con rapporto cotinina/creatinina). L'*outcome* era quello di studiare gli effetti avversi del fumo passivo. I bambini esposti al fumo sono risultati essere il 70.3% e, in questo gruppo, la cotinina urinaria è risultata significativamente aumentata ($p=0.011$). Nei bambini esposti al fumo è risultata aumentata anche la frequenza delle infezioni respiratorie acute ($p=0.047$), in proporzione alla presenza di fumatori indoor e all'aumento del numero di sigarette fumate nei bambini esposti al fumo di tabacco ambientale (Inci et al. 2018). Data la scarsa numerosità del campione oggetto di

studio, lo stesso può essere soggetto a molte imprecisioni.

Nello studio di El-Hodhod sono stati considerati 26 bambini sani esposti a fumo e 14 bambini sani non esposti (5-12 anni). E' stato somministrato un questionario sull'esposizione al fumo, è stata raccolta l'anamnesi, effettuato il dosaggio della cotinina urinaria, il profilo lipidico del sangue e valutata l'apoptosi dei linfociti periferici. L'*outcome* dello studio era quello di valutare se il fumo passivo potesse aumentare l'apoptosi dei linfociti periferici e alterare il profilo lipidico e quindi aumentare la frequenza delle infezioni respiratorie. Nei pazienti esposti a fumo passivo rispetto ai non esposti è stata dimostrata una maggiore frequenza di bronchite acuta ($p=0.02$), un aumento di colesterolo, trigliceridi e LDL, una riduzione di HDL ($p=0.0001$) ed un'apoptosi precoce dei linfociti significativamente più alta ($p=0.01$).

La cotinina urinaria correla significativamente con l'aumento di colesterolo, trigliceridi, LDL e in modo inversamente proporzionale con HDL; la frequenza degli episodi di infezioni respiratorie basse correla significativamente con la cotinina urinaria ($p=0.02$) e con la precoce apoptosi linfocitaria ($p=0.001$).

Secondo gli autori, il presente studio non ha mostrato alcuna correlazione significativa tra i parametri di cotinina studiati e l'apoptosi dei linfociti del sangue periferico. Tuttavia, ha mostrato una significativa correlazione positiva tra la percentuale di linfociti vitali del sangue periferico ed i livelli di HDL ed una correlazione negativa tra l'apoptosi precoce dei linfociti ed i livelli di HDL (El-Hodhod et al. 2011). Questi risultati dimostrano che la relazione tra fumo passivo e apoptosi può non essere di causalità diretta, ma piuttosto indiretta, attraverso un effetto dislipidemico.

Anomalie strutturali delle vie aeree

Sulla correlazione tra anomalie strutturali delle vie aeree e IRR abbiamo a disposizione lo studio retrospettivo caso-controllo di coorte di Santiago-

Burruchaga e collaboratori. 62 bambini sottoposti a broncoscopia per infezioni ricorrenti delle basse vie respiratorie sono stati confrontati ad un gruppo di controllo di 29 (0,5-12 anni) bambini sottoposti a broncoscopia per altri motivi. I 62 bambini (1-12 anni) con infezioni respiratorie ricorrenti delle basse vie aeree, avevano più di 2 polmoniti l'anno o più di 3 nella vita, tosse grassa o produttiva per più di 4 settimane, atelettasie persistenti per più di 3 mesi, bronchiectasie alla TC, senza alcuna comorbidità respiratoria o sistemica. L'*outcome* dello studio era valutare se nei bambini con anomalie strutturali delle vie aeree le infezioni respiratorie ricorrenti delle basse vie aeree fossero più frequenti.

La malacia è stata osservata nel 52% dei soggetti del gruppo indice vs il 13% del gruppo di controllo ($p=0.001$), le secrezioni respiratorie profuse 55% vs 20% ($p=0.007$), con presenza di *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae* non tipizzabili, ostruzione bronchiale e tracheobroncomegalia solo nel gruppo indice (Santiago-Burruchaga et al. 2014).

Depressione materna

L'unico studio attualmente disponibile che ha messo in correlazione la depressione materna alle infezioni ricorrenti delle vie respiratorie è quello di Korhonen e collaboratori.

L'*outcome* era quello di valutare se lo stress psicologico prenatale della madre potesse alterare la funzione del sistema immunitario e quindi aumentare la suscettibilità alle infezioni in 1218 coppie madri-figli. Lo studio ha riguardato 204 bambini con IRR e 1014 controlli sani. Nei bambini con IRR i punteggi delle madri sul distress psicologico erano tutti più alti rispetto ai controlli: depressione $p<0.001$, ansia specifica della gravidanza $p=0.001$, ansia $p=0.04$, basso livello di soddisfazione relazionale fra i genitori $p=0.008$.

I 204 bambini con IRR, rispetto ai controlli, hanno presentato rispettivamente: infezioni ricorrenti delle vie respiratorie (> di 5 episodi in 12 mesi), nel primo anno

di vita 14% vs 0,5%, nel secondo anno di vita 26% vs 1,5%, terapia antibiotica nel primo anno di vita 30% vs 2,5%, nel secondo anno di vita 44% vs 4,2% e timpanostomia 29% vs 0,5% (Korhonen et al 2019).

Il disagio materno prenatale dovrebbe essere considerato come un potenziale fattore di rischio per le infezioni respiratorie della prima infanzia.

Frequenza al day care

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 (Alexandrino et al. 2016; Hatakka et al. 2010). A tal proposito sono numerosi gli studi concordanti sulla presenza di una forte associazione con l'incrementato rischio di infezione di siti specifici (Labout et al. 2011; Uhari et al. 1996). Le misure per prevenire le IRR dovrebbero prestare particolare attenzione ai bambini che frequentano asili e scuole materne.

Tuttavia, il panel non ha individuato studi con l'*outcome* specifico di interesse.

Conclusioni

In conclusione, sebbene esistano in letteratura 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 della esposizione a 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.

RACCOMANDAZIONE

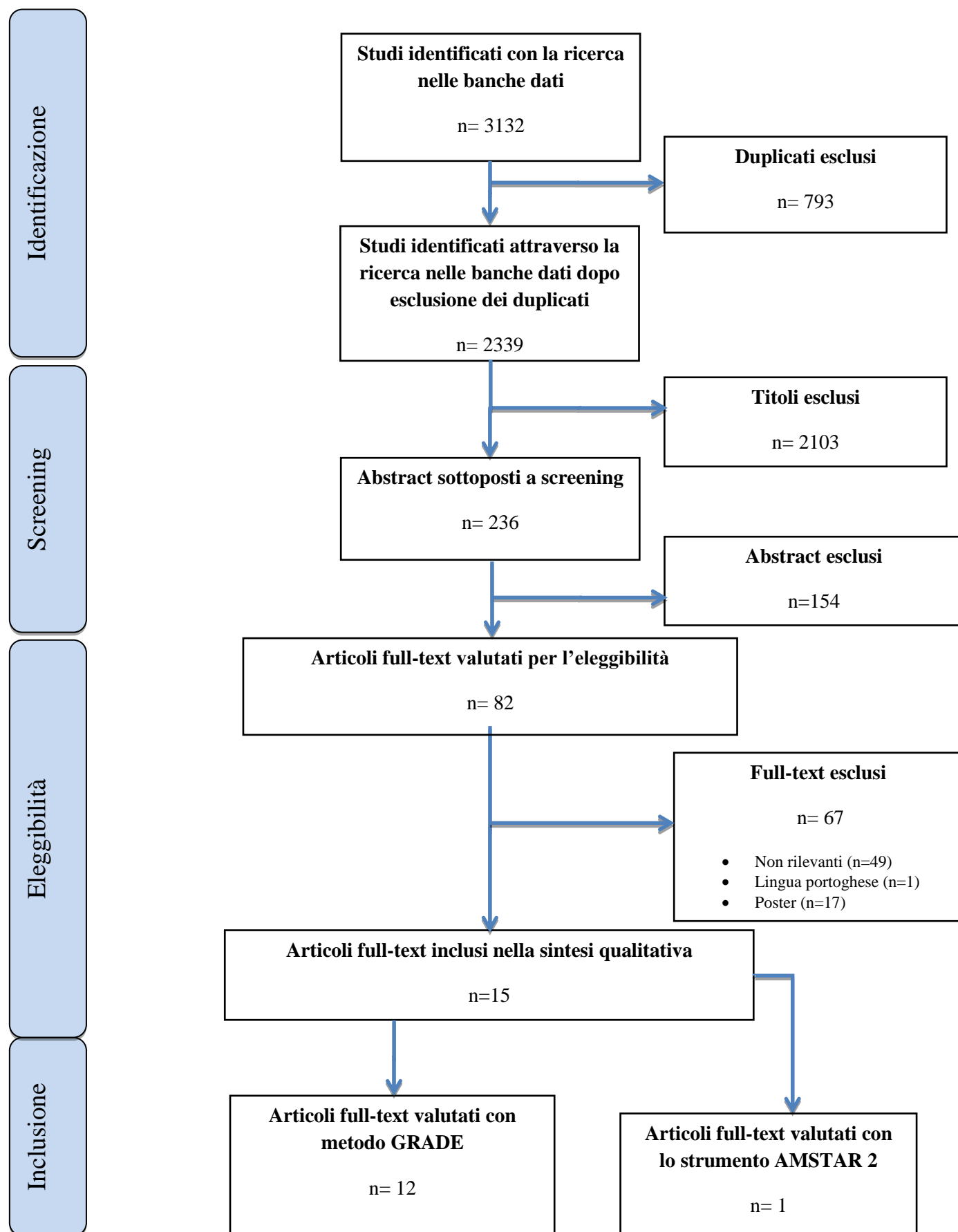
Sono scarsi i dati della letteratura relativi alla modificazione dei fattori di rischio per la prevenzione delle IRR, pertanto le evidenze attualmente disponibili non permettono di fornire una raccomandazione a tal riguardo.

Tuttavia, è in ogni caso consigliato limitare l'esposizione ad agenti inquinanti ambientali e domestici ed è fortemente sconsigliata l'esposizione al fumo passivo.

Bibliografia

- 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.
- Alsmo T, Alsmo C. Ventilation and Relative Humidity in Swedish Buildings. *J Envir Protect* 2014;5:1022-1036.
- Byber K, Flatz A, Norbäck D, Hitzke C, Imo D, Schwenkglens M, Puhon MA, Dressel H, Mutsch M. Humidification of indoor air for preventing or reducing dryness symptoms or upper respiratory infections in educational settings and at the workplace. *Cochrane Systematic Review* 2016, Issue 6. Art. No.: CD012219.
- 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.
- Casas L, Espinosa A, Borràs-Santos A, Jacobs J, Krop E, Heederik D, Nemery B, Pekkanen J, Hyvärinen A, Täubel M, Zock JP. Domestic use of bleach and infections in children: a multicentre cross-sectional study. *Occup Environ Med*. 2015;72:602-4.
- 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.
- Hatakka K., Piirainen L., Pohjavuori S., Poussa T., Savilahti E., Korpela R. Factors associated with acute respiratory illness in day care children. *Scandinavian J Infect Dis* 2010; 42:704–711.
- I diritti dell'infanzia e dell'adolescenza in Italia, 3° rapporto supplementare alle Nazioni Unite sul monitoraggio della convenzione per i diritti dell'infanzia e dell'adolescenza in Italia, novembre 2017, pag 158.
- 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.
- 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.
- Korhonen LS, Karlsson L, Scheinin NM, Korja R, Tolvanen M, Mertsola J, Ville Peltola V, Karlsson H. Prenatal maternal psychological distress and offspring risk recurrent respiratory infection. *JPEDS* 2019; 208:229-235.
- Labout JA, Duijts L, Lebon A, de Groot R, Hofman A, Jaddoe VV, Verbrugh HA, Hermans PW, Moll HA. Risk factors for otitis media in children with special emphasis on the role of colonization with bacterial airway pathogens: the Generation R study. *Eur J Epidemiol*. 2011;26:61-6.
- Loes G. H. Ten Velde, Jolien Leegsma, Ellen J. Van der Gaag. Recurrent Upper Respiratory Tract Infections in Children; The Influence of Green Vegetables, Beef, Whole Milk and Butter. *Food and Nutrition Sciences* 2013;4:71-77.
- Marseglia GL, Avanzini MA, Caimmi S, Caimmi D, Marseglia A, Valsecchi C, Poddighe D, Ciprandi G, Pagella F, Klersy C, Castellazzi AM. 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.
- Norbäck D, Lu C, Zhang Y, Li B, Zhao Z, Huang C, Zhang X, Qian H, Sundell J, Deng Q. 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.
- Santiago-Burruchaga M, Zalacain-Jorge R, Vazquez-Cordero C. Are airways structural abnormalities more frequent in children with recurrent lower respiratory tract infections? *Respir Med* 2014;108:800-805.
- 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.
- Simoni M, Annesi-Maesano I, Sigsgaard T, Norback D, Wieslander G, Nystad W, Canciani M, Sestini P, Viegi G. School air quality related to dry cough, rhinitis and nasal patency in children. *Eur Respir J*. 2010;35:742-9.
- Stølevik SB, Unni Cecilie Nygaard UC, Namork E, Haugen M, Meltzer HM, Alexander J, Knutsen HK, Aaberge I, Vainio K, van Loveren H, Løvik M, Granum B. 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.
- The impact of the environment on children's health,WHO 2018. <https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/children's-environmental-health>.
- Uhari M, Mantysaari K, Niemela M. A meta-analytic review of the risk factors for acute otitis media. *Clin Infect Dis* 1996; 22:1079-1083.

Allegato 1. Flowchart studi inclusi dopo revisione della letteratura



Allegato 2. PICO (studi valutati con analisi GRADE)

1. Dieta e inquinamento alimentare								
N. studi= 3; prospettico di coorte: 2, Prospettico prima-dopo: 1								
GRADE	TITOLO	AUTORI	TIPO DI STUDIO	CONFLITTO DI INTERESSE	POPOLAZIONE, INTERVENTO, CONTROLLO	OUTCOME	RISULTATI	ALLEGATI
Si	Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins from the maternal diet may be associated with immunosuppressive effects that persist into early childhood	Stølevik et al. 2013	prospettico di coorte	nessuno	205 bambini nati da madri esposte durante la gravidanza ai PCBs eDiossine	rischio di infezione respiratoria nei primi 3 anni	<ul style="list-style-type: none"> 0-3 anni: rischio aumentato di infezioni alte vie respiratorie con ingestione materna durante la gravidanza di diossina e diossina like-PCBs OR(IC 95%) 1.31(1.03-1.68) p-value 0.031 2-3 anni: rischio aumentato di infezioni alte vie respiratorie con ingestione materna durante la gravidanza di diossina e PCBs OR(IC 95%) 1.28(1.01-1.62) p=0.042 e PCBs OR(IC 95%) 1.03(1.00-1.06) p=0.025 	N/A
Si	Recurrent Upper Respiratory Tract Infections in Children; The Influence of Green Vegetables, Beef, Whole Milk and Butter	Loes et al. 2013	prospettico di coorte	non specificato	61 bambini da 1 a 6 anni con IRR vengono istruiti con consigli dietetici da seguire per almeno 3 mesi (3 mesi di follow up) VS 32 bambini sani a cui non viene dato alcun consiglio dietetico	Può una dieta equilibrata ridurre le IRR e l'uso di antibiotici?	nel gruppo dei pazienti i giorni al mese con infezione respiratoria si riducono significativamente (p-value 0.04)	Dieta: vegetali verdi 5 vv/sett, manzo 3 vv/sett, latte intero tutti i giorni, burro 1-2 volte al giorno
Si	Effects of Mediterranean diet in patients with recurring colds and frequent complications	Calatayud et al. 2016	prospettico prima-dopo	nessuno	128 bambini da 1 a 5 anni con IRR a cui vengono fornite 10 raccomandazione su una dieta varia ed equilibrata (vedi allegato)	Può l'educazione alimentare ridurre la ricorrenza del raffreddore e delle sue complicanze infiammatorie come rinosinusite e otite? E quindi ridurre l'uso di	n° medio episodi dopo l'intervento - 3.94±0.84 (IC 95% -3.74, 4.08, p<0.001). Uso antibiotici dopo l'intervento diminuiti dell'87.4% (p<0.001); Trattamento sintomatici diminuiti dopo l'intervento del 56.7% (p<0.001); Complicanze batteriche dopo l'intervento diminuiti rispetto a prima: p=0.001;	Dieta mediterranea: 1 olio d'oliva come entrata principale di grassi; 2 mangiare frutta vegetali legumi e nocciole; 3 pane e prodotti del grano quotidianamente; 4

						antibiotici e farmaci sintomatici?	Infezioni alte vie aeree dopo l'intervento diminuiti rispetto a prima: p=0.001; Ammissioni al pronto soccorso dopo l'intervento diminuiti rispetto a prima: p=0.001; uso antibiotici dopo l'intervento diminuiti rispetto a prima: p=0.001	cibi minimamente processati, meglio se freschi e locali; 5 prodotti caseari quotidianamente, meglio yogurt e formaggio; 6 carne rossa con moderazione, meglio se come ingrediente di altre ricette; 7 consumare pesce in abbondanza e uova con moderazione; 8 frutta fresca come fine-pasto e solo occasionalmente dolci; 9 bere acqua come bibita principale; 10 praticare attività fisica quotidianamente
--	--	--	--	--	--	------------------------------------	--	---

2. Inquinamento Indoor (casa/scuola)

Studi: 3; 2 osservazionali, 1 *cross-sectional* osservazionale

GRADE	TITOLO	AUTORI	TIPO DI STUDIO	CONFLITTO DI INTERESSE	POPOLAZIONE, INTERVENTO, CONTROLLO	OUTCOME	RISULTATI	ALLEGATI
Si	Common cold among pre-school children in China - associations with ambient PM10 and dampness, mould, cats, dogs, rats and cockroaches in the home environment	Norbäck et al. 2017	osservazionale	non specificato	39782 bambini da 3 a 6 anni selezionati random dalle scuole dell'infanzia di 7 città cinesi. Attraverso dei questionari vengono indagati l'esposizione e umidità, muffe, gatti, cani, ratti, scarafaggi e PM10(preso dai dati ambientali misurati)	Valutata l'associazione fra alta frequenza di raffreddore (>5 all'anno) e la lunga durata (>2 settimane) e l'esposizione a muffe, umidità, animali domestici, ratti, scarafaggi e PM10	<ul style="list-style-type: none"> sono associati a un maggior rischio di raffreddore ricorrente (>5 volte l'anno): [OR (IC 95%)] muffa 1.36 (1.22-1.52) p<0.001, umidità 1.27 (1.17-1.39) p<0.001, infiltrazioni d'acqua 1.34 (1.20-1.49) p<0.001, scarafaggi 1.12 (1.03-1.23) p<0.01, ratti 0.98 (0.88-1.09) p<0.05 sono associati a un maggior rischio di raffreddore prolungato (>2 	

					in quelle città)		settimane): [OR (IC 95%)] muffa 1.37 (1.24-1.50) p<0.001, umidità 1.46 (1.35-1.58) p<0.001, infiltrazioni d'acqua 1.40 (1.28-1.54) p<0.001, scarafaggi 1.14 (1.06-1.23) p<0.001	
Si	Domestic use of bleach and infections in children: a multicentre cross-sectional study	Casas et al. 2015	Osservazionale	nessuno	9012 bambini 6-12 anni: somministrato alle famiglie un questionario sulla frequenza (ricorrenti se >3) delle infezioni (influenza, tonsillite, sinusite, otite, bronchite, polmonite) e l'utilizzo di candeggina a casa (spagna 72%, olanda 57%, Finlandia 7%) e a scuola (spagna 100%, olanda 11%, Finlandia 0%)	l'uso di candeggina in casa può aumentare la frequenza delle infezioni respiratorie	In Finlandia: l'uso di candeggina ha mostrato un rischio associato con tonsilliti ricorrenti (RRR 2.41, IC 95% 1.25-4.66) e sinusiti (RRR 2.18, IC 95% 1.19-4.00); In Spagna ha mostrato un rischio associato con qualsiasi infezione ricorrente (RRR 1.28, IC 95% 1.00-1.63)	
Si	School air quality related to dry cough, rhinitis and nasal patency in children	Simoni et al. 2010	cross-sectional	nessun conflitto di interesse; studio supportato dalla Commissione europea	654 bambini di 10 anni in Italia, Norvegia, Svezia e Danimarca: viene somministrato un questionario ai genitori e ai bambini sulla frequenza dei sintomi e delle malattie (wheezing, tosse notturna e rinite) e poi vengono misurate le concentrazioni dentro le classi di CO2 e PM10	Alte concentrazioni di PM10 e CO2 nelle classi aumentano il rischio di wheezing, tosse secca notturna e rinite?	PM 10 alto aumenta significativamente rischio tosse secca notturna OR(IC 95%) 2.39(1.49-3.86) p<0.001; CO2 alta aumenta significativamente rischio tosse secca notturna OR(IC 95%) 2.52(1.69-3.76) p<0.001; CO2 alta aumenta significativamente rischio rinite OR(IC 95%) 1.47(1.01-2.16) p<0.05.	Il ricambio d'aria è significativamente inferiore nelle classi ventilate naturalmente (97% vs 13%, p<0.001). Valori soglia: PM10>50 ug x m3; CO2 >1000 ppm

3. Inquinamento Outdoor

Studi: 1 Osservazionale prospettico longitudinale

GRADE	TITOLO	AUTORI	TIPO DI STUDIO	CONFLITTO DI INTERESSE	POPOLAZIONE, INTERVENTO, CONTROLLO	OUTCOME	RISULTATI	DEFINIZIONI
-------	--------	--------	----------------	------------------------	------------------------------------	---------	-----------	-------------

Si	Intrauterine exposure to fine particulate matter as a risk factor for increased susceptibility to acute broncho-pulmonary infections in early childhood	Jedrychowski et al. 2013	prospettico longitudinale	studio in parte finanziato	viene misurata l'esposizione al particolato fine delle madri durante il 2° e 3° trimestre di gravidanza di 502 neonati, che poi vengono seguiti nel tempo fino all'età di 7 anni (214 bambini)	Un'esposizione prenatale ai PM2,5 più alta può predisporre a IRR ricorrenti (5 o più episodi di bronchiti o polmoniti) nella prima infanzia?	L'esposizione a Pm 2.5 correla con il numero di sigarette fumate, $p<0.001$. Bronchite acuta ricorrente minor frequente a bassa rispetto ad alta esposizione $p<0.004$. Polmonite ricorrente minor frequente a bassa rispetto ad alta esposizione $p=0.022$.	Alta esposizione PM2.5 >35
----	---	--------------------------	---------------------------	----------------------------	--	--	---	----------------------------

4. Fumo

Studi: 3; Osservazionali: 1; Cross-sectional: 2

GRADE	TITOLO	AUTORI	TIPO DI STUDIO	CONFLITTO DI INTERESSE	POPOLAZIONE, INTERVENTO, CONTROLLO	OUTCOME	RISULTATI	DEFINIZIONE
Si	Passive Exposure to Smoke Results in Defective Interferon- γ Production by Adenoids in Children With Recurrent Respiratory Infections	Marseglia et al. 2009	Osservazionale	nessuno	128 pazienti con IRR (almeno 3 episodi di raffreddore, tonsillite, OMA, rinosinusite, polmonite) adenotomizzati (per iperplasia e secondaria ostruzione delle alte vie): 70 esposti a fumo passivo VS 58 non esposti (somministrato a tutti questionario su frequenza scolastica, numero di infezioni, uso antibiotici, ospedalizzazione, contatti stretti con fumatori)	L'esposizione al fumo può alterare la risposta immunitaria e quindi aumentare il rischio di IRR?	episodi infettivi non esposti-esposti 2.5 (IC 95%2.0-3.0) $p<0.001$; cicli antibiotici non esposti-esposti 2.2 (IC 95%1.6-2.7) $p<0.001$; CD8 produttrice IFN γ significativamente più bassi nei bambini esposti rispetto agli esposti 5.1% (IC 95%1.8-8.5) $p=0.02$; IFN γ CD8 associate col numero di episodi infettivi (Sperman R -18% (IC 95%-34%-0%) $p=0.045$ e coi cicli di antibiotici (Sperman R -34% (IC 95%-49%-18%) $p<0.001$.	
Si	Exposure to environmental tobacco smoke by healthy children aged below five (Preliminary study)	İnci et al. 2018	Trasversale	nessuno	64 bambini sani da 1 a 5 anni: somministrato alle famiglie questionario su anamnesi fisiologica e patologica dei bambini, situazione socio-economica, fumo, asilo e	studiare gli effetti avversi del fumo passivo	bambini esposti al fumo 70.3%. La cotinina urinaria è significativamente aumentata nei bambini esposti ($p=0.011$). Nei bambini esposti a fumo aumenta frequenza di infezioni respiratorie acute ($p=0.047$)	

					dosata la cotinina urinaria ai bambini			
Si	Effect of passive smoking on blood lymphocyte apoptosis in children	El-Hodhod et al. 2011	Trasversale	nessuno	26 bambini sani esposti a fumo VS 14 bambini sani non esposti (5-12 anni): questionario su esposizione al fumo, anamnesi e dosaggio cotinina urinaria, profilo lipidico del sangue, dosaggio apoptosi linfociti periferici	il fumo passivo aumenta l'apoptosi dei linfociti periferici e altera il profilo lipidico e quindi aumenta la frequenza delle infezioni	La bronchite acuta è più frequente fra gli esposti a fumo passivo p=0.02. Profilo lipidico: colesterolo, trigliceridi e LDL aumentati e HDL diminuito negli esposti (p=0.0001). Apoptosi precoce dei linfociti aumentata negli esposti rispetto ai non esposti (p=0.01). La cotinina urinaria correla significativamente con l'aumento di colesterolo, trigliceridi, LDL e inversamente proporzionale a HDL. La frequenza degli episodi di infezioni respiratorie basse correla significativamente con la cotinina urinaria (p=0,02) e con la precoce apoptosi linfocitaria (p=0.001)	Forte fumatore: >10 sigarette/die

5. Anomalie strutturali

Studi: 1 Osservazionale

GRADE	TITOLO	AUTORI	TIPO DI STUDIO	CONFLITTO DI INTERESSE	POPOLAZIONE, INTERVENTO, CONTROLLO	OUTCOME	RISULTATI	ALLEGATI
Si	Are airways structural abnormalities more frequent in children with recurrent lower respiratory tract infections?	Santiago-Burruchaga et al. 2014	retrospettivo caso-controllo di coorte	nessuno	62 bambini (1-12 anni) con infezioni respiratorie ricorrenti delle basse vie aeree (più di 2 polmoniti l'anno o più di 3 nella vita, tosse grassa o produttiva per più di 4 settimane, atelettasie persistenti per più di 3 mesi, bronchiectasie alla TC), senza alcuna comorbidità respiratoria o sistemica VS 29 controlli (0,5-14 anni) ->	nei bambini con infezioni respiratorie ricorrenti delle basse vie aeree sono più frequenti anomalie strutturali delle vie aeree?	malacia 52% VS 13% (p=0.001), secrezioni respiratorie profuse 55% VS 20% (p=0.007), ostruzione bronchiale e tracheobroncomegalia solo nel gruppo dei casi	

					sottoposti a broncoscopia x altri problemi			
--	--	--	--	--	---	--	--	--

6. Depressione materna								
Studi= 1 osservazionale prospettico								
GRADE	TITOLO	AUTORI	TIPO DI STUDIO	CONFLITTO DI INTERESSE	POPOLAZIONE, INTERVENTO, CONTROLLO	OUTCOME	RISULTATI	ALLEGATI
Si	Prenatal Maternal Psychological Distress and Offspring Risk for Recurrent Respiratory Infections	Korhonen et al. 2019	prospettico: osservazionale	autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse; lo studio è stato finanziato, ma questi non hanno influito in nessun passaggio dello studio	204 bambini con IRR VS 1014 controlli sani: somministrato questionario sulla frequenza delle infezioni respiratorie a 12 e 24 mesi; alle madri di tutti i bambini erano già stati somministrati questionari sullo stress (vedi allegato) alla 34a settimana di gravidanza e dopo la nascita	lo stress psicologico prenatale della madre può alterare la funzione del sistema immunitario e quindi aumentare la suscettibilità alle infezioni?	<ul style="list-style-type: none"> nei bambini con IRR i punteggi delle madri sul distress psicologico erano tutti più alti rispetto ai controlli alla 34a settimana: depressione $p<0.001$, ansia specifica della gravidanza $p=0.001$, ansia $p0.04$, basso livello di soddisfazione relazionale fra i genitori $p=0.008$. nei bambini con IRR i punteggi delle madri sul distress psicologico erano tutti più alti rispetto ai controlli in epoca Post-natale: depressione $p=0.001$, ansia $p=0.03$, basso livello di soddisfazione relazionale fra i genitori $p=0.003$ 	Maternal prenatal Edimburg Postnatal Depression Scale; Symptom Checklist-90/Anxiety; Pregnancy-Related Anxiety Questionnaire-Revised 2; Revised Dyadic Adjustment Scale.

Allegato 3. Studi valutati con analisi GRADE

Autore/i: Gruppo metodologia IRR

Domanda: Dieta mediterranea ed esercizio fisico quotidiano rispetto a prima dell'intervento per prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti

Setting: Ambulatoriale

Bibliografia: 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.* 2017;45:417-424.

Valutazione della Qualità							Sintesi dei risultati	Qualità	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Riduzione delle complicazioni batteriche in 128 bambini con IRR dopo l'inizio della dieta mediterranea e l'attività fisica quotidiana

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio ^a	forte associazione	Complicanze batteriche dopo l'intervento diminuiti rispetto a prima: p=0.001	⊕⊕○○ BASSA	importante
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------	--	---------------	------------

Riduzione delle infezioni delle alte vie aeree in 128 bambini con IRR dopo l'inizio della dieta mediterranea e l'attività fisica quotidiana

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio ^a	forte associazione	n° medio episodi dopo l'intervento - 3.94±0.84 (IC 95% -3.74-4.08, p<0.001) Infezioni alte vie aeree dopo l'intervento diminuiti rispetto a prima: p=0.001	⊕⊕○○ BASSA	importante
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------	---	---------------	------------

Riduzione degli accessi al pronto soccorso in 128 bambini con IRR dopo l'inizio della dieta mediterranea e l'attività fisica quotidiana

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio ^a	forte associazione	Ammissioni al pronto soccorso dopo l'intervento diminuiti rispetto a prima: p=0.001	⊕⊕○○ BASSA	importante
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------	---	---------------	------------

Valutazione della Qualità							Sintesi dei risultati	Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Riduzione uso di farmaci in 128 bambini con IRR dopo l'inizio della dieta mediterranea e l'attività fisica quotidiana

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio ^a	forte associazione	Uso antibiotici dopo l'intervento diminuiti rispetto a prima: uso antibiotici dopo l'intervento diminuiti dell'87.4% (p<0.001); Trattamento sintomatici diminuiti dopo l'intervento del 56.7% (p<0.001); p=0.001	⊕⊕○○ BASSA	importante
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------	---	---------------	------------

IC: intervallo di confidenza

Spiegazioni

a. campione < 300

Autore/i: Gruppo metodologia IRR

Domanda: Consiglio di dieta con verdure, manzo, latte intero, burro rispetto a nessun consiglio per prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti

Setting: Ambulatoriale

Bibliografia: Loes G. H. Ten Velde, Jolien Leegsma, Ellen J. Van der Gaag. Recurrent Upper Respiratory Tract Infections in Children; The Influence of Green Vegetables, Beef, Whole Milk and Butter. *Food and Nutrition Sciences* 2013; 4:71-77

Valutazione della Qualità							Sintesi dei risultati	Qualità	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Riduzione del numero dei giorni con infezione respiratoria in un periodo di follow up di 3 mesi in bambini con IRR di 1-6 anni dopo 3 mesi di dieta (61 bambini) VS gruppo di bambini senza IRR (32) che non hanno ricevuto consigli dietetici (32)

1	studi osservazionali	molto serio ^a	non importante	molto serio ^b	serio ^c	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	nel gruppo dei pazienti i giorni al mese con infezione respiratoria si riducono significativamente (p=0.04)	⊕○○○ MOLTO BASSA	Non importante
---	----------------------	--------------------------	----------------	--------------------------	--------------------	--	---	---------------------	----------------

Spiegazioni

a. ampia perdita al follow-up; scarso controllo della diversa distribuzione dei fattori prognostici nei gruppi a confronto

b. confronti indiretti; differenti popolazioni; differenti interventi

c. campione < 300

Autore/i: Gruppo metodologia IRR

Domanda: L'esposizione materna a una dieta ricca in policlorinati bifenili e diossine si associa a immunodepressione e maggior rischio IRR nella prima infanzia

Setting: ambulatoriale

Bibliografia: Stølevik SB, Nygaard UC, Namork E, Haugen M, Meltzer HM, Alexander J, Knutsen HK, Aaberge I, Vainio K, van Loveren H, Løvik M, Granum B, Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins from the maternal diet may be associated with immunosuppressive effects that persist into early childhood. *Food Chem Toxicol.* 2013;51:165-72.

Valutazione della Qualità							Riassunto dei risultati	Qualità	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Rischio di infezione respiratoria nei primi 3 anni in 205 bambini, a seconda dell'esposizione materna durante la gravidanza a una dieta ricca di policlorinati bifenili e diossine

1	studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	<p>0-3 anni: rischio aumentato di infezioni alte vie respiratorie con ingestione materna durante la gravidanza di diossina e diossina <i>like</i>-PCBs OR(IC 95%) 1.31(1.03-1.68) p= 0.031</p> <p>2-3 anni: rischio aumentato di infezioni alte vie respiratorie con ingestione materna durante la gravidanza di diossina e diossina <i>like</i>-PCBs OR(IC 95%) 1.28(1.01-1.62) p= 0.042 e non diossina <i>like</i> PCBs OR(IC 95%) 1.03(1.00-1.06) p= 0.025</p>	⊕○○○ MOLTO BASSA	Non importante
---	----------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---	------------------------	----------------

IC: intervallo di confidenza

Spiegazioni

a. l'esposizione a questi determinati inquinanti viene solo calcolata in base alla dieta effettuata, ma non misurata

b. popolazione <300

Autore/i: Gruppo metodologia IRR

Domanda: L'inquinamento indoor (umidità, muffa, cani, gatti, ratti e scarafaggi) e quello outdoor (PM10) aumenta il rischio di raffreddore ricorrente o prolungato

Setting: ambulatoriale

Bibliografia: Norbäck D, Lu C, Zhang Y, Li B, Zhao Z, Huang C, Zhang X, Qian H, Sundell J, Deng Q. 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.

Valutazione della Qualità							Riassunto dei risultati	Qualità	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Valutata l'associazione fra alta frequenza di raffreddore (>5 all'anno) e la lunga durata (>2 settimane) e l'esposizione a muffe, umidità, animali domestici, ratti, scarafaggi in 39782 bambini da 3 a 6 anni selezionati random dalle scuole dell'infanzia di 7 città cinesi.

1	studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	sono associati a un maggior rischio di raffreddore ricorrente (>5 volte l'anno) [OR (IC 95%)]: muffa 1.36 (1.22-1.52) p<0.001, umidità 1.27 (1.17-1.39) p<0.001, infiltrazioni d'acqua 1.34 (1.20-1.49) p<0.001, scarafaggi 1.12 (1.03-1.23) p<0.01, ratti 0.98 (0.88-1.09) p<0.05 sono associati a un maggior rischio di raffreddore prolungato (>2 settimane): [OR (IC 95%)] muffa 1.37 (1.24-1.50) p<0.001, umidità 1.46 (1.35-1.58) p<0.001, infiltrazioni d'acqua 1.40 (1.28-1.54) p<0.001, scarafaggi 1.14 (1.06-1.23) p<0.001	⊕○○○ MOLTO BASSA	Non importante
---	----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	---	------------------------	----------------

Valutata l'associazione fra alta frequenza di raffreddore (>5 all'anno) e la lunga durata (>2 settimane) e l'esposizione a PM10 in 39782 bambini da 3 a 6 anni selezionati random dalle scuole dell'infanzia di 7 città cinesi.

1	studi osservazionali	Non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	Non è associato a maggior rischio di raffreddore ricorrente Non è associato a un maggior rischio di raffreddore prolungato (>2 settimane)	⊕⊕○○ BASSA	Non importante
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	--	---------------	----------------

Spiegazioni

a. dati su esposizione a inquinanti indoor ricavati da questionari somministrati ai genitori

Autore/i: Gruppo metodologia IRR

Domanda: L'uso domestico di candeggina aumenta il rischio di infezioni nei bambini

Setting: ambulatoriale

Bibliografia: Casas L, Espinosa A, Borràs-Santos A, Jacobs J, Krop E, Heederik D, Nemery B, Pekkanen J, Hyvärinen A, Täubel M, Zock JP. Domestic use of bleach and infections in children: a multicentre cross-sectional study. *Occup Environ Med.* 2015;72:602-4.

Valutazione della Qualità							Sintesi dei risultati	Qualità	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Frequenza delle infezioni respiratorie in 9012 bambini 6-12 anni in Spagna, Olanda e Finlandia a seconda della frequenza di uso della candeggina in casa

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	<p>In Finlandia: l'uso di candeggina ha mostrato un rischio associato con tonsilliti ricorrenti (RRR 2.41, 95%CI 1.25-4.66) e sinusiti (RRR 2.18, IC 95% 1.19-4.00)</p> <p>In Spagna ha mostrato un rischio associato con qualsiasi infezione ricorrente (RRR 1.28, IC 95% 1.00-1.63)</p> <p>In olanda risultati non significativi</p>	⊕⊕○○ BASSA	Non importante
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	--	---------------	----------------

IC: Intervallo di confidenza

RRR: riduzione relativa del rischio

Autore/i: Gruppo metodologia IRR

Domanda: Qualità dell'aria scolastica predispone a tosse secca, rinite e ostruzione nasale

Setting: ambulatoriale

Bibliografia: Simoni M1, Annesi-Maesano I, Sigsgaard T, Norback D, Wieslander G, Nystad W, Canciani M, Sestini P, Viegi G. School air quality related to dry cough, rhinitis and nasal patency in children. *Eur Respir J.* 2010;35:742-9.

Valutazione della Qualità							Riassunto dei risultati	Qualità	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Alte concentrazioni di PM10 nelle classi aumentano il rischio di wheezing, tosse secca notturna e rinite in 654 bambini di 10 anni in Italia, Norvegia, Svezia e Danimarca?

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	PM 10 alto aumenta significativamente rischio tosse secca notturna OR(IC 95%) 2.39(1.49-3.86) p<0.001 PM10 non aumenta significativamente il rischio di wheezing e rinite	⊕⊕○○ BASSA	Non importante
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	--	---------------	----------------

Alte concentrazioni di CO2 nelle classi aumentano il rischio di wheezing, tosse secca notturna e rinite in 654 bambini di 10 anni in Italia, Norvegia, Svezia e Danimarca?

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	CO ₂ alta aumenta significativamente rischio tosse secca notturna OR(IC 95%) 2.52(1.69-3.76) p<0.001 CO ₂ alta aumenta significativamente rischio rinite OR(IC 95%) 1.47(1.01-2.16) p<0.05. CO ₂ non aumenta significativamente il rischio di wheezing	⊕⊕○○ BASSA	Non importante
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	---	---------------	----------------

IC: Intervallo di confidenza

OR: odd ratio

Autore/i: Gruppo metodologia IRR

Domanda: L'esposizione intrauterina al particolato fine è un fattore di rischio per una aumentata suscettibilità alle infezioni broncopolmonari acute?

Setting: ambulatoriale

Bibliografia: Jedrychowski WA, Perera FP, Spengler JD, Mroz E, Stigter L, Flak E, Majewska R, Klimaszewska-Rembiasz M, Jacek R. 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

Valutazione della Qualità							Sintesi dei risultati	Qualità	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Un' esposizione prenatale ai PM2,5 più alta (misurato nelle madri durante il 2° e 3° trimestre di gravidanza) può predisporre a IRR (5 o più episodi di bronchiti o polmoniti) nella prima infanzia, analizzati 502 coppie madri-figli. Follow-up di 7 anni in 214 bambini.

1	studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	<p>L'esposizione a Pm 2.5 correla con il numero di sigarette fumate, p<0.001.</p> <p>Bronchite acuta ricorrente minor frequenza a bassa esposizione rispetto ad alta esposizione p<0.004.</p> <p>Polmonite ricorrente minor frequenza a bassa esposizione rispetto ad alta esposizione p=0.022.</p>	⊕○○○ MOLTO BASSA	Importante
---	----------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---	---------------------	------------

Spiegazioni

a. ampie perdite al follow-up (circa il 50% a 7 anni)

b. popolazione finale <300 (214 coppie madri-bambino hanno completato lo studio)

Autore/i: Gruppo metodologia IRR

Domanda: L'esposizione al fumo rispetto a non esposizione per può alterare la risposta immunitaria e quindi aumentare il rischio di IRR?

Setting: ambulatoriale

Bibliografia: Marseglia GL1, Avanzini MA, Caimmi S, Caimmi D, Marseglia A, Valsecchi C, Poddighe D, Ciprandi G, Pagella F, Klersy C, Castellazzi AM. Passive exposure to smoke results in defective interferon-gamma production by adenoids in children with recurrent respiratory infections. *J Interferon Cytokine Res.* 2009;29:427-32.

Valutazione della Qualità							Sintesi dei risultati	Qualità	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Diminuisce la produzione di IFN-gamma nei bambini con IRR (n tot 128) esposti al fumo (70 bambini) VS non esposti (bambini 58)

1	studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	<p>episodi infettivi non esposti-esposti 2.5 (IC 95% 2.0-3.0) p<0.001</p> <p>cicli antibiotici non esposti-esposti 2.2 (IC 95% 1.6-2.7) p<0.001</p> <p>CD8 produttrice IFN-γ significativamente più bassi nei bambini esposti rispetto agli esposti 5.1% (IC 95% 1.8-8.5) p=0.02</p> <p>IFNgammaCD8 associate col numero di episodi infettivi (Spearman R -18% (IC 95%-34%-0%) p=0.045 e coi cicli di antibiotici (Spearman R -34% (IC 95%-49%-18%) p<0.001.</p>	⊕○○○ MOLTO BASSA	Non importante
---	----------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---	---------------------	----------------

IC: Intervallo di confidenza

Spiegazioni

a. suddivisi solo attraverso risposte a questionari, non misurazione marker specifico urinario per esposizione a fumo

b. popolazione < 300 (totale 128)

Autore/i: Gruppo metodologia IRR

Domanda: Il fumo passivo aumenta il rischio di infezioni respiratorie acute

Setting: ambulatoriale

Bibliografia: Inci G, Baysal SU, Şişman AR. Exposure to environmental tobacco smoke by healthy children aged below five (Preliminary study). *Turk Pediatri Ars.* 2018;53:37-44.

Valutazione della Qualità							Sintesi dei risultati	Qualità	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

L'esposizione al fumo aumenta rischio infezioni respiratorie acute in 64 bambini (di cui 70.3% esposti al fumo) sani da 1 a 5 anni (risultati ricavati da questionari somministrati ai genitori)

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	Nei bambini esposti a fumo aumenta frequenza di infezioni respiratorie acute (p=0.047)	⊕○○○ MOLTO BASSA	Non importante
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	--	---------------------	----------------

Spiegazioni

a. campione < 300 (totale 64 bambini)

Autore/i: Gruppo metodologia IRR

Domanda: Dovrebbe l'esposizione al fumo (in familiari di 1° grado) vs la non esposizione aumentare il rischio di infezioni respiratorie

Setting: ambulatoriale

Bibliografia: 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.

Valutazione della Qualità							Sintesi dei risultati	Qualità	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Il fumo passivo (26 bambini sani esposti VS 14 bambini sani non esposti) aumenta l'apoptosi dei linfociti periferici e quindi aumenta la frequenza delle infezioni?

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	<p>La bronchite acuta è più frequente fra gli esposti a fumo passivo p=0.02.</p> <p>Apoptosi precoce dei linfociti aumentata negli esposti rispetto ai non esposti (p=0.01).</p> <p>La cotinina urinaria correla significativamente con l'aumento di colesterolo, trigliceridi, LDL e inversamente proporzionale a HDL.</p> <p>La frequenza degli episodi di infezioni respiratorie basse correla significativamente con la cotinina urinaria (p=0,02) e con la precoce apoptosi linfocitaria (p=0.001)</p>	⊕○○○ MOLTO BASSA	Non importante
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---	------------------------	----------------

Spiegazioni

a. campione < 300 (totale 40 bambini)

Autore/i: Gruppo metodologia IRR

Domanda: Le anomalie strutturali delle vie aeree rispetto a [confronto] per sono più frequenti nei bambini con infezioni ricorrenti delle basse vie aeree

Setting: ambulatoriale

Bibliografia: Santiago-Burruchaga M, Zalacain-Jorge R, Vazquez-Cordero C. Are airways structural abnormalities more frequent in children with recurrent lower respiratory tract infections? *Respir Med.* 2014;108:800-5.

Valutazione della Qualità							Sintesi dei risultati	Qualità	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Percentuale di anomalie strutturali visualizzate alla broncoscopia in 62 bambini (1-12 anni) con infezioni respiratorie ricorrenti delle basse vie aeree rispetto a 29 controlli (0,5-14 anni) che vengono sottoposti a broncoscopia per altre motivazioni

1	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	serio ^b	nessuno	malacia 52% VS 13% (p=0.001) secrezioni respiratorie profuse 55% VS 20% (p=0.007) ostruzione bronchiale e tracheobroncomegalia solo nel gruppo dei casi	⊕○○○ MOLTO BASSA	Non importante
---	----------------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	---	---------------------	----------------

Spiegazioni

a. confronti derivanti da differenti popolazioni

b. popolazione < 300

Autore/i: Gruppo metodologia IRR

Data: luglio 2019

Domanda: Lo stress psicologico materno durante la gravidanza aumenta il rischio di infezioni respiratorie ricorrenti

Setting: ambulatoriale

Bibliografia: Korhonen LS, LinneaKarlsson, Noora M.Scheinin, RiikkaKorja, MimmiTolvanen, JussiMertsola, VillePeltola, HasseKarlsson. Prenatal maternal psychological distress and offsprings risk recurrent respiratory infection. *JPEDS* 2019;208:229-235.

Valutazione della Qualità							Riassunto dei risultati	Qualità	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Lo stress psicologico prenatale della madre può alterare la funzione del sistema immunitario e quindi aumentare la suscettibilità alle infezioni in 1218 coppie madri-figli?

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	204 bambini con IRR VS 1014 controlli sani Nei bambini con IRR i punteggi delle madri sul distress psicologico erano tutti più alti rispetto ai controlli: depressione $p<0.001$, ansia specifica della gravidanza $p=0.001$, ansia $p0.04$, basso livello di soddisfazione relazionale fra i genitori $p=0.008$	⊕⊕○○ BASSA	importante
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	--	---------------	------------

Lo stress psicologico postnatale della madre può alterare la funzione del sistema immunitario e quindi aumentare la suscettibilità alle infezioni in 1218 coppie madri-figli?

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	204 bambini con IRR VS 1014 controlli sani Nei bambini con IRR i punteggi delle madri sul distress psicologico erano tutti più alti rispetto ai controlli: depressione $p=0.001$, ansia $p=0.03$, basso livello di soddisfazione relazionale fra i genitori $p=0.003$	⊕⊕○○ BASSA	importante
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	--	---------------	------------

Allegato 4. AMSTAR 2 revisione

<i>Items</i>	Sauni et al. 2013
1. I quesiti della ricerca e i criteri di inclusione per la revisione comprendevano i componenti di PICO?	Si
2. E'esplicitamente riportato che i metodi di revisione sono stati stabiliti prima dello svolgimento della stessa e la relazione ha giustificato eventuali deviazioni significative dal protocollo?	Si parziale
3. Gli autori della revisione hanno riportato il metodo di selezione degli studi per l'inclusione nella revisione?	Si
4. Gli autori hanno utilizzato una strategia di ricerca completa della letteratura?	Si
5. Gli autori della revisione hanno effettuato una selezione degli studi in doppio?	Si
6. Gli autori della revisione hanno eseguito l'estrazione dei dati in doppio?	Si
7. Gli autori della revisione hanno fornito un elenco degli studi esclusi e giustificato il motivo di esclusione?	Si
8. Gli autori della revisione hanno descritto gli studi inclusi in modo sufficientemente dettagliato?	Si parziale
9. Gli autori della revisione hanno utilizzato una tecnica soddisfacente per valutare il rischio di distorsione (RoB, Risk of Bias) nei singoli studi inclusi?	Si
10. Gli autori della revisione hanno riportato le fonti di finanziamento degli studi inclusi nella revisione?	No
11. Se è stata effettuata una metanalisi, gli autori della revisione hanno utilizzato metodi appropriati per la combinazione statistica dei risultati?	Si
12. Se è stata effettuata una metanalisi, gli autori della revisione hanno valutato il potenziale impatto del RoB nei singoli studi sui risultati della meta-analisi o sulla sintesi delle evidenze?	Si
13. Gli autori della revisione hanno tenuto conto dei RoB nei singoli studi durante l'interpretazione / discussione dei risultati della revisione?	Si
14. Gli autori della revisione hanno fornito una spiegazione soddisfacente ed una discussione su qualsiasi eterogeneità osservata nei risultati della revisione?	Si
15. Se è stata eseguita una sintesi quantitativa, gli autori della revisione hanno condotto un'indagine adeguata sulla distorsione della pubblicazione (distorsione da studio di piccole dimensioni) e hanno discusso del suo probabile impatto sui risultati della revisione?	Si
16. Gli autori della revisione hanno segnalato potenziali fonti di conflitto di interessi, compresi eventuali finanziamenti ricevuti per condurre la revisione?	Si
Qualità	Revisione di elevata qualità

Appendice 1. **Conflitti d'interesse**

La redazione della CC è stata indipendente ed è stata supportata economicamente da un contributo non condizionante di Valeas Inc, Milano, Italia per quanto riguarda l'organizzazione delle riunioni del panel.

Di seguito sono riportati i conflitti di interesse dei vari membri del panel relativamente ai contenuti del presente documento:

- Elena Chiappini: Valeas Spa Italia
- Renato Cutrera: Abbvie, Aboca, Chiesi, Glaxosmitkline, Omron , Ailiquide
- Paola Marchisio: Valeas Spa Italia, OM Pharma S.A. e DMG
- Roberto Mattina: Grunenthal
- Francesca Santamaria: Chiesi; AbbVie; Valeas.

Gli altri membri del panel hanno dichiarato di non avere alcun conflitto di interesse relativamente ai contenuti del presente documento.

Appendice 1. Stringhe di ricerca

Molecole sintetiche nella prevenzione delle IRR

EMBASE

respiratory AND tract AND 'infection'/exp AND (recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND [2009-2019]/py AND ('pidotimod'/exp OR 'pidotimod' OR 'polimod'/exp OR 'polimod' OR 'axil'/exp OR 'axil' OR 'levamisole'/exp OR 'levamisole' OR 'adimod' OR 'isoprinosina' OR 'munostimn' OR 'ribomunyl'/exp OR 'ribomunyl' OR 'lantigen b'/exp OR 'lantigen b' OR 'biostim'/exp OR 'biostim' OR 'ribovac' OR 'adjuvant'/exp OR 'adjuvant*:ti,ab' OR 'immunostimulant*:ti,ab' OR 'immunomodulat*:ti,ab' OR 'immunoadjuvant*:ti,ab')

(recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND respiratory:ti,ab AND infecti*:ti,ab AND [2009-2019]/py AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND ('pidotimod'/exp OR 'pidotimod' OR 'polimod'/exp OR 'polimod' OR 'axil'/exp OR 'axil' OR 'levamisole'/exp OR 'levamisole' OR 'adimod' OR 'isoprinosina' OR 'munostimn' OR 'ribomunyl'/exp OR 'ribomunyl' OR 'lantigen b'/exp OR 'lantigen b' OR 'biostim'/exp OR 'biostim' OR 'ribovac' OR 'adjuvant'/exp OR 'adjuvant*:ti,ab' OR 'immunostimulant*:ti,ab' OR 'immunomodulat*:ti,ab' OR 'immunoadjuvant*:ti,ab')

(recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND respiratory:ti,ab AND infecti*:ti,ab AND (child*:ti,ab OR pedia*:ti,ab OR paedia*:ti,ab) AND [2009-2019]/py AND ('pidotimod'/exp OR 'pidotimod' OR 'polimod'/exp OR 'polimod' OR 'axil'/exp OR 'axil' OR 'levamisole'/exp OR 'levamisole' OR 'adimod' OR 'isoprinosina' OR 'munostimn' OR 'ribomunyl'/exp OR 'ribomunyl' OR 'lantigen b'/exp OR 'lantigen b' OR 'biostim'/exp OR 'biostim' OR 'ribovac' OR 'adjuvant'/exp OR 'adjuvant*:ti,ab' OR 'immunostimulant*:ti,ab' OR 'immunomodulat*:ti,ab' OR 'immunoadjuvant*:ti,ab')

PUBMED

((recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti* AND (child* OR pedia* OR paedia*)) AND ("Pidotimod" OR "Polimod" OR "Adimod" OR "Polimod" OR "Axil" OR "Levamisole" OR "Adimod" OR "Isoprinosina" OR "Munostimn" OR "Ribomunyl" OR "Lantigen B" OR "Biostim" OR "Ribovac" OR adjuvant OR immunologic OR immunostimulant* OR immunomodulat* OR immunoadjuvant* OR immunologic adjuvant*) Filters: published in the last 10 years

((recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti*) AND ("Pidotimod" OR "Polimod" OR "Adimod" OR "Polimod" OR "Axil" OR "Levamisole" OR "Adimod" OR "Isoprinosina" OR "Munostimn" OR "Ribomunyl" OR

"Lantigen B" OR "Biostim" OR "Ribovac" OR adjuvant OR immunologic OR immunostimulant* OR immunomodulat* OR immunoadjuvant* OR immunologic adjuvant*) Filters: published in the last 10 years; Child: birth-18 years

((("Respiratory Tract Infections"[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR frequent[TIAB]))) AND ("Pidotimod" OR "Polimod" OR "Adimod" OR "Polimod" OR "Axil" OR "Levamisole" OR "Adimod" OR "Isoprinosina" OR "Munostimn" OR "Ribomunyl" OR "Lantigen B" OR "Biostim" OR "Ribovac" OR adjuvant OR immunologic OR immunostimulant* OR immunomodulat* OR immunoadjuvant* OR immunologic adjuvant*) Filters: published in the last 10 years; Child: birth-18 years

Probiotici, Prebiotici, Simbiotici, Postbiotici nella prevenzione delle IRR

EMBASE

respiratory tract infection'/exp AND (recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND ([english]/lim OR [italian]/lim) AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND [2009-2019]/py AND ('probiotic agent'/exp OR 'probiotic agent') AND ([embase]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [embase]/lim

respiratory tract infection'/exp AND (recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND [2009-2019]/py AND ('prebiotic'/exp OR prebiotic) AND ([english]/lim OR [italian]/lim)

'respiratory tract infection'/exp AND (recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND [2009-2019]/py AND ('synbiotic agent'/exp OR 'synbiotic agent')

'respiratory tract infection'/exp AND (recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND ([english]/lim OR [italian]/lim) AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND [2009-2019]/py AND 'upper airway microbiome'

respiratory tract infection'/exp AND (recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND ([english]/lim OR [italian]/lim) AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND [2009-2019]/py AND upper AND ('airway'/exp OR airway) AND ('microbiome'/exp OR microbiome)

respiratory tract infection'/exp AND (recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND ([english]/lim OR [italian]/lim) AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR

[school]/lim OR [adolescent]/lim) AND [2009-2019]/py AND salivarius

'respiratory tract infection'/exp AND (recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND ([english]/lim OR [italian]/lim) AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND [2009-2019]/py AND k12

'respiratory tract infection'/exp AND (recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND ([english]/lim OR [italian]/lim) AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND [2009-2019]/py AND 'fructooligosaccharides'

'respiratory tract infection'/exp AND (recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND ([english]/lim OR [italian]/lim) AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND [2009-2019]/py AND gos, AND galactooligosaccharides

'respiratory tract infection'/exp AND (recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND ([english]/lim OR [italian]/lim) AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND [2009-2019]/py AND polydextrose, AND pdx

PUBMED

(recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti* AND (child* OR pedia* OR paedia*) OR (('Respiratory Tract Infections'[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR frequent[TIAB])) AND ("last 10 years"[PDat] AND (infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH])) AND ("probiotics"[MeSH Terms] OR probiotic[Text Word]) Filters: published in the last 10 years;

(recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti* AND (child* OR pedia* OR paedia*) OR (('Respiratory Tract Infections'[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR frequent[TIAB])) AND ("last 10 years"[PDat] AND (infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH])) AND ("prebiotics"[MeSH Terms] OR prebiotic[Text Word])

(recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti* AND (child* OR pedia* OR paedia*) OR (('Respiratory Tract Infections'[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR frequent[TIAB])) AND ("last 10 years"[PDat] AND (infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH])) AND (FOS[All Fields] AND fructooligosaccharides[All Fields] AND ("Glob Surg"[Journal] OR "gos"[All Fields]) AND galactooligosaccharides[All Fields] OR ("polydextrose"[Supplementary Concept] AND "polydextrose"[All Fields]) AND PDX[All Fields]) Filters: published in the last 10 years; Field: Title/Abstract

(recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti* AND (child* OR pedia* OR paedia*) OR (('Respiratory Tract Infections'[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR

frequent[TIAB])) AND ("last 10 years"[PDat] AND (infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH])) AND ("streptococcus salivarius"[MeSH Terms] OR ("streptococcus"[All Fields] AND "salivarius"[All Fields]) OR "streptococcus salivarius"[All Fields]) AND "streptococcus oralis"[MeSH Terms] OR ("streptococcus salivarius"[MeSH Terms] OR ("streptococcus"[All Fields] AND "salivarius"[All Fields]) OR "streptococcus salivarius"[All Fields]) AND K12[All Fields]

(recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti* AND (child* OR pedia* OR paedia*) OR (('Respiratory Tract Infections'[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR frequent[TIAB])) AND ("last 10 years"[PDat] AND (infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH])) AND (Upper[All Fields] AND airway[All Fields] AND ("microbiota"[MeSH Terms] OR "microbiota"[All Fields] OR "microbiome"[All Fields]) Filters: published in the last 10 years; Field: Title/Abstract

(recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti* AND (child* OR pedia* OR paedia*) OR (('Respiratory Tract Infections'[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR frequent[TIAB])) AND ("2009/03/11"[PDat] "2019/03/08"[PDat] AND (infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH])) AND (synbiotics[MeSH Terms] OR symbiotic)

(recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti* AND (child* OR pedia* OR paedia*) OR (('Respiratory Tract Infections'[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR frequent[TIAB])) AND ("last 10 years"[PDat] AND (infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH])) AND (prebiotics[MeSH Terms] OR prebiotic) Filters: published in the last 10 years; Field: Title/Abstract

Lisati ed Estratti batterici nella prevenzione delle IRR

EMBASE

(recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND respiratory:ti,ab AND infecti*:ti,ab AND (child*:ti,ab OR pedia*:ti,ab OR paedia*:ti,ab) AND ('broncho-vaxom' OR 'broncho vaxom' OR 'bronchovaxom' OR 'broncho-munal' OR 'broncho munil' OR 'bronchomunal' OR 'imocur' OR 'om-85' OR 'om 85' OR 'om-85 bv' OR 'om85' OR 'pulmonarom' OR 'pulmonar om' OR 'pulmonar-om' OR 'bactek' OR 'sl-04' OR 'ismigen' OR 'immubron' OR 'vacunace' OR 'bacterial lysate' OR 'irs 19' OR 'irs-19' OR 'irs19' OR 'lw 50020' OR 'lw50020' OR 'imudon' OR 'ru41740' OR 'ru-41740' OR 'ru 41740' OR 'immuncytal' OR 'lantigen b' OR 'biomunil' OR 'buccalin' OR 'luivac' OR 'ommunal' OR 'paspat' OR 'pir 05' OR 'pir-05' OR 'pir05' OR 'polyvaccinum' OR 'provax' OR 'respivax') AND [2009-2019]/py

(recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND respiratory:ti,ab AND infecti*:ti,ab AND ('broncho-vaxom' OR 'broncho vaxom' OR 'bronchovaxom' OR 'broncho-munal' OR 'broncho munil' OR 'bronchomunal' OR 'imocur' OR 'om-85'

OR 'om 85' OR 'om-85 bv' OR 'om85' OR 'pulmonarom' OR 'pulmonar om' OR 'pulmonar-om' OR 'bactek' OR 'sl-04' OR 'ismigen' OR 'immubron' OR 'vacunace' OR 'bacterial lysate' OR 'irs 19' OR 'irs-19' OR 'irs19' OR 'lw 50020' OR 'lw50020' OR 'imudon' OR 'ru41740' OR 'ru-41740' OR 'ru 41740' OR 'immuncytal' OR 'lantigen b' OR 'biomunil' OR 'buccalin' OR 'luivac' OR 'ommunal' OR 'paspat' OR 'pir 05' OR 'pir-05' OR 'pir05' OR 'polyvaccinum' OR 'provax' OR 'respivax') AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND [2009-2019]/py

('respiratory tract infection'/exp OR 'respiratory tract infection') AND ('broncho-vaxom' OR 'broncho vaxom' OR 'bronchovaxom' OR 'broncho-munal' OR 'broncho munal' OR 'bronchomunal' OR 'imocur' OR 'om-85' OR 'om 85' OR 'om-85 bv' OR 'om85' OR 'pulmonarom' OR 'pulmonar om' OR 'pulmonar-om' OR 'bactek' OR 'sl-04' OR 'ismigen' OR 'immubron' OR 'vacunace' OR 'bacterial lysate' OR 'irs 19' OR 'irs-19' OR 'irs19' OR 'lw 50020' OR 'lw50020' OR 'imudon' OR 'ru41740' OR 'ru-41740' OR 'ru 41740' OR 'immuncytal' OR 'lantigen b' OR 'biomunil' OR 'buccalin' OR 'luivac' OR 'ommunal' OR 'paspat' OR 'pir 05' OR 'pir-05' OR 'pir05' OR 'polyvaccinum' OR 'provax' OR 'respivax') AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND [2009-2019]/py

PUBMED

((("Broncho-Vaxom" OR "Broncho Vaxom" OR "bronchovaxom" OR "Broncho-Munal" OR "Broncho Munal" OR "bronchomunal" OR "Imocur" OR "OM-85" OR "OM 85" OR "OM-85 BV" OR "OM85" OR "PulmonarOM" OR "Pulmonar OM" OR "Pulmonar-OM" OR "Respivax" OR "Bactek" OR "SL-04" OR "Ismigen" OR "Immubron" OR "Vacunace" OR "Bacterial lysate" OR "IRS 19" OR "IRS-19" OR "IRS19" OR "Paspat" OR "LW 50020" OR "LW50020" OR "Luivac" OR "Imudon" OR "ru41740" OR "ru-41740" OR "ru 41740" OR "Immuncytal" OR "Lantigen B" OR "Biomunil" OR "Buccalin" OR "Luivac" OR "Ommunal" OR "Paspat" OR "pir 05" OR "pir-05" OR "PIR05" OR "Polyvaccinum" OR "Provax" OR "Respivax")) AND ((recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti* AND (child* OR pedia* OR paedia*)) Sort by: Best Match Filters: published in the last 10 years

((("Respiratory Tract Infections"[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR frequent[TIAB]))) AND (((("Broncho-Vaxom" OR "Broncho Vaxom" OR "bronchovaxom" OR "Broncho-Munal" OR "Broncho Munal" OR "bronchomunal" OR "Imocur" OR "OM-85" OR "OM 85" OR "OM-85 BV" OR "OM85" OR "PulmonarOM" OR "Pulmonar OM" OR "Pulmonar-OM" OR "Respivax" OR "Bactek" OR "SL-04" OR "Ismigen" OR "Immubron" OR "Vacunace" OR "Bacterial lysate" OR "IRS 19" OR "IRS-19" OR "IRS19" OR "Paspat" OR "LW 50020" OR "LW50020" OR "Luivac" OR "Imudon" OR "ru41740" OR "ru-41740" OR "ru 41740" OR "Immuncytal" OR "Lantigen B" OR "Biomunil" OR "Buccalin" OR "Luivac" OR

"Ommunal" OR "Paspat" OR "pir 05" OR "pir-05" OR "PIR05" OR "Polyvaccinum" OR "Provax" OR "Respivax")) AND ("last 10 years"[PDat] AND (infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH])) Sort by: Best Match Filters: published in the last 10 years

((("Respiratory Tract Infections"[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR frequent[TIAB]))) AND (((("Broncho-Vaxom" OR "Broncho Vaxom" OR "bronchovaxom" OR "Broncho-Munal" OR "Broncho Munal" OR "bronchomunal" OR "Imocur" OR "OM-85" OR "OM 85" OR "OM-85 BV" OR "OM85" OR "PulmonarOM" OR "Pulmonar OM" OR "Pulmonar-OM" OR "Respivax" OR "Bactek" OR "SL-04" OR "Ismigen" OR "Immubron" OR "Vacunace" OR "Bacterial lysate" OR "IRS 19" OR "IRS-19" OR "IRS19" OR "Paspat" OR "LW 50020" OR "LW50020" OR "Luivac" OR "Imudon" OR "ru41740" OR "ru-41740" OR "ru 41740" OR "Immuncytal" OR "Lantigen B" OR "Biomunil" OR "Buccalin" OR "Luivac" OR "Ommunal" OR "Paspat" OR "pir 05" OR "pir-05" OR "PIR05" OR "Polyvaccinum" OR "Provax" OR "Respivax")) AND ("last 10 years"[PDat] AND (infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH])) Sort by: Best Match Filters: published in the last 10 years; Child: birth-18 years

Vitamine ed Oligoelementi nella prevenzione delle IRR

EMBASE

'respiratory tract infection'/exp AND (recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND [2009-2019]/py AND ('iron'/exp OR 'zinc'/exp OR 'copper'/exp OR 'manganese'/exp OR 'iodine'/exp OR 'trace element'/exp)

'respiratory tract infection'/exp AND (recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND [2009-2019]/py AND ('vitamin d'/exp OR 'vitamin d' OR 'calcitriol' OR 'ergocalciferols'/exp OR '1 alpha, 25 dihydroxy 20 epi vitamin d3' OR '25 hydroxyvitamin d' OR '25 hydroxy*' OR 'colecalciferol derivative' OR 'colecalciferol'/exp OR 'colecalc*')

'respiratory tract infection'/exp AND (recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND [2009-2019]/py AND ('vitamin a'/exp OR 'retinol' OR 'retinoic acid' OR 'retinoid')

'respiratory tract infection'/exp AND (recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND [2009-2019]/py AND ('vitamin b1'/exp OR 'thiamine')

'respiratory tract infection'/exp AND (recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND [2009-2019]/py AND 'pyridoxine derivative'/exp

'respiratory tract infection'/exp AND (recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND [2009-2019]/py AND ('vitamin b2'/exp OR 'riboflavin')

'respiratory tract infection'/exp AND (recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND [2009-2019]/py AND ('vitamin b12'/exp OR 'cyanocobalamin')

'respiratory tract infection'/exp AND (recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND [2009-2019]/py AND ('ascorbic acid'/exp OR 'vitamin c')

'respiratory tract infection'/exp AND (recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND [2009-2019]/py AND ('alpha tocopherol'/exp OR 'vitamin e')

'respiratory tract infection'/exp AND (recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND [2009-2019]/py AND ('pantothenic acid'/exp OR 'vitamin b5')

'respiratory tract infection'/exp AND (recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND [2009-2019]/py AND ('biotin derivative'/exp

'respiratory tract infection'/exp AND (recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND [2009-2019]/py AND 'vitamin b7'

PUBMED

(recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti* AND (child* OR pedia* OR paedia*) OR (("Respiratory Tract Infections"[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR frequent[TIAB])) AND ("last 10 years"[PDat] AND (infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH]))) AND (Iron OR Zinc OR Copper OR Manganese OR Iodine) Filters: published in the last 10 years

(recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti* AND (child* OR pedia* OR paedia*) OR (("Respiratory Tract Infections"[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR frequent[TIAB])) AND ("last 10 years"[PDat] AND (infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH]))) AND ("Iodine" [MeSH Terms]) Schema: all Filters: published in the last 10 years

(recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti* AND (child* OR pedia* OR paedia*) OR (("Respiratory Tract Infections"[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR frequent[TIAB])) AND ("last 10 years"[PDat] AND (infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH])))

AND ("Iodine" [MeSH Terms]) Filters: published in the last 10 years

(recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti* AND (child* OR pedia* OR paedia*) OR (("Respiratory Tract Infections"[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR frequent[TIAB])) AND ("last 10 years"[PDat] AND (infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH]))) AND ("Manganese" [MeSH Terms]) Schema: all Filters: published in the last 10 years

(recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti* AND (child* OR pedia* OR paedia*) OR (("Respiratory Tract Infections"[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR frequent[TIAB])) AND ("last 10 years"[PDat] AND (infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH]))) AND ("Manganese" [MeSH Terms]) Filters: published in the last 10 years

(recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti* AND (child* OR pedia* OR paedia*) OR (("Respiratory Tract Infections"[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR frequent[TIAB])) AND ("last 10 years"[PDat] AND (infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH]))) AND ("copper" [MeSH Terms]) Filters: published in the last 10 years

(recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti* AND (child* OR pedia* OR paedia*) OR (("Respiratory Tract Infections"[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR frequent[TIAB])) AND ("last 10 years"[PDat] AND (infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH]))) AND ("Zinc" [MeSH Terms]) Filters: published in the last 10 years

(recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti* AND (child* OR pedia* OR paedia*) OR (("Respiratory Tract Infections"[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR frequent[TIAB])) AND ("last 10 years"[PDat] AND (infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH]))) AND ("Iron" [MeSH Terms]) Filters: published in the last 10 years

(recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti* AND (child* OR pedia* OR paedia*) OR (("Respiratory Tract Infections"[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR frequent[TIAB])) AND ("last 10 years"[PDat] AND (infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH]))) AND ("Iron"[MeSH Terms] OR "Zinc"[MeSH Terms] OR "Copper"[MeSH Terms] OR "Manganese"[MeSH Terms] OR "Iodine"[MeSH Terms] OR "trace element"[MeSH Terms] OR "trace elements"[MeSH Terms]) Filters: published in the last 10 years

(recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti* AND (child* OR pedia* OR paedia*) OR (("Respiratory Tract Infections"[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR frequent[TIAB])) AND ("last 10 years"[PDat] AND (infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH])))

```
(recurrent OR frequent) AND respiratory AND infect* AND
(child* OR pedia* OR paedia*) OR ("Respiratory Tract
Infections"[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR
frequent[TIAB])) AND ("last 10 years"[PDat] AND
(infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH]))
AND ("Vitamin C" [MeSH Terms]
)Schema: all Filters: published in the last 10 years
```

```
(recurrent OR frequent) AND respiratory AND infect*
AND (child* OR pedia* OR paedia*) OR ("Respiratory
Tract Infections"[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR
frequent[TIAB])) AND ("last 10 years"[PDat] AND
```


(infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH]))
AND ("Vitamin B2" [MeSH Terms])
Schema: all Filters: published in the last 10 years

(recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti* AND
(child* OR pedia* OR paedia*) OR (("Respiratory Tract
Infections"[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR
frequent[TIAB])) AND ("last 10 years"[PDat] AND
(infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH]))
AND ("Vitamin B2" [MeSH Terms]) Filters: published in
the last 10 years

(recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti* AND
(child* OR pedia* OR paedia*) OR (("Respiratory Tract
Infections"[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR
frequent[TIAB])) AND ("last 10 years"[PDat] AND
(infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH]))
AND ("Vitamin B1" [MeSH Terms]) Schema: all Filters: published in the last 10 years

(recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti* AND
(child* OR pedia* OR paedia*) OR (("Respiratory Tract
Infections"[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR
frequent[TIAB])) AND ("last 10 years"[PDat] AND
(infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH]))
AND ("Vitamin B1" [MeSH Terms]) Filters: published in the
last 10 years

(recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti* AND
(child* OR pedia* OR paedia*) OR (("Respiratory Tract
Infections"[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR
frequent[TIAB])) AND ("last 10 years"[PDat] AND
(infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH]))
AND ("Vitamin D" [MeSH Terms] OR "calcitriol"[MeSH
Terms] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "1 alpha, 25
dihydroxy 20 epi vitamin d3" OR "25 hydroxyvitamin
D" [MeSH Terms] OR "25 hydroxy*" OR "colecalciferol
derivative"[MeSH Terms]) Filters: published in the last 10
years

(recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti* AND
(child* OR pedia* OR paedia*) OR (("Respiratory Tract
Infections"[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR
frequent[TIAB])) AND ("last 10 years"[PDat] AND
(infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH]))
AND ("vitamin A"[MeSH] OR "retinol"[MeSH] OR
"retinoic acid"[MeSH] OR "retinoid"[MeSH]) Filters: published in the last 10 years

(recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti* AND
(child* OR pedia* OR paedia*) OR (("Respiratory Tract
Infections"[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR
frequent[TIAB])) AND ("last 10 years"[PDat] AND
(infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH]))
AND ("Vitamin D" [MeSH] OR "vitamin D2" [MeSH] OR
"vitamin D3" [MeSH] OR "cholecalciferol" [MeSH] OR
"ergocalciferol" [MeSH] OR "Vitamin A" [MeSH] OR
"Vitamin B1" [MeSH] OR "thiamine" [MeSH] OR "Vitamin
B2" [MeSH] OR "riboflavin" [MeSH] OR "Vitamin
B6" [MeSH] OR "pyridoxine" [MeSH] OR "Vitamin

B12" [MeSH] OR "cobalamin" [MeSH] OR "Vitamin
C" [MeSH] OR "ascorbic acid" [MeSH] OR "Vitamin
E" [MeSH] OR "Pantothenic acid" [MeSH] OR "Vitamin
B5" [MeSH] OR "Biotin" [MeSH] OR "Vitamin H" [MeSH]
OR "Vitamin B7" [MeSH]) Filters: published in the last 10
years

recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti* AND
(child* OR pedia* OR paedia*) OR (("Respiratory Tract
Infections"[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR
frequent[TIAB])) AND ("last 10 years"[PDat] AND
(infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH]))
AND ("Vitamin D" [MeSH] OR "vitamin D2" [MeSH] OR
"vitamin D3" [MeSH] OR "cholecalciferol" [MeSH] OR
"ergocalciferol" [MeSH] OR "Vitamin A" [MeSH] OR
"Vitamin B1" [MeSH] OR "thiamine" [MeSH] OR "Vitamin
B2" [MeSH] OR "riboflavin" [MeSH] OR "Vitamin
B6" [MeSH] OR "pyridoxine" [MeSH] OR "Vitamin
B12" [MeSH] OR "cobalamin" [MeSH] OR "Vitamin
C" [MeSH] OR "ascorbic acid" [MeSH] OR "Vitamin
E" [MeSH] OR "Pantothenic acid" [MeSH] OR "Vitamin
B5" [MeSH] OR "Biotin" [MeSH] OR "Vitamin H" [MeSH]
OR "Vitamin B7" [MeSH])

Medicine Complementari/Alternative nella prevenzione delle IRR

EMBASE

'respiratory tract infection'/exp AND (recurrent:ti,ab OR
frequent:ti,ab) AND ([english]/lim OR [italian]/lim) AND
([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR
[school]/lim OR [adolescent]/lim) AND [2009-2019]/py
AND ('complementary therapies' OR halotherapy OR
thermal OR homeopath* OR phytotherapy OR
homotoxicology)

(recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND respiratory:ti,ab
AND infecti*:ti,ab AND ([english]/lim OR [italian]/lim)
AND [2009-2019]/py AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR
[preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND
('complementary therapies' OR halotherapy OR thermal OR
homeopath* OR phytotherapy OR homotoxicology)

(recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND respiratory:ti,ab
AND infecti*:ti,ab AND (child*:ti,ab OR pedia*:ti,ab OR
paedia*:ti,ab) AND ([english]/lim OR [italian]/lim) AND
[2009-2019]/py AND ('complementary therapies' OR
halotherapy OR thermal OR homeopath* OR phytotherapy
OR homotoxicology)

PUBMED

((recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti*
AND (child* OR pedia* OR paedia*)) OR (("Respiratory
Tract Infections"[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR
frequent[TIAB])) AND ("last 10 years"[PDat] AND
(infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH]))
AND ("complementary therapies" OR halotherapy OR

thermal OR homeopath* OR phytotherapy OR
homotoxicology)

Adeno/Tonsillectomia nella prevenzione delle IRR

EMBASE

'respiratory tract infection'/exp AND (recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND ([english]/lim OR [italian]/lim) AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND ('adenoidectomy':ti,ab,kw OR 'tonsillectomy':ti,ab,kw OR 'surgery':ti,ab,kw) AND [2009-2019]/py

(recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND respiratory:ti,ab AND infecti*:ti,ab AND ([english]/lim OR [italian]/lim) AND [2009-2019]/py AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND ('adenoidectomy':ti,ab,kw OR 'tonsillectomy':ti,ab,kw OR 'surgery':ti,ab,kw)

Vaccinazioni nella prevenzione delle IRR

EMBASE

('respiratory tract infection'/exp OR 'respiratory tract infection') AND (recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND ('pneumococcal' OR 'influenza'/exp OR 'influenza' OR 'vaccination*' OR 'vaccin*' OR 'immunisation'/exp OR 'immunisation' OR 'immunization'/exp OR 'immunization' OR 'pneumovax'/exp OR 'pneumovax' OR 'pnu-immune'/exp OR 'pnu-immune' OR 'prevenar'/exp OR 'prevenar' OR 'pcv7' OR '7-valent' OR 'seven valent' OR 'phid-cv10' OR 'phid-cv'/exp OR 'phid-cv' OR 'pcv-13'/exp OR 'pcv-13' OR '13-valent' OR 'thirteen valent' OR 'flu'/exp OR 'flu' OR 'lav vaccine') AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND [2009-2019]/py

(recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND respiratory:ti,ab AND infecti*:ti,ab AND ('pneumococcal' OR 'influenza' OR 'vaccination*' OR 'vaccin*' OR 'immunisation' OR 'immunization' OR 'pneumovax' OR 'pnu-immune' OR 'prevenar' OR 'pcv7' OR '7-valent' OR 'seven valent' OR 'phid-cv10' OR 'phid-cv' OR 'pcv-13' OR '13-valent' OR 'thirteen valent' OR 'flu' OR 'lav vaccine') AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND [2009-2019]/py

(recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND respiratory:ti,ab AND infecti*:ti,ab AND (child*:ti,ab OR pedia*:ti,ab OR paedia*:ti,ab) AND ('pneumococcal' OR 'influenza' OR 'vaccination*' OR 'vaccin*' OR 'immunisation' OR 'immunization' OR 'pneumovax' OR 'pnu-immune' OR 'prevenar' OR 'pcv7' OR '7-valent' OR 'seven valent' OR 'phid-cv10' OR 'phid-cv' OR 'pcv-13' OR '13-valent' OR 'thirteen valent' OR 'flu' OR 'lav vaccine') AND [2009-2019]/py

PUBMED

(recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND respiratory:ti,ab AND infecti*:ti,ab AND (child*:ti,ab OR pedia*:ti,ab OR paedia*:ti,ab) AND ([english]/lim OR [italian]/lim) AND [2009-2019]/py AND ('adenoidectomy':ti,ab,kw OR 'tonsillectomy':ti,ab,kw OR 'surgery':ti,ab,kw)

PUBMED

((recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti* AND (child* OR pedia* OR paedia*)) AND (((('Adenoidectomy'[Mesh]) OR 'Tonsillectomy'[Mesh]) OR 'General Surgery'[Mesh])

((recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti*) AND (((('Adenoidectomy'[Mesh]) OR 'Tonsillectomy'[Mesh]) OR 'General Surgery'[Mesh])

((('Respiratory Tract Infections'[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR frequent[TIAB]))) AND (((('Adenoidectomy'[Mesh]) OR 'Tonsillectomy'[Mesh]) OR 'General Surgery'[Mesh]

((recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti* AND (child* OR pedia* OR paedia*)) AND ('Pneumococcal' OR 'Influenza' OR 'Vaccination*' OR 'vaccin*' OR 'Immunisation' OR 'immunization' OR 'Pneumovax' OR 'Pnu-immune' OR 'Prevenar' OR 'PCV7' OR '7-valent' OR 'seven valent' OR 'PHiD-CV10' OR 'PhiD-CV' OR 'PCV-13' OR '13-valent' OR 'thirteen valent' OR 'flu' OR 'LAV vaccine') Filters: published in the last 10 years

((recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti*) AND ('Pneumococcal' OR 'Influenza' OR 'Vaccination*' OR 'vaccin*' OR 'Immunisation' OR 'immunization' OR 'Pneumovax' OR 'Pnu-immune' OR 'Prevenar' OR 'PCV7' OR '7-valent' OR 'seven valent' OR 'PHiD-CV10' OR 'PhiD-CV' OR 'PCV-13' OR '13-valent' OR 'thirteen valent' OR 'flu' OR 'LAV vaccine') Filters: published in the last 10 years; Child: birth-18 years

((('Respiratory Tract Infections'[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR frequent[TIAB]))) AND ('Pneumococcal' OR 'Influenza' OR 'Vaccination*' OR 'vaccin*' OR 'Immunisation' OR 'immunization' OR 'Pneumovax' OR 'Pnu-immune' OR 'Prevenar' OR 'PCV7' OR '7-valent' OR 'seven valent' OR 'PHiD-CV10' OR 'PhiD-CV' OR 'PCV-13' OR '13-valent' OR 'thirteen valent' OR 'flu' OR 'LAV vaccine') Filters: published in the last 10 years; Child: birth-18 years

Terapie Nasali con acido ialuronico, acque termali e resveratrolo nella prevenzione delle IRR

EMBASE

'respiratory tract infection'/exp AND (recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND ([english]/lim OR [italian]/lim) AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND [2009-2019]/py AND ('saline irrigation' OR 'saline washing' OR 'hypertonic

irrigation' OR 'hypertonic washing' OR resveratrol OR glucan OR hyaluronic OR hyaluronate OR cucurbitacin)

(recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND respiratory:ti,ab AND infecti*:ti,ab AND ([english]/lim OR [italian]/lim) AND [2009-2019]/py AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND ('saline irrigation' OR 'saline washing' OR 'hypertonic irrigation' OR 'hypertonic washing' OR resveratrol OR glucan OR hyaluronic OR hyaluronate OR cucurbitacin)

(recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND respiratory:ti,ab AND infecti*:ti,ab AND (child*:ti,ab OR pedia*:ti,ab OR paedia*:ti,ab) AND ([english]/lim OR [italian]/lim) AND [2009-2019]/py AND ('saline irrigation' OR 'saline washing' OR 'hypertonic irrigation' OR 'hypertonic washing' OR resveratrol OR glucan OR hyaluronic OR hyaluronate OR cucurbitacin)

PUBMED

((recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti* AND (child* OR pedia* OR paedia*)) OR ("Respiratory Tract Infections"[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR frequent[TIAB])) AND ("last 10 years"[PDat] AND (infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH])) AND ("saline irrigation" OR "saline washing" OR "hypertonic irrigation" OR "hypertonic washing" OR resveratrol OR glucan OR hyaluronic OR hyaluronate OR cucurbitacin)

Antibiotico profilassi

EMBASE:

'respiratory tract infection'/exp AND (recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND ([english]/lim OR [italian]/lim) AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND [2009-2019]/py AND ((antibiotic*:ti,ab OR bactericid*:ti,ab OR antibact*:ti,ab OR 'anti-bacterial':ti,ab) AND (prophyla*:ti,ab OR prevent*:ti,ab OR premedicat*:ti,ab) OR 'antibiotic prophylaxis'/exp OR ('antibiotic agent'/exp AND 'primary prevention'/exp))

(recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND respiratory:ti,ab AND infecti*:ti,ab AND ([english]/lim OR [italian]/lim) AND [2009-2019]/py AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND ((antibiotic*:ti,ab OR bactericid*:ti,ab OR antibact*:ti,ab OR 'anti-bacterial':ti,ab) AND (prophyla*:ti,ab OR prevent*:ti,ab OR premedicat*:ti,ab) OR 'antibiotic prophylaxis'/exp OR ('antibiotic agent'/exp AND 'primary prevention'/exp))

(recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND respiratory:ti,ab AND infecti*:ti,ab AND (child*:ti,ab OR pedia*:ti,ab OR paedia*:ti,ab) AND ([english]/lim OR [italian]/lim) AND [2009-2019]/py AND ((antibiotic*:ti,ab OR bactericid*:ti,ab OR antibact*:ti,ab OR 'anti-bacterial':ti,ab) AND (prophyla*:ti,ab OR prevent*:ti,ab OR premedicat*:ti,ab) OR

'antibiotic prophylaxis'/exp OR ('antibiotic agent'/exp AND 'primary prevention'/exp))

PUBMED:

(recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti* AND (child* OR pedia* OR paedia*) AND (((antibiotic* OR bactericid* OR antibact* OR "anti-bacterial") AND (prophyla* OR prevent* OR premedicat*)) OR "Antibiotic Prophylaxis"[Mesh]) Filters: published in the last 10 years, Field: Title/Abstract

(recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti* AND (((antibiotic* OR bactericid* OR antibact* OR "anti-bacterial") AND (prophyla* OR prevent* OR premedicat*)) OR "Antibiotic Prophylaxis"[Mesh]) Filters: published in the last 10 years; Child: birth-18 years; Field: Title/Abstract

"Respiratory Tract Infections"[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR frequent[TIAB]) AND (((antibiotic* OR bactericid* OR antibact* OR "anti-bacterial") AND (prophyla* OR prevent* OR premedicat*)) OR "Antibiotic Prophylaxis"[Mesh]) Filters: published in the last 10 years; Child: birth-18 years

Modificazione dei fattori di rischio nella prevenzione delle IRR

EMBASE

'respiratory tract infection'/exp AND (recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND ([english]/lim OR [italian]/lim) AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND ('virus infection'/exp OR 'virus infection' OR 'sibling'/exp OR sibling OR 'rural population'/exp OR 'rural population' OR 'air pollution'/exp OR 'air pollution' OR 'indoor air pollution'/exp OR 'indoor air pollution' OR 'passive smoking'/exp OR 'passive smoking' OR 'nursery school'/exp OR 'nursery school') AND [2009-2019]/py

(recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND respiratory:ti,ab AND infecti*:ti,ab AND ([english]/lim OR [italian]/lim) AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND ('virus infection'/exp OR 'virus infection' OR 'sibling'/exp OR sibling OR 'rural population'/exp OR 'rural population' OR 'air pollution'/exp OR 'air pollution' OR 'indoor air pollution'/exp OR 'indoor air pollution' OR 'passive smoking'/exp OR 'passive smoking' OR 'nursery school'/exp OR 'nursery school') AND [2009-2019]/py

(recurrent:ti,ab OR frequent:ti,ab) AND respiratory:ti,ab AND infecti*:ti,ab AND (child*:ti,ab OR pedia*:ti,ab OR paedia*:ti,ab) AND ([english]/lim OR [italian]/lim) AND ('virus infection'/exp OR 'virus infection' OR 'sibling'/exp OR sibling OR 'rural population'/exp OR 'rural population' OR 'air pollution'/exp OR 'air pollution' OR 'indoor air pollution'/exp OR 'indoor air pollution' OR 'passive smoking'/exp OR 'passive smoking' OR 'nursery school'/exp OR 'nursery school') AND [2009-2019]/py

PUBMED

((((recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti* AND (child* OR pedia* OR paedia*))) AND (((((((("Virus Diseases"[Mesh]) OR "Siblings"[Mesh]) OR "Rural Population"[Mesh]) OR "Air Pollution, Indoor"[Mesh]) OR "Air Pollution"[Mesh]) OR "Tobacco Smoke Pollution"[Mesh]) OR "Schools, Nursery"[Mesh]))

((((recurrent OR frequent) AND respiratory AND infecti*)) AND (((((((("Virus Diseases"[Mesh]) OR "Siblings"[Mesh]) OR "Rural Population"[Mesh]) OR "Air Pollution, Indoor"[Mesh]) OR "Air Pollution"[Mesh]) OR "Tobacco Smoke Pollution"[Mesh]) OR "Schools, Nursery"[Mesh]))

((("Respiratory Tract Infections"[Mesh] AND (recurrent[TIAB] OR frequent[TIAB]))) AND (((((((("Virus Diseases"[Mesh]) OR "Siblings"[Mesh]) OR "Rural Population"[Mesh]) OR "Air Pollution, Indoor"[Mesh]) OR "Air Pollution"[Mesh]) OR "Tobacco Smoke Pollution"[Mesh]) OR "Schools, Nursery"[Mesh]))