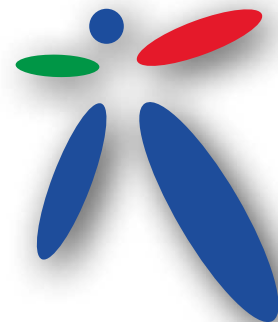


Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

**R I A P**



Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

*Direttore Editoriale e Scientifico*

Giampaolo Ricci

*Co-Direttore Editoriale e Scientifico*

Salvatore Barberi

*Comitato di Redazione*

Raffaele Badolato, Ahmad Kantar,  
Massimo Landi, Alberto Martelli,  
Diego Peroni, Caterina Rizzo

*Direttore Responsabile*

Patrizia Alma Pacini

*Editore*

Pacini Editore S.p.A.  
Via Gherardesca - 56121 Pisa

*Copyright by*

Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica



**Consiglio Direttivo SIAIP**

*Presidente*

Roberto Bernardini

*Vice Presidente*

Michele Miraglia del Giudice

*Tesoriere*

Giovanni Battista Pajno

*Consiglieri*

Giuseppe Baviera, Mauro Calvani,  
Gian Luigi Marseglia, Annarosa Soresina

*Segretario*

Salvatore Barberi

*Revisori dei conti*

Luigi Calzone, Nunzia Maiello

Supplemento 1

uno 2015 ■ anno XXIX

**PACINI  
EDITORE  
MEDICINA**



# Gli immunomodulanti nella prevenzione delle infezioni respiratorie del bambino: un approccio EBM

A cura del Gruppo di Studio sugli Immunomodulanti della SIAIP

F. Cardinale<sup>1</sup> (coordinatore), M. Bergamini<sup>2</sup> (coordinatore), R. Bernardini<sup>3</sup>, C. Capristo<sup>4</sup>, M. Fiore<sup>5</sup>, S. Martino<sup>6</sup>, B. Martire<sup>7</sup>, V. Moschese<sup>8</sup>, G. Simeone<sup>9</sup>, A.R. Soresina<sup>10</sup>

Con il contributo di:

A.R. Cappiello<sup>1</sup>, A. Dimauro<sup>7</sup>, F. Licciardi<sup>6</sup>, M. Maffei<sup>10</sup>, V. Mastrorilli<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UOC di Pediatria Generale, Immunologia e Allergo-Pneumologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Consortiale-Policlinico", Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari; <sup>2</sup> Pediatra di Libera Scelta, AUSL Ferrara; <sup>3</sup> UOC di Pediatria, Nuovo Ospedale "San Giuseppe", Empoli; <sup>4</sup> Il Clinica Pediatrica, Dipartimento della Donna, del Bambino di Chirurgia Generale e Specialistica, Seconda Università degli Studi di Napoli; <sup>5</sup> Pediatra di Famiglia - ASL3 "Genovese"; <sup>6</sup> Pediatria II, Malattie Infettive, Immunologia, Reumatologia, Università di Torino; <sup>7</sup> Dipartimento di Scienze e Chirurgie Pediatriche, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Consortiale - Policlinico", Bari; <sup>8</sup> Allergologia e Immunologia Pediatrica, Policlinico Tor Vergata, Università di Roma Tor Vergata; <sup>9</sup> Pediatra di Famiglia, ASL Brindisi; <sup>10</sup> Unità di Immunologia Pediatrica, Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Brescia, Azienda Spedali Civili di Brescia

## Indice

1. INTRODUZIONE .....	pag.	3
2. METODOLOGIA DELLA REVISIONE .....	»	5
3. MOLECOLE DI SINTESI .....	»	8
4. PROBIOTICI – PREBIOTICI – SIMBIOTICI .....	»	13
5. LISATI ED ESTRATTI BATTERICI .....	»	25
6. OLIGOELEMENTI E VITAMINE .....	»	35
7. MISCELLANEA .....	»	49
8. CONSIDERAZIONI FINALI E CONCLUSIONI .....	»	58

## Abbreviazioni usate nel testo

**IM:** immunomodulanti  
**IR:** infezioni respiratorie  
**IRR:** infezioni respiratorie ricorrenti  
**RCT:** trial randomizzati e controllati  
**RCSS:** revisione critica semisistematica  
**IE:** indicatori di esito  
**IAVR:** infezioni delle alte vie respiratorie  
**IBVR:** infezioni delle basse vie respiratorie  
**OMA:** otite media acuta

## Conflitto di interesse

Il presente documento è stato redatto dagli autori in modo indipendente e nessuno degli autori del presente lavoro dichiara di possedere conflitti di interesse nel settore dei farmaci e prodotti commerciali di cui alla presente Revisione. Chiunque fosse interessato a estrarne in toto o in parte in contenuti a scopo di pubblicità o altri fini commerciali dovrà richiederne autorizzazione scritta agli autori e all'Editore.



## 1. Introduzione

Le infezioni respiratorie (**IR**) rappresentano una causa importante di morbilità e mortalità in età pediatrica, gravata per questo da un elevato impatto economico e medico-sociale. Negli USA è stato calcolato ad esempio che il 10% dei bambini assume ogni settimana uno o più farmaci da banco per IR<sup>1</sup>. Uno studio osservazionale europeo su una popolazione di circa 900 bambini di età 6 mesi-4 anni ha anche dimostrato che i costi diretti delle IR nell'arco di un trimestre di osservazione ammontano a circa 150 euro<sup>2</sup>. È del tutto verosimile quindi che i costi economici di tipo sia diretto che indiretto delle IR, in bambini con elevata morbilità, comunemente definiti come affetti da "infezioni respiratorie ricorrenti" (**IRR**), sia particolarmente elevato. Ancora oggi, peraltro, come sottolineato da alcuni autori, non esiste in letteratura una definizione operativa condivisa di quello che si intende per IRR<sup>3</sup>. Infatti, manca a tutt'oggi un accordo internazionale volto a definire non soltanto il numero di infezioni respiratorie ritenute patologiche per un dato bambino (cioè che ricade oltre le 2 DS di una curva gaussiana di distribuzione dei valori di normalità delle infezioni) ma anche il tipo di patologia respiratoria (es. delle alte/basse vie, con/senza febbre, con/senza wheezing, inclusa/esclusa la semplice rinite, ecc.) da annoverare in tale definizione. In conseguenza di ciò ancora oggi non esiste in letteratura una stima esatta di prevalenza per le IRR, almeno ove ci si riferisca alle comuni IR indifferenziate del bambino della prima e seconda infanzia. Per quanto riguarda quadri di infezioni respiratorie meglio caratterizzate sotto il profilo nosografico, come l'otite e la tonsillofaringite ricorrente, in casistiche nord-europee è stata riportata una prevalenza rispettivamente dell'8,9% e dell'11,7%, rilevando anche un'elevata concordanza tra gemelli monozigoti, a dimostrazione del ruolo svolto probabilmente da fattori di ordine genetico, oltre che ambientale<sup>4,5</sup>.

Gli immuno-modulanti (**IM**) rappresentano una vasta categoria di prodotti farmacologici da banco, di origine estrattiva o di sintesi, commercializzati con l'indicazione di una azione "stimolante" sul sistema immunitario e per questo comunemente impiegati per la prevenzione delle IRR del bambino e dell'adulto. Non esistendo una definizione accreditata nella letteratura internazionale di quello che si intende per IRR, ancora oggi non esiste a maggior ragione neppure una definizione di IM. In astratto, qualsiasi composto dotato della capacità di up-regolare o down-regolare

una qualunque funzione o attività del sistema immunitario, anche solo *in vitro*, potrebbe essere considerato un IM. D'altro canto, una attività biologica dimostrata con esperimenti *in vitro* comprensibilmente non sempre si traduce in un effetto *in vivo* e, anche ove questo sia rilevabile, non necessariamente essa comporta conseguenze tali da tradursi in un effetto biologico clinicamente misurabile nell'uomo. A tal proposito, merita menzione il dato che anche le più note metanalisi sugli IM non riportano una definizione strutturata di quello che si intende per IM<sup>6-8</sup>.

Una recente indagine compiuta tra i pediatri di libera scelta italiani ha comunque riportato che il 54% di essi, pur in assenza di veri e propri gold standard, sia diagnostici che di intervento, per questa patologia, prescrive o ha prescritto almeno una volta in passato un IM per la prevenzione delle IRR del bambino<sup>9</sup>. Negli ultimi anni si è assistito alla pubblicazione di alcune sintesi di evidenza di elevata qualità su singole categorie di prodotti<sup>6-8 10-12</sup> ma a tutt'oggi non si dispone di un lavoro di revisione organica delle prove di efficacia esistenti che prenda in considerazione tutte (ad es. anche vitamine, oligoelementi, probiotici) le sostanze che abbiano come indicazione, accertata o meramente presunta, la prevenzione delle IRR o, più semplicemente, delle IR, a prescindere dal loro recidivare, nel bambino.

Con queste premesse, scopo del presente lavoro è stato quello di produrre una **revisione critica semi-sistematica (RCSS)** in chiave **EBM** delle migliori evidenze esistenti riguardo alla **efficacia clinica** degli **IM** nella **prevenzione e/o nella terapia delle IR nel bambino**.

In considerazione comunque della estrema eterogeneità di questa famiglia di prodotti e delle assai diverse prove di efficacia esistenti in letteratura per ciascuna categoria di molecole, abbiamo deciso di strutturare la nostra RCSS in capitoli, ognuno riguardante una delle seguenti categorie di IM:

1. Molecole di sintesi;
2. Probiotici – prebiotici – simbiotici;
3. Lisati ed estratti batterici;
4. Oligoelementi e vitamine;
5. Miscellanea.

Per ogni categoria di IM, abbiamo fatto precedere l'esito della ricerca della letteratura riguardante le RS già pubblicate e gli studi primari di intervento su ciascun prodotto da una sintetica descrizione delle azioni biologiche *in vivo* o *in vitro*, nell'animale e, quando esistenti, anche nell'uomo. La descrizione dell'esito della ricerca in ogni capitolo è stata quindi fatta se-

guire da un paragrafo conclusivo in cui si descrivono le prove di efficacia clinica desumibili dalla letteratura e relative al prodotto o alla categoria di prodotti esaminata.

Per ragioni di trasparenza, ove possibile, in particolare in tutti i casi in cui il prodotto IM era identificabile dal principio attivo, si è evitato di fornirne la denominazione commerciale. Questa è stata inevitabilmente mantenuta invece nei casi (in particolare alcuni estratti batterici) in cui la composizione del prodotto non consentiva di far comprendere il prodotto IM oggetto di trattazione.

---

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Vernacchio L, Kelly JP, Kaufman DW, et al. *Cough and cold medication use by US children, 1999-2006: Results from the Slone Survey*. Pediatrics 2009;124:446-54.
- <sup>2</sup> Van Cauwenberge P, Berdeaux G, Morineau A, et al. *Use of diagnostic clusters to assess the economic consequences of rhinopharyngitis in children in Italy and France during the winter. Rhinitis Survey Group*. Clin Ther 1999;21:404-21.
- <sup>3</sup> Fiocchi A, Terracciano L, Martelli M, et al. *Ribosomal-component immune modulation of respiratory tract infections*. Allergy Asthma Proc 2009;30:S21-31.
- <sup>4</sup> Kvaerner KJ, Tambs K, Harris JR, et al. *Distribution and heritability of recurrent ear infections*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1997;106:624-32.
- <sup>5</sup> Kvestad E, Kvaerner KJ, Røysamb E, et al. *Recurrent otitis media and tonsillitis: common disease predisposition*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2006;70:1561-8.
- <sup>6</sup> Berber A, Del-Rio-Navarro B. *Compilation and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials on the prevention of respiratory tract infections in children using immunostimulants*. J Investig Allergol Clin Immunol 2001;11:235-46.
- <sup>7</sup> Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, et al. *Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children*. Cochrane Database Syst Rev 2006;(4):CD004974.
- <sup>8</sup> Miceli Sopo S, Onesimo R, Giorgio V, et al. *Efficacy of over-the-counter immunostimulants in the prevention of paediatric recurrent acute respiratory tract infections. Criticisms and pitfalls of available metanalyses*. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2011;43:157-61.
- <sup>9</sup> Fiore M, Napoleone E, Careddu D, et al. *Le infezioni respiratorie ricorrenti (la parte)*. Il Medico Pediatra 2010;3:9-19.
- <sup>10</sup> Cazzola M, Anapurapu S, Page CP. *Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis*. Pulm Pharmacol Ther 2012;25:62-8.
- <sup>11</sup> Steurer-Stey C, Lagler L, Straub DA, et al. *Oral purified bacterial extracts in acute respiratory tract infections in childhood: a systematic quantitative review*. Eur J Pediatr 2007;166:365-76.
- <sup>12</sup> Hao Q, Lu Z, Dong BR, et al. *Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections*. Cochrane Database Syst Rev 2011;(7):CD006895.

## 2. Metodologia della Revisione

Al fine di ottenere per le varie sostanze inserite in questa revisione critica le migliori prove di efficacia esistenti in letteratura, abbiamo deciso di adottare una strategia di *selezione gerarchica*, dando priorità alle sintesi di evidenza, in particolare alle RS di **Trial Randomizzati Controllati (RCT)** pubblicate negli **ultimi 10 anni**. Per le sostanze per le quali era possibile fare affidamento su di una RS di buona qualità abbiamo deciso di proseguire la ricerca a partire dagli studi primari pubblicati dopo la data di chiusura della ricerca bibliografica di quella RS. In assenza di RS valide, o in presenza di RS non valide o non strettamente pertinenti, abbiamo scelto arbitrariamente di far partire la ricerca degli RCT dall'anno **1980**. La scelta di tale anno è stata dettata dalla difficoltà di reperire la letteratura primaria antecedente al 1980 e dalla scarsa qualità metodologica in genere degli studi clinici precedenti tale epoca in accordo con i moderni strumenti di valutazione.

Ogni componente del Gruppo di Studio, per la categoria di cui si è occupato, ha operato una selezione ragionata delle sostanze dotate di una azione sul sistema immune. Condizione necessaria e sufficiente all'inclusione era comunque rappresentata dall'esistenza, per quella sostanza, di **almeno uno studio di efficacia clinica pubblicato nella letteratura internazionale**.

Avendo ritenuto di possibile interesse per il Pediatra il conoscere la reale efficacia clinica degli IM nel prevenire l'insorgenza (ovvero nell'influenzare il decorso) anche di comuni malattie infettive respiratorie a prescindere dalla loro ricorrenza, abbiamo deciso di includere nella revisione anche gli **studi di prevenzione primaria** e non soltanto quelli svolti su pazienti già affetti da **IRR**. La ricerca delle fonti ha quindi per oggetto anche gli studi sull'impiego degli IM nella prevenzione e nella terapia di singole infezioni (ad es. la polmonite), con l'obiettivo di conoscere se queste molecole siano in grado di incidere sul decorso delle infezioni stesse. Abbiamo incluso gli studi di prevenzione e cura delle malattie delle alte e delle basse vie respiratorie (elenco reperibile alla pagina web <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=respiratory+tract+infections>) e delle **Otiti Medie Acute**.

Come **Indicatori d'Esito (IE)** abbiamo individuato i seguenti:

### Primari:

- numero di IR (studi di prevenzione);
- durata dei giorni di malattia (studi di terapia).

### Secondari:

- insorgenza di complicanze;

- frequenza/numero di ricoveri;
- cicli o durata della terapia antibiotica;
- giorni di assenza da scuola/asilo;
- eventi avversi.

Poiché nel bambino della prima infanzia molte infezioni virali delle vie respiratorie sono associate a *wheezing*, abbiamo deciso di includere eventuali studi sulla prevenzione di questa comorbidità infettiva.

### 2.1. Criteri di esclusione

Allo scopo di garantire omogeneità fra le popolazioni oggetto di studio, sono stati esclusi dalla revisione i lavori svolti nella prevenzione/terapia delle IR in pazienti affetti da **malattie di base** (quali ad esempio fibrosi cistica, diabete, infezione da HIV o altre) o in pazienti con situazioni cliniche del tutto particolari come i grandi prematuri (< 28 settimane), i bambini con stato nutrizionale gravemente compromesso o ricoverati in unità di terapia intensiva.

Sono stati altresì esclusi gli studi sulla prevenzione/terapia di malattie respiratorie dovute a **patogeni non comuni**, come la Tbc, ovvero da **patogeni opportunisti**. Sono anche stati esclusi gli **studi di comparazione** fra tipi diversi di una stessa sostanza e gli studi nei quali compaiono soltanto **IE surrogati**, come la semplice rilevazione dei sintomi di una malattia.

I lavori svolti con associazioni di più sostanze ad azione immunomodulante non sono stati esclusi a priori, anche se l'esposizione dei risultati non permette di estrapolare l'efficacia dovuta alle singole sostanze.

Ricerca delle **RS**: Cochrane Library; Database of Systematic Reviews (DARE); Health Technology Assessment (HTA); PubMed Clinical Queries.

*Stringa*: "Respiratory Infections; nome della sostanza". Filtro: Ultimi 10 anni.

Ricerca degli **Studi primari**: MEDLINE attraverso il motore di ricerca PubMed.

*Stringa*: "(respiratory tract infections [MeSH]) OR otitis media [MeSH]) AND (termine MeSH e/o Text Word della sostanza)".

*Limiti*: Humans; 1980 (o data dell'ultima RS selezionata) - agosto 2014; 0-18 anni; RCT; Clinical Trials; English/Italian.

Per gli oligoelementi (zinco e ferro) e per le vitamine abbiamo ritenuto opportuno abbinare ai termini *Respiratory Tract Infections* e *Otitis Media* anche il termine MeSH *morbidity*, in considerazione del fatto che negli studi su tali sostanze, svolti spesso su popolazioni del

Terzo Mondo, l'interesse viene quasi sempre rivolto alle patologie più varie e non soltanto alle IR.

Per questa categoria di IM, allo scopo di rendere maggiormente estensibili i risultati di trial condotti in Paesi con alta probabilità di malnutrizione, è stato deciso di escludere quei lavori in cui fossero stati arruolati bambini con parametri di crescita deficitari (es. < -2 dello Z-score del peso rapportato all'altezza o del peso per l'età o dell'altezza per l'età) ovvero livelli ematici francamente patologici del nutriente considerato in una percentuale elevata (> 30%) della popolazione oggetto di studio. Una eccezione è stata fatta per quei micronutrienti (ferro, zinco, vitamina D), per i quali evidenze della letteratura indicavano che livelli ematici deficitari sono di frequente riscontro anche in presenza di uno status nutrizionale apparentemente conservato, ovvero livelli subottimali possano avere relazione con un'aumentata morbilità per patologie respiratorie anche nei paesi occidentali<sup>1-3</sup>.

Per ragioni di opportunità abbiamo deciso di non effettuare ricerche nell'ambito della cosiddetta "letteratura grigia" (lavori pubblicati su riviste in lingua originale con solo abstract in inglese, dati non pubblicati, congressi, simposi, workshop, ecc.)

A partire dagli studi eleggibili ottenuti con le suddette strategie, sono stati poi inclusi solo i trial RCT o i trial quasi-randomizzati in cui fosse presente il confronto con un placebo o con nessun intervento, i trial con cecità singola, doppia o tripla, i trial che avessero studiato uno o più fra gli IE più sopra elencati.

Ove presenti e ritenuti di particolare rilevanza, alcuni studi di letteratura primaria sull'adulto sono stati considerati e citati separatamente nei rispettivi paragrafi concernenti le prove di efficacia e relative considerazioni conclusive.

Due autori (MB, GS), in modo indipendente, hanno selezionato i lavori, ne hanno estratto i dati e ne hanno fatto una analisi qualitativa, discutendo successivamente le eventuali discordanze.

Nel caso delle RS abbiamo utilizzato uno strumento di valutazione validato, denominato **AMSTAR (Assessment of Multiple Systematic Reviews)**<sup>4,5</sup>, riportato in Tabella I. Per ogni criterio sono previste 4 risposte: *Si*, *No*, *Impossibile rispondere* o *Non applicabile*. Convenzionalmente si considerano di bassa qualità metodologica le RS con punteggi da 0 a 4 (non accettate), di qualità moderata quelle con punteggi da 5 a 9, e di qualità elevata quelle con punteggi da 9 a 11.

Per gli studi randomizzati abbiamo invece utilizzato lo

**Tab. I. AMSTAR (Assessment of Multiple Systematic Reviews).**

**CRITERI (tradotti e parzialmente modificati)**

**1. È stato descritto un disegno di studio "a priori"?**

Il quesito della ricerca e i criteri di inclusione dovrebbero essere stabiliti prima del lavoro di revisione

**2. La selezione degli studi e l'estrazione dei dati sono state eseguite "in doppio"?**

Ci dovrebbero essere almeno due revisori indipendenti e una procedura condivisa per dirimere i disaccordi

**3. È stata sviluppata una ricerca esaustiva della letteratura?**

Dovrebbero essere interrogati almeno 2 database elettronici, che devono essere esplicitati insieme alle date della ricerca, alle parole chiave o i MeSH terms nonché, dove possibile, alla strategia di ricerca adottata. Ogni ricerca dovrebbe essere supportata dalla consultazione di libri di testo, riviste, registri specializzati ed esperti in materia, e dalla revisione della bibliografia degli studi reperiti

**4. Lo stato della pubblicazione (ad es. letteratura grigia) costituiva un criterio di inclusione?**

Gli autori dovrebbero dichiarare di aver/non aver effettuato la ricerca dei report indipendentemente dal tipo di pubblicazione, e se hanno/non hanno escluso dalla RS qualche report in base a stato di pubblicazione, linguaggio, o altro

**5. È stato fornito un elenco degli studi inclusi ed esclusi?**

Dovrebbe essere resa disponibile una lista dei lavori inclusi ed esclusi

**6. Sono state descritte le caratteristiche degli studi inclusi?**

I dati relativi a partecipanti, interventi e outcome dovrebbero essere riportati per mezzo di una forma di aggregazione come una tabella. Per ogni studio dovrebbe comparire l'insieme delle caratteristiche quali età, razza, sesso, dati socioeconomici rilevanti, durata e stato attuale della malattia, la sua gravità, e le altre malattie eventualmente presenti

**7. È stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi?**

Dovrebbe essere stato previsto un metodo "a priori" di valutazione (ad esempio, per gli studi di intervento, la scelta di includere solo studi randomizzati, in doppio cieco e con randomizzazione mascherata; oppure, per altri disegni di studio, parametri alternativi di qualità)

**8. La determinazione della qualità degli studi inclusi è stata usata in modo appropriato al fine di formulare le conclusioni della RS?**

I risultati relativi al rigore metodologico e alla qualità scientifica dovrebbero essere presi in considerazione nelle analisi e nelle conclusioni della revisione (ed esplicitate nel formulare eventuali raccomandazioni)

**9. Sono stati utilizzati metodi appropriati per l'accorpamento dei risultati dei vari studi?**

Per i risultati cumulativi dovrebbe essere stato utilizzato un test per determinare la possibilità di accorpamento degli studi, nel senso di accertare l'omogeneità fra di loro (ad es. metodo del Chi quadrato, I<sup>2</sup>)

**10. È stata verificata la probabilità di bias di pubblicazione?**

Una valutazione della probabilità di bias di pubblicazione dovrebbe comprendere un insieme di strumenti grafici (ad es. un *funnel plot* o altri test disponibili) e/o test statistici

**11. È stato dichiarato il conflitto di interessi?**

Le potenziali sorgenti di finanziamento dovrebbero essere chiaramente descritte nella RS e negli studi inclusi



strumento validato della Cochrane Collaboration denominato **“Assessment of Risk of Bias”**<sup>6</sup>, composto da 6 parametri fondamentali che connotano la Validità Interna di un RCT:

- dichiarazione e qualità della randomizzazione;
- dichiarazione e qualità del mascheramento delle liste;
- dichiarazione e qualità della cecità;
- completezza del follow-up;
- coerenza fra outcome dichiarati e outcome esposti;
- altri tipi di rischio.

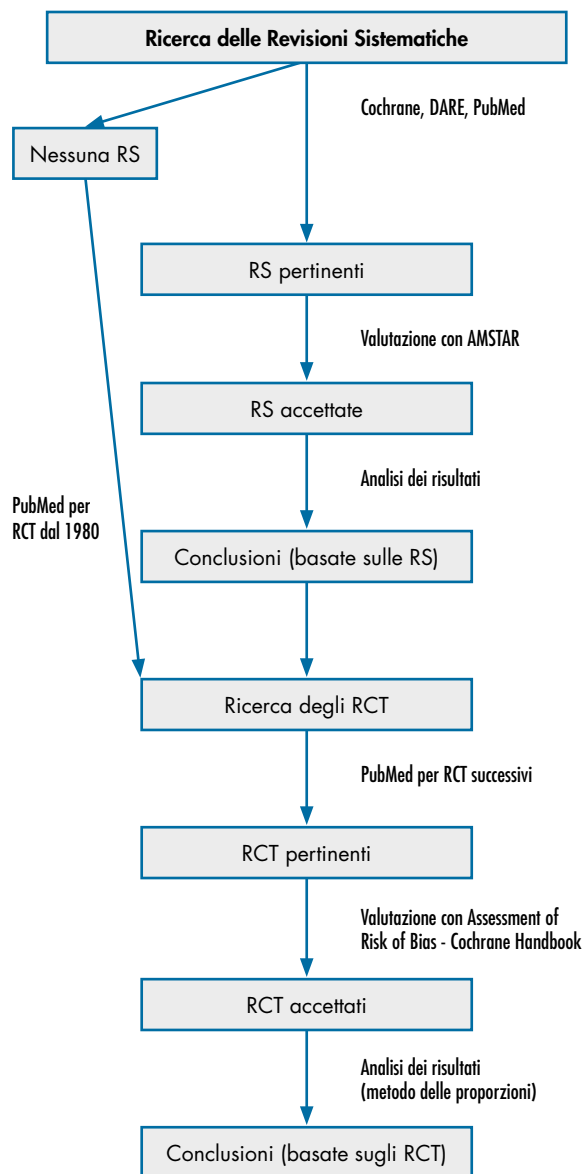
In molti capitoli sono presenti tabelle che contengono i punteggi AMSTAR delle singole RS e tabelle che contengono le caratteristiche principali e i Rischi di Bias degli RCT inclusi nell’analisi finale.

Le considerazioni derivanti dalla maggiore o minore qualità metodologica degli studi sono state tenute in debito conto nel formulare le conclusioni delle analisi di efficacia di ogni singola sostanza.

Nell’esposizione e nella valutazione dei risultati dei singoli studi abbiamo cercato di valorizzare quelli espressi dagli autori con il metodo delle proporzioni (Rischi Assoluti, Numero di pazienti che è Necessario Trattare, Rischi Relativi), oppure di estrarli autonomamente quando possibile.

L’intero processo di selezione, inclusione e valutazione delle fonti è illustrato nella Flow Chart della Figura 1.

Per ragioni di spazio alcuni dettagli delle ricerche bibliografiche, l’elenco dei lavori esclusi e le relative motivazioni non sono stati interamente riportati nel testo di questa RS e potranno essere richiesti all’indirizzo mail: marcello.bergamini@libero.it



**Fig. 1.** Selezione gerarchica degli studi.

## Bibliografia

- 1 Ortega RM, Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, et al. *Poor zinc status is associated with increased risk of insulin resistance in Spanish children.* Br J Nutr 2012;107:398-404.
- 2 Razi CH, Akelma AZ, Akin O, et al. *Hair zinc and selenium levels in children with recurrent wheezing.* Pediatr Pulmonol 2012;47:1185-91.
- 3 Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, et al. *Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004.* Pediatrics 2009;124:e362-70.
- 4 Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. *Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the*

*methodological quality of systematic reviews.* BMC Med Res Methodol 2007;7:10.

- 5 Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. *AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews.* J Clin Epidemiol 2009;62:1013-20.

- 6 Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [updated March 2011]. Chichester: Wiley-Blackwell, 2011.

### 3. Molecole di sintesi

#### 3.1. Introduzione

Questa categoria di prodotti comprende essenzialmente il *levamisolo*, l'*isoprenosina* e il *pidotimod*.

Il **levamisolo** (s-2,3,5,6-tetraidro-6fenilimidazolo (2,1-b)thiazolo) è stata la prima molecola di sintesi utilizzata come IM. È un derivato dell'imidazolo, impiegato inizialmente in veterinaria come antielmintico, poi successivamente in medicina umana nell'artrite reumatoide. *In vitro* e *in vivo* potenzia l'attività fagocitaria e chemiotattica dei macrofagi e dei polimorfonucleati e l'immunità T-dipendente inducendo la sintesi di interferon<sup>1</sup>. La parte della molecola che contiene gli atomi di zolfo è quella che conferisce l'attività immunopotenziante.

L'**isoprenosina** (inosine pranobex), un nucleoside precursore dell'adenosina, è una sostanza dotata di attività antivirale mediata da un effetto potenziante l'attività dei linfociti T, dei macrofagi e delle cellule NK, sulle quali agirebbe in sinergia con gli interferoni. *In vitro* l'isoprenosina aumenta la produzione di IL-1, IL-2 e IFN- $\gamma$ , up-regola l'espressione del recettore per l'IL-2 e stimola la risposta proliferativa T linfocitaria indotta dai mitogeni<sup>2,4</sup>. Al levamisolo e all'isoprenosina sono seguiti altri prodotti di sintesi ad attività timo-mimetica. Tra questi il **pidotimod** (un dipeptide dell'acido tiazolidincarbossilico) ha dimostrato un'attività sia sull'immunità naturale che su quella adattativa. Dal punto di vista farmacocinetico, questo farmaco è rapidamente assorbito nel tratto gastroenterico, con una biodisponibilità del 45% e un'emivita di 4 ore, venendo poi eliminato immodificato per via renale. Numerose sono le attività biologiche di questo IM descritte nell'uomo, tra cui un aumento della produzione delle IgA secretorie<sup>5</sup>, il potenziamento della fagocitosi e del killing batterico da parte dei macrofagi alveolari e dei neutrofili<sup>6</sup>, l'attivazione delle APC e lo stimolo della secrezione del fattore chemiotattico dei macrofagi MCP-1 e del TNF- $\alpha$ <sup>7</sup>, nonché un'azione mitogena diretta sulle cellule T, in particolare sui linfociti CD4+ e uno stimolo sulla produzione di IFN- $\gamma$ <sup>8</sup>. Inoltre, recentemente è stata descritta un'attività di up-regolazione di numerosi geni dell'immunità innata e adattativa in bambini con sindrome di Down<sup>9</sup>. La sua efficacia sull'attività dei macrofagi e dei linfociti B nonché quella sulle cellule dendritiche si è dimostrata correlata alla concentrazione plasmatica del farmaco<sup>10</sup>.

#### Bibliografia

- 1 Hadden JW, *Immunostimulants*. Immunol Today 1993;14:275-80.
- 2 Hadden JW, Hadden EM, Coley RG. *Isoprinosine augmentation of phytohemagglutinin-induced lymphocyte proliferation*. Infect Immun 1976;13:382-7.
- 3 Hersey P, Bindon C, Bradley M, et al. *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.
- 4 Ohnishi H, Kosuzume H, Inaba H, et al. *The immunomodulatory action of inosiplex in relation to its effects in experimental viral infections*. Int J Immunopharmacol 1983;5:181-96.
- 5 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.
- 6 Oddera S, Silvestri M, Sacco O, et al. *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(Suppl):27-35.
- 7 Capsoni F, Minonzio F, Ongari AM, et al. *Evaluation of the kinetics of the immunomodulating activity of Pidotimod on human neutrophils*. Pharmacol Res 1992;26(Suppl 2):172-3.
- 8 Benetti GP, Fugazza L, Stramba Badiale M, et al. *Ex vivo evaluation of pidotimod activity on cell-mediated immunity*. Arzneimittelforschung 1994;44(12A):1476-9.
- 9 Zuccotti GV, Mameli C, Trabattoni D, et al. *Immunomodulating activity of Pidotimod in children with Down syndrome*. J Biol Regul Homeost Agents 2013;27:253-8.
- 10 Riboldi P, Gerosa M, Meroni PL. *Pidotimod: a reappraisal*. Int J Immunopathol Pharmacol 2009;22:255-62.

#### 3.2. Revisione della letteratura

Abbiamo iniziato con una ricerca delle RS effettuata utilizzando i termini MeSH di ogni sostanza su PubMed e sulle principali Banche Dati della letteratura secondaria. Tale ricerca ha dato come esito una RS del 2005<sup>1</sup> in lingua spagnola prodotta dallo stesso gruppo, quello di Blanca Del Rio Navarro, che aggiorna periodicamente le RS Cochrane sugli IM per le IR. Nell'ultima versione, risalente al marzo 2011<sup>2</sup>,

Del Rio Navarro et al. si occupano di una numerosa serie di prodotti commerciali con funzioni di immunomodulazione, accorpando in Metanalisi i risultati di due soli Indicatori d'Esito, le differenze nel numero di IR e le differenze di frequenza delle IR. Tali risultati provengono però da lavori eseguiti su sostanze estremamente diverse fra loro quali i Lisati Batterici, le frazioni ribosomiali, gli estratti di tessuto animale e vari prodotti di sintesi e solo per due prodotti di origine batterica (D53 e OM-85) Del Rio Navarro et al. hanno elaborato Metanalisi dedicate, cosa non fatta invece per altre molecole come ad esempio quelle del presente paragrafo. Per lo studio dell'efficacia delle Molecole di Sintesi abbiamo pertanto deciso di non prendere in considerazione i risultati di questa RS e abbiamo impostato la stringa di ricerca su PubMed per i trial randomizzati controllati:

[[respiratory tract infections) OR (otitis media)] AND (Inosine Pranobex OR Levamisole OR Pidotimod)

*Limiti:* Humans, RCT, English/Italian, 0-18 years, Publication Date from 1980/01/01 to 2014/8/31.

Abbiamo deciso poi di non occuparci degli **estratti purificati di timo bovino** e dei suoi derivati peptidici (*Timostimolina*, *Timomodulina*, *Timopentina*): tali sostanze sono state infatti ritirate dal commercio nella seconda metà degli anni '90 a causa del rischio di Encefalopa-

tia Spongiforme Bovina (BSE). Segnaliamo per completezza due lavori pertinenti, soggetti entrambi ad elevato rischio di errori sistematici e, quindi, di validità molto scarsa: uno con risultati sfavorevoli alla Timostimolina nella terapia delle bronchioliti (*Oggero et al., Pediatr Med Chir 1986 Mar-Apr;8:203-7*); l'altro (*Longo et al., Pediatr Med Chir 1988 Nov-Dec;10:603-7*) con risultati particolarmente favorevoli alla Timomodulina in bambini affetti da IRR, ridotte del 67% durante l'anno di follow-up nel gruppo trattato.

**Inosine Pranobex o Isoprinosina:** abbiamo selezionato un solo RCT pertinente agli scopi di questa revisione<sup>3</sup> (Tab. IIIa). In questo lavoro di qualità molto scarsa (Tab. IIIb), svolto nella Repubblica Ceca, bambini trattati per 12 settimane ebbero un numero totale di IR, valutate in 3 anni, non significativamente inferiore a quelle dei coetanei non trattati.

**Levamisole:** la stringa predefinita rintraccia sette lavori, nessuno dei quali pertinente rispetto all'oggetto della nostra ricerca. Su questo farmaco nella cura delle IR non sono più stati fatti studi dal 1979 in avanti. Per completezza segnaliamo che nella RS Cochrane di Del Rio Navarro<sup>3</sup> sono stati inclusi 3 RCT, di qualità peraltro molto scarsa a causa di non chiare procedure

**Tab. IIIa.** Caratteristiche dei lavori e risultati.

Lavoro	Disegno di studio	Popolazione	Intervento	Outcome principali	Follow-up	Risultati principali
Litzmann et al. 1999	RCT-DBPC in parallelo	103 bambini (età 4-8 anni)	Isoprinosina 50 mg/kg/die per 6 settimane, poi due volte/settimana per altre 6 settimane; oppure Placebo. Trattamento ripetuto per 3 anni (Ottobre- Marzo)	Numero totale IRR	3 anni	Differenze NS per n° e durata delle IR e per n° di terapie antibiotiche

**Tab. IIIb.** Rischi di Bias.

Lavoro	Randomizzazione	Mascheramento	Cecità	Drop-out e perdite al follow-up	Coerenza del reporting	Altri potenziali bias
Litzmann et al. 1999	Rischio elevato	Rischio elevato	Rischio intermedio	Drop-out 20%	Rischio elevato (manca la dichiarazione iniziale degli outcome)	Diari compilati dai genitori

di randomizzazione (De Loore, et al. Levamisole (R 12564) in the prevention of recurrent upper respiratory tract infections in children: a double-blind, placebo-controlled study. *Current Medical Research and Opinion* 1979;6:142-7; Van Eygen et al., Levamisole in prevention of recurrent upper respiratory tract infec-

tions in children. *Lancet* 1976;1(7956):382-5.; Van Eygen et al., A double-blind pediatric evaluation of levamisole in the prevention of recurrent upper respiratory tract infections. *Eur J Pediatr* 1979;131:147-53). Questi studi dimostravano un'efficacia apparentemente rilevante (circa il 58% di IR in meno durante

**Tab. IIIc.** Caratteristiche dei lavori e risultati.

Lavoro	Disegno di studio	Popolazione	Intervento	Outcome principali	Follow-up	Risultati principali
Careddu 1994a	RCT-DBPC in parallelo	50 pazienti (età media 4,7 anni) con storia di IRR nell'inverno precedente	Pidotimod 800 mg/die per 20 giorni, oppure placebo	n° di IR n° di IR trattate con ATB Giorni di assenza	60 giorni	Beneficio Relativo per non avere IR in 80 giorni = 24 (IC95% 3-191) NNT = 1
Careddu 1994b	RCT-DBPC in parallelo, multicentrico	671 pazienti (media 5,6 anni), con 6 IRR + 3 cicli di ATB in 6 mesi	Pidotimod 400 mg/die per 60 giorni, oppure placebo	n° e durata IR n° giorni di assenza n° ricoveri ospedalieri	90 giorni dopo la fine dell'intervento	Δ Tempo della la IR (p ≤ 0-01) Δ IR = -27,2% Beneficio Relativo per non avere IR primi 60 giorni = 1,66 (IC95% 1,25-2,2) NNT = 5 (IC95% 3,3-6,4)
Motta 1994	RCT-DBPC in parallelo	235 bambini (3-14 anni) con almeno 8 tonsilliti/2 anni	Pidotimod 800 mg/die per 15 gg, poi 400 mg/die per altri 2 mesi, oppure Placebo	n° tonsilliti nei 5,5 mesi di osservazione	90 giorni dopo dell'intervento	Δ IR = -37,2% Prima ricaduta: 41 vs. 24 giorni (p ≤ 0,01) RR per nessuna ricorrenza (follow-up) = NS
Passali 1994	RCT-DBPC in parallelo	429 pazienti di 3-14 anni con faringiti ricorrenti (?)		n° di IR in 5 mesi	90 giorni dopo dell'intervento	RR per nessuna ricorrenza = NS RR nel follow-up = 1,5 (IC95% 1,1-2,0)
Caramia 1994	RCT-DBPC in parallelo, multicentrico	120 bambini con 6 IR/6 mesi e 3 cicli di terapia antibiotica	Pidotimod 800 mg/die per 15 gg, poi 400 mg/die per altri 2 mesi, oppure Placebo	Parametri clinici, non il numero o la frequenza delle IR	90 giorni dopo dell'intervento	Iperpiressia: 4,4 g vs. 6,0 g (p < 0,01) Cicli di antibiotico: 7,6 vs. 10 (p < 0,01) Ricoveri: 6,4 vs. 8,5 (p < 0,01)
Burgio 1994	RCT-DBPC in parallelo, multicentrico	101 bambini di 2-13 anni	Pidotimod 400 mg/die per 60 giorni, oppure placebo	n° giorni con sintomi respiratori	60 giorni dopo la fine del trattamento	Δ giorni con sintomi durante il trattamento: p < 0,05 Δ giorni con sintomi durante il follow-up: p < 0,05
Careddu 1992	RCT-DBPC in parallelo	38 bambini di 2-14 anni con tonsilliti ricorrenti (1/mese) nell'anno precedente	Pidotimod 800 mg/die per Placebo per 20 giorni	Numero, durata e gravità degli episodi di tonsillite acuta	60 giorni dopo la fine del trattamento	Δ bambini senza infezioni: RR = 2 (IC95% 1,1-3,6) NNT = 3 (IC95% 1,5-15)

**Tab. III d.** Rischi di Bias.

Lavoro	Randomizzazione	Mascheramento	Cecità	Drop-out e perdite al follow-up	Coerenza del reporting	Altri potenziali bias
Careddu 1994a	Rischio elevato	Rischio elevato	Rischio elevato	Basso rischio	Rischio intermedio	Non nota la frequenza delle IR
Careddu 1994b	Rischio elevato	Rischio elevato	Rischio elevato	Rischio intermedio (analisi per protocollo)	Rischio intermedio (analisi non programmate)	Sintomi rilevati dai genitori
Motta 1994	Rischio elevato	Rischio elevato	Rischio elevato	Rischio elevato (Non riportati i dropout)	Rischio intermedio (analisi non programmate)	Distorta esposizione dei risultati
Passali 1994	Rischio elevato	Rischio elevato	Rischio elevato	Rischio intermedio (17% dropout; analisi per protocollo)	Rischio intermedio (analisi non programmate)	Sintomi rilevati dai genitori
Caramia 1994	Rischio elevato	Rischio elevato	Rischio elevato	Rischio elevato (Non riportati i dropout)	Rischio intermedio (analisi non programmate)	Nei primi 15 giorni co-trattamento con Amoxicillina/ Ac. Clavulanico. Non noti numero e frequenza delle IR
Burgio 1994	Rischio intermedio	Rischio elevato	Rischio intermedio	Rischio intermedio (Dropout del 10%. Analisi Per Protocollo)	Basso rischio	Sintomi rilevati dai genitori
Careddu 1992	Rischio elevato	Rischio elevato	Rischio elevato	Rischio intermedio (Non descritto il flusso dei pazienti)	Basso rischio	Autori dipendenti della Ditta produttrice

il follow-up) ma di tali risultati non è opportuno tenere conto in relazione alla scadente validità interna dei lavori.

**Pidotimod:** nel novero dei prodotti IM di sintesi è la letteratura sul Pidotimod quella che merita maggiore attenzione. Dei 10 lavori ottenuti con la stringa sopra riportata, 7 sono risultati pertinenti<sup>4-10</sup>. Di questi, tre erano dedicati alla prevenzione delle tonsilliti (Motta 1994, Passali 1994, Careddu 1992) e 4 alla prevenzione delle comuni IRR (Caramia 1994, i due lavori di Careddu e Burgio 1994). La qualità metodologica di questi studi risulta essere decisamente scarsa ma, in considerazione della loro provenienza, e del fatto che i bambini studiati sono del tutto paragonabili, per quanto riguarda le caratteristiche di base, ai pazienti comunemente in cura ai pedia-

tri italiani, abbiamo deciso di riportare ugualmente nelle Tabelle III c e III d i risultati della valutazione di questi studi. Da queste ultime emerge che in nessun lavoro era presente la descrizione del metodo di randomizzazione adottato e nemmeno un accenno all'eventuale tentativo di mascheramento delle liste di randomizzazione; erano invece presenti differenze importanti nella numerosità dei gruppi a confronto, perdite al follow-up ingenti oppure, in alcuni casi, nemmeno dichiarate; mancava l'analisi secondo la randomizzazione (*Intention To Treat*); mancava infine la dichiarazione delle stagioni dell'anno in cui i trial furono condotti. Gli IE presi in esame nei diversi lavori erano molteplici, di diverso impatto nella clinica e, a volte, senza diretto riferimento al numero o alla durata degli episodi di infezione ma soltanto alla presenza o assenza di semplici sintomi respira-

tori. La RS Cochrane, aggiornata al 2011, ha potuto infatti accorpare in Metaanalisi i risultati di due soli lavori<sup>5,8</sup>, poiché soltanto questi riportavano risultati accomunabili ai lavori eseguiti con gli altri gruppi di IM (la Differenza di Frequenza delle IRR e la Differenza nel numero medio di IRR). Li riassumiamo qui brevemente: una riduzione delle IR del 27,2% (IC95% 41,8-12,56) nel lavoro di Careddu<sup>8</sup> e del 37,2% (IC95% 54,8-19,6) nel lavoro di Motta<sup>5</sup>, per periodi di trattamento e follow-up complessivi di 5 mesi. Gli eventi indesiderati di carattere cutaneo e gastrointestinale descritti nei vari lavori non furono mai significativamente differenti nei gruppi trattati e nei non trattati. Riteniamo infine che la pubblicazione di 6 lavori su di una medesima rivista, di bassa diffusione, nell'arco di uno stesso anno, da parte di ricercatori Pediatri e Otorinolaringoiatri affiliati a vari Centri di una stessa Nazione sede della Ditta produttrice del farmaco, lasci intendere un dispiegamento di forze mirato.

---

## Bibliografia

- 1 De la Torre González C, Pacheco Ríos A, Escalante Domínguez AJ, et al. *Comparative meta-analysis of immunostimulant agents used in pediatric patients in Mexico*. Rev Alerg Mex 2005;52:25-38.
- 2 Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, et al. *Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children*. Cochrane Database Syst Rev 2006;(4):CD004974.
- 3 Litzman J, Lokaj J, Krejci M, et al. *Isoprinosine does not protect against frequent respiratory tract infections in childhood*. Eur J Pediatr 1999;158:32-7.
- 4 Careddu P, Biolchini A, Alfano S, et al. *Pidotimod in the prophylaxis of recurrent acute tonsillitis in childhood*. Adv Oto-Rhino-Laryngol 1992;47:328-31.
- 5 Motta G, De Campora E, De Vita C, et al. *Immunoactivity of pidotimod against episodes of recurrent tonsillitis in childhood*. Arzneimittelforschung 1994;44(Suppl 12A):1521-4.

- 6 Passali D, Calearo C, Conticello S, et al. *Pidotimod in the management of recurrent pharyngotonsillar infections in childhood*. Arzneimittelforschung 1994;44(Suppl 12A):1511-6.
- 7 Careddu P. *Role of immunoactivation with pidotimod in recurrent respiratory infections in childhood*. Arzneimittelforschung 1994;44(Suppl 12A):1506-11.
- 8 Careddu P, Mei V, Venturoli V, et al. *Pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in paediatric patients*. Arzneimittelforschung 1994;44(Suppl 12A):1485.
- 9 Caramia G, Clemente E, Solli R, et al. *Efficacy and safety of pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in children*. Arzneimittelforschung 1994;44(Suppl 12A):1480-4.
- 10 Burgio GR, Marseglia GL, Severi F, et al. *Immunoactivation by pidotimod in children with recurrent respiratory infections*. Arzneimittelforschung 1994;44(Suppl 12A):152-9.

---

### 3.3. Considerazioni degli autori

Dalla disamina della letteratura sopra descritta scaturisce che le attuali prove di efficacia clinica delle molecole di sintesi nella prevenzione o terapia delle IR del bambino e dell'adulto sono piuttosto deboli. Come per altri IM, infatti, alle dimostrazioni, pur rilevanti, di un'attività biologica *in vitro* e *in vivo* di queste molecole, non ha fatto seguito finora una altrettanto robusta dimostrazione, attraverso studi RCT ben condotti, di un'efficacia clinica nell'uomo. A parte il levamisole, va comunque sottolineato come in nessuno dei lavori reperibili in letteratura siano stati riportati effetti avversi di rilievo, in particolare per quanto concerne il pidotimod, che rappresenta oggi la molecola di riferimento nell'ambito di questa categoria di prodotti. È auspicabile che in futuro vengano disegnati nuovi studi, randomizzati e controllati, volti a definire *in vivo*, nel bambino con IRR, la reale efficacia clinica di questi prodotti.

## 4. Probiotici – prebiotici – simbiotici

### 4.1. Introduzione

I *probiotici* secondo la definizione dell'OMS sono microrganismi disponibili in commercio che, se ingeriti in una certa quantità, sono in grado di esercitare, effetti benefici per la salute dell'organismo al di là del loro effetto nutritivo intrinseco<sup>1</sup>. Le specie utilizzate a fini terapeutici devono pertanto essere in grado di colonizzare stabilmente il colon sottraendo spazio ai batteri patogeni. La maggior parte delle specie batteriche probiotiche in uso appartiene ai generi *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. I lactobacilli sono presenti a livello intestinale, respiratorio e cutaneo e sono una "prima linea" difensiva, sia contro patogeni esterni sia contro altri organismi presenti nella microflora intestinale, verso cui esercitano funzioni di equilibrio e controllo. Gli effetti benefici noti dei probiotici includono schematicamente: la biosintesi della vitamina K; effetti metabolici di fermentazione di fibre dietetiche indigerite; una influenza positiva sulla peristalsi intestinale; la modulazione della risposta immune. Infatti, i probiotici sembrano possedere un ruolo fino ad ora non ben definito nel modulare l'immunità mucosale. Essi infatti possono regolare l'attività di molte cellule del sistema immune, includendo sia l'immunità innata (cellule NK, macrofagi, granulociti, cellule dendritiche e cellule epiteliali) sia l'immunità adattativa (cellule Th1, Th2, Th17, Treg e linfociti B)<sup>2</sup>. Tuttavia, non sono stati ancora identificati i biomarker che possono spiegare tale meccanismo: alcuni studi hanno dimostrato un aumento sia dei linfociti CD4+ che dei linfociti CD8+ nel sangue periferico, ma non hanno dimostrato effetti sulla fagocitosi o attivazione linfocitaria; altri studi hanno mostrato un aumento dei livelli ematici di IFN- $\gamma$ , ma sono sicuramente necessari ulteriori studi per meglio definirne gli effetti immunomodulatori<sup>3</sup>. Esperimenti nel topo lasciano comunque ipotizzare che il microbiota intestinale possa svolgere un'azione di stimolo sull'immunità innata nei confronti di alcuni virus respiratori come il virus influenzale attraverso la produzione a livello dell'inflammosoma NLRP3 di citochine proinfiammatorie come la IL-1 e la IL-18, in grado a loro volta di up-regolare l'espressione di molecole costimolatorie (CD80/CD86) sulle cellule dendritiche e favorire quindi la risposta immune adattativa a livello polmonare<sup>4</sup>. Questo effetto è stato ipotizzato dipenda da un rilascio tonico nel circolo entero-epatico di ligandi microbici per i PRR (*Pattern Recognition Receptors*) delle cellule dell'immunità innata.

I **prebiotici** sono micronutrienti non digeribili, spesso oligosaccaridi, che stimolano selettivamente la crescita e l'attività di uno o di un numero limitato di specie batteriche della flora batterica intestinale, contribuendo alla riduzione del pH intestinale, rendendo così l'ambiente inospitale per batteri patogeni<sup>5</sup>.

Ad oggi, numerosi trial clinici e studi in vitro hanno ipotizzato un utilizzo dei probiotici con lo scopo di prevenire, curare o ridurre la sintomatologia delle più svariate condizioni cliniche, dalla carie alle patologie allergiche e alle infezioni delle alte vie respiratorie, in particolare le otiti<sup>3</sup>. La maggior parte degli studi mirati alla valutazione degli effetti dei probiotici sulle IR ipotizza che la stimolazione della risposta immunitaria sia ancora una volta il meccanismo d'azione principale.

---

### Bibliografia

- <sup>1</sup> FAO/WHO 2001 Report of a joint FAO/WHO Expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Cordoba: FAO/WHO.
- <sup>2</sup> Hardy H, Harris J, Lyon E, et al. Probiotics, prebiotics and immunomodulation of gut mucosal defenses: homeostasis and immunopathology. *Nutrients* 2013;5:1869-912.
- <sup>3</sup> Wolvers D, Antoine JM, Myllyluoma E, et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of infections by probiotics. *Review. J Nutr* 2010;140:698S-712.
- <sup>4</sup> Ichinohe T, Pang IK, Kumamoto Y, et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:5354-9.
- <sup>5</sup> Popova M, Molimard P, Courau S, et al. Beneficial effects of probiotics in upper respiratory tract infections and their mechanical actions to antagonize pathogens. *Review. J Appl Microbiol* 2012;113:1305-18.

---

### 4.2. Probiotici. Revisione della letteratura

Per la ricerca bibliografica sull'efficacia dei **Probiotici** nella prevenzione e nella terapia delle IR abbiamo utilizzato il termine MeSH fondamentale di PubMed "Probiotics", unitamente ad una serie di termini specifici, relativi alle principali categorie di batteri, mutua-

ta dall'elenco presente nella RS Cochrane di Del Rio Navarro et al.<sup>1</sup>.

Abbiamo iniziato la ricerca partendo dalle RS, con la seguente stringa su PubMed, integrata da un accesso alle Banche Dati Cochrane (CDSR e DARE):

- (probiotics OR *Lactobacillus* OR *Bifidobacterium* OR *Lactococcus* OR *Saccharomyces* OR *Streptococcus thermophilus* OR *Bacillus subtilis* OR *Enterococcus* OR *Bulgarian bacillus*) AND (respiratory tract infections OR otitis media OR morbidity).

*Limiti:* Systematic reviews; Ultimi 10 anni; Humans; Inglese-Italiano.

Delle 19 revisioni ottenute, sette sono risultate rilevanti; ne abbiamo escluse tre<sup>2-4</sup> in quanto non rispondenti ai criteri minimi di validità per una RS; una<sup>5</sup> perché non pertinente agli obiettivi della nostra Revisione (valutazione in adulti con polmonite acquisita dei risultati ottenuti con l'aggiunta di probiotici e altri prodotti rispetto alla sola terapia antibiotica); una RS del 2009<sup>6</sup> ha adottato metodologie e strategie di ricerca parziali, sia per quel che riguarda le Banche Dati consultate, sia per quel che riguarda le patologie prevenibili (ad esempio, manca una specifica ricerca per le otiti); inoltre, la valutazione della qualità degli RCT inclusi fu fatta in modo incompleto.

Una RS Cochrane del 2011<sup>7</sup> si è occupata di Infezioni delle Alte Vie Respiratorie (**IAVR**), Otiti comprese. In essa compaiono due Metanalisi che mostrano risultati statisticamente significativi a favore dei Probiotici per il numero di pazienti affetti da almeno una o da almeno tre IR durante il periodo di follow-up. Purtroppo però all'interno di queste due Metanalisi i lavori pediatrici sono stranamente accorpati con lavori sugli adulti, rendendo oggettivamente incerte le conclusioni che da esse si potrebbero trarre per l'età pediatrica. Per finire, in una Metanalisi sull'efficacia dei Probiotici nel ridurre l'uso di antibiotici, gli autori della RS Cochrane accorpano fra loro tre lavori pediatrici<sup>8-10</sup> nonostante le notevoli differenze nella tipologia delle popolazioni e nella durata degli interventi: il risultato ottenuto, una riduzione del rischio di prescrizioni antibiotiche del 33%, è in ogni caso al limite della significatività statistica (IC95% = 55-2%).

Una recente RS di qualità altrettanto buona, dedicata al solo *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG)<sup>11</sup>, ha dimostrato una modesta efficacia di questo probiotico nella prevenzione degli episodi di Otitis Media Acuta (**OMA**) (4 lavori; NNT = 17), oltre ad una discreta efficacia nella prevenzione delle IAVR (1 lavoro; NNT = 4) ma non delle IBVR e delle IR nel loro insieme. In Tabella IVa riportiamo la valutazione qualitativa di queste ultime due RS.

Pur in presenza di queste due RS, per una migliore valutazione delle prove di efficacia sui Probiotici in pediatria in conformità agli obiettivi della presente Revisione, abbiamo deciso di affidarci alla stringa di ricerca sopra riportata, finalizzandola al ritrovamento di trial RCT a partire dal 1980.

Dei 47 RCT ottenuti ne abbiamo esclusi 34 in quanto non pertinenti per varie ragioni (tipo di intervento, di outcome o di popolazione, perché duplicati, o perché svolti solo su pazienti di oltre 18 anni). Tutti i 13 lavori inclusi<sup>8-10 12-21</sup> nella nostra analisi critica hanno studiato la prevenzione delle IR, nessuno la terapia; in quattro casi i Probiotici erano stati somministrati tramite formulazioni farmaceutiche, in un caso tramite bevanda fermentata, in tutti gli altri casi come integrazione del latte (nelle Tabelle IVb-c sono riportate le caratteristiche di base, i risultati principali e i Rischi di Bias dei 10 lavori più rilevanti).

Quattro lavori si sono occupati specificamente della prevenzione delle Otiti<sup>8 12-14</sup>. Nei due lavori, entrambi della durata di 6 mesi, effettuati con formulazioni farmaceutiche, non è stata dimostrata alcuna efficacia dei Probiotici sia per quanto riguarda l'incidenza di OMA nel primo anno di vita<sup>14</sup> sia per quanto riguarda la loro ricorrenza e durata nei bambini di più di 10 mesi "otitis prone"<sup>12</sup>. Due lavori sono stati svolti con Probiotici addizionati al latte formulato. Nel primo è stata osservata una riduzione del numero di OMA del 56%, statisticamente significativa (ma con IC 95% molto ampi) nel corso dei primi 7 mesi di intervento<sup>8</sup>. In un secondo lavoro, invece, è stata registrata una riduzione significativa, ma di un giorno soltanto, della durata delle OMA durante un periodo di 21 mesi<sup>13</sup>,

**Tab. IVa.** AMSTAR (*Assessment of Multiple Systematic Reviews*).

Item	N. 1	N. 2	N. 3	N. 4	N. 5	N. 6	N. 7	N. 8	N. 9	N. 10	N. 11
Hao 2011	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Liu 2013	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si

Hao et al.: 11 positivi/11 applicabili; Liu et al.: 11 positivi/11 applicabili.



lavoro inficiato da elevate perdite al follow-up (25%). Tre lavori hanno valutato la *prevenzione primaria delle IAVR* differenziando questo outcome dalle infezioni delle Basse Vie Respiratorie (IBVR). In un lavoro del 2010<sup>9</sup> l'assunzione di un prodotto latteo fermentato per 3 mesi riduceva significativamente l'incidenza globale di IR in generale e quella delle IAVR di durata superiore ai 3 giorni (**Number Needed to Treat – NNT** 5 con IC 95% 3-8 e 4-10, rispettivamente) in bambini frequentanti l'asilo nido. Un altro studio, pubblicato nel 2010<sup>15</sup>, ha dimostrato che l'assunzione di un prodotto latteo fermentato (*Lactobacillus casei*), somministrato per 3 mesi a bambini scolarizzati dai 3 ai 6 anni, determinava una riduzione delle IAVR del 19%, al limite della significatività statistica (RR 0,81; IC95% 0,68-0,99). Il lavoro più recente<sup>16</sup> ha dimostrato che l'assunzione di un latte di proseguimento integrato con Probiotici durante il secondo semestre di vita riduce del 27% l'incidenza delle IAVR in modo statisticamente significativo ( $p = 0,026$ ).

In sette lavori l'IE valutato era la *prevenzione delle IR nel loro insieme* oppure, più specificamente, delle IBVR. Due li abbiamo già considerati: né il lavoro di Hojsak<sup>9</sup> né il lavoro di Merenstein<sup>15</sup> poterono dimostrare un'efficacia significativa dei Probiotici sull'incidenza di IBVR. Venendo poi ai rimanenti cinque lavori, Hatakka et al.<sup>17</sup> hanno riportato che l'assunzione per 7 mesi di una quantità media giornaliera di 260 ml di latte integrato con *Lactobacillus GG*, da parte di bambini da 1 a 6 anni frequentanti una comunità infantile, non era efficace (quando i risultati venivano separati per l'età dei pazienti) nel ridurre la durata degli episodi di malattia, il numero dei trattamenti antibiotici, il numero delle infezioni della basse vie, delle complicazioni e il numero dei giorni di assenza da scuola. L'analisi dei risultati non scorporati per età aveva invece dimostrato una riduzione significativa, ma non clinicamente rilevante (1 giorno/7 mesi), del numero di giorni di assenza da scuola e una riduzione percentuale del 9% circa, appena significativa, del numero totale di IR (IC95% da -17,2 a -0,1%) e del numero di trattamenti antibiotici (IC95% da -18,2 a -1,0%). Nel secondo lavoro di Hatakka<sup>12</sup>, di cui già abbiamo parlato per la prevenzione delle OMA, gli autori dimostrarono, per il prodotto farmaceutico usato, un'efficacia solo marginale nella prevenzione delle IRR (4 episodi) e nessuna efficacia per ricorrenze più frequenti (6 episodi). In un altro dei lavori già incontrati per le OMA<sup>8</sup>, in cui la supplementazione con Probiotici era stata effettuata attraverso il latte per un periodo di circa 10 mesi, nessuna efficacia

fu riscontrata nella prevenzione delle ricorrenze di IR. Un ulteriore lavoro, anch'esso già citato per le OMA, è rappresentato da uno studio finlandese del 2011<sup>14</sup>, svolto su 109 lattanti del primo anno di vita che assumevano per 7 mesi un prodotto farmaceutico. Il lavoro fa registrare una perdita al follow-up dopo la randomizzazione troppo elevata (37%). L'analisi finale eseguita solo *Per Protocol* evidenziò un effetto protettivo significativo del 31% sulle IR (RR 0,69 IC95% 0,53-0,89), con un NNT di 4 (IC95% 2,1-8,7), ma di questi risultati si deve diffidare a causa degli importanti bias da cui il lavoro è afflitto.

Il lavoro di Weizman et al. rappresenta un trial clinico randomizzato in doppio cieco, a gruppi paralleli svolto in Israele<sup>18</sup>. La popolazione arruolata consisteva di 201 bambini di età compresa tra 4 e 10 mesi alimentati con latte formulato. I bambini venivano randomizzati per ricevere latte formulato senza alcuna integrazione, oppure latte formulato con aggiunta di probiotici, rispettivamente *Bifidobacterium lactis BB-12* (73 bambini) oppure *L. reuteri* (68 bambini). Gli outcome principali erano rappresentati dal numero di giorni di febbre, il numero di episodi di febbre > 38°C, il numero complessivo di IR, oltre al numero di episodi di diarrea. La qualità metodologica anche di questo studio non è buona, essendo presenti numerosi bias (mascheramento, cecità e reporting dei dati compilati dai genitori). I risultati, per gli outcome considerati mostrano una riduzione significativa nel gruppo trattato con probiotici, rispetto al gruppo di controllo per il numero di giorni con febbre (per il solo *L. reuteri* vs. *BB-12* e vs. placebo: 0,17 vs. 0,86 e vs. 0,83, rispettivamente,  $p < 0,001$  per entrambi), per il numero di episodi di febbre (sia per il *L. reuteri* che per il *BB-12* vs. placebo: 0,11 e 0,27 vs. 0,41, rispettivamente,  $p < 0,001$  per entrambi) e per il consumo di antibiotici (per il solo *L. reuteri* vs. *BB-12* e vs. placebo: 0,06 vs. 0,21 e vs. 0,19, rispettivamente,  $p < 0,037$  per entrambi). Stranamente, comunque, non venivano riscontrate differenze nei due gruppi trattati con probiotici rispetto al placebo per quanto riguardava tanto il numero di episodi di IR quanto i giorni con sintomi respiratori.

Gli ultimi quattro studi, che abbiamo incluso comunque in quanto rientranti nei nostri criteri, presentano caratteristiche alquanto particolari. Il primo<sup>19</sup> non riesce a dimostrare un'efficacia di due diversi ceppi di Probiotici addizionati al latte per 6 mesi nella prevenzione delle IAVR in bambini indonesiani di 1-6 anni in condizioni molto disagiate. Il secondo<sup>10</sup> dimostra un livello di prevenzione risibile (NNT 30;

**Tab. IVb.** Caratteristiche dei lavori e risultati (continua).

Lavoro	Disegno di studio	Popolazione	Intervento
Hatakka 2001	RCT-DBPC in parallelo (randomizzazione in blocchi, stratificata per centro di arruolamento)	571 bambini di 1-6 anni in comunità infantili	Latte integrato con <i>Lactobacillus</i> GG (200 ml in 3 dosi per 5 gg/sett. per 7 mesi), oppure latte non integrato
Weizman 2005	RCT-DBPC in parallelo	201 bambini da 4 a 10 mesi a latte formulato esclusivo	Latte formulato + <i>Lactobacillus reuteri</i> oppure <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12, oppure nessuna integrazione
Taipale 2011	RCT-DBPC in parallelo	109 neonati sani a termine	2 tablet/die (10 ml di <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12) tramite succhiotto, per 6-7 mesi, oppure Placebo (xylitolio in entrambe le formulazioni)
Hatakka 2007	RCT-DBPC in parallelo	309 bambini con età media 2,4 anni <i>otitis-prone</i> (4 OMA/12 mesi o 3/6 mesi precedenti)	Miscela di probiotici in capsule ( <i>L. rhamnosus</i> GG ATCC 53103; <i>L. rhamnosus</i> LC 705; <i>Bifidobacillus breve</i> 99; <i>Propionibacillus freudenreichii</i> ssp <i>shermanii</i> JS), intere o sciolte in latte o prodotti caseari, per 6 mesi, oppure placebo
Rautava 2009	RCT-DBPC in parallelo, in blocchi	81 bambini < 2 mesi, allattati con formula	Latte integrato con capsule contenenti due probiotici: <i>Lactobacillus</i> GG e <i>B. lactis</i> Bb12 vs. latte senza aggiunta di probiotici
Merenstein 2010	RCT-DBPC in parallelo	638 bambini di 3-6 anni (comunità infantili)	Prodotto latteo fermentato contenente <i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001 per 3 mesi, oppure placebo
Hojak 2010	RCT-DBPC in parallelo	281 bambini (13-86 mesi) della scuola materna Media	Latte integrato con <i>Lactobacillus</i> GG per 3 mesi, oppure latte non integrato
Maldonado 2012	RCT-DBPC in parallelo	215 bambini di 6 mesi allattati con formula	Latte + <i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716 (solo GOS nei controlli)
Luoto 2014	RCT-DBPC (3 gruppi paralleli)	94 pretermine > 32 settimane, allattati al seno o con formula	600 mg di Polidestrosio + GOS per 1 mese, poi 1200 mg per un altro mese, oppure <i>Lactobacillus</i> GG, $1 \times 10^9$ CUF per 1 mese, poi $1 \times 10^{10}$ per un altro mese, oppure placebo.
Gutierrez-Castrellon 2014	RCT-DBPC in parallelo	336 lattanti di 4-36 mesi; 168 gruppo attivo, 168 gruppo placebo	<i>L. reuteri</i> $1 \times 10^8$ CFU per 12 settimane, oppure placebo

IC95% 16-59) delle IR in pazienti di oltre un anno ospedalizzati per cause varie, che avevano assunto per il solo breve periodo di ricovero un prodotto latte fermentato.

Il terzo lavoro è un RCT finlandese svolto in una popolazione di neonati pretermine  $\geq 32$  settimane nei quali il latte, materno o formulato, veniva integrato per 2 mesi con *Lactobacillus* GG oppure con una miscela di Probiotici<sup>20</sup>. Questi ultimi hanno mostrato una discreta efficacia nel ridurre il numero delle IR di origine virale accertata sia nell'analisi *Per Protocol* svolta sul 72% della popolazione randomizzata, sia nell'analisi dello Scenario Peggioro effettuata dagli autori. Nel corso di

questa analisi, l'efficacia dei Probiotici perdeva invece la significatività statistica.

L'ultimo lavoro rappresenta un trial clinico randomizzato in doppio cieco svolto a Città del Messico tra il 2011 ed il 2012<sup>21</sup>. La popolazione arruolata consisteva di 336 bambini di età compresa tra i 6 ed i 36 mesi frequentanti 4 diversi asili nido. I bambini arruolati venivano randomizzati per ricevere 5 gocce di *L. reuteri* ( $1 \times 10^8$  CFU) una volta al giorno per os, oppure placebo per tre mesi. Al periodo di intervento seguiva poi un follow-up di ulteriori tre mesi durante i quali non veniva somministrata alcuna supplementazione. L'outcome primario dello studio era rappresentato dal numero di giorni di

**Tab. IVb.** Caratteristiche dei lavori e risultati (segue).

Lavoro	Outcome principali	Follow-up	Risultati
Hatakka 2001	Giorni con sintomi respiratori (e GE) n° bambini con IR delle alte e basse vie Consumo di antibiotici per IR	7 mesi	Δ giorni con sintomi respiratori = NS Bambini con almeno 1 IR e numero di terapie ATB: nessuna Δ significativa fra i 2 gruppi nei valori "adjusted for age"
Weizman 2005	n° di giornate e n. di episodi di febbre > 38°C n° di giornate e n. di episodi di diarrea o IR	3 mesi di intervento	Giorni con febbre: -Bb12: 0,86 vs. 0,83 (NS) L. reuteri: 0,17 vs. 0,83 (p < 0,01) Episodi di febbre: - Bb12: 0,27 vs. 0,41 (p < 0,01) - L. reuteri: 0,11 vs. 0,41 (p < 0,01) Giorni di IR: Bb12: 0,68 vs. 0,60 (NS) L. reuteri 0,38 vs. 0,60 (NS) Episodi di IR: Bb12: 0,25 vs. 0,24 (NS) L. reuteri: 0,17 vs. 0,24 (p = 0,457)
Taipale 2011	n° IR n° Oriti Medie Acute	7 mesi	- Δ OMA = NS - Lattanti con ≥ 1 episodi di IR: RR = 0,69 (IC95% 0,53-0,89) - NNT = 4 (IC95% 2,1-8,7)
Hatakka 2007	n° episodi di OMA Durata episodi di OMA	6 mesi	Δ numero OMA = NS Δ durata media = NS Δ Bambini con > 3 OMA = NS Δ Bambini con > 4 e > 6 IR = al limite della significatività
Rautava 2009	Incidenza di IR OMA (e GE) nei primi 7 mesi Ricorrenze fino all'età di 1 anno	10 mesi	Δ IR = NS Δ OMA: RR = 0,44 (IC95% 0,21-0,90) (p = 0,014) NNT = 4 (IC95% 2,0-14,9)
Merenstein 2010	Incidenza di CID (Common Infectious Diseases) - Modifiche del comportamento provocate dalla malattia	90 giorni	Frequenza di CID: RR = 0,81 (IC95% 0,65-0,99 p = 0,046) Giorni con modifiche del comportamento, per 100 persone/giorno = NS
Hojak 2010	Incidenza IR alte e basse vie	3 mesi (periodo di intervento)	Δ IR: RR 0,63 (0,51-0,79) NNT = 5 (IC95% 3-8). Δ IR alte: RR 0,66 (IC95% 0,52-0,82) NNT = 5 (IC95% 4-10)
Maldonado 2012	Incidenza di infezioni di vari apparati	6 mesi	Δ IR alte = 27% (p= 0,022) Δ IR basse = NS
Luoto 2014	Incidenza di IR di eziologia virale certa	12 mesi	Analisi PP a favore sia di PreB che di ProB: p = 0,005 per non avere nessuna IR e per non avere 3 IR (o più di 3); Analisi Scenario Peggioro: p = 0,012 per i soli PreB
Gutierrez-Castrellon 2014	- Giorni di diarrea per bambino - giorni di IR	3 mesi di intervento + 3 mesi di follow-up	Giorni di Diarrea: 0,32 vs. 0,96 (p = 0,02 nei 3 mesi di intervento) 0,5 vs. 1,1 (p = 0,03 nei 3 mesi di follow-up) Giorni di IR per bambino: 1,5 vs. 4,6 (p = 0,01 nei 3 mesi di intervento); 2,1 vs. 4,4 (p = 0,01 nei 3 mesi di follow-up)

diarrea per bambino; tra gli outcome secondari vi era il numero di giorni con IR. Lo studio è ben disegnato e a basso rischio per quanta riguarda i bias principali. Vi è da sottolineare, per quanto riguarda il reporting dei sintomi, l'utilizzo di diari compilati dai genitori. Per quanto riguarda l'outcome che interessa la nostra ricerca il dato più rilevante era una diminuzione statisticamente significativa nel numero dei giorni di IR per bambino nel gruppo attivo rispetto al placebo, tanto nel periodo di trattamento (1,5 vs. 4,6 a 3 mesi, p = 0,01) quanto al follow-up (2,1 vs. 4,4 a 6 mesi, p = 0,01). Gli autori comunque non specificavano nel lavoro di quali IR si trattasse. Nello stesso lavoro veniva inoltre svolto una

analisi di HTA, registrando un risparmio di circa 37 dollari/bambino per ogni caso di IR.

Merita infine soltanto una menzione un lavoro del 2009 svolto in Cina<sup>22</sup> su bambini sani di 3-5 anni, non rispondente ai criteri di inclusione della nostra RCSS (e per questo non inserito nelle tabelle) in quanto basato nei suoi risultati sul rilevamento dei semplici sintomi influenzali. In esso veniva registrata una minore incidenza e una minor durata della febbre e della tosse nel gruppo trattato per 6 mesi con *Lattobacillo acidofilo* e in modo ancor più significativo nel gruppo trattato con *Lattobacillo acidofilo* e *Bifidobacterium lactis* insieme. Interessante può essere il rilievo di circa

**Tab. IVc.** Rischi di Bias.

Lavoro	Randomizzazione	Mascheramento	Cecità	Drop-out e perdite al follow-up	Coerenza nel reporting	Altri potenziali bias
Hatakka 2001	Basso rischio	Rischio elevato	Basso rischio	Rischio intermedio	Basso rischio	Basso rischio
Weizman 2005	Basso rischio	Rischio elevato (nessuna descrizione)	Rischio elevato	Basso rischio	Basso rischio	Diari compilati dai genitori
Hatakka 2007	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio (Drop-out 13%) (Analisi ITT)	Basso rischio	Basso rischio
Taipale 2011	Basso rischio	Rischio elevato	Basso rischio	Rischio elevato (Analisi Per Protocollo sul 63% dei randomizzati)	Basso rischio	Analisi post-hoc di RCT a 3 bracci sull'efficacia di BB12 + xylitolo nell'igiene orale
Rautava 2009	Rischio intermedio (descrizione insufficiente)	Rischio elevato	Basso rischio	Rischio intermedio (Analisi Per Protocollo sull'89% dei randomizzati)	Basso rischio	Basso rischio
Merenstein 2010	Basso rischio	Rischio elevato	Basso rischio	Basso rischio (Analisi ITT)	Basso rischio	Sintomi interamente riportati dai genitori
Hojsak 2010	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio (Analisi ITT)	Basso rischio	Basso rischio
Maldonado 2012	Basso rischio	Rischio intermedio	Basso rischio	Rischio intermedio (Analisi Per protocollo sull'87,5% dei randomizzati)	Basso rischio	Basso rischio
Luoto 2014	Basso rischio	Rischio elevato	Basso rischio	Rischio intermedio (analisi solo PP sul 72% dei randomizzati; analisi dello Scenario Peggior eseguito)	Basso rischio	Studio parzialmente sponsorizzato dall'industria
Gutierrez-Castrellon 2014	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Diari compilati dai genitori

un giorno e mezzo di assenza in meno dalla comunità scolastica per i bambini di entrambi i gruppi di intervento ( $p = 0,01$ ) e la minore incidenza di terapie antibiotiche, con un NNT di 3 per evitare un ciclo di terapia antibiotica, sia nel gruppo trattato con il solo *Lattobacillo acidofilo* che nel gruppo trattato con *Lattobacillo* e *Bifidobacterium lactis*. Non va comunque trascurato che si tratta di uno studio finanziato dall'industria, in cui il principale investigatore figura tra i dipendenti dell'azienda finanziatrice del lavoro. In conclusione possiamo dire che la letteratura sull'efficacia dei Probiotici si presenta variegata, complicata da catalogare e multiforme. Quanto abbiamo fin qui esposto e i dati riportati in modo più analitico nelle Tabelle IVb e IVc inducono ad alcune considerazioni:

- in due soli dei lavori selezionati la popolazione era costituita da bambini già affetti da patologie ricorrenti (primi due anni di vita, "infants otitis prone");
- in tutti gli altri lavori si è trattato di bambini sani, sottoposti a integrazione con Probiotici (attraverso il latte o con prodotti farmaceutici) in epoche molto diverse della loro vita, variabili dal momento della nascita fino all'età dei 6 anni;
- i Probiotici utilizzati sono stati molteplici, a volte in formulazione singola, a volte in associazioni svariate (Tab. IVb);
- la durata degli interventi, così come il follow-up, è stata variabile, da pochi giorni come nel lavoro di Hojsak sui pazienti ospedalizzati, a quasi 2 anni, come nel lavoro di Steckslen-Blicks, che si occupava anche della prevenzione della carie;
- la qualità metodologica dei lavori esaminati risulta abbastanza buona, al contrario di molta letteratura primaria presa in esame nelle altre sezioni di questa revisione;
- gli outcome considerati sono stati molto numerosi e differenti fra loro, al punto tale che è quasi impossibile operare una buona sintesi dei risultati, se non attraverso operazioni statistiche di dubbio valore come quelle utilizzate nelle revisioni cui abbiamo accennato;
- numerosi trial vedono fra gli autori alcuni dipendenti delle ditte produttrici del Probiotico usato, cosa che può rendere meno credibile la validità dei risultati;
- i revisori della Cochrane, che hanno deciso di focalizzare la loro attenzione sulla sola prevenzione delle IAVR, hanno prodotto tre Metanalisi discutibili non tanto dal punto di vista formale quanto per ragioni di opportunità; i risultati di queste operazioni di accorpamento dei dati sono difficilmente

accettabili, oltre che difficilmente trasferibili nella pratica pediatrica quotidiana.

Dall'analisi critica dei singoli RCT che abbiamo incluso emergono, in sintesi, pochi risultati che siano al tempo stesso favorevoli ai Probiotici e di una qualche rilevanza clinica. Essi sono:

1. L'assunzione per 3 mesi di uno yoghurt contenente *Lactobacillus rhamnosus GG* può ridurre l'incidenza delle IR nei bambini dell'asilo nido, con un *Number Needed to Treat* di 5, piuttosto buono e con un Intervallo di Confidenza sufficientemente ristretto<sup>9</sup>. Da notare che il periodo di follow-up del lavoro era forse troppo breve (i 3 mesi del trattamento). Tale evidenza proviene da uno studio di qualità discreta (manca soltanto la descrizione della procedura di mascheramento delle liste).
2. Un'integrazione prolungata del latte (10 mesi) con *Lactobacillus rhamnosus GG* e *Bifidobacterium lactis Bb-12* in bambini del primo anno di vita può ridurre del 56%, e in modo statisticamente significativo, il numero di pazienti con OMA<sup>8</sup>. Nel lavoro da cui deriva questa evidenza i metodi utilizzati per la randomizzazione non venivano comunque chiariti in modo sufficiente.
3. In nessuno dei lavori selezionati, così come all'interno delle RS che abbiamo valutato, sono stati dimostrati effetti indesiderati degni di nota nei soggetti dei gruppi attivi.

Gli altri risultati formalmente favorevoli ai Probiotici sono dotati di livelli di significatività statistica più modesti oppure sono, spesso, al limite della non significatività; in ogni caso, la rilevanza clinica di tali risultati appare essere scarsa.

---

## Bibliografia

- 1 Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, et al. *Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children*. Cochrane Database Syst Rev 2006;(4):CD004974.
- 2 Nahas R, Balla A. *Complementary and alternative medicine for prevention and treatment of the common cold*. Can Fam Physician 2011;57:31-6.
- 3 Minocha A. *Probiotics for preventive health*. Nutr Clin Pract 2009;24:227-41.
- 4 de Vrese M, Schrezenmeir J. *Probiotics, prebiotics, and synbiotics*. Adv Biochem Eng Biotechnol 2008;111:1-66.

- <sup>5</sup> Siempos II, Vardakas KZ, Kopterides P, et al. *Adjunctive therapies for community-acquired pneumonia: a systematic review*. J Antimicrob Chemother 2008;62:661-8.
- <sup>6</sup> Vouloumanou EK, Makris GC, Karageorgopoulos DE, et al. *Probiotics for the prevention of respiratory tract infections: a systematic review*. Int J Antimicrob Agents 2009;34:197:e1-10.
- <sup>7</sup> Hao Q, Lu Z, Dong BR, et al. *Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections*. Cochrane Database Syst Rev 2011;(9):CD006895.
- <sup>8</sup> Rautava S, Salminen S, Isolauri E. *Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy – a randomised, double-blind, placebo-controlled study*. Br J Nutr 2009;101:1722-6.
- <sup>9</sup> Hojsak I, Snovak N, Abdovic S, et al. *Lactobacillus GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Clin Nutr 2010;29:312-6.
- <sup>10</sup> Hojsak I, Abdovic S, Szajewska H, et al. *Lactobacillus GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections*. Pediatrics 2010;125:e1171-7.
- <sup>11</sup> Liu S, Hu P, Du X, et al. *Lactobacillus rhamnosus GG supplementation for preventing respiratory infections in children: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials*. Indian Pediatr 2013;50:377-81.
- <sup>12</sup> Hatakka K, Blomgren K, Pohjavuori S, et al. *Treatment of acute otitis media with probiotics in otitis-prone children - a double-blind, placebo-controlled randomised study*. Clin Nutr 2007;26:314-21.
- <sup>13</sup> Stecksén-Blicks C, Sjöström I, Twetman S. *Effect of long-term consumption of milk supplemented with probiotic lactobacilli and fluoride on dental caries and general health in preschool children: a cluster-randomized study*. Caries Res 2009;43:374-81.
- <sup>14</sup> Taipale T, Pienihäkkinen K, Isolauri E, et al. *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 in reducing the risk of infections in infancy*. Br J Nutr 2011;105:409-16.
- <sup>15</sup> Merenstein D, Murphy M, Fokar A, et al. *Use of a fermented dairy probiotic drink containing Lactobacillus casei (DN-114 001) to decrease the rate of illness in kids: the DRINK study. A patient oriented, double-blind, cluster-randomized, placebo-controlled, clinical trial*. Eur J Clin Nutr 2010;64:669-7.
- <sup>16</sup> Maldonado J, Cañabate F, Sempere L, et al. *Human milk probiotic Lactobacillus fermentum CECT5716 reduces the incidence of gastrointestinal and upper respiratory tract infections*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;54:55-61.
- <sup>17</sup> Hatakka K, Savilahti E, Ponka A, et al. *Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial*. BMJ 2001;322:1327-9.
- <sup>18</sup> Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. *Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centres: comparison of two probiotic agents*. Pediatrics 2005;115:5-9.
- <sup>19</sup> Agustina R, Kok FJ, van de Rest O, et al. *Randomized trial of probiotics and calcium on diarrhea and respiratory tract infections in Indonesian children*. Pediatrics 2012;129:e1155-64.
- <sup>20</sup> Luoto R, Ruuskanen O, Waris M, et al. *Prebiotic and probiotic supplementation prevents rhinovirus infections in preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial*. J Allergy Clin Immunol 2014;133:405-13.
- <sup>21</sup> Gutierrez-Castrellon P, Lopez-Velazquez G, Diaz-Garcia L, et al. *Diarrhea in preschool children and Lactobacillus reuteri: a randomized controlled trial*. Pediatrics 2014;133:e904-9.
- <sup>22</sup> Leyer GJ, Li S, Mubasher ME, et al. *Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children*. Pediatrics 2009;124:e172-9.

---

#### 4.3. Prebiotici. Revisione della letteratura

La stringa di ricerca relativa a questa categoria di prodotti ha portato al rilevamento di 6 lavori pertinenti<sup>1-6</sup>. Di questi ne abbiamo esclusi due<sup>1-2</sup> sulla base dei criteri prefissati, in quanto si trattava di studi di prevenzione primaria su popolazioni di neonati a rischio a causa della grave prematurità. I risultati di entrambi gli studi furono comunque negativi per quanto riguarda la prevenzione delle IR. Del lavoro finlandese di Luoto et al., svolto con una miscela 1:1 di galatto-oligosaccaridi e polidestrosio, somministrati tra i 3 e i 60 giorni in nati pretermine di peso > 1500 gr, si è riferito nel paragrafo precedente<sup>6</sup>.

Nelle Tabelle IVd e IVe presentiamo i dati relativi oltre che al lavoro di Luoto et al. anche agli altri 3 RCT: nei 2 lavori di Arslanoglu et al. uno stesso gruppo di neonati sani a rischio familiare di allergia, randomizzati alla nascita, fu trattato nei primi 6 mesi di vita con una miscela di Prebiotici oppure con Maltodestrine<sup>3</sup> e seguito, senza ulteriori interventi, fino all'età di 24 mesi<sup>4</sup>. Nel primo studio i 2 gruppi risultarono statisticamente differenti soltanto per l'incidenza cumulativa delle IR (p < 0,05), mentre la differenza di infezioni delle alte vie respiratorie e dei trattamenti antibiotici eseguiti, pur risultando a favore del gruppo trattato, non raggiunse la significatività. Nello studio di follow-up la popolazione rando-

**Tab. IVd.** Caratteristiche dei lavori e risultati.

Lavoro	Disegno di studio	Popolazione	Intervento	Outcome principali	Follow-up	Risultati
Arslanoglu 2007	RCT-DBPC	259 neonati con familiarità per malattie allergiche (asma, rinite, DA)	Aptamil HA + GOS/ FOS oppure Aptamil HA + maltodestine, da 0 a 6 mesi (latte materno fino a 1 mese e mezzo)	n° tot. infezioni n° terapie antibiotiche Incidenza di IVR	6 mesi	n° tot. infezioni (p = 0,01) n° terapie antibiotiche: (p = 0,10) NS Incidenza di IAVR ricorrenti (p < 0,05); valori numerici non riportati
Arslanoglu 2008	RCT-DBPC prosecuzione studio di Arslanoglu et al. <sup>70</sup>	74/102 (trattati) e 78/104 (placebo) dei 206 bambini randomizzati nel primo studio continuano il follow-up	Vedi Arslanoglu et al. <sup>70</sup>	Incidenza manifestazioni allergiche a 2 anni (DA, wheezing, orticaria) n° episodi infettivi	18 mesi dopo la fine dell'intervento randomizzato dei primi 6 mesi di vita	- Δ incidenza di DA, wheezing e orticaria a favore dei trattati (p = 0,05) - Δ IAVR: (p < 0,01); valori numerici non riportati
Bruzzese 2009	RCT in aperto	342 bambini di 15-120 giorni	Latte formulato + miscela GOS/ FOS oppure latte standard (latte materno consentito), per 12 mesi	Incidenza episodi di diarrea, IAVR e IBVR n° terapie antibiotiche per IVR	12 mesi	Δ episodi di IR: NS Δ IRR (> 3/12 mesi): NS (p = 0,06) Bambini che ricevono 2 o più cicli di antibiotico: RR 0,6 (IC95% 0,42-0,82)
Luoto 2014	RCT-DBPC (3 gruppi paralleli)	94 pretermine > 32 settimane, allattati al seno o con formula	600 mg di Polidestrosio + GOS per 1 mese, poi 1200 mg per un altro mese, oppure Lattobacillo GG, 1 x 10 <sup>9</sup> CUF per 1 mese, poi 1 x 10 <sup>10</sup> per un altro mese, oppure Placebo	Incidenza di IR di eziologia virale certa	12 mesi	Analisi PP a favore sia di PreB che di ProB: p = 0,005 per non avere nessuna IR e per non avere 3 IR (o più di 3); Analisi Scenario Peggioro: p = 0,012 per i soli PreB

mizzata si riduceva in modo troppo rilevante per poter considerare validi i risultati favorevoli sulle IR riportati in Tabella IVd. Oltre alla perdita del 48% rispetto all'iniziale popolazione di neonati randomizzati, un'ulteriore elemento di debolezza, ma non il solo (Tab. IVe) è rappresentato dall'esecuzione, in entrambi gli studi, delle sole Analisi *Per Protocol*. Per finire, lo studio collaborativo italiano<sup>5</sup>, afflitto da numerosi e sostanziali problemi metodologici che ne limitano la validità intrinseca, mostra risultati clinicamente del tutto irrilevanti sulla prevenzione delle Diarree, mentre nessun risultato

statisticamente significativo fu ottenuto nella prevenzione specifica delle IR.

In conclusione, la letteratura esistente sui prebiotici è di qualità alquanto modesta con la sola eccezione dello studio finlandese di Luoto, che riguarda comunque una popolazione particolare di bambini (neonati pretermine  $\geq 32$  settimane). Inoltre, la rilevanza clinica dei risultati ottenuti nella prevenzione specifica delle IR è di difficile interpretazione in quanto esposti soltanto attraverso il sistema probabilistico (p statistico).

**Tab. IVe.** Rischi di Bias.

Lavoro	Randomizzazione	Mascheramento	Cecità	Drop-out e perdite al follow-up	Coerenza nel reporting	Altri potenziali bias
Arslanoglu 2007	Basso rischio	Rischio elevato	Rischio intermedio	Rischio elevato (Analisi Per protocollo. Dropout 21%)	Basso rischio	Un autore dipendente della ditta produttrice del Prebiotico
Arslanoglu 2008	Basso rischio	Rischio elevato	Rischio intermedio	Rischio elevato (Drop out complessivo 48%. Analisi solo Per Protocollo)	Basso rischio	Un autore dipendente della ditta produttrice del Prebiotico
Bruzzese 2009	Basso rischio	Rischio elevato	Rischio elevato (studio in aperto)	Rischio elevato (Dropout 42%. Analisi Per protocollo)	Basso rischio	- Non nota la quantità di formula assunta, né quella di latte materno. - Studio sponsorizzato
Luoto 2014	Basso rischio	Rischio elevato	Basso rischio	Rischio intermedio (analisi solo PP sul 72% dei randomizzati; analisi dello Scenario Peggior eseguito)	Basso rischio	Studio parzialmente sponsorizzato dall'industria

## Bibliografia

- 1 Westerbeek EA, van den Berg JP, Lafeber HN, et al. *Neutral and acidic oligosaccharides in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Am J Clin Nutr 2010;91:679-86.
- 2 Niele N, van Zwol A, Westerbeek EA, et al. *Effect of non-human neutral and acidic oligosaccharides on allergic and infectious diseases in preterm infants.* Eur J Pediatr 2013;172:317-23.
- 3 Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G. *Early supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first 6 months of life.* J Nutr 2007;137:2420-4.
- 4 Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, et al. *Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life.* J Nutr 2008;138:1091-5.
- 5 Bruzzese E, Volpicelli M, Squeglia V, et al. *A formula containing galacto- and fructo-oligosaccharides prevents intestinal and extra-intestinal infections: an observational study.* Clin Nutr 2009;28:156-61.

- 6 Luoto R, Ruuskanen O, Waris M, et al. *Prebiotic and probiotic supplementation prevents rhinovirus infections in preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial.* J Allergy Clin Immunol 2014;133:405-13.

### 4.4. Simbiotici. Revisione della letteratura

La ricerca della letteratura relativa a Prebiotici e Probiotici ci ha portati al rilevamento di 6 lavori dedicati alle combinazioni fra queste due categorie di sostanze<sup>1-6</sup>. Abbiamo escluso un lavoro<sup>1</sup> a causa di un periodo di follow-up eccessivamente breve (2 settimane). Nello studio di Puccio et al.<sup>2</sup>, svolto su neonati a rischio di allergie, le IR furono considerate, ma come outcome del tutto secondario, e i risultati a favore dell'integrazione con i Simbiotici furono soltanto tendenziali ma non significativi. Nel lavoro di Cazzola<sup>3</sup>, invece, svolto su bambini di età prescolare, i risultati sulle IR non erano scorparabili dai risultati per la totalità delle malattie registrate. Tutti questi lavori risultano comunque gravati da importanti difetti metodologici.



In base alle precedenti considerazioni abbiamo deciso di inserire nelle Tabelle IVf e IVg, soltanto i lavori di Kukkonen<sup>4</sup>, Sazawal<sup>5</sup> e Cohen<sup>6</sup>. Nel primo di questi trial, pensato principalmente per valutare l'impatto dei Simbiotici sullo sviluppo delle malattie allergiche, l'intervento iniziò con la somministrazione di una semplice miscela di Probiotici alle madri durante l'ultimo mese di gestazione, mentre ai loro neonati a rischio di allergie fu somministrata una miscela di Probiotici e Prebiotici per un periodo di 6 mesi<sup>4</sup>. La randomizzazione fu effettuata soltanto sulle gestanti e, di conseguenza, comprese anche un 4% di "feti" rivelatisi a posteriori non eleggibili; questo fatto, sommato alle ulteriori defezioni determinate dal ritiro dell'autorizzazione al momento della nascita ed alle successive interruzioni del protocollo di studio, comportò una perdita considerevole di dati al follow-up dei 2 anni (25%). A prescindere dalle limitazioni correlate alle suddette modalità di gestione dei dati e delle popolazioni studiate, l'unico risultato statisticamente significativo ottenuto in questo lavoro in cui gli IE relativi alle malattie intercorrenti venivano registrati solo con questionari compilati dai genitori, fu una riduzione di incidenza delle IR del 4%, clinicamente irrilevante,

che corrispondeva a circa 0,5 IR in meno durante il periodo di follow-up dei 18 mesi.

Nel trial di Sazawal et al., svolto su di una popolazione di 624 bambini indiani il 17% dei quali si trovava in stato di denutrizione, l'assunzione di quasi 100 grammi al giorno, e per un intero anno, di latte in polvere addizionato con un Simbiotico si dimostrò in grado di modificare l'incidenza delle IBVR e delle vere Polmoniti in modo del tutto marginale (Odds Ratio 0,65 e 0,76 rispettivamente, con limite superiore dell'IC95% uguale a 1)<sup>5</sup>.

Per finire, nel lavoro di Cohen et al., un gruppo di 224 bambini *otitis prone* di età 7-13 mesi riceveva per 12 mesi un latte formulato addizionato con una miscela di probiotici (*S. thermophilus*, *S. salivarius* e *Lactobacillus rhamnosus*) e prebiotici (*Raftilose/traftiline*) vs. formula normale, senza far registrare benefici significativi, tanto sull'incidenza di OMA quanto su quella di IBVR e sulle prescrizioni di antibiotici<sup>6</sup>.

È possibile pertanto concludere che le prove di efficacia attualmente disponibili per i Simbiotici nelle IR sono di qualità mediamente bassa e che i risultati ad essi favorevoli sono di scarsa rilevanza clinica. Anche nei trial in cui l'intervento fu più prolungato non

**Tab. IVf.** Caratteristiche dei lavori e risultati.

Lavoro	Disegno di studio	Popolazione	Intervento	Outcome principali	Follow-up	Risultati principali
Kukkonen 2008	RCT-DBPC (randomizzazione sulle gestanti)	- 1223 gestanti - 1018 neonati a rischio di allergie	Madri: miscela di 4 Probiotici nelle ultime 4 settimane, oppure con Placebo Neonati: miscela di 4 probiotici + GOS per 6 mesi, oppure Placebo	Dati nutrizionali, misure antropometriche, malattie varie, infezioni Respiratorie, assunzione di antibiotici	- 49 neonati ineligibili - Per 156 neonati negata l'autorizzazione - Dati non disponibili per 79 bambini a 6 mesi e ulteriori 14 a 2 anni	0-6 mesi - Δ IR = NS - Δ OMA = NS - Δ antibiotici: 23% vs. 28% (p = 0,049) 6-24 mesi - Δ IR: -0,5 (p = 0,009)
Sazawal 2010	RCT-DBPC (stratificazione per gruppi con Hb < 7 gr/dl o Hb > 7 gr/dl)	624 bambini di 1-4 anni	Latte formulato integrato con oligosaccardi + <i>Bifidobacterium lactis</i> HN019, oppure latte standard	n° episodi di diarrea, polmonite, altre IBVR, malattie febbrili gravi	12 mesi	n° Polmoniti OR: 0,76 (IC95% 0,58-1,00) p = 0,05 N° IBVR OR: 0,65 (IC95% 0,42-1,00) p = 0,05
Cohen 2013	RCT-DBPC in parallelo	224 bambini di 7-13 mesi <i>otitis prone</i>	Latte integrato con miscela di <i>S. thermophilus</i> , <i>S. salivarius</i> e <i>Lactobacillus rhamnosus</i> + Raftilose/Raftiline	Incidenza di OMA	12 mesi	Differenze NS per l'incidenza di OMA, OMAR, terapie antibiotiche, IBVR

**Tab. IVg.** Rischi di Bias.

Lavoro	Randomizzazione	Mascheramento	Cecità	Drop-out e perdite al follow-up	Coerenza del reporting	Altri potenziali bias
Kukkonen 2008	Basso rischio	Rischio elevato	Basso rischio	Rischio elevato (analisi ITT dichiarata ma non eseguibile)	Basso rischio	Un autore dipendente Outcome rilevati dai genitori
Sazawal 2010	Basso rischio	Rischio intermedio	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Non descritta la miscela di Oligosaccaridi Diagnosi di Polmonite presuntiva, da parte dei caregiver
Cohen 2013	Basso rischio	Rischio elevato	Basso rischio	Basso rischio (analisi PP + ITT sul 100% della popolazione)	Basso rischio	Studio sponsorizzato dall'industria

vennero descritti effetti indesiderati degni di nota nei gruppi trattati.

*media in high-risk children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.* *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:810-4.

## Bibliografia

- Schrezenmeir J, Heller K, McCue M, et al. *Benefits of oral supplementation with and without synbiotics in young children with acute bacterial infections.* *Clin Pediatr (Phila)* 2004;43:239-49.
- Puccio G, Cajozzo C, Meli F, et al. *Clinical evaluation of a new starter formula for infants containing live Bifidobacterium longum BL999 and prebiotics.* *Nutrition* 2007;23:1-8.
- Cazzola M, Pham-Thi N, Kerihuel JC, et al. *Efficacy of a synbiotic supplementation in the prevention of common winter diseases in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study.* *Ther Adv Respir Dis* 2010;4:271-8.
- Kukkonen K, Savilahti E, Hahtela T, et al. *Long-term safety and impact on infection rates of postnatal probiotic and prebiotic (synbiotic) treatment: randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* *Pediatrics* 2008;122:8-12.
- Sazawal S, Dhingra U, Hiremath G, et al. *Prebiotic and probiotic fortified milk in prevention of morbidities among children: community-based, randomized, double-blind, controlled trial.* *PLoS One* 2010;5:e12164.
- Cohen R, Martin E, de La Rocque F, et al. *Probiotics and prebiotics in preventing episodes of acute otitis*

## 4.5. Considerazioni degli autori

Le evidenze di efficacia clinica dei probiotici, prebiotici e loro associazioni (simbiotici) nella prevenzione delle IRR sono nel complesso piuttosto limitate e riguardano soprattutto la prevenzione primaria. Singoli studi, sebbene metodologicamente robusti, suggerirebbero che la supplementazione della dieta con alcuni ceppi (*Lactobacillus* GG) può essere efficace nella prevenzione primaria delle IR in bambini che frequentano l'asilo, mentre esistono poche prove di efficacia nella prevenzione secondaria, cioè su bambini con IRR. Altri studi avrebbero fatto registrare un'efficacia di alcuni ceppi probiotici (soprattutto *Lactobacillus* GG e *Bifidobacterium lactis* Bb-12) nella prevenzione delle OMA. Prove piuttosto deboli di efficacia sembrerebbero avere alcuni prebiotici nella prevenzione primaria delle IR se somministrati nelle prime settimane di vita in popolazioni particolari di neonati pretermine. I risultati di questi studi nel loro complesso sono comunque bilanciati da altri studi, che non hanno dimostrato effetti sulla stessa patologia effettuati con gli stessi o anche altri ceppi di probiotici. Inoltre, va segnalato l'importante limite della presenza tra gli autori di alcuni lavori di ricercatori appartenenti alle aziende produttrici dei vari probiotici.

## 5. Lisati ed estratti batterici

### 5.1. 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 (es. ribosomi o proteoglicani)<sup>1</sup>.

I costituenti di ciascuna formulazione vengono solitamente scelti sulla scorta delle rispettive proprietà immunogeniche. In base al meccanismo di produzione, i batterio-lisati si distinguono in lisati polivalenti prodotti per lisi meccanica e lisati polivalenti ottenuti per lisi alcalina. Alcuni lisati batterici meccanici polivalenti (MLBL) 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 (es. 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<sup>2</sup>.

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*, *Hemophilus influenzae*).

I ribosomi rappresentano 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 della *Klebsiella pneumoniae* e le frazioni ribosomiali derivanti da quattro specie batteriche diverse (i.e. *K. pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, *Streptococcus pyogenes* A)<sup>3</sup>.

Riguardo al meccanismo di azione, si ritiene che gli estratti batterici possano attivare tanto i meccanismi dell'immunità innata quanto quelli dell'immunità adattativa. Entrando in contatto con le placche del Peyer del GALT e le cellule M intestinali, questi prodotti interagirebbero con recettori dell'immunità inna-

ta, come i *Toll-like receptors* (TLRs), insieme ad altri recettori di membrana o endocellulari (es. *NOD-like receptors*), venendone riconosciuti i rispettivi PAMPs (*Pathogen Associated Molecular Patterns*, es. 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, la espressione di molecole co-stimolatorie in grado di attivare i meccanismi dell'immunità adattativa. L'azione dei diversi IM 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<sup>4</sup>.

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 diventano precursori di 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<sup>5</sup>.

Studi *in vitro* hanno riportato che l'azione dell'OM-85 è mediata, almeno in parte, dall'attivazione dei TLR-2 e TLR-4<sup>6</sup>. Esperimenti nell'animale e nell'uomo hanno fatto registrare effetti dell'OM-85 tanto sul sistema immune innato quanto su quello adattativo. Nel topo è stata riportata una capacità di attivare il burst respiratorio dei macrofagi alveolari, aumentando la produzione di molecole dotata di azione citolitica e microbicida come l'anione superossido e l'ossido nitrico<sup>7-8</sup>. Nell'uomo è stata osservata la capacità dell'OM-85 di aumentare i livelli di IgA nella saliva e nel BAL, nonché delle IgG nel siero<sup>9-11</sup>, di favorire la produzione di IL-6 e IL-8 da parte di fibroblasti polmonari<sup>12</sup> e l'attivazione del macrofago<sup>10-13</sup>. Nel topo l'OM-85 sembra offrire in vivo una protezione tanto nei confronti del virus dell'influenza quanto dell'infezione da

*Salmonella typhimurium*<sup>14</sup>. Inoltre, sempre nel topo è stato osservato che la esposizione nelle prime epoche di vita all'OM85 aumenta la produzione di INF- $\gamma$  e riduce la produzione di IL-4, favorendo lo sviluppo preferenziale di una risposta di tipo Th1<sup>15</sup>.

A loro volta i proteoglicani, componenti della membrana cellulare dei ceppi di *Klebsiella pneumoniae*, sono stati descritti come possibili attivatori dei TLR-2<sup>16</sup>. Il razionale dell'utilizzo dei *ribosomi batterici* come IM sarebbe quello della loro immunogenicità a concentrazioni 1000 volte inferiori rispetto a quelle dei rispettivi batteri attenuati e della presenza in essi di epitopi antigenici analoghi a quelli presenti sulla membrana batterica<sup>17</sup>. Come per l'OM-85, anche gli estratti ribosomiali sarebbero accreditati di un'attività stimolante sul sistema immune innato e adattativo. In particolare, studi nell'uomo e nell'animale da esperimento hanno fatto registrare una capacità di favorire l'aumento delle plasmacellule ematiche e tonsillari, di aumentare la sintesi di IgA e altre immunoglobuline a livello tonsillare e polmonare, di favorire la maturazione delle cellule dendritiche e di stimolare la sintesi di citochine pro infiammatorie come le IL-1, IL-6 e IL-8 da parte dei monociti/macrofagi, nonché di IFN- $\gamma$  e IL-2 da parte dei T linfociti<sup>17</sup>.

---

## Bibliografia

- 1 Jesenak M, Ciljakova M, Rennerova Z, et al. (2011). *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>.
- 2 Villa E, Garelli V, Braidò F, et al. *May we strengthen the human natural defenses with bacterial lysates?* World Allergy Organ J 2010;3(8 Suppl):S17-23.
- 3 Mora R, Dellepiane M, Crippa B, et al. *Ribosomal therapy in the prophylaxis of recurrent pharyngotonsillitis in children*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2007;71:257-61.
- 4 Spisek R, Brazova J, Rozkova D, et al. *Maturation of dendritic cells by bacterial immunomodulators*. Vaccine 2004;22:2761-8.
- 5 Braidò F, Tarantini F, Ghiglione V, et al. *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.
- 6 Alyanakian MA, Grella F, Aumeunier A, et al. *Transforming growth factor-beta and natural killer T-cells are involved in the protective effect of a bacterial extract on type 1 diabetes*. Diabetes 2006;55:179-85.
- 7 Mauel J, Van Pham T, Kreis B, et al. *Stimulation by a bacterial extract (Broncho-Vaxom) of the metabolic and functional activities of murine macrophages*. Int J Immunopharmacol 1989;116:637-45.
- 8 Broug-Holub E, Persoons JHA, Schornagel K, et al. *Changes in cytokine and nitric oxide secretion by rat alveolar macrophages after oral administration of bacterial extracts*. Clin Exp Immunol 1995;101:302-7.
- 9 Puigdollers JM, Serna GR, Hernandez del Rey I, et al. *Immunoglobulin production in man stimulated by an orally administered bacterial lysate*. Respiration 1980;40:142-9.
- 10 Emmerich B, Emslander HP, Pachmann K, et al. *Local immunity in patients with chronic bronchitis and the effects of a bacterial extract, broncho-vaxom, on T lymphocytes, macrophages, gamma-interferon and secretory immunoglobulin A in bronchoalveolar lavage fluid and other variables*. Respiration 1990;57:90-9.
- 11 Djuric O, Mihailovic-Vucinic V, Stojic V. *Effect of bronchovaxom on clinical and immunological parameters in patients with chronic obstructive bronchitis: a double-blind, placebo controlled study*. Int J Immunother 1989;V:139-43.
- 12 Keul R, Roth M, Papakonstantinou E, et al. *Induction of interleukin 6 and interleukin 8 expression by Broncho-Vaxom (OM-85 BV) via C-Fos/serum responsive element*. Thorax 1996;51:150-4.
- 13 Lusuardi M, Capelli A, Carli S, et al. *Local airways immune modifications induced by oral bacterial extracts in chronic bronchitis*. Chest 1993;103:1783-91.
- 14 Bessler WG, Vor dem Esche U, Masihi N. *The bacterial extract OM-85 BV protects mice against influenza and Salmonella infection*. Int Immunopharmacol 2010;10:1086-90.
- 15 Bowman LM, Holt PG. *Selective enhancement of systemic Th1 immunity in immunologically immature rats with an orally administered bacterial extract*. Infect Immun 2001;69:3719-27.
- 16 Bellanti J, Olivieri D, Serrano E. *Ribosomal immunostimulation: assessment of studies evaluating its clinical relevance in the prevention of upper and lower respiratory tract infections in children and adults*. BioDrugs 2003;17:355-67.
- 17 Pregliasco P, Terracciano L, Marcassa S, et al. *Rationale for the clinical use of a ribosome-component immune modulator*. Allergy Asthma Proc 2009;30:S5-12.

## 5.2. Revisione della letteratura

Al fine dell'inclusione nella nostra revisione critica abbiamo individuato i seguenti Lisati ed Estratti Batterici: Lantigen B<sup>®</sup>, PMBL (*Polivalent Mechanical Bacterial Lysate*, Ismigen<sup>®</sup>), LW50020, Glicoproteine di *Klebsiella pneumoniae* (Ru41740), OM-85, D53. Per ognuno di questi prodotti abbiamo effettuato la ricerca su PubMed con la stringa da noi predeterminata per gli RCT e per le RS; per queste ultime abbiamo integrato la ricerca rivolgendoci alle principali Banche Dati di letteratura secondaria.

### 5.2.1. Lantigen-B<sup>®</sup>

Trattasi di un prodotto composto da sei fra i più comuni patogeni respiratori, inattivati. Non risulta indicizzato in PubMed ma la ricerca effettuata ottiene comunque un unico lavoro, italiano, pubblicato nel 2004<sup>1</sup>, di qualità metodologica molto scarsa, la cui conduzione presenta pecche enormi, dalla mancata descrizione della procedura di randomizzazione, all'impossibilità di conoscere il numero esatto dei pazienti durante il follow-up e i loro risultati. La somministrazione di Lantigen-B per 6 mesi a 94 bambini di età prescolare, effettuata con uno schema posologico molto diverso da quello raccomandato dalla Ditta produttrice, raggiunge risultati tendenzialmente favorevoli (-0,4 episodi), ma non statisticamente significativi.

---

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Pozzi E, Serra C. *Efficacy of Lantigen B in the prevention of bacterial respiratory infections*. *Monaldi Arch Chest Dis* 2004;61:19-27.

---

### 5.2.2. LW50020

Si tratta di un altro prodotto di uso orale nel quale sono presenti lisati di sette ceppi batterici la cui combinazione è leggermente diversa da quella contenuta nell'OM-85 e del PMBL. La RS Cochrane di Del Rio Navarro et al. del 2011 include anche questo prodotto e seleziona tre soli lavori, gli stessi che emergono dalla nostra abituale stringa di ricerca, allargata ai giorni nostri. Il lavoro di Riedl-Seifert<sup>1</sup>, oltre a non soddisfare i criteri minimi di validità per un trial RCT, presenta numerosi altre debolezze: non vengono precisati i dosaggi del prodotto, anomalia a nostro parere molto rilevante,

i risultati sono espressi come "numero totale di IR per gruppo", un IE piuttosto debole; infine, i risultati così ottenuti sono solo debolmente significativi ( $p = 0,04$ ). In un lavoro del 1998<sup>2</sup>, Rutishauer et al. ci danno un altro esempio di quanto sia difficile trovare i giusti indicatori d'esito: essi scelgono infatti, come indice del successo della terapia, la percentuale di bambini che non ebbero infezioni, un parametro non molto utile nella pratica e che, fra l'altro, noi non avevamo individuato fra quelli potenzialmente rilevanti (NNT 5, con IC95% da 3 a 14). In entrambi questi lavori vi furono eventi avversi, specie di natura gastrointestinale, debolmente associati al trattamento nel secondo. Il lavoro di Ruah et al.<sup>3</sup>, invece, va escluso dalle analisi perché l'IM era somministrato ad entrambi i gruppi studiati, con schemi diversi. Possiamo quindi concludere che, anche nel caso del LW50020, le basi dell'evidenza in ambito pediatrico sono quasi del tutto inesistenti.

---

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Riedl-Seifert RJ, van Aubel A, Kammereit A, et al. *Reduction of the number and severity of respiratory tract infections in children by oral immunostimulation*. *Adv Exp Med Biol* 1995;371:799-802.
- <sup>2</sup> Rutishauer M, Pitzke P, Grevers G, et al. *Use of a polyvalent bacterial lysate in patients with recurrent respiratory tract infections: results of a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study*. *Adv Ther* 1998;15:330-41.
- <sup>3</sup> Ruah SB, Ruah C, van Aubel A, et al. *Efficacy of a polyvalent bacterial lysate in children with recurrent respiratory tract infections*. *Adv Ther* 2001;18:151-62.

---

### 5.2.3. Glicoproteine di *Klebsiella pneumoniae* – Ru41740

La ricerca bibliografica effettuata su PubMed con la stringa da noi elaborata: <(ru41740 OR ru-41740 OR ru 41740 OR Biostim<sup>®</sup>) AND ((respiratory tract infections) OR (otitis media)). *Limiti*: 1980-2013; Humans; 0-18 anni; Inglese/Italiano>, ha dato esiti completamente negativi, sia per eventuali RS che per eventuali RCT. È vero però che la RS Cochrane di Del Rio Navarro, più volte citata e valutata, include cinque lavori svolti con tale sostanza, due in lingua spagnola e tre di produzione francese, pubblicati su riviste francesi.

In generale essi appaiono molto carenti per quanto riguarda i criteri minimi di validità metodologica e, per questo, di essi non abbiamo ritenuto opportuno fare un'analisi dettagliata. In sintesi, gli studi più datati<sup>1 2</sup> forniscono risultati con tendenza favorevole al Ru41740, ma statisticamente non significativi. Il terzo studio francese, pubblicato negli anni '80<sup>3</sup> fornisce risultati favorevoli e statisticamente significativi (-0,77 IR e -40,96%), ma con IC95% molto ampi, ai limiti della non significatività. Infine, i due studi in lingua spagnola selezionati dai revisori Cochrane<sup>4 5</sup> danno risultati contrastanti fra loro: in quello di Arroyave<sup>4</sup> essi sono così favorevoli e importanti (-5,6 IR in media nei 18 mesi di follow-up) da destare dubbi sulla loro autenticità, dubbi confortati peraltro dall'estrema debolezza dell'impianto metodologico dell'intero lavoro. Anche per il caso del Ru41740 dunque, come per gli altri prodotti fino ad ora esaminati, possiamo concludere che le basi su cui poggia l'evidenza di efficacia, peraltro non unanimemente favorevole, sono piuttosto deboli.

---

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Paupe J, Paupe G. [Biostim prevention of recurrent respiratory infections in children. A double-blind versus placebo study]. *Annales de Pédiatrie* 1986;33:843-5.
- <sup>2</sup> Piquet JJ, Piedro P. [Biostim investigation in the treatment of recurrent ENT infections in children]. *Les Cahiers d'ORL* 1986;21:725-30.
- <sup>3</sup> Pech A, Zanaret M. [Double blind trial of biostim versus placebo in children repeating rhinopharyngitis]. *Les Cahiers d'ORL* 1987;22:217-20.
- <sup>4</sup> Arroyave CM. [Klebsiella pneumoniae glycoproteins as adjuvants in the prevention of recurrent respiratory infections in children 1 to 6 years of age]. *Rev Alerg Méx* 1999;46:66-71.
- <sup>5</sup> Saracho-Weber F, Vázquez-Ramos V, Ayala-Barajas C. [Evaluation of glycoprotein of Klebsiella pneumoniae efficacy in recurrent infections]. *Alergia Asma e Inmunología Pediátrica* 2001;10:33-9.

---

### 5.2.4. D53

Il D53 rappresenta un IM composto da un'associazione di estratti di membrana di *Klebsiella pneumoniae* e complessi proteici ribosomiali, provenienti da quattro diversi ceppi batterici (*K. pneumoniae*, *S. pneumo-*

*niae*, *S. piogenes* e *H. influenzae*). Questo prodotto è stato inserito nel novero degli IM esaminati dalla RS Cochrane di Del Rio Navarro et al. Nella sua ultima versione<sup>1</sup>, che alla valutazione con lo strumento AMSTAR riceve a nostro avviso il massimo punteggio di 11 su 11 (Tab. Va). Questa RS include 18 lavori che hanno studiato gli effetti del D53. La qualità globale dei lavori selezionati, valutata con lo strumento dell'Assessment of Risk of Bias da noi stessi condiviso, risulta uniformemente molto scarsa. Siamo di fronte infatti a studi nei quali il processo di randomizzazione fu solamente dichiarato ma mai descritto; trattandosi inoltre di lavori tutti antecedenti il 1995, l'importante procedura di mascheramento della lista di randomizzazione non fu neppure presa in considerazione. Per di più, molti di questi studi fanno parte di un cluster di RCT di piccole dimensioni che furono pubblicati, contemporaneamente, sullo stesso numero di una rivista. Gli autori dell'ultima versione della RS Cochrane hanno comunque ritenuto opportuno eseguire due analisi quantitative differenziate (metanalisi) proprio sui risultati relativi ai due IE da noi individuati come primari per questa revisione critica e cioè il numero medio delle IR e la frequenza delle IR durante il periodo di follow-up, nei gruppi posti a confronto. Solo 11 lavori su 18 contenevano risultati utilizzabili per l'analisi quantitativa; negli altri sette gli Indicatori d'Esito indagati erano fra i più disparati e clinicamente poco rilevanti (score clinici non validati, più o meno di una IR o altri ancora). In considerazione della uniformemente bassa qualità degli studi inclusi nelle due metanalisi della RS Cochrane, abbiamo deciso di accettarne le risultanze tenendo conto però del fatto che la qualità dell'evidenza non potrà essere che molto modesta.

La differenza fra numero medio di IR nei pazienti trattati con D53 (n. 539) e trattati con placebo (n. 528) fu di -1,32 infezioni (IC95% da -1,86 a -0,79) per periodi di follow-up variabili da 3 a 6 mesi. La differente frequenza di IR nei pazienti trattati con D53 e nei pazienti trattati con placebo fu invece di -43,5% (IC95% da -53% a -33%), per periodi di follow-up da 3 a 6 mesi. Alcune considerazioni sono comunque necessarie: in primo luogo le età dei pazienti studiati non erano sempre ben individuabili; in secondo luogo, nella maggioranza dei lavori inclusi non si trattava di bambini già affetti da IRR; il rischio di base non era dunque omogeneo. In conclusione, possiamo affermare che il risparmio documentato fu in effetti di 1,3 infezioni in 3-6 mesi, un dato assoluto di rilevanza clinica piuttosto bassa e di cui va tenuto conto in

**Tab. Va.** AMSTAR (Assessment of Multiple Systematic Reviews).

Item	N. 1	N. 2	N. 3	N. 4	N. 5	N. 6	N. 7	N. 8	N. 9	N. 10	N. 11
Del Rio Navarro 2011	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si

Del Rio Navarro: 11 positivi/11 applicabili.

**Tab. Vb.** Caratteristiche dei lavori e risultati.

Lavoro	Disegno di studio	Popolazione	Intervento	Outcome primario	Follow-up	Risultati principali
Fiocchi 2012	RCT-DB-PC in parallelo	158 bambini di 2-5 anni, in comunità. (Gruppo A < 5 IR/ultimo anno; Gruppo B > 5 IR/ultimo anno)	Frazioni ribosomiali (RCIM): 1 dose 4 gg/w per 3 w nel primo mese, poi 4 gg/w per altri 5 mesi, oppure placebo	Riduzione di durata delle IR	6-12 mesi	- Gruppi con < 5 IR/anno: -0,8 giorni nel confronto a 6 mesi (p = 0,04); -1,1 giorni nel confronto a 12 mesi (p = 0,015) - Gruppi con > 5 IR/anno: NS - OR per Rinite: 2,3 (p = 0,036) - NNT: 7 (IC95% 3,5-31,3) per non avere nessuna IR a 6 e a 12 mesi - Eventi avversi: NS

**Tab. Vc.** Rischi di bias.

Lavoro	Randomizzazione	Mascheramento	Cecità	Drop-out e perdite al follow-up	Completezza del reporting	Altri potenziali bias
Fiocchi 2012	Rischio intermedio	Rischio elevato	Rischio intermedio (descritta solo per i pazienti)	Basso rischio (perdite minime; ITT eseguita)	Rischio elevato (l'outcome secondario "frequenza delle IRR nei 2 gruppi" non viene esposto nei Risultati)	- <i>Analisi di sottogruppo</i> eseguite in assenza di differenze SS nell'analisi primaria - Manca dichiarazione influenza dei finanziatori sulla gestione dei dati

rapporto al dato delle frequenze, che potrebbe invece sembrare importante (43,5% in meno). Infine, il dato dell'efficacia modesta che questi prodotti dimostrano, associato alla scadente qualità delle evidenze a sostegno, inducono a considerare alquanto deboli le prove di efficacia di questo prodotto nella profilassi antiinfettiva.

La ricerca della letteratura primaria successiva alla RS Cochrane individua un solo lavoro pertinente e rilevante<sup>2</sup>, schematicamente riassunto e analizzato nella Tabelle Vb e Vc. Si tratta di un trial multicentrico italiano su un discreto numero di bambini dell'asilo, dai 2 ai 5 anni, afflitto da alcune pecche metodologiche<sup>3</sup>, dal quale sembra emergere una differenza statisticamente

significativa, ma clinicamente poco rilevante, nella durata delle IR, solo nei bambini già affetti da meno di 5 IR l'anno. Tale riscontro, sarebbe per di più legato prevalentemente alla prevenzione delle semplici Riniti. Un altro risultato, apprezzabile in termini EBM, del lavoro di Fiocchi et al. è il NNT di 7 pazienti (limite superiore 32) per non avere alcuna IR durante il periodo di follow-up, un IE di dubbia importanza. Se aggiungiamo alle carenze metodologiche di questo lavoro la scarsa rilevanza clinica dei suoi risultati, possiamo concludere che anche quest'ultima pubblicazione ci fornisce prove di efficacia sul D53 abbastanza deboli.

## Bibliografia

- 1 Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, et al. *Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children*. Cochrane Database Syst Rev 2006;(4):CD004974.
- 2 Fiocchi A, Omboni S, Mora R, et al. *Efficacy and safety of ribosome-component immune modulator for preventing recurrent respiratory infections in socialized children*. Allergy Asthma Proc 2014;33:197-204.
- 3 Bergamini M, Simeone G, Verga MC, et al. *Efficacy and safety of ribosome-component immune modulator for preventing recurring respiratory infections in socialized children*. Allergy Asthma Proc 2013;34:108-9.

### 5.2.5. Polivalent Mechanical Bacterial Lysate (PMBL – es. Ismigen®)

Trattasi di un lisato degli stessi identici batteri contenuti nell'OM-85, ma a differenza di questi ultimi ottenuto per lisi meccanica. La ricerca sulle Banche Dati ci propone una recente RS con Metanalisi<sup>1</sup>. Il lavoro di Cazzola, che alla valutazione con lo strumento AMSTAR riceve un punteggio, appena accettabile, di 6 su 11 (Tab. Vd), è dedicato alle COPD ed alla Tbc dell'adulto ma anche alle IRR del bambino. Vengono qui selezionati tre lavori pediatrici dai quali gli autori ottengono una Metanalisi

relativa alla riduzione del numero medio delle IR durante un periodo di follow-up di un anno: il PMBL sembra ridurre di 2,2 unità gli episodi in bambini già affetti da IRR (IC95% da -3,26 a -1,14; p < 0,00). Dei tre lavori non è dato conoscere la qualità metodologica. L'unico di essi reperibile con la nostra stringa di ricerca, estesa a marzo 2013, è quello di Rosaschino et al.<sup>2</sup>, lavoro nel quale non esisteva un gruppo placebo, il gruppo di controllo era numericamente inferiore di tre volte rispetto al gruppo attivo, il metodo di randomizzazione e di mascheramento delle liste non erano minimamente esplicitati. I due restanti lavori, pubblicati su riviste italiane, secondo Cazzola et al., risulterebbero omogenei al lavoro di Rosaschino. Una ricerca da noi effettuata per eventuali RCT pubblicati dopo la RS di Cazzola non ha dato risultati.

In considerazione delle risultanze della ricerca effettuata riteniamo che la base delle evidenze che sostengono l'efficacia del PMBL siano estremamente deboli.

## Bibliografia

- 1 Cazzola M, Anapurapu S, Page CP. *Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis*. Pulm Pharmacol Ther 2012;25:62-8.
- 2 Rosaschino F, Cattaneo L. *Strategies for optimising compliance of pediatric patients for seasonal anti-bacterial vaccination with sublingually administered polyvalent mechanical bacterial lysates (PMBL)*. Acta Biomed 2004;75:171e8.

### 5.2.6. OM-85

Si tratta di un prodotto composto da otto lisati batterici (*Haemophilus influenzae*; *Streptococcus pneumoniae*; *Klebsiella pneumoniae*; *Klebsiella ozaenae*; *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus pyogenes*; *Streptococcus viridans*; *Moraxella catarrhalis*) ottenuti per lisi alcalina e rappresentati in egual misura all'interno del prodotto. Nella letteratura secondaria

**Tab. Vd.** AMSTAR (Assessment of Multiple Systematic Reviews).

AMSTAR Item	N. 1	N. 2	N. 3	N. 4	N. 5	N. 6	N. 7	N. 8	N. 9	N. 10	N. 11
Cazzola 2011	Sì	No	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	Sì	No	No

Cazzola: 6 positivi/11 applicabili.



rintracciabile sulle Banche Dati sono presenti almeno tre importanti RS sull'OM-85<sup>1-3</sup>. La prima accorpa in Metanalisi risultati provenienti da lavori con rischi globali di bias molto differenti ed effettua la valutazione degli studi primari in modo discutibile. La seconda ha come unico autore un ricercatore che ha prodotto negli ultimi decenni numerosi trial proprio sull'OM-85, il che risulta poco accettabile in termini di conflitto di interessi, sia sotto il profilo formale e sia sotto quello concettuale. La terza è la RS Cochrane di Del Rio Navarro et al. già più volte citata, e valutata in Tabella Ve, nella quale sono state prodotte due Metanalisi dedicate all'OM-85, un estratto batterico ottenuto per lisi enzimatica anziché per lisi meccanica. Ma,

mentre i lavori contenuti nelle Metanalisi dedicate al D53 sono tutti di qualità metodologica scarsa o molto scarsa (motivo per il quale abbiamo deciso, pur con le dovute riserve, di condividerne i risultati) nell'ambito dei 9 RCT compresi nelle due Metanalisi sull'OM-85 ve ne sono 4 che presentano, a detta degli stessi autori delle Metanalisi, un rischio globale di bias molto ridotto. Sulla base di queste valutazioni, e in completo accordo con gli autori di una recente e completa overview<sup>4</sup>, abbiamo pertanto deciso di rivolgere direttamente la nostra attenzione alla letteratura primaria, con un particolare riguardo agli RCT qualitativamente migliori. Utilizzando la nostra consueta stringa di ricerca abbiamo dunque rilevato 18 trial RCT fra i quali

**Tab. Ve.** Caratteristiche dei lavori e risultati.

Lavoro	Disegno di studio	Popolazione	Intervento	Outcome primario	Follow-up	Risultati principali
Del-Rio-Navarro 2003	RCT-DB-PC in parallelo	54 bambini (3-6 anni) con > 3 IR/6 mesi carenti di una classe di IgG	OM-85 (una dose/die x 10 gg x 3 mesi, oppure Placebo)	Numero medio di IR/6 mesi	6 mesi complessivi	$\Delta$ episodi di IR/6 mesi = -2,4 (p = 0,001)
Jara-Perez 2000	RCT-DB-PC in parallelo	199 bambine in Orfanotrofio 6-13 anni, con >3 IR/6 mesi	OM-85 (una dose/die x 10 gg x 3 mesi) oppure Placebo	Numero medio di IR/6 mesi	6 mesi complessivi	$\Delta$ episodi di IR/6 mesi = 2,0 (p < 0,001) - Efficacia preventiva: 80% (per avere meno di 3 IR)
Gutiérrez-Tarango 2001	RCT-DB-PC in parallelo	54 bambini "suscettibili" (1-12 anni) con > 3 IR/6 mesi	OM-85 (una dose/die x 10 gg x 3 mesi, secondo ciclo dopo 6 mesi), oppure Placebo	Numero medio di IR/12 mesi	12 mesi	$\Delta$ episodi di IR/12 mesi = 3 (p = 0,001) NNT = 3 per avere meno di 6 IR/12 mesi
Schaad 2002	RCT-DB-PC in parallelo	232 bambini (3-8 anni) con > 3 IR/anno	OM-85 (una dose/die x 1° mese; una dose/die x 10 gg/mese dal 3° al 5° mese) vs. placebo	Numero medio di IR/6 mesi	6 mesi complessivi	$\Delta$ episodi di IR = -0,4 (p = 0,05) B. con > 6 IR/y $\Delta$ = -0,56 B. con < 6 IR/y $\Delta$ = NS
Collet 1993	RCT-DB-PC in parallelo	416 bambini 6-36 mesi (comunità infantile)	OM-85 (una dose/die x 10 gg x 3 mesi, oppure Placebo)	Pazienti con > 4 IR periodo di follow-up	7 mesi e mezzo (3 + 4,5 di Follow-up)	Nell'intero periodo: $\Delta$ NS. Nei 3 mesi di intervento: NNT = 12 (espl.)
Razi 2010	RCT-DB-PC in parallelo	75 bambini 1-6 anni con > 3 Wheezing ARI/6 mesi	OM-85 (una dose/die x 10 gg x 3 mesi, oppure Placebo)	Numero medio di WARI/12 mesi	12 mesi (3 + 9 mesi)	- $\Delta$ episodi di Wheezing ARI = -2,18 e -37,9% (p < 0,001) - $\Delta$ episodi di IR = -2,44 e -31,4% (p < 0,001)

abbiamo deciso di includere nell'analisi finale solo sei lavori che sono: i quattro inclusi da Del Rio Navarro nelle sue Metanalisi<sup>2-5</sup>, un lavoro francese del 1993<sup>6</sup> accettato da Del Rio Navarro ma non inserito nelle suddette Metanalisi perché carente di dati accorpabili a quelli degli altri lavori, infine un lavoro del 2010<sup>7</sup> escluso dalla RS Cochrane in quanto aveva come outcome la prevenzione del wheezing para-infettivo, un IE da noi invece considerato importante.

La sintesi e l'analisi critica schematica di questi lavori sono contenute, rispettivamente, nelle Tabelle Ve e Vf. Tre lavori sono stati prodotti da un medesimo gruppo di autori messicani i cui maggiori rappresentanti sono Berber (che, quanto meno nel periodo di pubblicazione dei primi due trial, fu uno dei responsabili scientifici della ditta produttrice dell'OM-85) e la Del Rio Navarro, leader del gruppo di revisori che periodicamente aggiorna la Cochrane sull'argomento degli IM nella prevenzione delle IR. Questi tre lavori, svolti in Messico, presentano uno stesso impianto metodologico di base, decisamente buono, con alcune differenze legate al tipo di popolazione, al tipo di intervento, o alla conduzione del trial; identico invece era il rischio base di IR nei pazienti arruolati (bambini che avevano presentato più di 3 IR nell'arco di 6 mesi). Nel pri-

mo di questi lavori in ordine cronologico (Jara Perez 2000) si trattava di 199 bambine che vivevano in un Orfanotrofio: durante i 3 mesi di trattamento e nei successivi 3 mesi le pazienti mostrarono una diminuzione media significativa di 2 IR e in virtù dell'OM-85 vennero prevenute circa l'80% delle IR stesse. Il secondo lavoro<sup>7</sup> si svolse per il periodo di un anno, nel quale il classico ciclo trimestrale di OM-85 fu ripetuto a distanza di 6 mesi dal primo: la differenza fu di 3 IR in meno in 12 mesi nei bambini trattati; fu inoltre necessario sottoporre a trattamento (NNT) 3 pazienti per evitare che uno si ammalasse di 6 episodi di IR. La precisione di queste due stime fu, per entrambi gli indicatori, molto buona. Risultati del tutto analoghi a quelli ottenuti da Jara Perez sembrano derivare dal lavoro di Del Rio Navarro del 2003 (-2,4 IR in 6 mesi di osservazione), ma quest'ultimo è afflitto da una perdita al follow-up molto superiore alla soglia del 20%, motivo questo per il quale esso fu giustamente scartato nell'analisi di Miceli Sopo et al.<sup>4</sup>.

Il lavoro di Schaad fu svolto con uno schema posologico differente rispetto ai lavori messicani, ma sempre su bambini con più di 3 IR all'anno<sup>8</sup>. I risultati furono molto meno favorevoli, essendosi dimostrata una riduzione media, appena significativa, di circa mezzo

**Tab. Vf.** Rischi di bias.

Lavoro	Randomizzazione	Mascheramento	Cecità	Drop-out e perdite al follow-up	Completezza del reporting	Altri potenziali bias
Del-Río-Navarro 2003	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Rischio elevato (25% di perdite; analisi Per Protocollo)	Basso rischio	- Studio sponsorizzato - Un autore indipendente
Jara-Perez 2000	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	- Studio sponsorizzato - Un autore dipendente
Gutiérrez-Tarango 2001	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	- Studio sponsorizzato - Un autore dipendente
Schaad 2002	Basso rischio	Basso rischio	Rischio intermedio	Basso rischio	Basso rischio	- Studio sponsorizzato - Un autore dipendente
Collet 1993	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	- Studio sponsorizzato
Razi 2010	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Rischio intermedio (7% di perdite; analisi Per Protocollo)	Basso rischio	Basso rischio

episodio in 6 mesi, differenza indubbiamente poco rilevante dal punto di vista clinico. La mancata significatività delle differenze riscontrate nei pazienti con meno di 6 episodi nell'anno precedente sembrerebbe indicare una minore efficacia di OM-85 nei pazienti che si ammalavano di meno.

L'RCT più datato (Collet 1993), nel quale peraltro il rischio infettivo di base dei *toddler* non è noto, sembra ricalcare i risultati del lavoro di Schaad<sup>9</sup>. In esso infatti fu riscontrata un'efficacia solo tendenziale, ma non statisticamente significativa, di OM-85 nel lungo periodo; una differenza significativa, per quanto poco rilevante da punto di vista clinico (NNT = 12 affinché un bambino avesse meno di 3 IR nell'arco di 3 mesi), fu invece dimostrata con un'analisi esplorativa relativa ai tre mesi iniziali di somministrazione del prodotto (Tab. Ve).

Il trial più recente (Razi 2010) è interessante in quanto dimostra per la prima volta un'efficacia significativa di OM-85 nella prevenzione del wheezing parainfettivo prescolare, con una riduzione di circa 2 episodi in 12 mesi che, in pazienti che avevano sofferto di questa patologia per almeno 3 volte in 6 mesi, si può giudicare clinicamente rilevante<sup>10</sup>.

Da quanto finora esposto emerge innanzitutto che le prove di efficacia di OM-85 nella prevenzione delle IRR del bambino provengono da RCT di qualità metodologica buona, specie se confrontata con quella di molti lavori portati a supporto di altrettanto famosi IM. Tali prove appaiono però parzialmente contraddittorie, in particolare quando si vadano a confrontare i risultati poco brillanti del lavoro francese e di quello svizzero (svolto quest'ultimo con uno schema posologico inusuale) con quelli decisamente buoni dei tre lavori messicani, in cui peraltro figura tra gli autori, come sopra detto, un impiegato dell'azienda produttrice del farmaco. Dal lavoro di Collet si potrebbe anche dedurre che l'efficacia è maggiore durante il ciclo trimestrale che non nei 4 mesi e mezzo successivi, mentre da quello di Schaad si potrebbe dedurre che l'efficacia è maggiore nei bambini che più si ammalavano ma, come abbiamo detto, la rilevanza clinica di entrambi questi risultati è scarsa. Dal lavoro di Razi, il cui unico difetto è una perdita al follow-up appena superiore alla soglia del 5%, risulta infine dimostrata un'efficacia preventiva nei confronti del wheezing prescolare. Va comunque rimarcato come ad oggi non esistano altri studi che abbiano confermato i risultati

di questo studio, che, alla data della nostra Revisione, rimane unico.

---

## Bibliografia

- 1 Steurer-Stey C, Lagler L, Straub DA, et al. *Oral purified bacterial extracts in acute respiratory tract infections in childhood: a systematic quantitative review*. Eur J Pediatr 2007;166:365-76.
- 2 Schaad UB. *OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review*. World J Pediatr 2010;6:5-12.
- 3 Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, et al. *Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children*. Cochrane Database Syst Rev 2006;(4):CD004974.
- 4 Miceli Sopo S, Onesimo R, Giorgio V, et al. *Efficacy of over-the-counter immunostimulants in the prevention of paediatric recurrent acute respiratory tract infections. Criticisms and pitfalls of available meta-analyses*. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2011;43:157-61.
- 5 Del-Río-Navarro BE, Luis Sienra-Monge JJ, Berber A, et al. *Use of OM-85 BV in children suffering from recurrent respiratory tract infections and subnormal IgG subclass levels*. Allergol Immunopathol 2003;31:7-13.
- 6 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;22:748-59.
- 7 Gutiérrez-Tarango MD, Berber A. *Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months*. Chest 2001;119:1742-8.
- 8 Schaad UB, Mutterlein 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.
- 9 Collet JP, Ducruet T, Kramer MS, et al. *Stimulation of nonspecific immunity to reduce the risk of recurrent infections in children attending day-care centers. The Epicreche Research Group*. Pediatr Infect Dis J 1993;12:648-52.
- 10 Razi CH, Harmanci K, Abaci A, et al. *The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children*. J Allergy Clin Immunol 2010;126:763-9.

### 5.3. Considerazioni degli autori

I dati degli studi RCT relativamente agli estratti batterici sopra citati dimostrano una sostanziale eterogeneità per quanto riguarda le prove di efficacia di questi composti, alcuni dei quali sembrano avere una letteratura di supporto molto debole (in alcuni casi addirittura assente), a fronte di altri per i quali tali evidenze esistono, sebbene di peso non particolarmente rilevante nella pratica clinica. In particolare, l'OM-85 sembra accreditato di evidenze di efficacia

clinica più solide rispetto ad altri composti, sebbene desumibili da studi con disegno alquanto differente, alcuni dei quali svolti utilizzando schemi di trattamento diversi rispetto a quelle consigliate dall'azienda produttrice. Non è neppure da trascurare il fatto che i principali studi con risultati positivi sull'OM-85 provengono tutti da un unico Paese (Messico) e il possibile peso del conflitto d'interesse rappresentato dalla presenza tra gli autori di responsabili dell'azienda produttrice.

## 6. Oligoelementi e vitamine

### 6.1. Introduzione

Gli *oligoelementi*, rappresentano micronutrienti presenti in tracce negli alimenti. Il ruolo cruciale di questi componenti nutrizionali nel corretto funzionamento dell'immunità innata e adattativa è noto da tempo. L'aumentata suscettibilità alle infezioni in condizioni carenziali ha portato a supporre che integrazioni alimentari di oligoelementi potessero migliorare la risposta immunitaria in vivo. Di tutti gli oligoelementi indispensabili per l'organismo umano la maggiore attenzione è stata rivolta negli studi clinici soprattutto allo zinco e al ferro in quanto maggiormente implicati nello sviluppo della risposta immune.

Lo **zinco** è un oligoelemento essenziale per la vita e la sua omeostasi è finemente regolata all'interno dell'organismo umano. Non esistono riserve organiche di zinco e quindi il suo bilancio è basato esclusivamente sull'assunzione con la dieta, l'assorbimento intestinale e l'eliminazione. A livello molecolare lo zinco è un cofattore catalitico per circa il 3% delle proteine del genoma umano. Lo zinco è anche essenziale per il normale sviluppo e funzionamento dell'immunità cellulare e anticorpale, dei neutrofili e delle cellule NK<sup>1</sup>. La carenza di zinco si associa ad una riduzione della produzione anticorpale e della risposta T cellulare in quanto questo elemento rappresenta un cofattore fondamentale per la sintesi del DNA e la trascrizione dell'RNA<sup>2</sup>. In modelli murini la privazione di zinco nella dieta comporta linfopenia associata a atrofia del timo. Inoltre lo zinco sembra svolgere un ruolo rilevante nel mantenimento dell'equilibrio ossido-riduttivo<sup>3</sup> e nel trasporto trans-epiteliale di ioni a livello delle mucose<sup>4</sup>.

Nei paesi industrializzati la prevalenza della carenza di zinco è estremamente bassa. Negli Stati Uniti studi condotti su di una popolazione sana hanno dimostrato che il 47% dei lattanti e il 72% dei bambini in età prescolare assumono dosi superiori al limite massimo giornaliero di assunzione di zinco (*Upper tolerable Level, UL*). L'UL di zinco per età è stato stimato sulla base dell'assenza di effetti avversi in adulti con un introito di zinco di circa 50 mg/d; i valori pediatrici sono stati calcolati aggiustando l'UL degli adulti per il peso. I lattini e i cereali fortificati allo zinco costituiscono le fonti principali di zinco in età pediatrica<sup>5</sup>. Dati Europei dimostrano livelli di assunzione di zinco lievemente inferiore pur risultando prossimi all'UL in paesi quali la Danimarca<sup>6</sup>. È noto come un eccessivo intake

di zinco possa determinare un'alterazione della risposta immunitaria e alteri il metabolismo proteico<sup>7</sup>; va tuttavia ricordato come negli studi finora condotti la tossicità dello zinco si sia manifestata soltanto a dosaggi estremamente elevati (300 mg/die) per periodi prolungati di assunzione (ogni giorno per sei settimane). Per questo motivo la *European Food Safety Authority* ha stabilito che gli attuali valori di assunzione di zinco nell'unione europea prossimi all'UL non destano preoccupazione. Da questi ampi studi emerge come la popolazione pediatrica nei paesi industrializzati sia ad oggi maggiormente esposta ad un eccesso di zinco piuttosto che ad una carenza di zinco. Nel terzo mondo la scarsa disponibilità alimentare determina invece una carenza di zinco diffusa nella popolazione pediatrica. In queste popolazioni la supplementazione si è dimostrata efficace in alcuni studi per la prevenzione e la terapia delle gastroenteriti acute e delle infezioni delle vie aeree.

Il **ferro** è un altro oligoelemento la cui supplementazione è stata tentata nel corso dei decenni per ridurre la morbilità per infezioni delle vie respiratorie nei bambini, soprattutto nel terzo mondo. Il ferro è un elemento essenziale per quasi tutti gli esseri viventi. 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 ossido-riduzione e di trasporto dell'ossigeno.

Nei modelli animali il deficit di ferro altera numerosi aspetti dell'immunità cellulare; i risultati negli studi condotti sull'uomo sono invece contrastanti<sup>8,9</sup>. Il rischio di infezione risulta infatti aumentato sia in caso di sideropenia che in caso di sovraccarico di ferro. Nel secondo caso un eccesso di ferro satura i sistemi di trasporto rendendo il ferro libero maggiormente disponibile per la crescita dei patogeni. Questo spiega il perché nell'uomo i sistemi di ferro-chelazione (lattoferrina, transferrina, ferritina) siano altamente efficienti<sup>10</sup>. La sideropenia che viene ad innescarsi durante le fasi acute dell'infiammazione è quindi ad oggi considerata uno dei meccanismi di difesa dell'immunità innata per gli organismi multicellulari. Alcuni studi di supplementazione nei paesi del terzo mondo hanno dimostrato un maggior numero di eventi avversi gravi (numero di ricoveri ospedalieri e decessi) nei bambini che assumevano ferro. Questo dato potrebbe essere spiegato in parte dalla maggior disponibilità di ferro libero che agevola la crescita dei patogeni, in parte dall'aumentato numero di globuli rossi circolanti aggredibili da *P. falciparum* in aree ad alta endemia malarica<sup>11</sup>.

Analogamente a quanto avviene per lo zinco gli studi atti a valutare l'apporto di ferro nei paesi industrializzati hanno dimostrato come l'introito di questo oligoelemento sia più che adeguato nelle nostre popolazioni<sup>5,6</sup>.

Le **vitamine**, rappresentano composti organici appartenenti anch'essi alla categoria dei micronutrienti, sprovvisti quindi di attività energetica ma dotati di importanti attività biologiche, in quanto essenziali soprattutto per lo svolgimento di numerose attività enzimatiche. Come ovvio, alcune di esse possono esercitare effetti modulanti sulle funzioni del sistema immune. La **vitamina C** (acido ascorbico) è una vitamina idrosolubile, implicata nel l'assorbimento del ferro non-eme, nella deposizione del collagene, nella riparazione delle ferite, nella produzione di neurotrasmettitori e nel metabolismo del glucosio. Essa si concentra all'interno dei fagociti e dei linfociti a livelli 100 volte superiori rispetto al plasma, riducendosi rapidamente in corso di infezioni o di stress. Ricerche risalenti già agli anni '80, hanno dimostrato che questa vitamina può svolgere attività antinfettive, attraverso un potenziamento dell'attività NK, della proliferazione linfocitaria, della produzione di IFN e della chemiotassi<sup>12,13</sup>. Essa, inoltre, attraverso le sue capacità antiossidanti, contribuisce a mantenere lo stato redox nell'ambiente intra- ed extracellulare, esercitando un'azione protettiva nei confronti del danno tissutale indotto dai ROS (*Reactive Oxygen Species*) liberati durante la risposta infiammatoria.

La **vitamina A**, un sottotipo degli acidi retinoici, rappresenta una vitamina liposolubile presente in natura sotto forma di beta-carotene, contenuto nelle piante, o vitamina A preformata (retinolo, retinale, acido retinoico ed esteri retinilici), di origine animale. Essa è implicata nel mantenimento dell'integrità degli epiteli e numerose funzioni cellulari, comprese quelle immunitarie. In particolare, questa vitamina sembra svolgere un ruolo importante nell'homing dei linfociti T e B a livello delle mucose, soprattutto a livello intestinale, favorendo la differenziazione dei plasmociti produttori di IgA, nell'attivazione e proliferazione delle cellule CD4+ TCR-mediata indotta dalla IL-2, nonché nel favorire l'espressione del gene Foxp3 da parte di cellule Treg e nella generazione delle cellule Th17<sup>14,15</sup>.

La **vitamina D**, nelle sue diverse isoforme (vitamina D3 e D2, rispettivamente colecalciferolo e ergocalciferolo) rappresenta un'altra vitamina liposolubile, implicata oltre che nel metabolismo calcico e nella mineralizzazione ossea, anche nella modulazione di numerose

funzioni immunitarie. Questa vitamina esercita una attività antiinfettiva, grazie alla capacità di favorire la sintesi di alcuni peptidi dotati di potente attività antimicrobica (catelicidina o proteina LL37). È stato dimostrato inoltre che essa interviene direttamente nei meccanismi di *signalling* a valle del TCR della cellula T, nella maturazione delle cellule dendritiche, nella polarizzazione delle risposte immuni, nella promozione delle risposte Treg, nella produzione delle IgE e nel reclutamento di eosinofili a livello delle vie aeree<sup>16-18</sup>.

---

## Bibliografia

- 1 Prasad AS. *Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:646-52.
- 2 Fraker PJ, King LE. *Reprogramming of the immune system during zinc deficiency*. *Annu Rev Nutr* 2004;24:277-98.
- 3 Shen H, Qin H, Guo J. *Cooperation of metallothionein and zinc transporters for regulating zinc homeostasis in human intestinal Caco-2 cells*. *Nutr Res N Y* 2008;28:406-13.
- 4 Berni Canani R, Buccigrossi V, Passariello A. *Mechanisms of action of zinc in acute diarrhea*. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:8-12.
- 5 Butte NF, Fox MK, Briefel RR, et al. *Nutrient intakes of US infants, toddlers, and preschoolers meet or exceed dietary reference intakes*. *J Am Diet Assoc* 2010;110:S27-37.
- 6 Flynn A, Hirvonen T, Mensink GB, et al. *Intake of selected nutrients from foods, from fortification and from supplements in various European countries*. *Food Nutr Res* 2009;53: doi: 10.3402/fnr.v53i0.2038.
- 7 Chandra RK. *Excessive intake of zinc impairs immune responses*. *JAMA* 1984;252:1443-6.
- 8 Drakesmith H, Prentice, AM. *Hepcidin and the iron-infection axis*. *Science* 2012;338:768-72.
- 9 Mullick S, Rusia U., Sikka M, et al. *Impact of iron deficiency anaemia on T lymphocytes & their subsets in children*. *Indian J Med Res* 2006;124:647-54.
- 10 Cassat JE, Skaar EP. *Iron in infection and immunity*. *Cell Host Microbe* 2013;13:509-19.
- 11 Sazawal S, Black RE, Ramsan M, et al. *Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool children in a high malaria transmission*

setting: community-based, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2006;367:133-43.

- 12 Maggini S, Wenzlaff S, Hornig D. *Essential role of vitamin C and zinc in child immunity and health*. *J Int Med Res* 2010;38:386-414.
- 13 Heimer KA, Hart AM, Martin LG, et al. *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.
- 14 Hall JA, Grainger JR, Spencer SP, et al. *The role of retinoic acid in tolerance and immunity*. *Immunity* 2011;35:13-22.
- 15 Ross AC. *Vitamin A and retinoic acid in T cell-related immunity*. *Am J Clin Nutr* 2012;96:1166S-72.
- 16 Holick MF. *Vitamin D deficiency*. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- 17 Baeke F, Takiishi T, Korf H, et al. *Vitamin D: modulator of the immune system*. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10:482-96.
- 18 von Essen MR, Kongsbak M, Schjerling P, et al. *Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells*. *Nat Immunol* 2010;11:344-9.

## 6.2. Revisione della letteratura

### 6.2.1. Ferro

Abbiamo cercato sulle principali Banche Dati di RS e su PubMed utilizzando la seguente stringa, inizialmente limitata agli ultimi 10 anni: < ((respiratory tract infections) OR (otitis media) OR (morbidity)) AND (iron OR (ferrous compounds) OR (ferric compounds)).

Abbiamo quindi trovato quattro RS<sup>1-4</sup> di buona qualità metodologica globale dedicate all'efficacia di programmi di integrazione dietetica attraverso i cosiddetti *Multiple MicroNutrients* (MMN) nei Paesi in via di sviluppo. In queste revisioni gli indicatori d'esito principali, invariabilmente di fortissimo impatto, erano rappresentati da mortalità, crescita staturale-ponderale, stato nutrizionale, sviluppo motorio, gravi infezioni specifiche quali Malaria, Tubercolosi e HIV, stato di

salute generale; all'interno di questa ultima categoria di indicatori d'esito rientravano le "infezioni" non specifiche delle vie digerenti e quelle delle vie respiratorie, ovvero l'interesse primario della nostra revisione critica. I risultati ottenuti per questo outcome all'interno di tali revisioni non sono ovviamente differenziabili per il Ferro, così come non lo sono per lo Zinco o per gli altri micronutrienti. Le evidenze emergenti dalle varie revisioni erano "mixed", ovvero in alcuni casi favorevoli, in altre no, e in ogni caso tutti i lavori inclusi erano stati svolti su popolazioni in condizioni socio-economiche molto disagiate e/o con importanti carenze nutrizionali, condizioni non certo paragonabili, mediamente, a quelle dei bambini italiani o europei. Una revisione del 2006, di metodologia alquanto scarsa<sup>5</sup>, nella quale la suscettibilità alle infezioni costituiva in realtà un *outcome* di *safety* e non di efficacia, non giunse a risultati conclusivi in merito alla morbilità per Infezioni Respiratorie dopo integrazione marziale.

Maggiore interesse è dato invece dall'*Evidence Summary* di Roth et al.<sup>6</sup>, dedicato proprio alla prevenzione delle IR tramite l'integrazione marziale, che nel 2008 confermava la mancata dimostrazione di efficacia del Ferro facendo specifico riferimento ad una valida RS del 2002 sul BMJ<sup>7</sup> nella quale i risultati di 17 lavori sulle IR in generale così come quelli provenienti da 8 lavori sulle IBVR, non furono significativamente a favore dell'integrazione marziale. Fu invece riscontrata una modestissima differenza nell'incidenza di diarrea, ma a sfavore dei soggetti trattati. Dalla Tabella VIa è evidente come la RS di Gera e Sachdev abbia un impianto qualitativo pressoché ottimo (10 item positivi su 11); purtroppo però essa include lavori di bassa qualità metodologica, fortemente eterogenei a causa, ad esempio, della diversa via di somministrazione, che in certi casi era intramuscolare (trial senza gruppo di controllo), con definizioni di malattia estremamente variabili e con indicatori d'esito fra i più disparati. Infine, si trattava di studi svolti su bambini in situazioni socio-economiche altamente disagiate, in nessun modo paragonabili alle nostre.

**Tab. VIa.** AMSTAR (*Assessment of Multiple Systematic Reviews*).

AMSTAR Item	N. 1	N. 2	N. 3	N. 4	N. 5	N. 6	N. 7	N. 8	N. 9	N. 10	N. 11
Gera 2002	Sì	Impossibile rispondere	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì

Gera: 10 positivi/11 applicabili

A questo punto abbiamo deciso di raccogliere i dati provenienti da eventuali lavori svolti dopo il 2002, adattando la precedente stringa di ricerca al reperimento degli RCT. Dei 236 lavori ottenuti solamente 13 sono risultati potenzialmente includibili nella nostra analisi, ma solo in sei di essi<sup>8-13</sup> erano stati estrapolati i dati sull'effetto della supplementazione con il solo Ferro e, fra questi sei, soltanto tre<sup>8-10</sup> avevano come specifico outcome le IR.

Nel lavoro di Baqui<sup>8</sup>, 322 lattanti del Bangladesh moderatamente malnutriti e anemici trattati settimanalmente e per 6 mesi con 20 mg di Ferro o Placebo non ebbero una riduzione significativa dell'incidenza delle loro IR. Analoghi risultati sono stati ottenuti nel lavoro di Richard et al.<sup>9</sup> in 427 bambini peruviani di 6 mesi-15 anni moderatamente malnutriti e anemici trattati giornalmente e per 7 mesi con 15 mg di ferro o placebo. Nel lavoro di De Silva invece<sup>10</sup> svolto in Sri Lanka, un gruppo di 179 bambini dai 5 ai 10 anni arruolati con una IR acuta in atto oppure sani, trattati per 8 settimane con dosi di Ferro solfato decisamente superiori a quelle dei precedenti due lavori (60 mg/die), ebbero a soffrire in modo significativamente meno frequente di IR rispetto ai 184 coetanei trattati con placebo (0,5 IR in meno e 9,5 giorni di malattia in meno in 8 settimane;  $p < 0,005$ ). Quella proveniente da questo unico lavoro sembra essere, a tutt'oggi, la miglior prova di efficacia del Ferro nei confronti delle IR nei bambini. Si deve però tener conto del fatto che tali dati furono ottenuti su bambini per il 52% in condizioni di anemia e con BMI mediamente inferiore al 3° percentile per la popolazioni asiatiche.

---

## Bibliografia

- 1 Best C, Neufingerl N, Del Rosso JM, et al. *Can multi-micronutrient food fortification improve the micronutrient status, growth, health, and cognition of schoolchildren? A systematic review.* Nutr Rev 2011;69:186-204.
- 2 De-Regil LM, Suchdev PS, Vist GE, et al. *Home fortification of foods with multiple micronutrient powders for health and nutrition in children under two years of age.* Cochrane Database Syst Rev 2011;9:CD008959.
- 3 Ramakrishnan U, Goldenberg T, Allen LH. *Do multiple micronutrient interventions improve child health, growth, and development?* J Nutr 2011;141:2066-75.

- 4 Eichler K, Wieser S, Rùthemann I, et al. *Effects of micronutrient fortified milk and cereal food for infants and children: a systematic review.* BMC Public Health 2012;12:506.
- 5 Iannotti LL, Tielsch JM, Black MM, et al. *Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks.* Am J Clin Nutr 2006;84:1261-76.
- 6 Roth DE, Caulfield LE, Ezzati M, et al. *Acute lower respiratory infections in childhood: opportunities for reducing the global burden through nutritional interventions.* Bull World Health Organ 2008;86:356-64.
- 7 Gera T, Sachdev HP. *Effect of iron supplementation on incidence of infectious illness in children: systematic review.* BMJ 2002;325:1142.
- 8 Baqui AH, Zaman K, Persson LA, et al. *Simultaneous weekly supplementation of iron and zinc is associated with lower morbidity due to diarrhea and acute lower respiratory infection in Bangladeshi infants.* J Nutr 2003;133:4150-7.
- 9 Richard SA, Zavaleta N, Caulfield LE, et al. *Zinc and iron supplementation and malaria, diarrhea, and respiratory infections in children in the Peruvian Amazon.* Am J Trop Med Hyg 2006;75:126-32.
- 10 de Silva A, Atukorala S, Weerasinghe I, et al. *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.
- 11 Dewey KG, Domellöf M, Cohen R, et al. *Iron supplementation affects growth and morbidity of breast-fed infants: results of a randomized trial in Sweden and Honduras.* J Nutr 2002;132:3249-55.
- 12 Untoro J, Karyadi E, Wibowo L, et al. *Multiple micronutrient supplements improve micronutrient status and anemia but not growth and morbidity of Indonesian infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* J Nutr 2005;135:639S-45S.
- 13 López de Romaña G, Cusirramos S, López de Romaña D, et al. *Efficacy of multiple micronutrient supplementation for improving anemia, micronutrient status, growth, and morbidity of Peruvian infants.* J Nutr 2005;135:646S-52S.

---

### 6.2.2. Zinco

Come per tutte le altre sostanze abbiamo iniziato la ricerca delle fonti a partire dalle Banche Dati di RS, trovandone undici pertinenti: sette relative alla preven-



zione, tre alla terapia delle IBVR e delle Polmoniti, una infine si è occupata sia di prevenzione che di terapia. Fra le otto Revisioni dedicate alla *prevenzione primaria* abbiamo deciso di escluderne una prima perché scritta da un solo autore<sup>1</sup>, e una seconda perché non propriamente sistematica<sup>2</sup>.

Fra le altre sei Revisioni pertinenti e rilevanti, la meno recente<sup>3</sup> si è occupata di prevenzione sia delle diarree che delle IR. Da questa RS, di buona qualità (AMSTAR Score > 7; Tab. VIb), comprendente solo RCT in cieco svolti nei Paesi del Terzo Mondo, non emerse alcuna efficacia dello Zinco, somministrato per almeno 3 mesi a bambini di età inferiore ai 5 anni, sul numero di giorni di malattia dovuti alle IR. L'effetto preventivo sulle IBVR severe risultò invece essere del 20% (IC95% 8-30), mentre l'effetto sull'insieme delle IR fu ai limiti della significatività statistica.

Risultati simili in termini percentuali sono poi emersi in anni più recenti da altre due RS di buona qualità metodologica comprendenti lavori svolti su popolazioni di aree del mondo molto disagiate. In quella di Roth et al.<sup>4</sup>, dedicata solo alla prevenzione delle IR, risultò dimostrata un'efficacia preventiva del 23% (IC95% 9-35) sulle IBVR diagnosticate secondo criteri medici molto stringenti, cosa che non fu invece possibile in quei lavori in cui la definizione di caso era stata meno precisa. La RS di Yakoob<sup>5</sup>, basata sostanzialmente sugli stessi studi primari, fornisce un risultato analogo: 19% di prevenzione sulla morbilità per Polmonite (IC95% 10-27). Le conclusioni alle quali sono giunte le tre revisioni esaminate sono, come abbiamo visto, concordanti. Esse si basano su studi randomizzati analoghi svolti con dosi variabili dai 10 ai 20 mg di Zinco/die e per durate variabili dai 5 ai 18 mesi in

bambini appartenenti a paesi del Terzo Mondo. I dati a disposizione non sono in grado di stabilire eventuali differenze di efficacia dello Zinco nella supplementazione di soggetti malnutriti e/o carenti di Zinco e di soggetti che non si trovavano in tali condizioni. La trasferibilità di tali risultanze a bambini che vivono nei Paesi industrializzati è da considerarsi pertanto opinabile.

Le tre rimanenti RS sulla *prevenzione* si sono occupate di problematiche particolari: nella RS di Gulani del 2011<sup>6</sup>, nessuna efficacia dello Zinco fu dimostrata nella prevenzione degli episodi di IR in 6-12 mesi, evidenza derivante da un solo lavoro<sup>7</sup> svolto su più di 2000 bambini di basso peso neonatale in condizioni nutrizionali molto precarie, allattati al seno esclusivo e supplementati con 5 mg di Zn fino a 6 mesi di vita, e in seguito con 10 mg. Dello stesso gruppo di studiosi è una RS Cochrane sulla prevenzione delle Otitis<sup>8</sup>: alcuni fra i lavori inclusi, di notevole numerosità campionaria, dimostrarono un'efficacia dello Zinco, altri no. Infine, la Revisione più recente, di Eichler et al.<sup>9</sup>, dedicata alla prevenzione globale delle malattie nei piccoli bambini dei Paesi del Terzo Mondo attraverso la fortificazione degli alimenti con diversi micronutrienti: nell'unico dei 3 lavori selezionati in cui le IR rappresentavano un outcome non fu possibile dimostrare nessuna efficacia di un'integrazione di 6 mesi con Zinco nel porridge.

Una ricerca su PubMed di eventuali RCT pubblicati dopo la revisione di Yakoob<sup>5</sup>, effettuata secondo l'abituale stringa predefinita dalla Commissione, ha fatto emergere solo due trial<sup>10 11</sup> di cui riportiamo le caratteristiche e i rischi di bias nelle Tabelle VIc e VIId. Il primo è uno studio RCT di prevenzione con 10 mg di Zinco per soli 2 mesi, in 104 bambini indiani sot-

**Tab. VIb.** AMSTAR (Assessment of Multiple Systematic Reviews).

AMSTAR Item	N. 1	N. 2	N. 3	N. 4	N. 5	N. 6	N. 7	N. 8	N. 9	N. 10	N. 11
Aggarwal 2007	Sì	Sì	Sì	Impossibile rispondere	Sì	Sì	No*	Sì	Sì	Sì	Sì
Roth 2010	Sì	Sì	Sì	Impossibile rispondere	Sì	Sì	Sì	No	Non applicabile	Sì	Sì**
Yakoob 2011	Sì	Impossibile rispondere	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Haider 2011	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No***	Sì
Das 2012	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì

\* Dichiarata ma non documentata l'analisi di qualità dei singoli studi; \*\* Dichiarazioni parziali dei CI; \*\*\* Non eseguita causa il basso numero di lavori inclusi. Aggarwal: 9 positivi/11 applicabili; Roth: 8 positivi/10 applicabili; Yakoob: 10 positivi/11 applicabili; Haider: 10 positivi/11 applicabili; Das: 11 positivi/11 applicabili.

to i 5 anni di vita che ne risultavano carenti. In esso è stata dimostrata una riduzione significativa, nei 6 mesi di follow-up, del numero di bambini con 2 o più IBVR (NNT = 4), del numero di bambini con IBVR di intensità severa (NNT = 3), oltre ad una riduzione della durata della febbre e della tachipnea durante gli episodi<sup>10</sup>. Un secondo studio di prevenzione, thailandese, ha dimostrato un significativo effetto dello Zinco (15 mg/die per 3 mesi) nel ridurre la durata dei sintomi di *Common Cold* in bambini in età scolare, ma non le assenze da scuola né l'uso di antibiotici<sup>11</sup>.

La valutazione delle quattro RS<sup>1 12-14</sup> sulla *terapia* delle IBVR risulta più semplice. Tralasciando la RS di Theodoratu<sup>12</sup>, perché poco pertinente, e quella di Mathew<sup>1</sup> per le ragioni esposte più sopra, abbiamo selezionato la RS di Das<sup>13</sup>, qualitativamente ottima come desumibile dallo Score AMSTAR esposto in Tab. VIb. Essa aggiorna in modo completo una RS Cochrane del 2011<sup>14</sup> e costituisce senza dubbio la miglior evidenza sull'argomento fino alla metà del 2011. Essa raccoglie 10 RCT in cui lo Zinco era stato

dosato uniformemente a 20 mg/die e per periodi di 5-14 giorni. Il principale risultato di questa revisione sta nella mancata dimostrazione dell'efficacia di brevi cicli di Zinco in aggiunta alle comuni terapie antibiotiche, nei pazienti ospedalizzati con polmoniti severe, sulla durata della malattia, sulla durata del periodo di ricovero e sui principali parametri clinico-funzionali di distress respiratorio registrati. Queste evidenze provengono da quattro lavori eseguiti su diverse centinaia di bambini in vari Paesi del Terzo Mondo dove, come noto, la prevalenza di severe carenze nutrizionali nella popolazione infantile è estremamente comune.

Anche per i lavori concernenti la *terapia* abbiamo effettuato la ricerca di eventuali RCT successivi alla RS di Das, trovando quattro lavori pertinenti<sup>15-18</sup> per i quali abbiamo elaborato le Tabelle VIe e VI f. Due studi<sup>15 16</sup> sono stati svolti in Nepal, entrambi su bambini sotto i 5 anni di vita e con situazioni nutrizionali mediamente scadenti. In entrambi la durata del quadro severo di broncopolmonite non fu significativamente inferiore nel gruppo trattato rispetto al gruppo placebo.

**Tab. VIc.** Caratteristiche dei lavori e risultati (prevenzione).

Lavoro	Disegno di studio	Popolazione	Intervento	Outcome primario	Follow-up	Risultati
Shah 2013 (India)	RCT-DBPC in parallelo	104 bambini di 6-59 mesi, carenti di Zinco (< 60 µg/dl)	Zinco per os 10 mg/die per 2 mesi, oppure placebo	Numero di IBVR Giorni liberi da IBVR	2 mesi di trattamento + 4 mesi di follow-up	Giorni liberi da IBVR: p = 0,001 Δ bambini con ≥ 2 IBVR: p = 0,01 (NNT = 4; IC95% 2,3-15,1) Δ bambini con IBVR severo: p = 0,01 (NNT = 3; IC95% 1,8-5,2)
Rerksuppaphol 2013 (Tailandia)	RCT-DBPC in parallelo	100 bambini di 3-8 anni	Zinco bisglicinato, 15 mg/die per 3 mesi	Incidenza di febbre, tosse e rinorrea	1,3 mesi di intervento	Δ sintomi = NS Δ giorni di tosse e rinorrea = p < 0,01

**Tab. VI d.** Rischi di Bias (prevenzione).

Lavoro	Randomizzazione	Mascheramento	Cecità	Drop-out e perdite al follow-up	Completezza del reporting	Altri potenziali bias
Shah 2013 (India)	Basso rischio	Rischio elevato (mancata descrizione)	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Non rilevati
Rerksuppaphol 2013 (Tailandia)	Basso rischio	Rischio elevato (mancata descrizione)	Basso rischio	Basso rischio (analisi ITT)	Basso rischio	Non nota la Zinchemia

**Tab. Vle.** Caratteristiche dei lavori e risultati (terapia).

Lavoro	Disegno di studio	Popolazione	Intervento	Outcome primario	Follow-up	Risultati
Basnet 2012 (Nepal)	RCT-DBPC in parallelo	610 bambini di 2-35 mesi con BP severa (25% < 2 Z score)	Zinco per os 10 mg/die < 1 anno, 20 mg < 2 anni, oppure placebo (+ terapia antibiotica standard)	Tempo di guarigione della BP severa	14 giorni	Δ tempi di guarigione: Hazard ratio 1,10 (95%CI 0,94-1,30). p = 0,22
Shah 2012 (Nepal)	RCT-DBPC in parallelo	117 bambini di 2 mesi-5 anni ricoverati con BP severa (Z score medio -0,5)	Zinco per os 10 mg due volte al dì per 7 giorni, oppure placebo (+ terapia antibiotica standard)	Durata degli episodi di BP (mediana delle ore)	7 giorni	Zinco 34,2 h (IC95% 21-48) vs. placebo 26,0 h (IC95% 16-46) p = 0,219
Wadhwa 2013 (India)	RCT-DBPC in parallelo	430 bambini 2-24 mesi con BP severa; 120 con BP molto severa	Zinco per os 10 mg due volte al dì fino a guarigione, oppure placebo (+ terapia antibiotica standard)	Tempi di guarigione	14 giorni	Δ tempi di guarigione: Hazard ratio 0,98 (IC95% 0,82-1,17). BP molto severa: Hazard ratio 1,52 (IC95% 1,03- 2,23)
Sempertegui 2014 (Ecuador)	RCT-DBPC in parallelo	435 bambini 2-59 mesi con BP severa	Zinco per os 10 mg due volte al dì fino a guarigione, oppure placebo (+ terapia antibiotica standard)	Tempi di guarigione	Fino a risoluzione	Δ tempi di guarigione non significativi

**Tab. Vlf.** Rischi di Bias (terapia).

Lavoro	Randomizzazione	Mascheramento	Cecità	Drop-out e perdite al follow-up	Completezza del reporting	Altri potenziali bias
Basnet 2012 (Nepal)	Rischio intermedio	Rischio elevato (mancata descrizione)	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Non nota la Zinchemia
Shah 2012 (Nepal)	Rischio intermedio	Rischio elevato (mancata descrizione)	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Non nota la Zinchemia
Wadhwa 2013 (India)	Basso rischio	Rischio elevato (mancata descrizione)	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Non rilevati
Sempertegui 2014 (Ecuador)	Basso rischio	Rischio elevato (mancata descrizione)	Basso rischio	Rischio intermedio (15% di deviazioni dal protocollo)	Rischio intermedio (analisi ITT dichiarata ma non riportata)	Non rilevati

Altri due studi<sup>17 18</sup> hanno confermato in generale la scarsa efficacia dello Zinco come adiuvante della terapia antibiotica nei bambini della prima infanzia affetti da gravi infezioni delle basse vie aeree; nel lavoro di Sempertegui<sup>18</sup> è emersa soltanto una lieve riduzione della durata di alcuni sintomi respiratori nei bambini supplementati che godevano di migliori livelli basali di Zinco e di un miglior stato nutrizionale, mentre nel lavoro di Wadhwa<sup>17</sup> l'analisi stratificata ha rilevato un'efficacia appena significativa sulla durata delle polmoniti più severe.

Possiamo dunque concludere che, a differenza di quanto emerso per la prevenzione, lo Zinco nella terapia nelle infezioni severe delle basse vie respiratorie non ha dimostrato alcuna efficacia significativa, pur in bambini di Paesi in via di sviluppo.

In Tabella VIb riportiamo le valutazioni AMSTAR delle RS che abbiamo trattato, eccetto delle tre dedicate a problematiche particolari.

---

## Bibliografia

- 1 Mathew JL. *Zinc supplementation for prevention or treatment of childhood pneumonia: a systematic review of randomized controlled trials*. Indian Pediatr 2010;47:61-6.
- 2 Roth DE, Caulfield LE, Ezzati M, et al. *Acute lower respiratory infections in childhood: opportunities for reducing the global burden through nutritional interventions*. Bull World Health Organ 2008;86:356-64.
- 3 Aggarwal R, Sentz J, Miller MA. *Role of zinc administration in prevention of childhood diarrhea and respiratory illnesses: a meta-analysis*. Pediatrics 2007;119:1120-30.
- 4 Roth DE, Richard SA, Black RE. *Zinc supplementation for the prevention of acute lower respiratory infection in children in developing countries: meta-analysis and meta-regression of randomized trials*. Int J Epidemiol 2010;39:795-808.
- 5 Yakoob MY, Theodoratou E, Jabeen A, et al. *Preventive zinc supplementation in developing countries: impact on mortality and morbidity due to diarrhea, pneumonia and malaria*. BMC Public Health 2011;11(Suppl 3):S23.
- 6 Gulani A, Bhatnagar S, Sachdev HP. *Neonatal zinc supplementation for prevention of mortality and morbidity in breastfed low birth weight infants: systematic review of randomized controlled trials*. Indian Pediatr 2011;48:111-7.
- 7 Taneja S, Bhandari N, Rongsen-Chandola T, et al. *Effect of zinc supplementation on morbidity and growth in hospital-born, low-birthweight infants*. Am J Clin Nutr 2009;90:385-91.
- 8 Gulani A, Sachdev HS. *Zinc supplements for preventing otitis media*. Cochrane Database Syst Rev 2012;(4):CD006639.
- 9 Eichler K, Wieser S, Rütthemann I, et al. *Effects of micronutrient fortified milk and cereal food for infants and children: a systematic review*. BMC Public Health 2012;12:506.
- 10 Shah UH, Abu-Shaheen AK, Malik MA, et al. *The efficacy of zinc supplementation in young children with acute lower respiratory infections: A randomized double-blind controlled trial*. Clin Nutr 2013;32:193-9.
- 11 Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L. *A randomized controlled trial of chelated zinc for prevention of the common cold in Thai school children*. Paediatr Int Child Health 2013;33:145-50.
- 12 Theodoratou E, Al-Jilaihawi S, Woodward F, et al. *The effect of case management on childhood pneumonia mortality in developing countries*. Int J Epidemiol 2010;39(Suppl 1):155-71.
- 13 Das RR, Singh M, Shafiq N, et al. *Short-term therapeutic role of zinc in children < 5 years of age hospitalized for severe acute lower respiratory tract infection*. Paediatr Respir Rev 2012;13:184-91.
- 14 Haider BA, Lassi ZS, Ahmed A, et al. *Zinc supplementation as an adjunct to antibiotics in the treatment of pneumonia in children 2 to 59 months of age*. Cochrane Database Syst Rev 2011;(10):CD007368.
- 15 Basnet S, Shrestha PS, Sharma A, et al. *A randomized controlled trial of zinc as adjuvant therapy for severe pneumonia in young children*. Pediatrics 2012;129:701-8.
- 16 Shah GS, Dutta AK, Shah D, Mishra OP. *Role of zinc in severe pneumonia: a randomized double blind placebo controlled study*. Ital J Pediatr 2012;38:36.
- 17 Wadhwa N, Chandran A, Aneja S, et al. *Efficacy of zinc given as an adjunct in the treatment of severe and very severe pneumonia in hospitalized children 2-24 mo of age: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Am J Clin Nutr 2013;97:1387-94.
- 18 Sempertegui F, Estrella B, Rodríguez O, et al. *Zinc as an adjunct to the treatment of severe pneumonia in Ecuadorian children: a randomized controlled trial*. Am J Clin Nutr 2014;99:497-505.

### 6.2.3. Vitamina D

Per la ricerca di RS sulla Vitamina D nella prevenzione delle IR ci siamo avvalsi della seguente stringa di ricerca su PubMed: <(Respiratory Tract Infections) OR (otitis media) OR (morbidity)) AND vitamin D> Limiti: ultimi 10 anni; Humans; 0-18 anni; Inglese-Italiano; Systematic Review.

Abbiamo quindi integrato questa strategia di ricerca consultando la Banca Dati Cochrane Library e DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects).

Abbiamo così ottenuto una sola referenza<sup>1</sup> che abbiamo poi sottoposto ad analisi critica con lo strumento AMSTAR: lo score di valutazione è stato di soli 4 punti sui 10 applicabili. Per questo motivo non abbiamo ritenuto opportuno tener conto dei suoi risultati e delle sue conclusioni e abbiamo deciso di rivolgere la nostra attenzione direttamente agli studi primari randomizzati controllati pubblicati a partire dal 1980, sfruttando la stringa di ricerca sopra riportata.

Sono risultati eleggibili per la nostra revisione critica soltanto 9 dei 53 trial randomizzati rilevati. Di questi ne abbiamo scartati 2 a posteriori perché svolti su giovani adulti di età superiore ai 18 anni<sup>2,3</sup>; un altro, sulla prevenzione delle crisi asmatiche<sup>4</sup>, perché svolto su pazienti di oltre 5 anni di età, improbabilmente affetti da wheezing parainfettivo, e perché sia i criteri di arruolamento che i criteri di valutazione dei pazienti prescindevano dal riscontro di eventuali sintomi infettivi; un altro lavoro ancora<sup>5</sup>, sulla prevenzione delle Polmoniti in lattanti, perché il 20% dei soggetti era in condizioni di grave malnutrizione (Z score < 2) e il 47% aveva uno Z score < 1. Abbiamo escluso infine il lavoro di pubblicazione più recente<sup>6</sup> perché il 99% dei bambini mongoli studiati era gravemente carente di Vitamina D (< 10 ng/ml). In questo lavoro, comunque, la somministrazione di un latte fortificato con 300 UI di vitamina D da gennaio a marzo in un gruppo di bambini di età media 10 anni dimezzava nel gruppo attivo la frequenza di IR rispetto al gruppo placebo. Dei rimanenti 4 RCT<sup>7-10</sup> abbiamo effettuato l'analisi critica; il riassunto delle caratteristiche e dei risultati di questi studi sono esposti sinteticamente nella Tabella VIg, mentre in Tabella VIh sono riassunti i principali Rischi di Bias.

Come risulta evidente dall'esame delle Tabelle, la letteratura primaria dedicata all'efficacia preventiva della Vitamina D sulle ricorrenze di IR, selezionata in aderenza ai nostri criteri di inclusione, è povera e di carattere disomogeneo. L'articolo di Manaseki-Holland studia la Vitamina D nella terapia delle Polmoniti in una popolazione di bambini afgani sotto i 3

anni di vita, in condizioni disagiate, motivo per il quale i risultati non sono generalizzabili<sup>7</sup>. Questo lavoro, di qualità e conduzione più che discrete, non dimostrò alcuna efficacia di un bolo iniziale di Vitamina D, in aggiunta alle comuni terapie antibiotiche, nel ridurre i tempi di guarigione della Polmonite; dimostrò invece, ma con una stima non troppo precisa, che era stato necessario sottoporre a bolo vitaminico 8 bambini per evitare che uno di essi presentasse un nuovo episodio di Polmonite nei 3 mesi successivi al primo episodio. Gli altri tre lavori sono dedicati invece alla prevenzione. Il lavoro di Urashima, gravato da una perdita al follow-up superiore alla soglia del 20%, è stato svolto in un Paese industrializzato e su bambini sani di età scolare con lo scopo di verificare l'efficacia di un'integrazione della durata di 4 mesi (a dosaggi 3 volte superiori alle razioni raccomandate)<sup>8</sup>. I risultati sull'incidenza di Influenza A (ma non sull'Influenza B) furono al limite della significatività statistica e di rilevanza clinica molto dubbia. Il lavoro di Kumar, svolto su neonati indiani di peso moderatamente basso e appartenenti a contesti familiari molto disagiati, ha dimostrato una sostanziale uguaglianza nei tempi di insorgenza di eventi particolarmente robusti come l'ospedalizzazione per Polmonite o la probabilità di decesso<sup>9</sup>.

Il terzo è uno studio clinico randomizzato di buona qualità metodologica volto a valutare gli effetti della somministrazione di vitamina D al dosaggio di 1000 UI giornaliera, per quattro mesi vs. placebo, in un gruppo di 116 bambini di età tra 1 e 5 anni (età media 33,7 mesi) con storia di OMA ricorrente (OMAR)<sup>10</sup>. La durata complessiva dello studio era data dai 4 mesi di trattamento più 2 mesi di follow-up. Gli outcome primari dello studio erano il numero totale di episodi di OMA, il numero totale di episodi di OMA senza complicazioni e il numero di OMA con complicazioni. Complicanza dell'OMA era rappresentata dalla presenza di otorrea spontanea. Lo studio, oltre a dimostrare valori medi piuttosto bassi di vitamina D in bambini *otitis prone* faceva registrare una diminuzione del numero di bambini che svilupparono  $\geq 1$  OMA durante il periodo di studio nel gruppo attivo (26 vs. 38;  $p = 0,03$ ) e del numero di bambini che svilupparono OMA non complicate (10 vs. 29  $p < 0,001$ ). Il NNT era di 3 (IC95% da 2 a 6,1) per le OMA non complicate e di 5 (IC95% da 3 a 35) per le OMA nel loro insieme. Nessuna differenza veniva invece registrata nel numero di bambini che accusavano  $\geq 1$  episodio di OMA con complicanze durante il periodo di valutazione. Statisticamente

**Tab. VIg.** Caratteristiche dei lavori e risultati.

Lavoro	Disegno di studio	Popolazione	Intervento	Outcome primario	Follow-up	Risultati principali
Manaseki-Holland 2010 (Afghanistan)	RCT-DB-PC in parallelo	455 bambini (1-3 anni) con Polmonite moderata o grave	Bolo di 100,000 U di D3 per os, oppure placebo	Durata del quadro patologico	10 giorni (3 mesi per le eventuali recidive)	$\Delta$ -0,24 giorni (NS). RR per Polmonite/3 mesi = 0,78 (IC95% 0,74-0,94); NNT = 8 (4,5-31,7)
Urashima 2010 (Giappone)	RCT-DB-PC multicentrico in parallelo	430 bambini (5-13 anni)	1.200 U/die x 4 i mesi invernali oppure Placebo	Incidenza di Influenza A	4 mesi	RR per Influenza = -0,58 (0,34-0,99) NNT = 13 (6,5-457) RR per Asma 0,17 (p = 0,006)
Kumar 2011 (India)	RCT-DB-PC in parallelo	Neonati a termine di basso peso (1,8-2,5 kg)	1400 U/week x 6 mesi, oppure Placebo	Tempi di ricovero in ospedale o Morte	6 mesi	Rate Ratio per ricovero e morte = NS
Marchisio 2013 (Italia)	RCT-DB-PC in parallelo	116 bambini di 1-5 anni (media 33,7 mesi) con storia di OMAR	1000 U/die x 4 mesi	N° totale episodi di OMA N° episodi di OMA complicate e non complicate	4 mesi di intervento + 2 di follow-up	$\geq$ 1 OMA non complicata: NNT = 3 (IC95% 2,0-6,1) $\geq$ 1 OMA: NNT = 5 (IC95% 3-35) Hazard Ratio per OMA non complicate: 0,23 (IC95% 0,12-0,45); per tutte le OMA: 0,47 (IC95% 0,30-0,72)

**Tab. VIh.** Rischi di Bias.

Lavoro	Randomizzazione	Mascheramento	Cecità	Drop-out e perdite al follow-up	Completezza del reporting	Altri bias
Manaseki-Holland 2010 (Afghanistan)	Basso rischio	Rischio intermedio	Basso rischio (tripla)	Rischio intermedio	Basso rischio	Non noti i livelli di Vit. D e lo stato nutrizionale di base
Urashima 2010 (Giappone)	Basso rischio	Rischio intermedio	Basso rischio	Rischio elevato (perdita 22,3%) Analisi solo PP	Basso rischio	Analisi per sottogruppi non previste nel protocollo iniziale
Kumar 2011 (India)	Basso rischio	Rischio elevato (non citato)	Basso rischio	Rischio intermedio (perdita 28%; Analisi ITT)	Basso rischio	Eventi registrati dai familiari
Marchisio 2013 (Italia)	Basso rischio	Rischio elevato	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Non rilevati

significative erano anche le differenze nel tempo di insorgenza delle OMA non complicate e di tutte le OMA (curve di Kaplan-Meyer). Infine, la probabilità di OMA era significativamente ridotta in quei pazienti che avevano al termine del periodo di trattamento  $\geq 30$  ng/ml di vitamina D.

#### 6.2.4. Vitamina C

La nostra ricerca condotta sulle Banche Dati di RS ci ha portato a due recenti aggiornamenti della Cochrane, uno su terapia e prevenzione delle Polmoniti, l'altro su terapia e prevenzione del Common Cold. Entrambe le RS non si pongono come obiettivo la selezione di trial randomizzati. In quella sulle Polmoniti<sup>11</sup> l'unico lavoro pediatrico, svolto su adolescenti, risale al periodo della Seconda Guerra Mondiale ed è ad alto rischio di errata randomizzazione<sup>12</sup>, motivo per cui le sue conclusioni (una riduzione di circa l'80% del casi di Polmonite in 6 mesi) sono difficilmente affidabili. La RS Cochrane sul Common Cold<sup>13</sup> seleziona un discreto numero di lavori sull'infanzia, tutti tranne uno antecedenti alla data di partenza della nostra revisione (1980); le principali informazioni che possiamo trarre da questa RS sono contenute in una Metanalisi di 7 lavori sulla durata degli episodi di Common Cold in bambini che assumevano regolarmente quantità giornaliere di Vitamina C superiori a 0,2 gr/die: gli episodi sembrano avere una durata inferiore del 14,2%, un dato clinicamente ben poco rilevante e comunque proveniente da lavori molto datati e di scarsa qualità metodologica. Per i motivi sopra esposti abbiamo pertanto deciso di rivolgerci alla più selettiva strategia di ricerca della letteratura primaria da noi elaborata per PubMed: <((respiratory tract infections) OR morbidity OR (otitis media)) AND ((ascorbic acid) OR (vitamin C))>.

Limiti: 1980-2014; 0-18 anni; RCT; Inglese-Italiano.

Abbiamo così rilevato 57 lavori, solo 3 dei quali ri-

sultavano pertinenti. Il primo in ordine cronologico<sup>14</sup>, di cui ci occupiamo anche nel capitolo dedicato alle sostanze di origine vegetale, si è occupato della prevenzione delle IR in 430 bambini di età prescolare che assumevano un preparato di associazione della Vitamina C con *Echinacea* e Propolis (Chizukit). I risultati di questo lavoro, gravato da una rimarchevole perdita al follow-up e da una gestione inappropriata dei dati, furono di rilevanza clinica discreta: il Chizukit farebbe risparmiare poco meno di un episodio di IR in 3 mesi e sarebbe necessario somministrarlo a circa tre bambini affinché uno di essi non abbia a soffrire di una sola IR grazie all'intervento. A prescindere dai risultati, rimane comunque la considerazione che in questo studio l'efficacia della Vitamina C non può essere differenziata dall'eventuale efficacia delle altre sostanze contenute nel prodotto. Il secondo lavoro ha studiato, su bambini indiani di meno di 3 anni in condizioni particolarmente disagiate, l'effetto di Vitamina C e Vitamina E come supporto alla terapia degli episodi di grave IBVR<sup>15</sup>. Abbiamo deciso di scartare questo studio a causa della palese condizione di malnutrizione dei soggetti interessati, in accordo con i criteri stabiliti per la presente revisione. Del lavoro più recente<sup>16</sup> contenuto anche nella Metanalisi Cochrane di Hemila sul Common Cold, presentiamo più sotto le due Tabelle delle Evidenze (Tab. VI e VII). Questo gruppo di autori israeliani, di cui fa parte lo stesso Hemila, ha studiato l'effetto della somministrazione di 1 grammo di Vitamina C somministrata tutti i giorni durante l'inverno a 42 nuotatori agonisti adolescenti, e ha verificato che la durata (cinque giorni circa in meno) e la severità dei sintomi erano stati significativamente inferiori nei trattati rispetto ai non trattati, ma soltanto nel sottogruppo dei maschi. Nessun effetto invece veniva registrato sull'incidenza globale delle IR, sia nei gruppi che nei sottogruppi. Il lavoro presenta qualche carenza anche dal

**Tab. VII.** Caratteristiche dei lavori e risultati.

Lavoro	Disegno di studio	Popolazione	Intervento	Outcome primario	Follow-up	Risultati principali
Constantini 2011 (Israele)	RCT-DB-PC in parallelo	42 adolescenti (12-17 anni) nuotatori agonisti	Vitamina C 0,5 gr x 2/die, oppure Placebo, nei 3 mesi invernali	Incidenza delle IR Durata e severità delle IR	3 mesi	$\Delta$ n° IR = NS Nei soli maschi: -4,9 giorni (95% CI: da -8,4 a -1,5) (p = 0,003); $\Delta$ Score dei sintomi: p = 0,003

**Tab. VII.** Rischi di bias.

Lavoro	Randomizzazione	Mascheramento	Cecità	Dropout e perdite al follow-up	Completezza del reporting	Altri potenziali bias
Constantini 2011 (Israele)	Rischio intermedio (descrizione insufficiente)	Rischio elevato	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Analisi statistica solo sui primi 4 episodi Outcome self-reported

punto di vista formale (vedi tabelle). Riteniamo pertanto che dai suoi risultati non si possano trarre al momento raccomandazioni forti, nemmeno in riferimento al tipo di popolazione studiata (atleti adolescenti).

#### 6.2.5. Vitamina A

La ricerca della letteratura secondaria su PubMed e sulle Banche Dati Cochrane ha rilevato 19 Review; 7 di queste si sono dimostrate pertinenti in base ai criteri di inclusione stabiliti per questo nostro lavoro di revisione.

La base più aggiornata delle evidenze sull'azione preventiva della Vitamina A nelle IR è oggi costituita, a nostro avviso, da quattro RS di elevata qualità (Score AMSTAR > 9) (Tab. VIIm). Abbiamo deciso di riferirne i principali contenuti nonostante il fatto che nessun lavoro fra quelli selezionati in dette revisioni fosse stato effettuato su popolazioni di Paesi industrializzati come il nostro.

La RS Cochrane di Chen <sup>17</sup>, aggiornata al giugno 2010, è l'unica che si sia occupata specificamente della prevenzione delle IBVR in più di 33.000 *bambini di età inferiore ai sette anni*. Tutti i 10 trial inclusi erano stati svolti su popolazioni in gravi o gravissime condizioni socio-economiche e di nutrizione, con percentuali notoriamente elevate di soggetti con grave carenza di Vitamina A. La maggioranza di questi

studi dimostrarono un'efficacia non significativa della Vitamina A nella prevenzione, mentre in 3 lavori fu possibile documentare addirittura un aumento di incidenza delle IR a scapito, in particolare, dei bambini non malnutriti.

Di prevenzione generale nei *neonati* di paesi del Terzo Mondo si è occupata invece la RS Cochrane di Haider e Bhutta <sup>18</sup>: dai dati provenienti da 7 studi di scarsa qualità metodologica svolti su più di 50.000 neonati a termine e pretermine, la supplementazione con Vitamina A in epoca neonatale sembra in grado di ridurre, in modo appena significativo, del 18% la mortalità infantile a 6 mesi; da questi lavori non è comunque possibile estrapolare risultati riferibili alla prevenzione delle IR.

In una terza, recente, RS della Cochrane <sup>19</sup> di carattere generale, non è stata dimostrata alcuna efficacia della somministrazione di Vitamina A nel ridurre la mortalità di quasi 60.000 *lattanti di Paesi in via di sviluppo sotto i 6 mesi di vita*; un solo lavoro, di bassissima qualità, ha fallito altresì di dimostrare una qualsivoglia efficacia sulla prevenzione delle IR nei 12 mesi di follow-up.

Per concludere, la RS di maggiori proporzioni (più di 200.000 *bambini di età inferiore ai 5 anni*), pubblicata sul BMJ nel 2011 <sup>20</sup>, dalla quale è emersa un'efficacia preventiva del 24% (IC95% 31-17%) sulla Mor-

**Tab. VIIm.** AMSTAR (Assessment of Multiple Systematic Reviews).

AMSTAR Item	N. 1	N. 2	N. 3	N. 4	N. 5	N. 6	N. 7	N. 8	N. 9	N. 10	N. 11
Chen 2010	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Non applicabile	Sì
Haider 2011	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Non applicabile	Sì
Gogia 2011	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Mayo-Wilson 2012	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì

Chen: 10 positivi/10 applicabili; Haider: 10 positivi/10 applicabili; Gogia: 11 positivi/11 applicabili; Mayo-Wilson: 11 positivi/11 applicabili.



talità infantile e, in percentuali ancora superiori, su Morbillo, Diarree e problemi oculistici quali la Cecità notturna e la Xeroftalmia. Per quanto riguarda invece l'oggetto specifico della nostra revisione, nessuna efficacia della Vitamina A fu dimostrata negli otto lavori che avevano valutato la prevenzione delle IBVR. L'ipertensione endocranica e il vomito all'inizio del trattamento sono gli eventi avversi significativamente associati alla supplementazione con Vitamina A, documentati in tutte le RS esaminate.

La ricerca di eventuali nuovi trial randomizzati pubblicati dopo la revisione di Mayo-Wilson et al. effettuata partendo dall'aprile 2011 (34 voci bibliografiche), non ha prodotto esiti rilevanti ai fini della presente revisione.

---

## Bibliografia

- 1 Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR, et al. *Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: Systematic review of clinical studies*. J Steroid Biochem Mol Biol 2013;136:321-9.
- 2 Li-Ng M, Aloia JF, Pollack S, et al. *A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of symptomatic upper respiratory tract infections*. Epidemiol Infect 2009;137:1396-404.
- 3 Laaksi I, Ruohola JP, Mattila V, et al. *Vitamin D supplementation for the prevention of acute respiratory tract infection: a randomized, double-blinded trial among young Finnish men*. J Infect Dis 2010;202:809-14.
- 4 Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Smejda K, et al. *Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection*. J Allergy Clin Immunol 2011;127:1294-6.
- 5 Manaseki-Holland S, Maroof Z, Bruce J, et al. *Effect on the incidence of pneumonia of vitamin D supplementation by quarterly bolus dose to infants in Kabul: a randomised controlled superiority trial*. Lancet 2012;379:1419-27.
- 6 Camargo CA Jr, Ganmaa D, Frazier AL, et al. *Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia*. Pediatrics 2012;130:e561-7.
- 7 Manaseki-Holland S, Qader G, Isaq Masher M, et al. *Effects of vitamin D supplementation to children diagnosed with pneumonia in Kabul: a randomised controlled trial*. Trop Med Int Health 2010;15:1148-55.
- 8 Urashima M, Segawa T, Okazaki M, et al. *Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in school children*. Am J Clin Nutr 2010;91:1255-60.
- 9 Kumar GT, Sachdev HS, Chellani H, et al. *Effect of weekly vitamin D supplements on mortality, morbidity, and growth of low birth-weight term infants in India up to age 6 months: randomised controlled trial*. BMJ 2011;342:d297.
- 10 Marchisio P, Consonni D, Baggi E, et al. *Vitamin D Supplementation reduces the risk of acute otitis media in otitis-prone children*. Pediatr Infect Dis J 2013;32:1055-60.
- 11 Hemilä H, Louhiala P. *Vitamin C for preventing and treating pneumonia*. Cochrane Database Syst Rev 2007;(1):CD005532.
- 12 Glazebrook AJ, Thomson S. *The administration of vitamin C in a large institution and its effect on general health and resistance to infection*. J Hyg 1942;42:1-19.
- 13 Hemilä H, Chalker E. *Vitamin C for preventing and treating the common cold*. Cochrane Database Syst Rev 2013;(1)CD000980.
- 14 Cohen HA, Varsano I, Kahan E, et al. *Effectiveness of an herbal preparation containing echinacea, propolis, and vitamin C in preventing respiratory tract infections in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study*. Arch Pediatr Adolesc Med 2004;158:217-21.
- 15 Mahalanabis D, Basak M, Paul D, et al. *Antioxidant vitamins E and C as adjunct therapy of severe acute lower-respiratory infection in infants and young children: a randomized controlled trial*. Eur J Clin Nutr 2006;60:673-80.
- 16 Constantini NW, Dubnov-Raz G, Eyal BB, et al. *The effect of vitamin C on upper respiratory infections in adolescent swimmers: a randomized trial*. Eur J Pediatr 2011;170:59-63.
- 17 Chen H, Zhuo Q, Yuan W, et al. *Vitamin A for preventing acute lower respiratory tract infections in children up to seven years of age*. Cochrane Database Syst Rev 2008;(1):CD006090.
- 18 Haider BA, Bhutta ZA. *Neonatal vitamin A supplementation for the prevention of mortality and morbidity in term neonates in developing countries*. Cochrane Database Syst Rev 2011;(10):CD006980.
- 19 Gogia S, Sachdev HS. *Vitamin A supplementation for the prevention of morbidity and mortality in infants six months of age or less*. Cochrane Database Syst Rev 2011;(10):CD007480.
- 20 Mayo-Wilson E, Imdad A, Kurt Herzer K, et al. *Vitamin A supplements for preventing mortality, illness, and blindness in children aged under 5: systematic review and meta-analysis*. BMJ 2011;343:d5094.

### 6.3. Considerazioni degli autori

La revisione della letteratura sugli oligoelementi e sulle vitamine sopra riportata non consente di affermare l'efficacia clinica di molti di questi prodotti. Per quanto riguarda gli oligoelementi, perfino studi in popolazioni ad alto rischio nutrizionale hanno condotto a risultati contrastanti, con l'eccezione di una modesta efficacia della supplementazione con Zinco nella prevenzione primaria, ma non nella terapia, delle IBVR in bambini provenienti da Paesi economicamente disagiati. Per quanto concerne le vitamine, alcune

di esse, come la vitamina A, hanno fatto registrare effetti addirittura di peggioramento della frequenza di IR, mentre altre, come la vitamina D, mancano ancora di dati basati su studi di intervento sufficienti per raccomandarne l'utilizzo routinario nella prevenzione primaria delle IR, a parte soggetti con manifesta carenza. Evidenze basate comunque sui risultati di un solo studio sembrerebbero suggerire una possibile utilità della somministrazione della vitamina D nella prevenzione dell'OMA ricorrente ma non delle sue complicanze.

## 7. Miscellanea

### 7.1. Introduzione

Questo capitolo include un numero estremamente variegato ed eterogeneo di prodotti, che vanno dalla agopuntura ai fitoterapici, ad alcuni alimenti o sostanze di derivazione alimentare, fino all'omeopatia. Molti di essi sono ampiamente impiegati nell'industria nutraceutica, venendone suggerite proprietà immunomodulanti.

L'**Echinacea** rappresenta una pianta erbacea perenne, originaria del continente Americano, di cui si conoscono 9 specie. Il rizoma di questa pianta veniva anticamente impiegato dagli Amerindi Nord Americani nel trattamento di patologie infettive della pelle e malattie virali come il vaiolo, il morbillo o la parotite, essendo ritenuto dotato di proprietà cicatrizzanti ed antinfettive. La diffusione dell'impiego degli estratti di *Echinacea* in Europa in ambito biomedico risale agli inizi del secolo scorso, quando questa pianta venne importata negli anni '20 in Germania e furono avviate alcune ricerche sulle proprietà biologiche delle numerose molecole in essa contenute (alkamidi, polisaccaridi, acido caffeico e derivati). Le tre specie più comuni sono rappresentate dalla *Echinacea angustifolia*, *Echinacea pallida* e *Echinacea purpurea*. Tra le attività biologiche dell'*echinacea*, sono state descritte un'up-regulation del TNF $\alpha$ -mRNA, svolta attraverso un'azione sul recettore per i cannabinoidi<sup>1</sup>, la capacità di favorire nel topo l'attivazione e la citotossicità dei macrofagi<sup>2</sup> e una modulazione in vitro della differenziazione e attivazione di alcuni geni del sistema immune da parte di cellule dendritiche umane<sup>3</sup>.

La **propoli** è un materiale scuro resinoso prodotto dalle api per digestione enzimatica orale a partire dalle gemme di alcuni alberi, con la funzione di coprire e disinfestare l'alveare e, indirettamente, proteggere la salute delle colonie delle api. L'uomo utilizza questa sostanza da millenni e le attribuisce proprietà medicamentose. Alla propoli vengono attribuite molte attività fra cui un'azione antivirale, antibatterica, antimicotica, antiossidante, antinfiammatoria, analgesica e immunostimolante. Studi recenti accreditano questa sostanza anche di una attività adiuvante nei confronti di alcune vaccinazioni nell'animale da esperimento<sup>4,5</sup>.

Il **resveratrolo** (3,4,5-tri-idrossi-trans-stilbene) è un composto polifenolico presente in varie specie vegetali, alcune delle quali comunemente assunte nella dieta dall'uomo (more di gelso, arachidi e, princi-

palmente uva rossa/vino), dove svolge funzioni antifungine. Questa molecola viene classificata come fitoalexina e la sorgente principale risulta essere la *Vitis vinifera*, la vite comune, che ne può contenere (a livello della buccia) da 50 a 100  $\mu\text{g/g}$ . Le azioni biologiche attribuite al resveratrolo sono molteplici, tra cui un'attività antiossidante, antinfiammatoria, antiaggregante, cardioprotettiva, anticarcinogenetica e immunomodulante, che va dall'induzione della proliferazione linfocitaria, alla attivazione della citotossicità NK, ai meccanismi di regolazione dell'apoptosi. In particolare, esperimenti in vitro su cellule animali e umane hanno dimostrato che il resveratrolo è dotato di attività antivirale verso numerosi virus (VZ, *Herpes simplex*, *Polyomavirus*, influenza A, HIV)<sup>6,9</sup>, ma anche parassiti (*Leishmania*)<sup>10</sup> e batteri (*Serratia*, *Neisseria*)<sup>11,12</sup>. Per quanto il meccanismo con cui vengono svolte queste azioni rimanga in gran parte oscuro, il più accreditato sembra essere quello del controllo genico dell'immunoflogosi indotto da fattori di trascrizione come NF- $\kappa$ B o AP-1, ovvero altre componenti (PKC [protein-kinasi C] o MAP-kinasi) del signalling intracellulare a monte degli stessi fattori, oppure il blocco della traslocazione nucleo-citoplasma del complesso ribonucleo-proteico virale<sup>13</sup>.

La **lattoferrina** è una proteina prodotta principalmente dai leucociti polimorfonucleati, presente nel latte dei mammiferi ed in altre secrezioni, dotata di capacità ferro-leganti. È descritto un ruolo della LF nella regolazione immunitaria e nei meccanismi di difesa contro batteri, funghi e virus<sup>14</sup>. Lavori più recenti assegnano a questa molecola anche una funzione di "allarmina" e una capacità di favorire la maturazione e attivare le cellule dendritiche nell'uomo e nel topo<sup>15,16</sup>.

Lo **xylitolo** è uno zucchero di origine estrattiva largamente adoperato dall'industria come additivo e dolcificante, in specie nella produzione di chewing-gum. Esso è accreditato di una certa capacità di inibire l'adesione di alcuni batteri come lo *Streptococcus pneumoniae* e l'*Haemophilus influenzae* all'epitelio nasofaringeo.

Il **beta-glucano** è un polisaccaride formato da una catena principale di molecole di glucosio ottenuto per estrazione dalla parete delle cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae* o altri miceti) ritenuto dotato di proprietà immunomodulanti, grazie alla capacità di aumentare l'attività fagocitica e la produzione anticorpale dopo vaccinazione.

Lo **Streptococcus salivarius K12** è un probiotico somministrato per via topica, che inseriamo in questo ca-

pitolo vista la peculiare modalità di somministrazione. Il meccanismo di azione sarebbe quello di inibire la crescita dello SBEGA e altri agenti batterici di infezione delle vie aeree superiori grazie alla capacità di produrre alcune batteriocine.

---

## Bibliografia

- 1 Shah SA, Sander S, White CM, et al. *Evaluation of echinacea for the prevention and treatment of the common cold: a meta-analysis*. *Lancet Infect Dis* 2007;7:473-80.
- 2 Stimpel M, Proksch A, Wagner H, et al. *Macrophage activation and induction of macrophage cytotoxicity by purified polysaccharide fractions from the plant Echinacea purpurea*. *Infect Immun* 1984;46:845-9.
- 3 Wang CY, Chiao MT, Yen PJ, et al. *Modulatory effects of Echinacea purpurea extracts on human dendritic cells: A cell- and gene-based study*. *Genomics* 2006;88:801-8.
- 4 Fischer G, Conceição FR, Leite FP, et al. *Immuno-modulation produced by a green propolis extract on humoral and cellular responses of mice immunized with SuHV-1*. *Vaccine* 2007;25:1250-6.
- 5 Ashry el SH, Ahmad TA. *The use of propolis as vaccine's adjuvant*. *Vaccine* 2012;31:31-9.
- 6 Docherty JJ, Fu MM, Stiffler BS, et al. *Resveratrol inhibition of herpes simplex virus replication*. *Antivir Res* 1999;43:135-45.
- 7 Docherty JJ, Sweet TJ, Bailey E, et al. *Resveratrol inhibition of varicella-zoster virus replication in vitro*. *Antivir Res* 2006;72:171-7.
- 8 Palamara AT, Nencioni L, Aquilano K, et al. *Inhibition of Influenza A virus replication by resveratrol*. *J Infect Dis* 2005;191:1719-29.
- 9 Berardi V, Ricci F, Castelli M, et al. *Resveratrol exhibits a strong cytotoxic activity in cultured cells and has an antiviral action against polyomavirus: potential clinical use*. *J Experim Clin Cancer Res* 2009;28:96.
- 10 Kedzierski L, Curtis JM, Kaminska M, et al. *In vitro antileishmanial activity of resveratrol and its hydroxylated analogues against Leishmania major promastigotes and amastigotes*. *Parasitol Res* 2007;102:91-7.
- 11 Lu CC, Lai HC, Hsieh SC, et al. *Resveratrol ameliorates Serratia marcescens-induced acute pneumonia in rats*. *J Leukoc Biol* 2008;83:1028-37.
- 12 Docherty JJ, Fu, MM, Tsai M. *Resveratrol selectively inhibits Neisseria gonorrhoeae and Neisseria meningitidis*. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:243-4.

- 13 Pervaiz S. *Resveratrol: from grapevines to mammalian biology*. *FASEB J* 2003;17:1975-85.
- 14 Valenti P. *Lactoferrin: an important host defence against microbial and viral attack*. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:2576-87.
- 15 de la Rosa G, Yang D, Tewary P, et al. *Lactoferrin acts as an alarmin to promote the recruitment and activation of APCs and antigen-specific immune responses*. *J Immunol* 2008;180:6868-76.
- 16 Spadaro M, Caorsi C, Cerutin P, et al. *Lactoferrin, a major defense protein of innate immunity, is a novel maturation factor for human dendritic cells*. *FASEB J* 2008;22:2747-57.

---

## 7.2. Revisione della letteratura

Al fine dell'inclusione nella nostra revisione critica abbiamo individuato per questo capitolo i seguenti prodotti o modalità di intervento: omeopatia, agopuntura, fitoterapici (propoli, resveratrolo, curcuma, astragalo, uncaria, Echinacea, eleuterococco, aglio), oligonucleotidi, lattoferrina, xylitolo, *Streptococcus salivarius* K12.

Per ognuno di essi abbiamo cercato su PubMed con la stringa da noi predeterminata per gli RCT e per le RS; per queste ultime abbiamo integrato la ricerca rivolgendoci alle principali Banche Dati di letteratura secondaria.

### 7.2.1. Omeopatia

Con la ricerca su PubMed e con quella sulle Banche Dati di letteratura secondaria abbiamo trovato due RS che si sono occupate di trattamenti omeopatici nella prevenzione delle IR. Abbiamo valutato la loro qualità con lo strumento AMSTAR (Tab. VIIa). Si tratta di una RS Cochrane, aggiornata nel 2012, sull'uso dell'Oscillococinum nella prevenzione e nel trattamento dell'Influenza e delle Influenza-Like Illnesses<sup>1</sup> e di una RS dedicata a numerosi interventi omeopatici sui più vari "disturbi" (ailments) pediatrici<sup>2</sup>. Sono entrambe Revisioni di trial randomizzati. Abbiamo invece escluso alcune revisioni non sistematiche, alcune Review di RS e, in particolare, non abbiamo ritenuto opportuno occuparci della RS di Passalacqua<sup>3</sup> perché dedicata al trattamento delle sole allergie respiratorie con le Complementary and Alternative Medicines (CAM). La RS Cochrane dedicata all'Oscillococinum® è risultata moderatamente valida. Essa include 6 lavori, due di prevenzione svolti in Russia su adulti e quattro sul

**Tab. VIIa.** AMSTAR (Assessment of Multiple Systematic Reviews).

Item	N. 1	N. 2	N. 3	N. 4	N. 5	N. 6	N. 7	N. 8	N. 9	N. 10	N. 11
Altunç 2007	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Non applicabile	No	No
Mathie 2012	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si

Altunç: 7 positivi/10 applicabili; Mathie: 10 positivi/11 applicabili.

trattamento dell'Influenza e delle *Influenza-Like Illnesses*. Solo in due di questi ultimi era stata dichiarata l'inclusione di soggetti adolescenti, ma i risultati non sono scorporabili in base all'età. Un rapido esame delle Metanalisi contenute nella Revisione mette in evidenza una Riduzione del 7,7% (IC95% 9-34) per l'IE primario della Revisione (assenza di sintomi influenzali a 48 ore), corrispondente alla necessità di trattare con Oscillococinum 13 pazienti perché uno solo di essi non abbia sintomi a distanza di 48 ore. Dalle analisi qualitative contenute nella RS Cochrane emerge che tali risultati derivano da lavori di qualità metodologica scarsa o molto scarsa. Inoltre, come già accennato, solo all'interno di una delle Metanalisi che mostrano risultati favorevoli è verosimile l'inclusione di dati ottenuti su soggetti sotto i 18 anni.

La nostra Stringa di ricerca per l'Oscillococinum su PubMed non ha rilevato nuovi trial randomizzati successivi al Luglio 2012, data di estinzione della ricerca bibliografica nella RS Cochrane.

In conclusione, le prove di efficacia di Oscillococinum® nella prevenzione e nella terapia delle Sindromi Influenzali ci sembrano decisamente insufficienti, anche in considerazione della totale mancanza di dati sugli eventuali effetti indesiderati.

Alle prove di efficacia di vari prodotti omeopatici su numerose condizioni patologiche dell'infanzia è dedicata invece la RS di Altunç et al. pubblicata nel 2007<sup>2</sup>. Si tratta di una Revisione di buona qualità metodologica che, a causa della natura disparata degli interventi e degli IE presi in considerazione, non ha potuto accorpate in Metanalisi alcun tipo di risultato. Per quanto riguarda le IR, argomento della nostra Revisione, gli autori hanno incluso soltanto due RCT sulla prevenzione delle forme ricorrenti.

Il primo lavoro<sup>4</sup> è un RCT in doppio cieco definito di discreta qualità metodologica (Jadad score 3), che si è occupato della prevenzione in bambini affetti da IAVR (3 episodi nell'ultimo anno oppure due se associati ad Otite Media Effusiva). I 170 bambini arruolati

di età compresa fra 3 anni e mezzo e 4 anni e 2 mesi, dopo essere stati trattati per 1 anno in modo omeopatico individualizzato, cioè a discrezione dei curanti sulla base delle caratteristiche *costituzionali* del soggetto, non mostrarono alcun beneficio rispetto al gruppo Placebo per quanto riguardava lo score dei sintomi, il numero delle terapie antibiotiche, le adenoidectomie e le tonsillectomie.

Il secondo lavoro<sup>5</sup>, al quale gli autori della RS attribuiscono erroneamente uno score qualitativo di Jadad di 5 punti, è uno studio dichiarato come doppio cieco nel quale la procedura di randomizzazione viene descritta in modo molto sommario e senza alcun cenno al mascheramento della liste. In esso 251 bambini di età inferiore a 10 anni con storia non definita di IAVR erano randomizzati a ricevere 3 diversi tipi di rimedi omeopatici ultramolecolari oppure placebo, in modo continuativo con eventuali rinforzi durante gli episodi acuti, per un periodo di 12 settimane (farmaci antibiotici o antifebbrili potevano essere assunti nel frattempo). Gli outcome, anche in questo caso registrati soltanto dai genitori, erano rappresentati da score sintomatologici (validati solo per le OMA) che comprendevano febbre, dolore, diminuzione dell'appetito e altri sintomi. Da un campione finale di pazienti ridotto a quasi la metà rispetto al momento della randomizzazione a causa di defezioni iniziali e di importanti perdite al follow-up, non emerse alcuna differenza significativa fra gli score medi giornalieri nei 2 gruppi (l'outcome primario) né fra le mediane del numero di giorni con segni di malattia.

La ricerca dei lavori primari pubblicati dopo la RS di Altunç (gennaio 2006) ha rilevato un solo RCT pertinente<sup>6</sup> su 5 ottenuti. In questo trial, svolto in aperto, lo stesso gruppo di autori esamina una popolazione di pazienti del tutto sovrapponibile a quella del precedente lavoro, ottenendo i seguenti risultati: una differenza statisticamente significativa fra le mediane degli score totali dei sintomi (24 punti gruppo omeopatia vs. 44 gruppo controllo;  $p = 0,026$ ) e fra le

mediane del numero di giorni con infezione (8 giorni nel gruppo omeopatia vs. 13 giorni nel gruppo di controllo;  $p = 0,006$ ). Da rilevare, oltre alla mancanza della cecità, che i genitori potevano autonomamente scegliere fra ben 22 differenti preparazioni omeopatiche.

In conclusione, possiamo affermare che le uniche, modestissime, prove di efficacia a favore dei rimedi omeopatici nella prevenzione delle IRR provengono da un solo studio, in aperto, nel quale erano i genitori a scegliere non soltanto la terapia ma anche a valutarne il risultato.

---

## Bibliografia

- 1 Mathie RT, Frye J, Fisher P. *Homeopathic Oscillo-cinum® for preventing and treating influenza and influenza-like illness*. Cochrane Database Syst Rev 2012;(12):CD001957.
- 2 Altunç U, Pittler MH, Ernst E. *Homeopathy for childhood and adolescence ailments: systematic review of randomized clinical trials*. Mayo Clin Proc 2007;82:69-75.
- 3 Passalacqua G, Bousquet PJ, Carlsen KH, et al. *ARIA update: I-Systematic review of complementary and alternative medicine for rhinitis and asthma*. J Allergy Clin Immunol 2006;117:1054-62.
- 4 de Lange de Klerk ES, Blommers J, Kuik DJ, et al. *Effect of homoeopathic medicines on daily burden of symptoms in children with recurrent upper respiratory tract infections*. BMJ 1994;309:1329-32.
- 5 Steinsbekk A, Bentzen N, Fønnebø V, et al. *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.
- 6 Steinsbekk A, Fønnebø V, Lewith G, et al. *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.

---

### 7.2.2. Agopuntura

La ricerca svolta secondo i criteri predeterminati dal nostro gruppo di lavoro e finalizzata al rilevamento di trial randomizzati sull'efficacia dell'Agopuntura nelle

IR, ha condotto ad un solo lavoro pertinente<sup>1</sup> svolto in Cina in cui l'Agopuntura era abbinata ad una tecnica della Medicina Tradizionale Cinese, la Moxibustione, praticata con polvere di Artemisia riscaldata e applicata sopra ad una serie di punti di inserzione degli aghi. In questo lavoro il confronto non veniva effettuato verso Placebo o nessun intervento bensì verso due iniezioni settimanali di Transfer Factor; l'abbiamo quindi scartato.

Per completezza abbiamo voluto estendere occasionalmente la ricerca anche ai lavori in sola lingua cinese, ottenendo un secondo RCT forse pertinente, sul trattamento delle Bronchiti Asmatiche con l'Agopuntura, che segnaliamo<sup>2</sup>.

### 7.2.3. Oligonucleotidi; lattoferrina

Con le sostanze indicate sono stati condotti nel tempo svariati studi clinici nell'uomo, ma nessuno di questi si è occupato di efficacia sugli IE considerati in questa nostra Revisione.

### 7.2.4. Fitoterapia

#### Propoli

La consueta ricerca bibliografica sull'utilizzo della Propoli, ci ha fatto rilevare 2 soli trial randomizzati; il primo<sup>3</sup> è un lavoro israeliano del 2004 del quale tratteremo per esteso nel capitolo riguardante l'*Echinacea*: in esso fu infatti una miscela di due tipi di *Echinacea*, Vitamina C e Propoli ad essere confrontata con un Placebo. L'efficacia di ogni singolo componente non è ovviamente distinguibile in questo lavoro. Anche nel più recente trial italiano<sup>4</sup>, questa sostanza fu utilizzata in associazione allo Zinco, minerale con ben note azioni sul sistema immunitario. I 61 bambini di 1-5 anni, affetti da OMA ricorrenti, randomizzati a ricevere per un periodo di 3 mesi una miscela di Propoli e Zinco in aggiunta all'eliminazione di vari fattori di rischio ambientale, manifestarono in media 0,3 episodi in meno di OMA rispetto ai 61 coetanei che avevano ricevuto il solo intervento ambientale. Il numero di pazienti che era necessario trattare (NNT) con Propoli e Zinco per far sì che uno non soffrisse di OMA fu di 6, un risultato apparentemente buono la cui rilevanza però diminuisce se si considera il breve periodo di follow-up, inadeguato rispetto al tipo di patologia da prevenire, e se si valuta la portata oggettiva della differenza riscontrata nel gruppo trattato (0,1 episodi di OMA al mese).

*Resveratrolo, Curcuma, Astragalo, Uncaria*

Con le sostanze indicate sono stati condotti nel tempo svariati studi clinici su umani, ma nessuno di questi si è occupato di efficacia sugli IE clinici considerati in questa nostra RCSS.

*Eleuterococco*

Per l'*Eleuterococcus* abbiamo reclutato un solo lavoro pertinente<sup>5</sup>, che abbiamo escluso a posteriori in quanto alla lettura è risultato non randomizzato.

*Aglio*

Una Revisione Sistemática Cochrane del 2012<sup>6</sup>, sulla prevenzione del "Common Cold", cita un trial randomizzato russo<sup>7</sup> in cui 42 bambini di 10-12 anni trattati con Aglio ebbero, rispetto ai 41 bambini del gruppo placebo, una morbilità di 1,7 volte inferiore per IR. La ricerca di RCT effettuata dal 1980 ad oggi ha rilevato un RCT di 2 anni più vecchio<sup>8</sup> in cui l'Aglio veniva a far parte di un composto in soluzione per il trattamento locale dell'Otalgia. Abbiamo ritenuto questo lavoro non strettamente pertinente agli scopi di questa revisione.

*Echinacea*

Con la strategia di ricerca predeterminata su PubMed e con la ricerca sulle Banche Dati di letteratura secondaria abbiamo rilevato due RS<sup>9 10</sup> che si sono occupate specificamente dell'*Echinacea* nella prevenzione e nel trattamento del *Common Cold*; inoltre un Evidence Summary basato sulle due citate RS (Clinical Evidence 2011). Altri documenti, indicizzati come Review o come RS su vari motori di ricerca, sono stati esclusi dopo una prima valutazione perché palesemente non pertinenti o perché gravemente carenti nel disegno di studio.

Abbiamo quindi valutato la qualità e il rigore metodologico delle due RS attraverso lo strumento validato AMSTAR (Tab. VIIb).

Entrambe le RS analizzate si sono occupate esclusi-

vamente di terapia o prevenzione del *Common Cold*. La RS Cochrane è risultata metodologicamente molto valida (Score AMSTAR = 10, con un solo item non positivo perché non applicabile). Questa RS non include RCT eseguiti con preparati di associazione fra *Echinacea* e altre sostanze e, correttamente, non giunge ad accorpate nessun risultato a causa della palese eterogeneità fra gli studi in merito a numerosi parametri. L'analisi qualitativa dei singoli lavori fa concludere agli autori che non esistevano, al 2006, prove dimostrate di efficacia dell'*Echinacea* nella prevenzione dei nuovi episodi di *Common Cold*, mentre esistevano prove modeste di efficacia sulla durata dei sintomi, questo solo in pazienti adulti.

La RS pubblicata su Lancet è invece gravata da rilevanti problemi di qualità (Score AMSTAR = 4). I suoi autori decidono di includere anche trial svolti con infezione sperimentale da *Rhinovirus* e trial svolti con prodotti di associazione, incrementando così l'eterogeneità già normalmente presente negli studi sull'*Echinacea* per le differenze nel tipo di intervento messo in atto da studio a studio. Essi inoltre decisero di accorpate in due Metanalisi i risultati relativi alla prevenzione ed al trattamento del *Common Cold* provenienti sia da studi su bambini che da studi su adulti. L'esito delle due Metanalisi così costruite è a favore dell'*Echinacea* ma è importante notare come, sia nella Metanalisi sulla prevenzione che in quella sulla durata degli episodi di *Common Cold*, l'effetto favorevole all'*Echinacea* sia attribuibile in massima parte ai risultati di un lavoro pediatrico di elevata numerosità, gravato da importanti bias e svolto con un preparato di associazione con Propoli e Vitamina C (Cohen 2004, lavoro di cui presentiamo più avanti l'analisi critica).

Basandosi sulle precedenti considerazioni, che in buona parte condividiamo con quelle contenute nel capitolo dedicato da Clinical Evidence 2011 all'uso dell'*Echinacea*, e sul fatto che non è possibile in queste due RS separare i risultati provenienti da lavori svolti nelle varie fasce di età, abbiamo deciso di procedere ad

**Tab. VIIb.** AMSTAR (Assessment of Multiple Systematic Reviews).

Item	N. 1	N. 2	N. 3	N. 4	N. 5	N. 6	N. 7	N. 8	N. 9	N. 10	N. 11
Shah 2007	Sì	Sì	No	Impossibile rispondere	No	Sì	Impossibile rispondere	No	Impossibile rispondere	Sì	No
Linde 2010	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Non applicabile	Sì	Sì

Shah: 4 positivi/11 applicabili; Linde: 10 positivi/10 applicabili.

una selezione degli studi randomizzati controllati in età pediatrica, selezionandoli con la seguente strategia di ricerca bibliografica su PubMed, più appropriata agli scopi di questa revisione: <((respiratory tract infections) OR (otitis media)) AND Echinacea>

*Limiti:* Humans; Randomized Controlled Trial; English/Italian; 0-18 years; 1980-2014.

Dei 9 lavori emergenti abbiamo ritenuto eleggibili due soli RCT<sup>3 11</sup>, lavori peraltro già contenuti nelle RS analizzate. I rimanenti sono stati esclusi con varie motivazioni, dall'età superiore ai 18 anni alla non pertinenza degli outcome indagati. Nelle Tabelle VIc e VIId riportiamo caratteristiche e principali Rischi di Bias dei due lavori selezionati.

Il primo RCT (Taylor 2003) è un lavoro nord-americano svolto su 524 bambini dell'età media di 5 anni e mezzo, affetti da IRR di moderata frequenza; l'*Echina-*

*cea purpurea* fu qui confrontata con un placebo nella cura degli episodi di IR durante un periodo di 4 mesi e per un massimo di 3 IR consecutive. Nella loro analisi finale, effettuata soltanto sul 77% dei pazienti randomizzati, gli autori non rilevarono alcuna differenza, alle dosi utilizzate, nella durata degli episodi e nella loro severità, mentre risultò statisticamente significativa la maggior incidenza di episodi di Rash cutaneo (più del doppio nei pazienti trattati).

Il secondo RCT, multicentrico (Cohen 2004), di *prevenzione*, fu svolto confrontando con Placebo una combinazione di *Echinacea angustifolia*, *Echinacea purpurea*, Propoli e vitamina C denominata Chizukit, somministrata per 3 mesi a 430 bambini da 1 a 5 anni di cui purtroppo non è dato conoscere alcuna delle caratteristiche di base (ad es. il numero delle pregresse IR e l'eventuale frequenza di comu-

**Tab. VIc.** Caratteristiche dei lavori e risultati.

Lavoro	Disegno di studio	Popolazione	Intervento	Outcome principali	Follow-up	Risultati
Cohen 2004 (Israele)	RCT-DBPC in parallelo	500 bambini di 1-5 anni	Somministrazione di un preparato a base di propoli, <i>Echinacea</i> , vitamina C per due volte al giorno per 12 settimane, oppure placebo	n° totale episodi di malattia, n° bambini con > 1 episodio, n° medio di episodi per bambino, giorni totali di malattia, loro durata	12 settimane	Riduzioni Relative del Rischio (RRR) n° di IR = 55%; Giorni di malattia = 59%; n° medio giorni di malattia = 58% Bambini con > 1 giorno di malattia = 43% n° medio episodi di IR = 58% Durata media in g. di malattia = 45%
Taylor 2003 (USA)	RCT-DBPC in parallelo (blocchi di 10)	524 bambini di 2-11 anni	7,5 o 10 ml/ die di sciroppo di <i>Echinacea</i> oppure Placebo (dall'inizio dei sintomi), per 3 IR consecutive	Durata dei sintomi Severità dei sintomi Eventi avversi	4 mesi (o meno in caso di terzo episodio)	Δ episodi per bambino = 0,9 Δ non significative per durata e gravità dei sintomi (p = 0,89 e p = 0,69) Rash durante le IR più frequenti nei trattati: p = 0,008



**Tab. VIII.** Rischi di Bias.

Lavoro	Randomizzazione	Mascheramento	Cecità	Drop-out e perdite al follow-up	Completezza del reporting	Altri potenziali bias
Cohen 2004 (Israele)	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Rischio elevato Drop out 23% Mancata analisi ITT	Basso rischio	- Risultati espressi in misure relative - Non dichiarata la Baseline
Taylor 2003 (USA)-	Basso rischio	Rischio elevato	Basso rischio	Rischio elevato Drop out 23% Mancata analisi ITT	Basso rischio	- Outcome rilevati dai genitori - Stessi pazienti per più cicli di trattamento

nità infantili). La dose veniva raddoppiata durante gli episodi infettivi. Nell'analisi finale dei dati, eseguita "per protocollo" e su di una percentuale di individui diminuita del 23%, risultarono significative le Riduzioni Relative del Rischio (RRR) nella misura di circa il 50% per i seguenti parametri: numero totale degli episodi di IR, loro durata, numero medio e durata media degli episodi per singolo bambino. Se però passiamo a valutare i valori assoluti di queste differenze, scopriamo che la media degli episodi di IR di cui ogni bambino del gruppo placebo soffriva era di 0,9 unità in meno rispetto alla media nel gruppo trattato. Il Chizukit dunque fa risparmiare meno di una IR in circa tre mesi di trattamento e circa 2 giorni di assenza dal lavoro dei genitori. Infine, era necessario trattare 3 bambini perché uno di essi non avesse nemmeno una IR in 12 settimane proprio grazie al Chizukit. Quest'ultima modalità di rilevare l'efficacia del prodotto non ci sembra avere un reale interesse clinico. In conclusione, per l'*Echinacea* sono presenti prove di efficacia, sia in terapia che in prevenzione, assai limitate, di qualità discutibile e di modesta importanza.

## Bibliografia

<sup>1</sup> Long X, Chang Q, Shou Q. *Clinical observation on 46 cases of infantile repeated respiratory tract infection treated by mild-moxibustion over acupoints on back.* J Tradit Chin Med 2001;21:23-6.

- <sup>2</sup> Liao HW. *Acupoint sticking therapy for 100 cases of infants asthmatic bronchitis.* Zhongguo Zhen Jiu 2011;31:585-6.
- <sup>3</sup> Cohen HA, Varsano I, Kahan E, et al. *Effectiveness of an herbal preparation containing echinacea, propolis, and vitamin C in preventing respiratory tract infections in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study.* Arch Pediatr Adolesc Med 2004;158:217-21.
- <sup>4</sup> Marchisio P, Esposito S, Bianchini S, et al. *Effectiveness of a propolis and zinc solution in preventing acute otitis media in children with a history of recurrent acute otitis media.* Int J Immunopathol Pharmacol 2010;23:567-75.
- <sup>5</sup> Gabrielian ES, Shukarian AK, Goukasova GI, et al. *A double blind, placebo-controlled study of Andrographis paniculata fixed combination Kan Jang in the treatment of acute upper respiratory tract infection including sinusitis.* Phytomedicine 2002;9:589-97.
- <sup>6</sup> Lissiman E, Bhasale AL, Cohen M. *Garlic for the common cold.* Cochrane Database Syst Rev 2012;(3):CD006206.
- <sup>7</sup> Andrianova IV, Sobenin IA, Sereda EV, et al. *Effect of long-acting garlic tablets "Allicor" on the incidence of acute respiratory viral infections in children.* Terapevticheskii Arkhiv 2003;75:53-6.
- <sup>8</sup> Sarrell EM, Mandelberg A, Cohen HA. *Efficacy of naturopathic extracts in the management of ear pain associated with acute otitis media.* Arch Pediatr Adolesc Med 2001;155:796-9.
- <sup>9</sup> Shah SA, Sander S, White CM, et al. *Evaluation of echinacea for the prevention and treatment of the common cold: a meta-analysis.* Lancet Infect Dis 2007;7:473-80.

- <sup>10</sup> Linde K, Barrett B, Bauer R, et al. *Echinacea for preventing and treating the common cold*. Cochrane Database Syst Rev 2006;(1):CD000530.
- <sup>11</sup> Taylor JA, Weber W, Standish L, et al. *Efficacy and safety of Echinacea in treating upper respiratory tract infections in children. A randomized controlled trial*. JAMA 2003;290:2824-30.

### 7.2.5. Xilitolo

Nella revisione di Clinical Evidence sulla gestione dell'OMA del 2010<sup>1</sup> abbiamo trovato una sezione dedicata all'uso di questo zucchero. Da 3 dei 4 studi selezionati era emersa un'efficacia molto modesta dello Xilitolo, somministrato 5 volte al giorno tramite chewing-gum o tramite sciroppo per un periodo di 2 o di 3 mesi, nel prevenire nuovi episodi di OMA in bambini con OMA ricorrenti (NNT = 12 con chewing-gum; 1 episodio di OMA prevenuto nel corso di un anno con lo sciroppo). Il quarto studio selezionato aveva invece dimostrato, da un lato l'inefficacia della prevenzione quando lo Xilitolo viene somministrato 3 volte al giorno anziché 5, dall'altro la sua inefficacia quando viene iniziato nel corso dell'episodio stesso di OMA (e proseguito per un periodo di sole 3 settimane).

La RS Cochrane<sup>2</sup> (Tab. VIIe) specificamente dedicata allo Xilitolo nella prevenzione delle OMA, di un anno più recente e di qualità più che buona (AMSTAR = 10/11; non indagati i soli Publication Bias), ha sostanzialmente confermato le conclusioni di Clinical Evidence, basandosi sugli stessi 4 lavori e stimando, per lo Xilitolo assunto oralmente, un'efficacia preventiva del 25% sulla comparsa di nuove OMA (RR = 0,75; IC95% 0,65-0,88).

I 4 studi finlandesi inclusi nelle revisioni sono tutti di qualità metodologica elevata. Da segnalare, come potenziali fonti di bias, che essi, pur essendo istituzionalmente finanziati, provengono dallo stesso gruppo di lavoro e che i prodotti a base di Xilitolo erano stati forniti dalla ditta produttrice.

Un solo RCT pertinente è stato pubblicato dopo la RS Cochrane<sup>3</sup>. In questo studio statunitense su 326 bambini in età prescolare affetti da OMA ricorrenti, gli

autori non hanno potuto dimostrare la benché minima efficacia preventiva dello Xilitolo, alla dose di 5 mg di sciroppo 3 volte al giorno, sull'incidenza delle OMA in un periodo di 3 mesi, sul tempo di comparsa del primo episodio di OMA e, infine, sul numero di giorni di terapia antibiotica. Questo risultato concorda peraltro con le conclusioni delle precedenti RS in merito all'inefficacia delle 3 somministrazioni giornaliere.

### Bibliografia

- <sup>1</sup> Damoiseaux RA, Rovers MM. *AOM in children*. Clinical Evidence 2011;05:301.
- <sup>2</sup> Azarpazhooh A, Limeback H, Lawrence HP, et al. *Xylitol for preventing acute otitis media in children up to 12 years of age*. Cochrane Database Syst Rev 2011;(11):CD007095.
- <sup>3</sup> Vernacchio L, Corwin MJ, Vezina RM, et al. *Xylitol syrup for the prevention of acute otitis media*. Pediatrics 2014;133:289-95.

### 7.2.6. Beta-glucano

La ricerca svolta secondo i criteri predeterminati dal nostro gruppo di lavoro e finalizzata al rilevamento di trial randomizzati sull'efficacia del beta-glucano nelle IR, ha condotto al reperimento di due lavori classificati entrambi come RCT in doppio cieco. Il primo di questi<sup>1</sup>, gravato ad ogni modo da notevoli debolezze metodologiche, valuta l'eventuale effetto antiallergico (solo attraverso parametri di laboratorio) in bambini atopici con IRR. Nel secondo RCT<sup>2</sup>, il beta-glucano viene somministrato al gruppo attivo, insieme alla vitamina C. Il numero di IRR dopo 6 e dopo 12 mesi dall'arruolamento, viene valutato esclusivamente attraverso un meccanismo di self-reporting da parte dei genitori. Lo studio faceva registrare nel gruppo attivo un aumento in percentuale (36% nel gruppo attivo beta-glucano + vitamina C vs. 21% nel gruppo placebo che assumeva solo vitamina C) nei bambini che non avevano neppure

**Tab. VIIe.** AMSTAR (Assessment of Multiple Systematic Reviews).

AMSTAR Item	N. 1	N. 2	N. 3	N. 4	N. 5	N. 6	N. 7	N. 8	N. 9	N. 10	N. 11
Azarpazhooh 2011	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	Sì

una IR durante il periodo di osservazione e una diminuzione nei sintomi influenzali e nel numero di IBVR. Il lavoro presenta comunque moltissimi limiti metodologici e, di fatto, rende impossibile il trarre conclusioni di efficacia su questa molecola.

---

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Jesenak M, Hrubisko M, Majtan J, et al. *Anti-allergic effect of pleuran (beta-glucan from Pleurotus ostreatus) in children with recurrent respiratory tract infections*. *Phytother Res* 2014;28:471-4.
- <sup>2</sup> Jesenak M, Majtan J, Rennerova Z, et al. *Immunomodulatory effect of pleuran (β-glucan from Pleurotus ostreatus) in children with recurrent respiratory tract infections*. *Int Immunopharmacol* 2013;15:395-9.

---

### 7.2.7. *Streptococcus salivarius* K12.

La ricerca della letteratura ha consentito di reperire un solo lavoro in età pediatrica, svolto in aperto e presentante numerosi problemi metodologici<sup>1</sup>.

---

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Di Pierro F, Donato G, Fomia F, et al. *Preliminary pediatric clinical evaluation of the oral probiotic Streptococcus salivarius K12 in preventing recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by Streptococcus pyogenes and recurrent acute otitis media*. *Int J Gen Med* 2012;5:991-7.

---

### 7.3. Considerazioni degli autori

La disamina della letteratura sopra citata ci porta a concludere che le prove di efficacia della maggior parte dei prodotti annoverati nel presente capitolo, alcuni dei quali di impiego molto comune in molti IM, sono assai modeste e, in alcuni casi, del tutto nulle. Le maggiori evidenze riguardano un'associazione di *Echinacea*, Propoli e vitamina C, denominata Chizukit, con risultati di peso clinico comunque piuttosto modesto nella prevenzione delle IR, derivanti oltre tutto da un unico studio RCT, mai più replicato. Una efficacia piuttosto dubbia e comunque clinicamente poco rilevante sembra avere lo xilitolo nella prevenzione dell'OMAR. Non va neppure dimenticato il rilievo di un'aumentata incidenza di effetti avversi (soprattutto cutanei) rilevata per alcuni di questi prodotti.

## 8. Considerazioni finali e conclusioni

Con il termine omnicomprensivo di IM ci si riferisce ad un insieme assolutamente eterogeneo di molecole di sintesi e prodotti naturali, largamente adoperati nella prevenzione delle IR nel bambino, dotati di presunte o accertate proprietà modulatorie su uno o più componenti e funzioni del sistema immune innato e adattativo. Per quanto questa sia la comune accezione del termine, ad oggi manca in letteratura una definizione operativa condivisa di quello che si intende per IM. Come riportato nella introduzione di questa RCSS, è opportuno infatti distinguere tra effetti *in vitro* ed effetti *in vivo* e tra effetti nell'animale da esperimento ed effetti nell'uomo. Inoltre, è opportuno separare la *efficacy* dalla *effectiveness*, cioè gli effetti clinici in contesti ideali, di tipo sperimentale, dalla efficacia clinica misurabile in condizioni di *real life*<sup>1 2</sup>. In questa cornice, vista soprattutto la estrema eterogeneità nelle qualità dei lavori pubblicati sulle singole molecole, scopo della nostra RCSS è stato quello di portare un contributo basato sulle evidenze di efficacia degli IM nell'uomo e nei comuni setting clinici (e non già solo sulle mere evidenze *in vitro*) per quanto riguarda la prevenzione delle IR o delle IRR nel bambino. In letteratura sono già state pubblicate alcune RS della letteratura e Metaanalisi di buona qualità riguardanti gli IM, le quali accrediterebbero questi prodotti nel loro insieme di un grado di evidenza "moderato" nel ridurre tanto in percentuale (circa 40%) quanto in numero assoluto le IR del bambino<sup>3</sup>. In realtà alcune di queste Metaanalisi hanno il grosso limite di non separare le prove di efficacia per categoria di molecole, oltre che di non prendere in considerazione alcuni prodotti (es. vitamine, oligoelementi, probiotici) largamente commercializzati dall'industria e, pertanto, frequentemente utilizzati nella pratica clinica. Altre hanno il limite di considerare soltanto singole categorie di molecole, tralasciando tutte le rimanenti<sup>4</sup>.

I dati raccolti nella nostra RCSS lasciano concludere che le prove di efficacia nell'uomo degli IM sono asso-

lutamente eterogenee e che per alcuni di questi prodotti non vi sono informazioni in letteratura tali da raccomandarne l'uso. Non va neppure dimenticato il possibile conflitto d'interesse rappresentato dalla presenza tra gli autori di alcuni trial clinici di dipendenti delle stesse aziende produttrici dell'IM sperimentato. Sono pertanto auspicabili ulteriori lavori indipendenti, rigorosamente randomizzati e controllati, che prendano in considerazione gli effetti clinici, più che quelli meramente biologici, *in vivo* o *in vitro*, di molte molecole, tanto nella terapia, quanto nella prevenzione delle IR.

Il dato peraltro rassicurante riguarda la *safety* di queste molecole, in quanto nella larga maggioranza degli studi e con la maggior parte dei prodotti (ad eccezione della vitamina A e dell'*Echinacea*) non sono stati comunque registrati effetti secondari di rilievo, tali in assoluto da controindicarne l'utilizzo nei comuni setting clinici in cui essi vengono impiegati.

---

## Bibliografia

- 1 [http://www.agenziafarmaco.gov.it/wscs\\_render\\_attachment\\_by\\_id/111.47501.11503763425681ab3.pdf?id=111.47506.1150376342764](http://www.agenziafarmaco.gov.it/wscs_render_attachment_by_id/111.47501.11503763425681ab3.pdf?id=111.47506.1150376342764)
- 2 Feleszko W, Ruszczynsky M, Zalewski BM. *Non-specific immune stimulation in respiratory tract infections. Separating the wheat from the chaff.* *Pediatr Respir Rev* 2014;15:200-6.
- 3 Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, et al. *Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children.* *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD004974.
- 4 Cazzola M, Anapurapu S, Page CP. *Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis.* *Pulm Pharmacol Ther* 2012;25:62-8.







