

Giornate di Pediatria Preventiva e Sociale



Capri, 10-11 ottobre 2008

La gestione delle infezioni respiratorie ricorrenti

G. Bona, F. De Rienzo

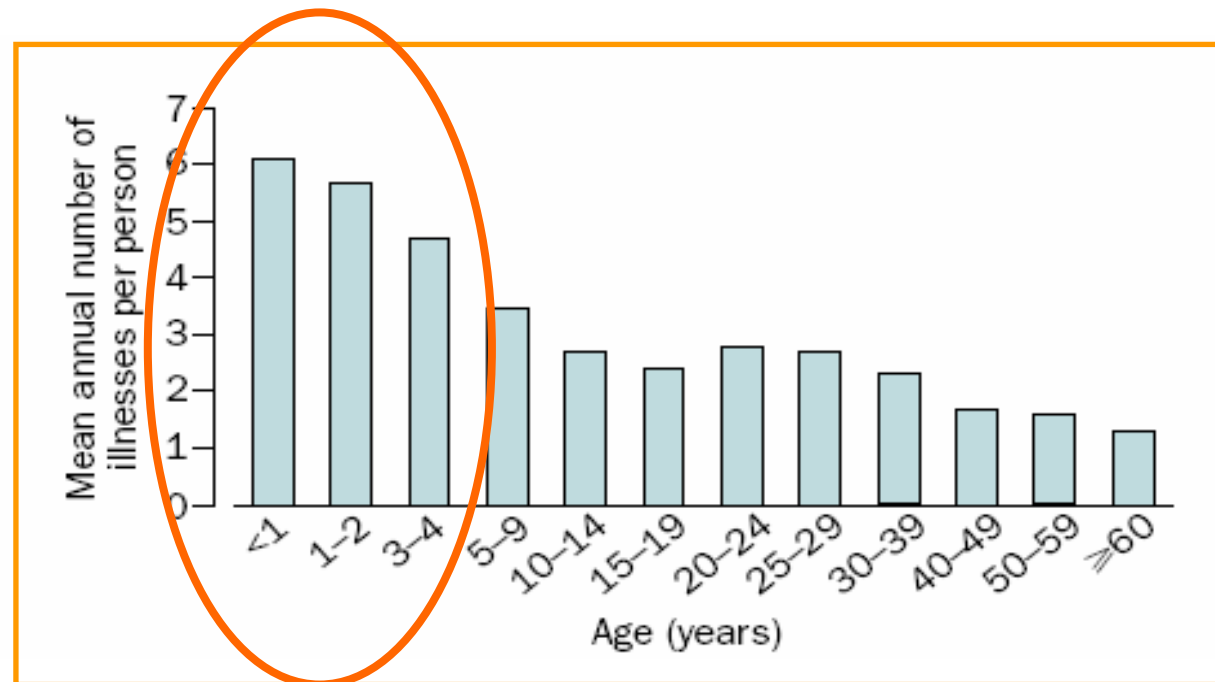
*Clinica Pediatrica Dipartimento di Scienze Mediche
Università del Piemonte Orientale
Novara*



INFEZIONI RESPIRATORIE

Il bambino va incontro a infezioni respiratorie più frequentemente rispetto all'adulto

Media annuale del numero di infezioni per gruppi di età



Definizione del bambino con IRR



- bambino con più di 6 infezioni respiratorie all'anno
- bambino con più di un'infezione respiratoria alta al mese tra settembre e aprile
- bambino con più di 3 infezioni delle basse vie aeree all'anno

INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI

Oltre il 6% dei bambini italiani <6 anni presenta IRR

- L'incidenza delle IRR è massima nei **primi 2 anni** di vita
- Picco in concomitanza dell'**inserimento all'asilo nido o alla scuola materna**
- Diminuzione all'aumentare dell'età del bambino

Nella maggior parte dei casi sono infezioni localizzate prevalentemente a livello delle **alte vie respiratorie**, ricorrenti soprattutto durante il **periodo autunnale ed invernale**

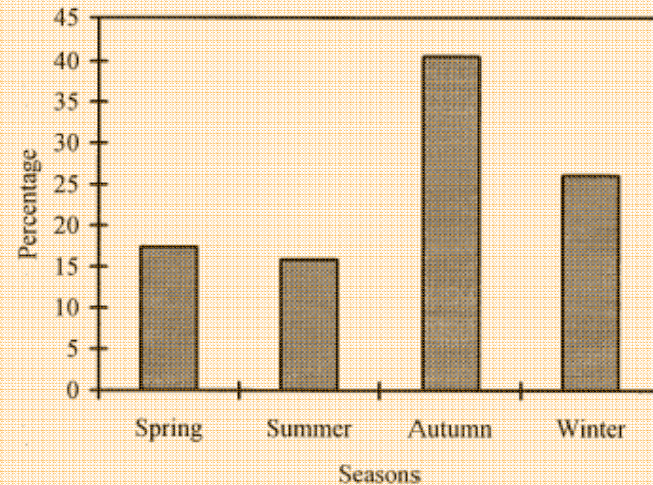
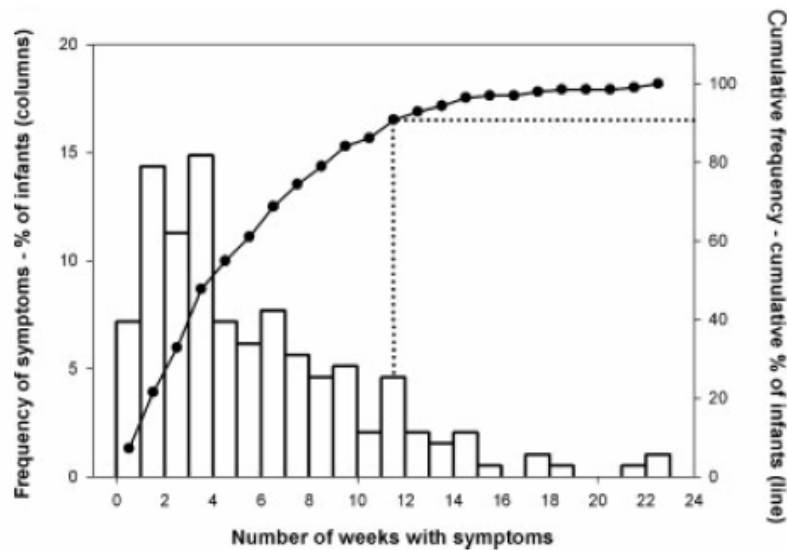


Fig. 2. The seasonal distribution of URTI.

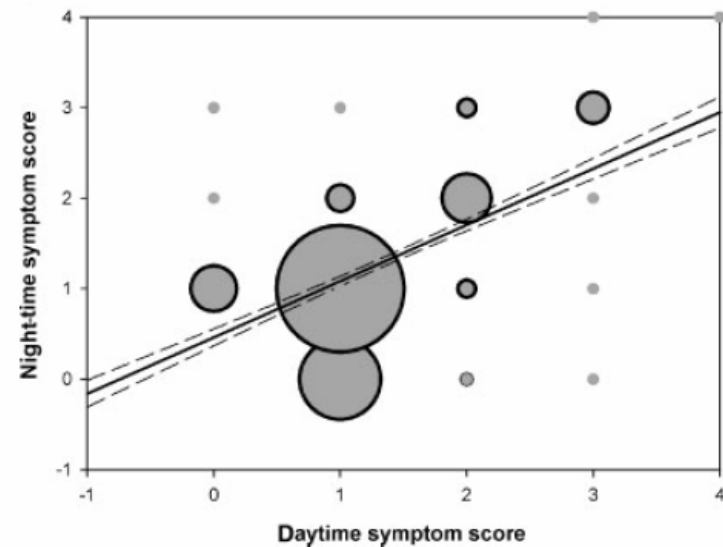
Prospectively Assessed Incidence, Severity, and Determinants of Respiratory Symptoms in the first year of life

P. Latzin, MD,^{1,2} U. Frey, MD, PhD,¹ H.L. Roiha, MD,¹ D.N. Baldwin, MD,¹
N. Regamey, MD,¹ M.-P.F. Strippoli, MSc,² M. Zwahlen, PhD,² and C.E. Kuehni, MD, MSc^{2*}
for the Swiss Paediatric Respiratory Research Group



Durante il primo anno di vita il bambino in media presentava sintomi respiratori per 4 settimane;

Il 90% presentava sintomi per meno di 12 settimane



Lo score sintomatologico durante il dì era strettamente correlato a quello durante la notte nella maggioranza dei casi ($r=0,86$; $p<0,0001$)

INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI

- In media : 5-8 infezioni l'anno nell'età prescolare
- Sotto i 5 anni di età, fino al 20% dei bambini presenta IRR (più di un episodio al mese nel periodo di massima esposizione)
- Circa 1/3 delle consultazioni pediatriche ambulatoriali
- 8-18% dei ricoveri ospedalieri

Le IRR sono infezioni di **modesta gravità** e con naturale tendenza alla **risoluzione spontanea**.

Oltre l'**80%** dei bambini guarisce verso i 5 anni, senza conseguenze o esiti patologici nel tempo

In ambito familiare interferiscono pesantemente sull'organizzazione familiare e lavorativa dei genitori

EZIOLOGIA

Gli agenti eziologici variano a seconda del tratto respiratorio colpito

80% forme virali

ALTE vie aeree: eziologia virale nel 95% dei casi

BASSE vie aeree: eziologia virale nella maggioranza dei casi, ma dal 4,5 al 40% dei casi colture batteriche positive

Fino al 50% dei bambini con diagnosi di infezione respiratoria batterica presenta evidenza di una concomitante o pregressa infezione virale

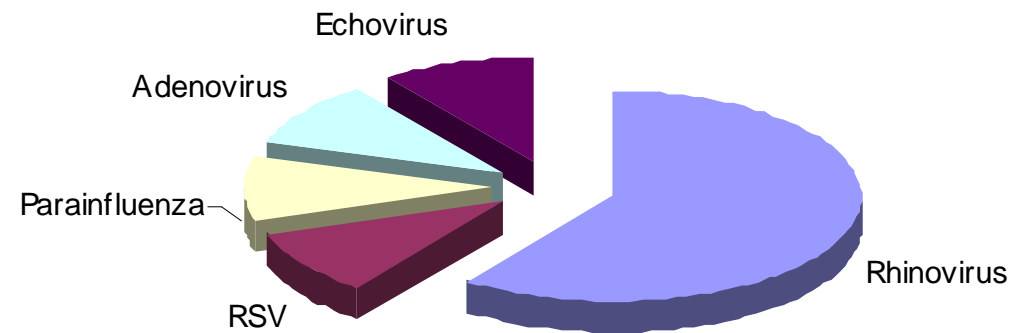
FORME VIRALI

Alte vie:

- rhinovirus 45%

Basse vie:

- VRS
- virus influenzali A e B
- virus parainflenzali
- adenovirus
- rhinovirus
- enterovirus



nuovi virus.. **Metapneumovirus umano, bocavirus, polyomavirus..**

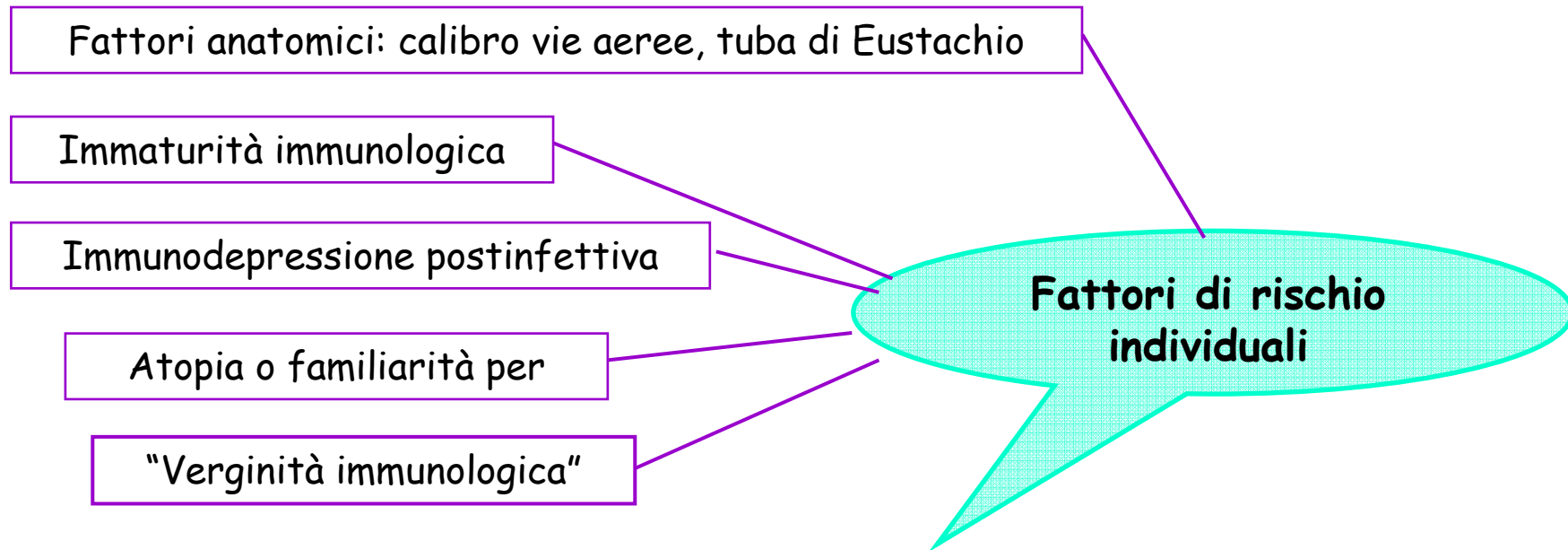
FORME BATTERICHE

Essenzialmente dovute a batteri **tipici**:

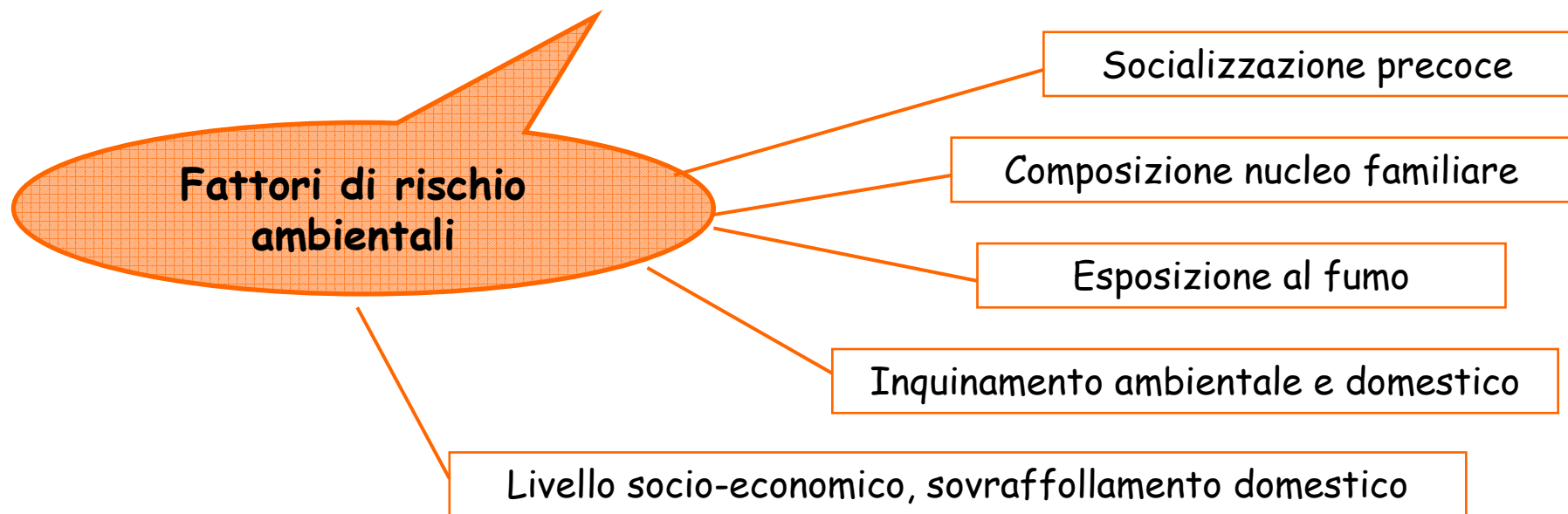
- Streptococco β emolitico di gruppo A
- Pneumococco
- Haemophilus Influenzae

E' stata osservata una **maggiore ricorrenza** in caso di infezione da **atipici**:

- Mycoplasma pneumoniae: più frequente nei bb. > 5 aa. e può provocare anche infezioni delle alte vie (sinusiti e faringotonsilliti).
- Chlamydia pneumoniae: più frequente < 2 aa, si ritrova il più delle volte come co-patogeno e interessa infrequentemente le alte vie.

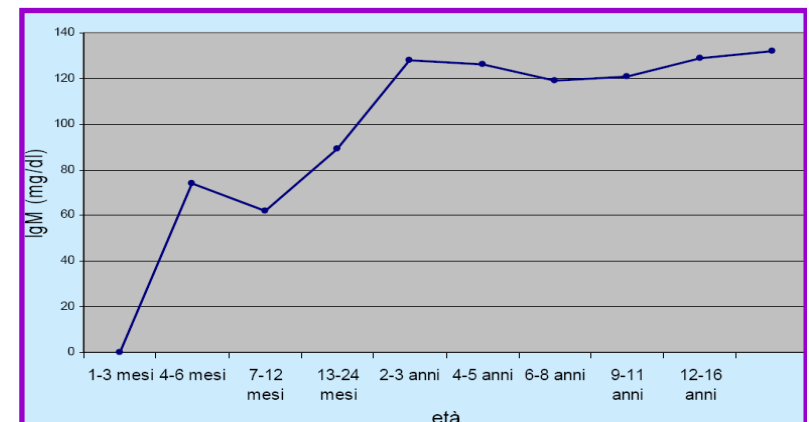
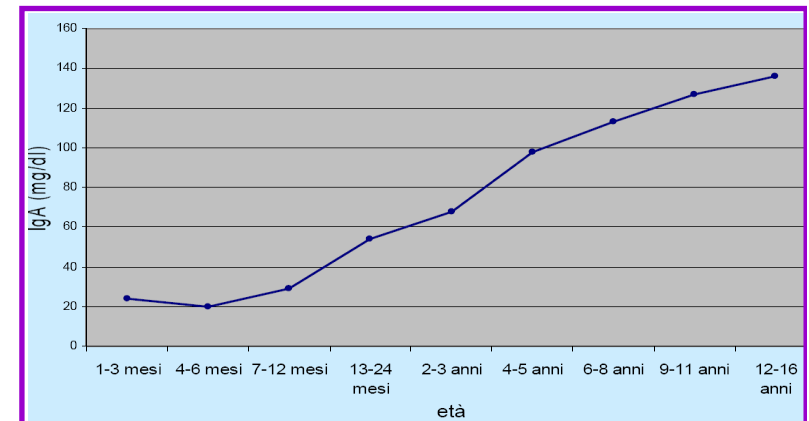
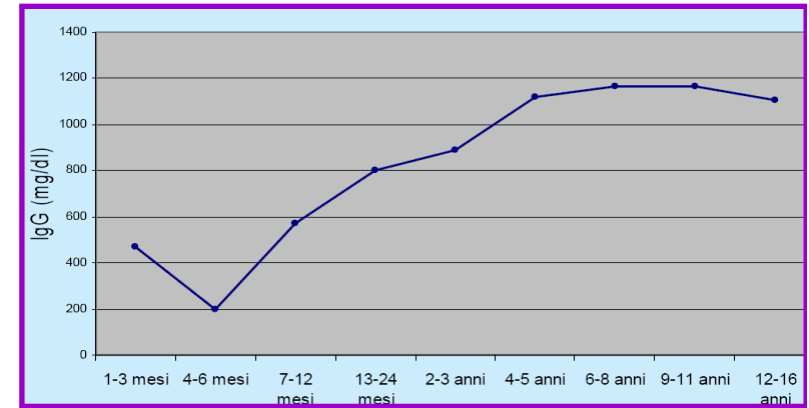
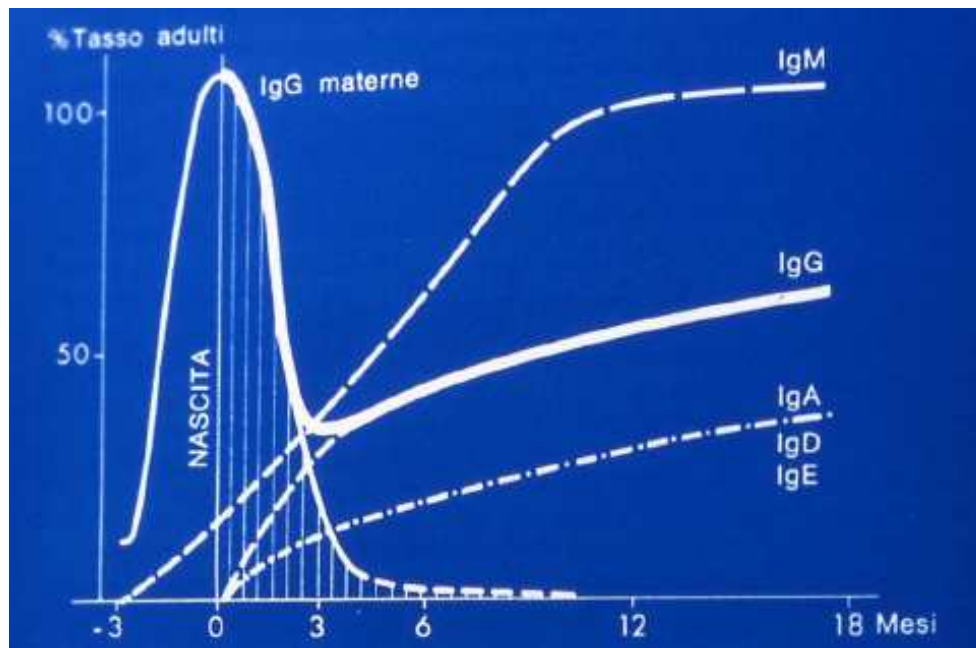


Perché RICORRENTI?



I bambini con IRR non hanno alterazioni significative dell'immunità
Tuttavia..

Il sistema immunitario raggiunge la maturità intorno a 3-5 anni



FATTORI DI RISCHIO INDIVIDUALI

L'immunodeficienza "fisiologica" si traduce in...

- difficoltà nella produzione anticorpale, soprattutto verso antigeni polisaccaridici nei primi 3 anni di vita
- la scarsa efficienza delle risposte anticorpali è responsabile anche di una difettiva memoria immunologica → rischio di recidività della stessa infezione
- alterazione della *clearance* con conseguente prolungamento della permanenza dei patogeni nelle mucose nasali e faringee

In situazioni favorevoli la flora batterica normale può virulentarsi e complicare banali infezioni virali

Azione immunodepressiva delle infezioni virali

In caso di IRR sono spesso descritti **2 o + lievi difetti immunitari transitori di natura chiaramente post-infettiva**, ma che finiscono per rappresentare un ulteriore fattore favorente

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

Inoltre il danno causato dai virus alle cellule epiteliali delle vie aeree può favorire l'adesione batterica e portare a **superinfezione**

FATTORI DI RISCHIO INDIVIDUALI

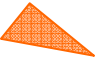

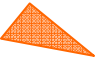



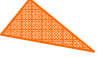
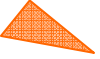
Atopia

Nei bambini atopici le IRR sono favorite da:

- danno dell'epitelio respiratorio
- risposta immunologica locale: sbilanciamento Th1 → Th2 con aumentata produzione di IL4, IL5, IL6 e scarsa o nulla produzione di IL2 e IFN γ (necessari per la risposta immunitaria contro patogeni intracellulari)

La sola familiarità e non necessariamente uno stato atopico sembra conferire una maggiore vulnerabilità alle vie respiratorie

FATTORI DI RISCHIO AMBIENTALI

-  Socializzazione precoce
-  Numero dei familiari conviventi e condivisione del letto con un adulto
-  Numero di fratelli maggiori
-  Inquinamento domestico ed ambientale
-  Esposizione al fumo passivo
-  Livello socio-economico basso
-  Allattamento artificiale nei primi mesi di vita
-  Stress fisico

FATTORI DI RISCHIO AMBIENTALI

Socializzazione precoce

- Circa il **70%** dei bambini con IRR frequenta l'**asilo**.
- Circa il **75%** di essi inizia a soffrirne **entro il primo anno** dall'immissione in comunità (la prevalenza delle IRR è condizionata dal numero di bambini inseriti nelle comunità infantili, ma non dal dato che l'asilo sia frequentato a tempo pieno piuttosto che parziale)
- Il **precoce inserimento in comunità** accelera l'acquisizione della competenza immunologica
- Il **numero di episodi infettivi** è direttamente proporzionale al numero di bambini che frequenta l'asilo e al numero di ore di permanenza in asilo
- I soggetti a **maggior rischio** hanno un'età compresa **tra 0 e 2 anni** che non vivono con altri bambini durante i primi 6 mesi di asilo

FATTORI DI RISCHIO AMBIENTALI

Inquinamento domestico

Aumentato rischio per infezioni respiratorie e patologie allergiche

- Allergeni domestici, muffe
- Eccessiva umidità
- Ridotta aerazione
- Scarsa pulizia degli impianti di ventilazione e di aria condizionata

- Combustione di bio-carburanti (legno, sterco, ecc..)
- Ambiente eccessivamente riscaldato e secco

Aumentato rischio per patologie respiratorie

FATTORI DI RISCHIO AMBIENTALI

Macro inquinamento ambientale

- Associazione tra $[SO_2]$ nell'aria e percentuale di bambini con tosse cronica

Colley JR, 1975

- Aumentata incidenza di croup in presenza di elevate quantità di $[NO_2]$ e particolati, faringodinia, rinite e assenze scolastiche

Pershagen G et al, 1995

- Associazione tra esposizione a $[NO_2]$ ambientale e bronchite asmatica

Chauhan AJ et al, 2003

- Correlazione tra più alti livelli di inquinamento ambientale ed aumento dei sintomi respiratori e riduzione dei picchi di flusso espiratorio

Schwartz J et al, 1991

FATTORI DI RISCHIO AMBIENTALI

Esposizione al fumo di sigaretta

- Relazione con il numero di sigarette fumate in casa
- Associazione tra fumo materno in gravidanza e riduzione del flusso di espirazione forzata dopo la nascita e nei primi anni di vita
- Riduzione della risposta innata mediata dai Toll-like receptors in lattanti di madri fumatrici

Stick S et al, Curr Opin Allergy Immunol 2006

Zlotkowska R et al, Eur J epidemiol 2005

FATTORI DI RISCHIO AMBIENTALI

Esposizione al fumo di sigaretta

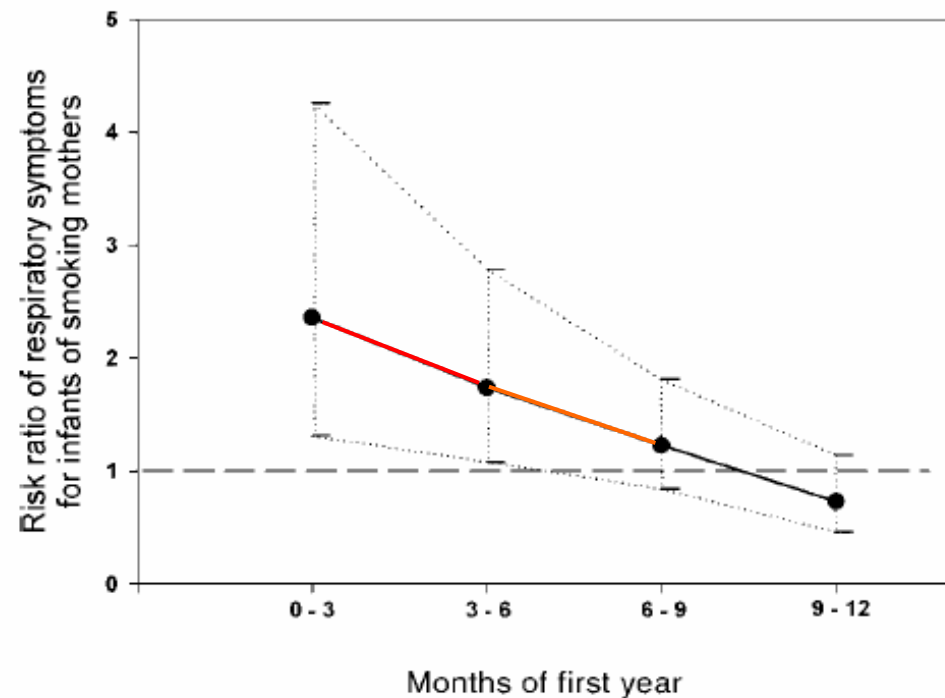
Durante il primo anno di vita
l'esposizione fetale al fumo di
sigaretta da parte della madre
determina effetti importanti sulla
sintomatologia respiratoria

- nel **primo trimestre**

(IRR 2.36; CI 95% 1.31-4.26)

- nel **secondo trimestre**

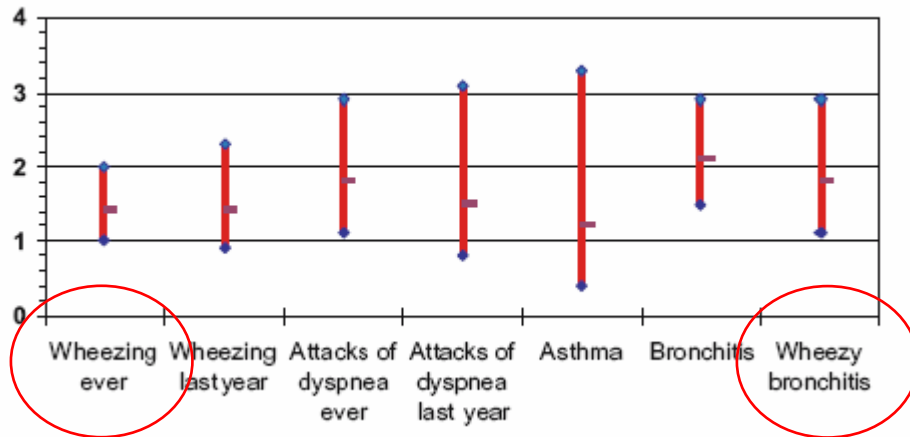
(IRR 1.74; CI 95% 1.08-2.79)



FATTORI DI RISCHIO AMBIENTALI

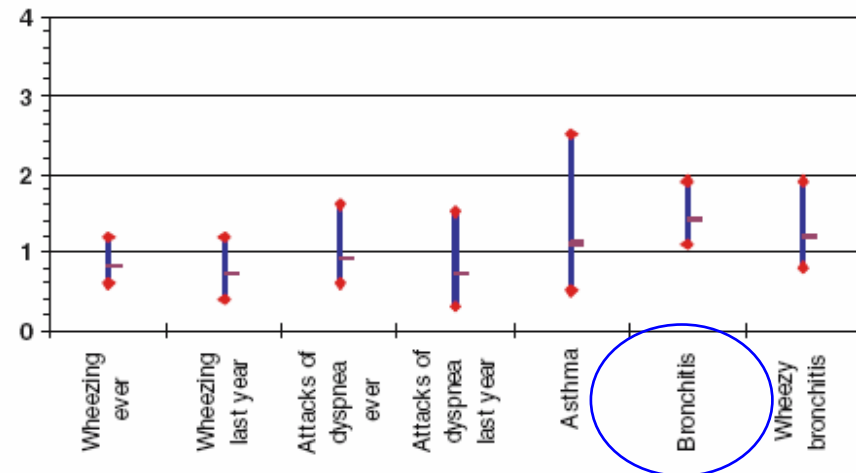
Esposizione al fumo passivo

Effetti sull'esposizione fetale





fattore di rischio indipendente per wheezing e bronchite asmatica nei bambini in età scolare

Effetti sull'esposizione post natale



Entrambe le esposizioni aumentano il rischio di bronchite

CONDIZIONI PATOLOGICHE FAVORENTI

-  immunodeficienze
-  malformazioni
-  fibrosi cistica
-  malattie metaboliche
-  discinesia ciliare
-  malattia allergica
-  ipertrofia adenoidea

INFEZIONI ALTE VIE RESPIRATORIE

Rinite
Rinosinusite
Faringite
Faringotonsillite
Laringite
Otite

Patologie non rilevanti

Indagini laboratoristiche solo se necessario escludere eziologia batterica o patologia allergica

INFEZIONI BASSE VIE RESPIRATORIE

Bronchiti
Wheezing
Bronchioliti
Polmoniti

Le forme ad interessamento prevalentemente bronchitico sono generalmente legate ad iperreattività bronchiale o a fenomeni di broncoostruzione su base atopica

In caso di **recidiva** comportamento diagnostico e terapeutico più accurato e tempestivo

DIAGNOSI

- ANAMNESI
- ESAME OBIETTIVO
- registrazione del NUMERO DI EPISODI e valutazione della loro GRAVITA'
- SEDE
- valutazione dell'accrescimento e delle condizioni generali del bambino
- eventuali indagini di LABORATORIO

ANAMNESI

- età
- familiarità per atopia
- epoca di inserimento in comunità
- numero dei componenti del nucleo familiare
- livello socio-economico
- fattori di rischio ambientale
- familiarità per deficit immunitari
- sintomi generali e di gravità (febbre, astenia, tosse, rallentamento dell'accrescimento, difficoltà ad alimentarsi, difficoltà respiratorie, durata sintomi, ecc..)

ESAME OBIETTIVO

- colorito cutaneo
- frequenza respiratoria
- sat O₂
- disidratazione
- difficoltà respiratorie
- apnea intermittente
- rientramenti intercostali

LABORATORIO

Poiché nella maggior parte dei casi l'eziologia è virale spesso non sono necessarie indagini laboratoristiche !

Gli esami di laboratorio quando?

- anamnesi ed esame obiettivo non sono dirimenti nel definire la gravità dell'episodio ed il tipo di infezione
- anamnesi ed esame obiettivo non chiariscono se si tratti di un bambino con IRR "fisiologica"
- valutare il bambino dal punto di vista allergologico

LABORATORIO: I livello

Semplici, eseguibili in quasi tutti i laboratori, di facile interpretazione e di basso costo economico

- Emocromo con formula neutropenia o linfopenia?
 - Proteina C reattiva
 - Dosaggio Ig specifiche deficit selettivo di igA?
-
- Test rapido per SBEA e Influenza A e B
 - Prick test per la ricerca di allergeni alimentari e inalanti (RAST se prick test non eseguibili)
 - Test del sudore

LABORATORIO: II livello

Permettono la diagnosi differenziale tra IRR e patologie più gravi

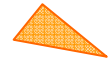
- Sottopopolazioni linfocitarie
- Dosaggio sottoclassi IgG
- NBT test
- Rx torace 2P
- Broncoscopia con evt biopsia
- Sierologia HIV
- Intradermoreazione alla Mantoux
- Test per funzionalità muco-ciliare
- ECG ed ecocardiografia
- pHmetria ed EGDS
- Rx digerente con contrasto

BAMBINO CON IRR O PATOLOGICO?

Occorre valorizzare non tanto il criterio numerico, ma effettuare una valutazione clinica integrata di **gravità, durata e sede** d'infezione

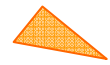
	FISIOLOGICO	PATOLOGICO
Inizio dei sintomi	> 1 anno	< 1 anno
Statura, peso, sviluppo psicomotorio	normali	rallentati
Coinvolgimento altri apparati	No	Sì
Ricorrenza dell'infezione nella stessa sede	No	Sì
Patogeni	Usuali	Inusuali (capsulati, micobatteri, HSV, saprofiti, ecc)
Decorso infezioni	Non grave	Grave, non periodo di benessere intercorrente

BAMBINO CON IRR O PATOLOGICO?



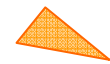
ricorrenza dell'infezione in un sito specifico :

- elemento sospetto che richiede indagini approfondite



le **polmoniti ricorrenti** sono un reperto insolito in bambino con IRR, possono sottendere condizioni patologiche come:

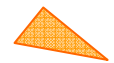
- immunodeficienze primitive o secondarie
- discinesie ciliari
- fibrosi cistica (indicazione al test del sudore)



infiltrati che ripetutamente affliggono un singolo **lobo o un segmento polmonare** possono essere dovuti a

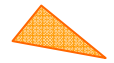
- ostruzione locale delle vie aeree
- anomalie anatomiche

BAMBINO CON IRR O PATOLOGICO?



otite media ricorrente: giocano un ruolo importante

- fumo passivo
- infiammazione allergica
- variazioni anatomiche predisponenti



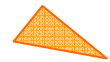
faringotonsillite ricorrente: associazione con

- perdita della funzione di barriera per alterazione della flora orale e proliferazione di batteri β -lattamasi +
 - trattamento insufficiente od inappropriato
- cronico coinvolgimento delle mucosa orale può indicare
- sindrome allergica orale

AuingerP et al, Pediatrics. 2003

de Martino M et al, Pediatr Allergy Immunol. 2007

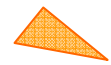
BAMBINO CON IRR O PATOLOGICO?



tosse cronica: molte le possibili cause...

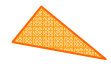
- allergia
- aspirazione polmonare
- iper-reattività bronchiale
- post-nasal drip
- infezioni ripetute "back-to-back"
- deficit di α_1 -antitripsina
- discinesia ciliare
- anomalie anatomiche
- corpo estraneo inalato (insorgenza acuta di tosse severa, polmoniti ripetute allo stesso livello, in precedenza pieno benessere)

BAMBINO CON IRR O PATOLOGICO?



quando si può parlare di **febbre periodica**?

- storia di febbre di origine ignota
- ricorrenza ad intervalli definiti
- durata dell'episodio da pochi giorni a poche settimane
- pieno benessere tra gli episodi



e quando di **PFAPA**?

- episodi periodici di febbre elevata + almeno 1 tra
- stomatite aftosica
- faringite
- adenite cervicale

BAMBINO CON IRR O PATOLOGICO?

La **non gravità clinica** ed il **benessere intercritico** depongono per una IRR 'fisiologica'

TERAPIA

L'**80%** delle IRR ha eziologia **virale** e pertanto nella maggior parte dei casi **non** necessita di alcun **trattamento**, se non quello sintomatico

Come gestire un'IRR?

L'IRR è destinata in ogni caso a guarire ...

1. informare, educare e tranquillizzare i genitori e i parenti sulla benignità e transitorietà delle infezioni
2. Evitare il più possibile l'uso di ~~antibiotici~~

Nella maggior parte dei casi la terapia consisterà nell'osservazione clinica e nell'adozione di interventi "igienici"..

Tale decisione spesso si scontra con le aspettative dei genitori...

Come gestire un'IRR?

3. Eliminare o ridurre i fattori favorenti:

- sensibilizzare i genitori e i parenti per ridurre al minimo l'esposizione ai fattori di rischio ambientale
- osservare un **periodo di convalescenza adeguato** dopo ogni episodio infettivo (almeno 15 giorni)
- non riammettere in comunità per un lungo periodo di tempo in caso episodi troppo frequenti
- sensibilizzare i genitori per la scelta di un **asilo idoneo**

Un asilo ottimale..

- Frequentato da un numero limitato di utenti, preferenzialmente provenienti da poche famiglie
- Dotato di stanze ampie con una buona ventilazione in modo da garantire la rimozione dei patogeni sospesi nell'aria
- Collocato all'interno di un edificio moderno e in aree poco inquinate
- Staff formato professionalmente ed attento alle misure igieniche

TERAPIA

spesso si incorre in **sovrainfezione batterica** che porta a sinusite, otite media acuta e bronchite

Perciò il pediatra tende a prescrivere **antibiotici in caso di IRR** sebbene solo una piccola percentuale di pazienti ne benefici

A causa dell'iperprescrizione, molti ceppi batterici hanno sviluppato **resistenze** ai più comuni antibiotici

Per ovviare a questo dilemma si è pensato di cambiare strategia terapeutica: dalla terapia dell'episodio acuto alla **prevenzione** dello stesso...

Trattamento antibiotico profilattico?

Non indicato né di alcuna utilità dal momento che la maggioranza presenta eziologia virale

Vaccinazioni?

Le IRR sono in genere di origine virale. Centinaia di virus diversi possono essere responsabili... tuttavia...

Antinfluenzale: riduzione delle IRR, della prescrizione antibiotica e delle assenze durante la stagione dell'influenza

Esposito S et al. *Vaccine*, 2003

Antipneumococcica: riduzione degli episodi di IRR e dell'utilizzo in antibiotici, in particolare nei bambini <3 anni

Dagan R et al. *Pediatr Infect Dis J*, 2001

Adenotonsillectomia?

Sia adenoidectomia
che tonsillectomia
sono da
programmarsi solo
nelle condizioni
incluse nelle linee
guida validate

Sistema nazionale
per le linee guida

LINEA GUIDA

DOCUMENTO 15
marzo 2008

Appropriatezza e sicurezza
degli interventi di tonsillectomia
e/o adenoidectomia

Il modesto beneficio che possono trarre i bambini affetti da faringiti ricorrenti non sembra giustificare i rischi inerenti, la morbilità ed il costo dell'intervento

ParadiseJL et al. Pediatrics, 2002

Biological response modifiers (BMR) o farmaci immunomodulatori

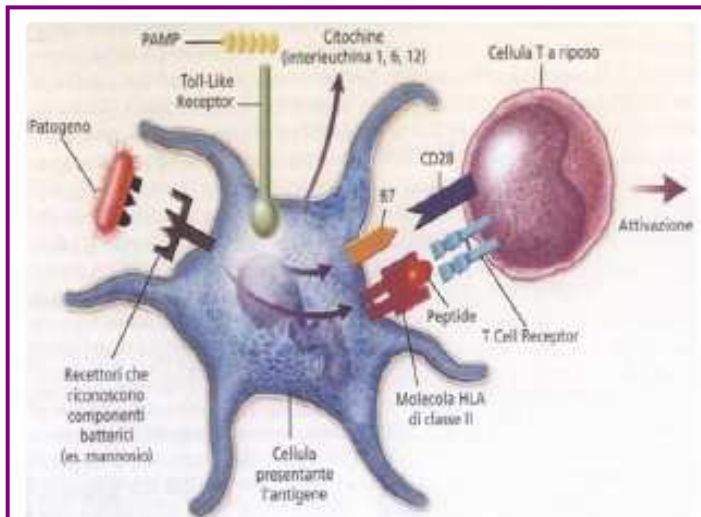
- ▶ Definiti come farmaci che migliorano l'immunità non specifica o la resistenza alle infezioni
- ▶ Utilizzati per la prevenzione e la terapia degli episodi di IRR particolarmente in ambito pediatrico

Sono impiegati principalmente:

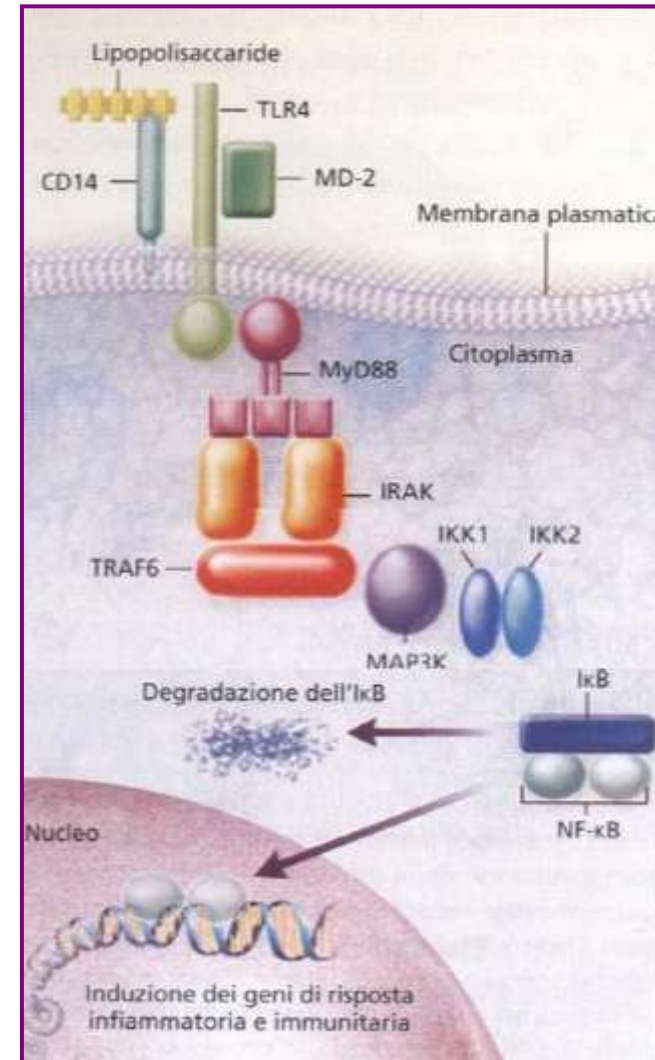
- derivati batterici (frazioni ribosomiali, antigeniche, glicoproteine, lisati batterici)
- composti sintetici (metisoprinolo, pidotimod)

Razionale dei farmaci immunostimolanti

I **Toll-like Receptors** riconoscono molecole comuni a diversi batteri (LPS, peptidoglicani, lipoproteine batteriche, ecc..)

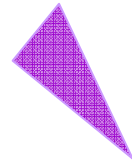


Il legame tra TLR4 e CD14 determina una cascata di signaling intracellulare che porta alla trascrizione dei geni della risposta infiammatoria e immunitaria

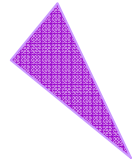


Razionale dei farmaci immunostimolanti

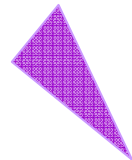
maturazione della cellula dendritica



aumentata espressione sulla sua superficie delle molecole HLA di classe II e della molecola B7



produzione di IL1, IL6 e IL12



differenziazione dei linfociti T → Th1

farmaci immunostimolanti
OM-85 BV
(Bronchomunal, Bronchovaxom)

▶ **Composizione: estratti liofilizzati di 8 batteri**

Haemophilus influenzae

Klebsiella pneumoniae e K. ozaenae

Staphylococcus aureus

Streptococcus pyogenes e S. viridans

Diplococcus pneumoniae

Moraxella catarrhalis

▶ **Meccanismo d'azione: stimolo dell'immunità non specifica**

- aumento della risposta immunitaria cellulo-mediata
- aumento delle IgA salivari e broncoalveolari
- aumento delle IgA, IgM, IgG sieriche
- attivazione dei fagociti

Immunostimulation With OM-85 in Children With Recurrent Infections of the Upper Respiratory Tract: A Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study

Urs B. Schaad, Ralph Mütterlein and Heidi Goffin

CHEST

Official publication of the American College of Chest Physicians
 Immunostimulation With OM-85 in Children With Recurrent Infections of the Upper Respiratory Tract: A Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study
 Urs B. Schaad, Ralph Mütterlein and Heidi Goffin
 CHEST 2002; 122: 1022-1028
 The online version of this article, along with updates information and articles on related subjects, can be found at <http://www.chestcc.com>
 Copyright © 2002 by the American College of Chest Physicians. All rights reserved. For more information on the American College of Chest Physicians, please visit our website at <http://www.chestcc.com>

AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

Copyright © 2002 by the American College of Chest Physicians. All rights reserved.

1 cp /die di OM-85 BV o placebo a mesi alterni per 6 mesi di follow-up

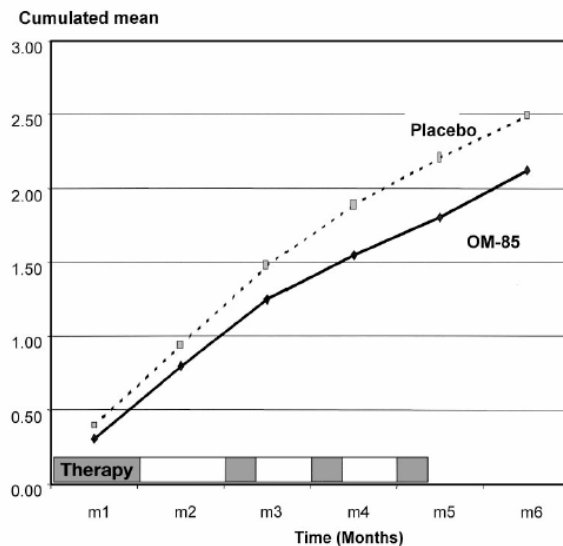


FIGURE 1. Mean cumulated rate of URTIs. m1 = month 1; m2 = month 2; m3 = month 3; m4 = month 4; m5 = month 5; m6 = month 6.

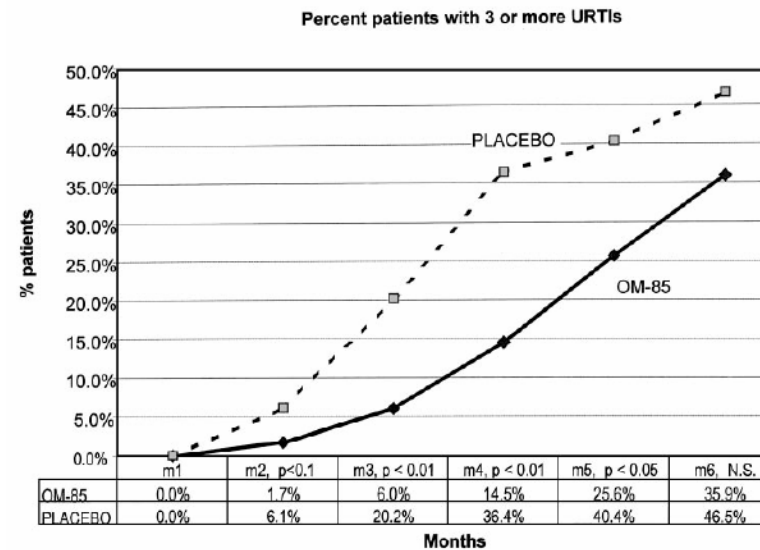


FIGURE 2. Cumulated percentage of patients reporting three or more URTIs during the study period. N.S. = not significant; see Figure 1 legend for expansion of abbreviations.

- Riduzione significativa degli episodi di URTI, con un effetto proporzionale al numero di URTI nella storia del paziente
- Sicurezza e tollerabilità comparabili al placebo

Schaad UB et al, Chest. 2002

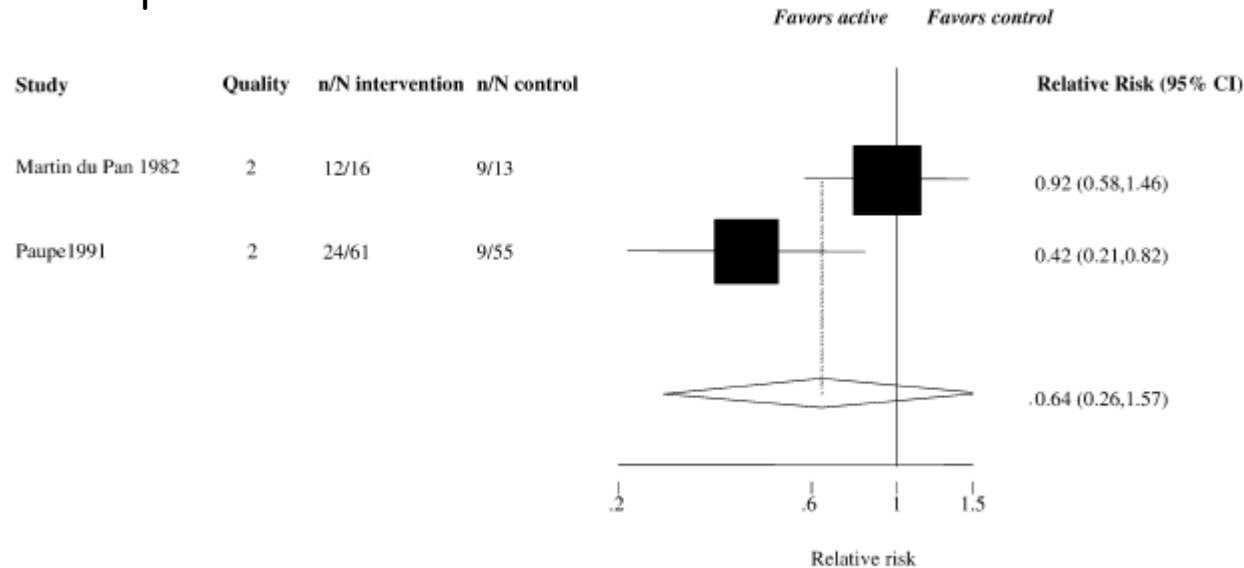
Oral purified bacterial extracts in acute respiratory tract infections in childhood: a systematic quantitative review

Claudia Steurer-Stey • Leonie Lagler •
Daniel A. Straub • Johann Steurer •
Lucas M. Bachmann

Inclusi 13 studi su OM-85 BV controllati con placebo per un totale di 2721 pazienti di qualità da moderata a scadente:

- Lingue diverse, non traduzione in inglese.
- Impossibile combinare i risultati di più di 2 studi per volta a causa della diversità nella valutazione degli outcome (es. <6 infezioni/anno vs <3 infezioni/anno)
- Solo 4 studi riportavano il metodo di randomizzazione
- In nessuno studio era riportata la segretezza della randomizzazione
- Solo 5 studi eseguiti in cieco
- Ecc..

Un esempio..



n relates to cases
N relates to total number in the group

**Numero di bambini
che non hanno
presentato episodi
nei 4-6 mesi
successivi**

In **Paupe**: riduzione del RR di sviluppare infezione nel periodo osservato
In **Martin du Pan** : non differenze significative con il gruppo di controllo
Combinando i 2 studi con modelli randomizzati **l'effetto di OM-85 non era significativo**

Conclusioni..

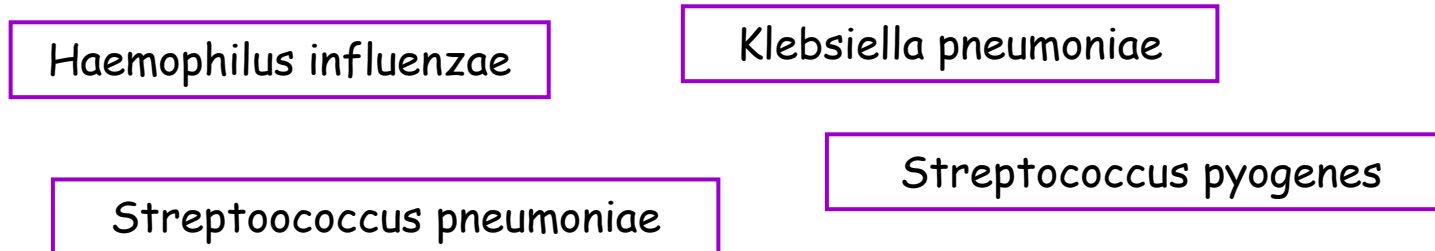
- **Debole evidenza in favore di OM-85 BV nella prevenzione dell'episodio.**
- **si osserva un trend di riduzione per febbre, durata dell'episodio e utilizzo di antibiotici**

farmaci immunostimolanti

D53

(Immucyтал, Ribomunyl, Biomunil)

- Composizione: proteoglicani di *Klebsiella pneumoniae* e frazioni ribosomiali di 4 batteri



- Meccanismo d'azione:
 - stimolo della fagocitosi Fc-R correlata
 - attivazione delle cellule dendritiche → differenziazione linfociti T

farmaci immunostimolanti
RU 41740
(Biostim)

- ▶ **Composizione:** glicoproteina estratta da *Klebsiella pneumoniae*
- ▶ **Meccanismo d'azione:**
 - attivazione ed inibizione dell'apoptosi monocitaria (in vitro)
 - stimolo della secrezione di IgG (nel topo)
 - riduzione citochine pro-infiammatorie (nel topo)

farmaci immunostimolanti

LW50020

(Paspac, Luivac)

► Composizione: lisati di 7 batteri

Haemophilus influenzae

Klebsiella pneumoniae

Streptococcus pyogenes, pneumoniae e S. mitis

Staphylococcus aureus

Branhamella catarrhalis

► Meccanismo d'azione:

- aumento delle cellule produttrici di IgA nelle placche del Peyer
- aumento delle IgA secretorie
- aumento delle IgA specifiche sieriche
- aumento dell'attività fagocitica dei PMN
- aumento dell'attività dei macrofagi alveolari

Quasi tutti gli studi sono pubblicati sulle stesse riviste
(non disponibili full text da Medline)

farmaci immunostimolanti

Pidotimod

(Pigitil, Polimod)

- ▶ Composizione: dipeptide timomimetico di sintesi
- ▶ Utilizzato anche in IVU
- ▶ Meccanismo d'azione:
 - aumento della proliferazione linfocitaria
 - stimolazione dell'attività fagocitica dei neutrofili
 - inibizione dell'apoptosi dei timociti

Quasi tutti gli studi hanno autori italiani e sono pubblicati sulla stessa rivista tedesca (non disponibili full text da Medline)

Molti studi testimoniano la loro utilità, ma..

... la maggior parte di essi presenta lacune e/o omissioni

- calcolo della numerosità campionaria non incluso oppure numerosità campionaria piccola
- non riportati dettagli sulla randomizzazione o sulla garanzia di cecità da parte dei partecipanti e dei ricercatori
- cattivo uso dei tests statistici
- effetti avversi mal riportati
- fattori confondenti non analizzati
- durata del follow-up assai variabile, da poche settimane a molti mesi

Molti studi sono stati sponsorizzati dalle case farmaceutiche produttrici delle molecole testate

farmaci immunostimolanti

Studi che confrontino più IS

Una metanalisi ha comparato i dati di 27 studi, in doppio cieco controllati con placebo, sugli immunostimolanti utilizzati in pediatria in Messico (de La Torre Gonzales e coll.)

Sono stati selezionati gli studi effettuati per valutare l'effetto di:

Estratti batterici

Lw 50020 (Paspap)

OM-85 (Broncho-Munal)

Frazioni di membrane e ribosomi batterici

D53 (Immucytal)

Glicoproteine di Klebsiella Pneumoniae

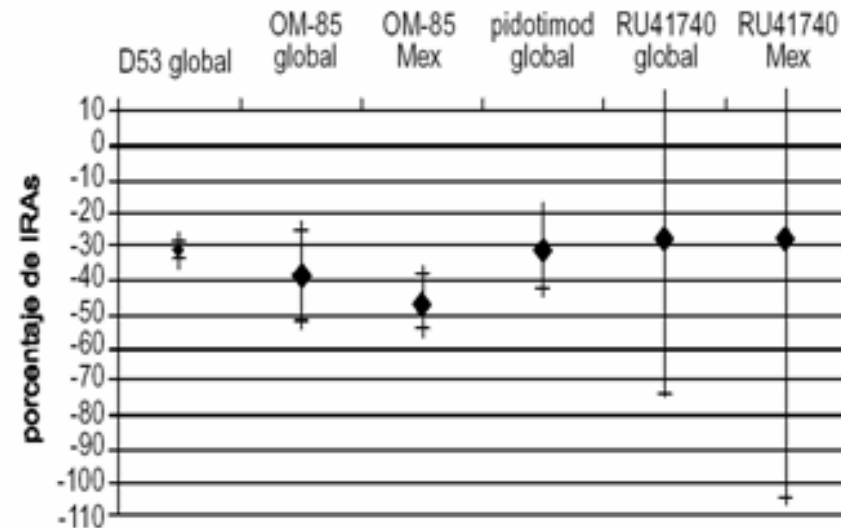
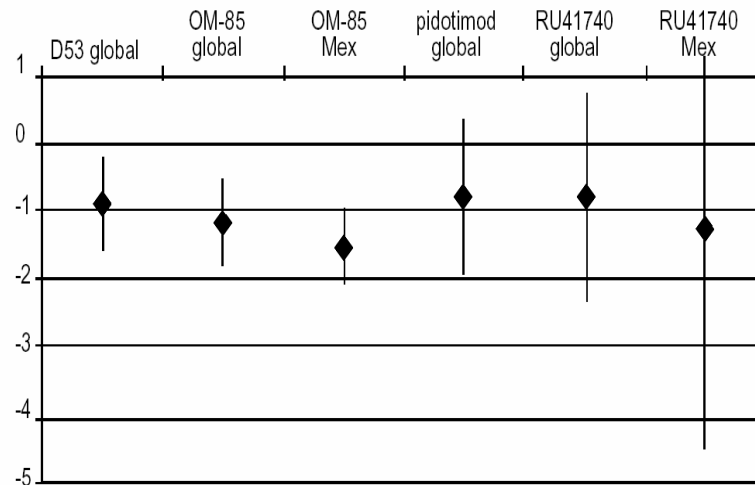
RU41740 (Biostim)

Prodotti di sintesi

Pidotimod (Polimod)

farmaci immunomodulatori

Letteratura



Metanalisi dell'effetto globale (tutti gli studi) e dell'effetto in Messico (solo studi messicani) di ciascun IS sul numero di infezioni respiratorie acute

Metanalisi dell'effetto globale (tutti gli studi) e dell'effetto in Messico (solo studi messicani) di ciascun IS intesa come percentuale del numero di infezioni nel gruppo placebo.

Un effetto significativo è stato riportato in particolare per **OM-85 BV**

Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children (Review)

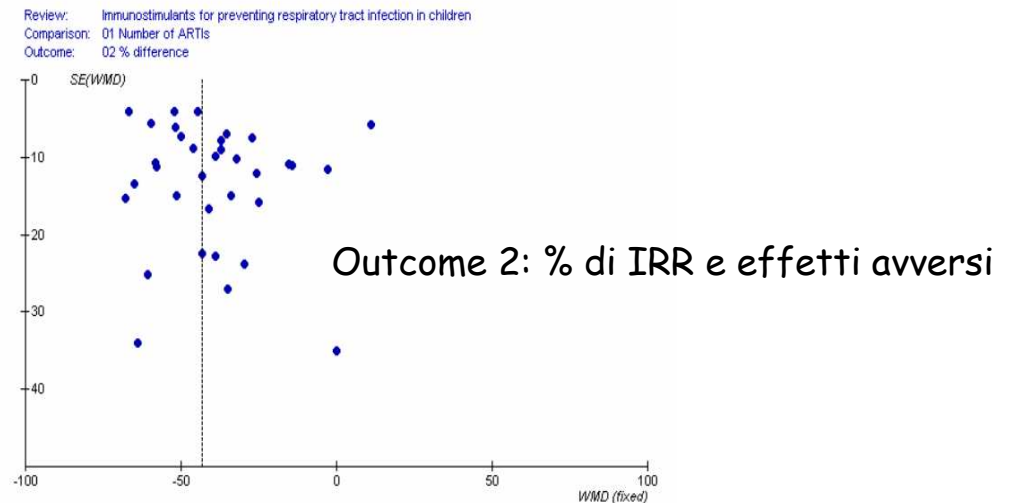
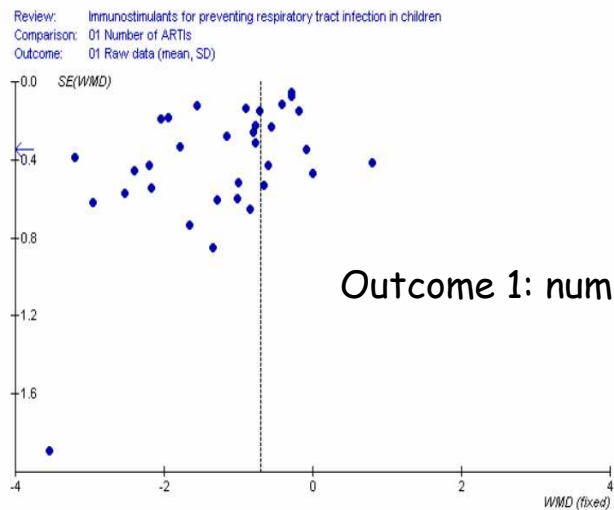
Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, Sienna-Monge JJJ



- Inclusi 58 studi clinici controllati con placebo con un totale di 3819 partecipanti
- Solo 17,6% degli studi documentava randomizzazione e cecità
- Solo 17,6% degli studi riportava il numero di soggetti persi al follow-up
- 23 studi su 34 mostravano una riduzione delle IRR, sia come numero che come percentuale
- 20 studi riportavano con adeguatezza effetti collaterali (soprattutto cutanei e gastrointestinali): non differenza significativa rispetto al placebo

Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children (Review)

Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, Sienna-Monge JJJ



Considerevole asimmetria del funnel plot: **possibilità di publication bias.**

Gli autori sottolineano inoltre la possibilità di altri bias: bias di linguaggio, disegno scarsamente metodologico, analisi e presentazione dei risultati inadeguate

Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children (Review)

Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, Sienna-Monge JJJ



- **Riduzione del 40% in media delle IRR** (possibile sovrastima a causa della scarsa qualità degli studi inclusi)
- **Scarsa o nulla incidenza di effetti avversi**; i più frequenti sono gastrointestinali (nausea, vomito, dispepsia e diarrea) e cutanei (rash, orticaria e prurito)
- **Scetticismo degli autori** a causa di numerose limitazioni: scarsa qualità e metodologia degli studi, eterogeneità, possibilità di publication bias, ecc...

Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children (Review)

Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, Sienra-Monge JJJ



Conclusioni degli autori...

- I risultati indicano che la **riduzione delle infezioni respiratorie da parte degli IS sia una possibilità reale**
- In particolare l'analisi del sottogruppo degli estratti batterici (**OM-85 BV e D53** soprattutto) limitò l'eterogeneità a livelli moderati e mostra un'analogia riduzione delle infezioni.
- Il **profilo di sicurezza è buono**
- Il suggerimento è quello di usare gli IS a scopo preventivo **solo in bambini con elevata suscettibilità dimostrata o con sovraesposizione ambientale**
- Incoraggiamento alle autorità sanitarie nazionali a condurre studi maggiori casistiche, multicentrici, in doppio cieco, controllati con placebo