



Gli immunomodulatori: dalle evidenze alla clinica

Gianni Bona, Serena Scarlino



Giornate di Pediatria Preventiva e Sociale 2012

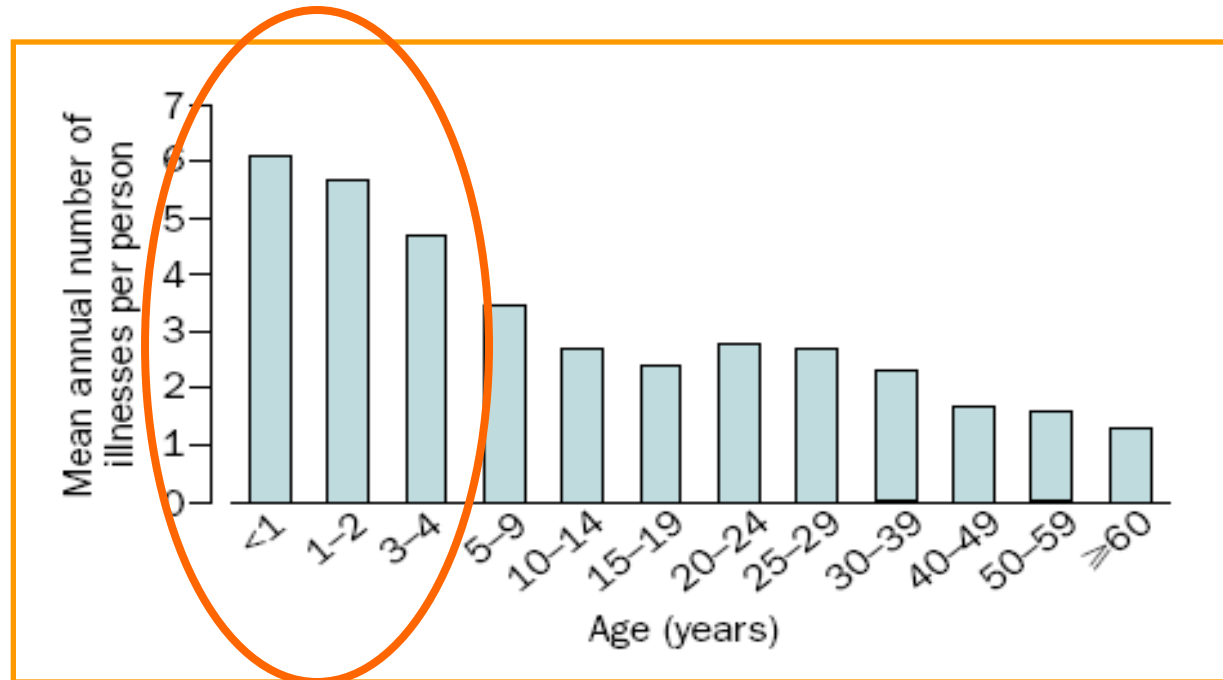


Santa Margherita di Pula, 27-30 Maggio 2012

INFEZIONI RESPIRATORIE

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

Media annuale del numero di infezioni per gruppi di età



INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI

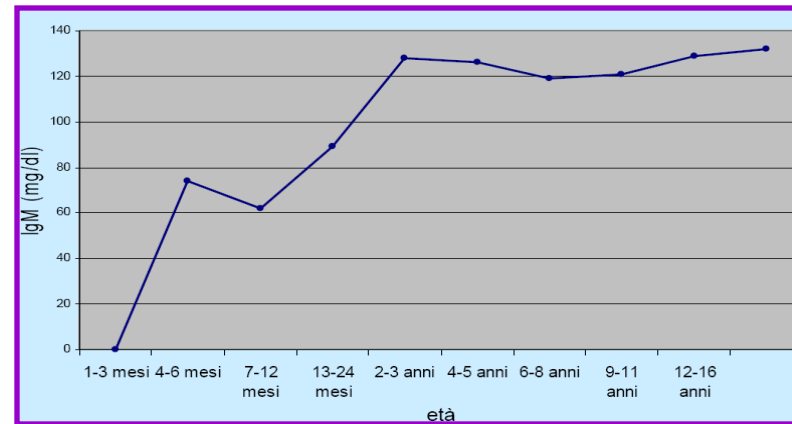
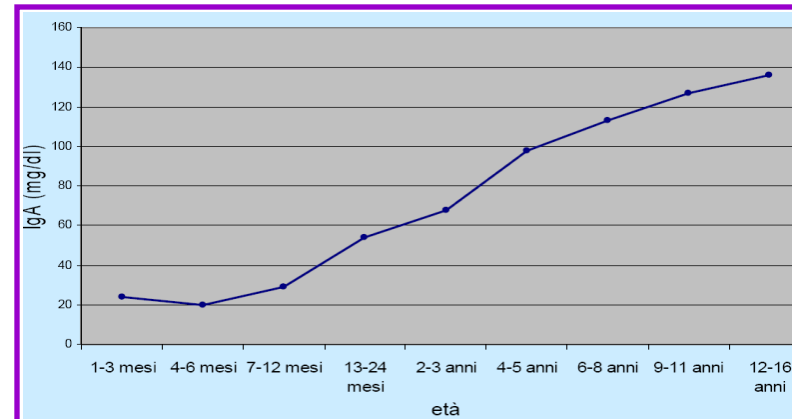
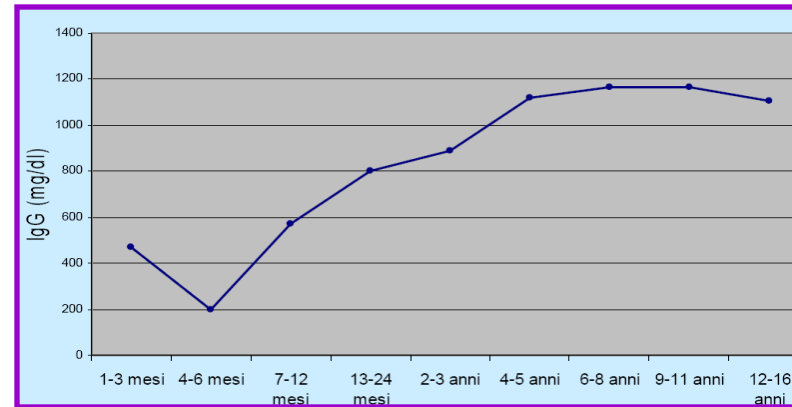
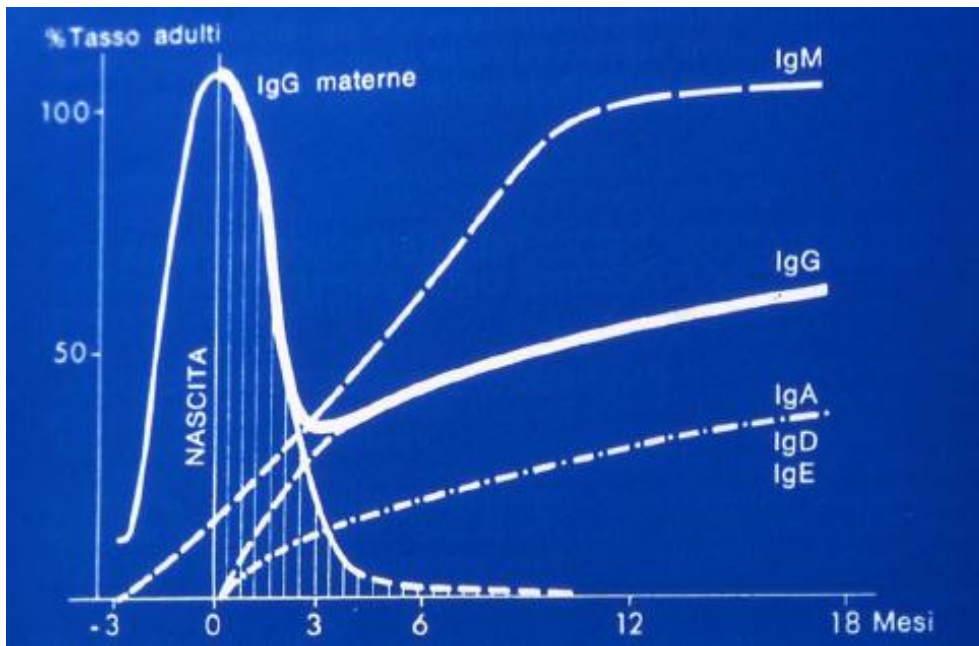
Definizione secondo il criterio della frequenza

Bambino che si ammala di infezioni acute del tratto respiratorio con frequenza superiore all'atteso

Età	Sede	N° episodi/anno
> 3 anni	alte vie	≥6
< 3 anni	alte vie	≥8
tutte le età	basse vie	≥2

I bambini con infezioni respiratorie ricorrenti non hanno alterazioni significative dell'immunità
Tuttavia..

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



INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI

Eziologia

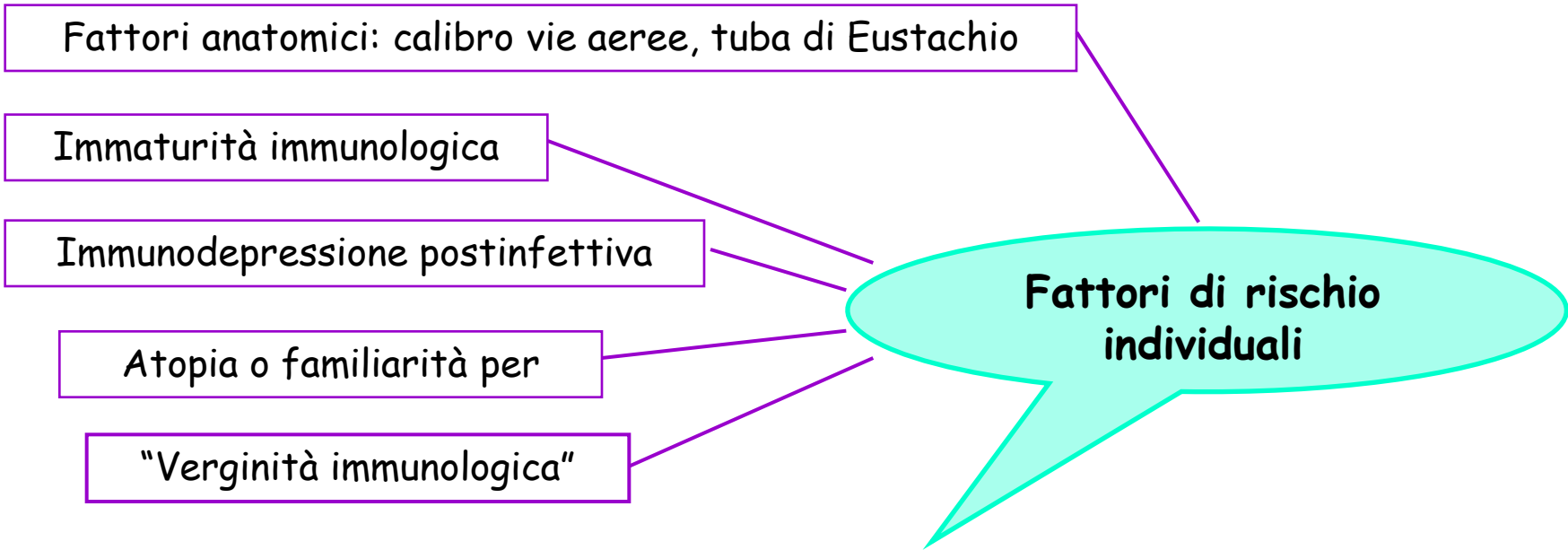
Gli agenti eziologici variano a seconda del tratto respiratorio colpito

80% forme virali

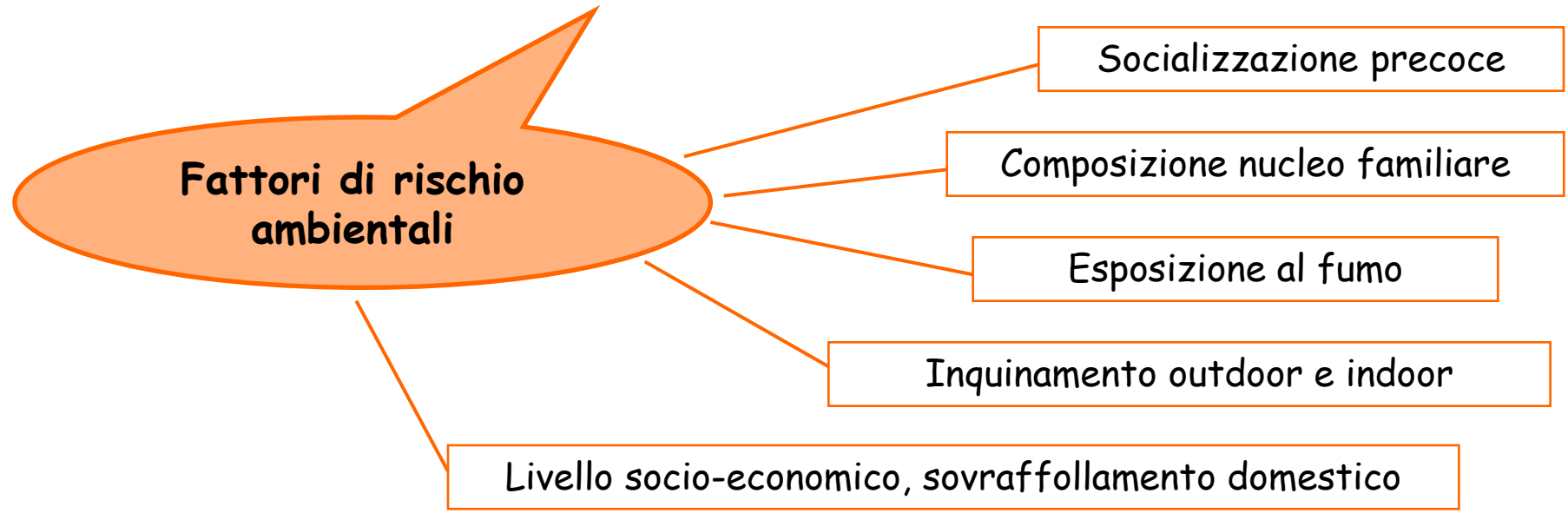
ALTE vie aeree: eziologia virale nel 95% dei casi

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



Perché RICORRENTI?



INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI

Elevato costo sociale...

in termini di assenze da scuola e giorni lavorativi persi

...e biologico

perdita di udito e quindi deficit cognitivo;

mancato raggiungimento del potenziale genetico auxologico;

rischio di mortalità

INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI

19% di tutte le morti nei b.ni < 5 anni

8,2 % di tutte le disabilità e morti premature

Principale causa di morbidità nei Paesi industrializzati

20% dei consulti medici

75% delle prescrizioni di antibiotici

"The forgotten pandemic"

INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI...cosa fare?

Si tratta di una patologia benigna, destinata
all'autorisoluzione ...

- Informare, educare e tranquillizzare i genitori e i
parenti sulla benignità e transitorietà delle
infezioni
- Trattare adeguatamente eventuali patologie di base
favorevoli (es. allergia)
- 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"... LAVARE LE MANI!!

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

INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI...cosa fare?

-Eliminare o ridurre i fattori favorenti:

- sensibilizzare i genitori e i parenti per ridurre al minimo l'esposizione ai **fattori di rischio ambientale** (fumo, inquinamento outdoor e indoor,...)
- 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 di episodi troppo frequenti
- sensibilizzare i genitori per la scelta di un **asilo idoneo**

Un asilo ottimale

- Frequentato da un numero limitato di bambini, possibilmente 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

Prevenzione delle IRR
attraverso l'aumento delle
difese immunitarie

IMMUNOMODULANTI

(Biological response modifiers)

Definizione

Sostanza in grado di variare l'attività del sistema immunitario.
Tale regolazione può essere negativa o positiva.

IMMUNOSOPPRESSORE:

sostanza che deprime il Sistema Immunitario impedendone o limitandone la risposta.

IMMUNOSTIMOLANTE:

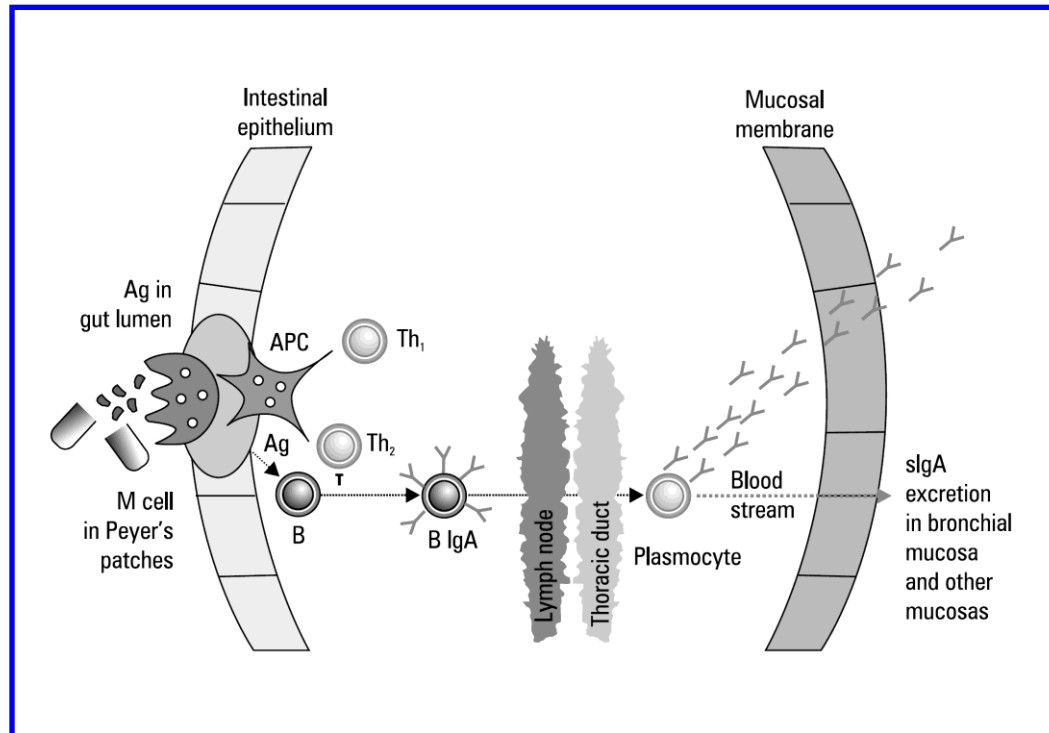
sostanza che interagisce con il Sistema Immunitario e ne modula la funzione stimolando una più rapida ed efficace risposta

I farmaci immunostimolanti comprendono diverse categorie di composti:

- Lisati batterici (OM-85 BV, LW50020, RU41740...)
- Frazioni ribosomiali batteriche (D 53, Immucyтал, Ribomunyl..)
- Composti sintetici (Metisoprinolo, Pidotimod)

Razionale dei farmaci immunostimolanti

Bacterial immunostimulants (ISs) containing bacterial lysate (OM-85 BV, LW 50020) or components of bacterial cells (ribosomal extracts) were shown to induce a non-specific response (i.e. intensification of phagocytosis) but also to orchestrate both cellular (B, T cell stimulation) and humoral responses (antibodies and proinflammatory cytokines production). Therefore, the duality of their immunomodulatory activity mimics or, to a certain extent, repeats the immune response evoked by the intrusion of a pathogen into the human body, which is initially non-specific, but subsequently becomes specific. However, their clinical efficacy in the prevention of respiratory tract infection (RTI) is still debated.



IMMUNOSTIMOLANTI

(Biological response modifiers)

- ❖ La maggior parte degli studi sono stati effettuati negli anni '80-'90 con una certa ripresa negli anni recenti
- ❖ Metodologicamente di qualità non elevata e molto eterogenei (definizione di infezioni respiratorie ricorrenti, età, popolazione inclusa nello studio, schemi posologici utilizzati, outcome considerati,...)
- ❖ Pubblicati su riviste a scarsa diffusione, spesso con abstract non disponibile
- ❖ Conflitti d'interesse

Lisati batterici

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

Lisati batterici

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)**

Lisati batterici

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)

Primary Prevention of Acute Respiratory Tract Infections in Children Using a Bacterial Immunostimulant: A Double-Masked, Placebo-Controlled Clinical Trial

Jaime V. Jara-Pérez, MD,¹ and Arturo Berber, MD, PhD²

200 ♀ in orfanotrofio (6-13 anni)

1 cp di OM-85 BV o placebo
per 10 giorni al mese
per 3 mesi consecutivi

6 mesi di follow-up

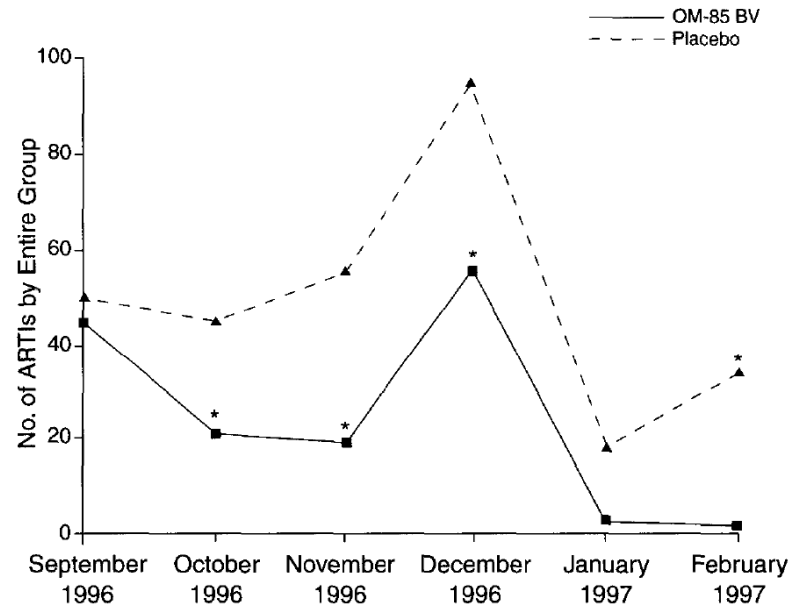


Figure 1. Number of acute respiratory tract infections (ARTIs) by entire group by month.
* $P < 0.05$ versus placebo, Mann-Whitney U test.

Conclusioni..

OM-85 BV had a preventive effect on ARTIs in the school girls, with a reduction in the antibiotic requirements and the duration of ARTIs

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
 DOI: 10.1377/jccp.2002.12.1224
 Copyright © 2002 by American College of Chest Physicians
 All rights reserved. No part of this article may be reproduced or distributed without the prior written permission of the American College of Chest Physicians. 0885-0666/02/1224-1224\$12.00

AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

Downloaded from www.chestpubs.org on September 20, 2016
 Copyright © 2002 by American College of Chest Physicians

1 cp /die di OM-85 BV o placebo per 1 mese, poi 1 cp/die per 10 giorni al mese per 3 mesi
 6 mesi di follow-up

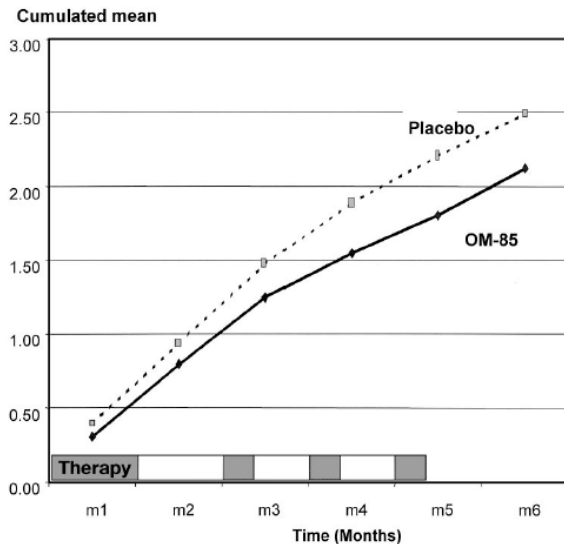


FIGURE 1. Mean cumulated rate of URTIs. m1 = month 1; m2 = month 2; m3 = month 3; m4 = month 4; m5 = month 5; m6 = month 6.

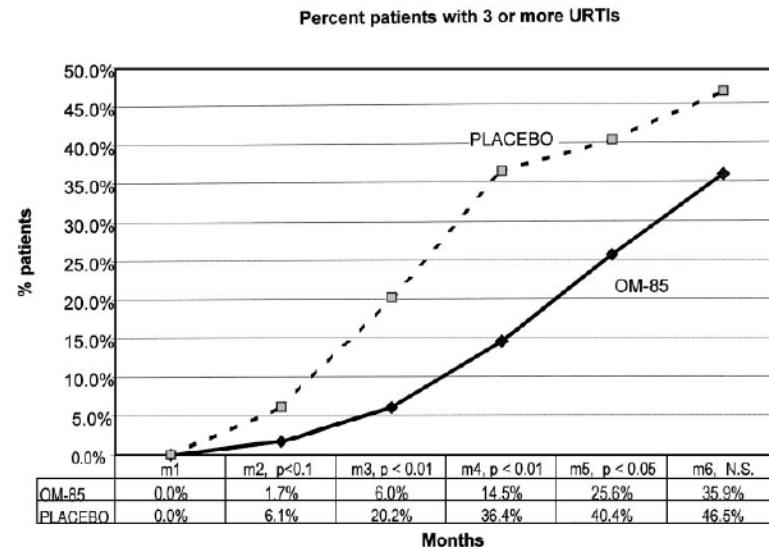


FIGURE 2. Cumulated percentage of patients reporting three or more URTIs during the study period. N.S. = not significant; see Figure 1 legend for expansion of abbreviations.

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

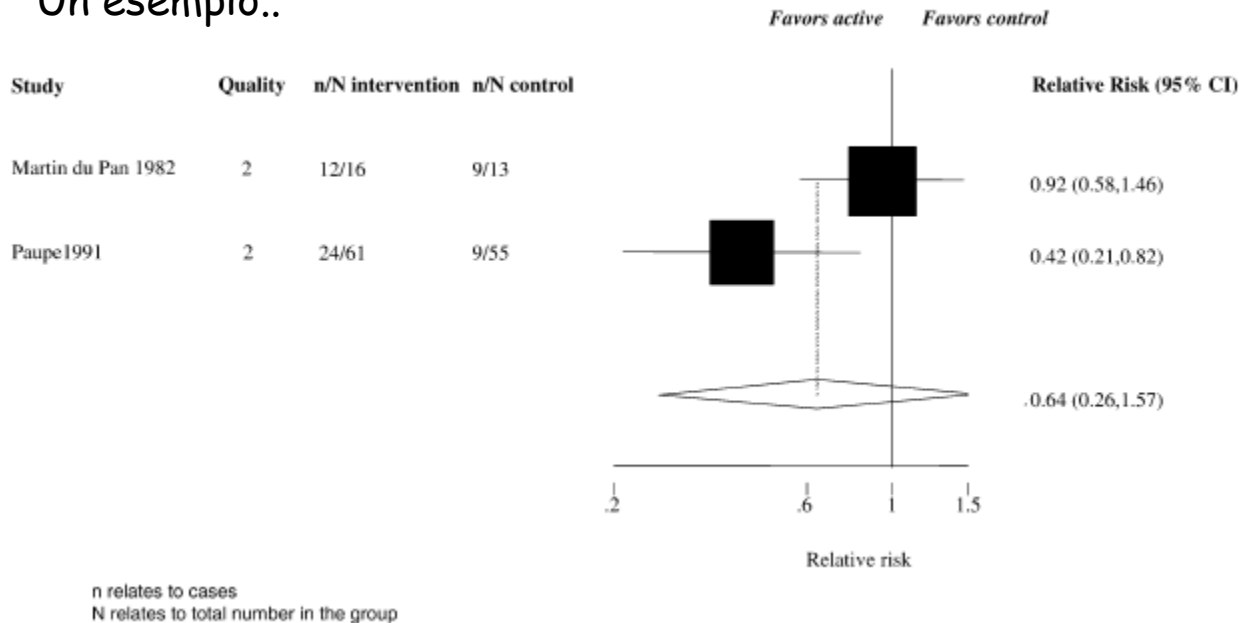
Oral purified bacterial extracts in acute respiratory tract infections in childhood: a systematic quantitative review

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 scarsa:

- 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..



**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**

Frazioni ribosomiali

D53

(Immucytal, Ribomunyl, Biomunil, Ribovac)

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

Haemophilus influenzae

Klebsiella pneumoniae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

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

Frazioni ribosomiali

D53

(Immucyral, Ribomunyl, Biomunil, Ribovac)

- ▶ 28 studi clinici, di cui 11 multicentrici, internazionali, in doppio cieco, randomizzati, controllati con placebo
- ▶ I risultati di 5 studi sono stati pubblicati su riviste peer-reviewed (1 su pz adulti, gli altri 4 su pz pediatrici)
- ▶ I restanti studi sono contenuti nel Ribomunyl registration file e sono stati inclusi in una meta-analisi

Frazioni ribosomiali

D53

(Immucytal, Ribomunyl, Biomunil, Ribovac)

- ▶ Garabedian EN, Dubreuil C, Triglia JC. Effectiveness and tolerance of Ribomunyl tablets in preventing middle ear infections in children affected by S.O.M. [poster and abstract]. International Congress on Prevention of Infection; 1990 June; Nice
- ▶ Vautel JM, Cauquil J, Perruchet AM, et al. Prevention of recurrent ear, nose and throat infections in young children with Ribomunyl: double-blind, placebo-controlled study. *Curr Ther Res* 1993; 53: 722-9
- ▶ Lacomme Y, Narcy P. Prevention par immunotherapie ribosomale des episodes de surinfection recidivante de la sphere O.R.L. chez l'enfant: resultats cliniques d'une etude multicentrique. *Immunologie Med* 1985; 11: 73-5. 1994 Nov; 6 (5): 464-77
- ▶ Haguenauer JP. Prevention des episodes infectieux recidivants de la sphere O.R.L. par Ribomunyl comprimés chez l'enfant de moins de 5 ans. *Immunologie Med* 1987; 18: 36-9

ORIGINAL PAPER

E. Serrano · J. P. Demanez · A. Morgon · C. Chastang · P. Van Cauwenberge

**Effectiveness of ribosomal fractions of *Klebsiella pneumoniae*,
Streptococcus pneumoniae, *Streptococcus pyogenes*,
Haemophilus influenzae and the membrane fraction of *Kp* (Ribomunyl)
in the prevention of clinical recurrences of infectious rhinitis**

Results of a multicenter double-blind placebo-controlled study

- ❖ 327 pz (168 trattati con Ribomunyl, 159 con placebo)
- ❖ follow up di 6 mesi
- ❖ efficacia per tutto il periodo di osservazione, a partire dal primo mese di trattamento
- ❖ riduzione del rischio di ricorrenza nel gruppo trattato rispetto al placebo
- ❖ riduzione del numero di cicli di terapia antibiotica per pz nel gruppo trattato rispetto al placebo

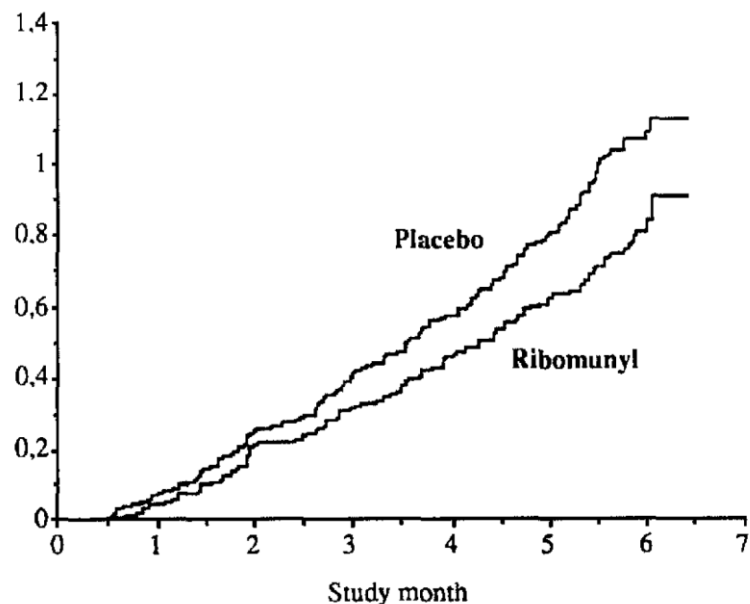
ORIGINAL PAPER

E. Serrano · J. P. Demanez · A. Morgon · C. Chastang · P. Van Cauwenberge

**Effectiveness of ribosomal fractions of *Klebsiella pneumoniae*,
Streptococcus pneumoniae, *Streptococcus pyogenes*,
Haemophilus influenzae and the membrane fraction of *Kp* (Ribomunyl)
 in the prevention of clinical recurrences of infectious rhinitis**

Results of a multicenter double-blind placebo-controlled study

Cumulative incidence



- ❖ numero cumulativo di riniti infettive significativamente ridotto nel gruppo trattato con Ribomunyl
- ❖ rischio relativo di ricorrenza 0.58, 42% più basso nel gruppo trattato rispetto al placebo

Fig. 2 Cumulative incidence of recurrences of infectious rhinitis in Ribomunyl-treated patients (Nelson-Aalen's non-parametric estimator). Addition of probabilities for a new rhinitis were conditional to the population at risk over time

Ribosomal Immunostimulation

Assessment of Studies Evaluating its Clinical Relevance in the Prevention of Upper and Lower Respiratory Tract Infections in Children and Adults

Joseph A. Bellanti,¹ Dario Olivieri² and Elie Serrano³

Objective: To review the efficacy of the ribosomal immunostimulant Ribomunyl® in preventing upper and lower respiratory tract infections.

Design and setting: Review of studies of 3 and 6 months' duration comprising part of the international registration file.

Patients: Data from 2117 patients (1215 children and 902 adults); ribosomal immunostimulant n = 1062, placebo n = 1055.

Results: Nineteen randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trials were performed between 1983 and 1994 in Europe. In children with ear-nose-throat (ENT) infections, 3 months' ribosomal immunostimulant treatment significantly decreased the mean number of recurrences (27–68% reduction), and reduced the duration of infection (28–66% reduction) and antibacterial requirement (29–60% reduction). Ribosomal immunostimulant was similarly effective in children with ENT and bronchopulmonary infections, reducing the mean number of recurrences by 32–61% compared with placebo. In children with otitis media, ribosomal immunostimulant reduced recurrences by 10–53% and also reduced the duration of infection, antibacterial use and local surgery requirement. Results obtained from studies of 6 months' duration confirmed or extended these results. In adult patients with ENT or mixed respiratory infections, ribosomal immunostimulant produced similar reductions to those seen in children for recurrent infections (54–78% reduction), duration of infection (42–79% reduction) and antibacterial use (38% reduction).

Conclusions: These results clearly demonstrate that ribosomal immunostimulant is effective in preventing and in reducing upper and lower respiratory tract infections in children and adults.

Meta-Analysis of Published Clinical Trials of a Ribosomal Vaccine (Ribomunyl[®]1) in Prevention of Respiratory Infections

Peter Boyle,¹ Joseph A. Bellanti² and Chris Robertson¹

Objective: To perform a meta-analysis using data from all clinical trials and studies of a ribosomal vaccine (Ribomunyl[®]) in order to estimate its overall effect on the number of infections and antibacterial courses used per person.

Design and setting: Meta-analysis of studies performed between 1985 and 1999 in 7 European countries and also in Kazakhstan, Tunisia, Morocco and Argentina.

Patients and participants: Information from 14 213 adults and children.

Results: There were 9 randomised, double-blind, placebo-controlled studies, 3 randomised nonblind studies and 16 nonblind studies with no placebo arm in which the response to ribosomal vaccine was compared with historical information. The mean number of infections per person in a study period of 3 months using placebo was found to be 2.39 (standard error \pm 0.50), and in a study period of 6 months was 3.35 (\pm 0.41) infections. In both study periods, ribosomal vaccine use was associated with a reduction in the number of infections per person of 1.43 (\pm 0.26). In the study period, patients on placebo reported 3.02 (\pm 0.44) antibacterial courses, whereas ribosomal vaccine was associated with a reduction of 1.32 (\pm 0.42) antibacterial courses.

Meta-Analysis of Published Clinical Trials of a Ribosomal Vaccine (Ribomunyl[®]1) in Prevention of Respiratory Infections

Peter Boyle,¹ Joseph A. Bellanti² and Chris Robertson¹

Conclusions

In patients with recurrent respiratory infections, ribosomal vaccine was found to be associated not only with a reduction in the mean number of antibacterial courses used but also a reduction in the mean number of infections in the study period. In a 6-month period, we estimate a frequency of 3.35 (± 0.41) infections and 3.02 (± 0.44) antibacterial courses with placebo but only 1.92 (± 0.25) infections and 1.70 (± 0.12) antibacterial courses with ribosomal vaccine. Given all of the above considerations, it is possible to conclude from this analysis that ribosomal vaccine significantly reduces the number of infections compared with placebo. Ribosomal vaccine also significantly reduces the number of courses of antibacterials prescribed. Thus, ribosomal vaccine use appears to have significant activity in reducing the risk of infections and the necessity for antibacterials.

Ribosome-component immune modulation of respiratory tract infections in children.

Fiocchi A, Terracciano L, Martelli A, Bernardo L, Calcinaï E, Marcassa S.

Abstract

More than 25% of infants in their first year of life and 18% of children aged between 1 and 4 years suffer from recurrent respiratory infections (RRIs) in Western countries. Although RRIs are self-limiting as a rule, complications may include otitis media, sinusitis, and bronchial and pulmonary infections. This study was designed to present the available data on immune modulators (defined as drugs that interact with the immune system and modulate immune function by stimulating a more rapid and effective immune response). A ribosome-component immune modulator (RCIM) designed to stimulate both specific and nonspecific immunity in children and thus prevent or alleviate RRI is also described. A narrative review of the literature was performed with a focus on clinical trials. Double-blind, placebo-controlled studies have shown that an RCIM effectively prevents recurrent bronchopulmonary and ear-nose-throat infections; in particular, the number, severity, and duration of infectious episodes and the numbers of antibiotic courses, concomitant medications, and days away from school (children) or the workplace (parents) were reduced. Use of a RCIM is clinically efficacious, incurs minimal risk of adverse events, and, thus, represents a consistent therapeutic approach for RRIs.

Composti sintetici

Pidotimod

(Pigitil, Polimod, PGT/1°, Axil)

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



Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

International Immunopharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/intimp



Pidotimod promotes functional maturation of dendritic cells and displays adjuvant properties at the nasal mucosa level

Cinzia Giagulli^a, Miriam Noerder^b, Manuela Avolio^a, Pablo D. Becker^b, Simona Fiorentini^a, Carlos A. Guzman^b, Arnaldo Caruso^{a,*}

Mucosal dendritic cells (DCs) are very important in the process of antigen presentation to T cells, playing a key role in the induction of primary and secondary immune responses. Pidotimod is a synthetic substance capable of modulating immune cell functions, but the effect of pidotimod on human DCs has not been investigated yet. Here we demonstrate the ability of pidotimod to induce DC maturation and up-regulate the expression of HLA-DR and co-stimulatory molecules CD83 and CD86, which are fundamental for communication with adaptative immunity cells. Pidotimod also stimulated DCs to release high amounts of pro-inflammatory molecules such as MCP-1 and TNF- α cytokines and to drive T cell proliferation and differentiation towards a Th1 phenotype. Moreover, we demonstrate that pidotimod *in vivo* promotes strong and specific humoral and cellular immune response when co-administered intranasally with a model antigen. Taken together our data suggest the possibility to use pidotimod as adjuvant molecule to facilitate the activation of the innate immune system as well as to promote an effective mucosal and systemic immune response.

Immunoactivation by Pidotimod in children with Recurrent Respiratory Infections

G.R. Burgio, G.L. Marseglia, F. Severi, F. De Benedetti, M. Masarone, A. Ottolenghi, L. Pagliano,
U. Serra and L. Nespoli

Studio multicentrico (coinvolti 6 centri), randomizzato, in doppio cieco vs placebo

- 101 bambini di età compresa tra 2 e 13 anni con anamnesi positiva per IRR.
- 400 mg/die per os per 60 giorni
- Follow-up di 2 mesi
- Riduzione statisticamente significativa del numero di episodi infettivi nel gruppo trattato
- Riduzione della somministrazione di farmaci (antibiotici e antipiretici) e delle consultazioni mediche nel gruppo trattato
- Aumento della frequenza all'asilo nel gruppo trattato
- Non effetti collaterali

Immunoactivation by Pidotimod in children with Recurrent Respiratory Infections

G.R. Burgio, G.L. Marseglia, F. Severi, F. De Benedetti, M. Masarone, A. Ottolenghi, L. Pagliano, U. Serra and L. Nespoli

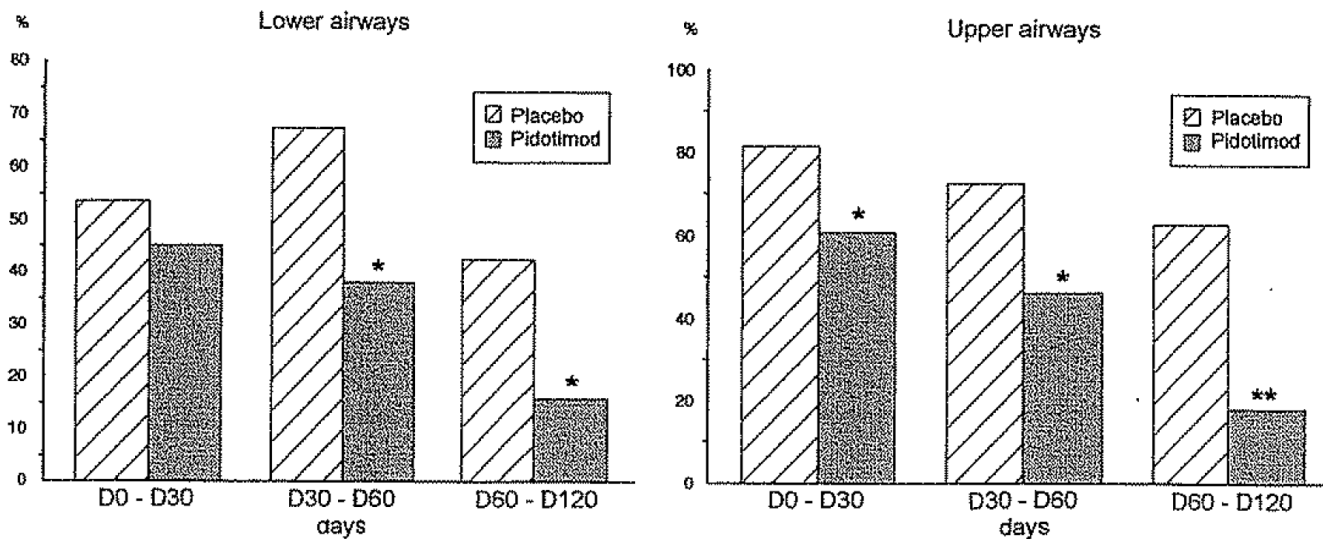


Fig. 1: Percentage of patients presenting upper and lower airway symptoms during treatment with pidotimod or placebo and during the subsequent follow-up period. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. placebo.

Pidotimod in the Management of Recurrent Pharyngotonsillar Infections in Childhood

D. Passali, C. Calero, S. Conticello and a multicentre trial group

Studio multicentrico (coinvolti 40 centri), randomizzato, in doppio cieco vs placebo

- 416 bambini di età compresa tra 3 e 14 anni con anamnesi positiva per IRR.
- 400 mg/die per os per 60 giorni
- Follow-up di 3 mesi
- Riduzione statisticamente significativa della durata e della frequenza degli episodi infettivi nel gruppo trattato
- Riduzione dell'utilizzo di farmaci (antibiotici e antipiretici) e dei giorni di assenza da scuola nel gruppo trattato
- Ottima tollerabilità

Molti studi testimoniano la sua 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
- uso non sempre corretto dei tests statistici
- effetti avversi non ben riportati
- fattori confondenti non analizzati
- durata del follow-up assai variabile, da poche settimane a molti mesi

Molti studi presentavano conflitti di interesse

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 (Paspat)

OM-85 (Broncho-Munal)

Frazioni di membrane e ribosomi batterici

D53 (Immucytal)

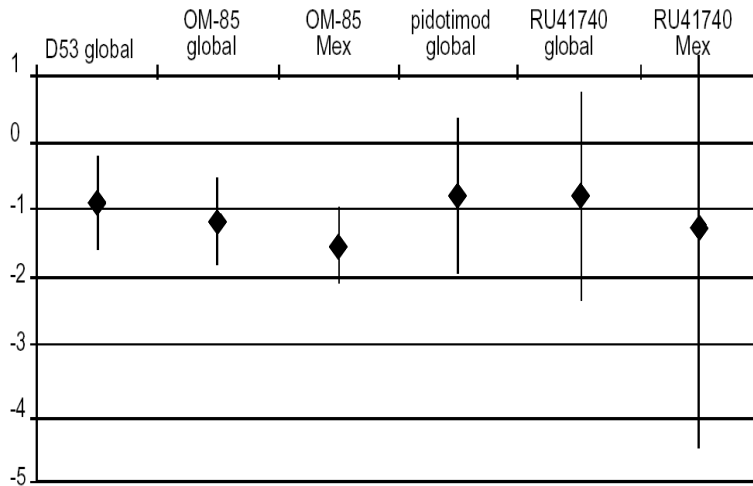
Glicoproteine di *Klebsiella Pneumoniae*

RU41740 (Biostim)

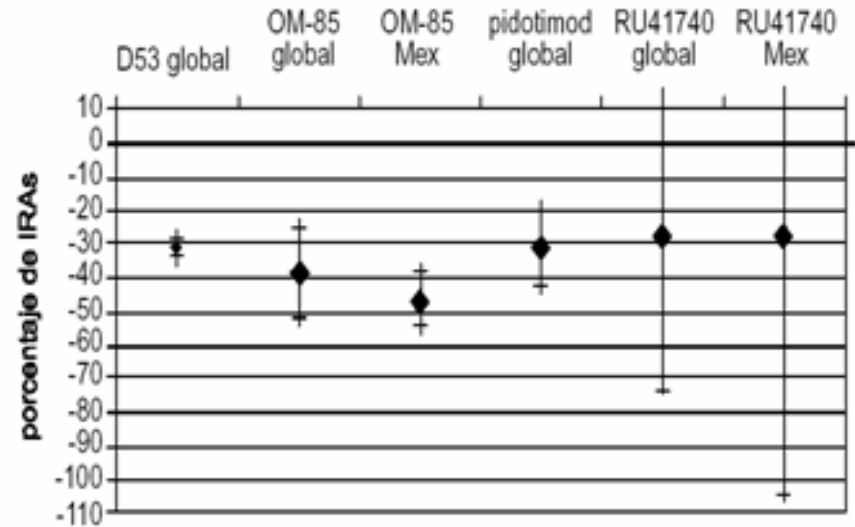
Prodotti di sintesi

Pidotimod (Polimod)

Farmaci immunostimolanti



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 inteso come percentuale del numero di infezioni rispetto al gruppo placebo.

Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children (Review)

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



- Inclusi 35 trials clinici controllati con placebo per un totale di 4060 partecipanti
- Il 17,1% degli studi documentava randomizzazione e cecità
- Il 17,1% degli studi riportava il numero di soggetti persi al follow-up
- 24 studi su 35 mostravano una riduzione delle IRR, sia come numero totale che come percentuale di riduzione rispetto al placebo
- 20 studi riportavano con adeguatezza effetti collaterali (soprattutto cutanei e gastrointestinali): profilo di sicurezza buono

Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children (Review)

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



- **Riduzione del 40% in media delle IRR** (possibile lieve 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) limita 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 su campioni di adeguata numerosità, multicentrici, in doppio cieco, controllati con placebo

Efficacy of over-the-counter immunostimulants in the prevention of paediatric recurrent acute respiratory tract infections. Criticisms and pitfalls of available metanalyses.

Sopo SM, Onesimo R, Giorgio V, Fundarò C, Tabacco F, Calvani M.



Abstract

Preschool children frequently suffer from acute respiratory tract infections (ARTI). Immunostimulants (ISs) are often administered to reduce their impact. This study aimed to establish the efficacy of ISs in the prevention of pediatric ARTI through the analysis of systematic reviews (SRs). We explored Medline database in October 2010 limiting our search to SRs, that included studies on the effectiveness of ISs in the prevention of pediatric ARTI. Six SRs with meta analysis (MA) were found. The studies included showed a low methodological quality and a high statistical heterogeneity. All papers published on journals with impact factor > 1 and a Jadad score > 3 reviewed the efficacy of OM-85. The number needed to treat (NNT) was between 2 and 11, depending on the setting. **CONCLUSIONS: Pediatric ARTI are a social and health care problem. When they impair the quality of life of the family a course of OM-85 might be warranted.**

"Although scientific knowledge of clinicians may be improved by systematic reviews, meta analysis and aggregation of results may not always be the best way to accomplish this"



GRAZIE PER
L'ATTENZIONE

