

XXX

CONGRESSO NAZIONALE
SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA
PREVENTIVA E SOCIALE



BAMBINI DI IERI, OGGI E DOMANI...
LA NOSTRA CARE, IL NOSTRO CUORE

TEATRO DI ORTIGIA • 7 - 10 GIUGNO 2018

SIRACUSA

VIII SESSIONE PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Presidente: *Martino Ruggieri*

Moderatori: *Carlo Gilistro, Maria Carmen Verga*

Le novità nella Distrofia Muscolare di Duchenne

Giuseppe Vita

OM-85 e prevenzione delle Infezioni Respiratorie Ricorrenti

Michele Fiore

Enuresi: non perdiamo tempo! Le conseguenze del trattamento

Maria Laura Chiozza

La dieta mediterranea come fattore di prevenzione
in gravidanza ed in età evolutiva

Margherita Caroli, Andrea Vania

Update su Helicobacter Pylori

Ruggiero Francavilla

Storia della care al bambino del bacino del mediterraneo

Italo Farnetani

Discussant: *Massimo Tirantello*

SABATO 9 GIUGNO 2018
TEATRO DI ORTIGIA

SALA PLENARIA • 17.00 - 19.00

VIII SESSIONE
PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Presidente: *Martino Ruggieri*

Moderatori: *Nicola Cassata, Carlo Gilistro*

Om-85 e prevenzione delle Infezioni Respiratorie Ricorrenti

Michele Fiore

MD, PhD, Pediatra di Famiglia - Genova

Infezioni Respiratorie Ricorrenti (IRR)

The recurrent respiratory infections in infants and children are among the **most common causes of counselling** and admission to the hospital. They are responsible for significant morbidity measured by **school days lost**. Many factors can play an important role in the genesis of the episodes of RRI that can act alone or together. In some children, it is possible to detect also ***transient or permanent immune system deficiencies***.

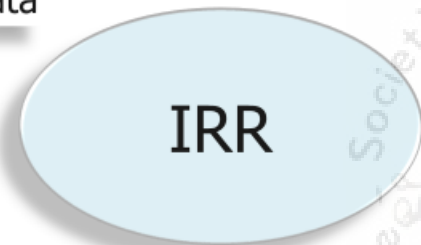
DEFINIZIONE DI IRR

[...] there is no
consensus definition of recurrent
respiratory infections (RRI)...



Fiocchi, Allergy Asthma Proc 2009;30:S21

Qual è il numero "normale" nel bambino, oltre il quale
le IR si definiscono "ricorrenti" (IRR)?



Patologia	Criteri per ricorrenza	Rif.
OMA	≥3 in 6 mesi ≥4 in 12 mesi	Rovers, Lancet 2004;363:465-73
Sinusite	≥3 in 6 mesi ≥4 in 12 mesi	AA vari, Pediatrics 2001;108:798
Rinite	>5 in 12 mesi	AA vari, Allergy 1994;49:1-34
Faringo-tonsillite	>3 in 12 mesi	Graham, Epidem Rev 1990;12:149

Infezioni respiratorie ricorrenti (IRR): qual è la migliore definizione ?

Un bambino soffre di IRR se il **SID** Pediatra giudica che il numero e la frequenza delle IR sia abnorme rispetto ai suoi coetanei che vivono in un ambiente familiare e sociale sovrapponibile.



MECCANISMI DI SVILUPPO DELLE IRR

MECCANISMI DI SVILUPPO DELLE IRR

The child with recurrent respiratory infections: normal or not?

De Martino, Pediatr Allergy Immunol 2007;18:3



“ come eravamo ”

FUMO PA

SOCIALIZZAZIONE
PRECOCE

AMBIENTALE

Fattori

(...)

[...] RRI children have no
significant alteration of
immunity [...]

Immunodeficit
secondario
post-virale

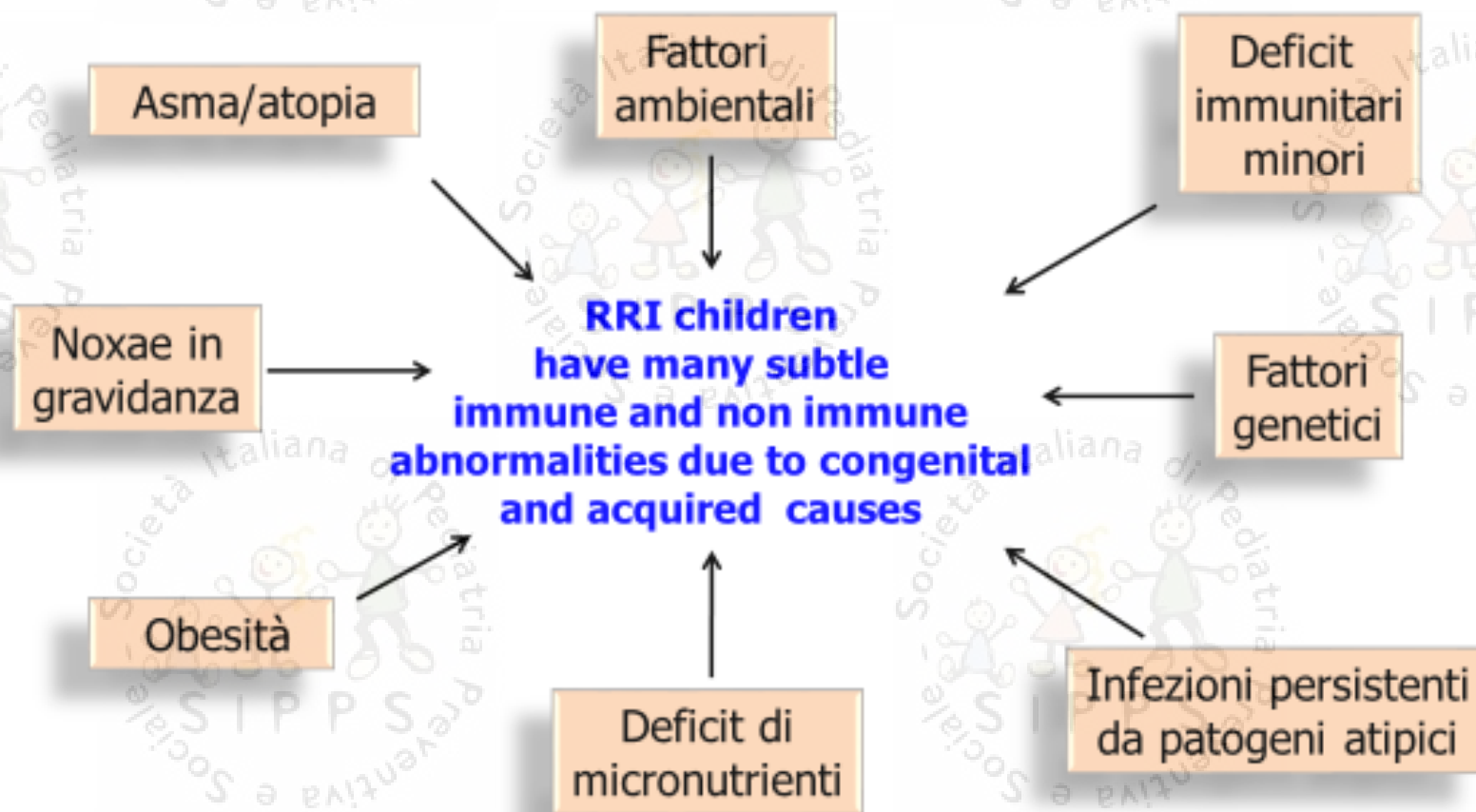
Infezioni
virali

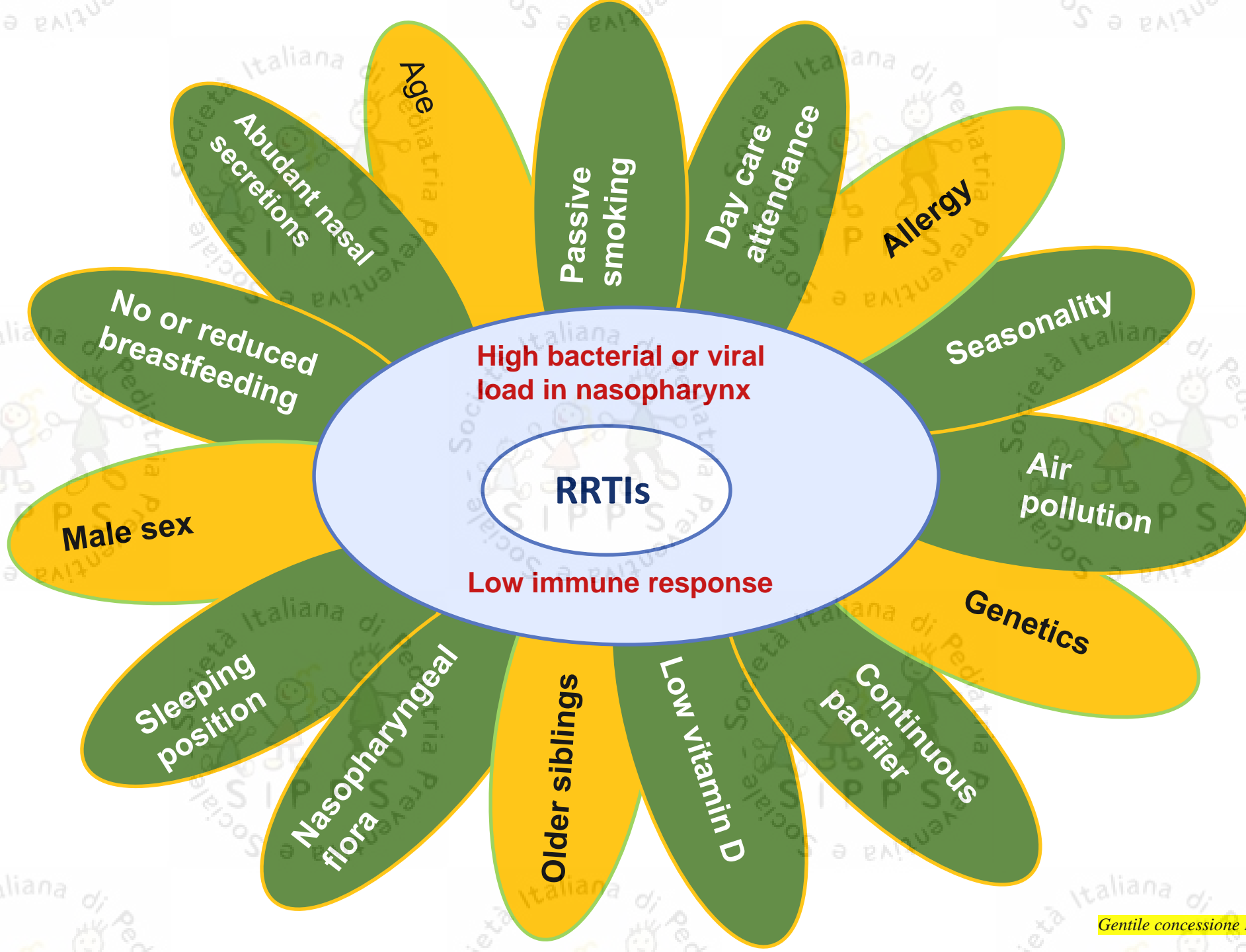


MECCANISMI DI SVILUPPO DELLE IRR

Perché alcuni bambini ammalano di più di IR?

“come siamo”





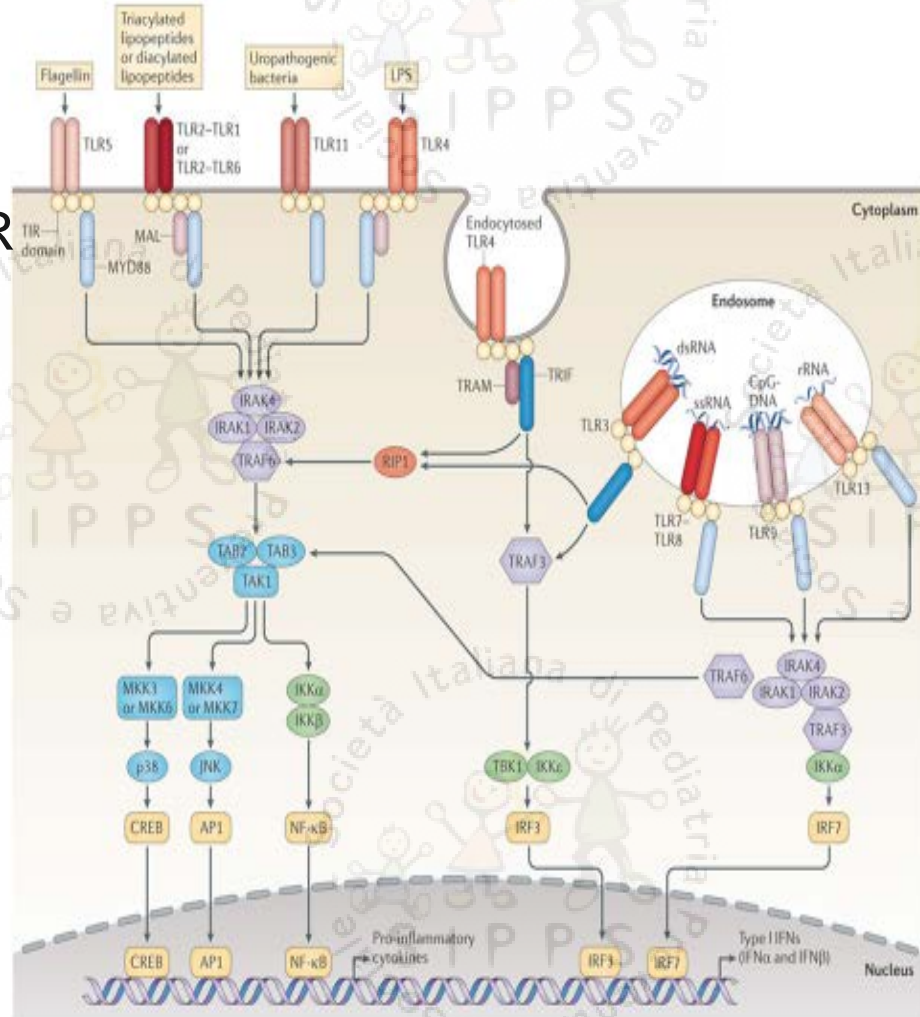
“Come siamo”

Il Sistema Immunitario innato

Il SI innato è un sistema di difesa che risponde alle infezioni in modo non

la superficie cellulare delle cellule presentanti l'antigene (*Antigen Presenting*

TOLL
LIKE
RECEPTOR



Si ritiene dunque probabile che la maggiore o minore suscettibilità alle infezioni respiratorie (e non solo a queste) del bambino possa dipendere dal numero e dal peso relativo di ognuna di queste varianti genetiche, in grado di inibire (“down-regolare”) oppure amplificare specifici *pathways* della risposta immunitaria innata. Purtroppo, la maggior parte di questi difetti sfugge ai test immunologici convenzionali ed è diagnosticabile solo attraverso test genetici di biologia molecolare. Peraltro, la loro identificazione, ancora oggi, riveste un significato puramente speculativo,

TRAF3) che, espressi su vari tipi cellulari, sono in special modo presenti sul-

fici per i virus⁷⁵.

Approccio alla famiglia del bambino IRR

- attese sociali diverse
- diversa sensibilità dei genitori
- diversa sensibilità dei pediatri

GESTIONE DELLE IRR



fimp

Federazione Italiana Medici *Pediatra*

numero TRE
DUEMILADIECI

il **m**edicopediatra

Periodico della Federazione Italiana Medici Pediatri

LE INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI

Michele Fiore

*Pediatra di Famiglia, Genova
Coordinatore Board Progetto IRR*

Ettore Napoleone

*Pediatra di Famiglia Campobasso
Responsabile Nazionale Rete Ricerca Clinica
& Sperimentazione Faraci*

Domenico Careddu

*Pediatra di Famiglia, Novara
Responsabile Nazionale Rete Fitoterapia*

Paolo Meglio

*Pediatra di Famiglia, Roma
Responsabile Nazionale Rete Allergologia*

Alessandro Fiocchi

*Direttore Pediatria, Ospedale Macedonio Melloni
(MI), Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli
e Oftalmico*

Fabio Cardinale

*Professore a contratto di Pediatria
e Allergologia
Direttore Unità Operativa Complessa di Medicina
e Pneumo-Allergoimmunologia Pediatrica
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico-
Giovanni XXIII", Bari*

Giovanni A. Rossi

*Coordinatore del Centro Malattie Allergiche
Direttore Unità Operativa di Pneumologia
Ospedale Pediatrico Istituto Giannina Gaslini*

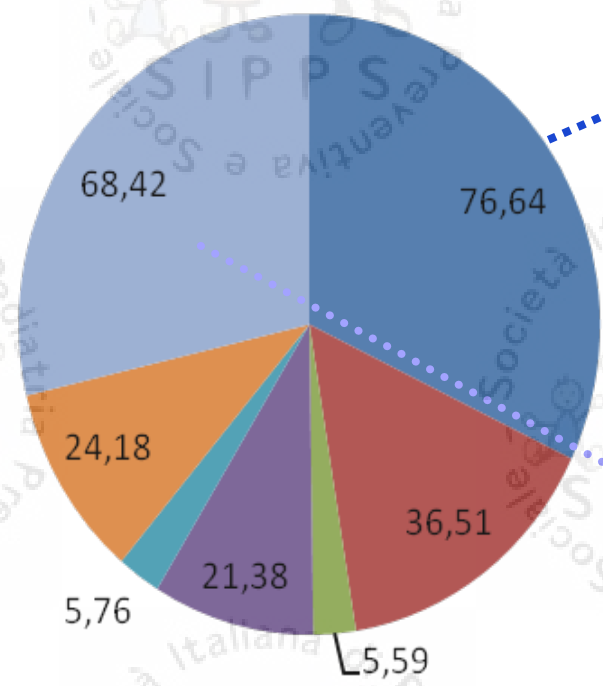
**INDAGINE CONOSCITIVA
SULLA GESTIONE DELLE
INFEZIONI RESPIRATORIE
RICORRENTI
DA PARTE DEI PEDIATRI
DI FAMIGLIA**

LE INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI

- | | | |
|---|---|--|
| Michele Fiore
<i>Pediatra di Famiglia, Genova
Coordinatore Bioré Progetto IRR</i> | Alessandro Fiocchi
<i>Direttore Pediatria, Ospedale Macedonio Melloni (MI), Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli e Oftalmica</i> | INDAGINE CONOSCITIVA SULLA GESTIONE DELLE INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI DA PARTE DEI PEDIATRI DI FAMIGLIA |
| Ettore Napoleone
<i>Pediatra di Famiglia Campobasso
Responsabile Nazionale Rete Ricerca Clinica & Sperimentazione Farmaci</i> | Fabio Cardinale
<i>Professore a contratto di Pediatria e Allergologia
Direttore Unità Operativa Complessa di Medicina e Pneumo-Allergoimmunologia Pediatrica
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico-Giovanni XXIII", Bari</i> | |
| Domenico Careddu
<i>Pediatra di Famiglia, Novara
Responsabile Nazionale Rete Fitoterapia</i> | Giovanni A. Rossi
<i>Coordinatore del Centro Malattie Allergiche
Direttore Unità Operativa di Pneumologia
Ospedale Pediatrico Istituto Giannina Gaslini</i> | |
| Paolo Meglio
<i>Pediatra di Famiglia, Roma
Responsabile Nazionale Rete Allergologia</i> | | |

GESTIONE DELLE IRR

Di fronte ad un bambino con IRR, quale fra queste azioni metti più frequentemente in atto nella tua pratica quotidiana



- a) parlo con i genitori e li tranquillizzo sulla benignità della situazione
- b) prescribo esami/indagini
- c) invio all'immunologo
- d) invio allo allergologo
- e) invio allo pneumologo
- f) invio all'otorino
- g) gestisco i singoli episodi di infezione a seconda della gravità

INDAGINE CONOSCITIVA SULLA GESTIONE DELLE INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI DA PARTE DEI PEDIATRI DI FAMIGLIA (RISULTATI DEL QUESTIONARIO)

LE INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI

Michelo Fiore
Pediatra di Famiglia, Genere
Coordinatore Servizi Progetto IR

Ettore Napoleone
Pediatra di Famiglia, Caposcuola
Responsabile Nazionale Rete Escorte Clinici
& Sportivizzazione Fanciulli

Domenico Careddu
Pediatra di Famiglia, Breve
Responsabile Nazionale Rete Escorte

Paolo Meglio
Pediatra di Famiglia, Emu
Responsabile Nazionale Rete Allergologia

Alessandro Flocchi
Direttore Pediatrico, Ospedale Bambino Gesù
(RM), Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli
& Oltolinea

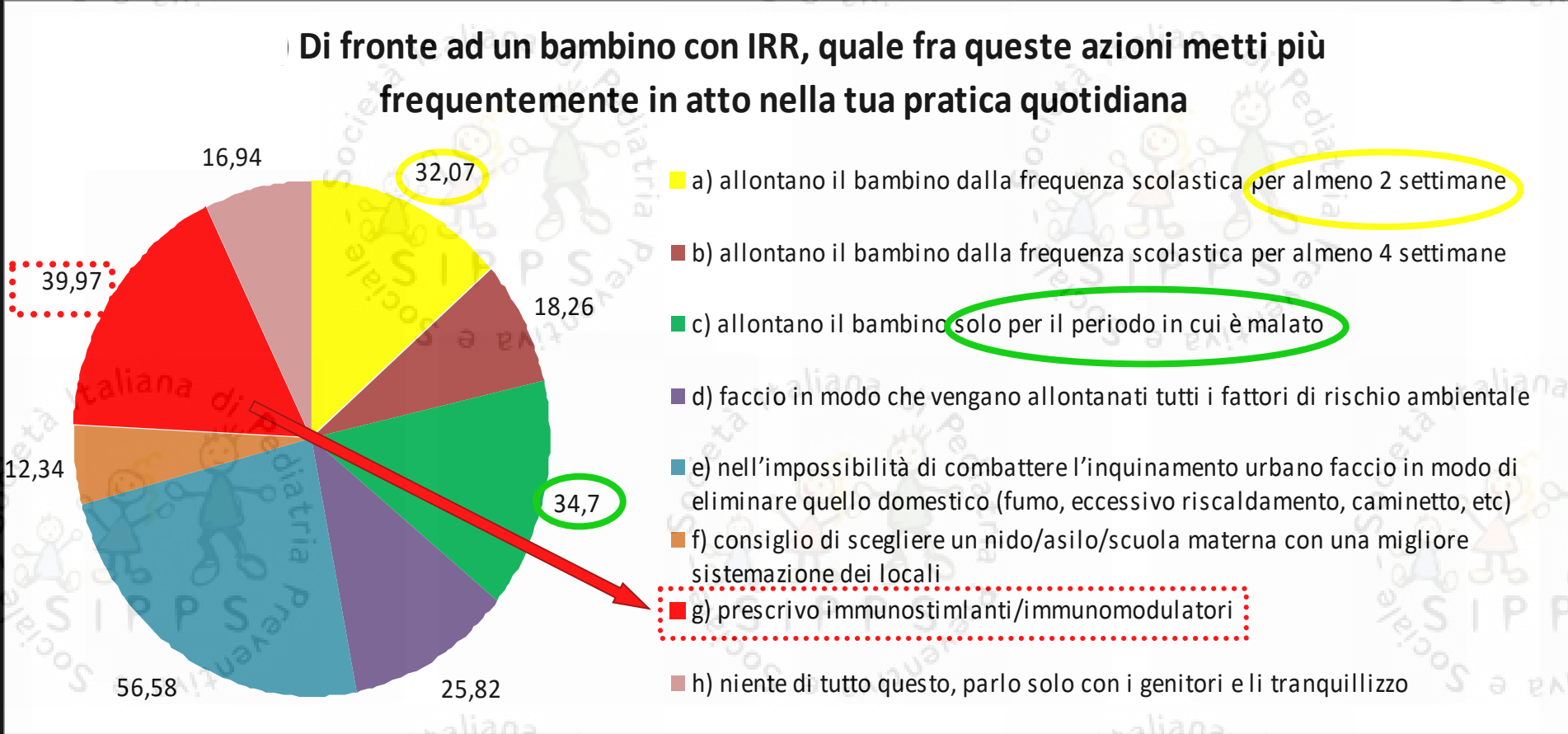
Fabio Cardinale
Professore e contratto di Pediatra
e Allergologia
Direttore Unità Operativa Complessa di Medicina
e Patologia Allergoimmunologica Pediatrica
Azienda Ospedaliera-Università "Politecnica
Giovanni XXIII", Bari

Giovanni A. Rossi
Coordinatore del Centro Malattie Allergiche
Pediatra di Famiglia, Emu
Direttore Unità Operativa di Pneumologia
Quadrato Pediatrico Istituto Europeo Scienze

INDAGINE CONOSCITIVA SULLA GESTIONE DELLE INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI DA PARTE DEI PEDIATRI DI FAMIGLIA

GESTIONE DELLE IRR

INDAGINE CONOSCITIVA SULLA GESTIONE DELLE INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI DA PARTE DEI PEDIATRI DI FAMIGLIA (RISULTATI DEL QUESTIONARIO)



PROBLEMATICHE LEGATE ALLA FAMIGLIA

In genere i nove/decimi della nostra felicità si basano esclusivamente sulla salute. Con questa, ogni cosa diventa fonte di godimento.

Arthur Schopenhauer

La "nuova" famiglia

I ritmi sempre più serrati della nostra società fanno sì che un bambino con un semplice raffreddore o una malattia febbrile - non grave - è fonte di problemi per i genitori perché il suo "stato" altera la rigida organizzazione della giornata ...

Siamo più sani ma ci sentiamo sempre più malati.

E' il paradosso della nostra società (Anonimo)

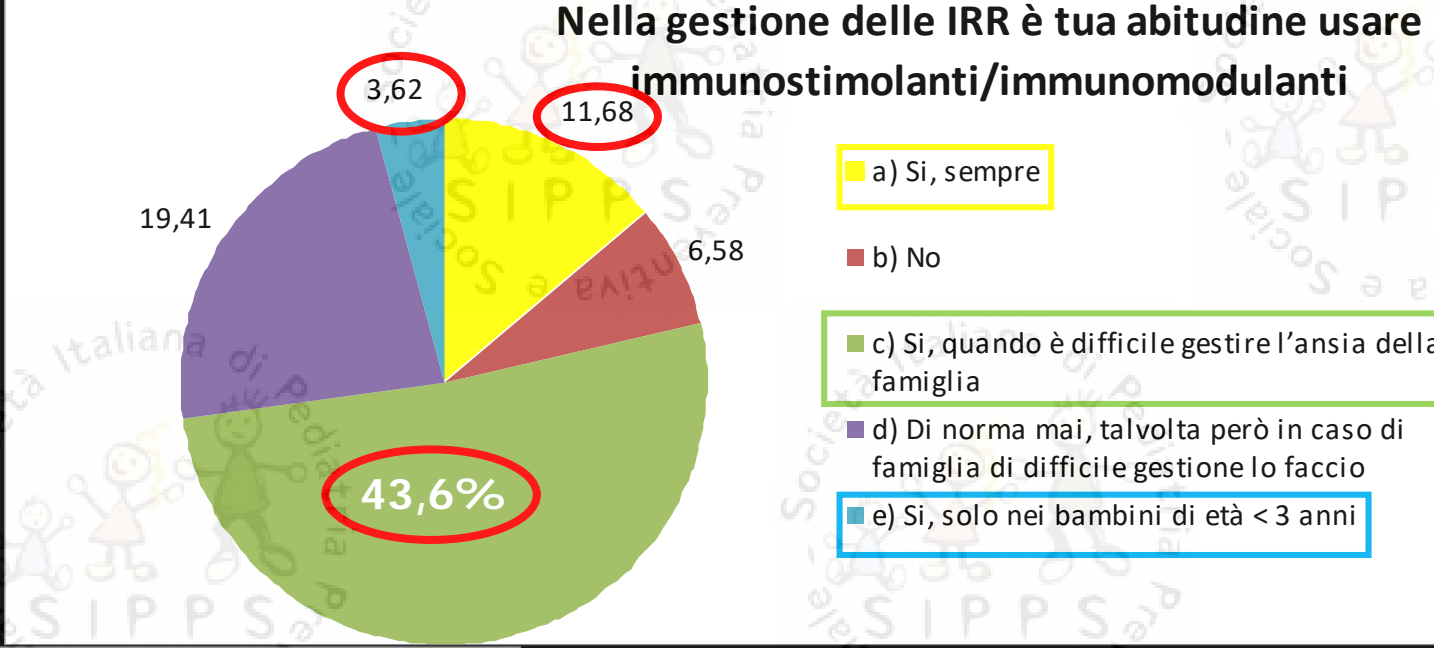
In controtendenza a tale benessere è corrisposto un aumento della domanda di prestazioni delle famiglie per i figli

Influenzato da vari fattori tra cui la bassa natalità

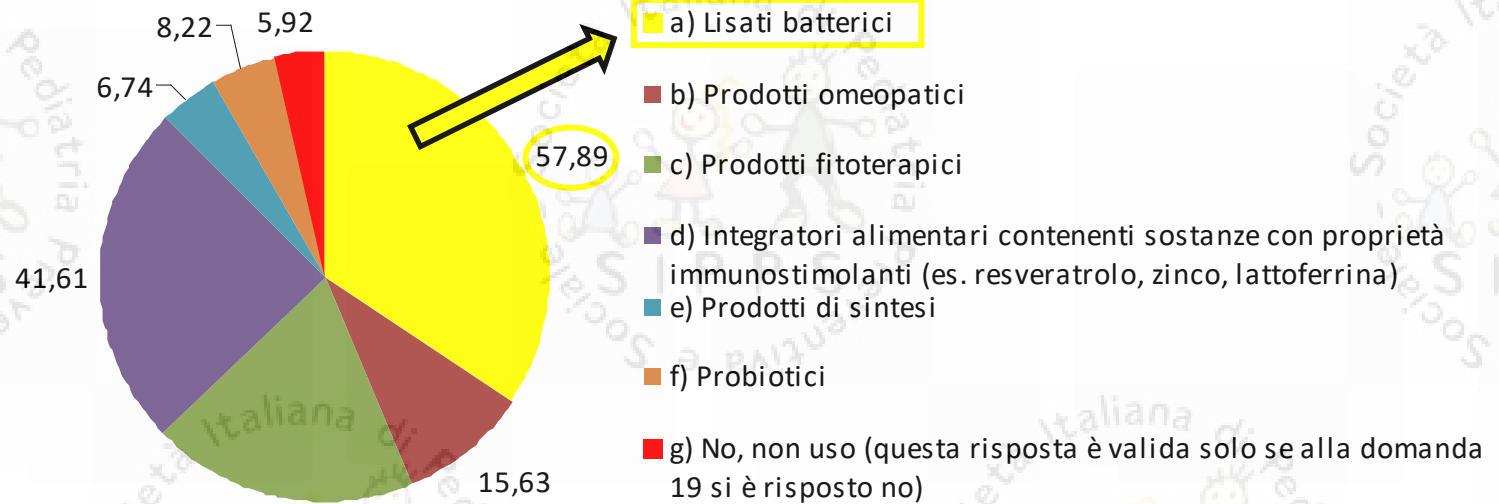
I figli rari, unici e tardivi sono circondati da un mondo di anziani (genitori, zii, nonni, bisnonni) che li ritengono di continuo malati o potenzialmente ammalabili



Immunostimolanti



Quando usi un prodotto ad azione immunostimolante/immunomodulante quali fra questi utilizzi maggiormente



INDAGINE CONOSCITIVA SULLA GESTIONE DELLE INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI DA PARTE DEI PEDIATRI DI FAMIGLIA (RISULTATI DEL QUESTIONARIO)

CENNI STORICI

Le prime notizie riguardanti l'utilizzo dei **Lisati Batterici (LB)** nell'ambito delle malattie infettive provengono dagli Stati Uniti d'America, dove prendevano il nome di "**Vaccini Batterici**". Nei primi anni del novecento regnava una **grande confusione** attorno al significato da dare al termine "Vaccino". Questa espressione veniva utilizzata all'inizio del secolo scorso per descrivere un ampio spettro di farmaci ad azione sia preventiva che terapeutica con meccanismi di azione molto diversi

MAY 9, 1903.]

BACTERIAL VACCINES.

[THE BRITISH MEDICAL JOURNAL 1069

Journal List > Br Med J > v.1(2210): 1903 May 9 > PMC2513394

A Lecture ON

THERAPEUTIC INOCULATIONS OF BACTERIAL VACCINES.

AND THEIR PRACTICAL EXPLOITATION IN THE TREATMENT OF
DISEASE.

Delivered at the Medical Graduates' College and Polyclinic.

By A. E. WRIGHT, M.D.DUBL.,

Late Professor of Pathology, Army Medical School, Netley; Pathologist
to St Mary's Hospital, W.

thebmj

- PDFs
- DATASETS
- INFOGRAPHICS
- AUDIO/VIDEO

visit
thebmj.com for
the whole story

submit
to The BMJ

Br Med J. 1903 May 9; 1(2210): 1069-1074.

PMCID: PMC2513394

PMID: 20760879

A Lecture ON THERAPEUTIC INOCULATIONS OF BACTERIAL VACCINES.
AND THEIR PRACTICAL EXPLOITATION IN THE TREATMENT OF
DISEASE

Delivered at the Medical Graduates' College and Polyclinic

[A. E. Wright](#)

[Copyright and License information](#) ► [Disclaimer](#)

CENNI STORICI

il primo "immunostimolatore"

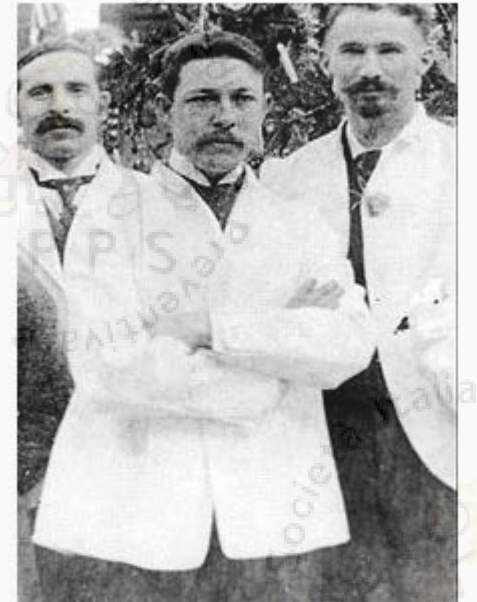
Work on cancer and immune response

Main article: Coley's toxins

Coley developed the theory that **post-surgical infections** had helped patients to recover better from their cancer by provoking an immune response. **In 1891 he began to experiment by deliberately causing this phenomenon, injecting streptococcus bacteria directly into people being treated; later because this had the adverse effect of causing infection, he switched to using dead bacteria.**

Coley published the results of his work as a case series, making it difficult to interpret them with confidence. According to the American Cancer Society, "More research would be needed to determine what benefit, if any, this therapy might have for people with cancer". Cancer Research UK say that "available scientific evidence does not currently support claims that Coley's toxins can treat or prevent cancer". **People with cancer who take Coley's toxins alongside conventional cancer treatments, or who use it as a substitute for those treatments, risk seriously harming their health.**

William Bradley Coley



Born	January 12, 1862 Westfield, Connecticut
Died	April 16, 1936 (aged 74) New York City
Parent(s)	Horace Bradley Coley Clarina B. Wakeman

CENNI STORICI

1920 sul “Giornale Ufficiale della Repubblica Francese” si legge dell’autorizzazione alla messa in commercio di “Vaccini Batterici”. Negli anni '30 in Europa venne ampiamente usata, per il trattamento di ustioni, osteomieliti e persino antrace, la somministrazione locale di brodi di coltura sui quali erano stati fatti crescere i batteri (Stafilococchi o Streptococchi) fino all’esaurimento del terreno, filtrati e liberi da materiale proteico (teoria dell’immunizzazione locale). Proprio dalla Francia ci arrivano le

numeroso dello sviluppo e dell’utilizzo di LB negli anni che vanno dal terzo al XX secolo. Negli stessi anni, i LB erano anche pubblicizzati tra i prodotti biologici, a vaccini, su riviste a carattere medico.



Ig. Sanità Pubbl. 2017; 73: 390-406

Politiche Vaccinali

Storia e diffusione dei lisati batterici utilizzati come “vaccini”

D’Alò GL¹, Zorzoli E¹, Loria A², Terracciano E¹, Zaratti L², Franco E²

¹ Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”

² Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”

CENNI STORICI

Vaccini ingeribili

Lisati batterici (comprese)

Preparazioni di batteriofagi

Preparazioni combinate

(uso topico ed uso medicamentoso)

- LB + batteriofagi litici per lo stesso batterio (es. stafilococchi)
- Vaccini misti (liquidi, 2 ampole da mescolare al momento dell'uso)

“Proteinoterapia Vaccinale”

- Sifilide
(manifestazioni neurologiche e neuropatiche)
- Parkinson
- Compressione vertebrale
- Malattie neoplastiche

Patologie oftalmiche

- Colliri
- Pomate

Ig. Sanità Pubbl. 2017; 73: 390-406

Politiche Vaccinali

Storia e diffusione dei lisati batterici utilizzati come “vaccini”

D'Alò GL¹, Zorzoli E¹, Loria A², Terracciano E¹, Zaratti L¹, Franco E²

¹ Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”

² Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”

CENNI STORICI

Anni '50

Esigenza di

- conservare la specificità
- aumentare l'efficacia della risposta immunitaria

Utilizzo

lisi meccanica dei patogeni tramite ultrasuoni
(*eliminando così la coagulazione proteica e la denaturazione conseguenti alla lisi chimica o termica*)

Necessità di

tentare di dimostrare il meccanismo fisiopatologico alla base del funzionamento dei LB

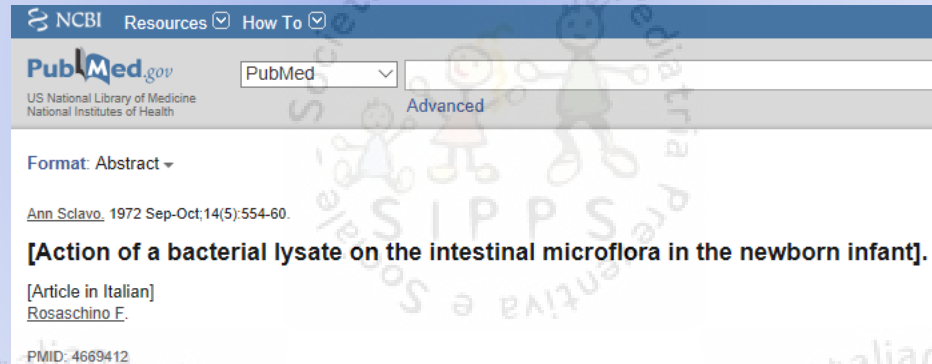
[studio su utilizzo topico ha portato alla dimostrazione in vitro del loro effetto stimolante dell'attività fagocitica da parte dei LB]

Evoluzione dei Lisati Batterici

Anni '70

Allargare lo spettro di indicazioni dei LB

vengono proposti come probiotico per il miglioramento delle condizioni cliniche e la modulazione del microbiota nel neonato pretermine

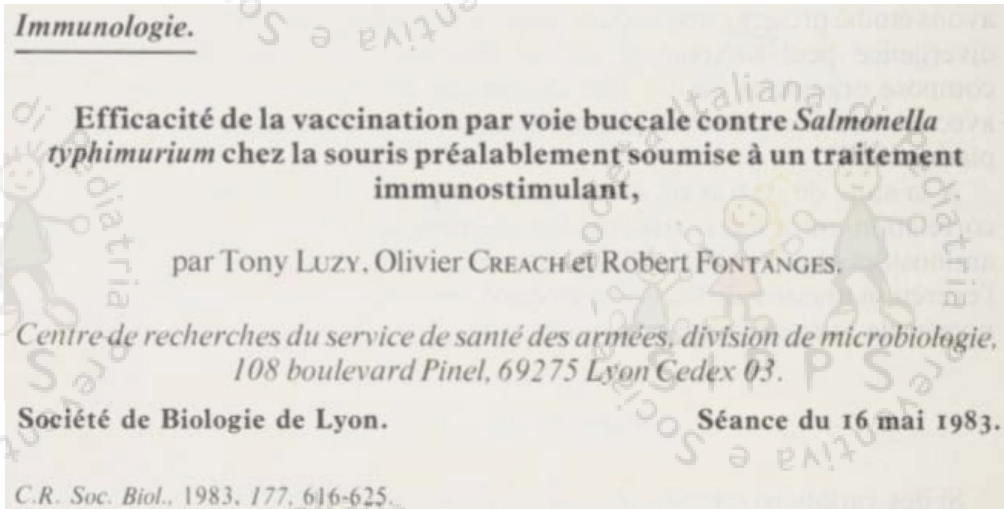


L'EXTRÊME SENSIBILITÉ
DES PHAGOCYTES AUX TOXINES MICROBIENNES,
AUX TOXINES ANTIBIOTIQUES,
AUX LYSATS MICROBIENS
par L. DUCHON. (Laboratoire de secteur de l'Hôpital Trousseau.)

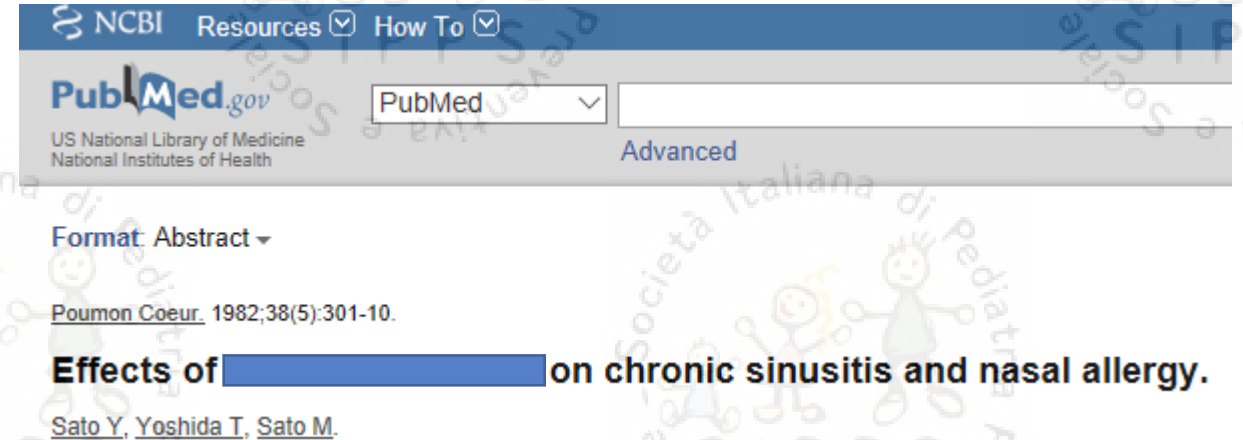
CENNI STORICI

Anni '80

- Sperimentazioni, con esito positivo, sul loro utilizzo come intervento volto a migliorare la risposta alla vaccinazione contro Salmonella.



Evoluzione dei Lisati Batterici



- Per la prima volta indicati come possibile terapia per sinusite cronica e allergia nasale in base al loro effetto di desensibilizzazione

CENNI STORICI

Evoluzione dei Lisati Batterici

Anni '90 => giorni nostri

- Sono state approfondite le possibilità di utilizzo dei LB in relazione alla Terapia Microbiologica, che si basa sulla **sostituzione e modulazione** della flora batterica normalmente presente (*es. colon irritabile o malattie infiammatorie croniche gastrointestinali*), in base alla loro funzione immunomodulante.
- Costante rimane l'interesse nei confronti dei LB come approccio terapeutico per patologie per le quali tuttora non esiste una valida alternativa farmacologica, come le infezioni respiratorie ricorrenti (**IRR**)

Estratti Batterici

Possono essere suddivisi in

➤ **Prima generazione**

- Contengono batteri uccisi interi o i loro lisati

➤ **Seconda generazione**

- contenenti componenti batterici maggiormente immunogeni (es. ribosomi o proteoglicani)

➤ **In base al meccanismo di produzione**

- prodotti ottenuti per lisi meccanica

(lisi in vitro, frazionamento dei corpi batterici e/o del soprannatante e produzione del particolato antigenico; lisi attraverso ultrasuoni, o sonicazione; lisi attraverso la centrifugazione del campione insieme a sferette di vetro o di ceramica)

- prodotti ottenuti per lisi alcalina

(mediante l'utilizzo di sostanze chimiche, in grado di determinare la parziale o totale denaturazione delle proteine; mediante autolisi, cioè la lisi della cellula batterica attraverso gli enzimi contenuti nella cellula stessa, il rilascio e l'attivazione dei quali viene indotto da calore o variazioni del pH)

OM-85

Lisato batterico chimico liofilizzato (PCBL) di:

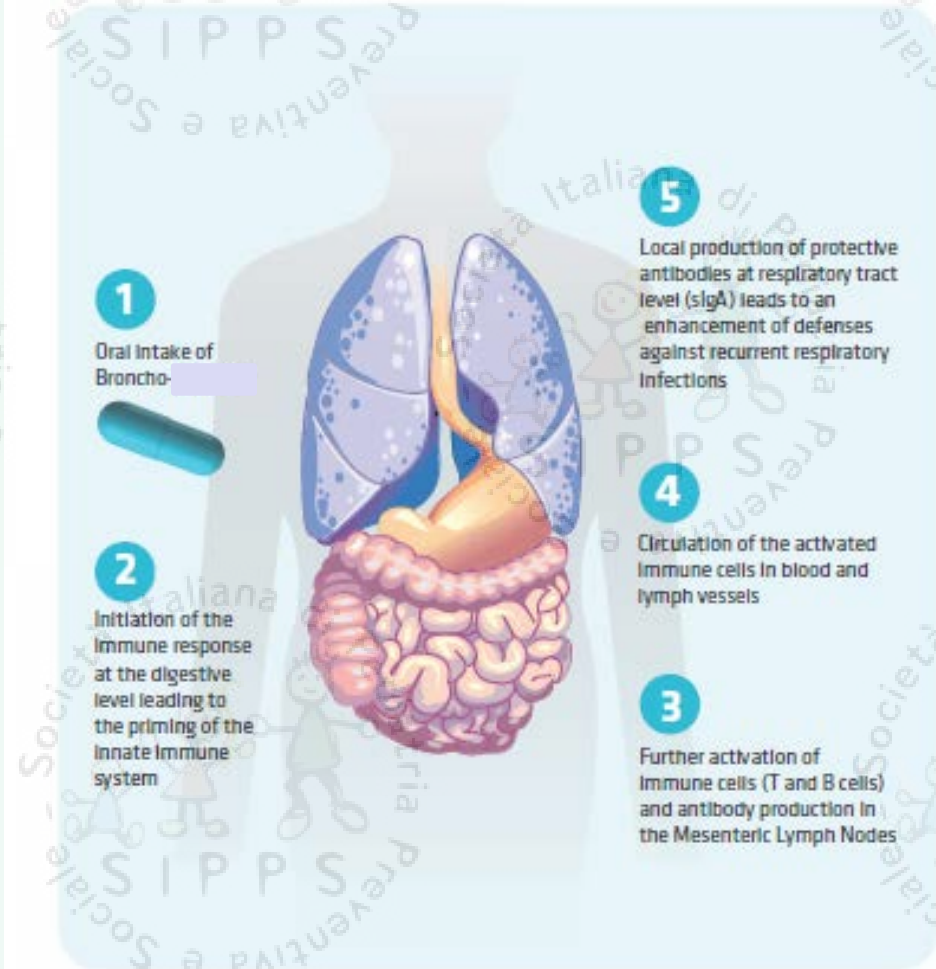
- ❖ H. Influenzae
- ❖ Moraxella c.
- ❖ Klebsiella pn.
- ❖ Klebsiella ozaenae
- ❖ Staphylococcus aureus
- ❖ Streptococcus pyogenes
- ❖ Streptococcus viridans
- ❖ Streptococcus pn.

Gram	Genus	Strain species (number)
Negative	<i>Haemophilus</i>	<i>influenzae</i> (1)
	<i>Moraxella (Branhamella)</i>	<i>catarrhalis</i> (3)
	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae ssp. pneumoniae</i> (2)
		<i>pneumoniae ssp. ozaenae</i> (1)
Positive	<i>Streptococcus</i>	<i>pyogenes</i> (1)
		<i>pneumoniae</i> (4)
		<i>sanguinis (viridans)</i> (3)
	<i>Staphylococcus</i>	<i>aureus</i> (6)

OM-85

OM-85 BV agisce sia sul Sistema Immunitario innato che adattativo.

I componenti dei lisati batterici vengono rilasciati nell'intestino. I lisati contengono una varietà di molecole inclusi i ligandi di Pattern Recognition Receptors (PRRs) che agiscono come Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMP) che sono «*comuni*» a diversi patogeni. Il Legame dei componenti del lisato ai PRR della superficie cellulare innesca l'attivazione della risposta attraverso il sistema della immunità innata => pre-attivazione e maturazione di B- e T-Linfociti => migrazione attraverso il tessuto linfoide e il sistema linfatico (anche fino nel tratto respiratorio) => secrezione di Ig “policlonali” non specifiche e rilascio di citochine pro- e non-infiammatorie da parte dei T-Linfociti



Azione *in vitro*

OM-85

Azione *in vivo*

- Aumenta il metabolismo ossidativo nei macrofagi e ne stimola l'attività fagocitaria
- Stimola la fagocitosi e la distruzione cellulare da parte delle cellule *natural killer* umane.
- Stimola la produzione di citochine quali IL-1 e TNF- α da parte di cellule *natural killer*.
- Stimola il rilascio di IL-6, IL-8 e TNF- α dai fibroblasti di polmone umano (con conseguente aumento dell'attività di linf. T e B, produzione di IgA, richiamo di PMN)
- Regola l'espressione delle molecole di adesione su monociti e granulociti

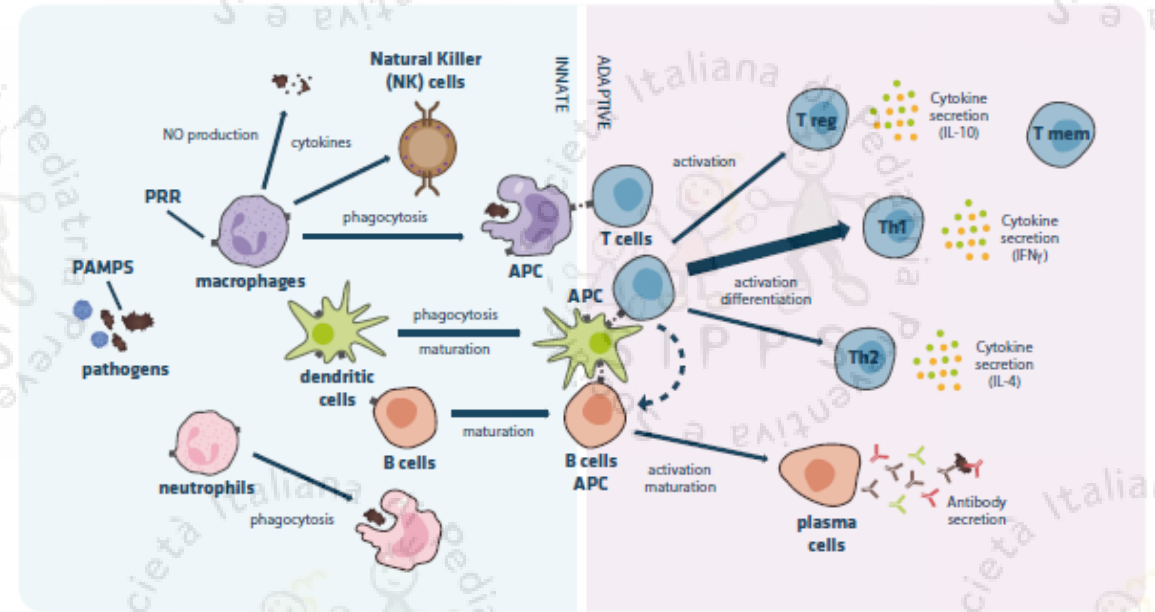
- In topi e ratti, stimola la produzione di anticorpi (IgA, IgG e IgM)
- Stimola il recupero di livelli anticorpali normali in topi immunodepressi.
- Stimola l'uccisione batterica da parte dei PMN nei topi e nei conigli
- Somministrazioni orali ripetute inducono la funzione TH1
- Accelera la maturazione delle competenze del sistema immunitario adattivo
- Stimola le cellule presentanti l'antigene (es. le cellule dendritiche)

Tutti questi effetti probabilmente contribuiscono alla efficacia clinica aumentando la resistenza alle infezioni

OM-85

- ❖ contiene una varietà di ligandi di PRR (PAMP)
- ❖ può prevenire l'infezione attivando le funzioni di vari cellule immunocompetenti come dimostrato in vitro
- ❖ stimola l'attività immunitaria migliorando così la risposta ad agenti patogeni virali e batterici.
- ❖ può modulare il bilanciamento tra le risposte Th1 e Th2, favorendo Th1, con potenziali effetti benefici nella risposta a infezioni e nel ridurre il rischio di sviluppare malattie atopiche associate ad attivazione dei L-Th2.

Questi risultati sono supportati da dati in vivo, da vari modelli animali, che dimostrano le azioni di OM-85 nella stimolazione cellulare e immunità umorale.



OM-85

Azione *in vivo*

➤ Lusuardi et al (1996) placebo-controlled, double-blind, parallel-group study
I livelli assoluti di IgA nel liquido BAL risultavano aumentati in modo significativo dopo il trattamento. Test funzionali su macrofagi alveolari (AM), hanno mostrato un aumento della loro funzionalità

➤ Emmerich et. al (1990)

I livelli di attività, nel BAL, IFN- γ e AM risultano aumentati significativamente anche a distanza di 3 mesi dal trattamento. Inoltre, il rapporto CD4+/CD8+ è aumentato nel 69% dei casi e cio' era dovuto ad una significativa diminuzione del numero di Linfociti T-soppressori (CD8+)

Lung immune defences after stimulation of gut-associated lymphoid tissue with OM-85 BV: A double-blind study in patients with chronic bronchitis

M. Lusuardi, A. Capelli, C. F. Donner

Fondazione S. Maugeri - Clinica del lavoro e della riabilitazione

Research output: Contribution to journal > Article

Local Immunity in Patients with Chronic Bronchitis and the Effects of a Bacterial Extract, Broncho- γ , on T Lymphocytes, Macrophages, Gamma-Interferon and Secretory Immunoglobulin A in Bronchoalveolar Lavage Fluid and Other Variables¹

Bertold Emmerich^a, Hans P. Emslander^a, Katharina Pachmann^a, Michael Hallek^a, Danica Milatovic^b, Raimond Busch^c

^a 1st Medical Clinic, ^b Institute for Medical Microbiology and Hygiene and ^c Institute for Medical Statistics and Biomathematics, Technical University of Munich, FRG

OM-85

... non solo IRR

Effects of an Immunostimulating Agent on Acute Exacerbations and Hospitalizations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

J. P. COLLET, S. SHAPIRO, P. I. ...
Study Steering Committee and Re

The PARI-IS Study is a double-blind, randomized, controlled trial with 1,000 patients. The primary outcome was the risk of acute exacerbation (primary outcome) within 6 months. Secondary outcomes included the number of days of hospitalization for a respiratory problem. The placebo group had a 23.2% risk of acute exacerbation (p = 0.028). The OM-85 BV group had a 30% lower risk of hospitalization for a respiratory problem (p = 0.028). Collet JP, Shapiro S, et al. Study Steering Committee and Re

Studio clinico randomizzato in doppio cieco controllato con placebo sull'effetto di OM-85 per prevenire l'esacerbazione respiratoria acuta in pazienti con BPCO. Il rischio di avere almeno un episodio di esacerbazione acuta (outcome primario) era simile nei due gruppi. Al contrario, il numero totale di giorni di ospedalizzazione per un problema respiratorio era del 55% in meno nel gruppo trattato rispetto al gruppo placebo. Il rischio di essere ospedalizzati per un problema respiratorio era del 30% inferiore nel gruppo trattato rispetto al gruppo placebo. Nel corso dello studio la dispnea è leggermente migliorata nei pazienti trattati con OM-85 BV, mentre è leggermente peggiorata nei pazienti trattati placebo (p = 0,028). Questi risultati suggeriscono che questo agente immunostimolante può essere utile per i pazienti con BPCO riducendo la probabilità di gravi eventi respiratori che portano al ricovero in ospedale.

OM-85

... non solo IRR

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

Selective Activation of Human Dendritic Cells by OM-85 through a NF- κ B and MAPK Dependent Pathway

Carmen Parola^{1,9}, Laura Salogni^{1,9}, Xenia Vaira^{1,9}, Sara Scutera², Paolo Somma¹, Valentina Salvi¹, Tiziana Musso², Giuseppe Tabbia³, Marco Bardessono³, Christian Pasquali⁴, Alberto Mantovani^{5,6}, Silvano Sozzani^{1,5}, Daniela Bosisio^{1*}

1 Dept. Molecular and Translational Medicine, Università degli Studi di Brescia, Brescia, Italy, **2** Dept. Public Health and Pediatric Sciences, Università degli Studi di Torino, Torino, Italy, **3** Pulmonary Division, Ospedale S. Giovanni Battista, Torino, Italy, **4** Preclinical Research, OM Pharma SA, Meyrin 2/Geneva, Switzerland, **5** Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano, Italy, **6** Dept. Biotechnology and Translational Medicine, Università degli Studi di Milano, Milano, Italy

Abstract

OM-85 (Broncho-Vaxom[®], Broncho-Munal[®], Ommunal[®], Paxoral[®], Vaxoral[®]), a product made of the water soluble fractions of 21 inactivated bacterial strain patterns responsible for respiratory tract infections, is used for the prevention of recurrent upper respiratory tract infections and acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease patients. OM-85 is able to potentiate both innate and adaptive immune responses. However, the molecular mechanisms responsible for OM-85 activation are still largely unknown. Purpose of this study was to investigate the impact of OM-85 stimulation on human dendritic cell functions. We show that OM-85 selectively induced NF- κ B and MAPK activation in human DC with no detectable action on the interferon regulatory factor (IRF) pathway. As a consequence, chemokines (i.e. CXCL8, CXCL6, CCL3, CCL20, CCL22) and B-cell activating cytokines (i.e. IL-6, BAFF and IL-10) were strongly upregulated. OM-85 also synergized with the action of classical pro-inflammatory stimuli used at suboptimal concentrations. Peripheral blood mononuclear cells from patients with COPD, a pathological condition often associated with altered PRR expression pattern, fully retained the capability to respond to OM-85. These results provide new insights on the molecular mechanisms of OM-85 activation of the immune response and strengthen the rationale for its use in clinical settings.

In pazienti con BPCO, la stimolazione con OM-85 ha indotto l'attivazione delle cellule dendritiche. Inoltre ha aumentato l'espressione di chemochine e citochine. Le cellule mononucleate del sangue periferico hanno pienamente mantenuto la capacità di rispondere. Questi risultati forniscono nuove informazioni sui meccanismi molecolari e della risposta immunitaria, rafforzando il suo uso razionale in contesti clinici

OM-85

... non solo IRR

RESEARCH ARTICLE

Adjuvant treatment with (OM-85) improves management of atopic dermatitis: A randomized controlled trial

Christine Bodemer¹, Gerard Guillet², Frederic Coudane³, Stefania Ballarini⁵, Christian Milliet⁵, Paola Bernasconi⁴, François Bach^{7,8*}, Yves de Prost¹

 PLOS ONE <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211111>

Premessa

I fattori ambientali giocano un ruolo importante nella dermatite atopica (DA) ...omissis... L' "ipotesi igienica" suggerisce una relazione inversa tra incidenza di infezioni e l'aumento delle malattie atopiche ...

Scopi

Questo studio ha testato l'efficacia e la sicurezza della somministrazione orale del lisato batterico OM-85 nel trattamento della DA nei bambini.

Metodi

Bambini di età compresa tra 6 mesi e 7 anni, con diagnosi di DA, sono stati randomizzati in un doppio cieco, controllato con placebo. Oltre al trattamento convenzionale con emollienti e corticosteroidi topici, veniva somministrato 3,5 mg/die di OM-85 o placebo per 9 mesi. L'end-point primario era la differenza tra i gruppi nell'occorrenza di nuove "riaccensioni" (NR) durante il periodo di studio ... omissis

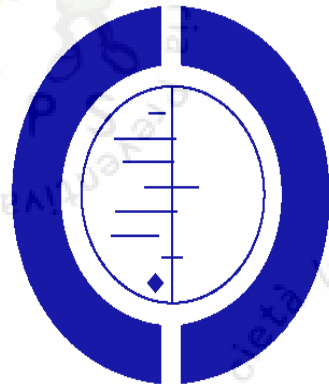
Risultati

Tra i 179 bambini randomizzati, 170 sono stati analizzati. 88 nel gruppo OM-85 e 82 nel gruppo placebo. Come previsto, la maggior parte dei bambini in entrambi i gruppi di trattamento ha avuto almeno 1 NR durante il periodo di studio [75 (85%) pazienti nel gruppo OM-85 e 72 (88%) nel gruppo placebo]. I pazienti trattati con OM-85 mostravano un numero minore e più dilazionato di NR (anche quando i potenziali fattori confondenti, come la storia familiare di atopia e uso di corticosteroidi, sono stati presi in considerazione. **Non sono stati riportati effetti collaterali importanti, con tollerabilità comparabile e buona per OM-85 e placebo.**

... IRR

Immunostimulants for preventing respiratory tract infection
in children (Review)

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



THE COCHRANE
COLLABORATION®

I dati provenienti da **34** trial clinici (vs placebo; 3877 bambini) sono stati inclusi nella meta-analisi.

conclusioni

L'uso degli immunostimulanti vs *placebo* ha ottenuto una diminuzione di circa il 40% degli episodi di IRR

Bisogna comunque tenere presente che i trial inseriti hanno alcuni difetti metodologici ed un alto livello di eterogeneità statistica.

I risultati devono essere interpretati con cautela

Forrest plot studi su OM-85

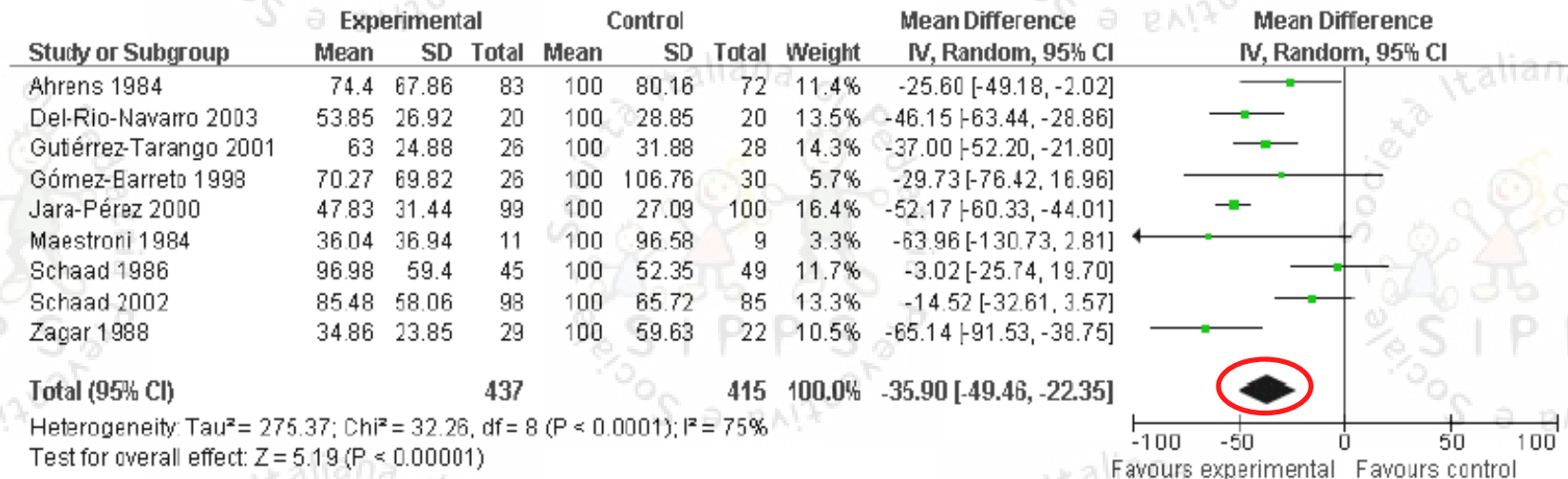
Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children (Review)

Del-Rio-Navarro BE, Espinosa-Rosales FJ, Flenady V, Sienra-Monge JLL



The number of trials was nine; total number of participants was 852, the number of IS participants was 437 and the number of placebo participants was 415. The reduction in the total number of ARTIs was MD -1.20 (95% CI -1.75 to -0.66) and the reduction in the number of ARTIs as a percentage was MD -35.90 (95% CI -49.46 to -22.35)

Figure 7. Forest plot of comparison: OM-85 trials, outcome: 6.2 Per cent difference in ARTIs.



OM-85

... e le IRR

REVIEW

Open Access

Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate OM-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art

Fernando De Benedetto^{1*} and Gianfranco Sevieri² *De Benedetto and Sevieri Multidisciplinary Respiratory Medicine 2013, 8:33*
<http://www.mrmjournal.com/content/8/1/33>

Abstract. I risultati mostrano che il numero medio di IRR diminuisce dopo il trattamento con OM-85, come misurato dalla frequenza di esacerbazioni o numero di corsi antibiotici. I dati delle revisioni sistematiche indicano che OM-85 è efficace nei bambini ad alto rischio di IRR. Negli adulti affetti da BPCO, gli studi clinici hanno dimostrato che il trattamento con OM-85 ha ridotto le riacutizzazioni, anche se le revisioni sistematiche non hanno legittimato l'effetto protettivo dell'OM-85 BPCO come significativo

Ad oggi, l'efficacia e la sicurezza di OM-85 sono state dimostrate in diversi studi clinici, ... **Il rapporto rischio / beneficio fornito dalla prevenzione con OM85 è favorevole.** Inoltre, alcuni dati sono incoraggianti per quanto riguarda la **diminuzione del consumo di antibiotici**, ... Osservazioni eseguite in particolari popolazioni di pazienti come quelli infetti da HIV sono promettenti e dovrebbe incoraggiare a svolgere nuovi studi.

Conclusions

To date, the efficacy and safety of OM-85 have been demonstrated in several clinical trials, even if systemic analytic reviews underscore the heterogeneity of their study populations. Nonetheless, prevention strategies are fundamental in both children and adult patients affected by respiratory diseases where acute and recurrent RTIs occur. The risk/benefit ratio provided by prevention with OM85 is favorable. Moreover, the encouraging evidence regarding decrease in antibiotic consumption, relief from symptoms and duration of illness represents a logical alternative approach to conventional therapy.

Observations performed in particular patient populations such as those HIV-infected are promising and should encourage to carry out new wide-range investigations. Adopting immunomodulators in the treatment of RTIs in COPD patients could warrant an economical benefit as these agents in COPD patients have proven to decrease the financial burden for both health system and patients [44,45].

... e uso
antibiotici

Four years of immunization with OM-85 BV to prevent respiratory infections in HIV+ patients

Amedeo Capetti,^{1,*} Maria Vittoria Cossu,² Laura Carezzi¹ and Giuliano Rizzardini¹

Riportiamo uno **studio non randomizzato** sull'uso di OM-85 BV in un gruppo di 104 infetti da HIV soggetti con infezioni batteriche respiratorie stagionali ricorrenti. Abbiamo confrontato il numero di eventi respiratori, l'uso di antibiotici e il costo relativo agli antibiotici prima (2005-2006) e dopo (2008-2011) OM-85 BV. L'anno 2007 è stato escluso dall'analisi. **Le infezioni respiratorie sono diminuite in tutti i gruppi, tranne che nei soggetti con otite ricorrente, ciò ha portato ad una riduzione dell'uso di antibiotici.** Questo è il primo rapporto sull'effetto di OM-85 BV in vivo nei soggetti con infezione da HIV.

	COPD+/- sinusitis (n = 42)	Recurrent sinusitis (n = 21)	Recurrent otitis (n = 5)	High-risk smokers (n = 62)
Respiratory infectious events per biennia (n)				
2005-2006	92	47	15	134
2008-2009	14	13	6	21
2010-2011	13	11	4	22
Antibiotic expenditure per biennia (€)				
2005-2006	3.320	1.776	342	4.218
2008-2009	664	330	72	975
2010-2011	625	287	56	982



Om-85

... e le IRR

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

A cura del Gruppo di Studio sugli Immunomodulanti della SIAIP

F. Cardinale¹ (coordinatore), M. Bergamini² (coordinatore), R. Bernardini³, C. Capristo⁴, M. Fiore⁵, S. Martino⁶, B. Martire⁷, V. Moschese⁸, G. Simeone⁹, A.R. Soresina¹⁰

Con il contributo di:

A.R. Cappiello¹, A. Dimauro⁷, F. Licciardi⁶, M. Maffei¹⁰, V. Mastrorilli¹

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

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.

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.

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.



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

International Immunopharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/intimp**Om-85**

... e le IRR

Review

Broncho [redacted] in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysisJu Yin^a, Baoping Xu^a, Xiantao Zeng^{b,c,d}, Kunling [redacted]

A B S T R A C T

Objectives: Assess the efficacy and safety of Broncho [redacted] in pediatric (RRTIs).**Methods:** Published randomized controlled trials (RCTs) of Broncho [redacted] using PubMed, Embase, Cochrane Library, CBM, CNKI, WanFang Data, Risk of bias was evaluated in accordance to the guidelines of the Cochrane and was graded according to the GRADE.**Results:** 53 RCTs involving 4851 pediatric patients were included in this [redacted] was positively correlated with a reduction in the frequency of reCI [-2.75, -1.90], $P < 0.00001$] compared to the control group. The Broncho [redacted] group was more effective than control groups in relation to the duration of antibiotics course, infections, fever, cough, and wheezing, increasing serum immunoglobulin levels (IgG, IgA or IgM), and T-lymphocytes subtype (CD3+, CD4+, or CD8+). However, Broncho [redacted] had higher adverse event rates [RR = 1.39, 95% CI (1.02, 1.88), $P = 0.0$].**Conclusion:** Broncho [redacted] for the treatment of pediatric recurrent respiratory tract infections (RRTIs) is effective and safe.**Conclusioni**

La metanalisi ha indicato una significativa efficacia del trattamento di routine per quanto riguarda l'utilizzo di OM85-BV nelle IRR nei bambini e un buon profilo di sicurezza. Tuttavia, i risultati dovrebbero essere interpretati con cautela a causa del basso livello di evidenza. Servono ulteriori prove di conferma e sono necessari studi RCT di alta qualità e su larga scala.

Questa revisione sistematica ha mostrato una significativa riduzione delle IRR una diminuzione:

- della durata del corso di infezioni, febbre, tosse e respiro sibilante.
- dell'utilizzo di antibiotici

Gli eventi avversi non hanno avuto alcuna influenza sul trattamento.

Come descritto nella sezione Risultati, esiste eterogeneità in ciascun endpoint.

Broncho in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis

Ju Yin^a, Baoping Xu^a, Xiantao Zeng^{b,c,d}, Kunling Shen^{a,*}

Forrest plot ("dati disaggregati")

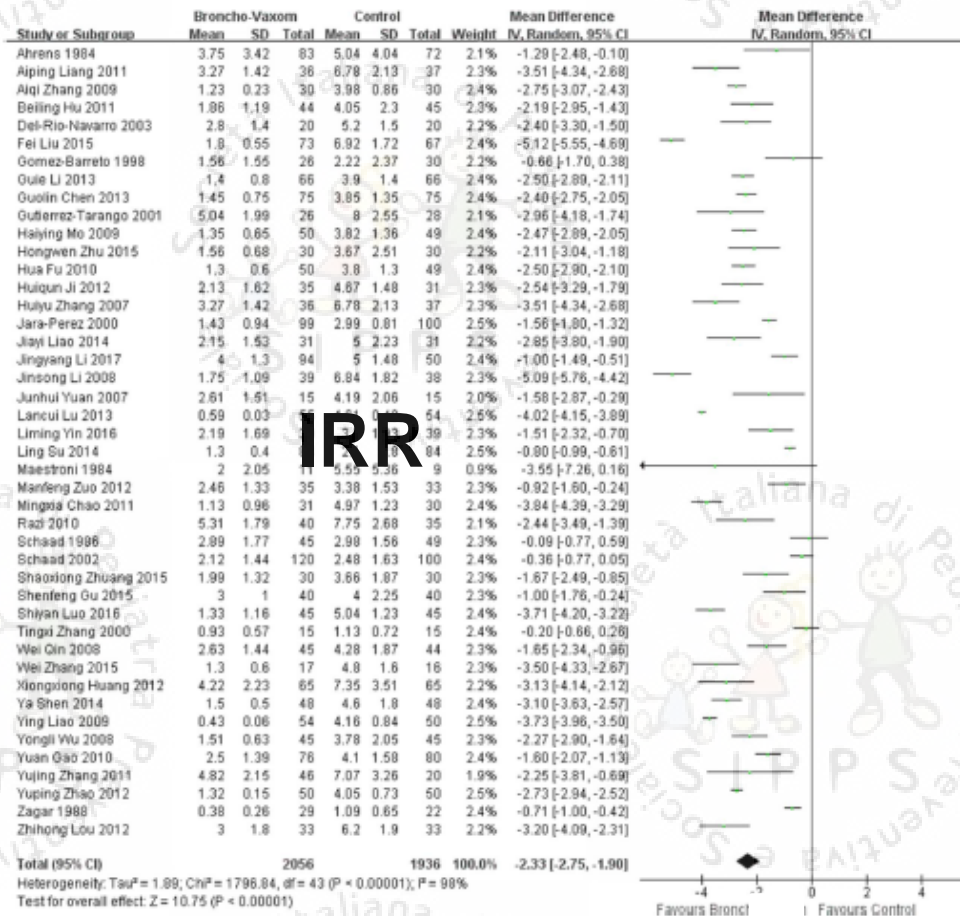
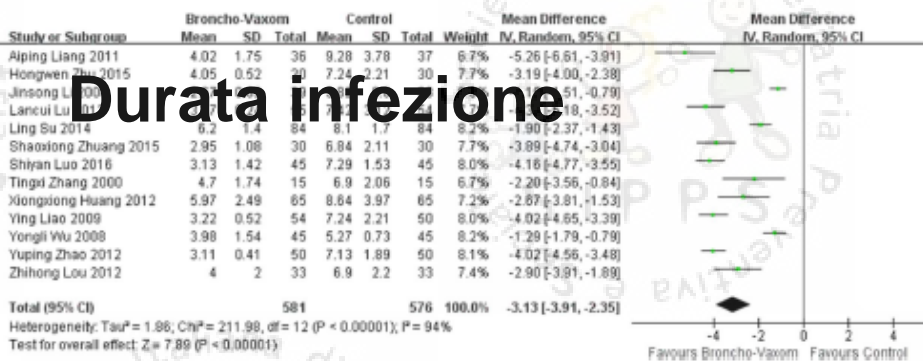
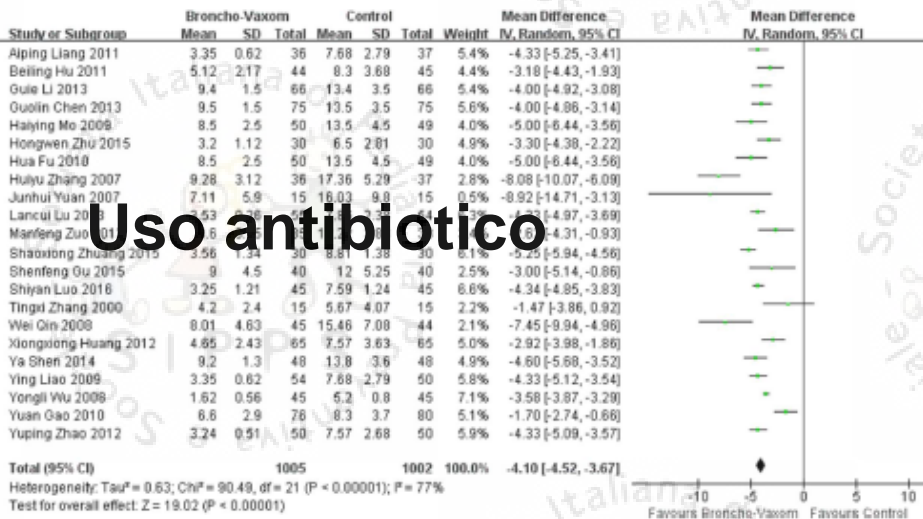


Fig. 1. Frequency of RTIs in Broncho and control group.



OM-85

... e vaccini



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

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



Impact of a mixed bacterial lysate (OM-85 BV) on the immunogenicity, safety and tolerability of inactivated influenza vaccine in children with recurrent respiratory tract infection

Susanna Esposito^{a,*}, Paola Marchisio^a, Elisabetta Prada^a, Cristina Daleno^a, Laura Porretti^b, Rita Carsetti^c, Annalisa Bosco^a, Valentina Ierardi^a, Alessia Scala^a, Nicola Principi^a

ABSTRACT

It is known that the immunogenicity and efficacy of conventional inactivated influenza vaccines (IIVs) are not completely satisfactory in children. The aim of this prospective, randomised, single-blind study was to compare the immune response to, and the effectiveness and safety of, an IIV [redacted] administered to 68 children aged 36–59 months affected by recurrent respiratory tract infections (RRTIs) who were vaccinated with ($n=33$) or without ($n=35$) the mixed bacterial lysate OM-85 BV [redacted]. OM-85 BV had no effect on seroconversion or seroprotection rates, geometric mean titres, or dendritic cells, which were not significantly different between the two groups. Moreover, OM-85 BV did not significantly increase the pool of the memory B cells that produce IgG and IgM antibodies against the influenza antigens. However, respiratory morbidity was significantly lower in the children treated with OM-85 BV ($p<0.05$), thus confirming its positive effect on the incidence of RRTIs. There was no difference in the incidence of adverse events between the two groups. These findings show that the immune response of children to influenza vaccine is not significantly influenced by the administration of OM-85 BV. However, the use of OM-85 before and at the same time as IIV seems to reduce respiratory morbidity, and seems to be safe and well tolerated.

© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

OM-85 BV non ha avuto alcun effetto sulla sieroconversione o sui tassi di protezione, sulla “media geometrica” dei titoli Ab. La morbilità respiratoria era significativamente inferiore nei bambini trattati con OM-85 BV ($p < 0,05$), confermando così il suo effetto positivo sull'incidenza di RRTI. **Non sono state trovate differenze nell'incidenza di eventi avversi tra i due gruppi. Questi risultati mostrano che la risposta immunitaria dei bambini al vaccino antinfluenzale non è significativamente influenzata dalla somministrazione di OM-85 BV.**

Om-85 ... e vaccini

Inoltre la morbilità degli “*eventi respiratori*” era significativamente più bassa nel gruppo trattato con OM-85 ($p < 0.005$) e questo conferma il suo effetto positivo sulle IRR



... children with recurrent respiratory tract infection

... Paola Marchisio^a, Elisabetta Prada^a, Cristina Daleno^a,
... Rita Carsetti^c, Annalisa Bosco^a, Valentina Ierardi^a, Alessia Scala^a,

3.4. Recurrence of respiratory tract infections

Table 3 shows post-IIV respiratory morbidity. The number of children with at least one episode of URTI, the mean number of URTI episodes, the number of children with at least one episode of LRTI, the mean number of LRTI episodes, the mean number of antibiotic courses, and the mean number of days lost from school were all significantly lower in the children treated with OM-85 BV ($p < 0.05$).

ABSTRACT

It is known that the immunogenicity and efficacy of conventional inactivated influenza vaccines (IIVs) are not completely satisfactory in children. The aim of this prospective, randomised, single-blind study was to compare the immune response to, and the effectiveness and safety of, an IIV (Fluarix, GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium) administered to 68 children aged 36–59 months affected by recurrent respiratory tract infections (RRTIs) who were vaccinated with ($n=33$) or without ($n=35$) the mixed bacterial lysate OM-85 BV (Broncho-vaxom, Vifor Pharma, Geneva, Switzerland). OM-85 BV had no effect on conversion or seroprotection rates, geometric mean titres, or dendritic cells, which were not significantly different between the two groups. Moreover, OM-85 BV did not significantly increase the number of B cells that produce IgG and IgM antibodies against the influenza antigens. However, respiratory morbidity was significantly lower in the children treated with OM-85 BV ($p < 0.05$), thus confirming its positive effect on the incidence of RRTIs. There was no difference in the incidence of adverse events between the two groups. These findings show that the immune response of children to influenza vaccine is not significantly influenced by the administration of OM-85 BV. However, the use of OM-85 before and at the same time as IIV seems to reduce respiratory morbidity, and seems to be safe and well tolerated.

© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Table 3

Respiratory morbidity after vaccination with an inactivated influenza vaccine (IIV) in children treated with OM-85 BV and untreated controls.

	Treated with OM-85 BV and vaccinated with IIV ($n=33$)	Only vaccinated with IIV ($n=35$)
Number with at least one URTI (%)	20(60.6)*	31(88.6)
Mean number of URTIs \pm SD	0.73 \pm 0.49*	2.19 \pm 0.73
Number with at least one LRTI (%)	5(15.2)*	15(42.9)
Mean number of LRTIs \pm SD	0.28 \pm 0.16	0.68 \pm 0.44
Number with influenza (%)	0(0.0)	0(0.0)
Number with at least one hospitalisation (%)	0(0.0)	0(0.0)
Mean number of antibiotic courses for URTI or LRTI \pm SD	0.49 \pm 1.06*	1.76 \pm 0.63
Mean number of days lost from school \pm SD	3.16 \pm 2.10*	6.55 \pm 2.34

* $p < 0.05$ vs untreated controls, no other significant differences. LRTI, lower respiratory tract infection; SD, standard deviation; URTI, upper respiratory tract infection.

Om-85 Profilo di tollerabilità

Vi è un ampio corpus di dati di sicurezza. Inizialmente registrato dalle autorità sanitarie svizzere nel 1979, è ora commercializzato in 67 paesi in tutto il mondo.

Farmacovigilanza post-marketing (1979-novembre 2017)

Dal lancio (1979. In Italia 1990) fino al data limite del 31 marzo 2016, in base alle stime di esposizione di 46 milioni di bambini [dose di 3,5 mg], si calcola che il numero di **Serius Advers Event** sia 5.05/1 milione di bambini trattati. Questa incidenza è sovrapponibile a quella determinata negli adulti.

In conclusione su quasi 100 milioni di pazienti, l'incidenza di SAE è molto bassa e paragonabile per adulti e bambini

Gli eventi avversi più comuni riportati negli studi principali sono:

- ❖ disturbi gastrointestinali (diarrea, vomito, dolore addominale)
- ❖ cefalea
- ❖ rinite
- ❖ dispnea

Om-85 reazioni avverse

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI	COMUNE ($\geq 1/100, < 1/10$)	NON COMUNE ($\geq 1/1000, < 1/100$)	RARO ($\geq 1/10000, < 1/1000$)
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea Tosse Asma	
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Dolori addominali Nausea Vomito	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Esantema Orticaria	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Stanchezza	Febbre sopra 40°C Brividi Reazioni allergiche

In caso di disturbi gastrointestinali o disturbi respiratori di lunga durata, il trattamento deve essere interrotto.

In caso di reazioni cutanee, il trattamento deve essere interrotto poiché potrebbe trattarsi di reazioni allergiche.

comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- mal di testa
- tosse
- diarrea
- dolori alla pancia
- eruzione della pelle

non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- reazioni allergiche (eruzione eritematosa, eruzione generalizzata, eritema, edema, edema palpebrale, edema del viso, edema periferico, gonfiore, gonfiore del viso, prurito, prurito generalizzato, dispnea)
- asma
- orticaria
- affaticamento

rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000)

- brividi
- febbre

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- rapido gonfiore della pelle e delle mucose (angioedema)
- vomito
- nausea

MedDRA Classificazione Sistemica Organica/Frequenza	Reazione avversa
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune	Reazioni di ipersensibilità (eruzione eritematosa, eruzione generalizzata, eritema, edema, edema palpebrale, edema del viso, edema periferico, gonfiore, gonfiore del viso, prurito, prurito generalizzato, dispnea)
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Cefalea
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune	Tosse
Non comune	Asma
Patologie gastrointestinali	
Comune	Diarrea, dolore addominale
Non nota	Vomito, nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Eruzione cutanea
Non comune	Orticaria
Non nota	Angioedema
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Affaticamento
Raro	Brividi, piresia

dagli RCP dei tre prodotti commercializzati in Italia

Analisi economica del trattamento delle infezioni ricorrenti delle

bambini con l'immunostimolante OM-85

Roberto Ravasio

Health Publishing & Services Srl, Milano - Italy

Economic analysis of the immunostimulant OM-85 in the treatment of recurrent tract infections

Objective: To evaluate the cost of prevention of recurrent tract infections using a specific immunostimulating agent (OM-85) compared to placebo.

Methods: A cost consequence analysis was performed from the perspective of the National Health Service and patient. A pre-specified analysis was conducted comparing OM-85 and no prophylaxis. The clinical data were derived from two randomised, placebo-controlled trials identifying the natural resolution of the infection and the complication rate.

Direct and indirect costs were calculated from the patient, NHS and society perspectives. The most authoritative guidelines were used to estimate the costs of complications. Sensitivity analyses were performed to evaluate the model robustness.

Results: The immunostimulating agent OM-85 achieved savings for 40.30 euro/patient in the perspective of the National Health Service and for 182.99 euro/patient in the community's perspective. Sensitivity analyses confirmed the robustness of basic scenario results.

Conclusion: Non-specific immunotherapy with OM-85 reduces the incidence of URTIs in at-risk children together with savings for the community and NHS.

Risultati: L'agente immunostimolante OM-85 ha ottenuto risparmi per 40.30 euro / paziente in ottica Servizio sanitario nazionale e per 182,99 euro / paziente in ottica della comunità. Le analisi di sensibilità confermano la robustezza dei risultati dello scenario di base.

Conclusione: il trattamento con OM-85 riduce l'incidenza di IRR nei bambini a rischio e comporta risparmi per la comunità e il servizio sanitario nazionale.



Analisi economica del trattamento di profilassi delle infezioni ricorrenti delle alte vie respiratorie nei bambini con l'immunostimolante OM-85

Roberto Ravasio

Health Publishing & Services Srl, Milano - Italy

Materiali e metodi

Tecnica di analisi

Dal momento che l'oggetto della presente valutazione economica è rappresentato da una stima del costo di trattamento associato a due differenti percorsi terapeutici, la tecnica di analisi più appropriata è la *Cost-Consequence Analysis* (CCA) (12). Essa, infatti, stima l'impatto economico dei costi (es. diretti sanitari, diretti non sanitari e indiretti) e degli effetti (es. numero di infezioni del tratto respiratorio) conseguenti a una determinata scelta terapeutica.

Disegno dello studio

La CCA è stata condotta facendo riferimento a un modello ad albero decisionale già pubblicato che ha simulato il confronto delle **due strategie terapeutiche: assenza di profilassi e profilassi con l'immunostimolante OM-85** (10). Del modello originario è stata mantenuta inalterata la struttura, mentre, quando disponibili, sono stati aggiornati i dati clinici e i consumi di risorse associati ai percorsi identificati dal modello. **I consumi sono stati valorizzati considerando i prezzi di mercato e le tariffe riferiti all'anno 2015.** L'orizzonte temporale dell'analisi è di 6 mesi, durata commisurata ai tempi necessari per verificare l'efficacia e le conseguenze economiche derivanti dalla scelta di utilizzare una delle due opzioni terapeutiche considerate.

TABELLA II - Costi unitari (€ anno 2015)

Voce di costo	Prospettiva		
	Paziente	SSN	Società
Immunostimolante OM-85 (30 capsule da 3,5 mg)	€ 20,40		€ 20,40
Visita pediatrica		€ 20,66	€ 20,66
Paracetamolo (gocce 30 ml)	€ 3,50		€ 3,50
Decongestionanti nasali e soluzioni saline	€ 10,21		€ 10,21
Amoxicillina (12 compresse 1000 mg)		€ 3,27	€ 3,27
Ticket ricetta farmaci	€ 2,00		€ 2,00
Espettoranti	€ 9,55		€ 9,55
Amoxicillina/Acido clavulanico (12 compresse 1000 mg)		€ 7,90	€ 7,90
Cefuroxima (6 compresse 600 mg)		€ 5,60	€ 5,60
Visita specialistica		€ 20,66	€ 20,66
Ticket visita specialistica	€ 23,00		€ 23,00
DRG070		€ 662,00	€ 662,00
Ceftriaxone (1 fiala da 1 g)		€ 4,96	€ 4,96
Clindamicina (5 fiale da 600 mg)		€ 18,79	€ 18,79
Cefixima (flacone da 100 ml)		€ 10,07	€ 10,07
Ora lavorativa retribuita			€ 13,09



TABELLA III - Costo medio di un episodio di otite media acuta (prospettiva SSN)*

	I ^a Linea	II ^a Linea	III ^a Linea
Visita pediatrica	€ 20,66	1 visita pediatrica € 41,32	2 visite pediatriche € 41,32
Visita otorinolaringoiatrica	€ 0,00	€ 0,00	€ 20,66
Terapia antibiotica	€ 6,54	I ^a linea antibiotica € 22,84	I ^a + II ^a linea antibiotica € 33,76
Ricovero	€ 0,00	€ 0,00	€ 430,30
Totale (costo medio)	€ 27,20	€ 64,16	€ 526,04
Probabilità di accadimento (su 100 pazienti iniziali)	85,0%	10,5%	4,5%
Costo medio ponderato di un episodio		€ 53,53	

*Vedi paragrafo "Risorse consumate e costi unitari".

TABELLA IV - Risultati della *Cost-Consequence Analysis (CCA)*: costo medio per paziente

Prospettiva	Paziente con profilassi	Paziente senza profilassi	Differenza
Società	€399,46	€582,45	- €182,99
Sistema Sanitario Nazionale	€53,51	€93,81	- €40,30
Paziente	€45,11	€37,38	€7,73

PERCHE' PARLIAMO, ANCORA OGGI, DI IMMUNOSTIMOLANTI



“Qualcosa dovete darci, perché 'ccà è n' assedio” - 1

- Un anno e mezzo fa, in una sala di Napoli, Michele Fiore 1° (per diritto di nascita), pediatra stanziale
 - assisteva dignitosamente al massacro degli immunostimolanti da parte del relatore
- E alla fine pacatamente sbottò:
 - “Ma c'hanno effetti collaterali? Toglieteci il ... e l' ..., ma qualcosa dovete darci. Che so, lo zinco? Le vitamine? Perché cca è n' assedio”
 - Micheluzzo pratica amorevolmente la Narrative Based Medicine, ascolta le mamme e talvolta non ce la fa proprio più
- E questo vale uno scenario clinico
 - Rappresenta uno dei pilastri dell' EBM
 - Precisamente le esigenze del paziente



“Qualcosa dovete darci, perché 'ccà è n' assedio” - 3

- È comodo predicare da un podio “Questo è giusto, questo è meno giusto”
 - senza poi dover entrare nell'ambulatorio
 - sapendo di aver davanti un pomeriggio con 20-30 visite di bambini che tossiscono, mocciano, vomitano, febbricitano, piangono
 - e 20-30 mamme pronte a mordere e masticare (metaforicamente e graziosamente, s'intende) la testa del malcapitato che non trovi un immediato e persistente rimedio (che non sia abbandonare l'asilo, naturalmente)
- E non è detto, che almeno in questa particolare circostanza, non si possa-debba venire incontro alla richiesta (giusta) di Michele Fiore 1°
 - Io almeno ci voglio provare a dargli qualcosa, che so, lo zinco, le vitamine



“Qualcosa dovete darci, perché 'ccà è n' assedio” - 2

- Ebbene sì, lo confesso, io sono dalla parte dei Micheli Fiori di tutto il mondo
 - e sono onorato di essere amico di entrambi che, ve lo assicuro, fanno i pediatri con passione oltre che con grande competenza
- I bisogni dei genitori di bambini che si ammalano una volta al mese sono solitamente ben esplicitati dai genitori stessi
 - e il bersaglio dell'esplicitamento è quasi sempre il pediatra di famiglia
 - Che sceglie, a volte - non spesso, lievemente al di fuori del solco tracciato dai risultati dei migliori studi scientifici disponibili (che non è la stessa cosa che dire che sceglie “contro” l'EBM)

PERCHE' PARLIAMO, ANCORA OGGI, DI IMMUNOSTIMOLANTI

SMS mi suggerisce "In una ben fatta linea guida sulla prevenzione delle allergie, gli autori - a riguardo della ritardata introduzione dei cibi solidi durante il divezzamento - affermano ":

Nevertheless, although the "benefit" is not known, the "costs" of doing nothing are perceived as high, and the "cost" of this intervention is relatively low

("Nonostante ciò, sebbene l'esistenza e l'entità del beneficio non siano note, il costo di non far nulla è percepito come alto, mentre quello di questo intervento come relativamente basso")

Il pensiero del Prof. Panizon ...

commentando su M&B la RS della Cochrane, ci dice:

... un pediatra che decida di utilizzare un IS, di fronte a una condizione di alta ricorrenza delle ARTI

- non commette una sciocchezza
- ma semplicemente utilizza, allo stato delle conoscenze, e in assenza di regole migliori, un tipo di intervento largamente sperimentato sul bambino, probabilmente efficace, di costo molto contenuto e con un ottimo profilo di sicurezza
- Segue, dunque, le indicazioni generiche di una buona pratica clinica

33

Congresso Nazionale di
**ANTIBIOTICOTERAPIA
in età pediatrica**

Milano, 29 - 30 - 31 ottobre 2014 | Centro Congressi Ata-Hotel Executive

**LE INFEZIONI RESPIRATORIE
RICORRENTI E IL
POTENZIALE USO DEGLI
IMMUNOSTIMOLANTI**

Paola Marchisio

**THE FIRST CAUSE OF
RECURRENT INFECTIONS IN
CHILDREN IS...
CHILDHOOD ITSELF
(J.G. Wheeler 1996)**



From **WAIT AND SEE**

To **DO THE BEST YOU CAN
BASED ON SHARED- EVIDENCE**

**E' giusto fare qualcosa
per le IRR !**

come scegliere ?

sulla base di

**nuove solide evidenze
studi specifici per prodotti standardizzati
adatti alla nostra popolazione
evidenza di immunostimolazione**

Conclusioni

- 1. Le IRR rappresentano un “problema sociale” per il peso che hanno per la famiglia nella gestione del b. che si ammala spesso**
- 2. La comunicazione con la famiglia è probabilmente il miglior mezzo per affrontare le IRR dal punto di vista medico**
- 3. L'uso di immunomodulanti/immunostimolanti può essere di aiuto nella gestione della famiglia del bambino che si ammala spesso**
- 4. OM-85 BV è l'IS (lisato batterico) più studiato, ha dimostrato efficacia clinica, ha un buon profilo di sicurezza**

Grazie per l'attenzione

