Bambini che si ammalano spesso

Marcello Bergamini

Caserta 17 settembre 2016

Bambini che si ammalano spesso

Focus

- **Le Infezioni Respiratorie Ricorrenti**
- **Le sostanze dotate della capacità di up-regolare una qualunque funzione o attività del sistema immunitario**

Infezioni Respiratorie - IR

- **causa importante di morbilità (e mortalità) in età pediatrica**
- **elevato impatto economico e medico-sociale**
- **studio osservazionale europeo su 900 bambini 6 mesi - 4 anni**
- **Costi diretti medi delle IR nell'arco di un trimestre ~ 150 €**

(Van Cauwenberge P. et al. Rhinitis Survey Group. Clin Ther 1999;21:404-21.

Infezioni Respiratorie Ricorrenti - IRR

- Condizione non malattia
- Prevalenza non definibile con precisione
- Criteri di sede e gravità

- **ALTE VIE – SEDE MAL DEFINITA O MISTA - GRAVITA' LIEVE O MODERATA – EZIOLOGIA VIRALE (ALMENO IN PARTENZA) >>>> bambini immunocompetenti con IRR**

- **BASSE VIE – MAGGIOR GRAVITA' – EZIOLOGIE SPECIFICHE - SEDI DISPARATE >>>> bambini con maggior probabilità portatori di patologie gravi**

- **STESSA SEDE, CON RICORRENZE – GRAVITA' VARIABILE – EZIOLOGIA BATTERICA >>>> pazienti immunocompetenti con problemi anatomici e/o anatomo-funzionali d'organo)**

Infezioni Respiratorie Ricorrenti - IRR

- **FREQUENZA:** = o > 6 episodi/anno (ALTE VIE) > 3 anni

  = o > 8 episodi/anno (ALTE VIE) < 3 anni

  = o > 2 episodi/anno (BASSE VIE)

- **EZIOLOGIA (virale, secondariamente batterica)**

- **FATTORI DI RISCHIO**

  - **<u>Età</u> (le basse sono già un fattore di rischio)**
  - **Fattori di rischio o favorenti <u>costituzionali</u> (prematurità, problemi auxologico/nutrizionali)**
  - **Fattori di rischio <u>ambientale</u> (climatici, domestici, sociali, socio-economici)**

Infezioni Respiratorie Ricorrenti - IRR

- **FREQUENZA: = o > 6 episodi/anno (ALTE VIE) > 3 anni**
  = o > 8 episodi/anno (ALTE VIE) < 3 anni
  = o > 2 episodi/anno (BASSE VIE)

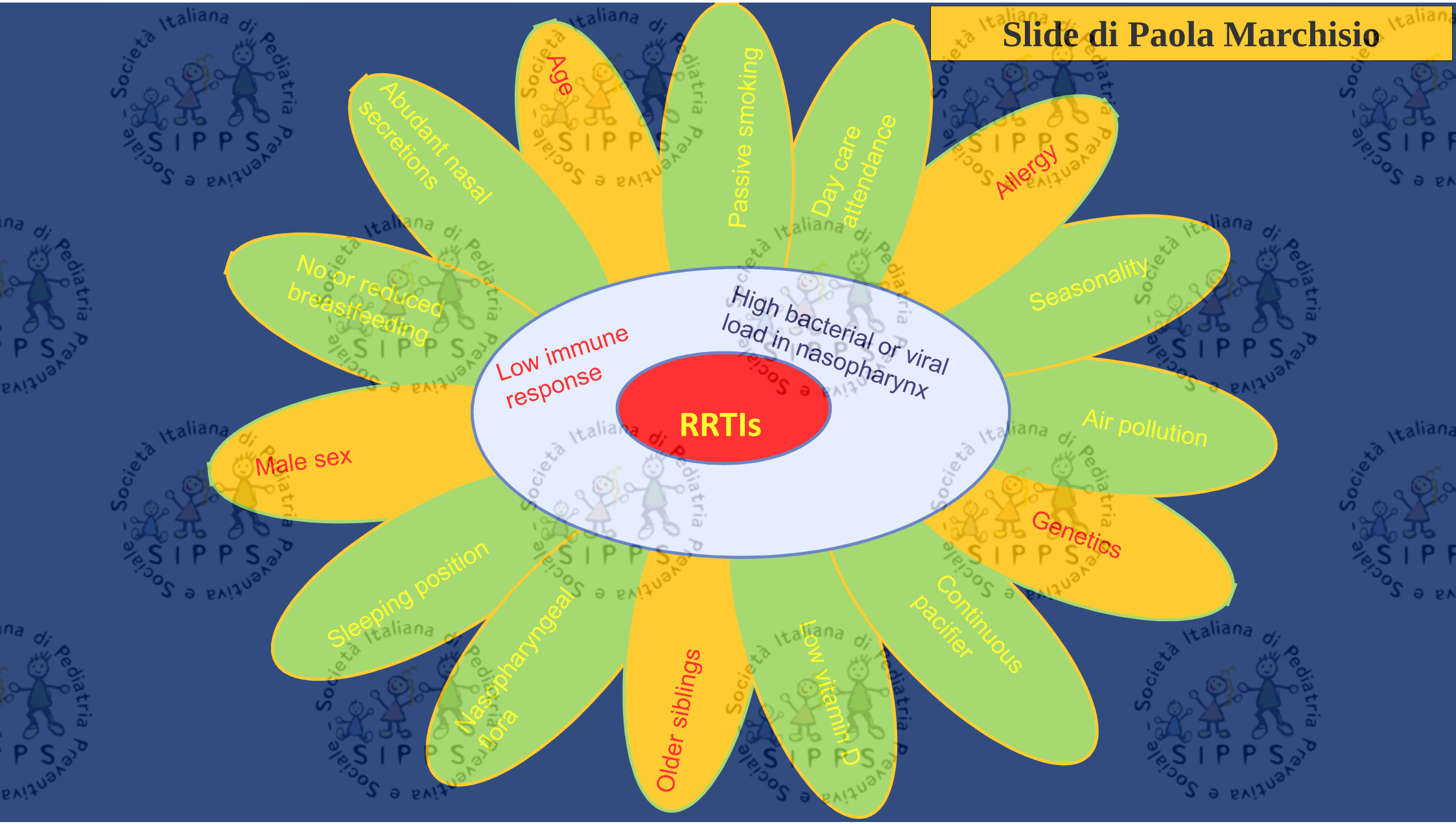
- **EZIOLOGIA (virale, secondariamente batterica)**

- **FATTORI DI RISCHIO**

- **<u>Età</u> (le basse sono già un fattore di rischio)**
- **Fattori di rischio o favorenti <u>costituzionali</u> (prematurità, problemi auxologico/nutrizionali)**
- **Fattori di rischio <u>ambientale</u> (climatici, domestici, sociali, socio-economici)**

Non un’entità di cui non ci deve occupare a causa della scarsa rilevanza delle singole malattie

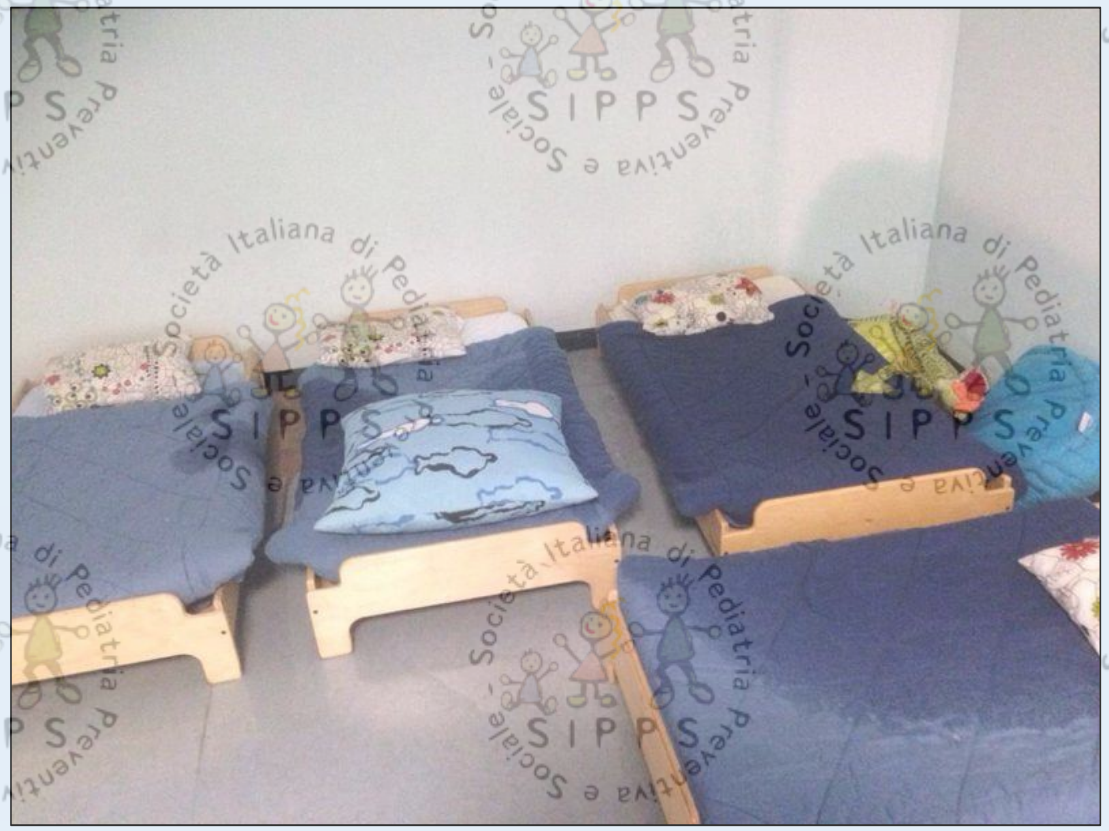
Slide di Paola Marchisio



Situazione ideale …

… per prevenire le IRR

Situazione ideale …



… per prevenire le IRR

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 Oftalmica

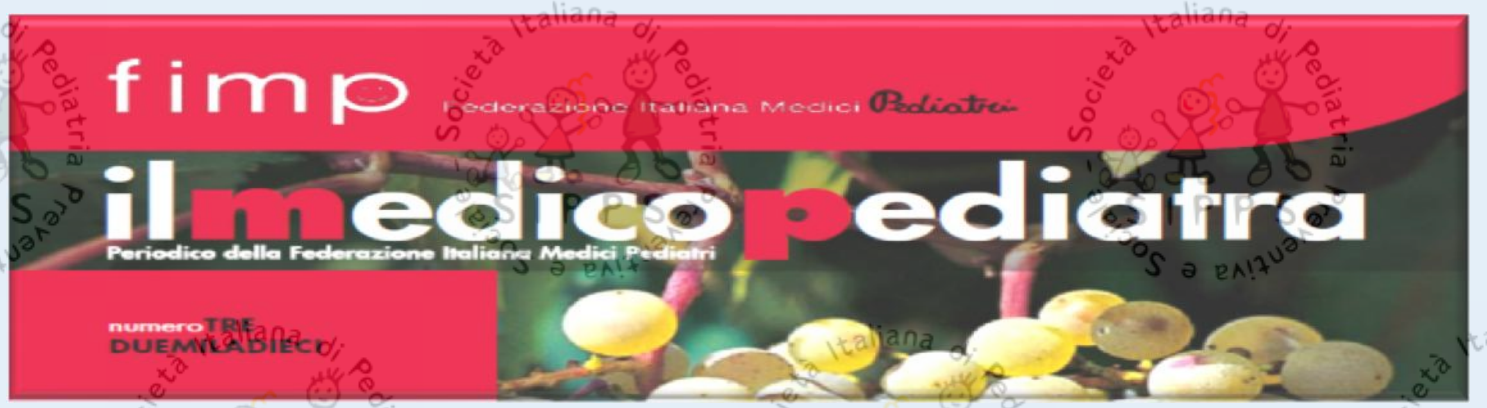
Fabio Cardinale
Professore a contratto di Pediatria e Allergologia
Direttore Unità Operativa Complessa di Medicina e Pneumo-Allergoimmunologia Pediatrica Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico-Giovanni XXIII", Bari

Giovanni A. Rossi
Coordinatore del Centro Malattie Allergiche
Direttore Unità Operativa di Pneumologia Ospedale Pediatrico Istituto Giannina Gaslini

LE INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI

I consigli della FIMP

- **Indagine conoscitiva**
- **621 Pediatri di Famiglia italiani (10%)**
- **Il 54% ha prescritto almeno una volta in passato preparati con azione immunomodulante**



Nella gestione delle IRR è tua abitudine usare immunostimolanti/immunomodulanti?

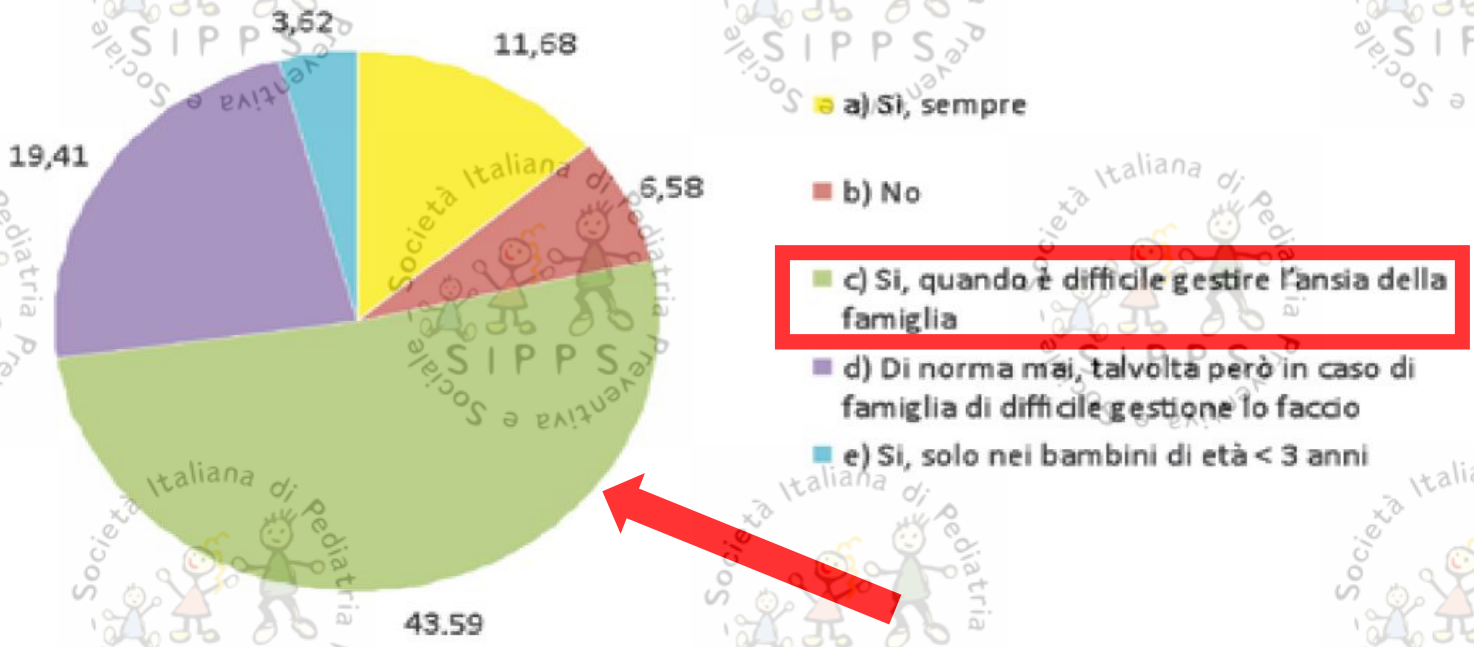
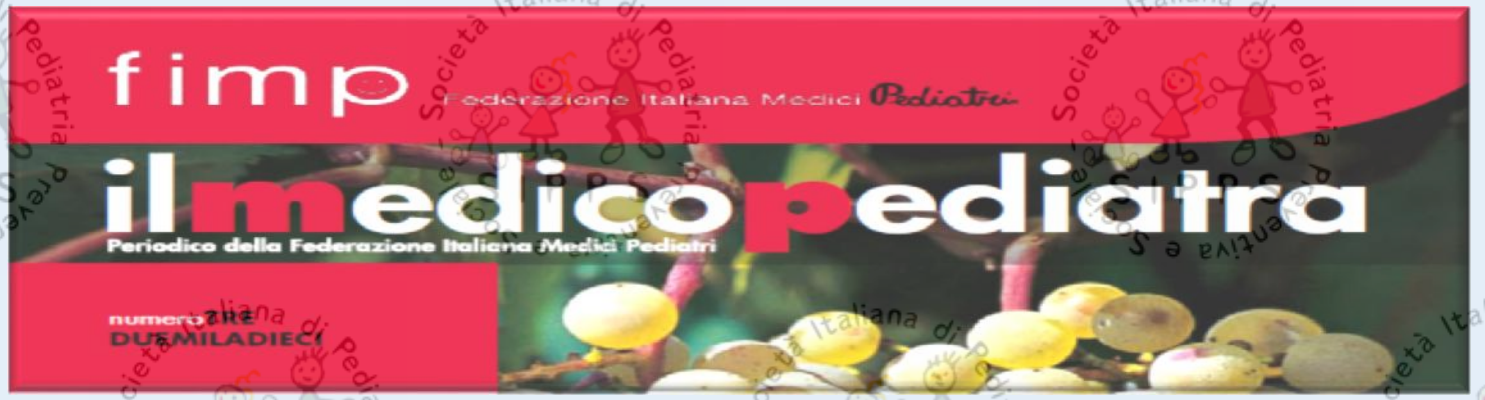


Figura 9a.



Quando usi un prodotto ad azione immunostimolante/immunomodulante quale tra questi utilizzi maggiormente?

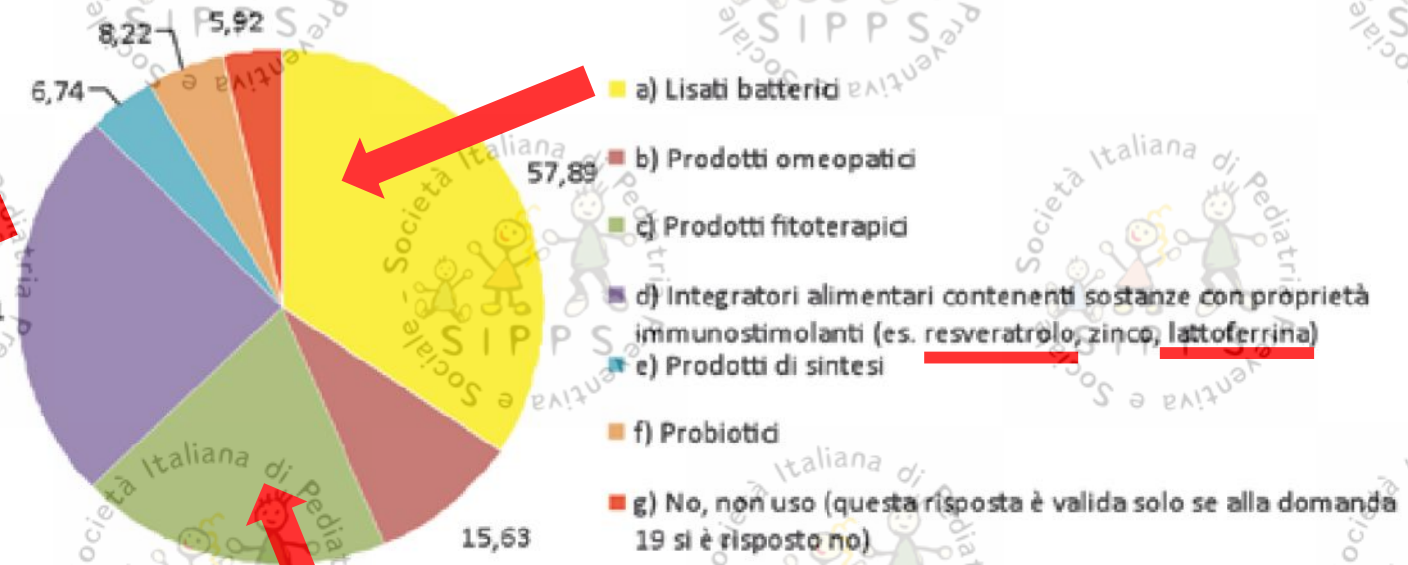


Figura 9b.

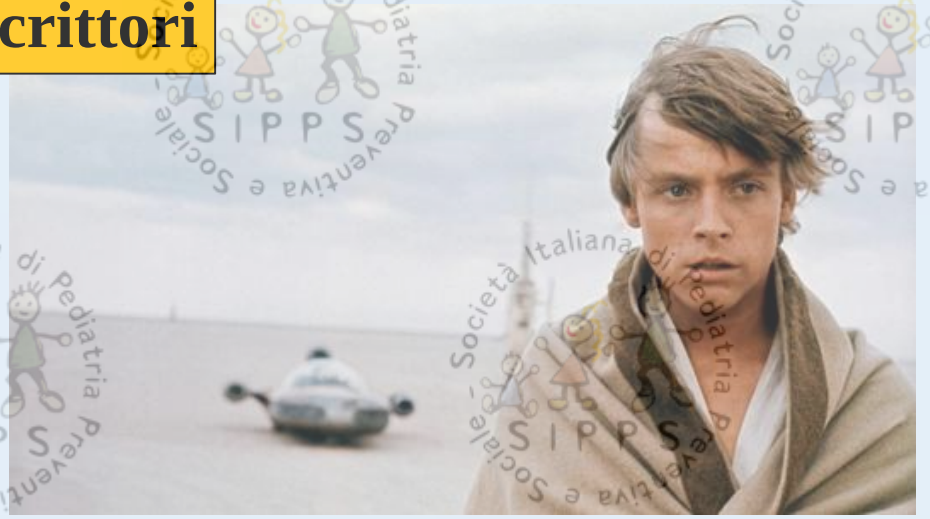
E’ pertanto assolutamente indispensabile evitare posizioni ideologiche e preconcette

Liberare i nostri bambini dagli ‘’integratori” !!!!

Setta dei ‘’prescrittori cattivi”

Setta dei ‘’prescrittori cattivi”

Setta dei ‘’puristi” non-prescrittori



Sostanze per le quali mancano studi sulle IR

Lattoferrina
Oligonucleotidi

Uncaria
Curcuma
Astragalo

Sostanze con studi molto ‘’datati”

Isoprinosina
Lantigen B
Vitamina C (da sola)

LW50020 (Paspat)
Ru41740 (Biostim)

Sostanze non più autorizzate:

estratti purificati di timo bovino e dei suoi derivati peptidici (Timostimolina,Timomodulina, Timopentina)

Interventi studiati solo in Prevenzione primaria, su bambini del Terzo Mondo o ‘’lontani”

Ferro

Vitamina A

Zinco (da solo)

Post-biotici

Agopuntura

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

Supplemento 1 • 01/2015 • 1-58

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

A cura del Gruppo di Studio sugli immunomodulanti della SIAIP

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

Con il contributo di:

A.R. Cappiello[1], A. Dimauro[7], F. Licciardi[6], M. Maffeis[10], V. Mastrorilli[1]

Indice

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

Abbreviazioni usate nel testo

IM: immunomodulanti
IR: infezioni respiratorie
IRR: infezioni respiratorie ricorrenti
RCT: trial randomizzati e controllati
RCSS: revisione critica semi-sistematica
I: indicatori di esito
IVVR: infezioni delle alte vie respiratorie
IVBR: infezioni delle basse vie respiratorie
OMA: otite media acuta

Conflitto di interessi

Qui comunque le trovate tutte

SIAIP
Revisione critica semi-sistematica aggiornata ad Agosto 2014

Rivista di Allergologia e Immunologia Pediatrica

Supplemento 01/2015 (pp. 1-58)

PIDOTIMOD (vari schemi e vari dosaggi)

- Motta 1994, Passali 1994, Careddu 1992 : prevenzione delle tonsilliti ad elevata frequenza
- Caramia 1994, Careddu 1994 a, Careddu 1994b, Burgio 1994): prevenzione comuni IRR ad elevata frequenza
- 6 lavori su 7 pubblicati nel 1994 sulla stessa rivista tedesca
- Difetti metodologici enormi
- Risultati ufficialmente ottimi ma provenienti da lavori con gravi Rischi di Bias

PIDOTIMOD (successivi lavori clinici con indicatori d'esito relativi alle Infezioni Respiratorie)

Pidotimod may prevent recurrent respiratory infections in children

A. LICARI, M. DE AMICI, S. NIGRISOLI, A. MARSEGLIA
S. CAIMMI, L. ARTUSIO, G. L. MARSEGLIA

Minerva Pediatrica

- 100 bambini > 3 anni con **IRR**
- Schema classico (400 mg x 2 mesi)
- **Qualità metodologica da discutere**
- **Outcomes solo sintomatologici**
- Risultati favorevoli (solo *p* statistico)

2014

INTERNATIONAL JOURNAL OF IMMUNOPATHOLOGY AND PHARMACOLOGY Vol. 27, no. 3, 413-419 (2014)

EFFICACY AND SAFETY OF PIDOTIMOD IN THE PREVENTION OF RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN: A MULTICENTRE STUDY

L.S. NAMAZOVA-BARANOVA[1], A.A. ALEKSEEVA[1], S.M. KHARIT[2], T.N. KOZHEVNIKOVA[3], T.E. TARANUSHENKO[4], I.A. TUZANKINA[5] and F. SCARCI[6]

- 157 bambini di 3-6 anni con **IRR**
- Schema: 400 mg x 1 mese
- **Debolissima qualità metodologica**
- **NS la differenza di IRR fra i gruppi**

Pharmacological Research 97 (2015) 79–83

Contents lists available at ScienceDirect

Pharmacological Research

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

2015

Pidotimod for the prevention of acute respiratory infections in healthy children entering into daycare: A double blind randomized placebo-controlled study

Chiara Mameli[a], Angela Pasinato[b], Marina Picca[c], Giorgio Bedogni[d], Stefania Pisanelli[e], Gian Vincenzo Zuccotti[a,*], for the AX-Working group[1]

- Bambini > 3 anni scolarizzati **(non IRR)**
- Schema: **800 mg x 10 gg/ mese x 6 mesi**
- Qualità metodologica discreta
- Non raggiunta la numerosità campionaria prevista per dimostrare una prevenzione del 30%
- **Risultati Non Significativi**

LISATI BATTERICI

Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children (Review)

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

THE COCHRANE COLLABORATION®

- **OM-85**
- **D53**
- **Pidotimod**
- **Timomodulina**
- **Levamisole**
- **Isoprinosina**

Figure 6. Forest plot of comparison: Any IS compared with placebo, outcome: 1.2 Per cent difference in ARTIs.

Study or Subgroup	Immunostimulant Mean	SD	Total	Control Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Ahrens 1994	74.4	67.88	83	100	80.16	72	2.9%	-25.60 [-49.18, -2.02]
Arroyave 1999	33.33	15.48	42	100	22.62	44	3.9%	-66.67 [-74.83, -58.51]
Careddu 1994a	72.82	96.12	329	100	97.09	342	3.6%	-27.18 [-41.80, -12.56]
Clenci 1988	55.43	13.04	20	100	13.04	20	3.9%	-44.57 [-52.85, -36.49]
Cohen 2004	50	61.11	160	100	72.22	168	3.6%	-50.00 [-64.45, -35.55]
De Loore 1979	56.62	52.17	15	100	73.91	17	1.7%	-43.38 [-87.33, 0.57]
Del-Rio-Navarro 2003	53.85	28.92	20	100	28.85	20	3.4%	-46.15 [-63.44, -28.86]
Fiocchi 1986	64.63	13.41	8	100	14.63	8	3.6%	-35.37 [-49.12, -21.62]
Garabedian 1990	48.67	59	75	100	110.67	69	2.5%	-51.33 [-80.56, -22.10]
Gutiérrez-Tarango 2001	63	24.88	26	100	31.88	28	3.5%	-37.00 [-52.20, -21.80]
Gómez-Barrero 1998	70.27	89.82	28	100	106.76	30	1.6%	-29.73 [-76.42, 16.96]
Hauguensuer 1987	66.12	42.96	45	100	87.76	42	2.5%	-33.88 [-63.23, -4.53]
Hüls 1995	88	56.4	78	100	70.8	78	3.2%	-32.00 [-52.09, -11.91]
Jara-Pérez 2000	47.83	31.44	98	100	27.09	100	3.9%	-52.17 [-60.33, -44.01]
Karam-Bechara 1995	60.92	75.86	33	100	116.48	39	1.7%	-39.08 [-83.87, 5.71]
Lacomme 1986	75.09	78.07	47	100	68.77	40	2.4%	-24.91 [-55.77, 5.95]
Litzman 1999	84.62	48.72	43	100	51.28	41	3.1%	-15.38 [-36.79, 6.03]
Maestroni 1994	36.04	36.94	11	100	96.58	9	1.0%	-63.96 [-130.73, 2.81]
Motta 1994	62.82	57.89	117	100	78.53	118	3.4%	-37.18 [-54.79, -19.57]
Paupe 1986	65.15	66.39	21	100	107.47	22	1.4%	-34.85 [-87.98, 18.28]
Pech 1987	59.04	61.7	35	100	76.06	34	2.3%	-40.96 [-73.69, -8.23]
Pirquet 1986	100	104.44	17	100	108.15	20	0.9%	0.00 [-68.64, 68.64]
RB10 1994	85.61	90.91	153	100	108.06	161	3.1%	-14.39 [-36.21, 7.43]
RB17 1989	32.17	23.06	15	100	54.96	15	2.5%	-67.83 [-97.99, -37.67]
RB21 1988	56.84	63.16	45	100	52.63	42	2.9%	-43.16 [-67.53, -18.79]
RB22 1990	48.39	16.13	20	100	22.58	20	3.7%	-51.61 [-63.77, -39.45]
RB24 1990	39.13	54.35	16	100	85.86	17	1.5%	-60.87 [-110.04, -11.70]
RB25 1990	40.31	6.15	13	100	18.46	12	3.8%	-59.69 [-70.66, -48.72]
Saracho-Weber 2001	111.11	47.22	135	100	44.44	117	3.8%	11.11 [-0.22, 22.44]
Schaad 1986	96.98	59.4	45	100	52.35	49	3.0%	-3.02 [-25.74, 19.70]
Schaad 2002	85.48	58.06	98	100	65.72	85	3.3%	-14.52 [-32.61, 3.57]
Van Eygen 1978	42.11	39.47	38	100	52.63	32	3.0%	-57.89 [-80.03, -35.75]
Van Eygen 1979	41.69	48.53	53	100	61.56	53	3.1%	-58.31 [-79.41, -37.21]
Vautel 1993	60.97	38.67	32	100	39.75	32	3.3%	-39.03 [-58.24, -19.82]
Zagar 1988	34.96	23.85	28	100	59.63	22	2.7%	-65.14 [-91.53, -38.75]
Total (95% CI)			**2042**			**2018**	**100.0%**	**-38.84 [-46.37, -31.31]**

Heterogeneity: Tau² = 357.14; Chi² = 195.67, df = 34 (P < 0.00001); I² = 83%
Test for overall effect: Z = 10.11 (P < 0.00001)

Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children (Review)

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

THE COCHRANE COLLABORATION®

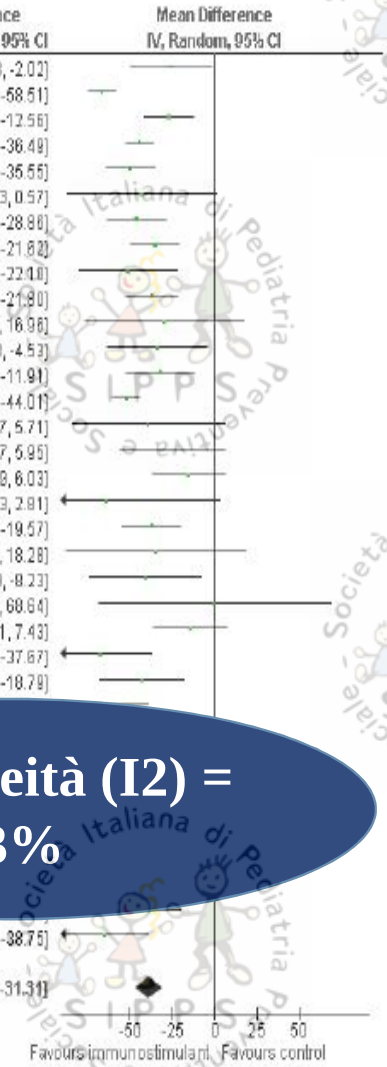
Perché accorpare?

- **OM-85**
- **D53**
- **Pidotimod**
- **Timomodulina**
- **Levamisole**
- **Isoprinosina**

Figure 6. Forest plot of comparison: Any IS compared with placebo, outcome: 1.2 Per cent difference in ARTIs.

Study or Subgroup	Immunostimulant Mean	SD	Total	Control Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Ahrens 1984	74.4	67.88	83	100	80.16	72	2.9%	-25.60 [-49.18, -2.02]
Arroyave 1999	33.33	15.48	42	100	22.52	44	3.9%	-66.67 [-74.83, -58.51]
Careddu 1994a	72.82	96.12	329	100	97.09	342	3.6%	-27.18 [-41.80, -12.56]
Sienci 1988	55.43	13.04	20	100	13.04	20	3.9%	-44.57 [-52.85, -36.49]
[illegible] 2004	50	61.11	160	100	72.22	168	3.6%	-50.00 [-64.45, -35.55]
[illegible] 1979	56.62	52.17	15	100	73.91	17	1.7%	-43.38 [-87.33, 0.57]
[illegible] 2003	53.85	28.92	20	100	28.85	20	3.4%	-46.15 [-63.44, -28.86]
[illegible]	64.63	13.41	8	100	14.63	8	3.6%	-35.37 [-49.12, -21.62]
[illegible]	48.67	59	75	100	110.67	69	2.5%	-51.33 [-80.56, -22.10]
[illegible] 2001	63	24.88	26	100	31.88	28	3.5%	-37.00 [-52.20, -21.80]
[illegible] 1998	70.27	69.82	26	100	106.76	30	1.6%	-29.73 [-76.42, 16.96]
[illegible] 1987	66.12	42.96	45	100	87.76	42	2.5%	-33.88 [-63.23, -4.53]
[illegible] 1995	88	56.4	78	100	70.8	78	3.2%	-32.00 [-52.09, -11.91]
Jara-Pérez 2000	47.83	31.44	89	100	27.08	100	3.9%	-52.17 [-60.33, -44.01]
Karam-Bechara 1995	60.92	75.86	33	100	116.48	39	1.7%	-39.08 [-83.87, 5.71]
Lacomme 1986	75.09	78.07	47	100	68.77	40	2.4%	-24.91 [-55.77, 5.95]
Litzman 1999	84.62	48.72	43	100	51.28	41	3.1%	-15.38 [-38.78, 6.03]
Maestroni 1994	36.04	36.94	11	100	96.58	9	1.0%	-63.96 [-130.73, 2.81]
Motta 1994	62.82	57.89	117	100	78.53	118	3.4%	-37.18 [-54.78, -19.57]
Paupe 1986	65.15	66.39	21	100	107.47	22	1.4%	-34.85 [-87.98, 18.28]
Rech 1987	59.04	61.7	35	100	76.06	34	2.3%	-40.96 [-73.69, -8.23]
Piquett 1986	100	104.44	17	100	108.15	20	0.9%	0.00 [-68.64, 68.64]
RB10 1994	85.61	90.91	153	100	106.06	161	3.1%	-14.39 [-36.21, 7.43]
RB17 1988	32.17	23.06	15	100	54.96	15	2.5%	-67.83 [-97.99, -37.67]
RB21 1988	56.84	63.16	45	100	52.63	42	2.9%	-43.16 [-67.53, -18.79]
RB22 1990	48.39	16.13	20	100	22.58	20	[illegible]	
RB24 1990	39.13	54.35	16	100	[illegible]			
RB25 1990	40.31	6.15	13	[illegible]				
Saracho-Weber 2001	111.11	47.22	13[illegible]					
Schaad 1986	96.98	59.4	[illegible]					
Schaad 2002	85.48	58.06	9[illegible]					
Van Eygen 1976	42.11	39.47	38	[illegible]				
Van Eygen 1979	41.69	48.53	53	100	61.[illegible]			
Vautel 1993	60.97	38.67	32	100	39.75	32		
Zagar 1988	34.86	23.85	28	100	59.63	22		[-91.53, -38.75]
Total (95% CI)			2042			2018	1[illegible]%	-38.84 [-46.37, -31.31]

Heterogeneity: Tau² = 357.14; Chi² = 195.67, df = 34 (P < 0.00001); I² = 83%
Test for overall effect: Z = 10.11 (P < 0.00001)



Eterogeneità (I2) = 83%

Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children (Review)

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

THE COCHRANE COLLABORATION®

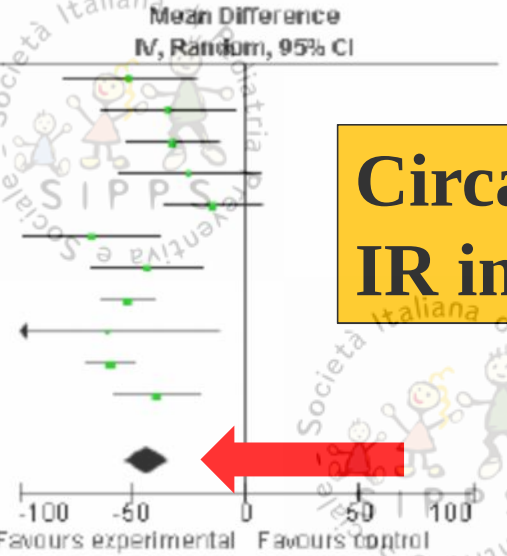
D53

Figure 8. Forest plot of comparison: D53 trials, outcome: 7.2 Per cent difference in ARTIs.

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Garabedian 1990	48.67	58	75	100	110.67	69	7.0%	-51.33 [-80.56, -22.10]
Hauguenauer 1987	66.12	42.86	45	100	87.76	42	7.0%	-33.88 [-63.23, -4.53]
Huls 1995	68	56.4	78	100	70.8	78	10.5%	-32.00 [-52.09, -11.91]
Lacomme 1985	75.09	78.07	47	100	68.77	40	6.5%	-24.91 [-55.77, 5.95]
RB10 1994	85.61	90.91	153	100	106.06	151	9.7%	-14.39 [-36.21, 7.43]
RB17 1988	32.17	23.06	15	100	54.96	15	6.7%	-67.83 [-97.99, -37.67]
RB21 1988	56.84	63.16	45	100	52.63	42	8.7%	-43.16 [-67.53, -18.79]
RB22 1990	48.39	16.13	20	100	22.58	20	14.6%	-51.61 [-63.77, -39.45]
RB24 1990	39.13	54.35	16	100	86.96	17	3.3%	-60.87 [-110.04, -11.70]
RB25 1990	40.31	6.15	13	100	18.46	12	15.2%	-59.69 [-70.66, -48.72]
Vautel 1993	60.97	38.67	32	100	39.75	32	10.9%	-39.03 [-58.24, -19.82]
Total (95% CI)			**539**			**528**	**100.0%**	**-43.47 [-53.22, -33.72]**

Heterogeneity: Tau² = 131.20; Chi² = 22.14, df = 10 (P = 0.01); I² = 55%

Test for overall effect: Z = 8.74 (P < 0.00001)



Circa 43% IR in meno

Le evidenze, dopo la RS Cochrane

- Un solo RCT pertinente

Efficacy and safety of ribosome-component immune modulator for preventing recurrent respiratory infections in socialized children

Allergy Asthma Proc 2012

Alessandro Fiocchi, M.D.,[1] Stefano Omboni, M.D.,[2] Renzo Mora, M.D.,[3] Alberto Macchi, M.D.,[4] Luigi Nespoli, M.D.,[5] Sergio Arrigoni, M.D.,[1] Luca Guastini, M.D.,[3] Paolo Castelnuovo, M.D.,[3] Daniela Graziani, M.D.,[5] and Sergio Marcassa, M.D.[6]

Durata IR (in massima parte RINITI (!?)

- Δ SS -0.8 giorni/6 mesi (Pz. con <5 IR/anno)
- Δ SS -1.1 giorni/12 mesi (Pz. con <5 IR/anno)
- Δ NS nei Pz. con >5 IR/anno (?)

NNT: 7 (IC95% 3.5- 31.3 per non avere nessuna IR a 6 e a 12 mesi (??)

- Eventi avversi: **Δ NS**

Efficacy and safety of ribosome-component immune modulator for preventing recurrent respiratory infections in socialized children

Allergy Asthma Proc 2012

Alessandro Fiocchi, M.D.,[1] Stefano Omboni, M.D.,[2] Renzo Mora, M.D.,[3] Alberto Macchi, M.D.,[4] Luigi Nespoli, M.D.,[5] Sergio Arrigoni, M.D.,[1] Luca Guastini, M.D.,[3] Paolo Castelnuovo, M.D.,[4] Daniela Graziani, M.D.,[5] and Sergio Marcassa, M.D.[6]

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

Rischi di Bias :

INTERMEDIO per – randomizzazione
- 'cecita'

ELEVATO per – mascheramento liste
- Coerenza Metodi/Risultati

ALTRI:
- **Analisi di Sottogruppo** eseguite su Indicatori di Esito non misurati nella popolazione randomizzata (!)

D53

CONCLUSIONI GENERALI

- Prove di efficacia deboli

➢ Scarsa qualità globale dei lavori

➢ Outcomes di dubbia rilevanza

➢ Modesta importanza dei risultati statisticamente significativi

- Eventi Avversi non statisticamente differenti, per qualità e per frequenza

Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children (Review)

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

THE COCHRANE COLLABORATION®

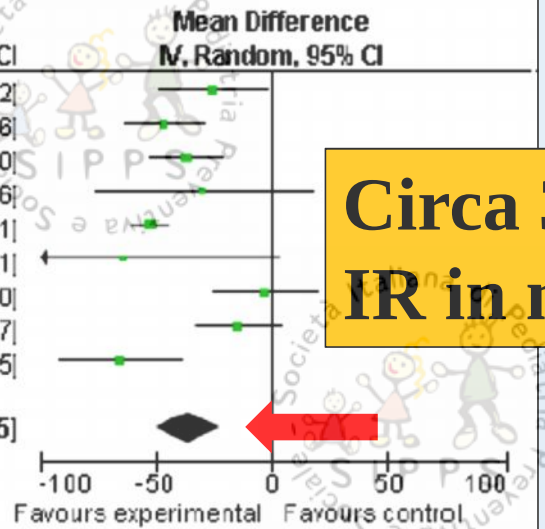
OM-85

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

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Ahrens 1984	74.4	67.86	83	100	80.16	72	11.4%	-25.60 [-49.18, -2.02]
Del-Rio-Navarro 2003	53.85	26.92	20	100	28.85	20	13.5%	-46.15 [-63.44, -28.86]
Gutiérrez-Tarango 2001	63	24.88	26	100	31.98	28	14.3%	-37.00 [-52.20, -21.80]
Gómez-Barreto 1998	70.27	69.82	26	100	106.76	30	5.7%	-29.73 [-76.42, 16.96]
Jara-Pérez 2000	47.83	31.44	99	100	27.09	100	16.4%	-52.17 [-60.33, -44.01]
Maestroni 1984	36.04	36.94	11	100	96.58	9	3.3%	-63.96 [-130.73, 2.81]
Schaad 1986	96.98	59.4	45	100	52.35	49	11.7%	-3.02 [-25.74, 19.70]
Schaad 2002	85.48	58.06	98	100	65.72	85	13.3%	-14.52 [-32.61, 3.57]
Zagar 1988	34.86	23.85	29	100	59.63	22	10.5%	-65.14 [-91.53, -38.75]
Total (95% CI)			**437**			**415**	**100.0%**	**-35.90 [-49.46, -22.35]**

Heterogeneity: Tau² = 275.37; Chi² = 32.26, df = 8 (P < 0.0001); I² = 75%

Test for overall effect: Z = 5.19 (P < 0.00001)



Circa 36% IR in meno

3 RCT messicani

- Stesso gruppo (Berber, dirigente di una Ditta produttrice; Del Rio Navarro)
- Identica metodologia
- Bambini > 3 IR/6 mesi)
- **Rischi di Bias mediamente bassi**

1. Jara Perez 2000 (Orfanotrofio femminile;199 pz)

- - 2 IR/6 mesi (**p<0.001**)
- Efficacia 80% per «AVERE < 3 IR/6 MESI»

2. Gutierrez Tarango 2001 (2 cicli di 3 mesi; 54 pz)

- - 3 IR/12 mesi (**p<0.001**)
- NNT = **3** per «AVERE < 6 IR/12 MESI»

3. **Del Rio Navarro 2003** (54 pz; 25% lost to Follow-Up !)

- - 2.4 IR/6 mesi

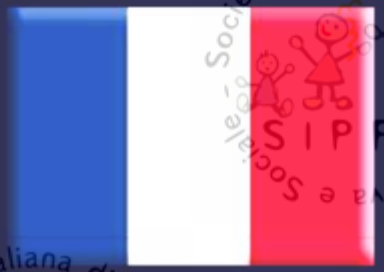
- RISULTATI CONCORDANTI
- QUALITA' MEDIA
- LAVORI OMOGENEI
- POTENZIALE CONFLITTO DI INTERESSI

4. **Shaad 2002** (232 pz; 1 dose/die x 1 mese, poi schema classico)

- **Bambini con > 5 IR/1 anno**= - 0.56 IR/6 mesi **(p < 0.05)**
- Bambini con < 5 IR/1 anno = **NS**

5. **Collet 1993** (416 pz dell'Asilo Nido; non nota la ricorrenza di IR)

- **Δ NS** fra i bambini con > 4 IR / 7 mesi e ½
- **Δ** SS per **«nessuna IR/primi 3 mesi» - NNT=12**



6. **Razi 2010** (prevenzione del Wheezing Parainfettivo; pz. con > 3 episodi/6 mesi)

- **Δ** episodi di WARI = -2.18/1 y (-37.9%) **(p<0.001)**
- **Δ** episodi di IR = -2.44/1 y (-31.4%) **(p<0.001)**

Conclusioni

- Risultati discordanti fra loro e con i lavori messicani
- Buona prevenzione delle WARI nel lavoro turco (unico per ora)
- Qualità metodologica buona

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]

2014

- **RCT in singolo cieco**
- **68 bambini di 3-5 anni con IRR (= o > 6 IR/12 mesi)**
- **6 pediatri sul territorio, mantenuti ciechi al trattamento**
- **Vaccinazione Anti-Flu 15 giorni dopo il termine del primo ciclo di OM-85 (altri 2 in seguito)**
- **URTI, LRTI e OMA come outcomes secondari rilevati dai pediatri nei 4 mesi dello studio (Autunno-Inverno)**

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 ± SD	0.73 ± 0.49*	2.19 ± 0.73
Number with at least one LRTI (%)	5(15.2)*	15(42.9)
Mean number of LRTIs ± SD	0.28 ± 0.16	0.68 ± 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 ± SD	0.49 ± 1.06*	1.76 ± 0.63
Mean number of days lost from school ± SD	3.16 ± 2.10*	6.55 ± 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.

Riduzione Assoluta del Rischio = 28% (IC95% 7-48)

NNT = 4 (IC 2-14.5)

$p < 0.05$

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 ± SD	0.73 ± 0.49*	2.19 ± 0.73
Number with at least one LRTI (%)	5(15.2)*	15(42.9)
Mean number of LRTIs ± SD	0.28 ± 0.16	
Number with influenza (%)	0(0.0)	
Number with at least one hospitalisation (%)	0(0.0)	
Mean number of antibiotic courses for URTI or LRTI ± SD	0.49 ± 1.06*	
Mean number of days lost from school ± SD	3.16 ± 2.10*	6.55 ± 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.

Riduzione Assoluta del Rischio = 28% (IC95% 7-48)

NNT = 4 (IC 2-14.5)

- **Mascheramento della lista di random?**
- **Cecità pazienti e genitori?**
- **Outcome ''percentuale di bambini con almeno 1 IR''**

$p < 0.05$

PROBIOTICI e PREBIOTICI

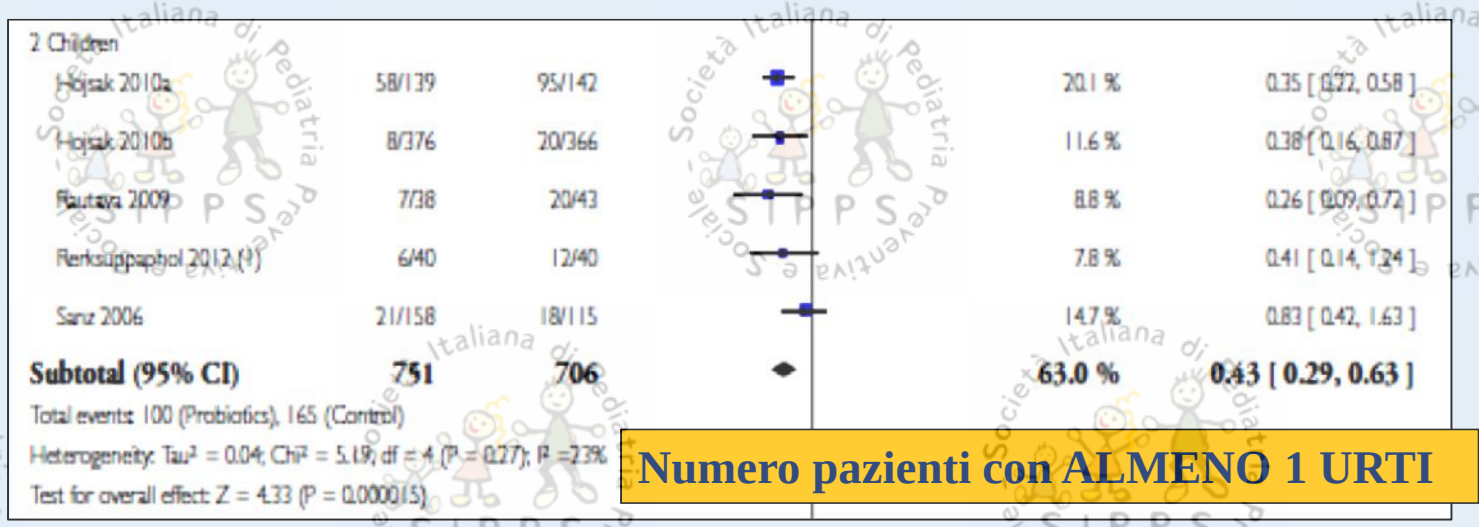
PREVENZIONE PRIMARIA (!!) URTI

Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections (Review)

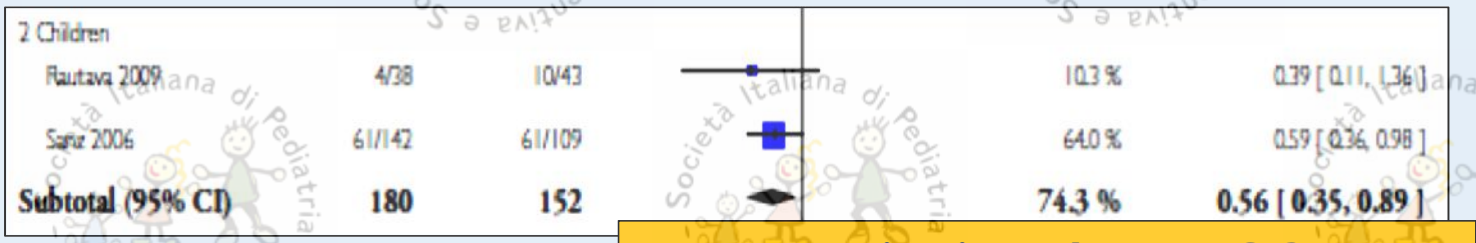
Hao Q, Dong BR, Wu T

2015

THE COCHRANE COLLABORATION®



Numero pazienti con ALMENO 1 URTI



Numero pazienti con ALMENO 3 URTI

Numero pazienti con Eventi Avversi = NS

PREVENZIONE SECONDARIA

Clinical Nutrition (2007) 26, 314–321

Available at www.sciencedirect.com

ELSEVIER

ORIGINAL ARTICLE

Treatment of acute otitis media with probiotics in otitis-prone children—A double-blind, placebo-controlled randomised study

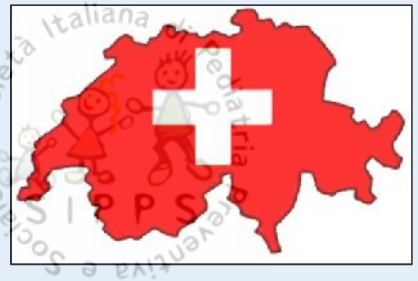
Katja Hatakka[a,b,*], Karin Blomgren[c], Sara Pohjavuori[a,d], Tarja Kaijalainen[e], Tuija Poussa[f], Maija Leinonen[e], Riitta Korpela[a,d,g], Anne Pitkäranta[c]

Lavoro	Disegno studio	Popolazione	Intervento	Outcome	Follow-up	Risultati
Hatakka 2007	RCT-DBPC in parallelo	**309 bambini con età media 2.4 anni otitis-prone (4 OMA/12 mesi o 3/6 mesi precedenti)**	Miscela di probiotici in capsule (L. rhamnosus GG; L. rhamnosus LC 705; Bifidobacterium breve 99; Propionibacterium freudenreichii ssp shermanii JS), oppure Placebo	N° episodi di OMA Durata episodi di OMA	6 mesi	Δ numero OMA = **NS** Δ durata media = **NS** Δ Bambini con >3 OMA = **NS** Δ Bambini con > 4 e di 6 IR = **al limite della significatività**

PREVENZIONE SECONDARIA

Probiotics and Prebiotics in Preventing Episodes of Acute Otitis Media in High-risk Children: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study

Robert Cohen, MD,† Elvira Martin, MD,* France de La Rocque, MD,* Franck Thollot, MD,‡ Sophie Pecquet, MD,§ Andreas Werner, MD,‡ Michel Boucherat, MD,*† Emmanuelle Varon, MD,¶ Edouard Bingen, PhD, || and Corinne Levy, MD*†*



Cohen 2013	RCT-DBPC in parallelo	224 bambini di 7-13 mesi *otitis prone*	Latte integrato con miscela di *S. thermophilus*, *S. salivarius* e *Lactobacillus rhamnosus* + Raftilose/ Raftiline	Incidenza di OMA	12 mesi	Differenze NS per l'incidenza di OMA, OMAR, terapie antibiotiche, IBVR

British Journal of Nutrition (2015), 114, 1026–1034
doi:10.1017/S000711451500207X
© The Authors 2015

Systematic Review with Meta Analysis

Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomised controlled trials

Limin Xiao[1]†, Chao Xing[2]†, Zhongrong Yang[3]†, Shaojun Xu[4], Min Wang[5], Huarong Du[6], Kai Liu[6] and Zhaohui Huang[6]*

RS Vitamina D 2015

- **7 RCT**
- **5 in Paesi del Terzo Mondo**
- **Popolazioni molto eterogenee (prematuri, bambini con Polmoniti, con Asma)**
- **Dosaggi molto diversi**

- **Risultati favorevoli solo nei 2 RCT sulla *prevenzione dell'Asma*, in Paesi industrializzati**
- **Rischio Relativo = 0.28 (IC95% 0.12-0.64)**

ORIGINAL STUDIES

Vitamin D Supplementation Reduces the Risk of Acute Otitis Media in Otitis-prone Children

Paola Marchisio, MD, Dario Consonni, MD,† Elena Baggi, MD,* Alberto Zampiero, PhD,* Sonia Bianchini, MD,* Leonardo Terranova, BSc,* Silvia Tirelli, PhD,‡ Susanna Esposito, MD,* and Nicola Principi, MD**

(*Pediatr Infect Dis J* 2013;32:1055–1060)

Vitamina D 2013

- **116 bambini di età tra 1 e 5 anni con OMAR**
- **1000 UI/die, per quattro mesi *vs.* placebo**

- **N° di bambini con ≥ 1 OMA = 26 *vs.* 38; p = 0,03)**
- **N° di bambini con OMA non complicate (10 *vs.* 29 p < 0,001)**

- **NNT = 3 (IC95% 2-6,1) per le OMA non complicate**
- **NNT = 5 (IC95% 3-35) per le OMA nel loro insieme**

- **Nessuna differenza per avere ≥1 episodio di OMA con complicanze**

ORIGINAL STUDIES

Vitamin D Supplementation Reduces the Risk of Acute Otitis Media in Otitis-p

Paola Marchisio, MD, Dario Consonni, MD,† Elena Baggi,*
Leonardo Terranova, BSc, Silvia Tirelli, PhD,‡ Susa*

- **Lavoro di qualità mediamente buona**
- **con risultati favorevoli**
- **per ora non replicato**

- **116 bambini di età tra 1 e 5 anni con OMAR**
- **1000 UI/die, per quattro mesi *vs.* placebo**

- **N° di bambini con ≥ 1 OMA = 26 *vs.* 38; p = 0,**
- **N° di bambini con OMA non complicate (10 *v***

- **NNT = 3 (IC95% 2-6,1) per le OMA non complicate**
- **NNT = 5 (IC95% 3-35) per le OMA nel loro insieme**

- **Nessuna differenza per avere ≥1 episodio di OMA con complicanze**

INTERNATIONAL JOURNAL OF IMMUNOPATHOLOGY AND PHARMACOLOGY Vol. 23, no. 2, 567-575 (2010)

EFFECTIVENESS OF A PROPOLIS AND ZINC SOLUTION IN PREVENTING ACUTE OTITIS MEDIA IN CHILDREN WITH A HISTORY OF RECURRENT ACUTE OTITIS MEDIA

P. MARCHISIO, S. ESPOSITO, S. BIANCHINI, C. DESANTIS, C. GALEONE[1], E. NAZZARI, L. PIGNATARO[2] and N. PRINCIPI

- Miscela di Propoli e Zinco per 3 mesi oppure nessun intervento
- 61 bambini di 1-5 anni, con OMAR

2010

- Bambini con > 1 OMA: Riduzione Assoluta Rischio = 20% (IC95% 2.7-36.7)
- Bambini con > 1 Cicli di ATB : Riduzione Assoluta Rischio = 26% (9.6-42.8)
- - 0.3 episodi di OMA in 3 mesi
- Follow-up relativamente breve

INTERNATIONAL JOURNAL OF IMMUNOPATHOLOGY AND PHARMACOLOGY Vol. 23, no. 2, 567-575 (2010)

EFFECTIVENESS OF A PROPOLIS AND ZINC SOLUTION IN PREVENTING ACUTE OTITIS MEDIA IN CHILDREN WITH A HISTORY OF RECURRENT ACUTE OTITIS MEDIA

P. MARCHISIO, S. ESPOSITO, S. BIANCHINI, C. DESANTIS, C. GALEONE[1], E. NAZZARI, L. PIGNATARO[2] and N. PRINCIPI

- Miscela di Propoli e Zinco per 3 mesi oppure nessun intervento
- 61 bambini di 1-5 anni, con OMAR

2010

- Bambini con > 1 OMA: Riduzione Assoluta Rischio = -20% (IC95% -2.7-36.7)
- Bambini con > 1 Cicli di ATB: [illegible] 42.8)
- - 0.3 episodi di OMA in [illegible]
- Follow-up relativamente [illegible]

- Lavoro di qualità mediamente buona
- con risultati favorevoli
- per ora non replicato

Adv Ther (2015) 32:187–200
DOI 10.1007/s12325-015-0194-4

REVIEW

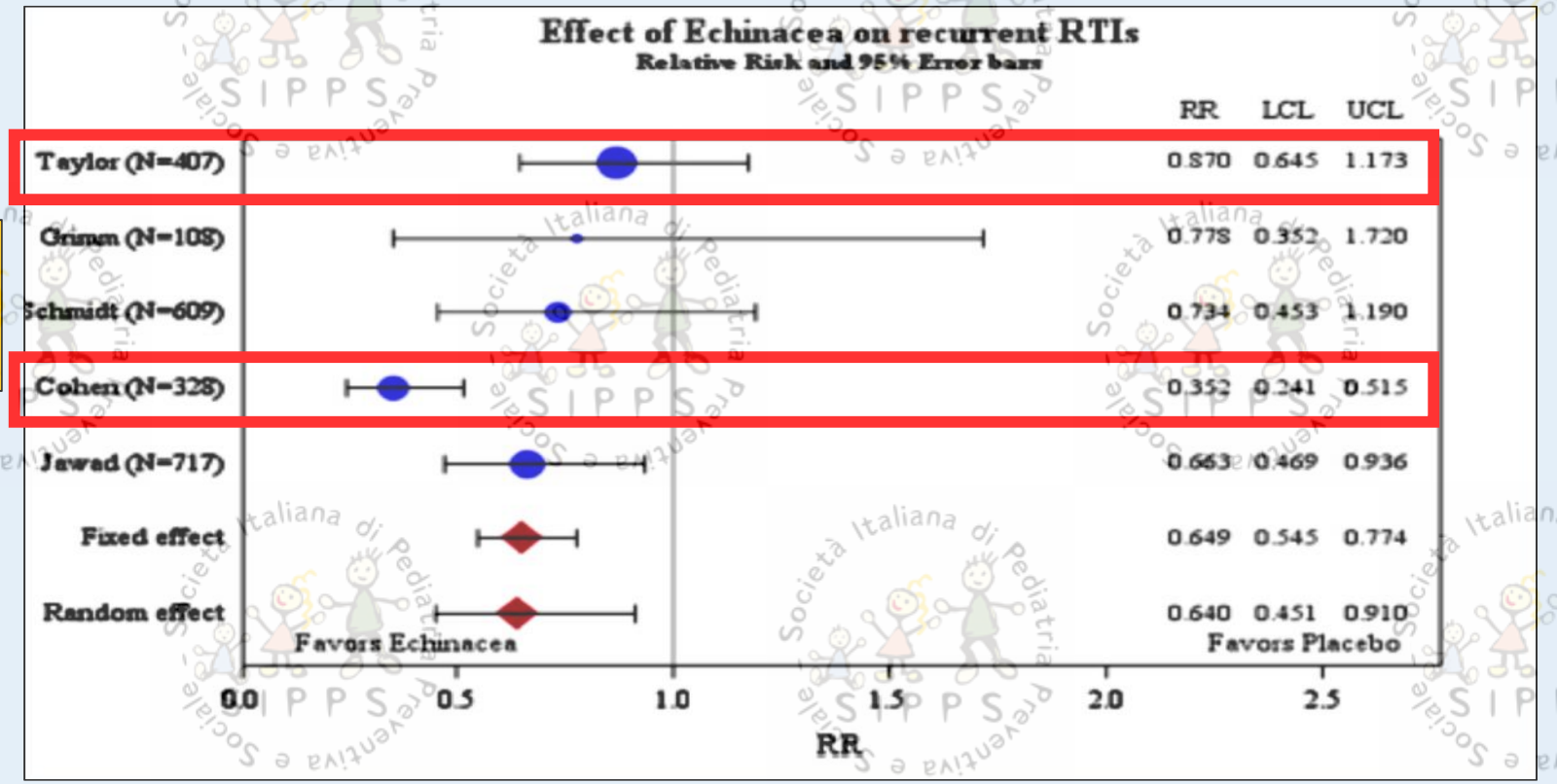
Echinacea Reduces the Risk of Recurrent Respiratory Tract Infections and Complications: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Andreas Schapowal · Peter Klein · Sebastian L. Johnston

RS Echinacea 2015

- **Molto selettiva**

RCT pediatrici



Adv Ther (2015) 32:187–200
DOI 10.1007/s12325-015-0194-4

REVIEW

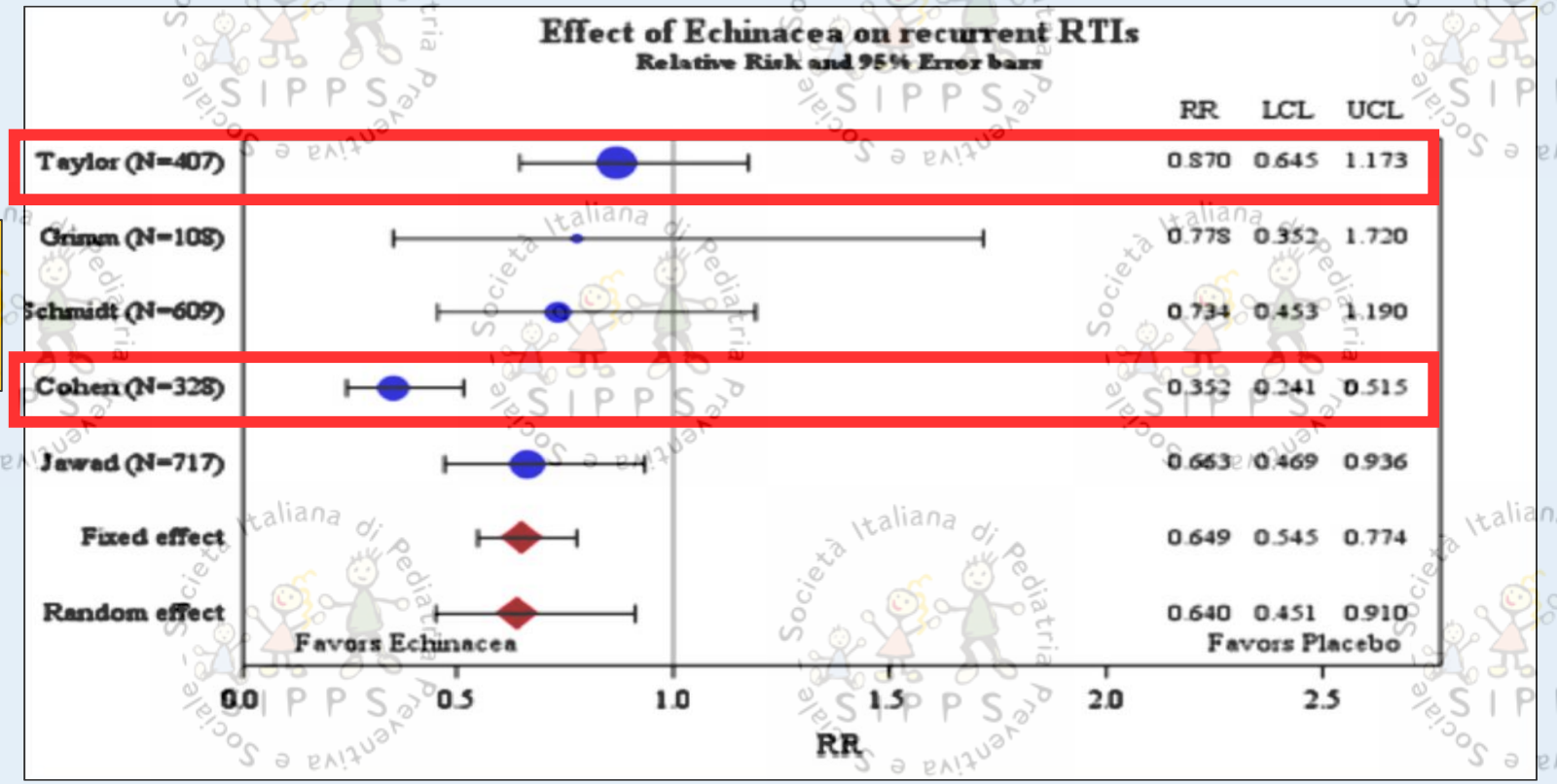
Echinacea Reduces the Risk of Recurrent Respiratory Tract Infections and Complications: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Andreas Schapowal · Peter Klein · Sebastian L. Johnston

RS Echinacea 2015

- **Molto selettiva**

RCT pediatrici



?

ARTICLE

Effectiveness of an Herbal Preparation Containing Echinacea, Propolis, and Vitamin C in Preventing Respiratory Tract Infections in Children

A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study

Herman A. Cohen, MD; Itzchak Varsano, MD; Ernesto Kahan, MD, MPH; E. Michael Sarrell, MD; Yosef Uziel, MD

ARCH PEDIATR ADOLESC MED/VOL 158, MAR 2004

- *Echinacea angustifolia*, *Echinacea purpurea*, Propoli e vitamina C (Chizukit)
- 2 volte al giorno per 3 mesi a 500 bambini di 1-5 anni (sembrerebbero non-IRR??)

- **Analisi solo "per protocollo"**
- **Perdita la follow-up del 23%**

- **Riduzione percentuale di circa il 50% per:**

- numero totale di IR - durata IR - numero medio degli episodi - durata media degli episodi

- **(- 0,9 IR in meno nel gruppo Chizukit)**

ARTICLE

Effectiveness of an Herbal Preparation Containing Echinacea, Propolis, and Vitamin C in Preventing Respiratory Tract Infections in Children

A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study

Herman A. Cohen, MD; Itzchak Varsano, MD; Ernesto Kahan, MD, MPH; E. Michael Sarrell, MD; Yosef Uziel, MD

ARCH PEDIATR ADOLESC MED/VOL 158, MAR 2004

- *Echinacea angustifolia, Echinacea purpurea*, **Propoli e vitamina C (Chizukit)**
- **2 volte al giorno per 3 mesi a 500 bambini di 1-5 anni (sembrerebbero non-IRR)**

➢ **Analisi solo "per protocoll**

➢ **Perdita la follow-up del 23**

- **Lavoro qualitativamente non valido**
- **Non erano bambini con IRR**

➢ **Riduzione percentuale di circa il 50-58% per:**

- numero totale di IR - durata IR - numero medio degli episodi - durata media degli episodi

- **(- 0,9 IR in meno nel gruppo Chizukit)**

Varricchio et al. Italian Journal of Pediatrics 2014, 40:93
http://www.ijponline.net/content/40/1/93

ITALIAN JOURNAL OF PEDIATRICS

RESEARCH Open Access

Resveratrol plus carboxymethyl-β-glucan in children with recurrent respiratory infections: a preliminary and real-life experience

Alfonso Maria Varricchio, Michele Capasso, Antonio della Volpe, Luigi Malafronte, Nicola Mansi, Attilio Varricchio and Giorgio Ciprandi*

82 bambini con IRR (> 6/12 mesi)

Trattati in corso di Rinofaringite Acuta con terapia locale ATB e mucolitica topica

Gruppo attivo: Resveratrolo + Beta-glucano in fisiologica per doccia nasale per 20 giorni
Gruppo Controllo: fisiologica per doccia nasale per 20 giorni

Differenze significative per tutti gli Outcomes a 60 e 90 giorni

Symptoms
Nasal obstruction
Rhinorrhea
Sneezing
Cough
Fever
Medications
Medical visits
Absences at school

Varricchio et al. Italian Journal of Pediatrics 2014, 40:93
http://www.ijponline.net/content/40/1/93

ITALIAN JOURNAL OF PEDIATRICS

RESEARCH Open Access

Resveratrol plus carboxymethyl-β-glucan in children with recurrent respiratory infections: a preliminary and real-life experience

Alfonso Maria Varricchio, Michele Capasso, Antonio della Volpe, Luigi Malafronte, Nicola Mansi, Attilio Varricchio and Giorgio Ciprandi*

82 bambini con IRR (> 6/12 mesi)

Trattati in corso di Rin
mucolitica topica

Studio IN APERTO

Risultati espressi in GIORNI DI non come FREQUENZE

Gruppo attivo: Resveratrolo + Beta-glucano in fisiologica per doccia nasale per 20 giorni
Gruppo Controllo: fisiologica per doccia nasale per 20 giorni

Differenze significative per tutti gli Outcomes a 60 e 90 giorni

Symptoms
Nasal obstruction
Rhinorrhea
Sneezing
Fever
Medications
Medical visits
Absences at school

XYLITOLO E OMAR

Xylitol for preventing acute otitis media in children up to 12 years of age (Review)

Azarpazhooh A, Limeback H, Lawrence HP, Shah PS

2011

THE COCHRANE COLLABORATION®

- 4 RCT omogenei
- Qualità buona
- Efficacia preventiva 25% sulla comparsa di nuove OMA (RR = 0,75; IC95% 0,65-0,88)
- Solo per chewing-gum 5 volte/die
- Potenziale Conflitto di Interesse

Drug, Healthcare and Patient Safety

Di Pierro et al. 2014

Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

Use of *Streptococcus salivarius* K12 in the prevention of streptococcal and viral pharyngotonsillitis in children

- **Bambini 3-13 anni**
- **3 o più FTA nei primi 4 mesi dell'anno**
- **Non randomizzato**
- **Non in cieco**

- **Risultati eccezionali (?)**

Streptococcus salivarius K12 e Faringotonsilliti ricorrenti

- **Retrospettivo**
- **3 FTA in 6 mesi o 4 in 12 mesi**
- **Risultati molto favorevoli**

Therapeutics and Clinical Risk Management

Gregori et al. 2016

Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

Reduction of group A beta-hemolytic streptococcus pharyngo-tonsillar infections associated with use of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12: a retrospective observational study

In sintesi

- ✓ **Prove di efficacia ancora deboli (più lavori) per:**
  - **OM-85, D53 e Pidotimod per prevenzione secondaria delle IRR (forse del Wheezing para-infettivo, lavoro unico)**
- ➢ **Prove di efficacia ancora deboli (lavori ‘’unici”)**
  - **Vitamina D** (Propoli e Xylitolo??) **per prevenzione secondaria OMAR**
  - **Resveratrolo e beta-glucano topici?**

Grazie per l'attenzione