

A detailed 3D illustration of the oral microbiome. The scene is filled with various types of bacteria, including large, rod-shaped bacilli and smaller, spherical cocci. The background is a complex, textured surface representing the oral mucosa, with a color palette of reds, oranges, and yellows, suggesting a moist and vascularized environment. The overall composition is dense and dynamic, highlighting the diversity and abundance of the oral microbial community.

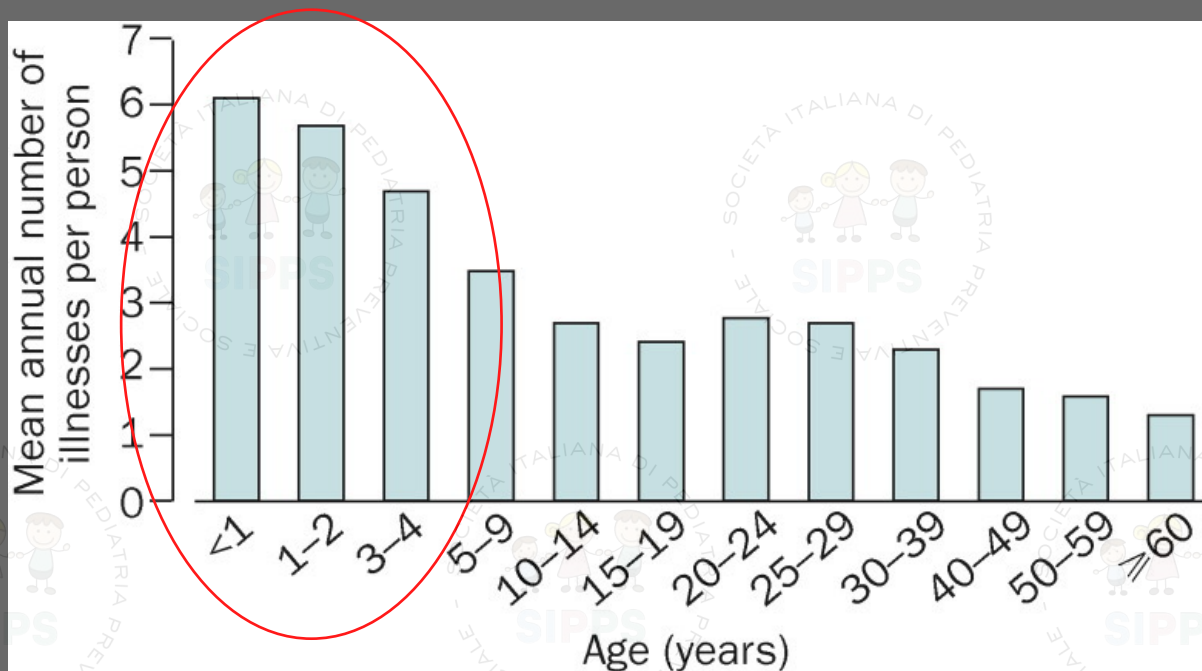
# IL MICROBIOTA ORALE E LE PATOLOGIE RESPIRATORIE

## LA PATOLOGIA RESPIRATORIA

# LE IRR NON SONO AFFATTO RARE

- Fino al 25% dei bambini nei primi 5 anni soffre di IRR
- I **Virus** sono i principali agenti eziologici (80%)
- La frequenza delle IRR diminuisce con la crescita

RSV, rinovirus, virus influenzali, adenovirus, parainfluenzali, enterovirus



de Martino et al. PAI 2007  
Heikkinen T et al. Lancet. 2003

IRR

QUADRI  
CLINICI DI  
PRESENTAZIONE

## INFEZIONI ALTE VIE RESPIRATORIE

Rinite  
Rinosinusite  
Faringite  
Faringotonsillite  
Laringite  
Otite

Patologie non rilevanti

Indagini laboratoristiche solo se necessario escludere eziologia batterica o patologia allergica

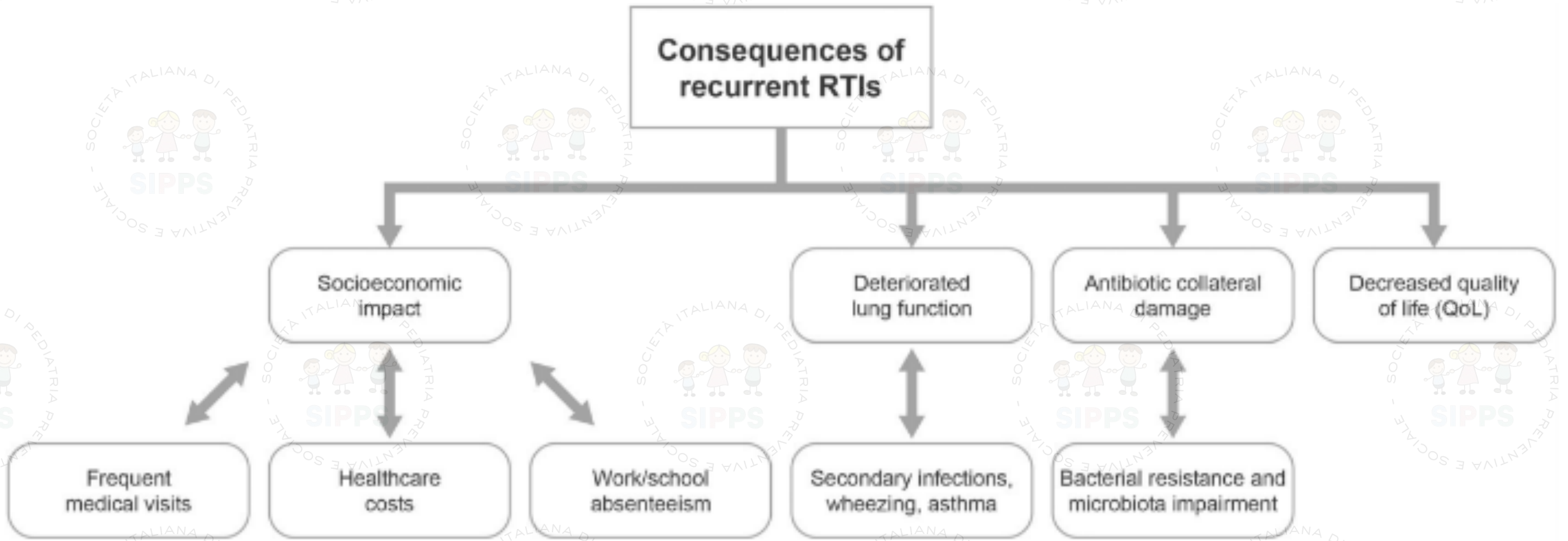
## INFEZIONI BASSE VIE RESPIRATORIE

Bronchiti  
Wheezing  
Bronchioliti  
Polmoniti

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

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

# IRR: PERCHÉ PARLARNE ? → CONSEGUENZE



Schaad UB, et al. Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: a practical guide. Arch Pediatr Infect Dis. 2016;4(1):e31039.

# AZIONE IMMUNO- DEPRESSIVA TRANSITORIA DELLE INFEZIONI VIRALI

- Riduzione del numero di linfociti CD4+ circolanti
- Alterata risposta citochinica (con switch Th1>Th2)
- Riduzione della fagocitosi macrofagica
- Riduzione della chemiotassi dei neutrofilii
- Deficit parziale di IgA o delle sottoclassi di IgG

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

*Jesenak M et al. Chapter 8 - Infect Dis. 2012*

# FLOW CHART

Immaturità immunologica

Immunodepressione post-infettiva

Atopia/Familiarità per atopia

**Fattori di rischio  
genetico-  
costituzionali**

«Verginità» immunologica

Fattori anatomici: calibro vie aeree, tuba di Eustachio

Prematurità/basso peso alla nascita

Basso livello socio-economico

Precoce socializzazione

Vaccinazioni non eseguite

Allattamento artificiale

**Fattori di rischio  
ambientali**

Malnutrizione e scarsa igiene

Inquinamento ambientale e domestico

Esposizione a fumo passivo

Numero elevato di conviventi

# Linee Guida italiane per la gestione della faringo-tonsillite in età pediatrica: *sintesi e commento*



**M. de Martino<sup>1</sup>, N. Mansi<sup>2</sup>, N. Principi<sup>3</sup>, A. Serra<sup>4</sup>, A. Camaioni<sup>5</sup>, E. Chiappini<sup>1</sup>, S. Esposito<sup>3</sup>, G. Felisati<sup>6</sup>, M. Landi<sup>7</sup>, P. Marchisio<sup>3</sup>**

# IL CASO DI CHIARA – 4 ANNI

Buon accrescimento staturo-ponderale, anamnesi fisiologica negativa

Non familiarità per patologie del sistema immunitario né patologie respiratorie di rilievo

Inviata a visita specialistica per indagare un quadro di morbilità frequente

In particolare, nell'ultimo anno Chiara ha presentato:

- 2 episodi di otite media acuta trattati con antibiotico
- 2 episodi di faringite (un caso SBEGA positivo, l'altro ad eziologia verosimilmente virale)
- 1 episodio di polmonite non grave, trattata a domicilio con amoxicillina-acido clavulanico

L'esame obiettivo risulta nella norma  
Si eseguono emocromo e dosaggio delle immunoglobuline sieriche (IgA, IgG, IgM), anch'esse nella norma



Si pone diagnosi di “infezioni respiratorie ricorrenti” e si programma follow-up periodico



# IL CASO DI FRANCESCO – 6 ANNI

- Da due giorni lamenta mal di gola, accede in PS per la comparsa di febbre.
- Visitando Francesco:
  1. Condizioni generali lievemente abbattute, piretico (TC 38.9 °C)
  2. Cute rosea, non esantemi
  3. Faringe intensamente iperemico, tonsille ipertrofiche
  4. Evidenza di essudato tonsillare

Sulla base del quadro clinico:  
Formulata diagnosi di **faringotonsillite acuta**, verosimile eziologia streptococcica



Avviato trattamento con Amoxicillina 80 mg/Kg/die in 3 dosi, per 7 giorni

# IL CASO DI FRANCESCO – LA DIAGNOSI È CORRETTA?

- Eziologia delle faringotonsilliti:
- 80% virali
- 20% batteriche (tra questi, l'agente eziologico più comune è lo SBEGA)

## Dalla letteratura:

1. Diagnosi eziologica non possibile sulla base della sola clinica
2. Sebbene l'essudato tonsillare (biancastro, purulento) sia classicamente definito come segno di infezione da SBEGA, questo può essere presente anche in forme virali (>EBV, Adenovirus)
3. Elementi di sospetto per infezione virale: presenza di rinite, tosse, congiuntivite, diarrea
4. Elementi di sospetto per infezione batterica: linfadenopatia satellite (laterocervicale), febbre

## Nota pratica

Le attuali linee guida raccomandano di **non formulare** la diagnosi eziologica sulla base del solo dato clinico

“Linee Guida Italiane: Gestione della Faringotonsillite in Età Pediatrica”

# DIAGNOSI EZIOLOGICA NELLE FARINGOTONSILLITI

## – SCORE DI Mclsaac –

Segno/sintomo e età	Punteggio
Temperatura > 38° C	1
Assenza di tosse	1
Linfoadenopatia satellite	1
Essudato o aumento di volume tonsillare	1
Età 3-14 anni	1
Età 15 – 44 anni	0
Età > 44 anni	-1

Numero di segni e sintomi	Rischio di infezione streptococcica (%)
≥ 4	51-53
3	28-35
2	11-17
1	5-10
≤ 0	1-2.5

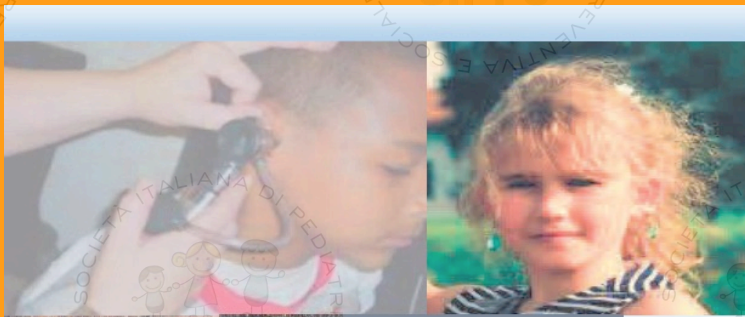
“Linee Guida Italiane: Gestione della Faringotonsillite in Età Pediatrica”

Esistono dei sistemi di score che valutano la probabilità di infezione da SBEGA (es Mclsaac score)  
Tuttavia:

- Nessuno score si è dimostrato efficace nell'identificare con sicurezza le infezioni da SBEGA
- Punteggi molto bassi (0, 1) allo score di Mclsaac possono essere ritenuti sufficienti per non procedere ad ulteriori indagini, in aree a bassa incidenza di malattia reumatica



In tutti gli altri casi: indicato il **TEST RAPIDO!**



Linea Guida  
2019

## GESTIONE DELL'OTITE MEDIA ACUTA IN ETÀ PEDIATRICA



### PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA

Coordinatori:  
Paola Marchisio, Elena  
Chiappini, Lorenzo Pignataro,  
Mattia Doria, Giovanni Felisati

## Quadri otoscopici: classificazione per l'ambulatorio pediatrico

<b>1</b>				
Membrana timpanica normale				
<b>2</b>				
Otite Media Acuta Iniziale o in fase di risoluzione				
<b>3</b>				
Otite Media Acuta conchamata				
<b>4</b>				
Otite Media Acuta e Miringite bollosa				
<b>5</b>				
Otorrea spontanea con perforazione della MT				
<b>6</b>				
Otite media con effusione				
<b>7</b>				
Cerume				

# IL CASO DI ROBERTO – 3 ANNI

- Da 12 ore presenta febbre (T max 39 °C) associata ad otalgia destra severa, non responsiva al paracetamolo (15 mg/Kg)
- Condotto in ambulatorio, all'esame obiettivo:
  1. Non dolore alla pressione del trago
  2. Non iperemia del condotto uditivo esterno, non secrezioni
  3. Membrana timpanica iperemica ed estroflessa
  4. Non altri reperti patologici all'esame obiettivo
- Esordio acuto (<48h) di quadro sistemico: otodinia, febbre, irritabilità, disappetenza, disturbi del sonno
- Segni/sintomi di infiammazione dell'orecchio medio
- Effusione dell'orecchio medio



**Otite media acuta**

**Avviato trattamento con Amoxicillina-acido clavulanico 80 mg/Kg/die in 2 dosi per 10 giorni**

# IL CASO DI ROBERTO – 3 ANNI

Linee guida per il trattamento dell'OMA (2019)

→ la diagnosi è corretta?

## Tabella 2. Criteri diagnostici di OMA

Per la diagnosi certa devono essere presenti tutti i seguenti elementi

- 1- **Esordio acuto (entro 48)** ed in genere improvviso della sintomatologia correlata con infiammazione dell'orecchio medio (otalgia, sfregamento dell'orecchio, irritabilità, febbre, difficoltà nel sonno, ridotto appetito)
- 2- **Segni di infiammazione dell'orecchio medio**, inclusi iperemia intensa e colore giallastro della membrana timpanica
- 3- **Presenza di essudato (effusione) nell'orecchio medio**, indicata da franca estroflessione (*bulging*) della membrana timpanica o, in sua assenza, da assente/fortemente limitata mobilità o da otorrea da perforazione spontanea

**Oppure**

La sola presenza di **otorrea**, non secondaria ad otite esterna, con membrana timpanica perforata spontaneamente deve essere considerata di per sé segno obiettivo certo di OMA.

“Gestione dell'otite media acuta in età' pediatrica: diagnosi, terapia e prevenzione. Linea guida italiana - aggiornamento 2019”

# IL CASO DI ROBERTO – COSA SI PUÒ MIGLIORARE?

Non ricorrere da subito al trattamento antibiotico

In particolare, le linee guida suggeriscono:

- Bambini < 2 anni con OMA: iniziare trattamento antibiotico
- **Bambini > 2 anni con OMA monolaterale: Vigile attesa**
- Bambini > 2 anni con OMA bilaterale lieve: Vigile attesa
- Bambini > 2 anni con OMA bilaterale grave: iniziare trattamento antibiotico

## **Vigile attesa:**

Applicabile solo se possibile rivalutare il bambino dopo 48-72 ore!

Associare somministrazione di terapia anti-infiammatoria

"Gestione dell'otite media acuta in età pediatrica: diagnosi, terapia e prevenzione Linea guida italiana - aggiornamento 2019"

# QUANDO INIZIARE LA TERAPIA ANTIBIOTICA

?

## SINTESI

Lateralità	Bilaterale		Monolaterale	
	Grave	Lieve	Grave	Lieve
<b>Severità</b>				
<b>Sintomi</b>				
<b>Età</b> <b>&lt; 6 mesi</b>	<b>Antibiotico</b> <b>Immediato</b> <i>(raccomandazione positiva forte)</i>	<b>Antibiotico</b> <b>Immediato</b> <i>(raccomandazione positiva forte)</i>	<b>Antibiotico</b> <b>Immediato</b> <i>(raccomandazione positiva forte)</i>	<b>Antibiotico</b> <b>Immediato</b> <i>(raccomandazione positiva forte)</i>
<b>Età</b> <b>6 – 24 mesi</b>	<b>Antibiotico</b> <b>Immediato</b> <i>(raccomandazione positiva forte)</i>	<b>Antibiotico</b> <b>Immediato</b> <i>(raccomandazione positiva forte)</i>	<b>Antibiotico</b> <b>Immediato</b> <i>(raccomandazione positiva forte)</i>	<b>Antibiotico</b> <b>Immediato</b> <i>(raccomandazione positiva debole)</i>
<b>Età</b> <b>&gt; 24 mesi</b>	<b>Antibiotico</b> <b>Immediato</b> <i>(raccomandazione positiva forte)</i>	<b>Attesa</b> <b>Vigile</b> <i>(raccomandazione positiva forte)</i>	<b>Attesa</b> <b>Vigile</b> <i>(raccomandazione positiva debole)</i>	<b>Attesa</b> <b>Vigile</b> <i>(raccomandazione positiva forte)</i>



# IL CASO DI ROBERTO – QUALE ANTIBIOTICO?

- In presenza di sintomatologia lieve/basso rischio di forme resistenti, raccomandato l'utilizzo di **amoxicillina** (NON amoxi/clavulanico) alla dose di 80-90 mg/Kg
- Raccomandato il **frazionamento in 3 dosi**

## Alternative terapeutiche

- Cefuroxima 30 mg/Kg in 2 dosi
- Cefpodoxima 10 mg/Kg in 2 dosi
- Cefaclor 50 mg/Kg in 2 dosi
- Ceftriaxone 50 mg/Kg IM o ev

Caratteristiche	Terapia
<b>Episodio</b>	<b>Raccomandata</b>
Sintomi lievi No otorrea No ricorrenza No fattori R*	<b>Amoxicillina</b> (80-90 mg/kg/die in 3 dosi)
Sintomi gravi o congiuntivite purulenta Otorrea Ricorrenza	<b>Amoxicillina + acido clavulanico</b> (80 - 90** mg/kg/die in 3 dosi)

## Nota pratica-fallimento terapeutico

Inefficacia dopo 48-72 ore.

- Se utilizzata amoxicillina → amoxi/clav
- Se utilizzato amoxi/clav → Cefalosporine orali (cefuroxima, cefpodoxima)
- Ceftriaxone da riservare a forme severe/intolleranza alla terapia orale e fallimento terapeutico

A detailed 3D illustration of the oral microbiome. The scene is filled with various types of bacteria, including large, rod-shaped bacilli and smaller, spherical cocci. The background is a complex, textured surface representing the oral mucosa, with a color palette of warm reds, oranges, and yellows, interspersed with small blue spheres. The overall effect is a dense, vibrant representation of microbial life.

# IL MICROBIOTA ORALE E LE PATOLOGIE RESPIRATORIE

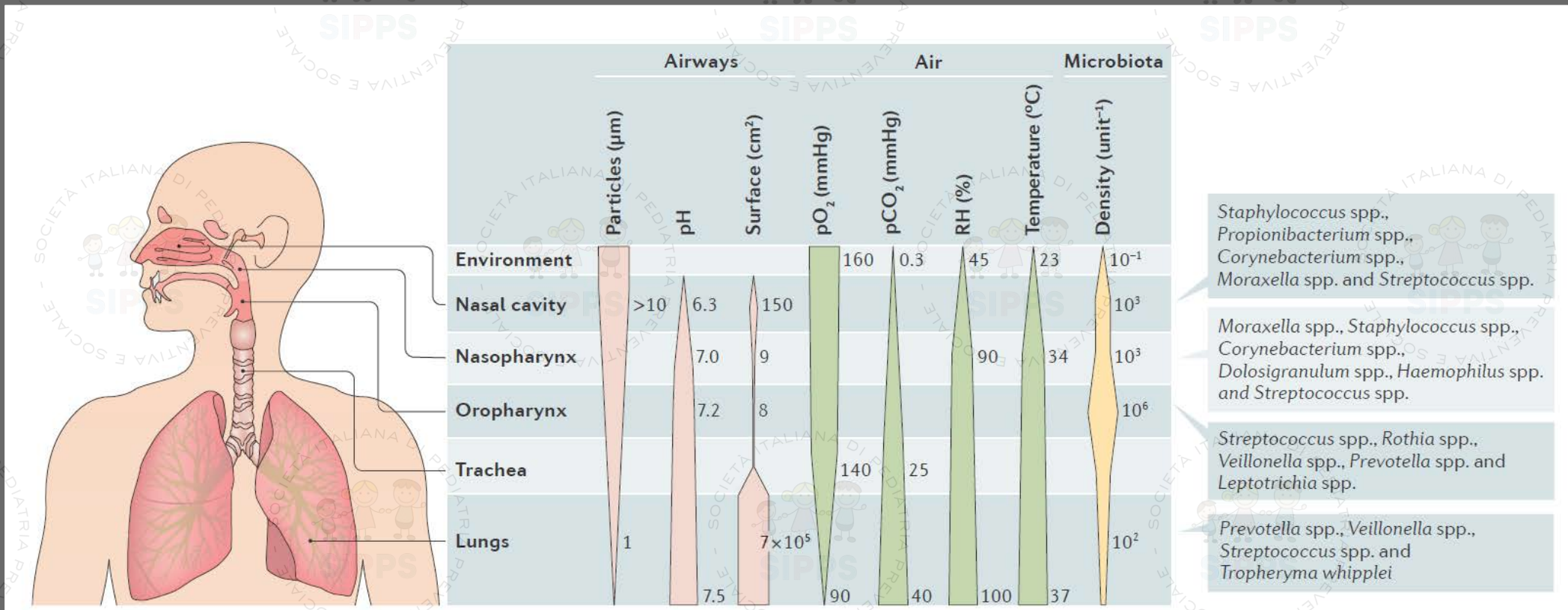
## IL MICROBIOTA DELLE VIE RESPIRATORIE

# MICROBIOTA ORALE E DELLE VIE AEREE



## The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health

Wing Ho Man<sup>1,2\*</sup>, Wouter A.A. de Steenhuijsen Piters<sup>1,3\*</sup> and Debby Bogaert<sup>1,3</sup>



# MICROBIOTA ORALE E DELLE VIE AEREE

Pattaroni et al. *Microbiome* (2022) 10:34  
<https://doi.org/10.1186/s40168-021-01201-y>

Microbiome

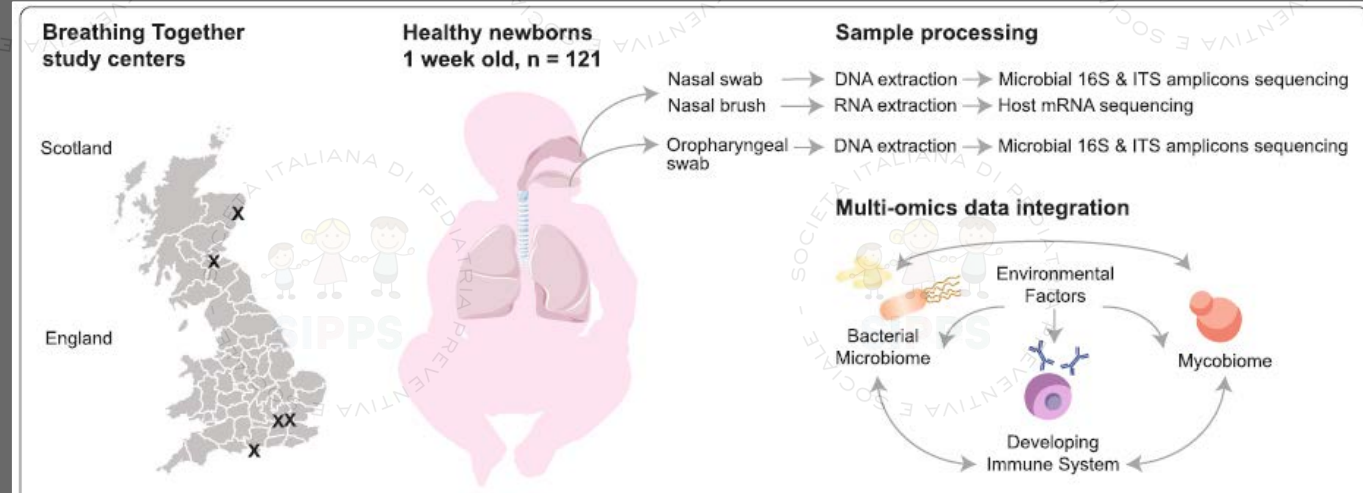
RESEARCH

Open Access

## Early life inter-kingdom interactions shape the immunological environment of the airways



Céline Pattaroni<sup>1</sup>, Matthew Macowan<sup>1</sup>, Roxanne Chatzis<sup>1</sup>, Carmel Daunt<sup>1</sup>, Adnan Custovic<sup>2</sup>



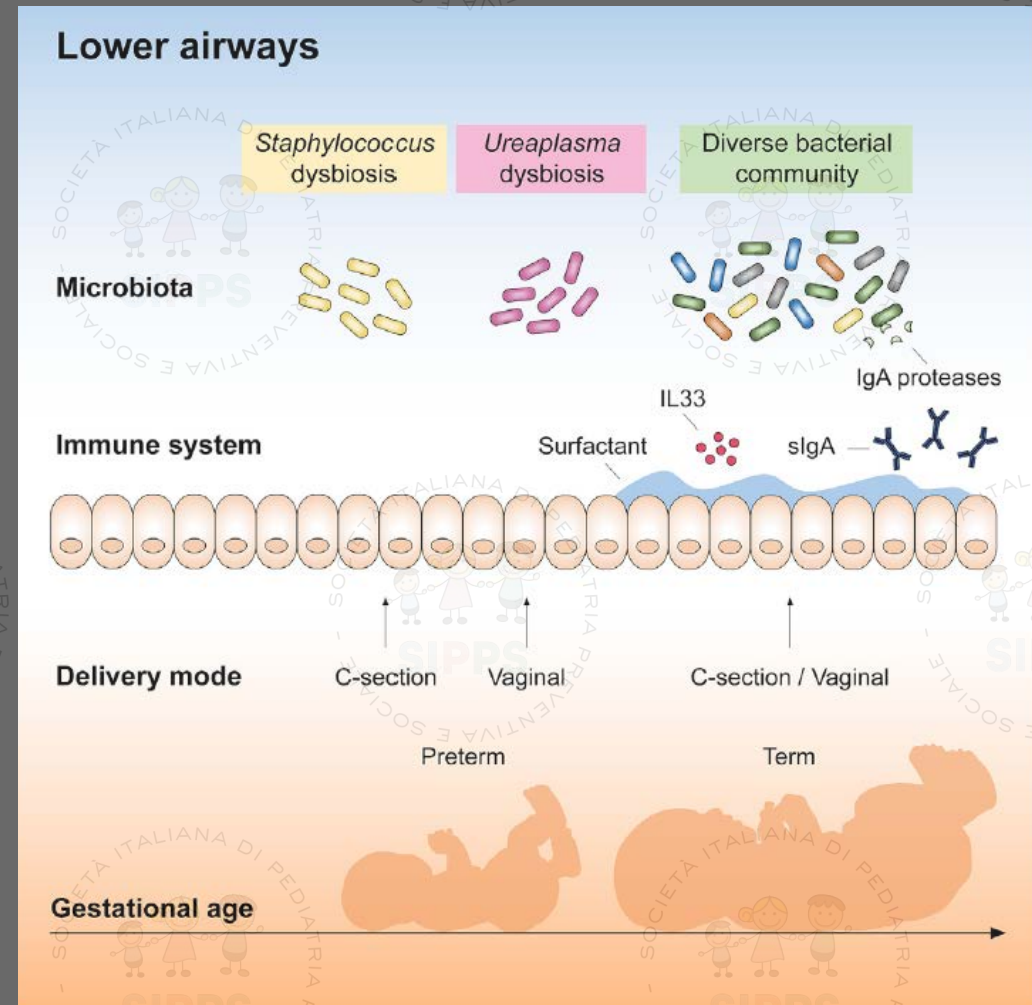
L'orofaringe e la cavità nasale rappresentano nicchie ecologiche distinte.

L'allattamento al seno è correlato ai cambiamenti nella composizione del microbiota dei campioni orofaringei con il maggiore impatto sull'abbondanza relativa delle specie di *Streptococcus* e della *Candida*.

I dati forniscono prove di un microbiota multi-regno diversificato collegato a caratteristiche immunologiche locali nella prima settimana di vita che potrebbero rappresentare traiettorie distinte per la futura salute respiratoria.

# EARLY-LIFE FORMATION OF THE MICROBIAL AND IMMUNOLOGICAL ENVIRONMENT OF THE HUMAN AIRWAYS (C PATTARONI, 2018, CELL HOST & MICROBE)

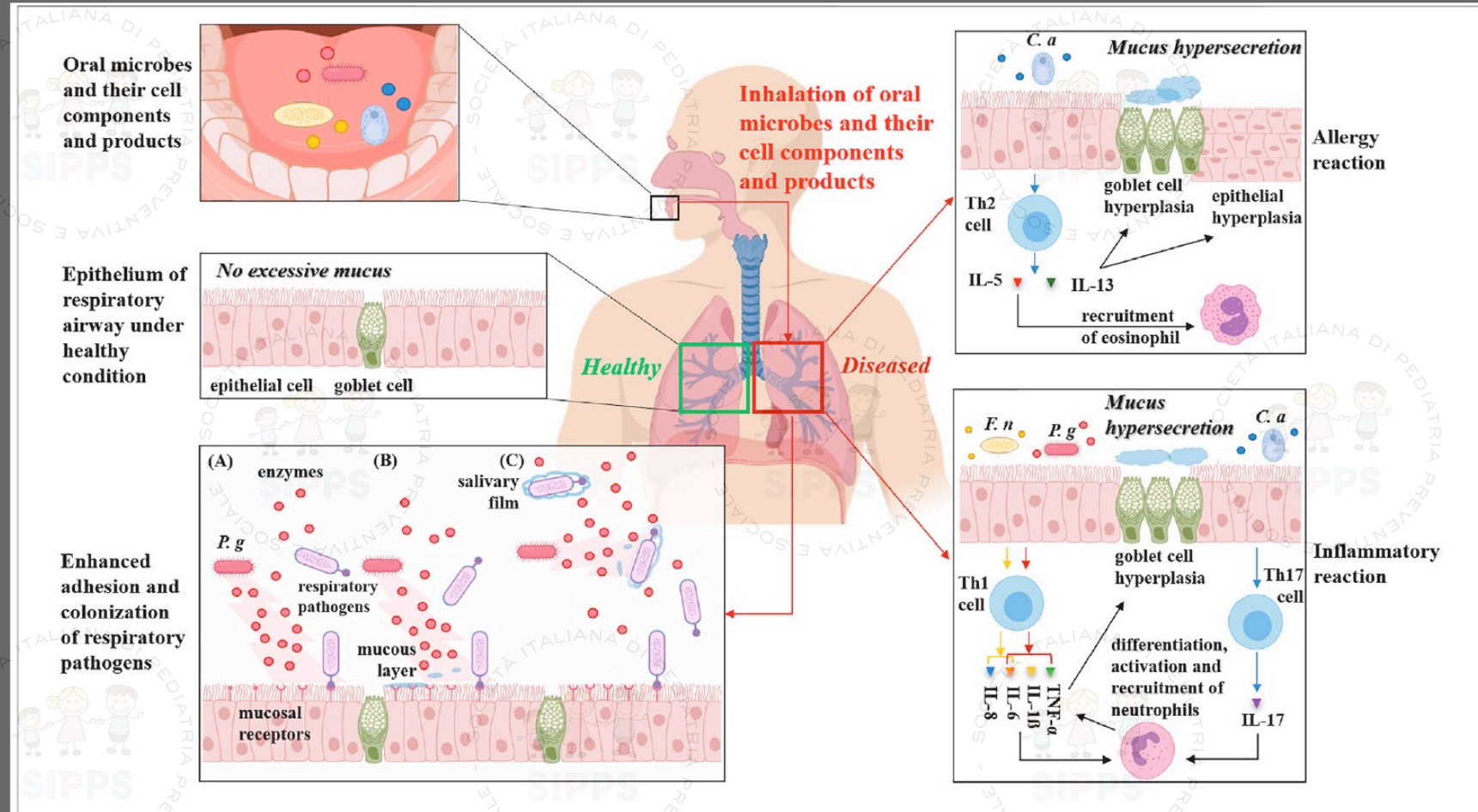
- Il microbioma umano delle vie aeree inferiori si forma entro i primi 2 mesi postnatali
- La modalità di parto determina il microbiota delle vie aeree nelle nascite pretermine, ma non a termine
- L'età gestazionale è un fattore determinante della maturazione immunitaria



# MICROBIOTA ORALE E DELLE VIE AEREE

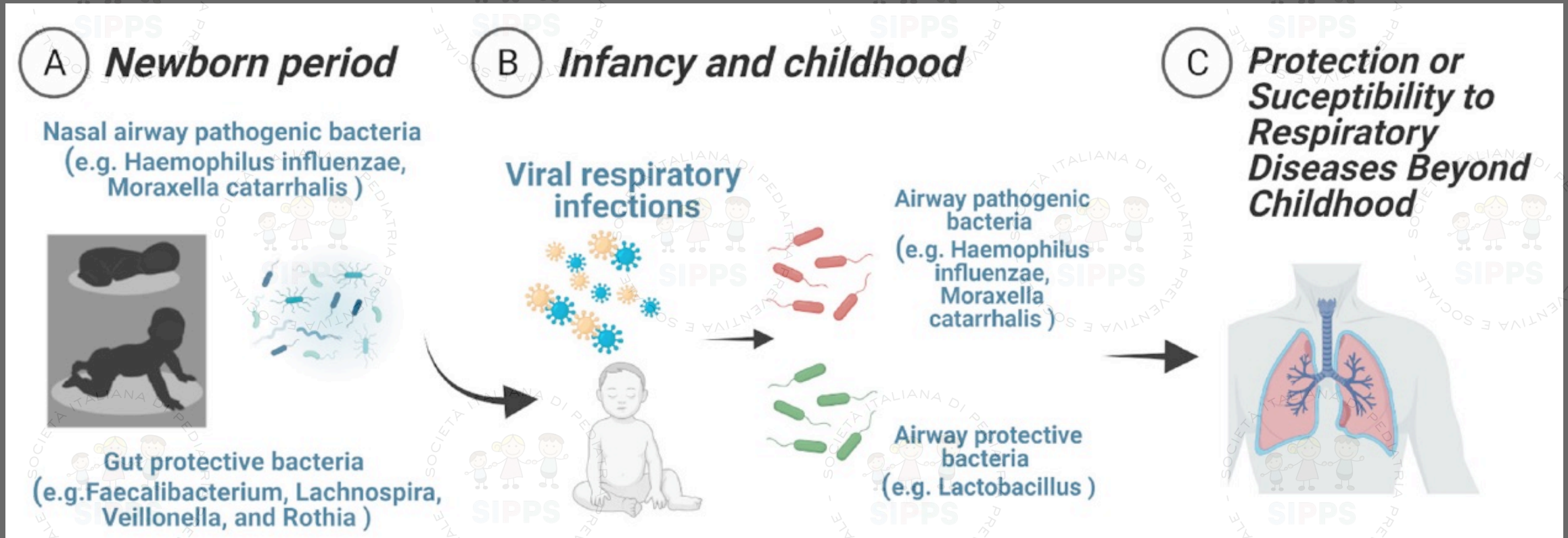
## Relationships Between Oral Microecosystem and Respiratory Diseases. (Dong, Front. Mol. Biosci 2022)

I microrganismi orali saprofiti, così come i loro componenti cellulari e prodotti come lipopolisaccaride, peptidoglicani, enzimi e tossine nella saliva, possono essere inalati nel tratto respiratorio inferiore compreso il polmone



# MICROBIOTA ORALE E DELLE VIE AEREE

**Early Microbial–Immune Interactions and Innate Immune Training of the Respiratory System during Health and Disease. G Nino Children 2021**

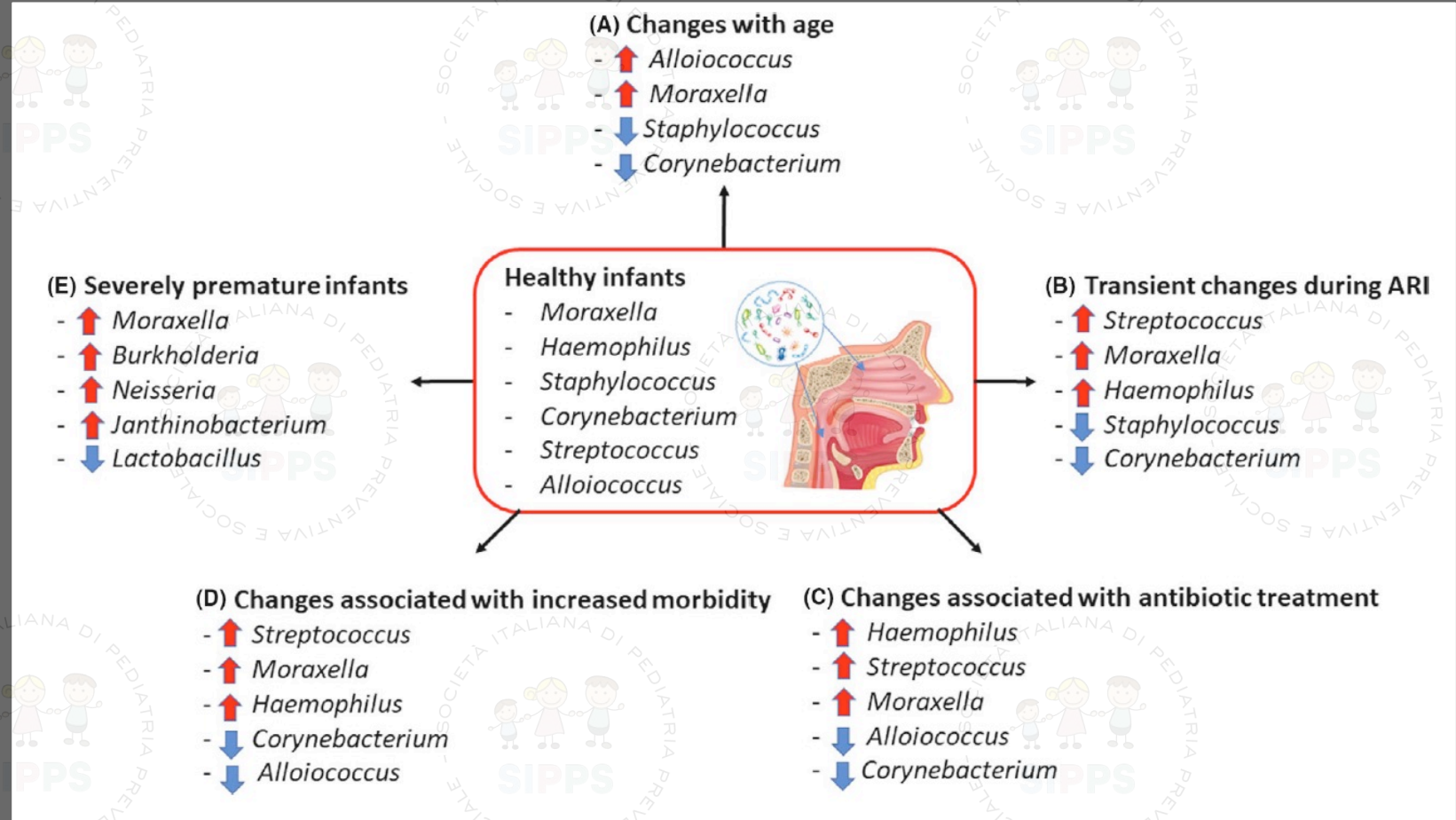


# MICROBIOTA ORALE E DELLE VIE AEREE

Respiratory syncytial virus and airway microbiota –A complex interplay and its reflection on morbidity. Rossi GA, PAI 2021

Cluster del microbioma rinofaringeo in neonati sani e cambiamenti associati ad

- Età,
- Infezioni respiratorie acute (ARI),
- Trattamento antibiotico,
- Aumento della morbilità,
- Grave prematurità

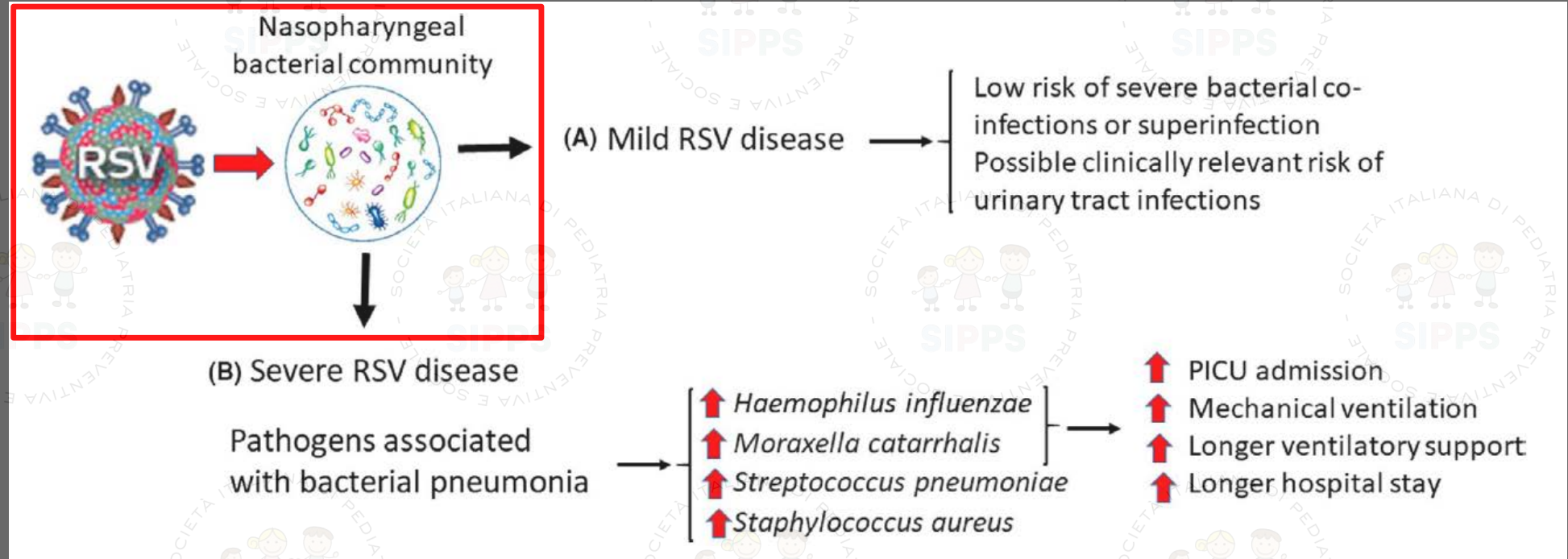




# MICROBIOTA ORALE E DELLE VIE AEREE

Respiratory syncytial virus and airway microbiota –A complex interplay and its reflection on morbidity. Rossi GA, PAI 2021

Sono inoltre necessari ulteriori studi per studiare i possibili benefici a breve e lungo termine della manipolazione terapeutica del microbioma e dell'allenamento immunitario con l'obiettivo di migliorare esiti del paziente.



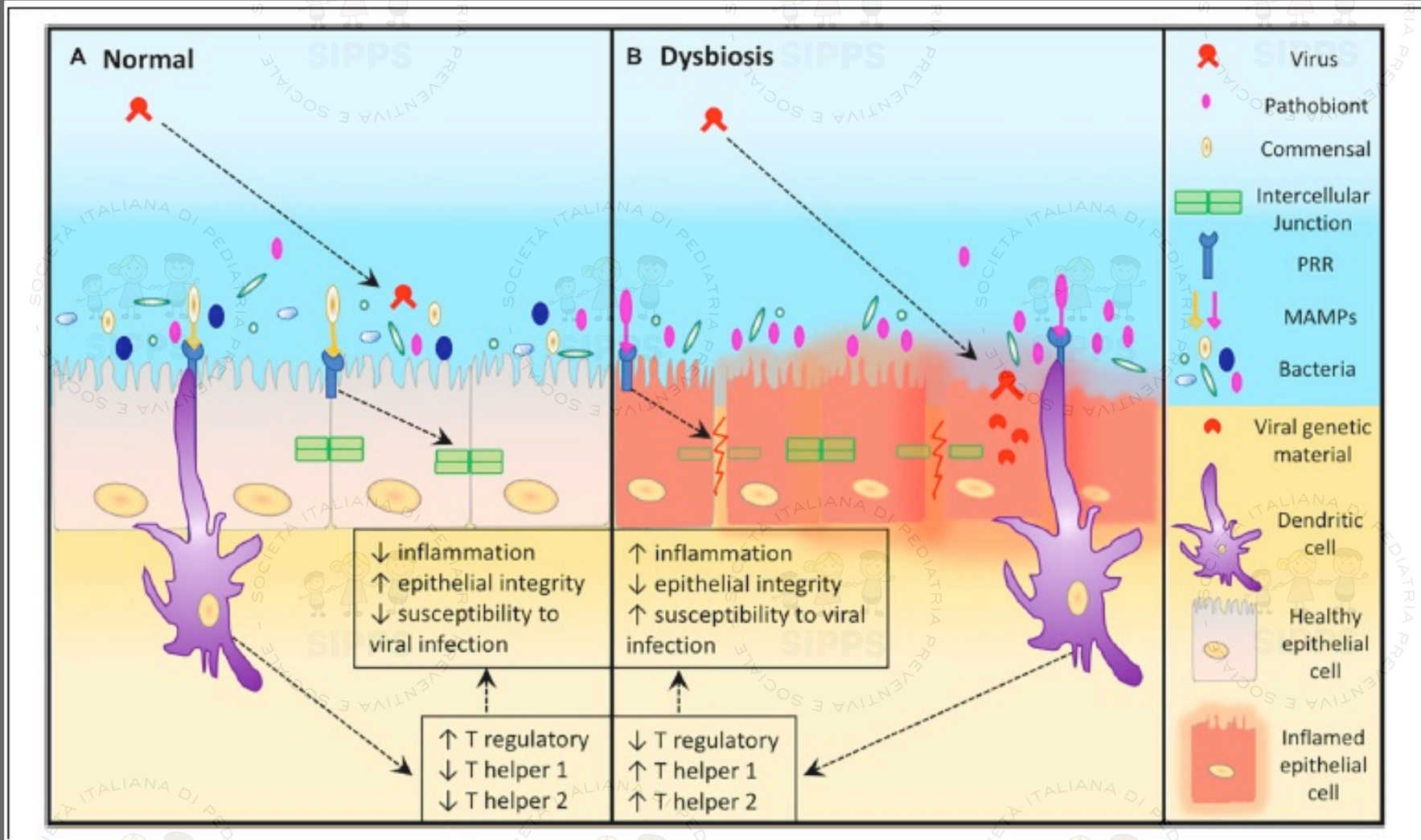
A detailed 3D illustration of a human gut microbiome. The scene is set within a curved, translucent tube representing the intestinal tract. The interior is filled with a diverse population of microorganisms. Large, prominent rod-shaped bacteria in shades of red and orange are scattered throughout. Interspersed among them are numerous smaller, blue spherical particles, likely representing viruses or other smaller bacterial species. The background is a soft, glowing gradient of light blue and white, suggesting a moist, nutrient-rich environment. The overall composition is dynamic and emphasizes the complexity and density of the oral and gut microbiota.

# IL MICROBIOTA ORALE E LE PATOLOGIE RESPIRATORIE

---

## IL MICROBIOTA ORALE COME DIFESA

MANIPULATION OF THE UPPER RESPIRATORY MICROBIOTA TO REDUCE INCIDENCE AND SEVERITY OF UPPER RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS: A LITERATURE REVIEW.  
(Nesbitt, Front Microbiol 2021)



MANIPULATION OF THE UPPER RESPIRATORY MICROBIOTA TO REDUCE INCIDENCE AND SEVERITY OF UPPER RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS: A LITERATURE REVIEW.

(Nesbitt, Front microbiol 2021)

*D. pigrum*, *Corynebacterium* spp., *S. epidermis*, *S. mitis/oralis* e *H. haemolyticus* si trovano comunemente nel microbiota di URTI e molti studi osservazionali hanno trovato associazioni con questi batteri e una diminuzione del rischio o dell'incidenza di infezioni da URTI.

Associazione tra batteri commensali e patogeni batterici nell'URTI.

Commensal	Pathobiont	Association	Mechanism	Study	References
<i>D. pigrum</i>	<i>S. aureus</i>	-	Lanthipeptide and/or bacteriocins	<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> human	Liu et al., 2015; Brugger et al., 2020
<i>D. pigrum</i> and <i>Corynebacterium</i> spp.	<i>S. pneumoniae</i>	-	Free fatty acid accumulation and host immune modulation	<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> human	Schenck et al., 2016; Lappan and Peacock, 2019
<i>C. pseudodiphtheriticum</i>	<i>M. catarrhalis</i>	-	Host immune modulation	<i>In vitro</i>	Lappan and Peacock, 2019
	<i>S. aureus</i>	-	Competition for nutrients	<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> infant mice	Kiryukhina et al., 2013; Yan et al., 2013
<i>C. accolens</i>	<i>S. pneumoniae</i>	-	Triolein	<i>In vitro</i>	Bomar et al., 2016
	<i>S. aureus</i>	+	Commensalism	<i>In vitro</i>	Yan et al., 2013
<i>S. salivarius</i>	<i>S. pneumoniae</i>	-	Blocks pneumococcal binding sites	<i>In vitro</i>	Manning et al., 2016
<i>S. salivarius</i> and <i>S. oralis</i>	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> and <i>M. catarrhalis</i>	-	Biofilm degradation	<i>In vitro</i>	Bidossi et al., 2018
<i>S. epidermis</i> <i>H. haemolyticus</i>	<i>M. catarrhalis</i>	-	Competence Stimulating Peptides (CSP)	<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> human	De Grandi et al., 2019
	<i>S. aureus</i>	-	Extracellular serine proteases	<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> human	Iwase et al., 2010
	<i>H. influenzae</i>	-	Bacteriocin like substance	<i>In vitro</i>	Latham et al., 2017
		-	Haemophilin	<i>In vitro</i>	Atto et al., 2020

MANIPULATION OF THE  
UPPER RESPIRATORY  
MICROBIOTA TO  
REDUCE INCIDENCE  
AND SEVERITY OF  
UPPER RESPIRATORY  
VIRAL INFECTIONS: A  
LITERATURE REVIEW.

(Nesbitt, Front  
Microbiol 2021)

**S. salivarius e S. oralis sono streptococchi a-emolitici commensali che si trovano nella cavità orale di individui sani. Questi commensali producono molecole di batteriocina diffusibile e diminuiscono il pH con inibizione di formazione e attività del biofilm.**

Alcuni ceppi di S. epidermis secernono alti livelli di serina proteasi extracellulare (Esp) e questi ceppi sono associati negativamente alla colonizzazione nasale di S. aureus.

L'Esp degrada le proteine coinvolte nella formazione e nella colonizzazione del biofilm, interrompendo efficacemente i biofilm di S. aureus e lasciando S. aureus suscettibile a ospitare peptidi antimicrobici come la b-defensina-2.

MANIPULATION OF THE  
UPPER RESPIRATORY  
MICROBIOTA TO  
REDUCE INCIDENCE  
AND SEVERITY OF  
UPPER RESPIRATORY  
VIRAL INFECTIONS: A  
LITERATURE REVIEW.

(Nesbitt, Front  
Microbiol 2021)

## BATTERI COMMENSALI COME OPZIONE INDIRETTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DI INFEZIONI RESPIRATORIE

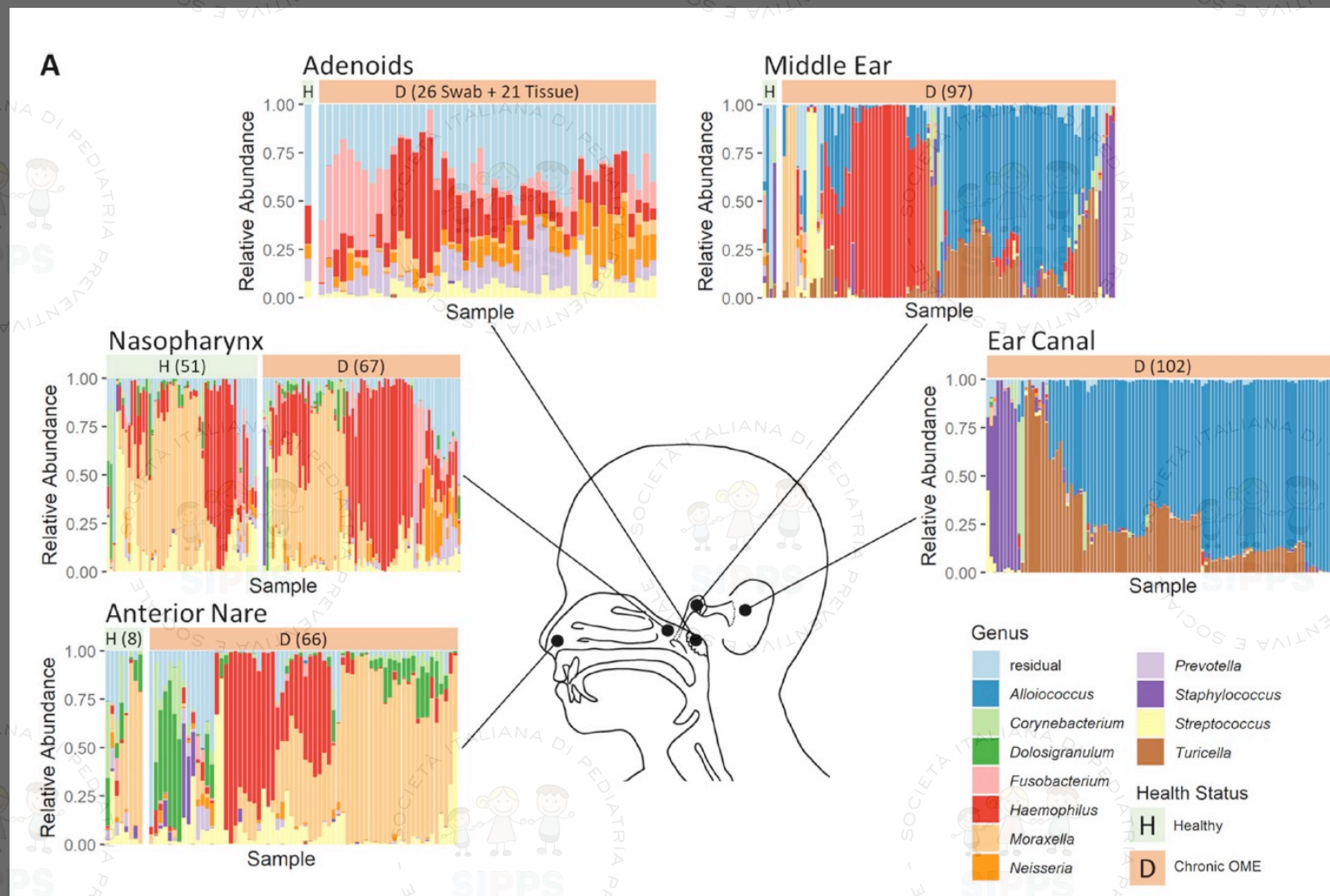
I batteri commensali sopra descritti che mostrano il potenziale per inibire i patogeni e modulare l'immunità dell'ospite dovrebbero essere ulteriormente studiati per il loro potenziale di stimolare un **microbiota orale e sino-nasale resiliente, resistente alle infezioni (URTI)**.

Lo sviluppo di modelli in vivo e in vitro che valutano la **competizione microbica e le interazioni all'interno del microbiota** migliorerà la nostra comprensione delle complesse relazioni esistenti e ci avvicinerà allo sviluppo di soluzioni probiotiche per le infezioni URTI.

# STUDIO CASO-CONTROLLO SUL MICROBIOMA DELL'OTITE MEDIA CRONICA ESSUDATIVA IN BAMBINI INDICA LO STREPTOCOCCUS SALIVARIUS COME SPECIE CHE INIBISCE I PATOGENI. (JORISSEN J, MSYSTEMS 2021)

Valutare il microbioma batterico del tratto respiratorio superiore e dello orecchio umano.

Composizione del microbiota a livello di genere del tratto respiratorio superiore e dell'orecchio in soggetti in salute ("H") o con otite media cronica essudativa ("D").



**STUDIO CASO-CONTROLLO SUL MICROBIOMA DELL'OTITE MEDIA CRONICA ESSUDATIVA IN BAMBINI INDICA LO STREPTOCOCCUS SALIVARIUS COME SPECIE CHE INIBISCE I PATOGENI.**  
(JORISSEN J, MSYSTEMS 2021)

La maggior parte dei **probiotici** ha come **target** la **salute del tratto gastrointestinale**.

Questo studio ha **cercato batteri originari del tratto respiratorio superiore umano**, con un potenziale effetto benefico per la salute delle vie respiratorie e dell'orecchio medio.

Confrontando il microbioma di bambini con otite media cronica essudativa (OME) e di controlli sani è stato identificato lo **Streptococcus salivarius** come **associato allo stato di salute, saprofita prevalente del cavo orale e del rinofaringe umano**.

Tuttavia, il potenziale benefico dovrebbe esserlo valutata a livello di ceppo.

Sono stati isolati ceppi specifici di *S. salivarius* da individui sani che hanno mostrato un profilo di sicurezza e potenziale di efficacia nell'inibire i patogeni OME in vitro.





# Investigation of *Streptococcus salivarius*-mediated inhibition of pneumococcal adherence to pharyngeal epithelial cells

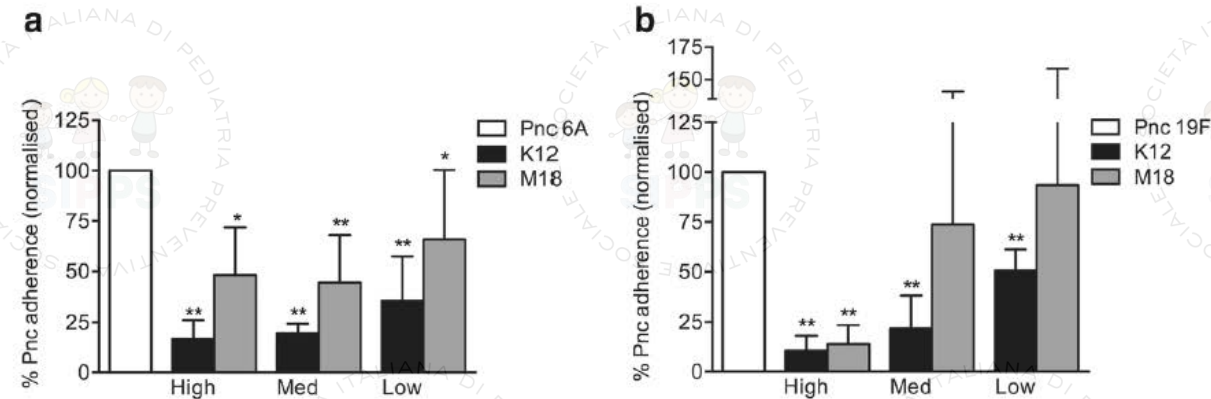
Jayne Manning<sup>1,3</sup>, Eileen M. Dunne<sup>1</sup>, Philip A. Wescombe<sup>4</sup>, John D. F. Hale<sup>4</sup>, E. Kim Mulholland<sup>1,5</sup>, John R. Tagg<sup>4,6</sup>, Roy M. Robins-Browne<sup>2,3</sup> and Catherine Satzke<sup>1,3,7\*</sup>

I megaplasmidi codificanti per la batteriocina dei ceppi di *S. salivarius* K12 e M18 erano essenziali per prevenire la crescita di pneumococco su terreni solidi.

I risultati suggeriscono che *S. salivarius* K12 impiega diversi meccanismi, incluso il blocco del binding dello pneumococco per ridurre l'aderenza pneumococcica alle cellule epiteliali del faringe.

<i>S. salivarius</i> isolate	Known bacteriocins
K12	SalA, SalB
K12 <sup>mp-</sup>	-
M18	SalA, Sal9, SalM
M18 <sup>mp-</sup>	-
A234	SalA
NR	SalB
T18A	SalA, SalB
T30A	Unknown
Min5	SalA, SalB
20P3	SalA

SalA: salivaricin A [36]; SalB: salivaricin B [23]; Sal9: salivaricin 9 [37]; SalM: salivaricin M [24]; mp: megaplasmid



Pneumococcal adherence of serotypes 6A (a) and 19F (b) to pharyngeal epithelial cells following pre-administration of *S. salivarius*.

È stato osservato che la somministrazione di K12 modula, nell'ospite, l'espressione di alcuni geni coinvolti nella cascata infiammatoria, come anche il rilascio di  $\gamma$ -interferone e alcune linfochine pro-infiammatorie (IL-6 e IL-8).

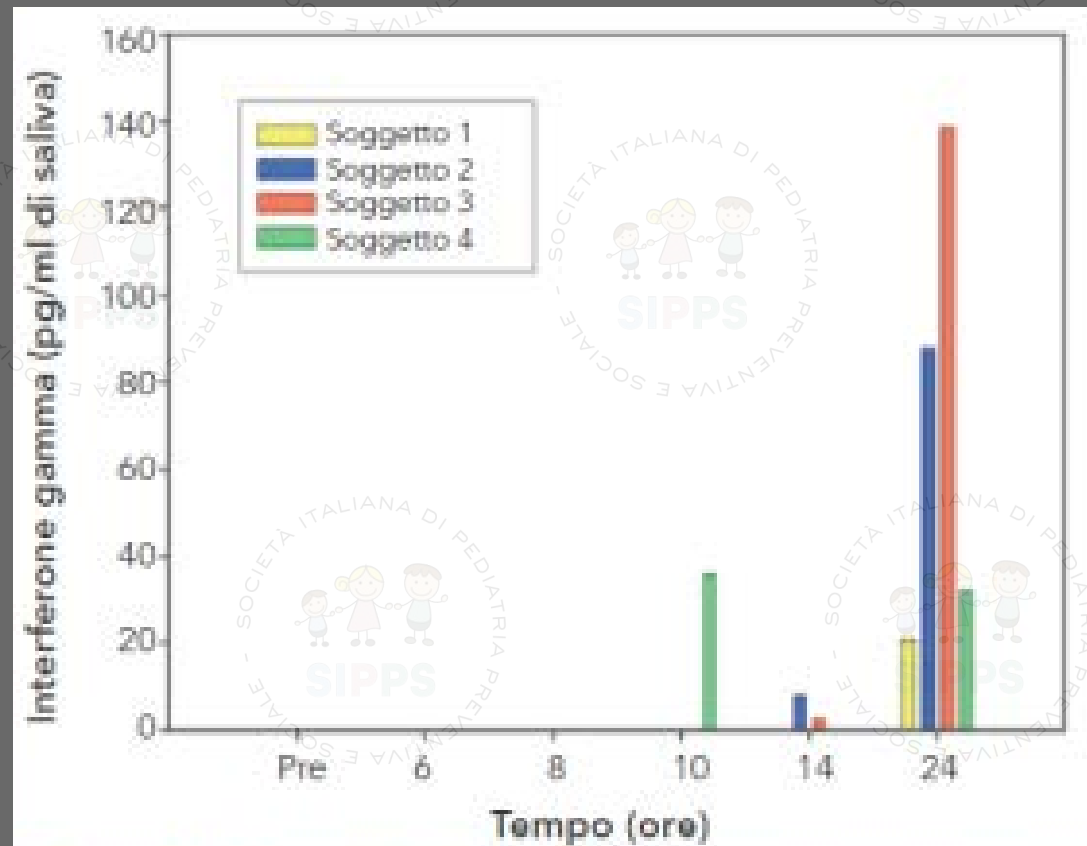


Figura 18 - Rilevo di IFN- $\gamma$  salivare dopo somministrazione del ceppo K12.

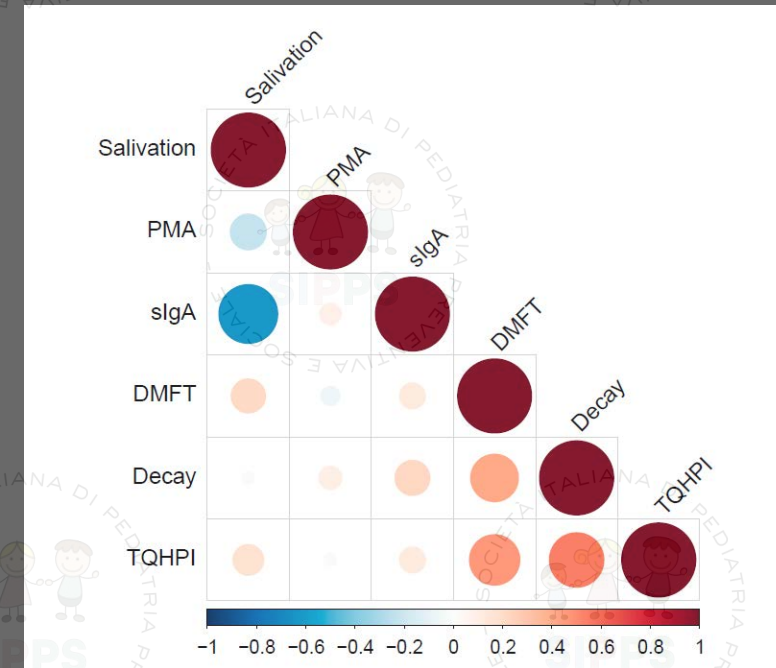
Da: Chilcott C. et al. In: Joint New Zealand and Australian Microbiological Societies Annual Meeting. Dunedin, New Zealand, 22-25 November 2005

# The Effect of Oral Probiotics (*Streptococcus Salivarius* k12) on the Salivary Level of Secretory Immunoglobulin A, Salivation Rate, and Oral Biofilm: A Pilot Randomized Clinical Trial. (Babina, Nutrients 2022)

L'assunzione *Streptococcus salivarius* K12 non influisce sui tassi di salivazione e sui livelli salivari di immunoglobuline A secretorie negli adulti sani. Tuttavia, è stato osservata una diminuzione dell'accumulo di placca.

Effetto dello *Streptococcus salivarius* K12 sui livelli salivari di immunoglobulina A secretoria, tasso di salivazione e biofilm orale.

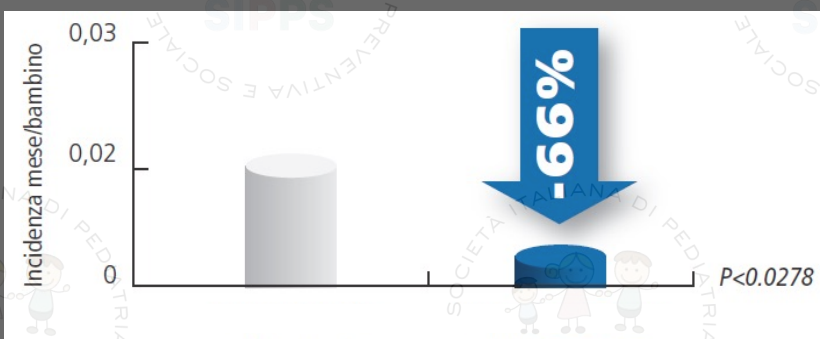
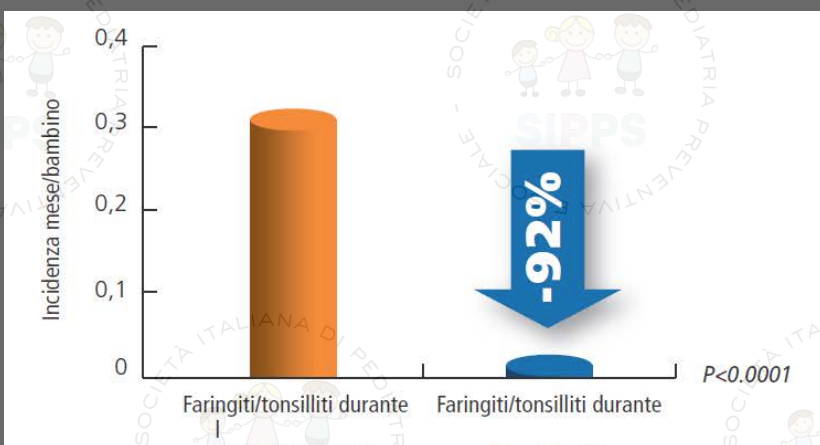
31 pazienti sono stati reclutati in questo doppio cieco, studio controllato con placebo, a due bracci, a gruppi paralleli e suddiviso casualmente in probiotici (n = 15) e gruppi placebo (n = 16).



Parameter	Probiotics (n = 14)	Placebo (n = 16)	Statistical Analysis
slgA, mg/L, m (sd)			
Baseline	226 (130)	205 (92)	Arm: F = 0.385, p-value = 0.54
Outcome	200 (113)	191 (97)	Time: F = 0.572, p-value = 0.568
Washout	227 (119)	196 (114)	Arm*Time: F = 0.16, p-value = 0.853 <sup>a</sup>
Salivation, mL/min, m (sd)			
Baseline	0.47 (0.20)	0.48 (0.18)	Arm: F = 0.002, p-value = 0.969
Outcome	0.55 (0.25)	0.53 (0.17)	Time: F = 2.952, p-value = 0.060
Washout	0.53 (0.22)	0.53 (0.13)	Arm*Time: F = 0.234, p-value = 0.792 <sup>a</sup>



**Preliminary pediatric clinical evaluation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in preventing recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* and recurrent acute otitis media. (Di Pierro, International Journal of General Medicine 2012)**



Infezioni streptococciche nei 6 mesi di follow-up

**Risultati:**

I 41 bambini che hanno completato il ciclo di 90 giorni di SS-K12 hanno mostrato una riduzione degli episodi di infezione faringea da streptococco (circa il 90%) e/o di otite media acuta (circa il 40%), calcolata confrontando i tassi di infezione nell'anno precedente.

Il trattamento di 90 giorni ha inoltre ridotto di circa il 65% l'incidenza segnalata di infezioni della faringe e dell'orecchio nel periodo di follow-up di 6 mesi durante il quale il prodotto non è stato somministrato.

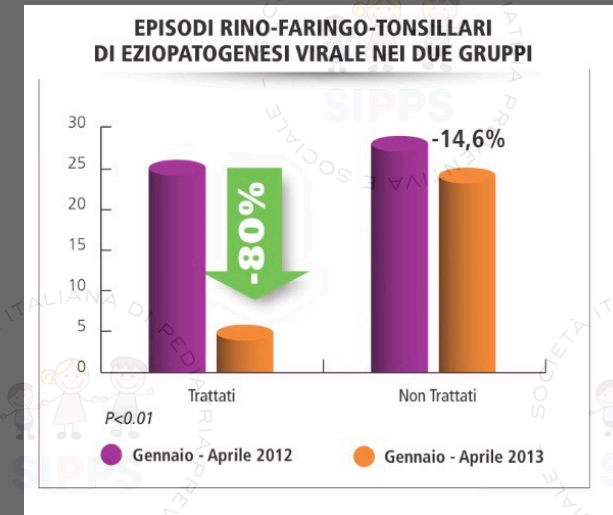
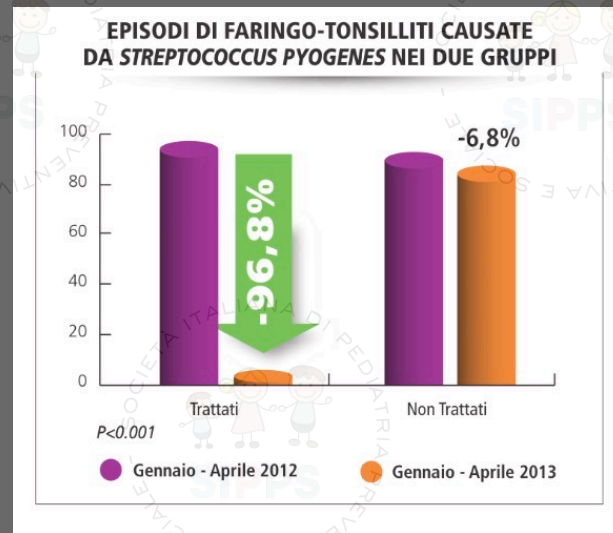
I soggetti hanno tollerato bene il prodotto, senza effetti collaterali o abbandoni segnalati.

# Use of *Streptococcus salivarius* K12 in the prevention of streptococcal and viral pharyngotonsillitis in children. Di Pierro Drug, Healthcare and Patient Safety 2014

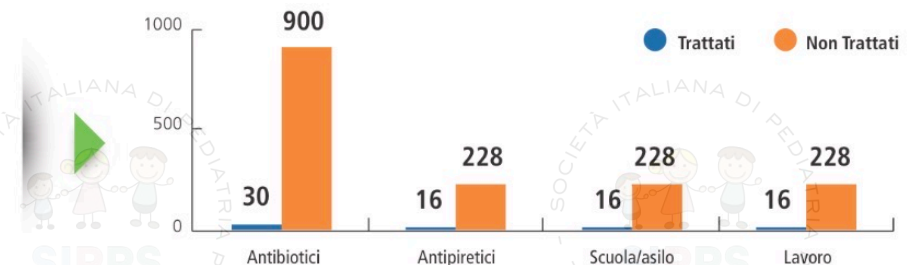
Bambini con diagnosi di infezioni da streptococco ricorrente.

- 31 arruolati per essere trattati quotidianamente per 90 giorni con *S. salivarius* K12,
- 30 come gruppo di controllo.

Durante il trattamento, sono stati tutti esaminati per l'infezione da streptococco.



Giorni di trattamento con antibiotici e/o antipiretici o giorni di lavoro/scuola persi nei due gruppi



Effect of administration of Streptococcus salivarius K12 on the occurrence of streptococcal pharyngo-tonsillitis, scarlet fever and acute otitis media in 3 years old children. (Di Pierro, Eur Rev Med Pharmacol Sci 2016)

222 bambini del primo anno di scuola materna sono stati divisi in un gruppo trattato (N = 111) che ha ricevuto per 6 mesi un trattamento giornaliero con S. Salivarius K12 e un gruppo di controllo (N = 111)

Durante i 6 mesi di trattamento e 3 mesi di follow-up, i bambini sono stati valutati per la tolleranza al trattamento e per episodi di faringo-tonsillite streptococcica, scarlattina e otite media acuta.

Numero di bambini con faringo-tonsillite (PT), scarlattina (SF) e otite media acuta (AOM) durante il periodo di trattamento di 6 mesi nei due gruppi di studio (N=111/gruppo).

	PT	%	SF	%	AOM	%
Treated	18*	16.2	10	9.0	49*	44.1
Control	54	48.6	7	6.3	89	80.2

\* $p < 0.01$  vs. control.

	PT (1, 2, 3 episodes)	AOM (1, 2, 3 episodes)
Treated	21* (16, 1, 1)	53* (46, 2, 1)
Control	67 (45, 5, 4)	101 (80, 6, 3)

\* $p < 0.01$  vs. control.

Episodi totali di faringo-tonsillite (PT) e otite media acuta (AOM) durante il periodo di trattamento di 6 mesi nei due gruppi di studio (N=111/gruppo). Tra parentesi il numero di bambini con 1, 2 o 3 episodi.

## Effect of Oral Probiotic *Streptococcus salivarius* K12 on Group A *Streptococcus* Pharyngitis: A Pragmatic Trial in Schools. Doyle *Pediatr Infect Dis J* 2018

Il più ampio RCT ad oggi pubblicato in oltre 1300 pazienti (666 riceventi *Streptococcus salivarius* K12 e 648 controlli)

dimostra una lieve (11%), e non statisticamente significativa, riduzione del numero di faringiti SBEGA-correlate in bambini di età scolare.

Per quanto nei bambini di età maggiore si dimostrasse una più evidente riduzione degli eventi (7-9 anni riduzione = 15.6% e > 10 anni, riduzione = 30.2%), gli autori non supportano questo intervento in base ai risultati.



Per massimizzare al meglio il ruolo svolto dal probiotico orale K12 nel controllo dello Streptococcus pyogenes faringo-tonsillare recidive cliniche di cui si dovrebbe tenere conto fundamentalmente i seguenti punti:

Assessment of Efficacy of BLIS-Producing Probiotic K12 for the Prevention of Group A Streptococcus Pharyngitis: a Short Communication

Francesco Di Piero<sup>1</sup> 

- 1) Conservazione tra 2 e 8 °C;
- 2) Somministrazione durante l'iposalivazione notturna;
- 3) Favorire la lenta dissoluzione della compressa;
- 4) Non masticare la compressa;
- 5) Non ingerire la compressa;
- 6) Non bere o mangiare nulla dopo aver utilizzato il prodotto;
- 7) Somministrare il prodotto in modo continuativo per almeno 90 giorni;
- 8) Non co-somministrazione di K12 con antibiotici (K12 è sensibile agli antibiotici);
- 10) Se possibile, somministrare al più presto appena il trattamento antibiotico è terminato.

**Pilot study to explore the prophylactic efficacy of oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in preventing recurrent pharyngo-tonsillar episodes in pediatric patients. (G Marini, Int J Gen Med 2019)**



Un recente RCT svolto in Italia su 100 bambini candidati ad adeno-tonsillectomia.

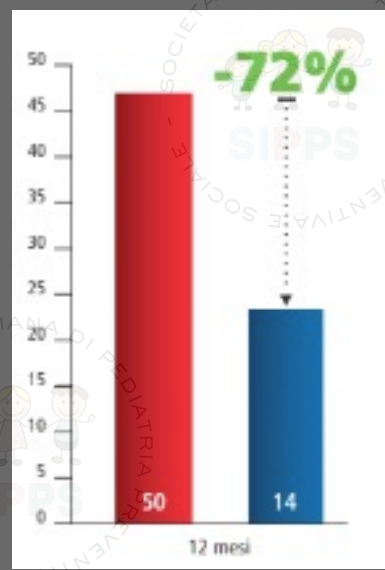
- Numero inferiore di episodi di faringotonsillite nei bambini che assumevano *Streptococcus salivarius* K12 rispetto ai controlli, sia nel primo trimestre di trattamento, sia nei successivi tre trimestri di *follow-up* senza trattamento ( $p < 0.01$ ),
- Una riduzione del numero totale di episodi per anno inferiore,
- Una riduzione dell'uso di anti-infiammatori, antibiotici e di giorni di scuola persi.

Inoltre sottolineata anche la rilevanza dell'*outcome* clinico. In questo studio, infatti, si è assistito ad una significativa riduzione della necessità di adeno-tonsillectomia nel gruppo dei trattati con *Streptococcus salivarius* K12 (28% gruppo trattamento vs 100% controlli)

# Pilot study to explore the prophylactic efficacy of oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in preventing recurrent pharyngo-tonsillar episodes in pediatric patients. (G Marini, Int J Gen Med 2019)

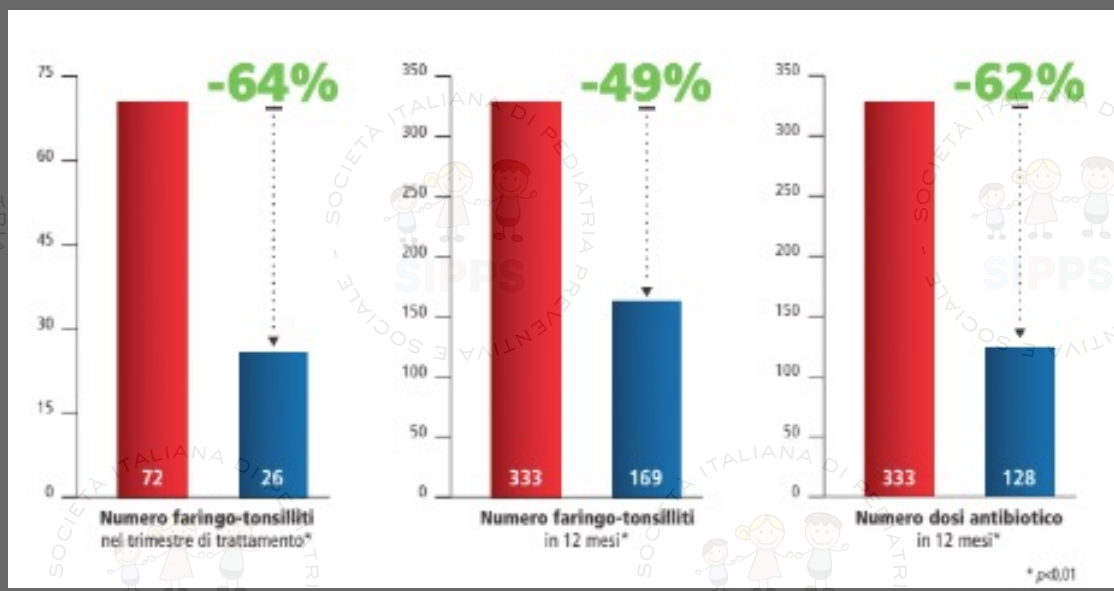
Un recente RCT svolto in Italia su 100 bambini candidati ad adeno-tonsillectomia.

- 50 in trattamento attivo con SS-K12
- 50 in placebo



Numero bambini sottoposti a chirurgia

• riduzione di FANS **-23%**, antibiotici **-62%** e assenze da scuola **-54%**



\*p<0.01

A detailed 3D illustration of a human gut microbiome. The scene is set within a curved, translucent tube representing the intestinal tract. The interior is filled with a diverse population of microorganisms. Large, prominent red and orange rod-shaped bacteria are scattered throughout, some appearing to be in motion. Interspersed among these are numerous smaller, blue spherical particles, likely representing viruses or smaller bacterial species. The background is a soft, glowing gradient of warm colors, creating a sense of depth and biological activity.

# IL MICROBIOTA ORALE E LE PATOLOGIE RESPIRATORIE

IN CONCLUSIONE

# TAKE HOME MESSAGE

- **Il Microbiota come difesa delle vie aeree**
- **Avere cura del microbiota orale**
- **Stimolare la difesa locale per prevenire le URTI**
- **Effetto anche sul sistema immunitario**
- **Difesa per le basse vie respiratorie**