



PEDIATRIA

PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

**Overview sulle strategie per
la profilassi dell'influenza,
dell'*Influenza-Like Illness*
e delle *Upper Respiratory
Tract Infections* in pediatria**



Editore

Sintesi InfoMedica S.r.l.

Redazione

redazioneSIPPS@sintesiinfomedica.it

Marketing e vendite

Marika Calò

m.calò@sintesiinfomedica.it

Stampa

Grafica Esseo Team - Via R. Boscovich 14
20124 Milano - Italia

© 2013 Sintesi InfoMedica S.r.l

Stampato nel mese di XXXXXXX 2013

ANNO VIII - Numero 3 - 2013
ISSN 1970-8165



PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Overview sulle strategie per la profilassi dell'influenza, dell'*Influenza-Like Illness* e delle *Upper Respiratory Tract Infections* in pediatria

Shinhar D, Ricottini L*

Safra Children Hospital, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Tel-Aviv University, Israel

** già Dirigente primo livello presso la Neonatologia dell' Ospedale S. Eugenio - Roma*



Overview sulle strategie per la profilassi dell'influenza, dell'*Influenza-Like Illness* e delle *Upper Respiratory Tract Infections* in pediatria

Parole chiave

Influenza, Influenza-Like Illness (ILI), Upper Respiratory Tract Infection (URTI), vaccino antinfluenzale, medicinali *low-dose*

Key words

Influenza, Influenza-Like Illness (ILI), Upper Respiratory Tract Infections (URTI), influenza vaccine, low-dose medicine

Riassunto

Grande attenzione in pediatria è dedicata alla ricerca di soluzioni sempre più efficaci e sicure per la prevenzione dell'Influenza, dell'*Influenza-Like Illness* (ILI) e, in generale, delle malattie infettive delle vie respiratorie. Un approccio razionale alla profilassi di queste malattie risulta tuttavia problematico per le controversie sui rischi reali a esse connessi, per la difficoltà della loro precisa diagnosi e per l'incertezza delle informazioni riguardanti il grado di efficacia delle loro terapie: vaccini e immunostimolanti. Inoltre, il peso dell'influenza tra le malattie che colpiscono l'apparato respiratorio è tendenzialmente sovrastimato, come pure l'efficacia del vaccino antinfluenzale. Negli ultimi anni, nell'ambito delle terapie profilattiche immunostimolanti, si stanno diffondendo nuovi medicinali *low-dose* per i quali crescono i dati riguardanti efficacia clinica e profilo di sicurezza. Gli studi clinici disponibili sugli immunostimolanti *low-dose* rivelano risultati interessanti sia quando essi vengono somministrati in monoterapia sia quando si desidera ottenere un efficace *overlap* terapeutico con le altre misure profilattiche menzionate. Per il presente lavoro sono stati analizzati una *systematic review*, un'analisi e una *systematic review and meta-analysis* sull'efficacia della vaccinazione antinfluenzale e 2 studi clinici in cui vengono, nel primo, confrontate l'efficacia di un medicinale *low-dose* con quella del vaccino antinfluenzale e, nel secondo, l'efficacia dello stesso medicinale *low-dose* con quella dei lisati batterici.

Abstract

Pediatrics devotes more and more efforts to find solutions that are effective and safe in preventing influenza, Influenza-Like Illness (ILI) and, in general, respiratory tract infectious diseases. However, a rational approach to the prophylaxis of these diseases is problematic because of the controversies concerning the real risks associated with these infections, the difficulty associated with their diagnosis and the uncertainty of information regarding the degree of efficacy of vaccines and immunostimulants. Furthermore, the importance of influenza among diseases affecting the respiratory system tends to be overestimated, as well as the efficacy of influenza vaccine. In the last few years, use of new low-dose medicines – along with increasing data regarding their clinical efficacy and safety – are now spreading in the field of immunostimulating prophylactic therapies. Available studies on them show interesting results using low-dose immunostimulants administered both as monotherapy and to obtain an effective therapeutic overlap with the other prophylactic measures here mentioned. In this article we reviewed a systematic review, an analysis, a systematic review and meta-analysis on the efficacy of influenza and 2 clinical studies in which the efficacy of a low-dose medicine was compared with that of the influenza vaccine (in the first one) and with that of bacterial lysates (in the second one).

Shinhar D, Ricottini L*

Safra Children Hospital, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Tel-Aviv University, Israel

* già Dirigente primo livello presso la Neonatologia dell' Ospedale S. Eugenio - Roma

Premessa

Il termine "influenza" viene sovente impropriamente attribuito a differenti affezioni delle prime vie respiratorie, ad eziologia batterica o virale, che presentano un quadro sintomatologico assai simile.¹

Nel periodo dell'anno in cui si assiste alla massima diffusione dei virus influenzali (in Italia usualmente tra dicembre e marzo) si riscontra la circolazione anche di molti altri virus che provocano affezioni non distinguibili, dal punto di vista clinico, dall'influenza (ad esempio adenovirus, rinovirus e virus sinciziale respiratorio). Questo spiega la sorprendente differenza, che emerge in una *Cochrane Review* sull'efficacia dei vaccini antin-

fluenzali nei pazienti adulti sani,² tra l'**efficacy** (riduzione dei casi confermati per mezzo di esami di laboratorio) e l'**effectiveness** (riduzione dei casi sintomatici, in cui non si fa distinzione in merito all'agente eziologico) nei confronti di ILI. Accanto all'influenza e alle ILI, soprattutto in ambito pediatrico, hanno grande rilievo le URTI, che rappresentano l'evento patologico più frequente in età pediatrica. La diagnosi di URTI ogni anno viene fatta in un bambino su due tra 0 e 4 anni di età e in un bambino su dieci tra quelli di età compresa tra 5 e 9 anni.³

Introduzione ed epidemiologia

In tutto il mondo l'epidemiologia influenzale è caratterizzata da un'alta incidenza nell'età pediatrica, tra 0 e 14 anni, per l'alta suscettibilità dei bambini alle infezioni e per l'elevata frequenza di contatti tra coetanei. Nelle stagioni di maggiore diffusione delle malattie infettive delle vie respiratorie comprese tra la stagione 2003-2004 e la stagione 2010-2011 la fascia d'età maggiormente colpita da influenza o da ILI è quasi sempre stata quella tra 0 e 4 anni (Tabella 1).

Per quanto riguarda le infezioni del tratto respiratorio (RTI), di cui le URTI fanno parte, si sottolinea che sono considerate dal *World Health Organization* (WHO) come la pandemia dimenticata.⁴ Esse infatti rappresentano in tutto il mondo la principale causa di morte tra i bambini al di sotto dei 5 anni di età e l'8,2% di tutte le malattie. Nei Paesi sviluppati le RTI sono la prima causa di morbilità, rappresentando il motivo del 20% delle consultazioni mediche, del 30% delle assenze dal lavoro e del 75% di tutte le prescrizioni di antibiotici. Anche in questo caso la misura più indicata per evitare i decessi e le invalidità è quella preventiva.

Tabella 1. Incidenza dell'influenza nella popolazione pediatrica italiana dalla stagione 2003-2004 alla stagione 2010-2011. Da 5

Stagione	Fascia d'età (anni)	Tasso d'incidenza (numero casi per 1000 individui)
2003-2004	0-4	14,5
	5-14	9,09
2004-2005	0-4	30,01
	5-14	29,78
2005-2006	0-4	8,52
	5-14	7,41
2006-2007	0-4	23,93
	5-14	17,38
2007-2008	0-4	23,05
	5-14	17,46
2008-2009	0-4	24,08
	5-14	18,04
2009-2010	0-4	25,7
	5-14	43,6
2010-2011	0-4	29,1
	5-14	28,6

La vaccinazione antinfluenzale

La vaccinazione è la principale strategia per la prevenzione dell'influenza ormai da 60 anni. Il primo impiego della vaccinazione antinfluenzale su larga scala risale al 1945, quando fu vaccinato il personale militare dell'esercito degli Stati Uniti.

Nel 2010 negli Stati Uniti l'ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) ha iniziato a raccomandare la vaccinazione ogni anno con il vaccino trivalente inattivato (TIV) per tutti gli individui a partire dai 6 mesi di età, oppure con il vaccino vivo attenuato (LAIV, approvato negli Stati Uniti nel 2003) per gli individui dai 2 ai 49 anni, escluse le donne gravide.⁶

In Italia sino al 2011 sono stati disponibili esclusivamente i vaccini inattivati, modificati di anno in anno sulla base dei virus influenzali circolanti nel mon-

do e sulla base delle indicazioni fornite dal WHO.⁷ I vaccini disponibili in Italia sono trivalenti e ottenuti tramite moltiplicazione del virus influenzale in uova embrionate di gallina. Al momento attuale sono disponibili vaccini *split* e vaccini a sub-unità⁸ costituiti da virus frammentati, altrettanto immunogenici, ma meno reattogeni dei vaccini contenenti virus interi.

Nel 2005 *The Lancet* pubblica una *systematic review*⁹ con l'obiettivo di accertare l'evidenza scientifica dell'**efficacy** e dell'**effectiveness** dei vaccini antinfluenzali inattivati e dei vaccini antinfluenzali vivi attenuati nei soggetti sino a 16 anni di età. La review prende in considerazione più di 18.000 osservazioni da studi clinici randomizzati dalle quali si evidenzia che i vaccini inattivati hanno una più bassa **efficacy** rispetto ai vaccini vivi attenuati e che nei bambini fino a 2 anni di età hanno efficacia simile a quella del placebo.



La loro *effectiveness* è bassa nei bambini al sopra dei 2 anni, mentre non si riscontrano evidenze nei bambini fino ai 2 anni.

Le conclusioni degli studi di coorte (5.910 osservazioni) suggeriscono che i vaccini inattivati abbiano elevata *efficacy* ed *effectiveness* nei bambini al di sopra dei 6 anni, ma al di sotto dei 2 anni l'*efficacy* non è risultata superiore a quella del placebo e non si sono riscontrate evidenze positive per ciò che concerne l'*effectiveness*. Dalla revisione degli studi clinici condotta dagli Autori emerge inoltre che i vaccini vivi attenuati hanno una buona *efficacy*, ma bassa *effectiveness* nei bambini al di sopra dei 2 anni di età. Si osserva inoltre che i vaccini sono moderatamente efficaci nel ridurre i giorni di assenza da scuola, ma hanno scarsa efficacia su casi secondari (malattie delle basse vie respiratorie, otite media acuta e sue complicanze) e durata dei ricoveri rispetto al placebo o rispetto a nessun intervento. Nel terminare il lavoro gli Autori sottolineano che, nonostante l'eterogeneità degli studi selezionati, la conclusione inequivocabile che si trae dalla review è che ai vaccini antinfluenzali si può attribuire un'elevata *efficacy* e una bassa *effectiveness* (risultato in accordo con

la *Cochrane Review*² sui vaccini antinfluenzali nei soggetti adulti sani). Le differenze tra l'*efficacy* e l'*effectiveness* dei vaccini non devono sorprendere perché i vaccini antinfluenzali sono specifici per i virus influenzali e non sono stati progettati per prevenire le altre cause di ILL.

Nel 2006 il *British Medical Journal* pubblica un'analisi¹⁰ in cui l'Autore passa in rassegna la Letteratura disponibile con l'obiettivo di verificare il grado di efficacia della vaccinazione antinfluenzale. Si evidenziano:

1. la carenza di evidenze convincenti riguardanti la maggior parte degli obiettivi della campagna vaccinale. Nei bambini al di sotto dei 2 anni di età i vaccini inattivati hanno la stessa efficacia sul campo (*field efficacy*) del placebo,¹¹ mentre nei soggetti sani con meno di 65 anni la vaccinazione non influisce sui ricoveri ospedalieri, le assenze dal lavoro, i decessi per influenza e sue complicanze.² Inoltre non emergono evidenze dell'efficacia nei pazienti affetti da asma¹² o fibrosi cistica;¹³

2. sebbene non ci siano evidenze che la rivaccinazione ogni anno sia dannosa, emerge una significativa scarsità di dati riguardanti la sicurezza dei vaccini inattivati. Una *Cochrane Database Systematic Review* individuò un solo studio pedia-

trico in merito, condotto su 35 bambini con età compresa tra i 12 e i 28 mesi.¹¹

L'Autore sottolinea inoltre la sistematica confusione tra influenza e ILL: ogni caso di malattia analoga all'influenza viene diagnosticata come vera influenza, specialmente durante il periodo di picco della diffusione di tale malattia, portando a una sovrastima dei reali casi di influenza.

L'Autore rileva inoltre la cosiddetta *availability creep* che spinge i *policy makers* a impiegare per affrontare le epidemie stagionali di influenza ciò che è disponibile, cioè i vaccini antinfluenzali, indipendentemente dal livello raggiunto dalle evidenze scientifiche in merito all'efficacia del loro impiego.

Nel 2012 *The Lancet Infectious Diseases* pubblica una *systematic review and meta-analysis*¹⁴ in cui gli Autori si propongono di verificare *efficacy* ed *effectiveness* dei vaccini antinfluenzali per mezzo di una metanalisi dei lavori scientifici pubblicati dal 1 gennaio 1967 al 15 febbraio 2011, in cui l'influenza sia stata confermata per mezzo di test diagnostici specifici e affidabili (tecnica dell'RT-PCR o coltura virale). In questa metanalisi vengono impiegate definizioni di *efficacy* ed *effectiveness* diverse rispetto a quelle impiegate dagli Autori dei lavori precedentemente citati. L'*efficacy* dei vaccini antinfluenzali viene definita come la relativa riduzione del rischio di influenza dopo vaccinazione che risulti da studi clinici randomizzati controllati vs placebo. L'*effectiveness* viene definita come la relativa riduzione del rischio di influenza dopo vaccinazione che risulti da studi osservazionali, che considerino l'influenza clinicamente diagnosticata, cioè confermata in laboratorio, come principale risultato di interesse.¹⁵ In tal modo vengono escluse tutte le malattie identificate come ILL.

Per quanto riguarda i bambini di età compresa tra 6 mesi e 7 anni, sei studi rispettano i criteri di inclusione e si estendono per otto stagioni influenza-

li. In tutte le stagioni considerate il vaccino ha determinato una significativa protezione nei confronti dell'infezione. L'efficacy del vaccino (*random-effects pooled*) fu dell'83% (IC 95%: 69-91) e l'efficacy media del vaccino fu del 78% (range 57-93).¹⁶⁻²⁰ Per quanto concerne la valutazione dell'*effectiveness* del vaccino antinfluenzale nei bambini di età compresa tra 6 e 59 mesi, una significativa *effectiveness* del vaccino si riscontra in tre delle otto stagioni considerate.²¹⁻²⁴

Le evidenze derivanti dai trial clinici e dagli studi osservazionali suggeriscono che i vaccini antinfluenzali attualmente disponibili possano fornire una moderata protezione nei confronti dell'infezione influenzale, con ampia variabilità in dipendenza della stagione considerata, con i vaccini LAIV che forniscono una protezione significativamente più elevata nei bambini fino a 7 anni di età.¹⁴

Dalle *review* dei trial clinici e dalle meta-analisi condotte sugli studi clinici riguardanti l'efficacia della vaccinazione antinfluenzale emerge che la vera incidenza dell'influenza è controversa. Nella maggior parte dei lavori non si fa distinzione tra influenza e ILI, in quanto la determinazione della malattia è stata condotta unicamente sulla base della sintomatologia presentata dai pazienti. Passando in rassegna i dati riguardanti l'efficacia della vaccinazione antinfluenzale nelle singole stagioni epidemiche ci si rende conto dell'ampia variabilità di questo dato. Le motivazioni sono fondamentalmente due:

- in alcune stagioni influenzali i virus che si diffondono tra la popolazione hanno subito il fenomeno del *drift* antigenico e quindi i vaccini disponibili forniscono ai soggetti vaccinati un'immunizzazione non specifica per i virus realmente presenti;
- in alcune stagioni la virulenza dei virus influenzali è meno incidente di quanto lo sia la virulenza di altri virus responsabili delle ILI.

Inoltre, in ambito pediatrico, bisogna tenere presente che, come si è già scritto in precedenza, i bambini, che hanno un sistema immunitario immaturo, oltre ad essere maggiormente esposti al rischio di contrarre l'influenza sono anche particolarmente esposti al rischio di contrarre ILI e RTI.

Nuove prospettive nel campo dell'immunostimolazione in pediatria

Negli ultimi anni, nel Mondo, si sta diffondendo un nuovo trend di ricerca volto a indagare gli effetti biologici di basse concentrazioni di principi attivi e di sostanze biologiche e naturali. Le prospettive applicative sono di grande interesse poiché i risultati, nonostante siano ancora preliminari, mostrano efficacia e assenza di effetti collaterali. I primi lavori e la pubblicazione dei risultati delle ricerche stanno accendendo l'interesse della comunità scientifica su questo nuovo indirizzo della farmacologia e sui suoi potenziali risvolti applicativi clinici.^{25,26}

Nell'ambito della ricerca clinica svolta per verificare l'efficacia dei medicinali *low-dose* vengono analizzati due studi clinici. Il primo è stato condotto comparando l'efficacia del vaccino antinfluenzale con l'efficacia di un medicinale *multicomponent* a base di principi attivi *low-dose*; il secondo studio clinico è stato condotto comparando l'efficacia dei lisati batterici con l'efficacia dello stesso medicinale *low-dose*. Il medicinale *low-dose* considerato contiene *Aconitum napellus* 5CH, *Belladonna* 5CH, *Echinacea* 3CH, *Vincetoxicum* 5CH, *Anas barbariae hepatis et cordis extractum* 200K, *Cuprum* 3CH, *Influenzinum* 9CH, saccarosio q.b. 1 g.

Nel 2007 viene pubblicato uno studio clinico di tipo prospettico, multicentrico, controllato, randomizzato²⁷ condotto su una popolazione

di 176 bambini (tra 2 e 6 anni) in regime di pediatria di libera scelta afferenti a 4 studi di pediatria convenzionata con il SSN della ASL 2 di Milano. Il periodo di osservazione è stato di 5 mesi (ottobre-febbraio). L'intento dello studio era la verifica dell'opportunità di utilizzare a scopo profilattico il vaccino antinfluenzale (Antigeni: A/New Caledonia/20/99 H1N1 IVR-116; A/Moscow 10/99 H3N2; A/Panama 2007/99 RESVIR17; B/Hong Kong/330/2001; B/Shangdong 7/97) oppure il medicinale *low-dose* o, tenendo conto della labilità genetica del virus influenzale, la combinazione di entrambi, per un ottimale *overlapping* terapeutico. Infatti:

- il vaccino stimola una risposta di tipo anticorpale e, come tale, dotata di specificità e memoria; ciò comporta una minor efficacia profilattica in presenza di *shift* o *drift* antigenici;
- si ritiene che il medicinale *low-dose* evochi una risposta immunitaria aspecifica, primariamente di tipo cellulo-mediato, promuovendo la citolisi delle cellule infettate dal virus influenzale. L'attivazione della risposta immunitaria aspecifica bypassa il problema della variabilità antigenica del virus influenzale.

Lo studio clinico in oggetto si poneva 4 principali obiettivi:

- verificare l'efficacia della profilassi antinfluenzale con il medicinale *low-dose* in età pediatrica;
- confrontare i risultati ottenuti con il medicinale *low-dose* con quelli ottenuti con il vaccino antinfluenzale;
- valutare la necessità del ricorso alla terapia antibiotica nel gruppo trattato con il medicinale *low-dose* e nel gruppo trattato con il vaccino e confrontare questi dati con quelli relativi a un gruppo di controllo non trattato;
- verificare la sicurezza dei due trattamenti.

Sono stati arruolati bambini che nell'anno precedente a quello in cui si è svolto lo studio e nello stesso periodo di osservazione (ottobre-febbraio) avessero presentato almeno 4 episodi influenzali o di Infezioni Respiratorie Ricorrenti (IRR). Al momento zero dello studio i bambini risultavano tutti in condizioni di buona salute. Durante il periodo di osservazione sono stati raccolti tutti i dati sull'insorgenza di: rinite, otite, tonsillite, faringite, tracheite, bronchite, broncopolmonite, enterite, vomito, cefalea; per ognuna di queste patologie sono stati raccolti i seguenti dati, indicatori di efficacia: numero di giorni di febbre, temperatura massima rilevata, numero di giorni di assenza da scuola/asilo, numero di giorni di assenza dal lavoro di un genitore e ricorso alla terapia antibiotica. I dati raccolti sono stati analizzati ed elaborati secondo il modello di analisi *odds ratio* con un intervallo di confidenza del 95%. Questo modello di analisi statistica ha permesso di comparare l'efficacia del medicinale *low-dose* vs il vaccino antinfluenzale nella prevenzione dell'influenza e dell'ILI. Entrambi i presidi hanno mostrato netta efficacia preventiva rispetto al gruppo di controllo; in particolare, ciascun presidio ha mostrato una maggiore "affinità" preventiva per alcuni sintomi o quadri clinici della sindrome influenzale. La percentuale di episodi di infezioni respiratorie acute trattate con antibiotici è stata del 40% nei gruppi in terapia rispetto al 65% del gruppo di controllo. Non si è registrato alcun effetto collaterale nei bambini inclusi nel gruppo trattato con il medicinale *low-dose*. Ottima la *compliance* mostrata dai piccoli pazienti e dai genitori nei confronti del medicinale *low-dose*. Spunto di discussione per eventuali lavori futuri è il dato che mostra la possibilità di *overlap* terapeutico tra il medicinale *low-dose* e il vaccino antinfluenzale, sostenibile in relazione al loro meccanismo d'a-

zione: immunostimolazione anticorpale dotata di specificità, memoria e selettività per il vaccino; stimolazione dell'immunità cellulo-mediata in grado di fornire efficace copertura anche in caso di *drift* virale per il medicinale *low-dose*.

Un secondo studio clinico prospettico controllato²⁸ è stato condotto su 291 bambini di età compresa tra 3 e 6 anni per comparare l'efficacia dello stesso medicinale *low-dose* dello studio precedente (n=142) con quella dei lisati batterici (n=149) nel prevenire le infezioni delle alte vie respiratorie in età pediatrica. Sono stati esclusi dallo studio tutti i soggetti che, pur appartenendo al range di età individuato, presentassero all'anamnesi una positività per allergia respiratoria, patologia cardiopolmonare cronica, patologia neuropsichiatrica e patologia renale. Tutti i bambini inclusi in questo studio erano scolarizzati; questo parametro viene infatti considerato come uno dei fattori più importanti per lo scambio e la diffusione di patogeni respiratori. Il medicinale *low-dose* è stato prescritto in modo randomizzato, come i farmaci contenenti lisati batterici. Il medicinale *low-dose* è stato somministrato al dosaggio di una dose alla settimana per almeno 3 mesi consecutivi; il primo lisato batterico è stato somministrato nella misura di 4 bustine alla settimana per le prime tre settimane, poi 4 bustine al mese per i tre mesi successivi; il secondo lisato batterico

è stato somministrato nella misura di 10 compresse al mese per tre mesi.

I medici che hanno partecipato a questo studio multicentrico hanno rilevato i dati nella seconda metà di febbraio (periodo di massima incidenza di URTI). Sono stati verificati: l'incidenza di URTI tra i soggetti inclusi nello studio; la frequenza di impiego di antibiotici e/o antinfiammatori e/o farmaci omeopatici e/o farmaci omeotossicologici; se ci fossero stati ricoveri; eventuale mancata *compliance* e per quali cause.

Il gruppo medicinale *low-dose* era costituito da 142 bambini divisi in 3 fasce d'età:

1. da 3 a 4 anni: n = 59 (41,5%)
2. da 4 a 5 anni: n = 47 (33,1%)
3. da 5 a 6 anni: n = 36 (25,3%)

Il gruppo lisati batterici (controllo) era costituito da 149 bambini divisi in 3 fasce d'età:

1. da 3 a 4 anni: n = 47 (31,5%)
2. da 4 a 5 anni: n = 55 (36,9%)
3. da 5 a 6 anni: n = 47 (31,5%)

Nel gruppo trattato con il medicinale *low-dose* hanno completato il trial 138 bambini. Tra questi, durante il periodo di studio, 53 (38,4%) si sono ammalati di URTI. Per quanto riguarda le fasce d'età, dei 53 bambini che si sono ammalati, quelli di età compresa tra 3 e 4 anni sono stati 32 (60,3%); quelli di età compresa tra 4 e 5 anni sono stati 13 (24,5%); quelli di età compresa tra 5 e 6 anni sono stati 8 (15%).

Nel gruppo trattato con i lisati batterici hanno completato lo studio 147 bambi-



ni. Tra questi, durante il periodo di studio, 74 (50,3%) si sono ammalati di URTI. Riguardo le fasce d'età, dei 74 bambini che si sono ammalati, quelli di età compresa tra 3 e 4 anni sono stati 25 (33,7%); quelli di età compresa tra 4 e 5 anni sono stati 31 (41,9%); quelli di età compresa tra 5 e 6 anni sono stati 18 (24,35%).

In questo studio è stata messa a confronto l'efficacia preventiva dei lisati batterici vs un medicinale *low-dose*. Da una prima valutazione si evince che l'unico effetto collaterale negativo registrato dopo assunzione dei due farmaci è rappresentato da algie addominali (1 caso in ciascun gruppo). Il 38% dei bambini inclusi nel gruppo trattato con il medicinale *low-dose* si è ammalato di URTI contro il 50% di quelli inclusi nel gruppo di controllo. Se si analizzano più dettagliatamente i dati per fasce d'età dei bambini che hanno presentato URTI si rileva che, per quanto riguarda i lisati batterici, si passa dal 34% dei 3-4 anni al 24% dei 5-6 anni, mentre per il medicinale *low-dose* si va dal 60% dei 3-4 anni al 15% dei 5-6 anni. Questi sono valori prevedibili poiché la maturazione del sistema immunitario del bambino tende a ottimizzarsi verso il 5°-6° anno di vita. Un altro dato importante è che questo risultato sia stato ottenuto con un solo medicinale, privo di effetti collaterali, di semplice assunzione e con costi ridotti. I dati emersi dai 2 studi rappresentano la base per un approfondimento critico sul meccanismo d'azione e sull'efficacia terapeutica dei medicinali *low-dose*.

Conclusioni

Dai dati passati in rassegna nel presente lavoro si evince che:

- visto il rilevante rischio per la salute pubblica rappresentato dalle epidemie del virus influenzale è auspicabile disporre di un vaccino specifico che abbia elevata efficacia profilattica;

- al momento attuale i vaccini inattivati hanno *efficacy* ed *effectiveness* nei confronti delle infezioni da virus influenzale piuttosto basse e quindi non forniscono garanzie di successo in fase profilattica;
- sui vaccini antinfluenzali disponibili al momento attuale non è mai stata condotta una valutazione definitiva riguardante la sicurezza;
- in alcune stagioni di picco della diffusione delle malattie infettive delle vie respiratorie prevalgono nettamente le ILI rispetto alla vera influenza, rendendo ancora meno efficace la vaccinazione antinfluenzale come misura preventiva;
- accanto all'influenza e alle ILI, soprattutto in ambito pediatrico, risultano estremamente rilevanti dal punto di vista epidemiologico le infezioni delle vie respiratorie, sia virali, sia batteriche;
- la misura preventiva maggiormente impiegata dai pediatri per le infezioni delle vie respiratorie è la somministrazione orale di medicinali contenenti lisati batterici;
- le valutazioni riguardanti l'efficacia e la sicurezza d'uso dei medicinali contenenti lisati batterici è ancora controversa e, soprattutto, ci sono significative differenze tra la qualità delle informazioni scientifiche disponibili per i singoli medicinali a base di lisati batterici.

Di fronte alla panoramica dei fatti sopra descritta risulta chiaro quanto sia utile disporre di validi presidi farmaceutici che possano indurre un'immunostimolazione aspecifica di ampia portata, in grado di consentire la profilassi dell'influenza (anche attuando l'*overlap* terapeutico con il vaccino antinfluenzale, nel caso dei soggetti maggiormente a rischio) ma anche delle ILI e delle altre affezioni delle vie respiratorie, soprattutto per i pazienti in età pediatrica. Inoltre è auspicabile che questi stessi prodotti abbiano un'elevata sicurezza d'uso, aspetto



particolarmente importante per l'impiego pediatrico.

Tra le varie sostanze sperimentate con lo scopo di individuare un farmaco immunostimolante efficace e sicuro spiccano i medicinali con principi attivi *low-dose*. In particolare, un medicinale *multicomponent* con queste quantità di principi attivi ha già subito una prima, ma assai promettente, sperimentazione su pazienti pediatrici per verificarne l'efficacia rispetto al vaccino antinfluenzale e rispetto ad alcuni medicinali a base di lisati batterici. Nonostante i dati meritino di essere ampliati, sussiste una significativa evidenza del fatto che il medicinale in oggetto abbia effetto immunostimolante e consenta la riduzione dell'incidenza delle malattie delle vie respiratorie nei bambini, a fronte di un'elevata sicurezza d'uso. Ciò consente di affermare che la prospettiva ideale sia quella di sviluppare ulteriormente questo campo di indagine accanto alla ricerca per il miglioramento dell'efficacia dei vaccini antinfluenzali e allo sviluppo di ancor più validi e sicuri farmaci immunostimolanti.

Bibliografia

1. <http://www.salute.gov.it/dettaglio/pdPrimoPiano.jsp?id=188&sub=6&lang=it>
2. Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson TO. Vaccines for preventing influenza in healthy adults (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD001269.
3. van den Aardweg MTA, Boonacker CWB, Rovers MM et al. Effectiveness of adenoidectomy in children with recurrent upper respiratory tract infections: open randomised controlled trial. *BMJ* 2011; 343:d5154.
4. World Health Organization. Acute respiratory infections: the forgotten pandemic. *Bull WHO* 1998;76:101-103.
5. <http://www.flu.iss.it>
6. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-62.
7. Fukuda K, Levandowski RA, Bridges CB, Cox NJ. Inactivated influenza vaccines. In: *Vaccines*. Philadelphia: WB Saunders Ed. 2004, pp. 339-370.
8. Hilleman MR. Realities and enigmas of human viral influenza: pathogenesis, epidemiology and control. *Vaccine* 2002;20:3068-87.
9. Jefferson T, Smith S, Demicheli V et al. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet* 2005;365:773-80.
10. Jefferson T. Influenza vaccination: policy versus evidence. *BMJ* 2006;333:912-15.
11. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD004879.
12. Cates CJ, Jefferson TO, Bara AL, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD000364.
13. Bhalla P, Tan A, Smyth R. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(1):CD001753.
14. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12:36-44.
15. Weinberg GA, Szilagyi PG. Vaccine epidemiology: efficacy, effectiveness, and the translational research roadmap. *J Infect Dis* 2010;201:1607-10.
16. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998;338:1405-12.
17. Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM et al. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *J Pediatr* 2000;136:168-75.
18. Vesikari T, Fleming DM, Aristegui JF and the CAIV-T Pediatric Day Care Clinical Trial Network. Safety, efficacy, and effectiveness of cold-adapted influenza vaccine-trivalent against community-acquired, culture-confirmed influenza in young children attending day care. *Pediatrics* 2006;118:2298-312.
19. Tam JS, Capeding MR, Lum LC and the Pan-Asian CAIV-T Pediatric Efficacy Trial Network. Efficacy and safety of a live attenuated, cold-adapted influenza vaccine, trivalent against culture-confirmed influenza in young children in Asia. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:619-28.
20. Lum LCS, Borja-Tabora CF, Breiman RF et al. Influenza vaccine concurrently administered with a combination measles, mumps, and rubella vaccine to young children. *Vaccine* 2010;28:1566-74.
21. Eisenberg KW, Szilagyi PG, Fairbrother G and the New Vaccine Surveillance Network. Vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza in children 6 to 59 months of age during the 2003-2004 and 2004-2005 influenza seasons. *Pediatrics* 2008;122:911-19.
22. Szilagyi PG, Fairbrother G, Griffin MR and the New Vaccine Surveillance Network. Influenza vaccine effectiveness among children 6 to 59 months of age during 2 influenza seasons: a case-cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:943-51.
23. Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, Vainionpää R, Ziegler T, Heikkinen T. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in children aged 9 months to 3 years: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011;11:23-29.
24. Kelly H, Jacoby P, Dixon GA and the WAIVE Study Team. Vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza in healthy young children: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:107-11.
25. Gariboldi S, Palazzo M, Zannobio L et al. Low dose oral administration of cytokines for treatment of allergic asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2009;22:497-510.
26. D'amico L, Ruffini E, Ferracini R, Roato I. Low dose of IL-12 stimulates T cell response in cultures of PBMCs derived from Non Small Cell Lung Cancer patients. *Journal of Cancer Therapy* 2012;3:337-42.
27. Colombo M, Rigamonti G, Danza ML, Bruno A. Valutazione comparativa di Omeogrifi® vs vaccino nella prevenzione della sindrome influenzale in età pediatrica - Studio prospettico, multicentrico, randomizzato, controllato. *La Med Biol* 2007;3:3-10.
28. Supino C. Prevention of upper respiratory infections in pediatrics. A controlled, cohort study. *La Med Biol* 2002;3:19-23.

OMEOGRIPHI®

D.Lgs. 219/2006 art.85 : "Medicinale omeopatico senza indicazioni terapeutiche approvate".
D.Lgs. 219/2006 art. 120 1 bis: "Trattasi di indicazioni per cui non vi è, allo stato, evidenza scientificamente provata dell'efficacia del medicinale omeopatico".



COMPOSIZIONE

1 g contiene:

Aconitum napellus 5CH, *Belladonna* 5CH, *Echinacea* 3CH, *Vincetoxicum* 5CH, *Anas barbariae hepatis et cordis extractum* 200K, *Cuprum* 3CH, *Influecinum* 9CH. Eccipiente: Saccarosio.
Non contiene glutine nè lattosio.

CAMPI D'APPLICAZIONE

Medicinale omeopatico tradizionalmente utilizzato, nell'adulto e nel bambino, nella prevenzione e trattamento della sintomatologia influenzale e parainfluenzale.^{1, 2, 3}

POSOLOGIA e MODALITÀ di SOMMINISTRAZIONE

Sciogliere il contenuto di 1 tubo monodose sotto la lingua 1 volta alla settimana per 6 settimane consecutive. La posologia può essere aumentata, secondo parere medico, fino a 1 tubo monodose da 1 a 3 volte al giorno.^{1, 2, 3}

CONFEZIONE

6 tubi monodose di globuli da 1 g ciascuno.

Medicinale non a carico del Servizio Sanitario Nazionale.

Bibliografia

- 1 Colombo M. – Valutazione comparativa di Omeogrighi® vs vaccino nella prevenzione della sindrome influenzale in età pediatrica. Studio prospettico, multicentrico, randomizzato, controllato. *La Medicina Biologica*, **2007**/3; 3-10.
- 2 Supino C. – Prevenzione delle infezioni delle alte vie respiratorie in età pediatrica con Omeogrighi®. Studio multicentrico controllato. *La Medicina Biologica*, **2002**/3; 19-23.
- 3 Trapani G. – Curarsi con l'omeopatia. Influenza e malattie da raffreddamento. Edizioni Red, **2008**; 29.

Distribuito da:



GUNA S.p.a. - Milano
www.guna.it

Depositato presso A.I.F.A. il

il nostro laboratorio è a
Impatto Zero®
GUNA S.p.a. aderisce al progetto
Impatto Zero® di UNICED:
Compensare le emissioni di CO₂
con la creazione di nuove foreste.



AZIENDA CON SISTEMA
DI GESTIONE QUALITÀ
UNI EN ISO 9001:2008
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY