

Infezioni respiratorie ricorrenti e immunostimolanti

Un salto nel passato per orientarsi nel presente

LOREDANA LEPORE¹, FILIPPO LONGO¹, FRANCO PANIZON²

¹Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

²Professore Emerito, Dipartimento di Scienze della Riproduzione e dello Sviluppo, Università di Trieste

L'argomento delle infezioni respiratorie ricorrenti è per sua natura un argomento "minore". Così è anche la letteratura relativa, una letteratura marginale ed emarginata, di lavori pubblicati su riviste minori, e sempre sospetti di collusione con piccole Case farmaceutiche (la collusione con le grosse Case è naturalmente più tollerata). Questo contributo passa in rassegna la storia di questo argomento vista da un gruppo piccolo e un po' provinciale, alla ricerca di qualche piccola verità.

La questione delle infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) si è in parte ridimensionata nel corso dei decenni, un po' per la diminuzione del numero dei bambini e della loro aggregazione, un po' per esaurimento dell'interesse concettuale del problema e per il suo fin troppo ovvio carattere "fisiologico" e "innocente".

Questa può essere dunque considerata una questione obsoleta, concettualmente risolta, banale. E in larga misura lo è: espressione di una immaturità immunologica, che si risolve di regola in un paio di anni, che riguarda bambini precocemente socializzati, in un tempo della loro vita in cui il loro sistema immunitario è lontano dall'aver raggiunto l'efficienza.

Ma, come accade per tutti i fenomeni naturali, questa "fragilità" riguarda alcuni bambini più che altri: e se è vero che tra i 2 e i 4 anni la media degli episodi febbrili è di 6 all'anno, ci sono bambini che, durante la stagione autunno-invernale, si ammalano anche due volte al mese, e questo è certamente meno facilmente tollerabile: per

RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS AND IMMUNOSTIMULANTS

(*Medico e Bambino* 2008;27:451-456)

Key words

Recurrent respiratory infection, Immunomodulants, Immunostimulants, Toll-like receptors

Summary

As for pharmacological prevention of recurrent respiratory infections Cochrane Library has examined 579 controlled clinical trials against placebo. The substances tested are very different, ranging from thymus extracts and synthetic molecules acting on thymus functions, to non-specific immunomodulants, whose effectiveness is recognised, such as levamisole, to herbal substances and to homeopathy. The effect of all the substances (except for homeopathy) has been positive. The results show, in most of the cases, a yearly, bimonthly, biannual reduction ranging from 30% to 50% in the number of infections. The effect is usually limited to the period of treatment. The concordance of the results, the high number of patients studied and most of the multi-centric trials support the natural conclusions that these substances are effective. Therefore, considering the present knowledge, it seems legitimate to affirm that different immunostimulants have a positive effect on recurrent infections that are usually due to an early socialisation in an age in which the immune system is largely immature. The substantially similar effect of different substances can be acceptably explained saying that they alarm the toll-like receptors, which are sensitive and non-specific stimulators of the primary immune system that recognize short molecular sequences such as fragments of bacterial, or viral, or vegetal or tissue DNA. The work reports a series of trials carried out in the '80s in the Paediatric Clinic in Trieste (Italy) and by family paediatricians, who are ACP (Associazione Culturale Pediatri) members. It also reports a series of reviews or meta-analyses, ending with that by Cochrane.

questi bambini sono stati sperimentati, e sono oggettivamente in largo uso, i

cosiddetti immunostimolanti, di differente composizione, su cui non man-

cano numerose sperimentazioni cliniche controllate, ma nemmeno polemiche, fino alla loro eliminazione dal mercato francese, che pure accetta e rimborsa la terapia omeopatica.

Nell'ambito del Comitato di coordinamento di questa Rivista si è ripetutamente proposto di far "rivedere" ai rispettivi Autori alcuni loro contributi di largo interesse, a distanza di molti anni dalla loro prima stesura, per vedere e far vedere "cosa è cambiato". Il primo lavoro di uno di noi sul tema delle infezioni ricorrenti risale al 1975¹ e il primo nostro contributo sugli immunostimolanti risale al 1985²; e francamente non ci dispiace rivedere il nostro e l'altrui percorso su questo argomento durante questo lungo lasso di tempo.

È un fatto che pesano su questo problema più di vent'anni di polemiche, di incredulità, di ricerche in parte non impeccabili (ma in parte condotte invece secondo le buone regole per gli RCT), di atteggiamenti di sufficienza da parte dell'Accademia, di opinioni senza sostanza, su cui, almeno a nostro avviso, non è fuori posto un po' di "farmacoriflessione".

Una sperimentazione controllata di 20 anni fa: un immunostimolante (estratto timico) che funzionava

E facciamo dunque, ora, un passo indietro, per trovarci al principio di questa nostra ricerca, sulle IRR e sugli immunostimolanti.

Cominciamo con la *Figura 1*, ripresa dal nostro primo lavoro, condotto nella Clinica Pediatrica di Trieste, circa vent'anni fa, quello che ci ha convinti che la condizione descritta come sindrome delle infezioni respiratorie ricorrenti, o *Recurrent Respiratory Infection Syndrome (RRIS)*, o *Acute Respiratory Tract Infections (ARTI)*, può essere efficacemente trattata, e per la quale siamo stati successivamente spesso criticati³.

La presentiamo come "operazione nostalgia", riproducendo l'illustrazione di allora:

A. perché si legge e si interpreta con facilità: la somministrazione di una sostanza estratta dal timo di vitello, la timomodulina, protegge "visibilmente" i bambini trattati rispetto ai bambini che ricevevano un "placebo improprio" (polivitaminico);

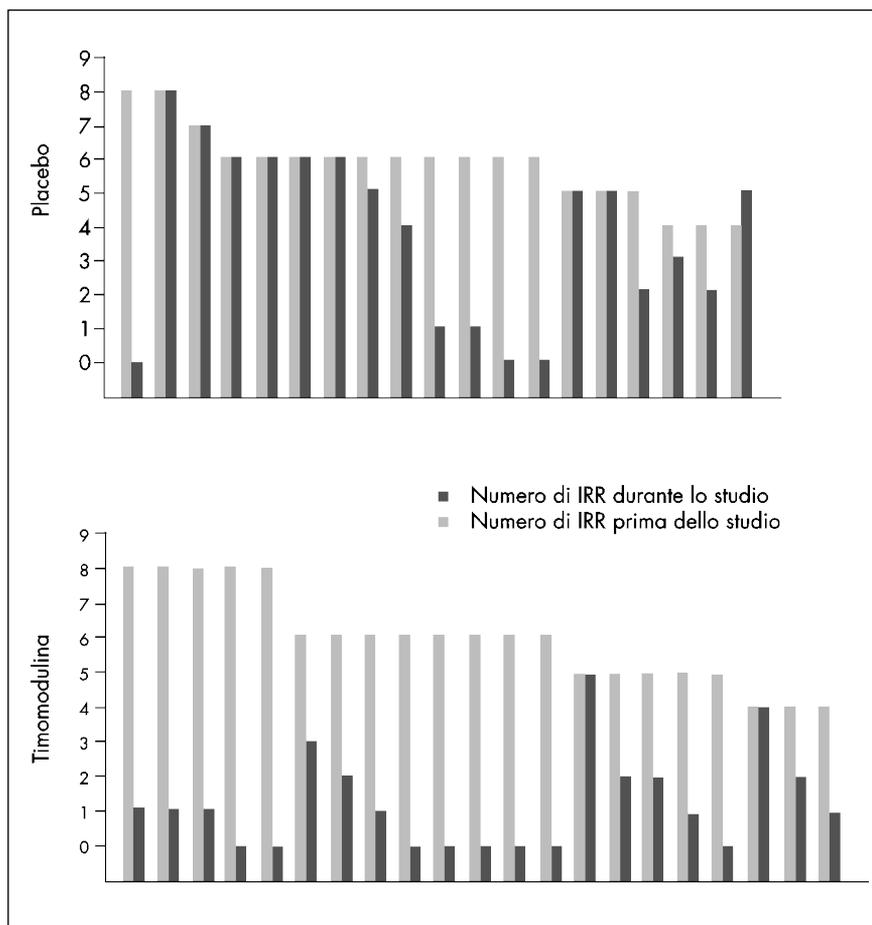


Figura 1. Nella parte superiore della figura appare, bambino per bambino, il numero degli episodi verificatosi nella stessa stagione nell'annata precedente (colonnina grigio chiaro), e nella stagione dello studio (colonnina grigio scuro). La differenza è ovvia e statisticamente molto rilevante: $p < 0,0002$. Il numero delle infezioni è sceso, da un anno all'altro, nel periodo di osservazione, da 125 a 26 nel gruppo trattato e da 110 a 72 nei controlli; 6 bambini su 19 dei controlli sono usciti (spontaneamente) dalla situazione di IRR, contro 18 su 21 dei bambini trattati. Dall'esame "a occhio" di questa casistica si potrebbe anche trarre l'impressione (che probabilmente corrisponde a verità, ma che non può essere sottoposta ad analisi statistica per la scarsa numerosità del campione) che l'effetto del farmaco sia più evidente nel gruppo dei soggetti "più malati" (8 infezioni nel trimestre, che si riducono a 0,6) rispetto a quello dei soggetti meno "malati" (5,4 infezioni nel trimestre, che si riducono a 2,5).

- B.** perché il confronto tra bambini trattati (timomodulina) e controlli (placebo) non è espresso come risultato medio, ma bambino per bambino;
- C.** perché riguarda bambini con RRIS molto espressa: più di una infezione al mese (media 1,5) nel periodo invernale (dicembre-febbraio);
- D.** perché questa ricerca non è stata sponsorizzata da nessuno (anzi è stata decisa da noi), "forzando" i desideri della piccola casa produttrice, pensando di non trovare risultati.

I pazienti sono stati trattati con un estratto di timo (timomodulina, in commercio *Leucotrofina*) o con un placebo

(polivitaminico) confezionato allo stesso modo di *Leucotrofina*, prescritto "random", quindi in doppia cecità, a pazienti selezionati per l'alto numero di infezioni respiratorie a cui erano andati incontro nella stagione precedente.

La differenza, che risulta altamente significativa all'indagine statistica ($p < 0,0002$), si vede a occhio, ed è nettamente più evidente per i bambini con la massima espressività della RRIS.

Cosa manca a questa ricerca? Non la significatività statistica; non la dimostrazione di una efficacia clinicamente significativa (diminuzione a metà del-

le infezioni); non un ragionevole NNT²; non la numerosità perché, anche se il numero dei bambini è piccolo, quello delle infezioni è grande (largamente sufficiente per dimostrare l'evidenza); non la selezione dei casi (tutti casi ad elevata frequenza di infezione). Mancano solo due cose, non peraltro senza peso: l'autorevolezza della Rivista, e il fatto che la certezza del non dolo, o dell'assenza di conflitto di interesse, la possedevamo solo noi sperimentatori.

Ne manca certo anche una terza: il carattere policentrico, che avrebbe in qualche modo garantito del non inquinamento delle prove. Ma quello, come abbiamo visto, ha seguito di pochi anni questa prima sperimentazione "chiusa"; anzi, come si vedrà, di studi policentrici sugli immunostimolanti ne troveremo poi perfino troppi.

Ma per noi, comunque, questa antica ricerca fatta in casa, con i suoi risultati, che si sono palesati in maniera inattesa davanti ai nostri occhi increduli, è stata quella che ci ha mossi a occuparci e rioccuparci di questo banale argomento, a esporci a critiche supportate provenienti dal basso e dall'alto, a contrastarle anche duramente e forse, in passato, senza sufficiente supporto della letteratura. E che ora ci spinge a ritornare a rifletterci sopra.

Uno studio controllato, policentrico, fatto da 177 pediatri di famiglia, nel 1988, su 929 bambini

Lo studio³ ha coinvolto direttamente *Medico e Bambino* e si è giovato della collaborazione volontaria, non retribuita, di 177 pediatri che hanno paragonato contro placebo l'efficacia di tre diversi preparati, un estratto timico, un estratto batterico "grezzo", e un estratto batterico elaborato. Ogni pediatra aveva una sola scelta a disposizione: il 40% doveva non trattare, il 20% trattare col farmaco 1, il 20% col farmaco 2, e il 20% col farmaco 3. Uno studio, dunque, forse non perfetto, ma le cui premesse, anche per l'elevato numero dei partecipanti arruolati, rendevano non pensabile né il conflitto di interesse né un pregiudizio ideologico favorevole (NB. La maggior parte di quegli operatori NON crede-

va all'efficacia dei cosiddetti immunostimolanti; in ogni modo nessuno aveva la possibilità di confrontare i suoi dati con altri). Inoltre la qualità del disegno e la raccolta ed elaborazione dei dati erano affidate a un Istituto "al di sopra di ogni sospetto", l'Istituto Mario Negri.

Questi sono stati arruolati in due gruppi: il gruppo A era fatto di bambini con RRIS espressa nell'annata precedente, tra novembre e aprile: in questo periodo avevano avuto almeno 6 infezioni (una al mese); il gruppo B era invece composto da bambini con patologia "in atto", che avevano avuto, all'entrata nel trial, almeno 2 infezioni nel giro degli ultimi 30 giorni.

I risultati di questa ricerca sono stati positivi, anche se non clamorosi: nei pazienti del gruppo A (trattamento nell'annata successiva al riscontro di RRIS) solo uno dei farmaci (*Lantigen B*) ha avuto un effetto altamente significativo: $p < 0,001$; gli altri due hanno registrato un $p < 0,05$; nessuno dei tre farmaci ha però ottenuto un effetto che potesse essere considerato clinicamente utile (riduzione delle infezioni di almeno il 30%). Nel gruppo B, invece (trattamento delle infezioni respiratorie "in atto"), tanto *Lantigen B* che *Leucotrofina* hanno dimostrato sia una buona efficacia statistica ($p < 0,01$) sia un effetto clinicamente utile (riduzione degli episodi $> 30\%$) sia una diminuzione significativa ($p < 0,01$) nell'uso di antibiotici.

L'effetto è rimasto limitato nel tempo: precisamente ai primi 60 giorni di di osservazione, cioè DURANTE la persistenza del trattamento. Nei 60 giorni successivi, in tutti i gruppi, compreso quello che non riceveva immunostimolanti, la frequenza delle infezioni si era comunque dimezzata e le differenze tra gruppi trattati e controlli perdeva di significatività.

La conclusione del lavoro era stata considerata positiva con qualche riserva: "*I risultati pongono le basi per una ipotesi consistente, ma che richiede conferma mediante uno studio in cieco su una popolazione di VERI malati*".

Aggiungeremmo una terza conclusione, importante, e valida per tutti i bambini: che gli immunostimolanti hanno effetto soltanto durante il tempo in cui vengono somministrati, ma

che poi, in tutti i casi, se si ha pazienza, il bambino migliora anche senza terapia. Senz'altro questo era il risultato "epidemiologico" più significativo di tutti, un risultato, come vedremo, costante nelle diverse sperimentazioni, che deve essere letto in positivo e rappresentare, per il pediatra e la famiglia, una risposta tranquillizzante: questo non toglie che l'efficacia statistica del trattamento, per il tempo desiderato, sia stata confermata su una larga popolazione.

Un altro studio "antico": perché ci sono bambini che si riammalano più spesso degli altri?

In una successiva serie di ricerche abbiamo cercato di valutare il profilo immunologico di questi bambini, che non differisce da quello dei controlli né per il livello delle immunoglobuline sieriche o salivari, né per la distribuzione delle sottopopolazioni linfocitarie. L'unico dato significativo che riferiamo con la dovuta cautela, trattandosi di una tecnica ormai obsoleta, è stato il diverso tempo di recupero della capacità di rosettazione in vitro dei T-linfociti, funzione che nei controlli viene disturbata da una infezione in atto, ma che si ripristina in non più di 15 giorni, mentre nella maggioranza dei bambini con RRIS rimane deficitaria per alcuni mesi dopo l'infezione (forse anche per il ripetersi delle malattie, che possono finire per essere causa dell'automantenimento della fragilità dei soggetti). Il trattamento con immunostimolanti corregge questo difetto^{4,7}.

Una revisione sistematica della letteratura di 5 anni fa

Nel 2003 Ronfani e Buzzetti pubblicavano una bella rassegna della letteratura, che prendeva in considerazione 15 studi clinici randomizzati in cieco, considerati di qualità sufficientemente buona, malgrado alcune pecche metodologiche e di esposizione; critiche che condividiamo, come condividiamo le conclusioni⁸.

Il risultato di questa rassegna era cautamente positivo: "*avendo chiari questi importanti limiti, i risultati sembrano dimostrare un vantaggio dell'uso degli immunostimolanti sul placebo,*

tanto da suggerire la necessità di ulteriori studi clinici". In altre parole: roba da non buttar via.

Una relazione illustre al Congresso SIP di 4 anni fa: il probabile ruolo dei Toll-like receptors e la faccenda della breve durata di effetto degli immunostimolanti

Il relatore illustre di cui parliamo era probabilmente la maggiore autorità italiana in tema di immunità e difetti dell'immunità in pediatria, il prof. Luigi D. Notarangelo, ora attivo negli Stati Uniti. Le conclusioni della relazione a firma sua e dei suoi collaboratori sono state, ancora una volta, positive ma caute⁹: *"Il tentativo di manipolare il sistema immunitario con farmaci cosiddetti immunostimolanti (con l'obiettivo di stimolare le difese e di ridurre l'incidenza di infezioni ricorrenti) ha, negli ultimi anni, trovato basi razionali più solide con l'identificazione dei Toll-like receptors (TLR) che riconoscono strutture molecolari presenti sulla superficie di microrganismi diversi (batteri, virus, funghi) e in grado di innescare segnali di attivazione sulle cellule dell'immunità. Difetti nelle vie di segnalazione legate ai TLR sono stati dimostrati responsabili di infezioni ricorrenti di origine batterica (Streptococcus pneumoniae) e virale (HHV); inoltre è stato dimostrato che la stimolazione via TLR induce l'espansione dei linfociti B di memoria, e potenzia le risposte anticorpali. I TLR costituiscono un delicato e complesso sistema di allarme, che si attiva per l'entrata nell'organismo di alcuni semplici complessi molecolari "stranieri", in particolare di derivazione virale o batterica"*.

Un bel salto concettuale: si comincia a capire. Tuttavia, e onestamente, Notarangelo e i suoi collaboratori non riuscivano a non aggiungere la postilla: *"Nonostante queste premesse, permangono a oggi deboli le evidenze di efficacia degli immunostimolanti nella prevenzione delle infezioni ricorrenti"*. Come vedremo più oltre, le più recenti metanalisi sembrano contrastare queste oneste prese di distanza dall'applicazione pratica.

Un colloquio personale di uno di noi con il relatore ha portato il prof. Nota-

rangelo a esprimere meglio il perché della cautela: la brevità del follow-up in alcuni lavori e la frequente caduta di effetto, quando il tempo del follow-up era abbastanza protratto.

Ma, a nostro avviso, qui si dimostrava che "sbaglia anche il prete a dir messa": perché è proprio la brevità dell'effetto (che è però funzionale alle necessità del paziente) a dirci che non si tratta di un effetto stabile (e dunque potenzialmente pericoloso) sul sistema immunitario, ma piuttosto di un breve effetto di stimolo sull'efficienza del campanello d'allarme, utile per interrompere la catena della ricorrenza, e che non avrà verosimilmente conseguenze di nessun tipo negli anni a venire.

La sorpresa di Chizukit, 4 anni fa

Chizukit è una sorpresa per modo di dire. Si tratta di un preparato "misto", in parte erbaceo (echinacea), in parte animale (propoli), in parte chimico (vitamina C), il cui effetto è dello stesso ordine di quelli regolarmente ottenuti con gli immunostimolanti (cioè una riduzione della frequenza di infezioni respiratorie del 40% circa), ma i cui risultati sono stati pubblicati in una rivista di pediatria considerata tra le maggiori "internazionali", e che quindi ha avuto una risonanza molto maggiore di tutte le ricerche precedenti¹⁰.

Non ci sembra difficile, ora, inquadrarli anche concettualmente tra quelli, ottenuti come vedremo tra poco con prodotti molto eterogenei, che però, per la loro natura, contengono sequenze assimilabili a quelle che stimolano i TLR. Così come non ci sorprendono i risultati positivi ottenuti con *Lactobacillus* GG applicato in cieco su popolazioni pediatriche frequentanti centri di day-care¹¹, e nemmeno i risultati negativi ottenuti con preparazioni omeopatiche¹², che non possono contenere, per loro natura, abbastanza sequenze molecolari da stimolare i TLR.

La recente metanalisi della Cochrane Library, l'anno scorso

La metanalisi sull'efficacia degli immunostimolanti ha preso in considerazione 759 sperimentazioni cliniche, di cui 58 studi clinici controllati, in cieco, contro placebo: di questi, 34 (3877 bambini) riguardavano i lisati batte-

rici e avevano i requisiti per essere sottoposti a metanalisi¹³.

Il risultato di queste ricerche è che TUTTI gli immunostimolanti studiati (estratti batterici, pitotimod, erbacei) riducono del 40% (39,6; IC 95%: 47-32) il numero delle infezioni respiratorie, rispetto al placebo, con differenza zero, sempre rispetto al placebo, per quel che riguarda gli effetti indesiderati. Limitando l'osservazione ai soli estratti batterici, e ancor meglio ai due tipi di estratti batterici più usati (in sigla OM85 e BVD53), la dispersione dei dati risultava accettabile (Figura 2).

Gli Autori concludono auspicando ancora una volta che *"altre indagini, di più elevata qualità, multicentriche, in doppio cieco e contro placebo, vengano fatte per appurare definitivamente il ruolo di questo tipo di farmaci e condotte, possibilmente, dalle autorità sanitarie nazionali"*; che, in ogni modo, *"i risultati indicano che la riduzione dell'incidenza delle ARTI è una possibilità reale, ma il loro effetto netto va considerato in funzione dell'incidenza normale di queste infezioni nella popolazione pediatrica, e che tale effetto ha significato solo se il numero delle infezioni da ridurre è maggiore di tale incidenza: che perciò l'uso degli immunostimolanti per la prevenzione delle ARTI deve essere limitato ai bambini con accertata elevata suscettibilità a queste infezioni o, quanto meno, ai bambini sovraesposti (day care, kindergarten, scuola elementare e materna)"*.

Ci sembra che queste conclusioni siano in buona parte condivisibili, anche se espresse in maniera un po' circoscritta, che ci permettiamo di cercare di rendere più chiara: *"I risultati indicano che la riduzione delle ARTI è una possibilità reale", "ma tale effetto ha significato solo se il numero delle infezioni (del bambino da trattare) è maggiore della incidenza normale di queste infezioni nella popolazione pediatrica"*.

In altre parole, che non vale la pena trattare i bambini che hanno meno di 6 infezioni all'anno, essendo questa la cifra che deriva dalla maggior parte dei riscontri epidemiologici sulla popolazione generale. Poiché la decisione è da prendere durante il periodo in cui

queste infezioni si ripetono, cioè il periodo tra settembre e aprile, potremmo dire che il limite inferiore ragionevole per decidere di trattare è quello di più di una infezione al mese negli ultimi mesi. Con questo limite, l'assenza di eventi indesiderati e l'evidenza di efficacia statistica ci sembrano giustificare largamente l'indicazione. Ci sembra invece eccessivamente larga l'indicazione del trattamento per "i bambini sovraesposti (day care, kindergarten, scuola elementare e materna)" che vorrebbe dire, poi, tutti i bambini di quell'età (!).

Quanto agli auspici di ricerche di più elevata qualità, condotte da autorità sanitarie nazionali, questi ci sembrano teoricamente condivisibili, ma difficili da proporre per una problematica in ultima analisi debole e innocente, e già largamente studiata (34 lavori, per i soli lisati batterici, considerati eleggibili per metanalisi non ci sembrano poi tanto pochi).

Le nostre conclusioni

A. Sebbene l'andare incontro a infezioni respiratorie da parte di bambini esposti a una socializzazione precoce debba considerarsi un fatto fisiologico, esistono alcuni individui che

sembrano essere, per cause intrinseche o ambientali, particolarmente predisposti.

B. Le cause ambientali (iper-esposizione, fumo), ove è possibile, vanno eliminate, ma eliminarle è un intervento più facile da dire che da fare. Per molte famiglie l'asilo nido è una necessità, e per la grande maggioranza dei bambini la scuola materna "fa parte della vita". Il fumo passivo (come il fumo attivo) va combattuto; ma combattere non è sinonimo di vincere sempre.

C. Le cause intrinseche sono probabilmente diverse ma hanno a che fare, sicuramente, con la velocità di maturazione della risposta immune, che non può che essere diversa da persona a persona.

D. Gli immunostimolanti, quanto meno i lisati batterici, sono stati testati largamente con risultati positivi e omogenei, e senza effetti indesiderati significativi. Dunque, usarli è, allo stato attuale delle conoscenze, legittimo, anche se la loro efficacia è solo statistica e quindi non predicibile con sicurezza caso per caso, anche se studi "di più alta qualità" possono essere sempre e comunque auspicati (ma non sarà facile che un

gruppo di ricerca altamente qualificato consumi tempo su un campo così lungamente e largamente arato, con conclusioni omogenee fino alla noia e che riguarda "solo" la pediatria di base e una patologia riconosciuta come "innocente").

E. Il meccanismo d'azione di questi farmaci, quanto meno dei lisati batterici e forse degli erbaccei, è ragionevolmente da attribuire a una stimolazione aspecifica dei TLR, da parte dei loro "naturali" attivatori, che sono le brevi sequenze di DNA e/o mRNA batterico, virale, vegetale.

F. Questo verisimile meccanismo, assieme alla limitazione nel tempo dell'effetto, rappresenta non una limitazione ma semmai una garanzia concettuale (assieme a quella obiettiva dell'assenza di effetti collaterali registrati nelle metanalisi) di sicurezza, e dunque di legittimità per questo tipo di farmaci.

G. Questo trattamento dovrebbe comunque essere riservato a quella quota di bambini che siano disturbati dal loro ammalarsi più di una volta al mese nel periodo da novembre ad aprile (dunque a non più del 10-15% degli assistiti di età tra 0 e 5 anni, socializzati, oppure secondoterzogeniti, con un fratello che "porti a casa" le malattie, come talvolta accade).

H. Non usare gli immunostimolanti è, in fondo, concettualmente altrettanto lecito che usarli, visto che si tratta di una condizione benigna e destinata a risolversi spontaneamente; ma forse un po' meno pratico, un troppo rigido, quasi un po' cattivo nei riguardi dei bambini, o almeno dei loro genitori.

I. Ci sarebbe anche da riflettere su altri aspetti più generali, che riguardano il mondo della ricerca applicata e delle riviste mediche, piuttosto che lo specifico dell'efficacia o meno di una classe di farmaci; il problema del rapporto, fonte di possibile corruzione e di conflitto di interesse, eppure materialmente obbligato, e fertile, se fosse sempre pulito, tra case produttrici e ricerca; il problema, infine, della credibilità di chi pubblica e della capacità critica di

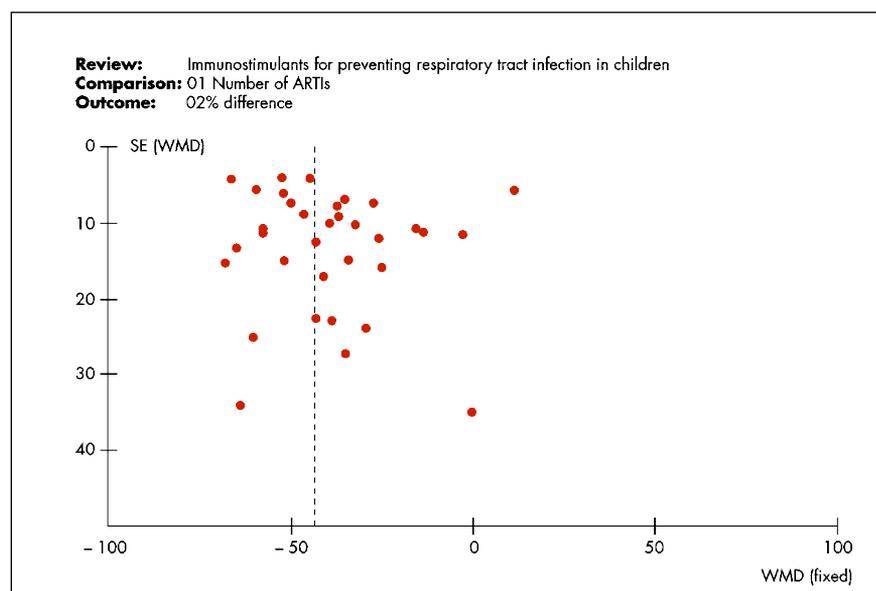


Figura 2. Effetto della somministrazione dei lisati batterici sulla riduzione della numerosità delle infezioni in 34 RCT considerati eleggibili. Come si vede, anche considerando i 3 risultati negativi, la mediana dell'efficacia si colloca poco al di sotto di una riduzione della numerosità delle infezioni del 50%, con una variabilità anche visibilmente accettabile.

pubblica e della capacità critica di chi legge; e assieme anche il problema del conformismo accademico e della chiusura aprioristica di alcuni *opinion leader*, o del facile conformismo passivo diffuso nella "base". Ma ci basta accennarvi.

Indirizzo per corrispondenza:

Loredana Lepore
e-mail: lepore@burlo.trieste.it

Bibliografia

1. Fior R, Panizon F. Il bambino catarrale. Prospettive in *Pediatria* 1975;49:253-62.
2. Longo F, Lepore L, Agosti E, Panizon F. Valutazione dell'efficacia della timomodulina in bambini con infezioni respiratorie ricorrenti. *Ped Med Chir* 1985;10:603-7.
3. Tamburlini G, Candusso M, Tozzi AE, Greco L. Studio Italiano Infezioni Respiratorie Ricorrenti in Pediatria (SIRP). *Medico e Bambino* 1988;7:625-41.
4. Lepore L, Longo F, Presani G, Panizon F. Il profilo immunologico del bambino con infezioni respiratorie ricorrenti. *Riv Ital Pediatria* 1984;10:38-40.
5. Lepore L, Longo F, Presani G, Perticacari S. Difetto dell'immunità ritardata nelle infezioni respiratorie ricorrenti. *Immunologia Pediatrica* 1982;2:181-3.
6. Lepore L, Longo F, Panizon F. Il bambino con infezioni respiratorie ricorrenti. *Medico e Bambino* 1986;5:626-9.
7. Lepore L, Longo F, Pennesi M, Barbi E. La funzione immunologica nei bambini con infezioni respiratorie ricorrenti valutata in benessere. *Ped Med Chir (Med Sur Ped)* 1987;9:695-8.
8. Ronfani L, Buzzetti R. Efficacia dei farmaci immunostimolanti nella prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti in età pediatrica. Da: Ugazio AG, Cavagli G. *Il bambino con infezioni ricorrenti*. Milano: Masson, 2003.
9. Notarangelo LD, Doresina A, Schumacher RF. Infezioni ricorrenti: tra evidenze cliniche e incertezze. Congresso Italiano di Pediatria 2004. *Quaderni di Pediatria* 2004;3:11-5.
10. Cohen HA, Varsoudi, Kahen E, et al. Effectiveness of an herbal preparation containing echinacea, propolis and vitamin C reduce respiratory tract infections in children: a randomized double-blind placebo-controlled multicentric study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:222-6.
11. Hattaka K, Korpela R, Meurman L. *Lactobacillus* GG reduces infections in children attending day-care centers. Congresso Mondiale di Pediatria e Gastroenterologia, Boston 2000.
12. de Lange de Klerk ES, Blommers J, Kuik DJ, Bezemer PD, Feenstra L. Effect of homeopathic medicines on daily burden of symptoms in children with recurrent respiratory tract infections. *BMJ* 1994;309:1329-33.
13. Anonimous. Digest: Immunostimulants for preventing respiratory tract infections in children. Da: The Cochrane Library 2006, issue 4: *Medico e Bambino* 2007;26:41-4.

