

Il lisato batterico OM-85



I quesiti più frequenti

A cura di

Francesco Scaglione

Attilio Boner

Gabriella Levato

Jan Schroeder



Il lisato batterico OM-85

I quesiti più frequenti

A cura di

Francesco Scaglione

Attilio Boner

Gabriella Levato

Jan Schroeder



© copyright 2017 by Percorsi Editoriali di Carocci editore, Roma

Finito di stampare nel mese di dicembre 2017
da Eurolit, Roma

Progetto grafico di Ulteriori Iorillo

Riproduzione vietata ai sensi di legge
(art. 171 della legge 22 aprile 1941, n. 633)

Senza regolare autorizzazione, è vietato riprodurre questo
volume anche parzialmente e con qualsiasi mezzo, compresa
la fotocopia, anche per uso interno o didattico.



INTRODUZIONE

Le infezioni respiratorie rappresentano uno dei più gravi problemi in tutto il mondo.

Nel 1998, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha ritenuto le infezioni delle vie respiratorie (IVR) acute e ricorrenti "la pandemia dimenticata". Le IVR hanno causato il 19% di tutti i decessi nei bambini di età inferiore ai cinque anni e l'8,2% di tutte le disabilità e mortalità prematura. Nel 2000, 1.6-2.200.000 di bambini sono morti per IVR in tutto il mondo, con il 70% dei decessi in Africa e nel Sud-Est asiatico. Le IVR sono la principale causa di morbilità nei paesi ad alto reddito (USA, Canada, Europa occidentale) e rappresentano il 20% delle consultazioni dei medici, il 30% di perdita di giorni lavorativi e il 75% delle prescrizioni di antibiotici. Inoltre, le IVR sono responsabili della maggior parte di giorni di malattia tra

i bambini in età scolare e delle assenze dei genitori dal lavoro.

Il costo delle IVR nei paesi industrializzati è decisamente elevato. Ad esempio, negli Stati Uniti tra il 2000 e il 2002 ci sono stati circa 500 milioni di episodi di IVR non influenzali ogni anno; l'impatto economico totale di questi episodi è stato di circa 40 miliardi di dollari all'anno, di cui 17 miliardi di dollari di costi diretti e 22,5 miliardi di dollari di costi indiretti.

Negli adulti il problema è rilevante soprattutto nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), dove l'ospedalizzazione e la mortalità sono legate prevalentemente alle riacutizzazioni infettive.

In Europa, il tasso di ospedalizzazione per la BPCO è di circa 200 casi per 100.000 persone all'anno. Nel complesso, il tasso di mortalità della BPCO in Europa è di circa 18 casi per 100.000 abitanti per anno, con una tendenza generale a una maggiore mortalità per i paesi con alta prevalenza del fumo di sigaretta. Secondo l'OMS, nel 1997, la BPCO è stata la causa di morte nel 4,1% degli uomini e nel 2,4% delle donne in Europa.

È evidente che in questo campo, a elevato impatto clinico e sociale, la prevenzione rappresenta un passo molto importante nella gestione di queste patologie.

E la prevenzione è il tema di questo volume che raccoglie una serie di quesiti posti dalla classe medica su OM-85, un farmaco ampiamente studiato per la prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti.

Le risposte ai vari quesiti sono state elaborate da un team multidisciplinare composto da un farmacologo clinico, un immunologo, un pediatra e un medico di medicina generale.

Affinché le infezioni delle vie respiratorie non possano più essere definite "la pandemia dimenticata", è necessario, infatti, che la loro prevenzione coinvolga tutta la classe medica.



Che cosa è il lisato batterico OM-85?

Il lisato batterico OM-85 è un farmaco contenente frammenti batterici preparati allo scopo di ottenere una protezione immunitaria, riducendo il rischio di malattia. È costituito da una miscela di diversi antigeni batterici che forniscono all'organismo un gran numero di determinanti batterici capaci di stimolare l'immunità innata.



OM-85 è un vaccino?

OM-85 non è un vaccino propriamente detto. I vaccini, infatti, hanno caratteristiche diverse dagli immunostimolanti come OM-85.

In particolare, stimolano l'immunità adattiva e costruiscono la memoria immunologica, inducendo una risposta immunitaria specifica diretta soltanto al microrganismo o alla tossina da cui è stato generato.

OM-85, a differenza dei vaccini, aumenta le difese immunitarie dell'organismo in modo aspecifico, predisponendolo così a uno stato di pre-allerta che gli consente di reagire con maggiore immediatezza ed efficacia in caso di infezione.



Come viene prodotto OM-85?

OM-85 è un farmaco ad azione immunoregolatoria ottenuto con un processo biotecnologico da otto specie di batteri in genere responsabili delle infezioni alle alte e basse vie respiratorie (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Moraxella catarrhalis*).

Le otto specie batteriche sono sottoposte a coltura separatamente in fermentatori industriali, uccise e lisate mediante un trattamento alcalino. L'estratto, una volta ottenuto, viene sottoposto a un processo di purificazione e quindi liofilizzato per fornire il prodotto finale. Il prodotto consiste principalmente in una miscela di proteine acide, peptidi e amminoacidi con un punto isoelettrico (pl) tra 2,8 e 5,2 e un peso molecolare che varia da qualche centinaia fino a qualche centinaia di migliaia di Dalton. È importante ricordare che OM-85 contiene anche, in quantità minori, altri componenti che potrebbero spiegare la sua attività, cioè molecole di lipopolisaccaridi idrolizzate e quindi detossificate, acidi lipoteicosici, zuccheri e acidi grassi.



Qual è la differenza tra lisi chimica e lisi meccanica?

Esistono essenzialmente due tecniche per ottenere i lisati batterici: la lisi chimica e la lisi meccanica. Nel caso del lisato batterico OM-85, il più studiato e usato, la lisi chimica dei batteri è ottenuta in ambiente alcalino, con conseguente scissione della parete batterica e rilascio dei componenti immunitari. Altri lisati batterici sono ottenuti per lisi meccanica (ad esempio, sonicazione mediante onde ultrasomatiche).

La lisi chimica in ambiente alcalino riduce i batteri in frammenti più piccoli e, in fase di purificazione, consente di allontanare in maggior misura elementi proinfiammatori come il lipopolisaccaride (LPS), fornendo un migliore effetto immunologico. La lisi meccanica riduce i batteri in frammenti più grossolani, per cui la purificazione è più difficile.

Le due tecniche si differenziano per due aspetti essenziali.

Innanzitutto, le tossine: la lisi meccanica non agisce sulle tossine naturalmente presenti nei batteri. L'LPS, una tossina presente nei batteri Gram-negativi, rimane inalterata dopo la lisi

meccanica. La lisi chimica, invece, elimina la tossicità di queste molecole.

In secondo luogo, l'omogeneità e la qualità del prodotto finale: in genere, con la lisi meccanica si ottengono composti eterogenei e variabili contenenti particelle residue, aggregati e componenti solubili. La lisi chimica, invece, permette un recupero semplice ed efficiente dei principi attivi in una soluzione omogenea, garantendo un prodotto di alta qualità.

La sicurezza e la qualità del prodotto finale sono i principali vantaggi della lisi chimica, insieme all'efficacia dimostrata da numerosi studi preclinici e clinici, la maggior parte dei quali condotti in doppio cieco e controllati verso placebo.



Qual è il meccanismo d'azione di OM-85?

Per comprendere bene il meccanismo d'azione di OM-85 occorre fare un breve premessa su alcuni punti fondamentali della risposta immunitaria. Il sistema immunitario può essere grossolanamente suddiviso in innato e acquisito. Il primo riconosce – essenzialmente attraverso

le cellule dendritiche – determinanti microbiici per mezzo di un complesso di più classi di recettori (presenti sulla superficie delle cellule dendritiche) definiti Pattern Recognition Receptors (PRR). Tra questi ci sono i recettori Toll-like (TLR), i recettori NOD-like (NLR), i recettori RIG-1-like (RLR) e lectine di tipo C. Il riconoscimento dei patogeni da parte dei recettori PRR attiva un complesso programma trascrizionale che porta alla sintesi delle molecole necessarie per una rapida ed efficace risposta immunitaria verso i patogeni invasivi.

Il meccanismo d'azione di OM-85 si inserisce coerentemente con questo meccanismo di risposta immunitaria. I componenti batterici di OM-85 si legano ai PRR sulle cellule immunitarie producendo un effetto immunomodulante che si esercita in tre percorsi biologici di attivazione:

- ribilanciamento del rapporto TH1/TH2 verso TH1 con ridotta produzione di IL-4 e conseguente riduzione dell'IgE che spiega l'effetto positivo osservato nei pazienti con asma o wheezing;
- attivazione di cellule B con meccanismo T-indipendente e conseguente produzione di anticorpi come IgA;

- rilascio di chemochine e attivazione dei PMN con incremento della loro capacità di migrazione verso il sito d'infezione;
- attivazione T-reg e secrezione di IL-10, mediatore fondamentale per l'attivazione e la sopravvivenza delle cellule B e per lo spegnimento dello stato infiammatorio.



Qual è il ruolo di OM-85 in patologie come la BPCO o la rinosinusite cronica, caratterizzate da infezioni ricorrenti e stati infiammatori?

OM-85 induce la secrezione di interleuchina (IL) IL-6, IL-10 e la produzione di BAFF (B-Cell Activating Factor).

Questo indica che OM-85 è coinvolto nell'attivazione anche del braccio umorale non proinfiammatorio della risposta immunitaria. IL-10, infatti, è un mediatore fondamentale per l'attivazione e la sopravvivenza delle cellule B e per lo "spegnimento" dell'infiammazione; BAFF è un citochina chiave per la produzione di IgA da linfociti B in modo T-indipendente.

È interessante notare, inoltre, che l'aumento della secrezione di IL-10 da cellule ottenute da pazienti con BPCO e la ridotta espressione di ICOSL, un ligando prodotto dalle cellule dendritiche e coinvolto nella infiammazione, indotti da OM-85, potrebbero fornirgli un ruolo nel controllo della produzione eccessiva di mediatori proinfiammatori che determinano danno ai tessuti.

Questi due elementi potrebbero giocare un ruolo fondamentale nei pazienti con BPCO, non solo nel prevenire le riacutizzazioni ma anche nel ridurne la gravità.



OM-85 funziona soltanto nel prevenire le infezioni dovute ai germi da cui è composto?

Il lisato batterico OM-85 attiva vari componenti dell'immunità innata. L'immunizzazione, quindi, non è specifica e l'attività di OM-85 non è limitata ai batteri utilizzati per la sua produzione. Essa, infatti, riduce anche il rischio di infezioni di altri microrganismi patogeni, anche di origine non batterica e fornisce, quindi, un ampio spettro di protezione.



OM-85 è efficace in caso di infezioni virali nell'adulto?

OM-85 è composto da elementi che, seppur di origine batterica, agiscono sulle cellule dendritiche generando una risposta aspecifica. Il meccanismo di azione di OM-85 prevede il rafforzamento dell'attività basale della risposta innata prevalentemente attraverso macrofagi e cellule dendritiche.

La stimolazione e regolazione dell'immunità innata favoriscono in modo non specifico i meccanismi fisiologici di difesa del corpo aumentandone la capacità di resistere alle infezioni, comprese quelle causate da patogeni diversi, batteri e virus.



Esistono prove cliniche che OM-85 funziona?

OM-85 è sicuramente l'immunomodulatore con il maggior numero di studi preclinici e clinici pubblicati su riviste internazionali recensite dalle migliori banche dati.

L'efficacia di OM-85 è confermata da studi clinici in doppio cieco e controllati verso placebo,

che riportano una riduzione media dei casi di infezione intorno al -30%, sia negli adulti che nei bambini.



OM-85 è raccomandato dalle Linee Guida?

Le Linee Guida GOLD (Global Initiative on Obstructive Lung Disease), anche le più aggiornate, riportano studi clinici relativi a OM-85, riconoscendo la riduzione del tasso e della gravità di esacerbazioni acute delle broncopneumopatie croniche ostruttive (BPCO).

Gli estensori di queste Linee Guida raccomandano, tuttavia, ulteriori studi a lungo termine per evidenziare pienamente l'effetto. È importante sottolineare che OM-85 è l'unico immunostimolante/immunoregolatore di cui vengono citati degli studi in queste Linee Guida.

OM-85 è raccomandato dall'European Rhinologic Society (ERS) (Grado A di raccomandazione) per la prevenzione delle ricorrenze della rinosinusite cronica (senza polipi nasali).



Quando e come è meglio utilizzare OM-85?

Il trattamento con OM-85 deve essere cominciato idealmente prima della stagione sensibile (fine agosto-primi di settembre), al fine di proteggere i pazienti durante la stagione invernale.

Il dosaggio previsto dall'RCP è 1 capsula al giorno per 10 giorni consecutivi al mese per 3 mesi consecutivi, deve essere assolutamente rispettato dai pazienti, a cui va ricordato che il risultato è vincolato unicamente a una buona aderenza al trattamento.



OM-85 può essere somministrato due volte l'anno?

Non esistono controindicazioni. Poiché nel periodo di transizione inverno-primavera si ha una maggiore incidenza di infezioni, il paziente con infezioni ricorrenti delle vie respiratorie potrebbe trarre vantaggio dal doppio ciclo con una protezione completa e costante durante tutto l'anno.

Pertanto, la decisione di somministrare OM-85 due volte l'anno spetta al medico curante in base allo stato di salute generale di ciascun paziente.



Dopo quanto tempo insorge l'azione di OM-85?

Il tempo è variabile da individuo a individuo. Tuttavia, visto che OM-85 aiuta a prevenire le infezioni attivando componenti del sistema immunitario innato, cui consegue la risposta umorale e cellulare del sistema immunitario acquisito, la produzione di anticorpi nel siero e nelle secrezioni intestinali e polmonari necessita di diversi giorni.

Il tempo necessario per una normale risposta immunitaria è di circa 12-15 giorni. OM-85 ha mostrato in modelli preclinici e clinici un incremento nei livelli di immunoglobuline sieriche già dopo 10 giorni di trattamento, confermando che l'efficacia di OM-85 emerge dopo il primo ciclo di trattamento. Tuttavia, gli altri due cicli sono necessari per amplificare la risposta immunitaria.



Quanto dura la copertura protettiva di OM-85?

Il classico regime di dosaggio di 3 mesi di OM-85 offre una protezione supplementare per i 3

mesi successivi. Difatti, gli studi evidenziano che i livelli superiori di immunoglobuline (IgA, IgM e IgG) e l'attività delle cellule immunitarie (macrofagi) risultano ancora invariati al sesto mese.



OM-85 può essere somministrato insieme ai vaccini?

Nell'RCP di OM-85, al paragrafo 4.5 *Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazioni*, "si raccomanda un intervallo di 4 settimane tra la fine del trattamento con OM-85 e l'inizio di somministrazione di un vaccino".

Tuttavia, è utile ricordare che nessun database di farmacovigilanza ha riportato casi di interazioni con vaccini.



Quali sono i pazienti che possono beneficiare di un trattamento con OM-85?

Possono beneficiare di un trattamento con OM-85 tutti i pazienti che presentano fattori di rischio per infezioni respiratorie ricorrenti.

Negli adulti i principali fattori di rischio sono:

- infiammazione cronica (asma, bronchite, rinosinusite, BPCO);
- tabagismo;
- età avanzata;
- inquinamento;
- deficit delle difese immunitarie.

Inoltre, è consigliato a categorie particolari di lavoratori, quali:

- operatori sanitari;
- personale impiegato a contatto con il pubblico;
- lavoratori esposti a sostanze irritanti.

In età pediatrica i principali fattori di rischio sono:

- **fisiologici o genetici**: atopia/allergia, prematurità o basso peso alla nascita, mancato allattamento al seno, anomalie fisiologiche delle vie aeree, malformazioni cranio-facciali;
- **ambientali**: inquinamento, ingresso al nido precoce, fumo in gravidanza/fumo passivo, malnutrizione, difetti di vitamina D e di zinco.



OM-85 può essere prescritto in caso di malattie autoimmuni?

L'utilizzo di OM-85 è controindicato in pazienti con malattie autoimmuni (cfr. RCP), pertanto non può essere raccomandato.



Qual è l'effetto di OM-85 su persone sane?

Studi *in vitro* condotti su cellule immunitarie di persone sane hanno mostrato che OM-85 migliora le risposte immunitarie in maniera modulata. Questo dovrebbe permettere alla persona di reagire con maggiore immediatezza ed efficacia in caso di infezione.

Gli studi clinici condotti hanno mostrato che OM-85 è ben tollerato; inoltre, nella sorveglianza post-marketing, non sono emersi segnali di scarsa tollerabilità nella popolazione generale.

Ricordiamo che l'indicazione nell'RCP di OM-85 è, negli adulti, la prevenzione di infezioni ricorrenti delle vie respiratorie; nei bambini, la prevenzione di infezioni batteriche ricorrenti delle alte vie respiratorie.



Perché il dosaggio per bambini non è rapportato al loro peso?

OM-85 agisce sul sistema linfatico intestinale dal quale partono le cellule attivate che eserciteranno l'azione sistematica. Pertanto, non è necessario un dosaggio rapportato al peso.

La somministrazione di metà della dose di un adulto ai bambini è stata stabilita empiricamente e l'esaustiva evidenza clinica – che include studi clinici in doppio cieco, controllati verso placebo, metanalisi e revisione Cochrane (2011) – ha confermato l'efficacia e la tollerabilità di questa dose in bambini di età compresa fra 1 e 12 anni.



Lo schema di somministrazione di OM-85 può creare problemi di compliance?

È importante che il medico spieghi ai pazienti i benefici che possono trarre dal seguire lo schema di dosaggio. In genere, i pazienti lo rispettano.

Si suggerisce di spiegarlo nel seguente modo:

- OM-85 deve essere assunto per 10 giorni consecutivi al mese per 3 mesi consecutivi;
- questa modalità di dosaggio è necessaria perché il sistema immunitario necessita di una stimolazione regolare per potersi preparare adeguatamente a combattere le infezioni.



Perché si raccomanda l'assunzione di OM-85 a stomaco vuoto?

Attualmente non sono note interazioni specifiche tra alimenti e OM-85. È, in ogni caso, consigliato assumere OM-85 a stomaco vuoto per evitare interazioni anche teoriche.



Esiste il rischio di reazioni allergiche o shock anafilattico con OM-85?

Tra gli effetti indesiderati emersi da studi clinici condotti su pazienti trattati con OM-85, le reazioni allergiche rappresentano lo 0,01-0,1% e sono qualificate come rare. Dagli studi clinici non sono emersi shock anafilattici.



Che differenza c'è tra OM-85 e i probiotici?

La somministrazione di probiotici ha scopi differenti. Questi vengono somministrati per riequilibrare la flora batterica intestinale piuttosto che per scopi immunitari. In questo caso, i batteri devono arrivare vivi nell'intestino, superando la barriera acida gastrica, in modo da potersi moltiplicare. In parte, possono avere effetti immunitari, ma non è la loro funzione principale.

OM-85 ha, invece, un effetto immunoregolatorio diretto, come viene descritto nel meccanismo d'azione.



BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

Baladi S, Kantengwa S, Donati YR, Polla BS. *Effects of the bacterial extract OM-85 on phagocyte functions and the stress response.* Mediators Inflamm 1994;3:143-8.

Bell DM, Gleiber DW, Mercer AA, Phifer R, Guinter RH, Cohen AJ et al. *Illness associated with child day care: a study of incidence and cost.* Am J Public Health 1989;79(4):479-84.

Bitar MA, Saade R. *The role of OM-85 BV (Broncho-Vaxom) in preventing recurrent acute tonsillitis in children.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2013 May;77(5):670-3.

Capetti A, Cossu MV, Carenzi L, Rizzardini G. *Four years of immunization with OM-85 BV to prevent respiratory infections in HIV+ patients.* Hum Vaccin Immunother 2013 Sep;9(9):1849-51.

Carmona-Ramírez MA, Alvárez-Gómez V, Berber A. *Use of OM-85 BV for the prevention of acute respiratory tract infections in occupational medicine.* J Int Med Res 2002 May-Jun;30(3):325-9.

Chen J, Zhou Y, Nie J, Wang Y, Zhang L, Shi Q et al. *Bacterial lysate for the prevention of chronic rhinosinusitis recurrence in children.* J Laryngol Otol 2017;131:523-8.

De Benedetto F, Sevieri G. *Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate OM-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art.* Multidiscip Respir Med 2013 May 22;8(1):33.

Del-Rio-Navarro BE, Espinosa-Rosales FJ, Flenady V, Sienra-Monge JJL. *Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children.* Cochrane Database Syst Rev 2006 Oct 18;(4):CD004974.

Del-Río-Navarro BE, Luis Sienra-Monge JJ, Berber A, Torres-Alcántara S, Avila-Castañón L, Gómez-Barrero D. *Use of OM-85 BV in children suffering from recurrent respiratory tract infections and subnormal IgG subclass levels.* Allergol Immunopathol (Madr) 2003 Jan-Feb;31(1):7-13.

European Respiratory Society. *The European Lung White Book* (<http://www.erswhitebook.org/chapters/chronic-obstructive-pulmonary-disease/>; ultimo accesso febbraio 2017).

Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B, Sarnes M. *The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States*. Arch Intern Med 2003 Feb 24;163(4):487-94.

Fokkens WJ, Lund VJ, Mullool J, Bachert C, Alobid I, Baroddy F et al. *EPOS 2012: European position paper on rhino-sinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists*. Rhinology 2012 Mar;50(1):1-12.

Han RF, Li HY, Wang JW, Cong XJ. *Study on clinical effect and immunologic mechanism of infants capillary bronchitis secondary bronchial asthma treated with bacterial lysates Broncho-Vaxom*. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2016 May;20(10):2151-5.

Haskins R, Kotch J. *Day care and illness: evidence, costs, and public policy*. Pediatrics 1986;77(6 Pt 2):951-82.

Koatz AM, Coe NA, Ciceran A, Alter AJ. *Clinical and immunological benefits of OM-85 bacterial lysate in patients with allergic rhinitis, asthma, and COPD and recurrent respiratory infections*. Lung (2016);194:687-97.

Li J, Zheng JP, Yuan JP, Zeng GQ, Zhong NS, Lin CY. *Protective effect of a bacterial extract against acute exacerbation in patients with chronic bronchitis accompanied by chronic obstructive pulmonary disease*. Chin Med J (Engl) 2004 Jun;117(6):828-34.

Lusuardi M, Capelli A, Carli S, Spada EL, Spinazzi A, Donner CF. *Local airways immune modifications induced by oral bacterial extracts in chronic bronchitis*. Chest 1993;103:1783-91.

Orcel B, Delclaux B, Baud M, Derenne JPh. *Oral immunization with bacterial extracts for protection against acute bronchitis in elderly institutionalized patients with chronic bronchitis*. Eur Respir J 1994;7:446-52.

Pan L, Jiang XG, Guo J, Tian Y, Liu CT. *Effects of OM-85 BV in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis*. J Clin Pharmacol 2015 Oct;55(10):1086-92.

Parola C, Salogni L, Vaira X, Scutera S, Somma P, Salvi V et al. *Selective activation of human dendritic cells by OM-85 through a NF- κ B and MAPK dependent pathway*. PLoS One 2013;8(12):e82867.

Pasquali C, Salami O, Taneja M, Gollwitzer ES, Trompetto A, Pattaroni C et al. *Enhanced mucosal antibody production and protection against respiratory infections following an orally administered bacterial extract*. Front Med (Lausanne) 2014 Oct 30;1:41.

Scaglione F. *Meccanismo d'azione ed efficacia di OM-85 nella prevenzione delle infezioni respiratorie*. Farmaci 2017;16(1).

Tang H, Fang Z, Saborio GP, Xiu Q. *Efficacy and safety of OM-85 in patients with chronic bronchitis and/or Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Lung (2015);193:513-9.

WHO. *Acute respiratory infections: the forgotten pandemic*. Bulletin of the World Health Organization 1998;76(1):101-3.

Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, Bryce J, Dye C. *Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections*. Lancet Infectious Diseases 2002;2:25-32.

Francesco Scaglione

Professore Associato di Farmacologia,
Università degli Studi di Milano.

Attilio Boner

Professore ordinario di Pediatria,
Università degli Studi di Verona.

Gabriella Levato

Medico di Medicina Generale,
FIMMG Lombardia.

Jan Schroeder

Professore a contratto di Allergologia
e Immunologia Clinica,
Università degli Studi di Milano.