

La prevenzione non-farmacologica delle faringotonsilliti e delle otiti medie:

Antonio Boccazzi

IRCCS Policlinico Cà Granda

Milano

**Ogni giorno circa 800.000 bambini
assumono l'antibiotico per diagnosi
di infezione batterica**

Ogni giorno circa 800.000 bambini assumono l'antibiotico per diagnosi di infezione batterica

Il 35% di questi lo assume per patologie infettive del cavo orale o dell'orecchio

EZIOLOGIA DELLA FARINGODINIA

- **VIRUS (65%)**
 - Adenovirus +++++
 - Influenzale A e B +++
 - Parainfluenzale 1-4 +++
 - Epstein-Barr +++
 - Enterovirus +++
 - Herpes simplex ++
 - RSV and Rhinovirus +
- **BATTERI (30%)**
 - Streptococcus pyogenes* +++++
 - Other Streptococci (gruppi B, C, G) ++
 - Mycoplasma pneumoniae* +
 - Haemophilus influenzae* ++
 - Neisseria gonorrhoeae* ++
 - Neisseria meningitidis* ++
- **MICETI (5%)**

**Linee guida per la
Gestione della Faringotonsillite in
Età Pediatrica**

RACCOMANDAZIONI

Nessuno dei sistemi a punteggio (Mclsaac) è **sufficiente** a identificare con ragionevole sicurezza le infezioni da SBEA.

Il test rapido deve **sempre essere eseguito** nei bambini con anamnesi, segni e/o sintomi che si possono riscontrare, si riscontrano frequentemente o sono tipici di infezione da SBEA.

The background is a solid blue color with several white, glowing, curved lines that sweep across the frame, creating a sense of motion and depth. The lines are most prominent on the left side and curve towards the right.

Otiti

Linee Guida OMA

Caratteristiche Episodio	Raccomandata	Alternativa
Sintomi lievi No otorrea No ricorrenza No fattori R	Amoxicillina 50 mg/kg/die in 2 - 3 dosi	Cefaclor 40 – 50 mg/kg/die in 2 dosi
Sintomi gravi Otorrea Ricorrenza Fattori R*	Amoxicillina + acido clavulanico 80-90° mg/kg/die in 2 -.3 dosi	Cefuroxime axetil 30 mg/kg/die in 2 dosi Cefpodoxime proxetil 8 mg/kg/die in 2 dosi

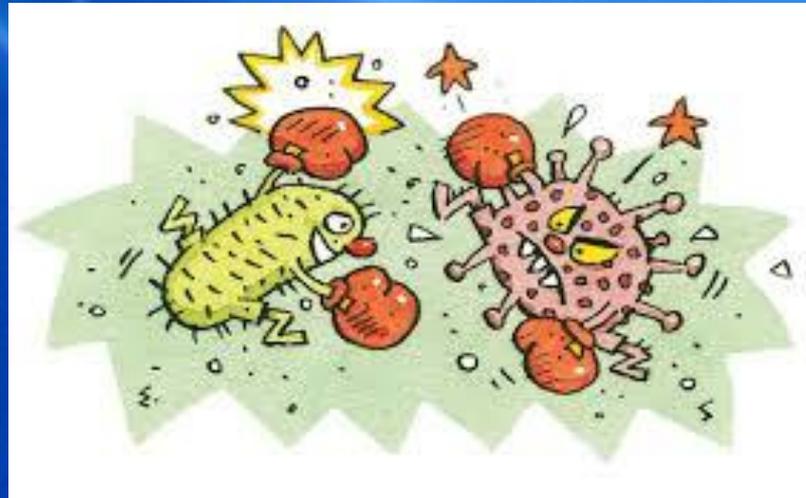
* Fattori di rischio: età < 3 anni, frequenza di day-care, fratelli in day-care, recente (< 1 mese) terapia antibiotica

E' possibile una prevenzione non
antibiotica della malattia
Streptococcica?

Il fenomeno della competizione batterica



siti d'interazione **sostanze**



Lo Streptococcus Salivarius K12 è il primo ceppo batterico al mondo tipizzato capace di secernere due batteriocine insieme: la **Salivaricina A2** e la **Salivaricina B**

Letteratura scientifica: *S. salivarius* K12

TITOLO	AUTORE
Use of Streptococcus salivarius K12 in the prevention of streptococcal and viral pharyngotonsillitis in children	Di Pierro F
Clinical evaluation of the oral probiotic Streptococcus salivarius K12 in the prevention of recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by Streptococcus pyogenes in adults	Di Pierro F
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 F
Distribution and persistence of probiotic Streptococcus salivarius K12 in the human oral cavity as determined by real-time quantitative polymerase chain reaction	Horz HP
Prevention of streptococcal pharyngitis by anti-Streptococcus pyogenes bacteriocin-like inhibitory substances (BLIS) produced by Streptococcus salivarius.	Tagg JR
Developing oral probiotics from Streptococcus salivarius	Wescombe PA

***Profilassi delle faringo-tonsilliti in
età pediatrica
con Streptococcus Salivarius Blis
K12***

Di Pierro F, Colombo M, Zanvit A, Risso P, Rottoli A
Drug, Healthcare and Patient Safety; 2014

MATERIALI E METODI

studio aperto, non randomizzato, multicentrico, controllato

Schema terapeutico e posologico:

Una compressa di K12 (1miliardo UFC/dose),
per 3 mesi consecutivi, da sciogliere in bocca, la sera,
dopo essersi lavati accuratamente i denti e senza più assumere cibo
(immediatamente prima di coricarsi).

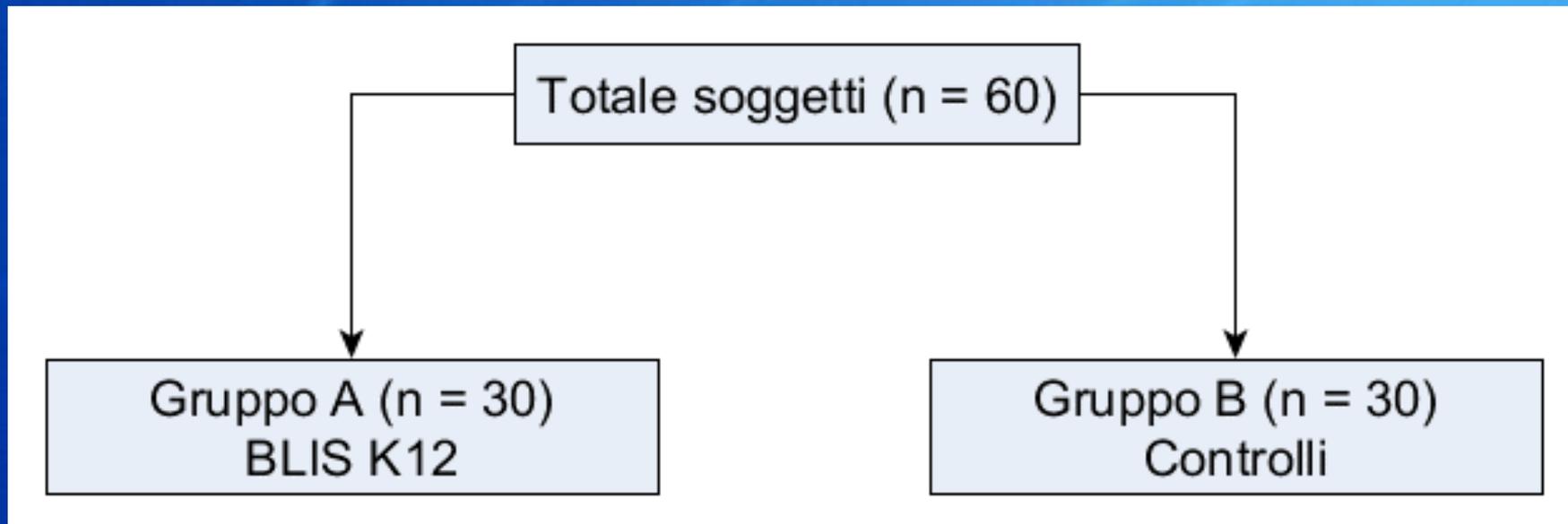
31/01/2013

Periodo di osservazione

30/04/2013



POPOLAZIONE OGGETTO DELLO STUDIO



Età: 3 anni - 12 anni e 8 mesi

- 19 maschi (63,3%) età media 6 anni e 7 mesi
- 11 femmine (36,7%) età media 5 anni e 7 mesi



Età: 3 anni e 1 mese - 11 anni

- 13 maschi (43,3%), di età media: 6 anni e 1 mese
- 17 femmine (56,7%), di età media: 5 anni e 2 mesi

GRUPPO A

BLIS K12

Questi bambini, dal 31 gennaio 2012 al 30 aprile 2012, hanno presentato complessivamente **94** FT da SBEA (media **3,1** per bambino).

Nello stesso periodo del 2013, gli stessi bambini, in profilassi con Blis K12, hanno presentato complessivamente **3** patologie da SBEA (media **0,1** per bambino), così distribuite in tre pazienti diversi:

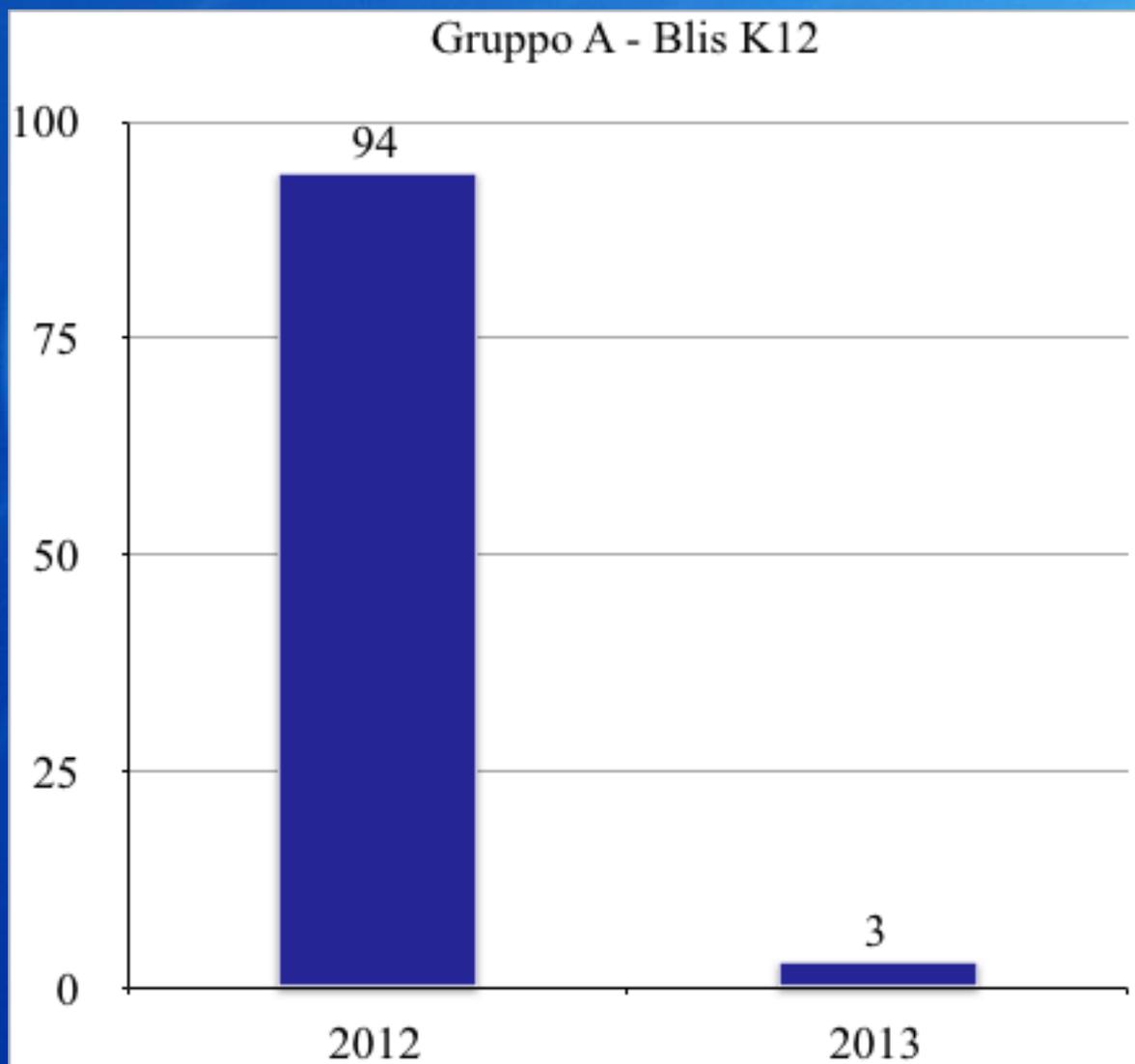
2 faringo-tonsilliti

1 scarlattina

Compliance: ottima (solo in 1 caso si è evidenziato abbandono della profilassi per disgusto)

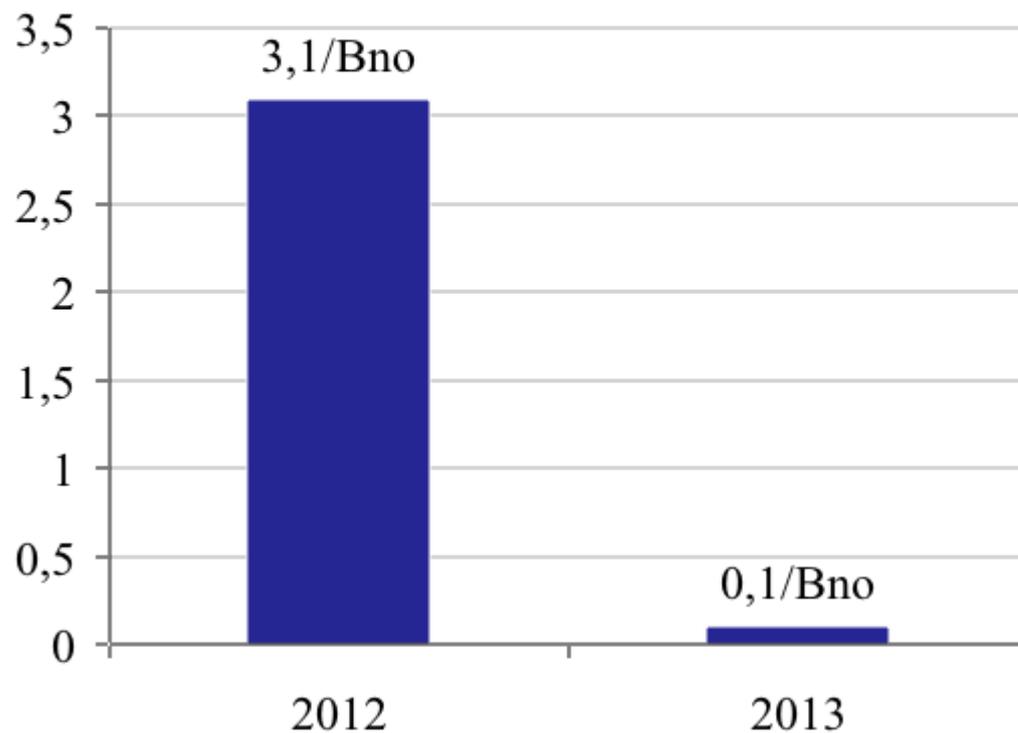
Assunzione di AB così suddivisi:

**primo paziente: AB per faringo-tonsillite da SBEA
secondo paziente: AB per faringo-tonsillite da SBEA
terzo paziente: AB per scarlattina**



Faringo-tonsilliti da SBEA

Gruppo A - Blis K12



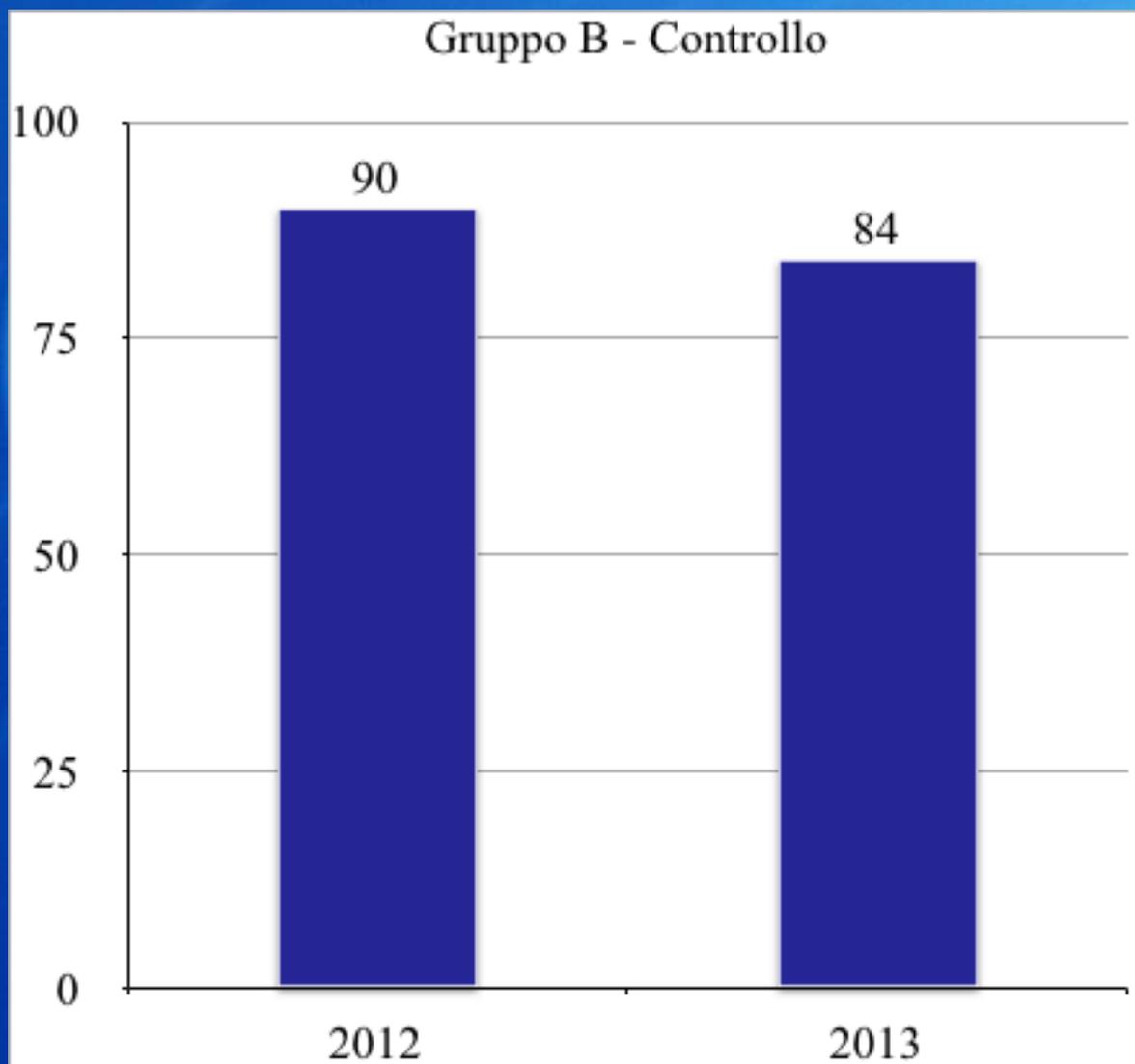
Faringo-tonsilliti da SBEA

GRUPPO B

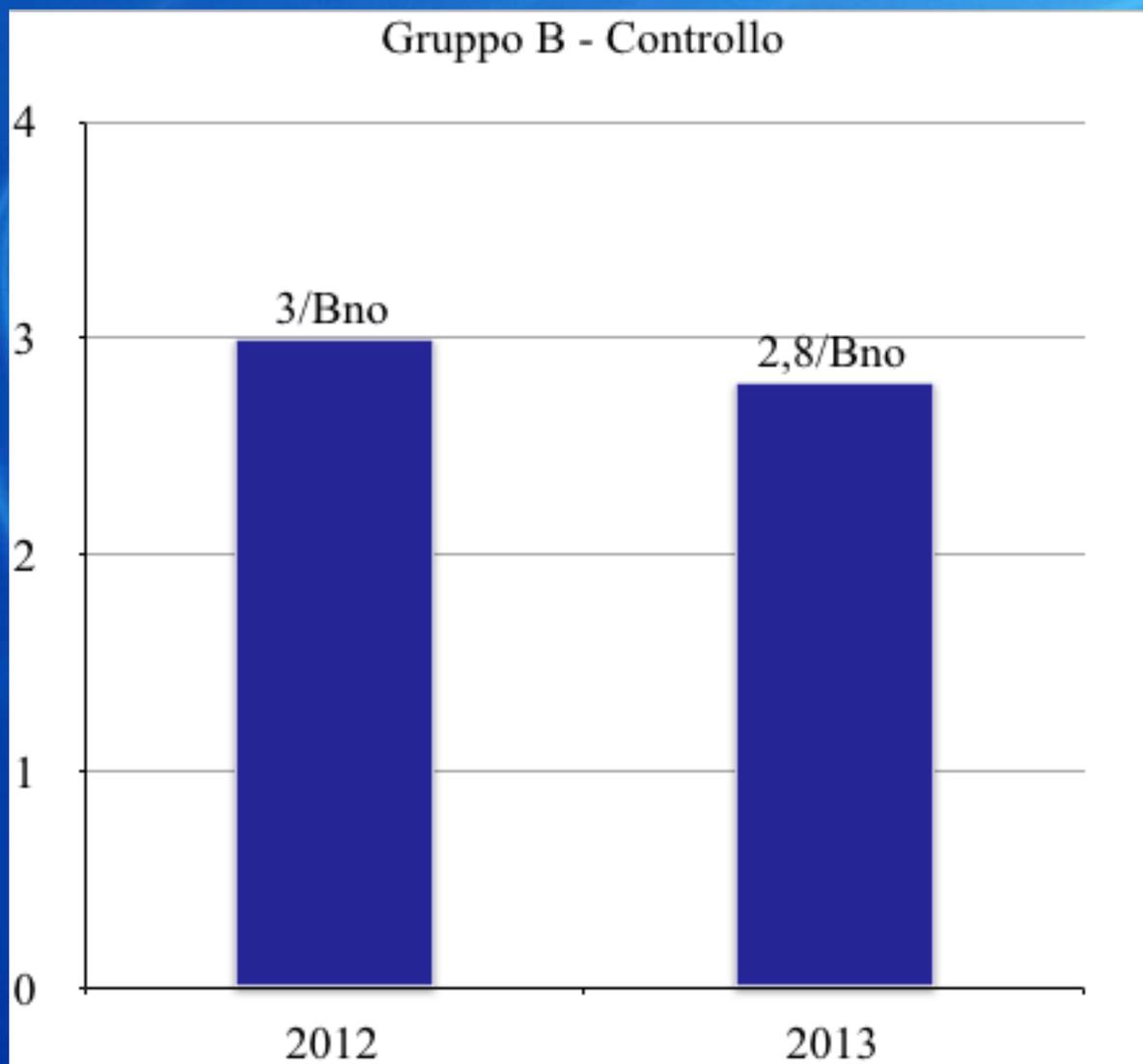
Controllo

Questi bambini dal 31 gennaio 2012 al 30 aprile 2012, hanno presentato, complessivamente, **90** FT da SBEA (media **3** per bambino).

Nello stesso periodo del 2013, gli stessi bambini, senza alcuna profilassi, hanno presentato **84** FT da SBEA (media **2,8** per bambino).



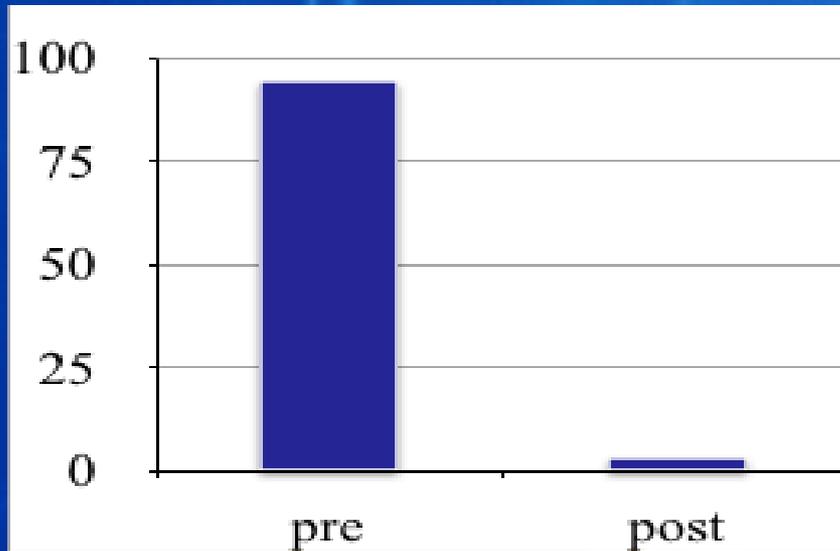
Faringo-tonsilliti da SBEA



Faringo-tonsilliti da SBEA

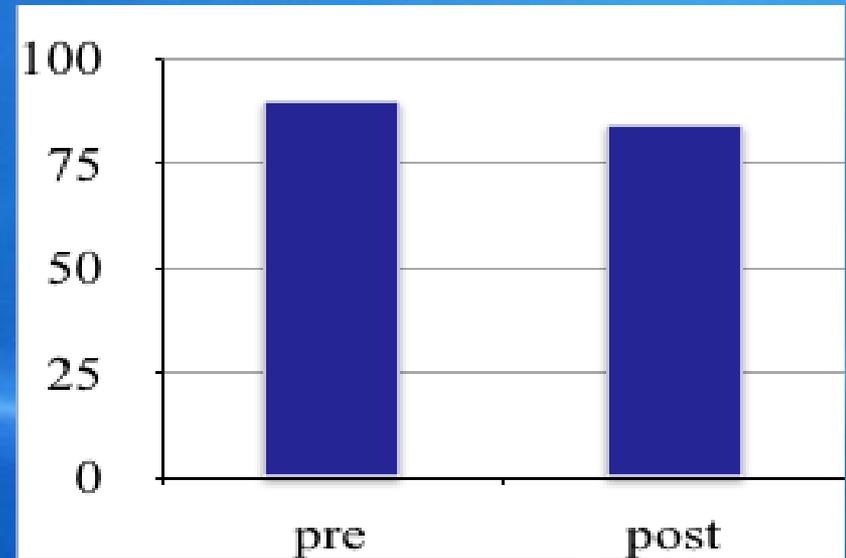
Confronto Gruppo A e Gruppo B

Gruppo A – K12



Pre (2012) = media 3,1 SBEA/bambino
Post (2013) = media 0,1 SBEA/ bambino

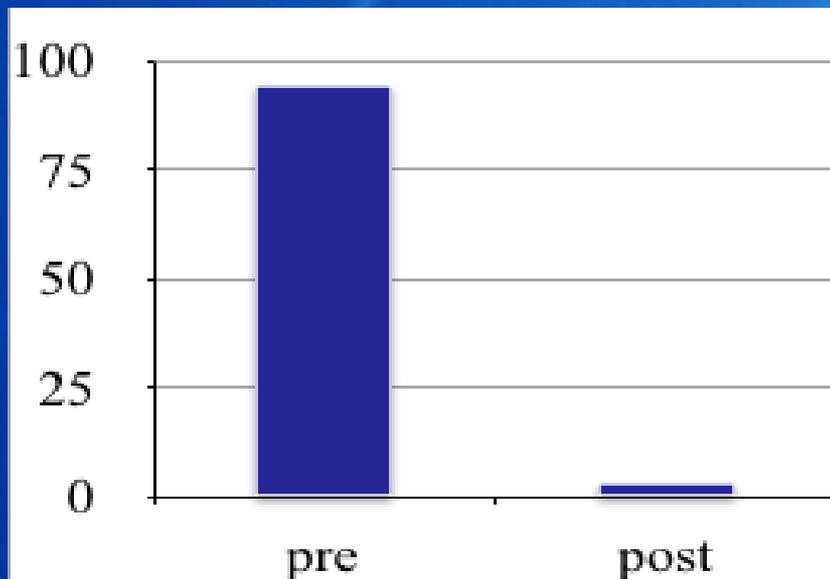
Gruppo B - controllo



Pre (2012) = media 3 SBEA/bambino
Post (2013) = media 2,8 SBEA/ bambino

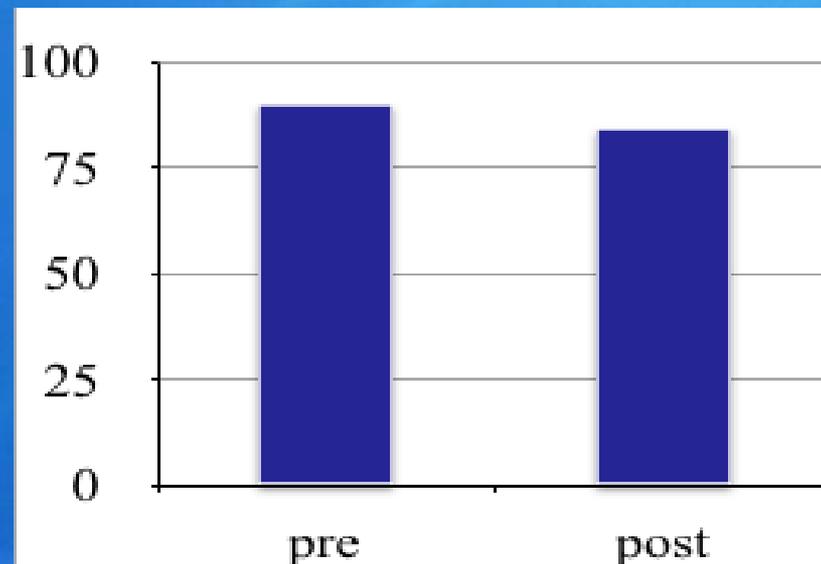
Confronto Gruppo A e Gruppo B

Gruppo A - K12



Pre (2012) = media 3,1 SBEA/bambino
Post (2013) = media 0,1 SBEA/bambino

Gruppo B - controllo



Pre (2012) = media 3 SBEA/bambino
Post (2013) = media 2,8 SBEA/bambino



Riduzione del 79,29%

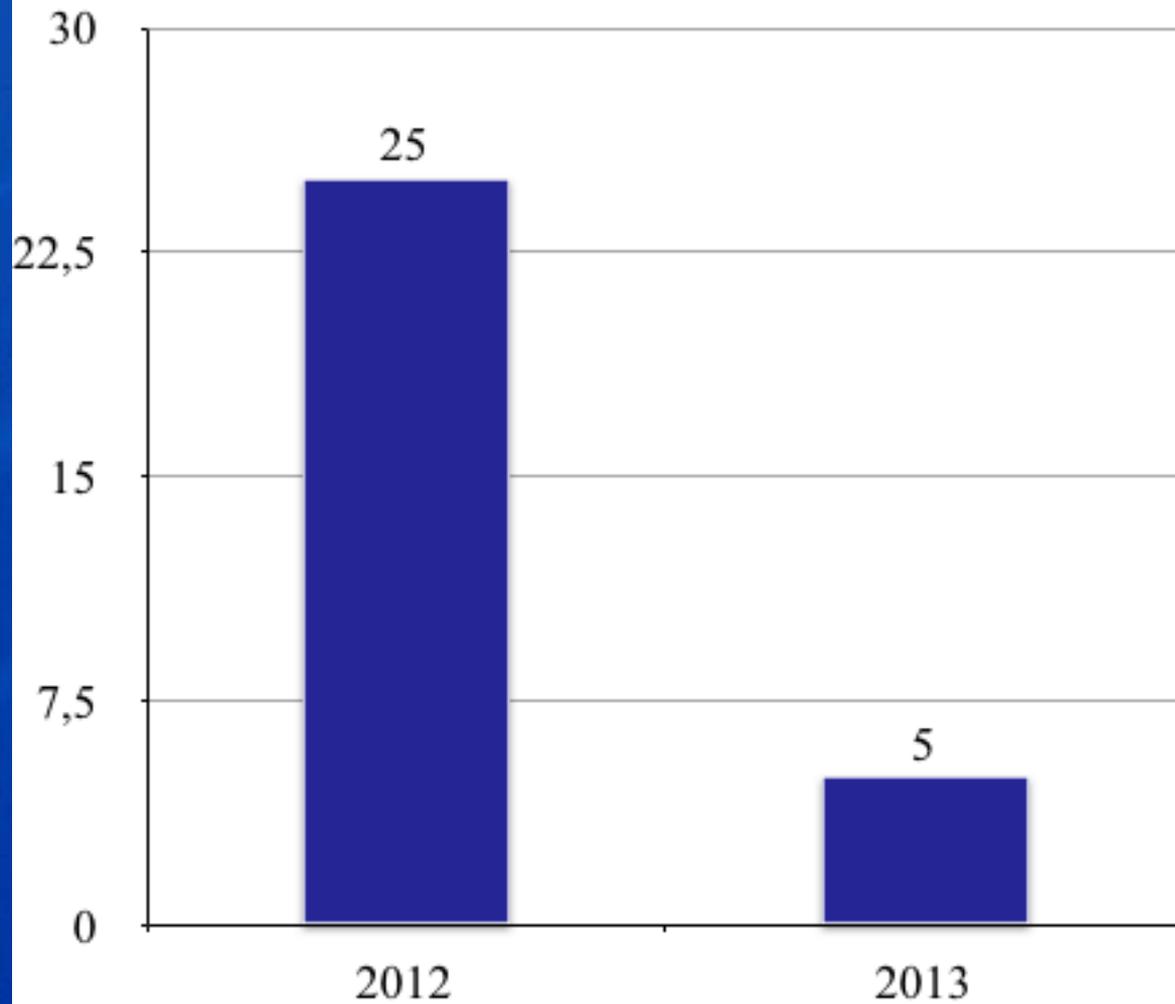
PATOLOGIA VIRALE

All'interno del gruppo A (Blis K12), su un gruppo ristretto di 10 bambini in profilassi, è stato valutato il numero di infezioni virali (riniti, laringiti, faringiti) rispetto all'anno precedente (nello stesso periodo).

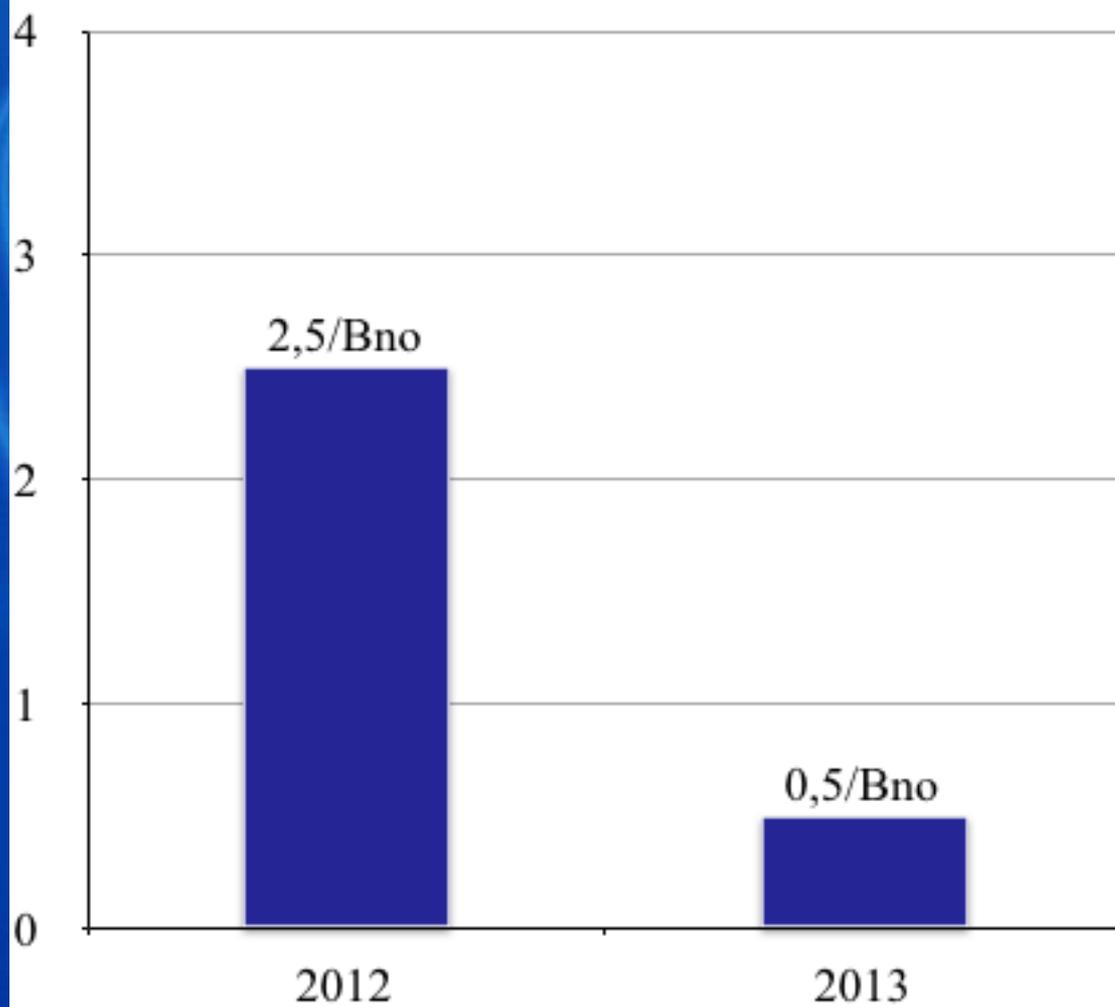
Anno 2012: 25 episodi complessivi di patologie virali (media di 2,5 per bambino)

Anno 2013: 5 episodi complessivi (media di 0,5 per bambino)

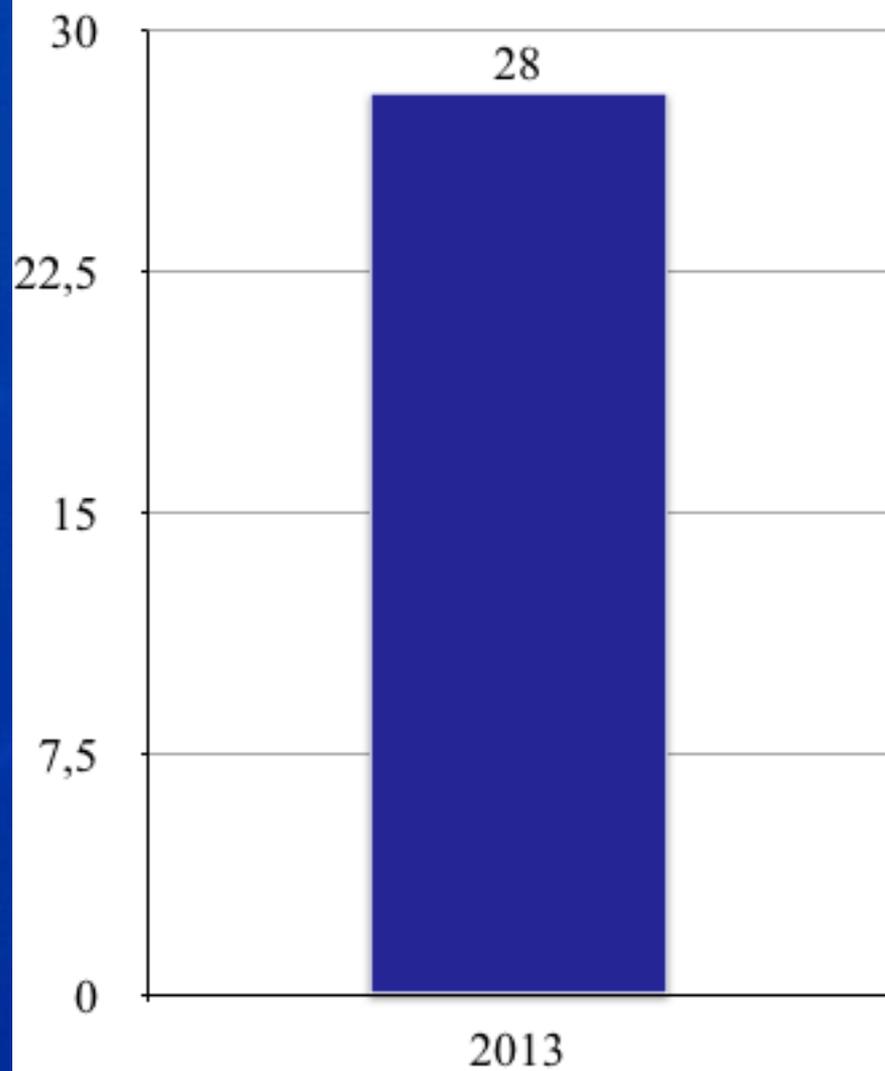
Patologia Virale - Blis K12



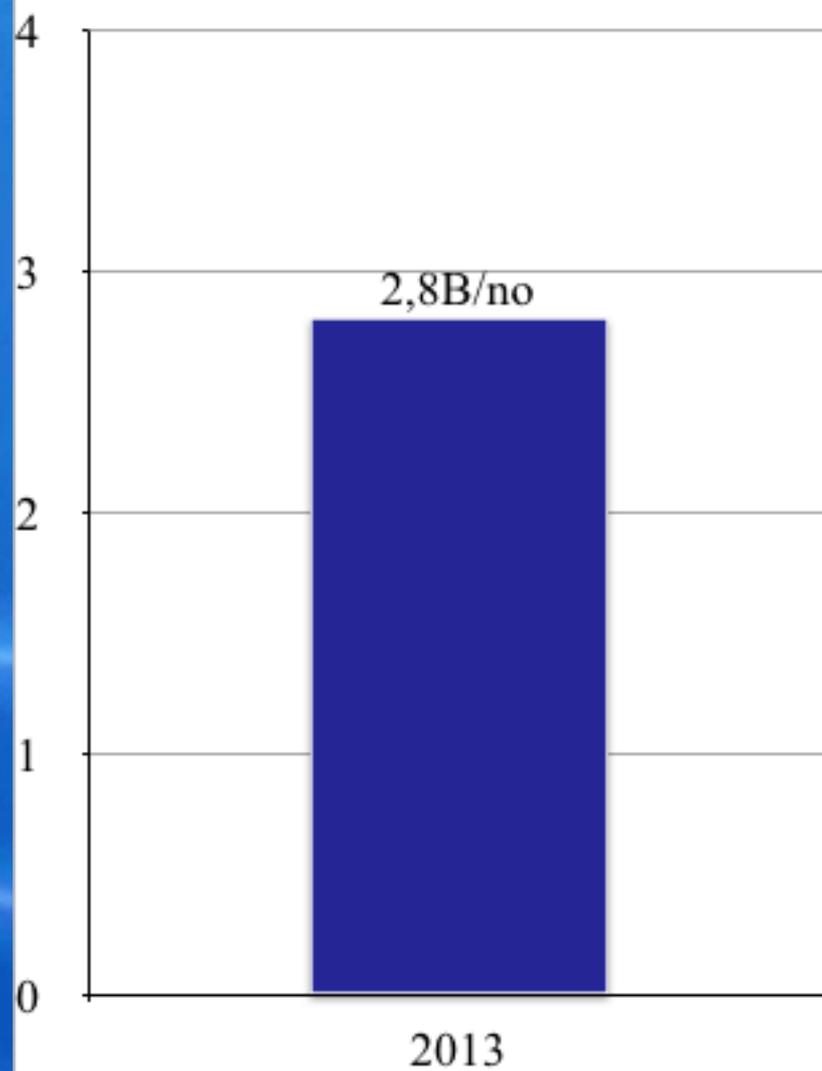
Patologia Virale - Blis K12

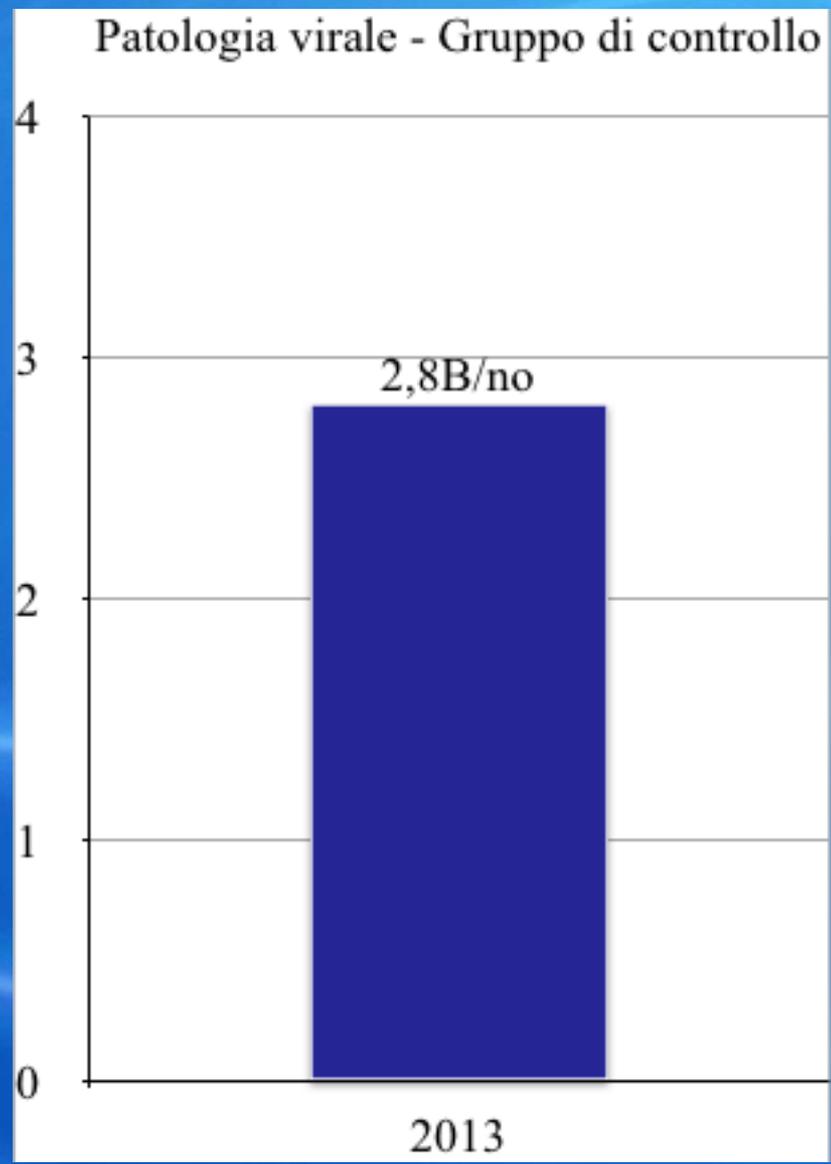
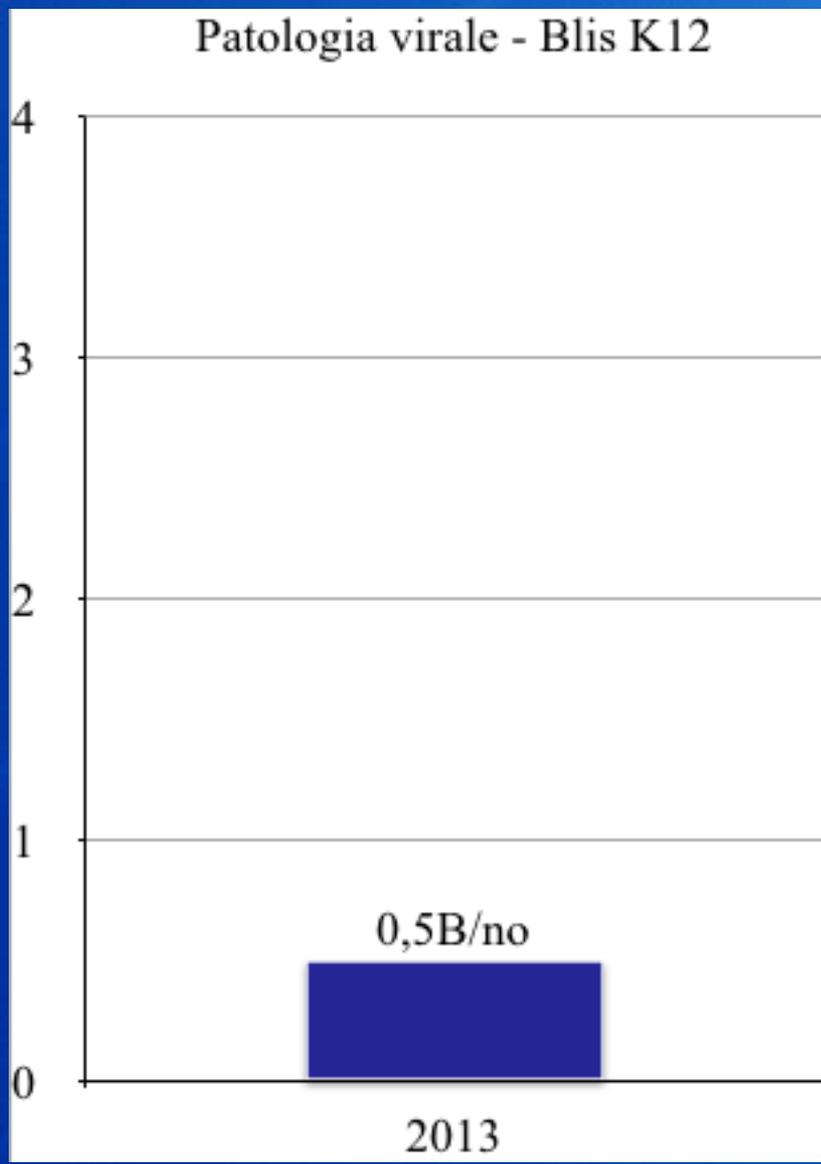


Patologia virale - Gruppo di controllo



Patologia virale - Gruppo di controllo





CONCLUSIONI

- E' evidente il successo della profilassi con Blis K12 nello studio presentato.
- Si è passati da 84 faringo-tonsilliti da SBEA del gruppo di controllo a 3 nel gruppo Blis K12 (in media da 2,8 episodi/bambino a 0,1)
- Il ricorso alla terapia antibiotica si è ridotto notevolmente.
- La compliance è stata ottima. Solo nel gruppo A c'è stato un abbandono del protocollo per disgusto verso Blis K12.
- Anche per le patologie virali (pur su un ristretto numero di pazienti rispetto al totale) si è passati da 25 episodi dell'anno precedente a 5 nel periodo dello studio (in media da 2,5 episodi/bambino a 0,5).

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

This article was published in the following Dove Press journal:

Drug, Healthcare and Patient Safety

13 February 2014

[Number of times this article has been viewed](#)

Francesco Di Pierro¹

Maria Colombo²

Alberto Zanvit³

Paolo Riso⁴

Amilcare S Rottoli⁵

¹Scientific Department, Valle

Background: *Streptococcus salivarius* K12 is an oral probiotic strain releasing two lantibiotics (salivaricin A2 and salivaricin B) that antagonize the growth of *S. pyogenes*, the most important bacterial cause of pharyngeal infections in humans also affected by episodes of acute otitis media. *S. salivarius* K12 successfully colonizes the oral cavity, and is endowed with an excellent safety profile. We tested its preventive role in reducing the incidence of both streptococcal and viral pharyngitis and/or tonsillitis in children.

Uso di *Streptococcus salivarius* K12 nella prevenzione di faringotonsilliti streptococciche e virali nei bambini

Francesco Di Pierro, Maria Colombo, Alberto Zanvit, Paolo Rizzo, Amilcare S Rottoli

Tradotto da: Use of *Streptococcus salivarius* K12 in the prevention of streptococcal and viral pharyngotonsillitis in children. (2014). Drug, Healthcare and Patient Safety. 6 15–20.

Materiali e metodi: Sono stati arruolati 61 bambini con una diagnosi di patologia orale ricorrente da streptococco. Trentuno di loro sono stati arruolati al trattamento quotidiano, per 90 giorni, con una compressa per uso orale, a lento rilascio, contenente non meno di 1 miliardo di unità formanti colonia per compressa di *S. salivarius* K12 (Bactoblis[®]), ed i restanti 30 sono serviti come gruppo di controllo non trattato. Durante il trattamento, tutti i bambini sono stati esaminati per controllare l'infezione da streptococco. Venti bambini (dieci per gruppo) sono stati valutati anche in termini di infezione virale. Gli endpoint secondari in entrambi i gruppi erano il numero di giorni di terapia antibiotica, antipiretica e il numero di giorni persi di scuola (bambini) e di lavoro (genitori).

Uso di *Streptococcus salivarius* K12 nella prevenzione di faringotonsilliti streptococciche e virali nei bambini

Francesco Di Pierro, Maria Colombo, Alberto Zanvit, Paolo Rizzo, Amilcare S Rottoli

Tradotto da: Use of *Streptococcus salivarius* K12 in the prevention of streptococcal and viral pharyngotonsillitis in children. (2014). Drug, Healthcare and Patient Safety. 6 15–20.

Tabella 4 Tollerabilità, *compliance* e effetti collaterali durante i 90 giorni di trattamento in 31 individui arruolati con Bactoblis®

	Tollerabilità	Compliance	Effetti coll.
eccellente	n=30	n=30	//
buono	n=0	n=0	//
accettabile	n=0	n=0	//
Inaccettabile	n=1*	n=1*	//

Note: * Ha rifiutato di continuare il primo giorno di trattamento a causa di un evidente rifiuto del prodotto.

Uso di *Streptococcus salivarius* K12 nella prevenzione di faringotonsilliti streptococciche e virali nei bambini

Francesco Di Pierro, Maria Colombo, Alberto Zanvit, Paolo Rizzo, Amilcare S Rottoli

Tradotto da: Use of *Streptococcus salivarius* K12 in the prevention of streptococcal and viral pharyngotonsillitis in children. (2014). Drug, Healthcare and Patient Safety. 6 15–20.

Tabella 5 giorni sotto trattamento di antibiotici e/o antipiretici, o giorni di assenza da scuola/scuola materna o giorni di lavoro persi dai genitori nei gruppi dello studio (n=30/gruppo)

Gruppo	Antibiotici	Antipiretici*	Scuola/scuola mat.	lavoro
Trattati	30	6+10	16	16
Controllo	900	180+48	228	228

Note: * Il primo numero indica l'antipiretico somministrato a causa di una malattia streptococcica, e il secondo l'antipiretico somministrato a causa di una malattia virale.

Uso di *Streptococcus salivarius* K12 nella prevenzione di faringotonsilliti streptococciche e virali nei bambini

Francesco Di Pierro, Maria Colombo, Alberto Zanvit, Paolo Risso, Amilcare S Rottoli

Tradotto da: Use of *Streptococcus salivarius* K12 in the prevention of streptococcal and viral pharyngotonsillitis in children. (2014). Drug, Healthcare and Patient Safety. 6 15–20.

Tabella 6 spese (€) sostenute per comprare Bactoblis[®], antibiotici, e antipiretici (n=30/gruppo)

Gruppo	Bactoblis[®]	Antibiotici	Antipiretici	Totale
Trattati	2,558.25	44.79	36.80	2,639.84
controllo	0	1,343.70	184.00	1,527.70

Positive clinical outcomes derived from using *Streptococcus salivarius* K12 to prevent streptococcal pharyngo-tonsillitis in children

Francesco Di Pierro¹, Maria Colombo², Alberto Zanvit³, Amilcare S. Rottoli⁴

¹ Scientific Dept., Velleja Research, Milan, Italy; ² Pediatric Dept., University of Parma, Parma, Italy; ³ Stomatology Institute, Milan, Italy; ⁴ Pediatric Dept., "Uboldo Hospital", Cernusco S/N, Milan, Italy.

Caratteristiche dello studio

- Studio clinico, multicentrico, in aperto, non randomizzato
- 124 pazienti pediatrici nella zona di Milano nel 2014, tra i 3 e i 10 anni di età, frequentanti la scuola dell'infanzia o la scuola primaria

Metodi

- 48 bambini noti per infezione streptococcica faringea ricorrente (almeno 3 episodi nell'anno precedente). Nello studio verranno trattati con BLIS K12 per 90 giorni
- 76 bambini con bassa incidenza di faringite streptococcica: gruppo di controllo
- Sono state quindi valutate le infezioni virali durante il trattamento con BLIS K12 per i 90 giorni di profilassi e per un periodo di follow up di 9 mesi

Obiettivi

- Dimostrare l'efficacia di BLIS K12 per prevenire la faringotonsillite da SBEA nei bambini durante i 3 mesi di trattamento e nel periodo di follow up di 9 mesi
- Efficacia del ceppo K12 nel ridurre patologie virali (tracheite, faringite, rinite, etc...)
- Dimostrare l'assenza di effetti collaterali o tossicità durante la somministrazione del prodotto

Table 2. Episodes of pharyngo-tonsillitis caused in 2013 and in 2014 by *Streptococcus pyogenes* in the two study groups

	2013	A/C [^]	2014	A/C [^]	Δ%	p
Treated (n=48)	154	3.208	16	0.333	-89.6	<0.01
Control (n=76)	9* ^o	0.118	12 ^{oo}	0.157	+33.3	ns

[^]Average/Child; ns= not significant

Risultati clinici riguardanti le patologie virali nei due gruppi

	Da trattare 2013	Trattati 2014	Non trattati 2013	Non trattati 2014
Tracheite	1,35 ± 1,35	0,08 ± 0,29	1,14 ± 1,36	1,17 ± 1,00
Faringite (virale)	1,40 ± 1,61	0,13 ± 0,37	0,71 ± 1,40	0,55 ± 0,77
Rinite	1,60 ± 1,61	0,17 ± 0,43	0,87 ± 1,23	0,54 ± 0,84
Influenza	0,15 ± 0,40	0,02 ± 0,17	0,33 ± 0,61	0,44 ± 0,58
Laringite	0,90 ± 1,74	0,02 ± 0,17	0,49 ± 1,32	0,28 ± 0,55
OMA	0,25 ± 0,60	0,00 ± 0,00	0,22 ± 0,61	0,17 ± 0,43
Enterite	0,20 ± 0,67	0,05 ± 0,24	0,30 ± 0,62	0,30 ± 0,56
Stomatite	0,08 ± 0,29	0,00 ± 0,00	0,11 ± 0,40	0,08 ± 0,30

IOTESI

**Riduzione IL-8
Incremento IFN-gamma**



**Promozione meccanismi antinfiammatori,
immuno-modulanti e anti-virali**

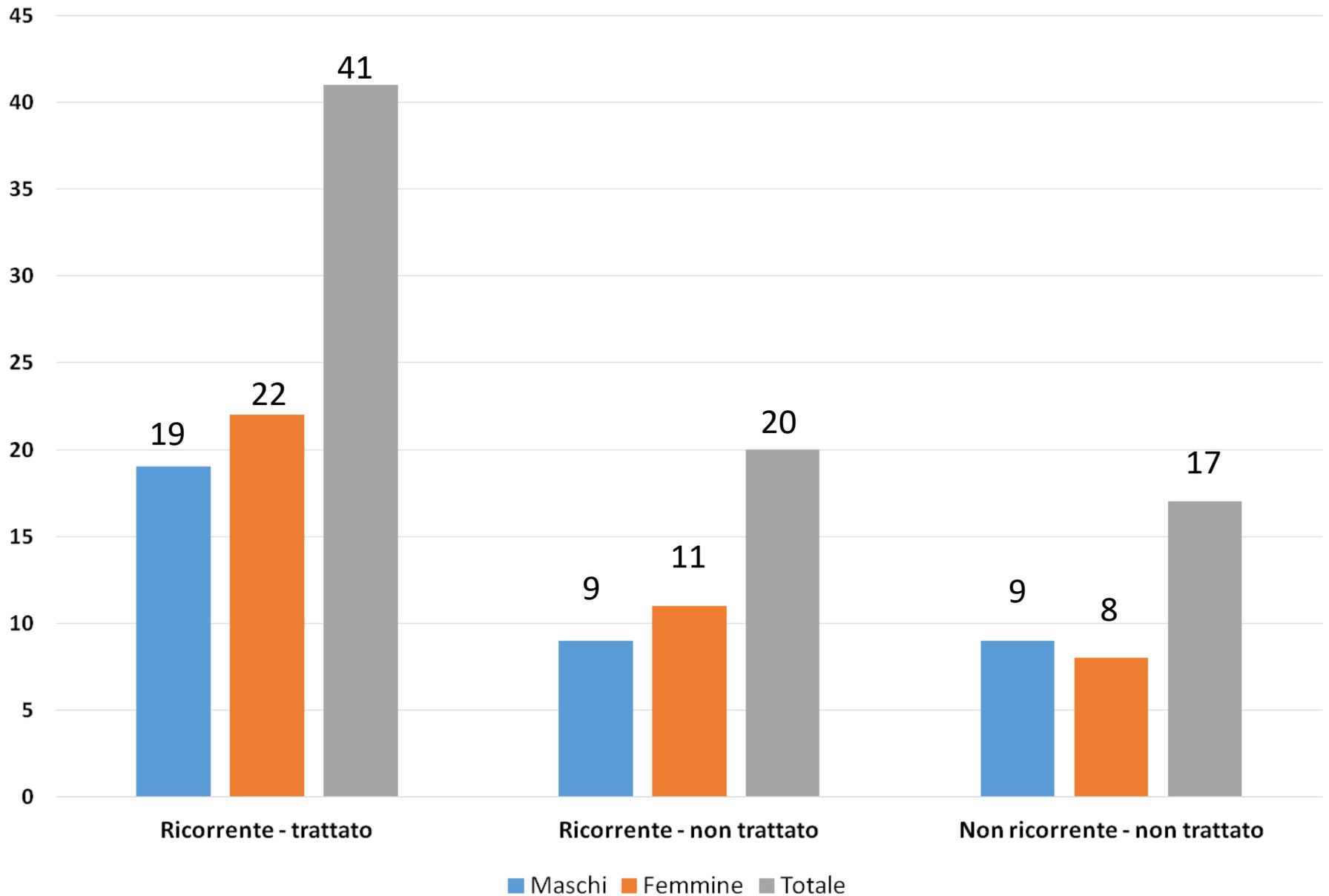
Efficacia di Streptococcus Salivarius K12 nella prevenzione di faringiti, tonsilliti e otiti ricorrenti in età pediatrica

- Studio clinico multicentrico svolto in **5** centri ambulatoriali italiani (Cuneo, Brescia, Verona, Novara, Torino) da **ottobre 2011** ad **agosto 2012**
- Arruolati **78 bambini**
- **41** con non meno di tre episodi di faringite e/o tonsillite ricorrente nell'anno precedente (TF+)
- **20** ricorrenti non trattati
- **17** non ricorrenti non trattati

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

Francesco Di Pierro, Guido Donato, Federico Fomia, Teresa Adami, Domenico Careddu, Claudie Cassandro, Roberto Albera

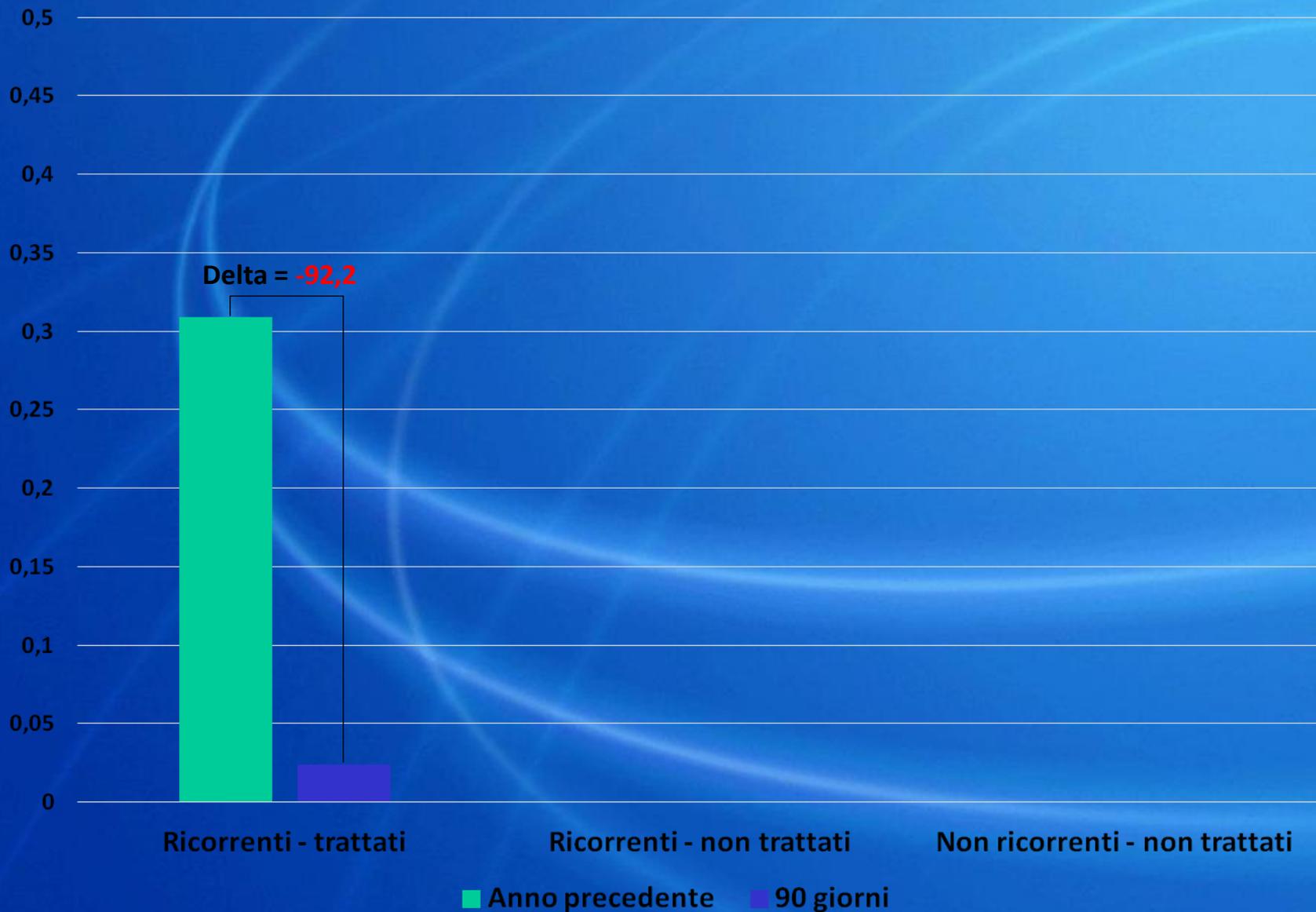
Parametri demografici dei bambini arruolati (n = 78)



Episodi di patologia orale SBEA nei **90 giorni** di trattamento con BLIS K12 nei bambini (n = 41) con **faringiti e/o tonsilliti SBEA ricorrenti**

41 bambini ricorrenti trattati	Faringiti/Tonsilliti nell'anno precedente	Faringiti/Tonsilliti nei 90 gg con K12
N° di episodi	152	3
Incidenza/mese/bambino	0,309	0,024
Delta %		-92,2

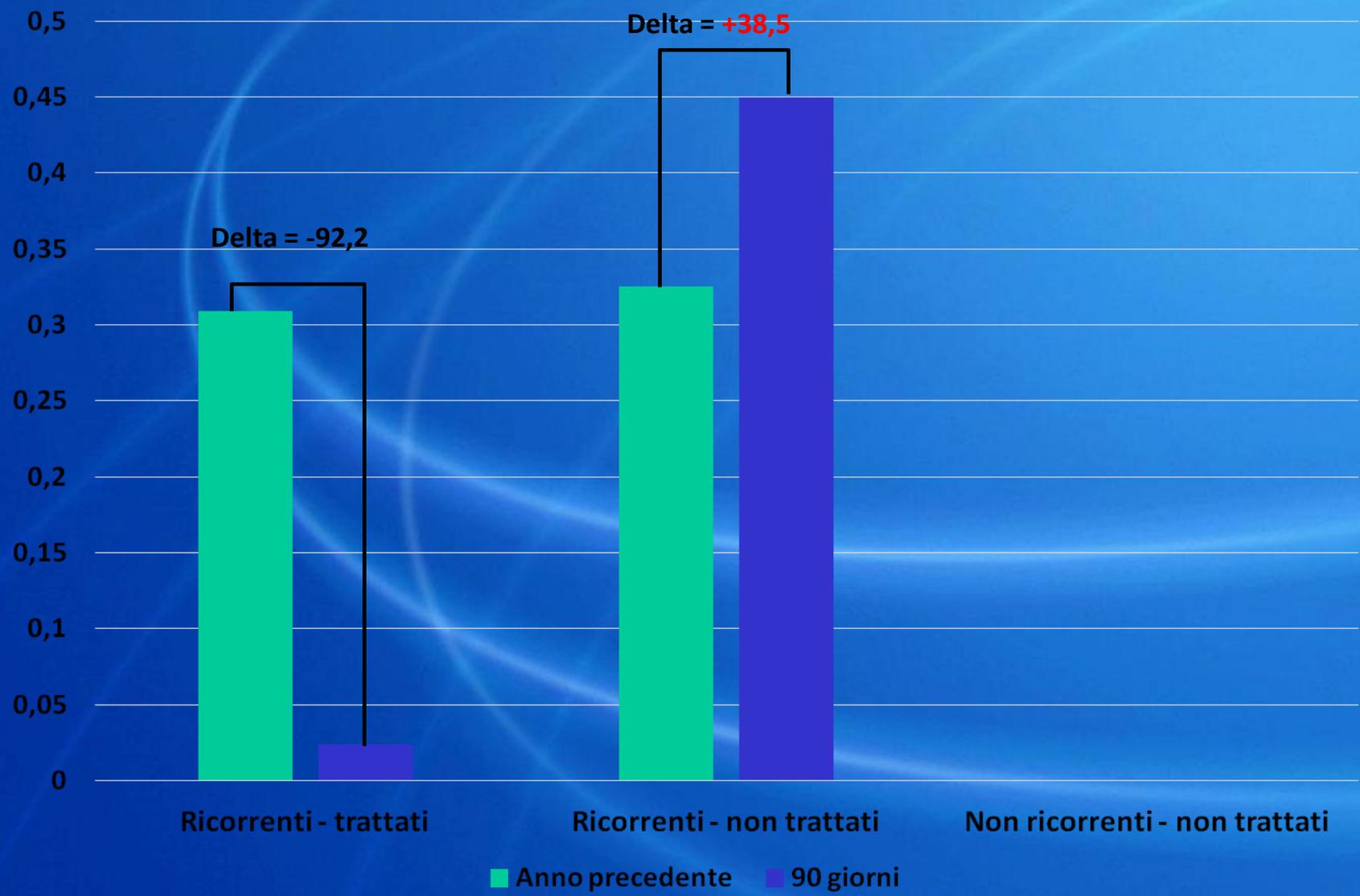
Incidenza episodi di patologia orale SBEA



Episodi di farangiti e/o tonsilliti **ricorrenti**
da SBEA **non trattati** con BLIS K12

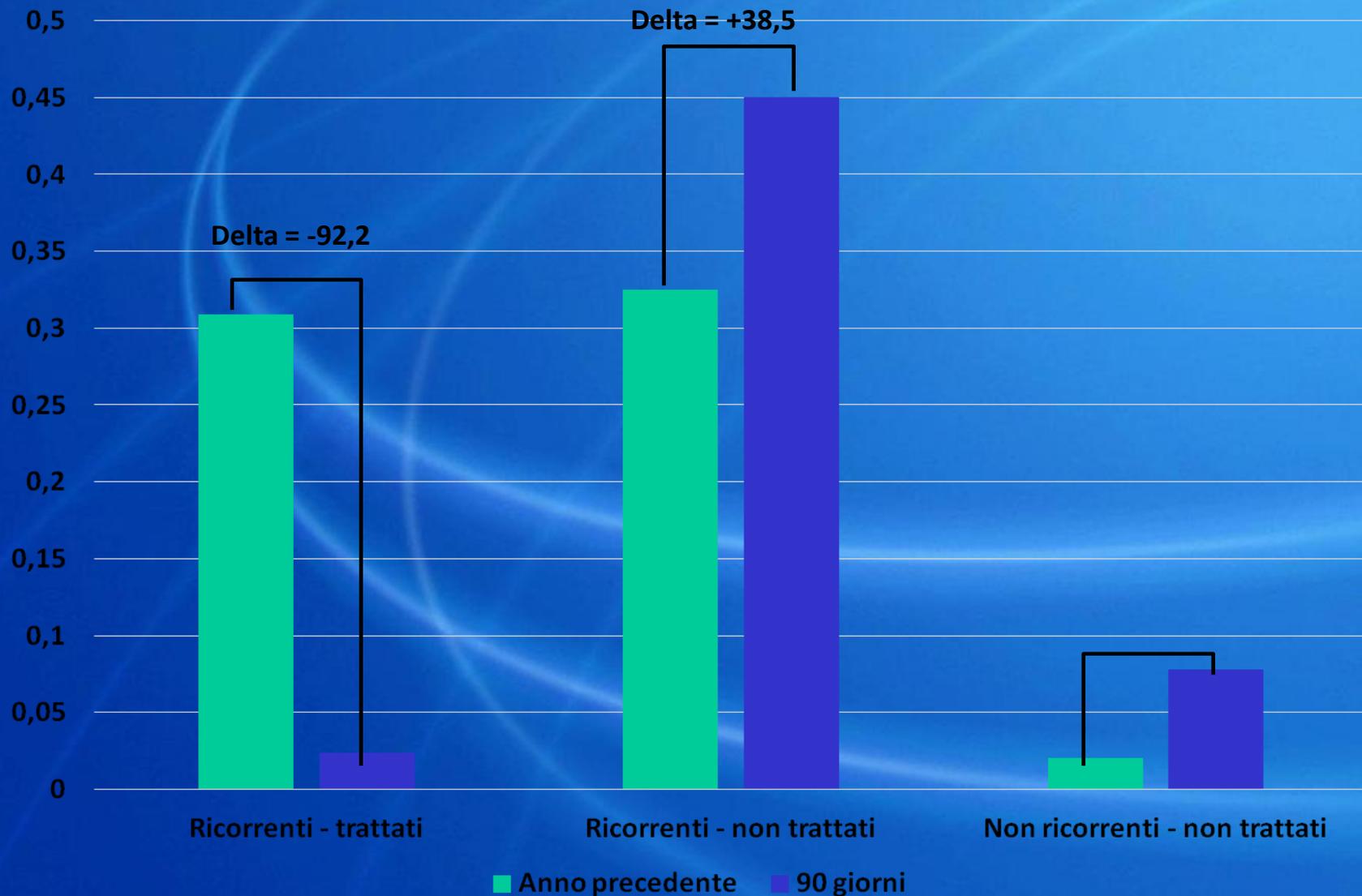
20 bambini ricorrenti non trattati	Faringiti/Tonsilliti nell'anno precedente	Faringiti/Tonsilliti nei 90 gg con K12
Incidenza/mese/bambino	0,325	0,45
Delta %		+38,5%

Incidenza episodi di patologia orale SBEA



**Episodi di farangiti e/o tonsilliti da SBEA
non ricorrenti e non trattati con BLIS K12**

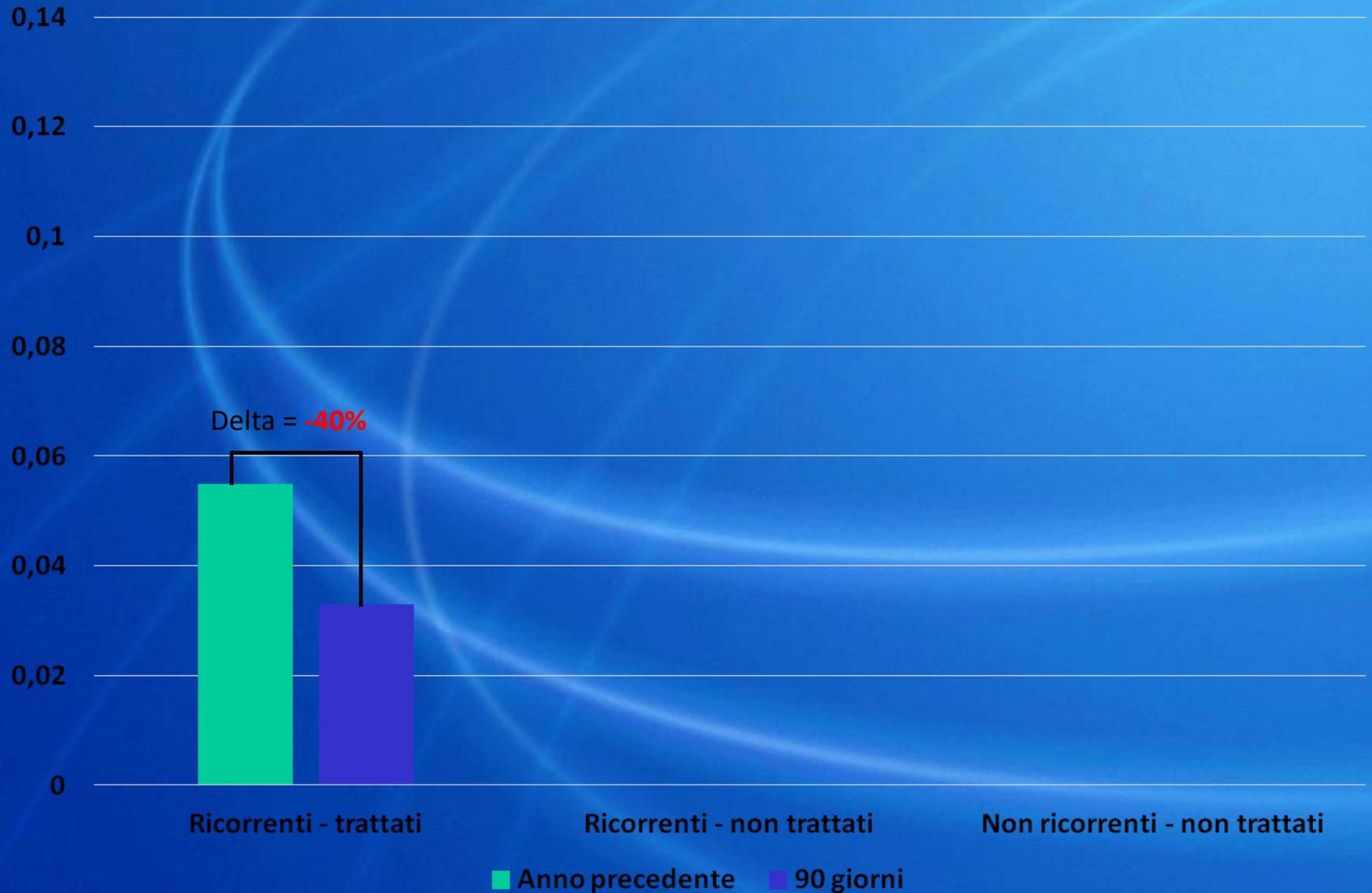
Incidenza episodi di patologia orale SBEA



**Episodi di OMA nei 90 giorni
di trattamento con BLIS K12 in bambini
(n = 41) con faringiti e/o tonsilliti
ricorrenti da SBEA**

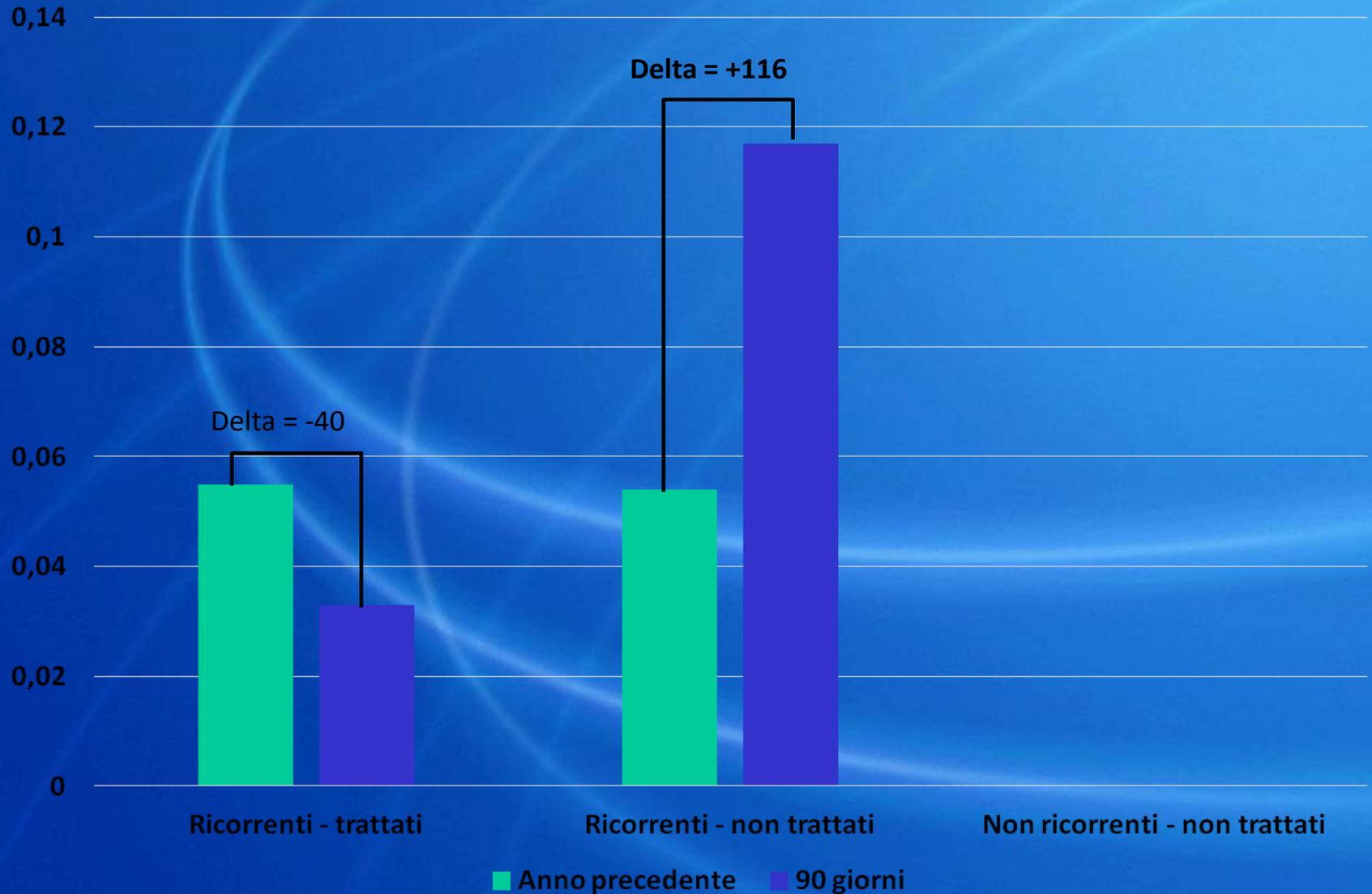
41 bambini ricorrenti trattati	OMA nell'anno precedente	OMA nei 90 gg con K12
N° di episodi	27	4
Incidenza/mese/bambino	0,055	0,033
Delta %		-40%

Incidenza episodi di OMA



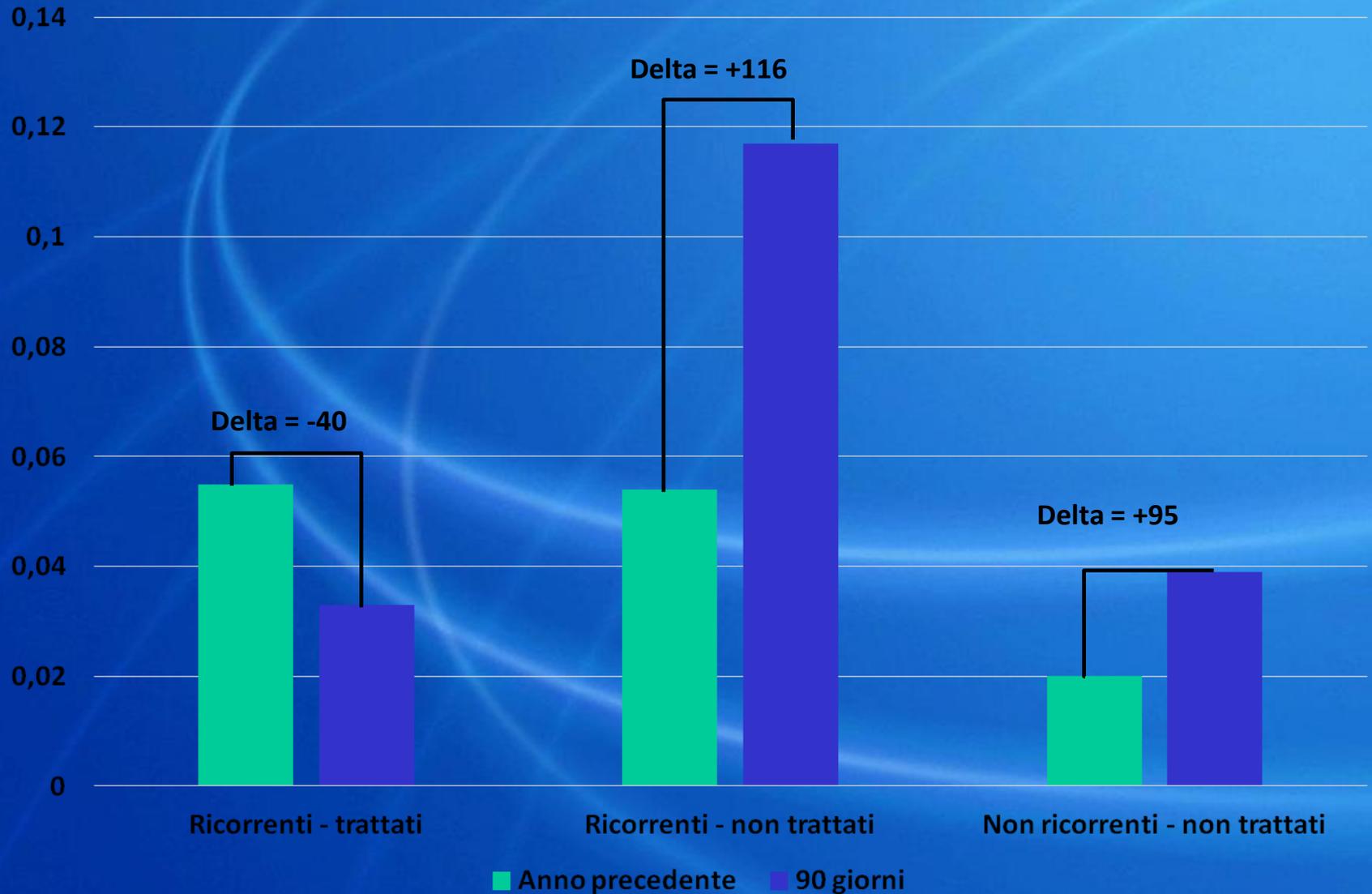
Episodi di **OMA** in bambini (n = 20) con
faringiti e/o tonsilliti ricorrenti da SBEA
non trattati con BLIS K12

Incidenza episodi OMA



Episodi di **OMA** in bambini (n = 17)
con faringiti e/o tonsilliti da SBEA
non ricorrenti, non trattati con BLIS K12

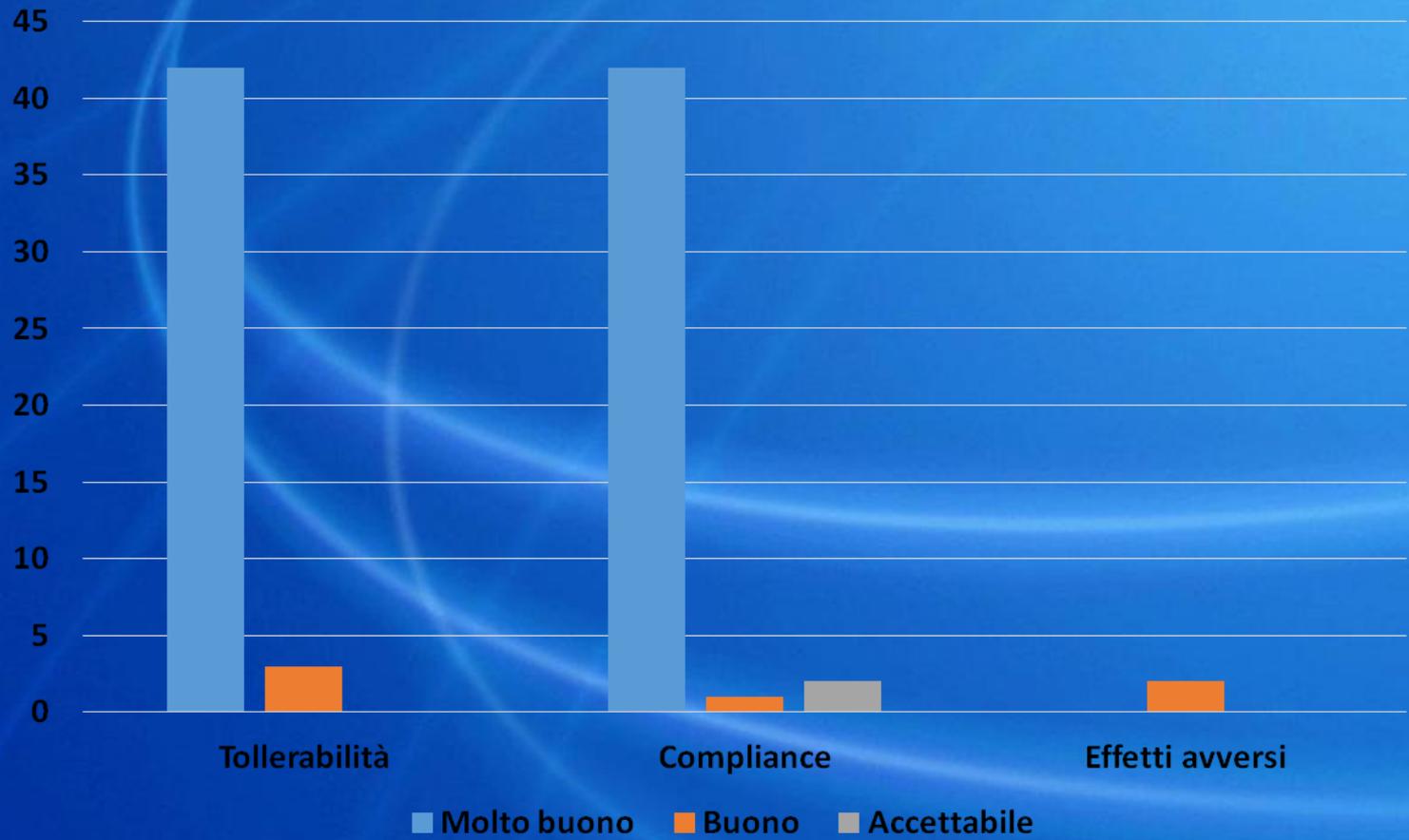
Incidenza episodi OMA



**Tollerabilità, compliance ed effetti
avversi** durante i 90 giorni di trattamento
con BLIS K 12 in bambini (n = 41) con
faringite e/o faringite streptococcica
come riportato dai genitori e stabilito dal
medico

Numero di pz

Tollerabilità, compliance ed effetti avversi



Episodi di **OMA** e di **faringiti e/o tonsilliti**
da SBEA nel **follow-up a 6 mesi**, in
bambini dei gruppi ricorrenti trattati e
ricorrenti non trattati

Gruppi	N° Episodi	Incidenza/Mese/Bambino	% VS controllo
14 bambini dal gruppo ricorrenti non trattati	18	0,214	
16 bambini dal gruppo ricorrenti trattati	7	0,073	-65,9%

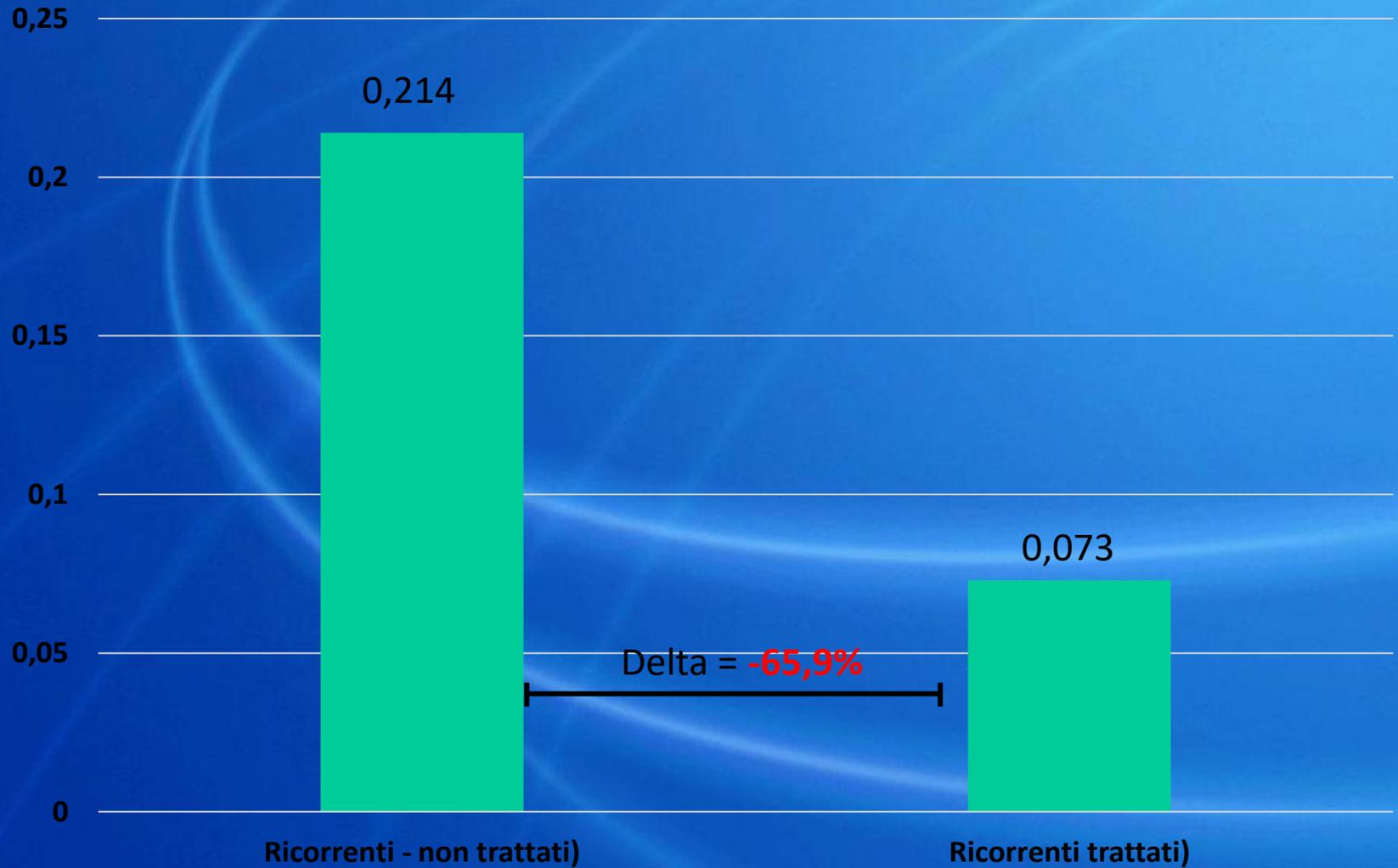
Nei 14 bambini del gruppo ricorrenti non trattati:

- 8 SBEA**
- 10 OMA**

Nei 16 bambini del gruppo ricorrenti trattati:

- 4 SBEA**
- 2 OMA**
- 1 Scarlattina**

Incidenza episodi di faringiti/tonsilliti e OMA



Incidenza di OMA

N° bambini	Episodi di OMA	% di infezione
14 bambini dal gruppo ricorrenti non trattati	10	50%
16 bambini dal gruppo ricorrenti trattati	2	12,5%

Uso orale di Streptococcus Salivarius K12
nei bambini con otite media secretiva:
Risultati preliminari di uno studio pilota
non controllato

Oral use of Streptococcus salivarius K12 in children with secretory otitis media: preliminary results of a pilot, uncontrolled study.

Di Pierro Francesco¹, Di Pasquale Daniele², Di Cicco Maurizio²

¹Velleja Research, Milan, Italy; ²ORL Department, Ospedale Maggiore Policlinico Ca' Grande IRCCS, Milan, Italy

Running header: Role of K12 in SOM

Abstract

Secretory otitis media (SOM) remains a common disease among children. Although its cause is not yet perfectly established, the pathology, often a sequel of acute otitis media (AOM), is mainly characterized by persistent fluid in the middle ear cavity. Twenty-two children with a diagnosis of SOM have been treated daily for 90 days with an oral formulation containing the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 (Bactoblis®). After treatment, the children have been evaluated for AOM episodes and subjected to tone audiometry, tympanometry, endonasal endoscopy, otoscopy and tonsillar examination. Subject compliance and probiotic tolerability and side effects have also been evaluated. Our results indicate a good safety profile, a substantial reduction of AOM episodes and a positive outcome from the treatment for all of the clinical outcomes tested. We conclude that strain K12 may have a role in reducing the occurrence and/or severity of SOM in children. For us the present study constitutes a starting point towards the organization of a more extensive placebo-controlled study aimed to critically appraise our preliminary observations.

Arruolamento

22 bambini ambosecchi (3-9 anni)

20 vaccinati anti-pneumococco

Storia di OMA ricorrente

OMS da almeno 60 giorni

Trattati per 90 giorni con K12

L'80 – 90% di bambini in età prescolare ha almeno una OMS. La profilassi con S. K12 ha un ruolo nella frequenza e/o gravità della OMS nei bambini?

Obiettivi dello studio

1. Profilo di **sicurezza** di S.K12 somministrato per 90 giorni a bambini con precedente diagnosi di OMA ricorrente e in presenza di essudato dell'orecchio medio per i due mesi precedenti allo studio
2. La capacità di SK.12 di **ridurre le recidive** di OMA
3. Valutare la possibile **evoluzione dell'OMS**

Materiali e Metodi

Arruolamento di **22** bambini (3-9 anni) tra **novembre 2013** e **settembre 2014** con recidive di OMA e con essudato mono o bilaterale nell'orecchio medio

Criteri di esclusione:

- **Immunodeficienze**
- **Malattie cardiache**
- **Uso di AB il mese precedente**
- **ARTI nei 10 gg precedenti l'arruolamento**

Al T0 e dopo 90 gg tutti i soggetti sono stati sottoposti a:

- **Esame obiettivo**
- **TF**
- **Test audiometrico tonale bilaterale**
- **Timpanometria bilaterale**
- **Otoscopia bilaterale**
- **Endoscopia nasale**
- **Esame tonsillare**

Terapia

S. K12 tutti i giorni per 90 gg (1 miliardo – UFC)

Risultati:

- **OMA:** riduzione del **40%** durante i tre mesi di trattamento (rispetto al corrispondente periodo dell'anno precedente)
- **Audiometria tonale:** miglioramento del **50%** (orecchio sx) e **60%** (orecchio dx)
- **Otoscopia:** miglioramento bilaterale del **40%**
- **Ipertrofia adenoidea:** diminuzione del **30%**
- **Dimensione delle tonsille palatine:** riduzione del **40%**
- **Timpanometria:** notevolmente migliorata

Effetti collaterali: zero

Compliance: ottima in 20 bambini

Discussione - Ipotesi

- 1) Il S.K12 ha ridotto le popolazioni di agenti patogeni del microbiota naso-faringeo (attività inibitoria in vitro contro *S.Pyogenes*, *S.Pmenumoniae*, *M.Catarrhalis*)
- 2) Riduzione di IL8. Azione sulla risposta immuno (piuttosto che o in aggiunta a) interferenza batterica. Entrambe queste ipotesi dovrebbe essere testate
- 3) Miglioramento del trofismo delle adenoidi (riduzione) e quindi netta diminuzione di essudato nell'orecchio medio

Lo studio è stato valutato secondo l'analisi statistica utilizzando il test di Wilcoxon a due code. Il test di Fischer è stato utilizzato per determinare la differenza tra pre e post timpanometria

**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**

F. Di Pierro, M. Colombo, M. G. Giuliani, M. L. Danza, I. Basile, T. Bollani, A. M. Conti, A. Zanvit, A. S. Rottoli

**Studio multicentrico
dal 15/09/2015 al 31/03/2016
condotto sulla profilassi delle IRR con Bactoblis
in 222 bambini al primo anno della scuola materna**

I genitori sono stati informati sugli obiettivi dello studio e hanno sottoscritto un consenso.

Il trial è stato condotto in accordo con i criteri della Dichiarazione di Helsinki e con l'approvazione del Comitato Etico locale (Milano, Italia).

Pazienti e metodi

Prodotto: Blis K12 compresse orosolubili a lento rilascio 1 mld CFU/compressa

Trial Clinico: Studio multicentrico, randomizzato, controllato.
Periodo: da Settembre 2015 a Marzo 2016

Arruolati 222 bambini provenienti dall'area di Milano e provincia
(116 femmine e 106 maschi di età compresa tra 33 e 45 mesi).

N trattati = 111; N controlli = 111

Follow up di 90 giorni (da Aprile a Luglio 2016), di 29 bambini per gruppo.

Criteri di Inclusione: al momento dell'arruolamento tutti i bambini avevano 3 anni di età e frequentavano il primo anno di scuola materna. Tutti i partecipanti erano negativi per lo SBEA (tamponi faringeo rapido), né presentavano altra patologia in atto.

Criteri di Esclusione: bambini immunodepressi, tonsillectomizzati o con indicazione per adenotonsillectomia, anamnesi positiva per malattia reumatica, asma o malattia allergica, anomalie anatomiche. Nessun paziente era in profilassi per IRR.

Obiettivi dello studio:

- 1 – efficacia di BLIS K12 nella prevenzione delle infezioni streptococciche (faringo-tonsilliti e scarlattina) durante i 6 mesi di trattamento e dopo un follow-up di 3 mesi
- 2 – efficacia del BLIS K12 nella riduzione dell'otite media acuta
- 3 – effetti collaterali correlati alla somministrazione del prodotto

SCHEDA DI ARRUOLAMENTO

Cognome (sigla o numero)	Nome (sigla o numero)
Data di nascita:	Etnia:
Telefono:	Mail:
Pediatra di riferimento:	Tel: Mail:
Peso alla nascita:	Periodo neonatale:
Parto:	Allattamento:
Scolarizzato:	Nucleo familiare:
Frequenza nido:	Frequenza ludoteche:
Anamnesi patologica remota:	
Data inizio arruolamento:	Data fine arruolamento:
Patologie in atto a inizio arruolamento:	Terapie in atto a inizio arruolamento:

Indicatori da valutare sia per i bambini arruolati per la profilassi che per i casi controllo:

- etnia o nazionalità
- peso alla nascita
- periodo neonatale
- tipo di parto
- tipo di allattamento
- fratelli in età scolare
- pregressa frequenza al nido o ludoteca
- numero di SBEA e di OMA nell'anamnesi patologica remota

- numero di SBEA e di OMA durante lo studio
- numero e tipologia di patologie virali durante lo studio (stomatiti-faringotonsilliti virali-laringiti-tracheiti-riniti)
- terapie adottate per SBEA e OMA
- compliance
- tollerabilità
- costo della terapia
- giorni di assenza dalla scuola materna
- giorni di assenza dal lavoro dei genitori e/o costo cure assistenziali

Caratteristiche dei bambini arruolati nei due gruppi

	Trattati	Non trattati
Numero Totale	111	111
Maschi	50	56
Età dei maschi (mesi \pm DS)	36 \pm 3.2	35 \pm 3.0
Femmine	61	55
Età delle femmine (mesi \pm DS)	34 \pm 3.0	35 \pm 3.6
Precedenti episodi di infezione streptococcica	16	14
Precedenti episodi di AOM	4	3
Italiani	75	69
Arabi/Africani	30	33
Asiatici	6	9
Con vaccinazione pneumococcica (PCV13)	9	10
Nati con parto naturale	72	75
Nati con parto cesareo	39	36
Peso alla nascita (kg \pm DS)	3.2 \pm 0.7	3.3 \pm 0.8
Allattati al seno	39	42
Con fratelli maggiori	51	56
Frequentanti precedentemente il nido	45	51

PROFILASSI CON BACTOBLIS IN BAMBINI CHE FREQUENTANO IL PRIMO ANNO DI SCUOLA MATERNA (15/09/2015 – 31/03/2016)

Casi trattati	SBEA	Scarlattina	OMA
111	18	10	49

Controlli	SBEA	Scarlattina	OMA
111	54	4	89

In percentuale:

Trattati	SBEA	Scarlattina	OMA
111	16,21%	9,00%	44,14%

Controlli	SBEA	Scarlattina	OMA
111	48,64%	3,60%	80,18%

Protezione:

SBEA	OMA
83,70%	55,86%

Numero di bambini con PT, SF e AOM nei tre mesi di follow-up nei due gruppi (N=29/gruppo)

	PT	%	SF	%	AOM	%
Treated	5	17.2	0	0	4*	13.8
Control	8	27.6	2	6.9	12	27.6

NOTE

- Si è rilevata l'inappropriatezza della prescrizione antibiotica per le faringiti diagnosticate in pronto soccorso, in quanto non è stato eseguito il tampone faringeo e ci si basa ancora solo sui dati clinici (disaccordo con le linee guida internazionali).
- Questo può portare ad una iperprescrizione di antibiotico con incremento della resistenza batterica.
- La maggior parte delle schede non contemplano i dati di rilevanza sociale come i giorni di assenza da scuola, dei genitori dal lavoro, costo della terapia adottata.

Profilo di sicurezza del BLIS K12



Safety Assessment of the Oral Cavity Probiotic *Streptococcus salivarius* K12

Jeremy P. Burton,^{1,2*} Philip A. Wescombe,¹ Chris J. Moore,¹ Chris N. Chilcott,¹ and John R. Tagg^{1,2}
BLIS Technologies Ltd.¹ and Department of Microbiology and Immunology, University of Otago,² Dunedin, New Zealand

Received 11 October 2005/Accepted 9 January 2006

Streptococcus salivarius is a prominent member of the oral microbiota and has excellent potential for use as a probiotic targeting the oral cavity. In this report we document safety data relating to *S. salivarius* K12, including assessment of its antibiogram, metabolic profiles, and virulence determinants, and we examine the microbial composition of saliva following the dosing of subjects with K12.

The data presented in this study, demonstrating the absence of adverse reactions in subjects actively ingesting *S. salivarius* K12, combined with the results of analysis of the biochemical, antibiogram, and virulence gene profiles of this bacterium, indicate that it has very low pathogenic potential and is unlikely to cause disease in healthy humans.

VALUTAZIONE DELLA SICUREZZA DEL PROBIOTICO DELLA CAVITA' ORALE *STREPTOCOCCUS SALIVARIUS* K12

I dati presentati in questo studio dimostrano l'assenza di reazioni avverse nei soggetti che hanno assunto *S. salivarius* K12.

Associati ai risultati delle analisi biochimiche, all'antibiogramma e al profilo genetico virale del batterio, questi dati indicano che esiste un potenziale patogenetico veramente basso e che è altamente improbabile che il batterio possa causare disturbi nel volontario sano.

Sono stati esaminati ulteriori fattori di sicurezza, inclusa la risposta dei ratti all'assunzione del batterio sia a breve che a lungo termine. Testato anche il potenziale genotossico.

I dati ottenuti mostrano esito negativo per quel che riguarda genotossicità, tossicità acuta e tossicità subacuta per tutte le strisce di K12.

Possiamo concludere che *S. salivarius* K12 è sicuro per l'utilizzo nell'uomo.

Antibiogramma, indagini del profilo metabolico, comparsa di determinanti di virulenza, comparsa di varianti microbiche nella saliva e nel cavo orale, test di genotossicità, tossicità acuta, sub-acuta e cronica:

dai risultati ottenuti lo S. salivarius K12 può essere considerato sicuro per l'uso umano.

**«Quanto più già si sa,
tanto più bisogna ancora imparare»**

Friedrich Schiller



Grazie per l'attenzione!