

ilmedicopediatra 2025;34(2):21-27;
doi: 10.36179/2611-5212-2025-12

Infezioni respiratorie ricorrenti e immunomodulazione

Marianna Maffio*, Maria Lucia Pedio*, Riccardo Castagnoli, Gian Luigi Marseglia

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS "Policlinico San Matteo di Pavia", Pavia

*Gli autori hanno contribuito in modo equivalente alla stesura

Riassunto

Le infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) sono frequenti in età pediatrica, soprattutto nei primi anni di vita, e rappresentano una causa rilevante di morbilità e di ricorso alle cure. Leziologia è principalmente virale, con possibili sovrainfezioni batteriche, favorita da immaturità immunitaria, fattori individuali (atopia, basso peso, malnutrizione) e ambientali (fumo passivo, comunità infantili). La diagnosi richiede anamnesi accurata, esame obiettivo e indagini di laboratorio, con attenzione a eventuali immunodeficienze.

Tra le strategie preventive e terapeutiche emergono gli **immunomodulatori**. Il pidotimod ha dimostrato efficacia nel ridurre episodi e gravità clinica, migliorando la risposta immunitaria e potenziando l'effetto degli antibiotici. Anche i lisati batterici (es. OM-85) riducono la frequenza delle IRR, mentre i probiotici offrono prospettive promettenti, ma ancora da confermare. La prognosi è in genere favorevole, con riduzione spontanea delle infezioni con la crescita, ma il pediatra deve riconoscere i casi che richiedono approfondimenti.

Parole chiave: infezioni respiratorie ricorrenti, pediatria, immunità, immunomodulazione, pidotimod, OM-85

Summary

Recurrent respiratory infections (RRIs) are common in childhood, especially in early years, and represent a major cause of morbidity and healthcare burden. Their etiology is mainly viral, sometimes complicated by bacterial superinfections, with risk factors including immune immaturity, atopy, low birth weight, malnutrition, and environmental exposures. Diagnosis relies on history, clinical examination, and laboratory investigations, with attention to possible immunodeficiencies.

Immunomodulators are key in prevention and management. Pidotimod has proven effective in decreasing frequency and severity of episodes, enhancing immune response, and supporting antibiotic therapy. Bacterial lysates (e.g., OM-85) also reduce recurrence, while probiotics show promise but need further validation. Prognosis is usually favorable, with natural decline of infections as immunity matures, although clinicians must detect cases suggestive of underlying disease.

Key words: recurrent respiratory infections, pediatrics, immunity, immunomodulation, pidotimod, OM-85

Corrispondenza

Gian Luigi Marseglia
E-mail: gl.marseglia@smatteo.pv.it

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Maffio M, Pedio ML, Castagnoli R, et al. Infezioni respiratorie ricorrenti e immunomodulazione. Il Medico Pediatra 2025;34(3):21-27. <https://doi.org/10.36179/2611-5212-2025-12>

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Definizione

Il quadro di infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) è di frequente riscontro durante l'infanzia, interessa infatti il 25% dei bambini sotto l'anno di età e il 6% dei bambini nei primi sei anni di vita, ed è una delle principali motivazioni di consulto al medico pediatra. Sebbene le IRR siano una patologia benigna con un decorso tendenzialmente favorevole, presentano un notevole impatto sul benessere del bambino e hanno un impatto considerevole sulla spesa sanitaria.

Per facilitare la gestione e la prevenzione, è stato elaborato un documento di consenso intersocietario che, a partire da un'analisi della letteratura scientifica internazionale, utilizzando la metodologia GRADE, tiene conto del numero di episodi infettivi e della loro tipologia per tre fasce d'età, permettendo quindi di classificare le IRR (Tabb. I e II) ¹.

Eziologia e fattori di rischio

L'eziologia delle IRR è prevalentemente di natura virale, tra i più comuni il *Virus Respiratorio Sinciziale (RSV)*, i *Rhinovirus* e i virus influenzali. Le infezioni virali possono talvolta creare un ambiente favorevole per una sovrainfezione batterica e i batteri coinvolti con maggior frequenza sono *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pyogenes*. Uno dei principali fattori che contribuiscono a una frequenza aumentata delle IRR in età pediatrica è l'immaturità del sistema immunitario, che raggiunge la sua piena funzione attorno ai 5 anni. Nei primi anni di vita, infatti, la produzione anticorpale è ridotta, soprattutto di quelli rivolti contro gli antigeni polisaccaridici,

e la risposta stessa risulta meno efficace con una memoria immunologica meno spiccata. Le infezioni stesse contribuiscono a un'azione immunodepressiva andando a ridurre il numero dei linfociti CD4+ circolanti, IgA e sottoclassi IgG, della capacità fagocitica dei macrofagi e del reclutamento dei neutrofili.

Esistono poi specifici fattori di rischio sia individuali che ambientali, che contribuiscono alla maggiore incidenza di IRR in età pediatrica.

Tra i fattori individuali figurano il basso peso alla nascita (< 1000 g), la malnutrizione e l'atopia, in particolare le allergie respiratorie, a causa dello squilibrio di risposta immunitaria a favore di una risposta T2 e una deficitaria risposta T1 che spesso si verifica nei soggetti allergici, che porta ad avere un'aumentata suscettibilità alle IRR, oltre che a intensificarne la gravità ².

Tra i fattori di rischio ambientali come l'esposizione al fumo passivo, il precoce inserimento in comunità per la precoce esposizione ad agenti infettivi, gli ambienti chiusi e affollati e la scarsa igiene, soprattutto delle mani, il cui lavaggio frequente riduce significativamente l'incidenza di IRR.

Presentazione clinica

Le infezioni respiratorie ricorrenti possono avere diversi quadri clinici di presentazione coinvolgendo tipicamente le vie aeree superiori, meno quelle inferiori. Sintomi aspecifici caratteristici delle infezioni virali includono febbre, ostruzione nasale o tosse.

Nello specifico i quadri clinici più specifici includono:

- **Otite media acuta (OMA):** sono una delle infezioni

TABELLA I.

Criteri per definire, in base all'età, le infezioni respiratorie ricorrenti.

Età	Criteri IRR
1-3 anni	≥ 6 infezioni delle vie respiratorie (inclusa al massimo 1 polmonite, anche grave) in un anno o ≥ 2 polmoniti non gravi confermate clinicamente o radiologicamente in un anno
3-6 anni	≥ 5 infezioni delle vie respiratorie (inclusa al massimo 1 polmonite, anche grave) in un anno, o ≥ 2 polmoniti non gravi confermate clinicamente o radiologicamente in un anno
6-12 anni	≥ 3 infezioni delle vie respiratorie (inclusa al massimo 1 polmonite, anche grave) in un anno o ≥ 2 polmoniti non gravi confermate clinicamente o radiologicamente in un anno

TABELLA II.**Definizione di gravità della polmonite.**

Polmonite lieve-moderata	Polmonite grave
Temperatura < 38.5°C Frequenza respiratoria < 50 atti/minuto Lieve impegno respiratorio Assenza di vomito	Temperatura > 38.5°C Frequenza respiratoria > 50 atti/minuto Distress respiratorio grave Alitamento delle pinne nasali Cianosi Grunting Segni di disidratazione Tachicardia Tempo di refill capillare > 2"

ricorrenti che, se non trattate e inquadrare adeguatamente, portano a importanti complicanze soprattutto nel lattante, in seguito a perforazione timpanica;

- **Faringotonsillite:** spesso di origine virale, in una minore percentuale di casi di origine batterica, sostenuta prevalentemente da Streptococco beta emolitico di gruppo A;
- **Rinosinusite:** si presenta con congestione nasale e aumento della produzione di muco con senso di ovattamento auricolare, ostruzione nasale respiratoria, alterazione di olfatto e gusto, cefalea frontale e retro-orbitaria. Importante diagnosi differenziale a questo proposito è da porre con la fibrosi cistica;
- **Laringo-tracheobronchite:** sintomi caratteristici sono la tosse, difficoltà respiratoria a volte con rumori patologici al torace anche in condizioni di apiressia. In caso di episodi ricorrenti importante escludere presenza di atopia e/o anomalie anatomiche e funzionali;
- **Broncopolmonite:** per l'orientamento nella diagnosi importante considerare la localizzazione. Nei casi di coinvolgimento di un singolo lobo polmonare escludere l'ostruzione bronchiale o difetti anatomici, mentre nei casi di coinvolgimento di più lobi polmonari orientarsi verso patologie quali immunodeficienze, reflusso gastroesofageo, discinesia ciliare primitiva, fibrosi cistica. Da considerare anche l'asma non controllata come causa di polmonite ricorrente.

Gestione del bambino con infezioni respiratorie ricorrenti

Ai fini di un buon inquadramento diagnostico nelle infezioni respiratorie ricorrenti, è fondamentale escludere patologie dal carattere cronico come varie malattie genetiche, fibrosi cistica, malformazioni o immunodeficienze primitive.

Il pediatra deve essere guidato pertanto in questo percorso diagnostico da un'anamnesi personale e familiare approfondita e da un esame obiettivo accurato. Un'anamnesi positiva per infezioni gravi e atipiche da patogeni opportunisti fin dai primi mesi di vita, scarso accrescimento del bambino o diarrea cronica pone il sospetto per un quadro di immunodeficienza primitiva con necessità di eseguire pertanto approfondimenti in senso immunologico.

Alla luce delle nuove evidenze è importante valutare anche la presenza di manifestazioni cliniche suggestive di immunodisregolazione come atopia, autoimmunità e linfoproliferazione. In circa il 10% dei pazienti queste ultime risultano essere i primi segni di malattia. Ad oggi, è stato definito infatti il gruppo dei Disordini Atopici Primari, disordini monogenici con predominante fenotipo allergico/infiammatorio, caratterizzati da eczema, rialzo importante delle IGE totali nei primi mesi di vita, eosinofilia marcata e/o allergia³.

Il percorso diagnostico deve essere mirato in base allo specifico distretto coinvolto in queste infezioni respiratorie ricorrenti. Le infezioni politipiche possono

necessitare di esami di primo, secondo e terzo livello prendendo sempre in considerazione per ogni caso il rapporto rischio-beneficio.

Una delle indagini fondamentali di primo livello risulta essere l'esame emocromocitometrico con formula. La conta cellulare deve essere sempre valutata in base all'età del paziente, in particolare nel bambino fino all'età dei 4-5 anni caratterizzata da una prevalenza dei linfociti sui neutrofili, rapporto che si inverte successivamente. Una linfopenia e/o neutropenia associato a infezioni gravi o causate da patogeni opportunisti richiede in genere ulteriori approfondimenti.

È importante sottolineare che varie comuni infezioni virali come Epstein-Barr Virus (EBV), Citomegalovirus (CMV), Parvovirus B19 possono associarsi a quadri di neutropenia o linfopenia lievi/moderate e transitorie, mentre quadri di neutropenia severa ($< 500/\text{mmc}$), associati a sintomi a esordio precoce, devono far propendere verso forme di neutropenia congenita severa. Oscillazioni cicliche, invece, degli stessi sono tipiche delle forme di neutropenia ciclica. Una linfocitopenia severa ($< 300/\text{mmc}$) associata a diarrea cronica con distrofia, infezioni polmonari ricorrenti o severe da patogeni opportunisti, candidosi orale persistente o sistemica, dermatite grave o eritrodermia deve far sospettare una SCID (immunodeficienza combinata grave).

Determinante è anche considerare la conta e il volume piastrinico. La sindrome di Wiskott-Aldrich si manifesta con microtrombocitopenia, eczema e infezioni frequenti. La presenza invece di disordini degli eosinofili (ipereosinofilia) è associata ai disordini atopici primari. Il dosaggio delle immunoglobuline IgA, IgM, IgG, IgE, indagine di primo livello, consente di escludere gli errori congeniti dell'immunità più comuni come il deficit di IgA, l'ipogammaglobulinemia transitoria e l'immunodeficienza comune variabile.

Bassi livelli di IgG, invece, impongono l'esecuzione di ulteriori indagini. Tra questa figurano la risposta anticorpale verso antigeni specifici valutata tramite risposta vaccinale, soprattutto verso gli antigeni vaccinali di tetano, difterite, HbsAg, pneumococco o verso antige-

ni ematici gruppo-specifici (iso-emoagglutinine anti-A e anti-B) e il dosaggio delle sottoclassi IgG (IgG 1, IgG 2, IgG 3, IgG 4). A questo proposito occorre ricordare che le IgG1 e IgG3 sono implicate nella risposta verso antigeni proteici, mentre le IgG2 e IgG4 verso antigeni polisaccaridici.

Altre indagini di secondo livello includono il dosaggio della vitamina D, il cui deficit risulta associato a maggiore frequenza delle infezioni respiratorie, radiografia del torace e test del sudore, dirimente nell'esclusione della fibrosi cistica.

Tra gli approfondimenti di terzo livello a nostra disposizione possiamo annoverare lo studio delle sottopopolazioni linfocitarie, il test di proliferazione dei linfociti dopo stimolo con mitogeni o antigeni, la citofluorimetria a flusso con diidrorodamina 123 nel sospetto della malattia granulomatosa cronica o la citofluorimetria delle molecole di adesione della membrana leucocitaria nel sospetto di deficit di adesione leucocitaria. Infine, da non dimenticare l'utilità delle indagini genetiche per la conferma o l'inquadramento dei vari disordini.

L'immunomodulazione

Per l'elevata incidenza delle infezioni respiratorie ricorrenti nella popolazione pediatrica e il conseguente forte impatto che queste hanno sulla qualità di vita del bambino e del nucleo familiare, oltre che il peso in termini di costi di spesa sanitaria, la ricerca negli ultimi anni si è indirizzata molto nello studio di molecole che potessero agire come profilassi ed, eventualmente, come coadiuvanti nella terapia.

L'immunomodulante più studiato e con la più ricca letteratura a supporto è il pidotimod (3-L-pyroglytamy/L-thiazolidine-4-carboxylic acid), introdotto sul mercato dal 1983 e approvato, per i bambini maggiore di 3 anni, sia come terapia *add-on* nella gestione delle infezioni respiratorie, al dosaggio di 400 mg/bidie per 15-20 giorni, che per la profilassi alla dose di 400 mg/die per 60 giorni ⁴.

Dal punto di vista farmacocinetico è caratterizzato da un rapido assorbimento, con una biodisponibilità orale

del 43-45%. Il cibo diminuisce in maniera significativa l'assorbimento del principio attivo, motivo per cui vi è indicazione all'assunzione almeno due ore prima dei pasti. Il metabolismo epatico è minimo, la molecola è escreta immodificata per via renale. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, non sono stati descritti effetti mutageni o teratogeni, tossicità peri o post-natale o effetti sulla fertilità, inoltre la tollerabilità sistemica è estremamente elevata.

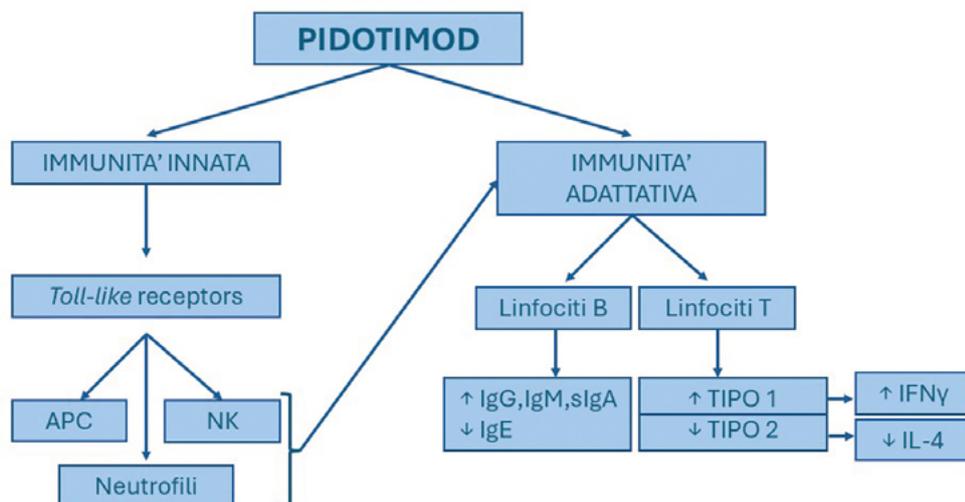
Il composto agisce su più livelli per il tramite di meccanismi a target multipli, permettendo così di modulare sia l'immunità innata che adattativa (Fig. 1). Nell'ambito dell'immunità innata, soprattutto grazie al legame con i recettori *Toll-like* (TLR) pidotimod promuove la maturazione delle cellule dendritiche e il rilascio di citochine pro-infiammatorie in grado di stimolare la proliferazione dei linfociti T e la differenziazione verso un fenotipo Th1, aumenta la funzionalità delle cellule *natural killer* (NK) e promuove la fagocitosi. A livello dell'immunità adattativa il meccanismo centrale è invece incentrato sulla regolazione della risposta Th1/Th2, andando a

stimolare la risposta in senso Th1 con l'aumento conseguente della produzione di interferone gamma (INF- γ) e interleuchina 12 (IL-12) e per converso sulla riduzione della risposta in senso Th2 con un decremento della secrezione di interleuchina 4 (IL-4) e del *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α).

L'efficacia dell'utilizzo del pidotimod come profilassi immunitaria è ampiamente descritta in letteratura. Uno studio condotto da McDowell et al. ha seguito una popolazione di pazienti che ha assunto pidotimod al dosaggio di 400 mg per 20 giorni al mese per 6 mesi. Al termine del ciclo sono state riportate, non solo un decremento del numero dei bambini con infezioni delle alte e basse vie respiratorie e degli accessi ospedalieri per IRR, ma anche un aumento significativo delle cellule B periferiche e del livello di immunoglobuline di classe M sieriche⁵. Uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco, condotto nel 2022 seguendo i pazienti per 60 settimane ha confermato la riduzione degli episodi infettivi nella popolazione in analisi oltre che la gravità della sintomatologia⁶. I dati riscontrati

FIGURA 1.

Rappresentazione schematica dei principali meccanismi d'azione immunologica del pidotimod. APC: antigen presenting cells; NK: natural killer; IgG: immunoglobuline G; IgM: immunoglobuline M; algA: immunoglobuline A solubili; IgE: immunoglobuline E; IFN- γ : interferone gamma; IL-4: interleuchina 4.



nei diversi studi sono avvalorati da una meta analisi condotta nel 2019 dalla quale, con un valore statisticamente significativo, è emersa una netta riduzione del numero di bambini con infezioni delle basse vie respiratorie e l'incremento dei livelli sierici di IgG, IgA e IgM oltre che di livelli di cellule CD43+ e CD4+ ⁷. Il ruolo di questa molecola è stato studiato non solo come immunomodulante nella profilassi delle IRR, ma anche come adiuvante alla terapia antibiotica in corso di infezioni respiratorie. Il gruppo di Shi et al. ha infatti studiato una coorte di pazienti pediatrici con infezione da *Mycoplasma pneumoniae* in terapia con azitromicina; 79 di questi bambini hanno ricevuto contestualmente una terapia con Pitodimod. I risultati hanno mostrato in questa coorte di pazienti una riduzione della concentrazione sia di interleuchina-10 (IL-10) che di *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF) oltre che un'aumentata efficacia curativa della terapia antibiotica in termini di più rapida risoluzione dei sintomi clinici ⁸.

Analogamente è stato condotto uno studio multicentrico randomizzato condotto in doppio cieco da Walavalkar KCP et al. in una coorte di 200 pazienti. Il campione a cui è stato assegnato l'immunostimolante ha ricevuto pidotimod alla dose di 400 mg/bidie in associazione all'antibioticoterapia con amoxicillina/acido clavulanico per 15 giorni seguiti da 30 giorni di profilassi al dosaggio 400 mg/die, a cui è seguito un follow-up di sei mesi. Utilizzando uno score di severità da 0 a 4 sono state registrate le caratteristiche dei sintomi correlati all'infezione delle vie aeree, come tosse, febbre, rinorrea, ostruzione nasale e otalgia, tenendo anche in considerazione eventuali ospedalizzazioni o assenze da scuola. Lo studio ha mostrato non solo un'efficacia nel migliorare la sintomatologia, nella coorte di pazienti che ha assunto pidotimod in associazione alla terapia antibiotica, ma anche una diminuzione degli episodi di ricaduta nel periodo di follow-up, in assenza di effetti collaterali significativi ⁹. Uno studio italiano condotto da Caramia et al. in una coorte di 120 pazienti pediatrici ha messo in

luce come il periodo di ospedalizzazione, la durata dell'antibioticoterapia e l'intensità della sintomatologia fossero ridotti nel gruppo di pazienti trattati con pidotimod in associazione alla terapia antibiotica. È stata inoltre osservata una ridotta frequenza di recidive o dell'intensità delle stesse nell'osservazione successiva al termine del trattamento ¹⁰.

Dati positivi sono emersi anche dall'utilizzo dei lisati batterici. Questi composti interagiscono con le cellule dendritiche della mucosa respiratoria e del tratto gastrointestinale attraverso i TLR, inducendo le stesse a presentare gli antigeni acquisiti e promuovendo lo sviluppo della risposta immunitaria innata tramite la produzione di citochine. Questo meccanismo stimola inoltre la maturazione monocitaria e delle cellule natural killer, portando infine alla migrazione dei neutrofili. I lisati batterici hanno anche un effetto sulla risposta immunitaria adattativa con la produzione di anticorpi specifici diretti verso gli antigeni batterici.

Il lisato batterico più utilizzato è il OM-85, immunomodulante assunto per via orale che contiene estratti di otto differenti patogeni (*Haemophilus influenzae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella odorosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* e *Neisseria catarrhalis*). Le indicazioni per il suo utilizzo riguardano pertanto la prevenzione delle infezioni ricorrenti delle vie aeree e delle riaccerbazioni delle bronchiti croniche ^{11,12}.

Uno studio retrospettivo osservazionale condotto su 131 bambini tra 1-15 anni con storia di tonsilliti ricorrenti (> 3 episodi l'anno) ha dimostrato una parziale (riduzione degli episodi ≤ 50%) o totale (riduzione > 50%) risposta al OM-85 IN 2/3 dei soggetti trattati dopo 3 mesi di terapia e portando di conseguenza a una significativa riduzione nel numero delle tonsillectomie effettuate ¹³⁻¹⁴.

Alcuni recenti lavori con l'uso di probiotici hanno dimostrato risultati interessanti che meritano tuttavia ulteriori conferme ¹⁵.

Conclusioni

L'inquadramento diagnostico delle infezioni respiratorie ricorrenti rappresenta, a volte, una sfida per il pediatra, che deve essere pronto a riconoscere i quadri meritevoli di maggiori approfondimenti diagnostici. Si consideri che nella maggior parte dei casi si tratta di bambini sani con una predisposizione alle infezioni delle alte vie aeree (maggiormente su base virale) per fattori costituzionali e ambientali senza segnali di allarme che orientino o pongano il sospetto di deficit immunologico. La prognosi quindi generalmente è favorevole con una spontanea riduzione degli stessi dopo i 6 anni di età in concomitanza dell'acquisizione di maggiore immunocompetenza con la crescita.

Il ruolo del pediatra è quindi quello di individuare i casi che potrebbero essere spia di patologie sistemiche sottostanti come errori congeniti dell'immunità o fibrosi cistica, considerando quindi le modalità di presentazione ed evoluzione degli episodi con o senza segni clinici di allarme. Altro compito fondamentale del pediatra è quello di educare le famiglie alla prevenzione primaria delle IRR promuovendo l'adesione al calendario vaccinale, l'allattamento materno, un'alimentazione normovariata ed equilibrata ed evitamento del fumo passivo.

Alla luce dell'efficacia degli immunomodulatori ampiamente dimostrata dai diversi studi condotti, soprattutto in termini di riduzione dell'utilizzo degli antibiotici, del tasso di ospedalizzazione e delle assenze scolastiche del bambino, l'utilizzo di queste molecole può essere un alleato valido del pediatra per la profilassi e la gestione delle infezioni respiratorie ricorrenti, facendo riferimento alle molecole per le quali esiste una letteratura scientifica solida e condotta in modo rigoroso.

Bibliografia

- 1 Chiappini E, Santamaria F, Marseglia GL, et al. Prevention of recurrent respiratory infections. *Ital J Pediatr* 2021;47:211.
- 2 Ciprandi G, Tosca MA, Fasce L. Allergic children have more numerous and severe respiratory infections than non-allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:389-391. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2006.00413.x>
- 3 Calzoni E, Castagnoli R, Giardino G, et al. I Disordini Atopici Primari: come riconoscerli e come intervenire. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2022;36:I-XVI. <https://doi.org/10.53151/2531-3916/2022-8>
- 4 Ciprandi G, Marseglia GL. Pidotimod in pediatrics: new evidence and future perspectives. *Multidiscip Respir Med* 2024;19:986. <https://doi.org/10.5826/mrm.2024.986>
- 5 McDowell KM, Craven DI. Pulmonary complications of Down syndrome during childhood. *J Pediatr* 2011;158:319-325.
- 6 Xu B, Li X, Hu S, et al. Safety and efficacy of Yupingfeng granules in children with recurrent respiratory tract infection: a randomized clinical trial. *Pediatr Investig* 2022;6:75-84.
- 7 Niu H, Wang R, Jia YT, et al. Pidotimod, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol* 2019;67:35-45.
- 8 Shi H, Lan L, Lv X, et al. Effect of pidotimod combined with azithromycin on children with mycoplasma pneumoniae and the expression levels of IL-10 and G-CSF in serum. *Exp Ther Med* 2019;18:1800-1806.
- 9 Walavalkar KCP1, Joshi M, Kelkar M, et al. Efficacy and safety of pidotimod as adjuvant in the treatment of recurrent upper respiratory tract infections (URTI) in children. *Trends Med* 2014;14:11-16.
- 10 Caramia G, Clemente E, Solli R, et al. Efficacy and safety of pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in children. *Arzneimittelforschung* 1994;44:1480-1484.
- 11 Zhu LL, Wang YH, Feng JH, et al. Oral bacterial lysate OM-85: advances in pharmacology and therapeutics. *Drug Des Devel Ther* 2024;18:4387-4399. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S484897>
- 12 Koatz AM, Coe NA, Cicerán A, et al. Clinical and immunological benefits of OM-85 bacterial lysate in patients with allergic rhinitis, asthma, and copd and recurrent respiratory infections. *Lung* 2016;194:687-697. <https://doi.org/10.1007/s00408-016-9880-5>
- 13 Bitar MA, Saade R. The role of OM-85 BV (broncho-vaxom) in preventing recurrent acute tonsillitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77:670-673. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.01.009>
- 14 Esposito S, Cassano M, Cutrera R, et al. Expert consensus on the role of OM-85 in the management of recurrent respiratory infections: a Delphi study. *Hum Vaccin Immunother* 2022;18:2106720. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2106720>
- 15 Di Pierro F, Colombo M, Zanvit A, et al. Use of streptococcus salivarius K12 in the prevention of streptococcal and viral pharyngotonsillitis in children. *Drug Healthc Patient Saf* 2014;6:15-20. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S59665>