

Otite media acuta ricorrente in età pediatrica durante e dopo la pandemia da SARS-CoV-2 in Italia

Fattori dell'ospite e fattori ambientali determinano la predisposizione all'insorgenza di OMAR nel bambino. Le misure introdotte per il contenimento della pandemia da SARS-CoV-2 hanno avuto un effetto positivo anche su numerose patologie respiratorie, ma hanno favorito l'insorgenza di un "debito immunologico", in particolare nei pazienti più piccoli.

Francesco Folino¹, Naz Tuzger¹, Pietro Bosi¹, Paola Marchisio²

¹ Università degli Studi di Milano

² Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico e Università degli Studi di Milano

INTRODUZIONE

L'otite media acuta (OMA) è una delle patologie infettive più comuni in età pediatrica e rappresenta il principale motivo di richiesta di valutazione pediatrica e di prescrizione di terapia antibiotica nei paesi sviluppati (1). Dati europei riportano un'incidenza di OMA in età pediatrica di circa 180 episodi/1000 bambini/anno (2): a partire da questi dati, è possibile stimare circa un milione di casi di OMA diagnosticati ogni anno in Italia. Nei primi 3 anni di vita circa due terzi dei bambini presenta almeno un episodio di OMA, con un picco di incidenza nel secondo semestre di vita (1); un terzo di questi va successivamente incontro ad una significativa ricorrenza (Otite media acuta ricorrente - OMAR), definita dalla presenza di 3 episodi di OMA in 6 mesi o 4 in un anno (3,4). L'elevata frequenza della patologia comporta rilevanti conseguenze in termini assistenziali ed economici: in

Spagna, Italia, Germania, Gran Bretagna e Francia; il costo annuale è infatti stimabile fra i 450-950 milioni di euro (5).

Infatti, abbiamo approfondito in passato (6) diversi approcci terapeutici che sono stati sviluppati per il trattamento dell'OMA pediatrico (Tabella 1).

Dal punto di vista patogenetico l'OMA è una patologia multifattoriale, la cui insorgenza dipende da fattori dell'ospite (es. disfunzione della tuba di Eustachio, sesso maschile, familiarità, predisposizione allergica) e fattori ambientali (es. frequenza in comunità, fratelli maggiori, esposizione a fumo passivo, utilizzo del ciuccio, allattamento artificiale) (7-9).

Il nasofaringe ricopre un ruolo cruciale nella patogenesi delle infezioni respiratorie, trovandosi collocato tra cavità nasali, orecchio medio, seni paranasali e basse vie respiratorie. È ben noto che la posizione orizzontale e la minore lunghezza della tuba rispetto

Strategie terapeutiche per il trattamento dell'otite media acuta

Farmaco	Evidenze nel trattamento dell'otite media acuta
Ibuprofene	Farmaco di scelta, insieme a paracetamolo, secondo le linee guida italiane
	Dosaggio: 10 mg/kg/dose (max 3 volte/giorno)
	Solo il 7% di soggetti (età 1-6 anni) presenta ancora otalgia dopo 48 ore di trattamento con ibuprofene (placebo: 25%; P < 0,01; paracetamolo: 10%; n.s.)
	Riduzione del dolore pari al 18% e al 36% dopo 24 e 48 ore, rispettivamente (paracetamolo: 18% e 29%; n.s.)
	Preferito dai pediatri italiani, insieme ad altri analgesici per via sistemica, rispetto all'impiego di gocce auricolari
	Possiede azione antinfiammatoria
Paracetamolo	Farmaco di scelta, insieme a ibuprofene, secondo le linee guida italiane
	Dosaggio: 15 mg/kg/dose (max 4 volte/giorno)
	Solo il 10% di soggetti (età 1-6 anni) presenta ancora otalgia dopo 48 ore di trattamento con paracetamolo (placebo: 25%; P < 0,01; ibuprofene: 7%; n.s.)
	Riduzione del dolore pari al 18% e al 29% dopo 24 e 48 ore, rispettivamente (ibuprofene: 18% e 36%; n.s.)
	Preferito dai pediatri italiani, insieme ad altri analgesici per via sistemica, rispetto all'impiego di gocce auricolari
Anestetici locali (lidocaina, procaina e altri)	Utilizzo comune per otalgia
	Riduzione del dolore del 25% 30 minuti dopo l'instillazione
	Una meta-analisi di 4 trial randomizzati ha concluso che sono necessari ulteriori studi con metodologia più rigorosa
Preparati naturopatici in gocce	Riduzione del dolore non statisticamente significativa
	L'applicazione locale di olio d'oliva, o altri preparati a base di estratti naturali sono risultati scarsamente o non efficaci

Modificata da ref. 6

Tabella 1

all'adulto, unite ad una fisiologica disfunzione legata all'età, rappresentano il principale fattore anatomico responsabile della maggior predisposizione in età pediatrica nei confronti di questa patologia (10).

Episodi flogistici a carico delle alte vie respiratorie, ed in particolar modo del nasofaringe, determinano una disfunzione della tuba, caratterizzata da una inefficace azione di drenaggio delle secrezioni dall'orecchio medio e minor capacità di bilanciare la pressione all'interno del cavo timpanico; tale processo favorisce la risalita verso l'orecchio medio di microrganismi colonizzanti il rinofaringe, tra cui rientrano i noti otopatogeni: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* non tipizzabile (NTHi), *Moraxel-*

la catarrhalis e *Streptococcus pyogenes* (SBEGA) (11). A partire da queste premesse, appare chiaro come i virus respiratori svolgono un ruolo fondamentale, spesso di *primum movens*, nel determinare l'insorgenza e il mantenimento di tale processo, attraverso l'invasione e successivamente il danneggiamento della mucosa delle vie respiratorie (12). L'associazione dell'OMA con le infezioni virali è infatti documentata in ampie casistiche (13-15): in uno studio condotto in Finlandia, ad esempio, virus respiratori sono stati identificati in oltre metà dei casi di OMA (16). Tra i virus frequentemente identificati in associazione a tale patologia troviamo influenza, virus parainfluenzali, adenovirus, virus respiratorio sinciziale (VRS) ed enterovirus (13,17).

IMPATTO DELLA PANDEMIA SULL'EPIDEMIOLOGIA DELL'OTITE MEDIA ACUTA RICORRENTE

In seguito all'identificazione del primo focolaio di SARS-CoV-2 nella zona di Codogno, in Lombardia, e alla rapida diffusione dell'infezione, a partire dal 9 marzo 2020 vengono introdotte misure restrittive in tutta Italia, tra cui la chiusura di scuole e università, il divieto di spostamento per motivi non strettamente necessari, la chiusura di attività ricreative e di attività commerciali non considerate essenziali, la sospensione di attività sportive, manifestazioni ed eventi. A partire da maggio 2020 si assiste ad una progressiva riduzione di tali misure di isolamento, con graduale e progressiva ripresa delle principali attività, seppur ancora con notevoli limitazioni. A partire da ottobre 2020, in seguito alla nuova rapida risalita dei casi, vengono nuovamente sospese le attività ricreative e non essenziali e vengono limitati nuovamente gli spostamenti; anche in questo caso si assiste ad una progressiva riduzione delle misure restrittive, fino a marzo 2021.

A partire dal 1° aprile 2022 l'Italia definisce il termine dello stato di emergenza; poco più di un anno dopo, il 5 maggio 2023, l'OMS dichiara il termine della pandemia.

La recente pandemia è stata affrontata e superata grazie a due tipi di interventi principali: l'introduzione delle vaccinazioni contro SARS-CoV-2, avviate in Europa dal 27 dicembre 2020 e in Italia dal 31 dicembre 2020, e l'introduzione di una serie di regole e provvedimenti definiti nel complesso "interventi non farmaceutici". Questi ultimi comprendono interventi individuali (indossare le mascherine, igiene delle mani, distanziamento sociale, misure di isolamento e quarantena), misure di comunità tra cui quelle prima citate (chiusura delle scuole e delle attività ricreative e non essenziali, tracciamento dei contatti, sistemi di sorveglianza ed educazione sanitaria), misure ambientali (es. misure di disinfezione delle superfici), misure politiche (chiusura dei confini, screening per chi entra/esce dal paese e misure di quarantena per i viaggiatori) (18).

L'introduzione degli interventi non farmaceutici, nati per ridurre la diffusione di SARS-COV-2, ha avuto notevole impatto anche sull'epidemiologia delle restanti infezioni respiratorie, in particolar modo quelle ad eziologia virale, e di conseguenza anche sull'OMA, i cui tassi di ricorrenza sono stati pressochè comple-

tamente abbattuti durante i periodi di isolamento. Già a partire dal primo lockdown è stata infatti riscontrata una netta riduzione degli accessi in Pronto Soccorso (PS), tra le altre cause, anche per OMA e problematiche correlate. Uno dei primi lavori a riguardo, condotto da il PS Pediatrico dell'Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, ha messo a confronto il periodo del primo lockdown (21 febbraio 2020 - 3 maggio 2020), con il medesimo periodo dell'anno precedente, evidenziando una significativa riduzione delle diagnosi relative a patologia del distretto otorinolaringoiatrico (ORL), correlate a infezione dell'orecchio medio, e di OMA non complicata già nel primo lockdown (19). Dati compatibili sono stati inoltre forniti a partire da un contesto ambulatoriale, in cui 102 famiglie di bambini regolarmente seguiti per OMAR sono stati contattate telefonicamente a maggio 2020 per valutare l'andamento nei mesi precedenti: il confronto con il medesimo periodo dell'anno precedente relativo agli stessi bambini ha evidenziato ancora una volta una significativa riduzione degli episodi di OMA durante il periodo di isolamento, una riduzione degli episodi di otorrea e un netto calo nel consumo generale di antibiotici; 28 di questi bambini sono stati inoltre valutati clinicamente alla fine del lockdown, e nel 90% dei casi è stata riscontrata una completa normalizzazione del quadro otoscopico (20).

Risultati simili sono stati in seguito confermati anche da un altro lavoro, in cui gli autori, con un focus sull'isolamento sociale, hanno confrontato un gruppo di 37 bambini sottoposti a limitazioni durante il lockdown con una precedente coorte di 40 pazienti non sottoposti a restrizioni: ancora una volta si è osservata una significativa riduzione della ricorrenza degli episodi di otite media, nonché un significativo miglioramento del timpanogramma nel primo gruppo (21). Un discreto beneficio è stato inoltre riscontrato non solo per quanto riguarda la ricorrenza degli episodi acuti, ma anche per quanto riguarda la sintomatologia correlata a patologia delle alte vie in generale: uno studio di Gelardi e collaboratori, condotto su 120 bambini già in lista per adenoidectomia e/o tonsillectomia, ha infatti evidenziato un netto miglioramento dei sintomi correlati, tra cui, otalgia, ipoacusia e ostruzione nasale (22). Risultati analoghi sono stati inoltre documentati al di fuori dell'Italia, principalmente in Olanda (23), USA (24), Cina (25) e Israele (26).

Leading article

Se da una parte sono dunque numerose le evidenze che mostrano la significativa riduzione dell'incidenza dell'OMAR nei primi anni di pandemia, dall'altra più scarsi sono i dati a partire dal termine dello stato di emergenza. In un recente lavoro abbiamo pertanto rivalutato le caratteristiche dei pazienti che accedono per una prima valutazione all'ambulatorio di Infettivologia Respiratoria pediatrica dell'Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, presso il quale vengono seguiti bambini con patologia delle alte vie respiratorie e in particolare con otite media acuta ricorrente. Abbiamo preso in considerazione tutti i bambini inviati per una prima valutazione presso il nostro ambulatorio per otite media acuta ricorrente, con o senza ricorrente perforazione della membrana timpanica (MT), nel periodo compreso tra il 1° gennaio 2019 ed il 31 dicembre 2022, per un totale di 786 bambini inclusi consecutivamente. Come atteso, nel 2020 e nel 2021 è stato osservato un netto calo negli accessi, compatibile con la drastica riduzione della patologia: nel 2019 sono arrivati infatti per una prima valutazione per OMAR 300 pazienti, mentre nel 2020 e nel 2021 il numero è stato rispettivamente di 141 e 108; nel 2022 inve-

ce il numero di prime visite è aumentato nuovamente a 237 (Figura 1). Suddividendo i bambini in 2 gruppi (OMAR senza perforazioni ricorrenti e OMAR con perforazioni ricorrenti), la ripresa della patologia è risultata più evidente nel primo gruppo mentre, contrariamente a quanto aspettato; nel 2022 i livelli di OMAR con perforazione associata non hanno raggiunto i livelli pre-pandemici. Un dato interessante deriva infine dall'analisi per età: stratificando infatti i pazienti in base a questo parametro, è apparso evidente un significativo aumento della patologia nei bambini al di sotto dei 2 anni di età, con un maggior coinvolgimento di questi ultimi rispetto agli anni precedenti e rispetto al periodo pre-pandemia in seguito al rilassamento delle misure di sicurezza (27) (Tabella 2).

DISCUSSIONE

Gli interventi non farmaceutici, introdotti durante il lockdown per contrastare la diffusione di SARS-COV-2, hanno influenzato notevolmente anche l'epidemiologia dei restanti virus respiratori. Nella stagione 2020-21 si è infatti osservata una drastica riduzione nell'incidenza di infezioni respiratorie che notoriamente raggiun-

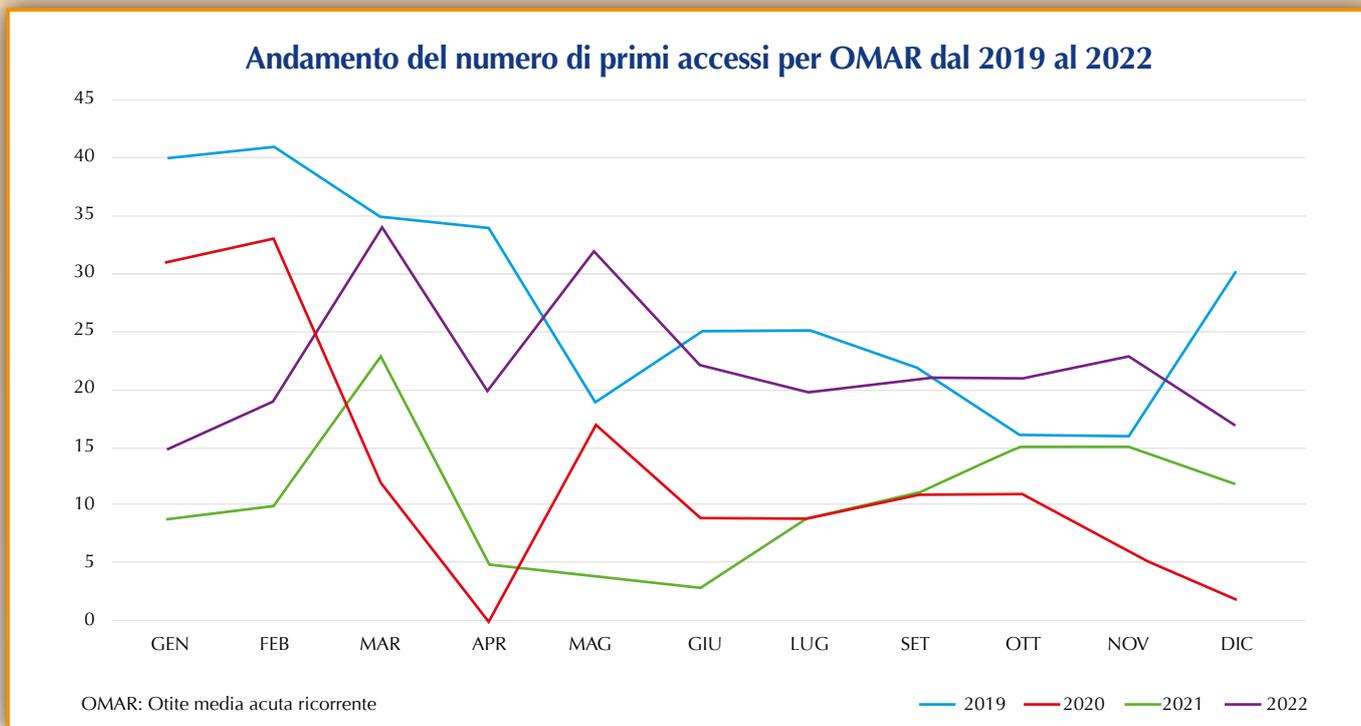


Figura 1

gono il picco di incidenza nella stagione invernale: ad esempio, la circolazione del virus influenzale è stata pressochè assente rispetto alle stagioni pre-pandemia, con un lieve aumento nell'anno 2021-22, seppur con livelli ben al di sotto della media vista negli anni precedenti (28); analogamente, nell'inverno 2020-21 si è assistito ad una scomparsa quasi totale delle infezioni e delle ospedalizzazioni da VRS (29). Inoltre, tra gli altri virus, è risultata drasticamente ridotta la circolazione di Metapneumovirus, Parainfluenza e in minor misura di Adenovirus, Bocavirus ed Enterovirus (30). La riduzione dell'incidenza dell'OMAR durante gli anni 2020 e 2021 coincide inevitabilmente con i periodi in cui le misure restrittive erano più severe, e pertanto è sicuramente da attribuire in maggior misura alla ridotta circolazione dei virus. Tali risultati confermano, come noto, il ruolo determinante della frequenza in comunità quale fattore di rischio per le infezioni respiratorie e per l'OMA.

A riprova di ciò, non sorprende che nel 2022, in seguito al progressivo rilassamento delle misure di sicurezza e pertanto della circolazione dei virus, siano nuovamente aumentati anche i tassi di ricorrenza di OMA. Sebbene questo dato fosse atteso, meno prevista era invece la riduzione dell'età media della popolazione interessata dalla patologia, con un significativo incremento della stessa nella fascia di età al di sotto di 2 anni. Tale modificazione nell'età dei soggetti coinvolti crea non poche difficoltà nella gestione clinica poiché, come è noto, i bambini che esordiscono nei primi anni di vita sono a loro volta più a rischio di avere un elevato numero di ricorrenze e di conseguenza necessitano più spesso di antibiotici, nonché di un follow-up più stretto con un conseguente maggior carico assistenziale.

Questa fascia di popolazione pediatrica corrisponde sicuramente a quella nata durante la pandemia e, nella maggior parte dei casi, le cui mamme erano in gravidanza nel medesimo periodo, quando le misure restrittive erano ancora piuttosto severe. Tali circostanze, e la successiva ridotta interazione con l'ambiente sociale, hanno verosimilmente creato una popolazione di bambini "immunologicamente naive", pertanto molto più suscettibili a contrarre infezioni respiratorie una volta esposti regolarmente all'ambiente esterno.

Già a Maggio 2021, Cohen R. e collaboratori hanno espresso infatti un certo grado di preoccupazione rispetto ad un possibile rebound della patologia infettiva al termine dello stato di emergenza, definendo la presenza di un "debito immunologico" indotto dalla ridotta circolazione di agenti microbici e di conseguenza dalla scarsa stimolazione del sistema immunitario (31). Secondo gli autori, questa mancanza di stimoli potrebbe determinare un ridotto training dell'immunità innata, una ridotta acquisizione di immunità specifica contro i patogeni e un potenziale rebound, tra le altre, anche di patologie allergiche e autoimmuni (32). Le potenziali conseguenze di tale debito si sono effettivamente manifestate anche in Italia nell'ultimo anno sicuramente per quanto riguarda l'OMA, con un maggior coinvolgimento, come detto, dei soggetti più piccoli, ma anche per quanto riguarda l'epidemiologia dei virus. In questa stagione influenzale, infatti, il picco di incidenza è stato osservato in anticipo rispetto a tutte le stagioni precedenti, tranne quella pandemica (2019-20), e ha raggiunto un livello mai osservato in precedenza; il numero di sindromi simil-influenzali è stato sostenuto, inoltre, oltre che dai virus influenzali, anche da altri virus respiratori tra i quali il virus respi-

Numero totale di prime visite per OMAR nelle diverse fasce di età dal 2019 al 2022

	Totale	2019	2020	2021	2022	P-value
Numero visite	786	300	141	108	237	
Maschi	437	165	71	54	147	0.072
Età ≤2 anni	367 (47%)	120 (40%)	61 (43%)	59 (55%)	127 (53%)	0.004
Età >2 anni	419 (53%)	180 (60%)	80 (57%)	49 (45%)	110 (47%)	

OMAR: Otite media acuta ricorrente

Tabella 2

Leading article

ratorio sinciziale, specialmente al di sotto dei 2 anni di età (33). Non per ultimo, è utile citare anche il notevole aumento di infezioni da SBEGA a partire dalla seconda metà del 2022, ancora una volta con il coinvolgimento delle fasce di età inferiori e con un aumento delle forme invasive rispetto agli anni precedenti (34).

CONCLUSIONI

Le misure non farmaceutiche introdotte si sono rivelate fondamentali per fronteggiare la pandemia da SARS-CoV-2, e fortunatamente hanno avuto un effetto positivo su numerose altre patologie respiratorie e sull'OMA. Tali risultati confermano il ruolo della frequenza in comunità quale fattore di rischio e l'importanza delle misure igieniche nella prevenzione della patologia infettiva del tratto respiratorio. D'altra parte, i periodi di lockdown hanno verosimilmente favorito l'insorgenza di un debito immunologico, che abbiamo già cominciato a ripagare nel corso dell'ultimo anno: la recente stagione invernale e i risultati degli ultimi studi lasciano spazio a considerazioni future in merito alle conseguenze a medio-lungo termine di politiche restrittive. Rimane tuttavia fondamentale, a partire da questi anni di pandemia, ribadire e tenere bene a mente l'importanza delle misure igieniche di base, senza dimenticare il nostro ruolo di educatori sanitari: ricordiamoci quindi di investire del tempo durante la nostra pratica quotidiana anche nell'educazione di bambini e famiglie, insistendo tra le altre cose sull'importanza delle vaccinazioni (inclusa quella antinfluenzale), insegnando anche ai bambini le misure igieniche fondamentali, come ad esempio il lavaggio delle mani, educando al lavaggio nasale, dedicando tempo ad insegnare alle famiglie quali sono i principali fattori di rischio ambientali e come poter intervenire per modificarli.

Bibliografia

1. Vergison, A. et al. Otitis media and its consequences: beyond the earache. *Lancet Infect. Dis.* 10, 195–203 (2010).
2. Liese, J. G. et al. Incidence and clinical presentation of acute otitis media in children aged <6 years in European medical practices. *Epidemiol. Infect.* 142, 1778–1788 (2014).
3. Teele, D. W., Klein, J. O., Rosner, B., & Greater Boston Otitis Media Study Group. Epidemiology of Otitis Media During the First Seven Years of Life in Children in Greater Boston: A Prospective, Cohort Study. *J. Infect. Dis.* 160, 83–94 (1989).
4. Monasta, L. et al. Burden of Disease Caused by Otitis Media: Systematic Review and Global Estimates. *PLoS ONE* 7, e36226 (2012).
5. Wolleswinkel-van Den Bosch, J. H., Stolk, E. A., Francois, M., Gasparini, R. & Brosa, M. The health care burden and societal impact of acute otitis media in seven European countries: Results of an Internet survey. *Vaccine* 28, G39–G52 (2010).
6. Marchisio P, Folino F, Bosi P, Torretta P, Chiappini E. *Riflessioni Universo Pediatria*. Anno XVII - N.3 Settembre 2022 5-11
7. Paradise, J. L. et al. Otitis Media in 2253 Pittsburgh-Area Infants: Prevalence and Risk Factors During the First Two Years of Life. *Pediatrics* 99, 318–333 (1997).
8. Neto, J. F. L., Hemb, L. & Silva, D. B. E. Systematic literature review of modifiable risk factors for recurrent acute otitis media in childhood. *J. Pediatr. (Rio J.)* 82, 87–96 (2006).
9. Daly, K. A. et al. Epidemiology, natural history, and risk factors: Panel report from the Ninth International Research Conference on Otitis Media. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 74, 231–240 (2010).
10. Stenström, C., Bylander-Groth, A. & Ingvarsson, L. Eustachian tube function in otitis-prone and healthy children. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 21, 127–138 (1991).
11. Schilder, A. G. M. et al. Otitis media. *Nat. Rev. Dis. Primer* 2, 16063 (2016).
12. Barenkamp, S. J. Editorial Commentary: Respiratory Viruses and Otitis Media in Young Children. *Clin. Infect. Dis.* 60, 10–11 (2015).
13. Heikkinen, T., Thint, M. & Chonmaitree, T. Prevalence of Various Respiratory Viruses in the Middle Ear during Acute Otitis Media. *N. Engl. J. Med.* 340, 260–264 (1999).
14. Larcher, C., Jeller, V., Fischer, H. & Huemer, H. P. Prevalence of respiratory viruses, including newly identified viruses, in hospitalised children in Austria. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 25, 681–686 (2006).

15. Chonmaitree, T. et al. Viral Upper Respiratory Tract Infection and Otitis Media Complication in Young Children. *Clin. Infect. Dis.* 46, 815–823 (2008).
16. Kleemola, M. et al. Is there any specific association between respiratory viruses and bacteria in acute otitis media of young children? *J. Infect.* 52, 181–187 (2006).
17. Nokso-Koivisto, J. et al. Presence of specific viruses in the middle ear fluids and respiratory secretions of young children with acute otitis media: Viruses in Acute Otitis Media in Children. *J. Med. Virol.* 72, 241–248 (2004).
18. Chow, E. J., Uyeki, T. M. & Chu, H. Y. The effects of the COVID-19 pandemic on community respiratory virus activity. *Nat. Rev. Microbiol.* (2022) doi:10.1038/s41579-022-00807-9.
19. Torretta, S. et al. Has Otitis Media Disappeared during COVID-19 Pandemic? A Fortuitous Effect of Domestic Confinement. *J. Clin. Med.* 10, 2851 (2021).
20. Torretta, S. et al. Correction to: Incidental lowering of otitis-media complaints in otitis-prone children during COVID-19 pandemic: not all evil comes to hurt. *Eur. J. Pediatr.* 180, 653–653 (2021).
21. Franchella, S. et al. Does social distancing impact pediatric upper airway infections? An observational controlled study and a brief literature review. *Am. J. Otolaryngol.* 44, 103801 (2023).
22. Gelardi, M., Giancaspro, R., Fiore, V., Fortunato, F. & Cassano, M. COVID-19: Effects of lockdown on adenotonsillar hypertrophy and related diseases in children. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 138, 110284 (2020).
23. Hulleger, S. et al. A Strong Decline in the Incidence of Childhood Otitis Media During the COVID-19 Pandemic in the Netherlands. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 11, 768377 (2021).
24. Hatoun, J., Correa, E. T., Donahue, S. M. A. & Vernacchio, L. Social Distancing for COVID-19 and Diagnoses of Other Infectious Diseases in Children. *Pediatrics* 146, e2020006460 (2020).
25. Yu, H., Gu, D., Yu, F. & Li, Q. Social distancing cut down the prevalence of acute otitis media in children. *Front. Public Health* 11, 1079263 (2023).
26. Zloczower, E. et al. Fluctuations in Pediatric Acute Otitis Media Burden During the First Two COVID-19 Years in Israel. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 42, 146–151 (2023).
27. Tuzger, N. et al. Referrals for Recurrent Acute Otitis Media With and Without Spontaneous Tympanic Membrane Perforation Through COVID-19: A Cross-Sectional Comparative Study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* Publish Ahead of Print, (2023).
28. Principi, N., Autore, G., Ramundo, G. & Esposito, S. Epidemiology of Respiratory Infections during the COVID-19 Pandemic. *Viruses* 15, 1160 (2023).
29. Vittucci, A. C. et al. The Disappearance of Respiratory Viruses in Children during the COVID-19 Pandemic. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 18, 9550 (2021).
30. Ippolito, G. et al. Disappearance of Seasonal Respiratory Viruses in Children Under Two Years Old During COVID-19 Pandemic: A Monocentric Retrospective Study in Milan, Italy. *Front. Pediatr.* 9, 721005 (2021).
31. Cohen, R. et al. Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infect. Dis. Now* 51, 418–423 (2021).
32. Cohen, R., Pettoello-Mantovani, M., Somekh, E. & Levy, C. European Pediatric Societies Call for an Implementation of Regular Vaccination Programs to Contrast the Immunity Debt Associated to Coronavirus Disease-2019 Pandemic in Children. *J. Pediatr.* 242, 260–261.e3 (2022).
33. Rapporto epidemiologico Influnet Stagione Influenzale 2022-23. <https://w3.iss.it/site/rmi/influnet/pagine/rapportoinflunet.aspx>
34. World Health Organization Europe. Increase in invasive Group A streptococcal infections among children in Europe, including fatalities. WHO Europe. 12 December 2022. 2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Increase in Invasive Group A streptococcal infections among children in Europe, including fatalities. ECDC. 12 December 2022.