

L'uso di un immunomodulatore batterico (Buccalin®) nella prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti in pazienti pediatrici: presentazione di una casistica personale

The use of a bacterial immunomodulator (Buccalin®) in the prevention of recurrent respiratory infections in pediatric patients: personal experience

Summary

Aim of the study was to evaluate retrospectively the efficacy and tolerability of Buccalin®, an inactivated bacterial vaccine, in the prevention of recurrent respiratory infections (RRI) in pediatric patients.

The number of episodes occurred in the year following treatment with Buccalin® and the number of episodes occurred in the previous year (control) was evaluated in 70 patients with RRI (mean age 9,2 years, SD 2,50). The total number of episodes showed a 67% reduction (from 211 to 69, $p < 0.001$). No adverse reactions to treatment were seen. Even if we take into account the limitations of a retrospective analysis, Buccalin® appears to be an effective and well tolerated approach to the prevention of RRI in children.

Ramponi A, Fossati L, Cogo R. The use of a bacterial immunomodulator (Buccalin®) in the prevention of recurrent respiratory infections in pediatric patients: personal experience. *Trends Med* 2015; 15 (1):1-4.

©2015 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

Alessandro Ramponi¹, Luigi Fossati², Roberto Cogo³

¹ASL Milano 2, ²ASL Monza e Brianza, ³Divisione di Riabilitazione Cardiorespiratoria Ospedale "Zappatoni" Cassano D'Adda MI

Key words:
recurrent respiratory infections
pediatric
prevention
immunization



Roberto Cogo

Divisione di Riabilitazione Cardiorespiratoria
 Ospedale "Zappatoni"
 Via Q. Di Vona 41, 20062 Cassano D'Adda, Italia
 Email: roberto.cogo@aomelegnano.it

Introduzione

Le riacutizzazioni respiratorie, in particolare durante la stagione fredda, rappresentano un serio problema di salute nei pazienti predisposti, sia adulti che pediatrici. La ricerca di un trattamento efficace e sicuro di queste malattie ha quindi una grande importanza. Una delle strategie più utilizzate - al fine di ridurre il numero degli episodi di riacutizzazione in questi pazienti - è quello di potenziare il loro sistema immunitario con prodotti a base di batteri patogeni inattivati¹⁻³. Buccalin® è un prodotto a base di batteri inattivati tramite calore contenente *Diplococcus pneumoniae* I, II, III (*Streptococcus pneumoniae* I, II e III), *Streptococcus haemolyticus* (*Streptococcus agalactiae*), *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae*. Le specie batteriche contenute nel Buccalin® sono tutti agenti patogeni che entrano nel corpo essenzialmente attraverso la mucosa (soprattutto per via respiratoria). Pertanto, la "vaccinazione delle mucose" (per via orale) è una valida alternativa alla vaccinazione parenterale contro gli elementi patogeni coinvolti. Questo approccio è in linea con i moderni metodi di vaccinazione, secondo cui il modo più efficace per preveni-

re l'infezione è nella fase più precoce (vale a dire il punto di ingresso nell'organismo). La vaccinazione orale, infatti, innesca la risposta immunitaria delle mucose che coinvolgono le difese sia umorali sia cellulari del sistema immunitario^{4,5}.

La presenza di un meccanismo non specifico e l'attivazione immunitaria specifica della vaccinazione orale, infatti, dovrebbero aumentare notevolmente la resistenza alle infezioni per via mucosa⁶. Buccalin® può quindi essere considerato un vaccino inattivato per uso orale in quanto i batteri di cui è costituito sono molto spesso presenti come agenti patogeni nelle infezioni delle vie respiratorie. Grazie agli antigeni superficiali contenuti nei suoi batteri, Buccalin® stimola la differenziazione e la maturazione dei linfociti immunocompetenti. Dopo lo scioglimento nell'intestino tenue, gli antigeni batterici vengono fagocitati dai macrofagi della parete intestinale, quindi passano nel tessuto reticolo-endoteliale locale dove stimolano il sistema immunitario a costruire una immunità sistemica. Uno dei meccanismi d'azione più importante per i vaccini orali come Buccalin® è l'attivazione delle cellule immunocompetenti nella regione delle placche di Peyer^{4,6}. Dopo il contatto con l'antigene, infatti, i linfociti attivati della mucosa migrano ai linfonodi locali per poi tornare attraverso la circolazione linfatica e sanguigna a tutte le mucose, dove sono secreti gli anticorpi locali. Le IgA secretorie (sIgA) sono gli anticorpi predominanti nelle secrezioni gastrointestinali e respiratorie ed esercitano un ruolo importante nel sistema immunitario della mucosa. Le IgA secretorie (sIgA) sono pensate per fornire la difesa della mucosa per "esclusione immunitaria", che comprende l'inibizione di:

- aderenza batterica, colonizzazione e penetrazione
- legame della tossina ed azione
- attacco virale e infezioni.

Coinvolte anche nella prevenzione dagli allergeni alimentari e dalla penetrazione delle sostanze cancerogene, le sIgA sono uno dei meccanismi di difesa più importanti della mucosa. Il sistema immunitario sIgA ha una potente "memoria immunologica" e viene ripetutamente stimolato dal rinnovato contatto con gli antigeni, che porta ad un elevato livello di produzione di IgA specifiche⁷. Buccalin® (al dosaggio di 1+2+4 compresse per ciclo terapeutico) si è rivelato efficace e ben tollerato nella prevenzione di riacutizzazioni in pazienti adulti e anziani con COPD⁸. Per quanto

riguarda i pazienti pediatrici, la posologia consigliata è 1+1+2 compresse per ciclo, da ripetersi a distanza di un mese per un massimo di tre cicli. Un gruppo di pazienti pediatrici (età media 10.9 anni, con 13 pazienti compresi tra 5 e 10 anni) con anamnesi di infezioni respiratorie ricorrenti è stato trattato con Buccalin alla posologia di 1+1+2 compresse una volta al mese per tre mesi. A seguito di ogni somministrazione, i livelli di sIgA sono aumentati in maniera significativa. Un confronto con il numero di infezioni rilevate nella stagione precedente ha fatto rilevare un miglioramento "ottimo" o "buono" in 12/20 pazienti e un miglioramento "moderato" in 5/20⁹. Un aumento nei livelli di sIgA, nella chemiotassi e una diminuzione nel numero degli episodi infettivi rispetto a 8 "controlli" non trattati è stato visto anche in 16 "bambini catarrali" (età da 15 mesi a 6 anni) trattati con 3 cicli di Buccalin (1+1+2)¹⁰. Nel corso dell'uso clinico del prodotto, non è stato riscontrato nessun particolare problema di sicurezza o tollerabilità. Scopo di questo lavoro è stato di valutare l'effetto del trattamento con Buccalin sul numero delle infezioni respiratorie in pazienti pediatrici affetti da IRR afferenti a due studi di Pediatria di Base.

Materiali e metodi

La revisione dei dati ha coinvolto Pazienti in età pediatrica (età 0-18 anni) afferenti a due ambulatori di Medicina Generale.

I criteri di inclusione erano:

- Anamnesi positiva per infezioni respiratorie ricorrenti (indicativamente 3 per stagione);
- Aver ricevuto nel corso dell'Autunno 2008-2013 un trattamento a scopo profilattico con Buccalin® secondo lo schema posologico giornaliero: 1 + 2 + 2 compresse;
- Disponibilità delle cartelle cliniche almeno dal Settembre dell'anno precedente al trattamento.

La valutazione ha escluso pazienti con patologie in grado, a giudizio dei Curanti, di influenzare la validità dei dati raccolti. Il periodo di valutazione è stato:

- Periodo di "copertura": sei mesi dal momento del primo trattamento con Buccalin®;
- Periodo "di controllo": i corrispondenti sei mesi dell'anno precedente.

Per ogni paziente è stato valutato il numero di episodi di infezioni respiratorie nei due periodi considerati.

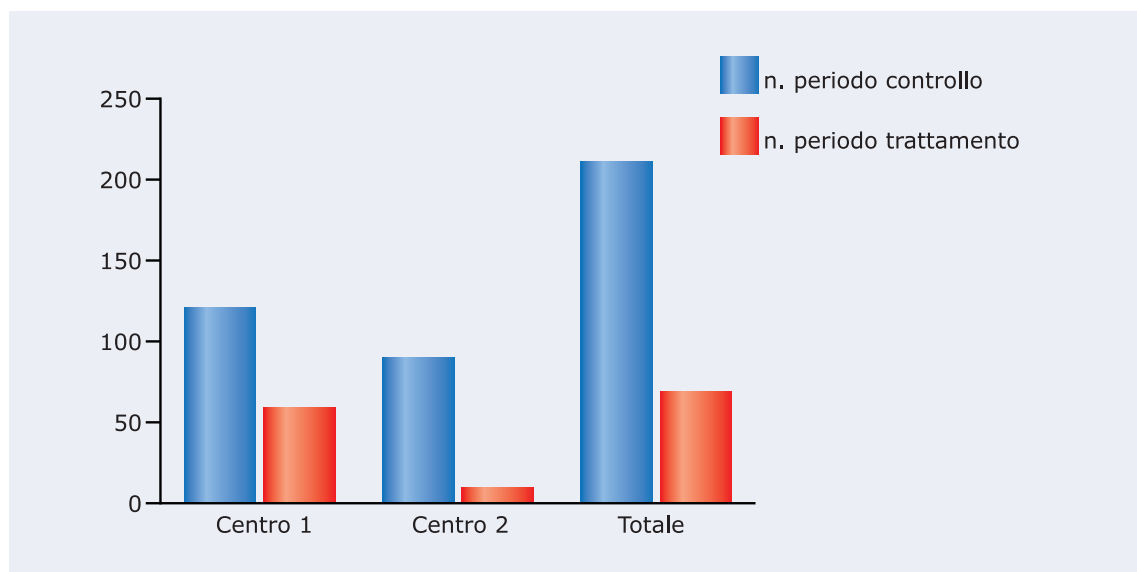
Tabella 1. Descrizione della casistica e del numero di episodi di IRR nei centri coinvolti.

Centro	N° pazienti	Età media(DS)	N° episodi nel periodo di controllo (DS)	N° episodi dopo trattamento (DS)
Centro n. 1	40	10,075 (2,58)	3,025 (0,066)	1,475 (0,506)
Centro n. 2	30	8,033 (1,90)	3,000 (0)	0,333 (0,479)
Totale	70	9,200 (2,50)	3,014 (0,496)	0,985 (0,572)

Risultati

Sono stati valutati in totale 70 pazienti : 40 nel centro numero 1 e 30 nel centro numero 2. Trentasette pazienti (52,8%) erano maschi. L'età media dei pazienti è stata di 9,2 anni (range 4-16; DS 2,5), con una popolazione lievemente più anziana nel centro numero 1 ($p < 0,05$). Il numero di episodi nel periodo di controllo non ha invece fatto riscontrare differenze significative, con una media totale di 3,014 episodi). Nel centro numero 1, 31 pazienti hanno effettuato un ciclo di Buccalin®, mentre 9 hanno effettuato due cicli a distanza di un mese. Nel centro numero 2, tutti e 30 i pazienti hanno effettuato tre cicli di terapia, sempre a distanza di un mese. Il numero di infezioni respiratorie (alte o basse) nei periodi considerati è riassunto nella tabella 1.

In totale, 67 pazienti (95,7%) hanno fatto rilevare una riduzione di almeno un episodio nel numero delle infezioni ricorrenti, mentre 20 (28,6%) non hanno avuto alcun episodio di IRR nel periodo post-trattamento. La differenza tra il numero di episodi prima e dopo il trattamento è risultata altamente significativa ($p < 0,001$) al test di Wilcoxon, sia a livello dei singoli centri che sulla popolazione totale. La riduzione totale nel numero medio degli episodi è riassunta nella figura 1. Nel periodo dopo il trattamento si è verificata nella popolazione totale una riduzione del 67% nel numero degli episodi (69 contro 211). La percentuale di riduzione sembra essere più rilevante (88% contro 51%) nel centro numero 2 ($p < 0,01$). Non è stata riscontrata nessuna reazione avversa al farmaco.

Figura 1. Variazione nel numero di episodi di IRR nei centri coinvolti.

Discussione

La letteratura riporta una quantità di evidenza recente piuttosto limitata nei confronti dell'utilizzo di vaccini batterici in generale (e di Buccalin® in particolare) nel trattamento delle infezioni respiratorie ricorrenti in una popolazione ambulatoriale di interesse pediatrico. Pur essendo di limitata gravità, queste patologie rappresentano comunque una fonte di disagio notevole (nonché di costi diretti e indiretti) per i pazienti e le famiglie, oltre che un aggravio di spesa per il Servizio Sanitario Nazionale, in termini di utilizzo di risorse e di prescrizione di farmaci. Per questo motivo, abbiamo ritenuto interessante condividere la nostra esperienza in merito, dalla quale – pur con tutte le limitazioni insite in un'analisi retrospettiva e basata su un endpoint molto semplice come il numero di episodi, sembra apparire che il prodotto presenti un'efficacia non trascurabile, a fronte di un'elevata tollerabilità.

Questo risultato è in linea con quanto precedentemente pubblicato al riguardo negli adulti e nei soggetti pediatrici. Il nostro lavoro presenta una casistica di dimensioni non trascurabili e paragonabile con lavori simili pubblicati in passato. Anche l'orizzonte temporale piuttosto ampio considerato (5 anni) dovrebbe aver mediato eventuali

effetti dovuti alla variabilità meteorologica riscontrabile da un anno all'altro. Trattandosi di uno studio basato sulla pratica quotidiana non è stata volutamente fatta una distinzione tra IRR “batteriche” e “virali”, in quanto questa diagnosi differenziale non è normalmente posta. E' da rilevare come nel centro che ha prescritto routinariamente 3 cicli di terapia, rispetto agli 1-2 dell'altro centro, la riduzione nel numero di episodi sembra essere maggiore.

Conclusioni

Dai risultati dell'analisi condotta si potrebbe ipotizzare che la somministrazione di uno o più cicli di Buccalin® possa aver un effetto positivo nella riduzione del numero di episodi di infezioni respiratorie ricorrenti. E' anche possibile che questo effetto sia più rilevante nel caso che i cicli somministrati siano più di uno. Una valutazione finale sull'effetto di Buccalin® tuttavia, potrebbe venire solamente da clinical trial randomizzati controllati, che utilizzino endpoint più sensibili (ad esempio il numero di giorni di malattia) e siano di una numerosità sufficiente da consentire la stratificazione della popolazioni ed eventuali sub-analisi. **TM**

Bibliografia

1. **Merck's Manual Online 2014**, www.merckmanuals.com/professional
2. **Braido F, Tarantini F, Ghiglione V, et al.** Bacterial lysate in the prevention of acute exacerbation of COPD and in respiratory recurrent infections. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* Sep 2007; 2(3): 335-345.
3. **Steurer-Stey C, Lagler L, Straub DA, et al.** Oral purified bacterial extracts in acute respiratory tract infections in childhood: a systematic quantitative review. *Eur J Pediatrics* 2007; 166 (4): 365-376.
4. **McGhee JR, Kiyono H.** New perspectives in vaccine development: mucosal immunity to infection. *Infect Agents Dis* 1993;2: 55-73.
5. **Holmgren J.** Mucosal immunity and vaccination *FEMS Microbiol Immunol* 1991; 89:1-10.
6. **Manganaro M, Ogra PL, Ernst PB.** Oral immunization: turning fantasy into reality. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 103: 223-233.
7. **Van den Dobbelaere, 1995**
8. **Cogo R.** Efficacy of a bacterial immunomodulator (Buccalin®) in the prevention of acute exacerbations in elderly COPD patients: a retrospective study. *Trends Med* 2012; 12(1):43-46.
9. **Cardani A, Madonini E, Saporiti F.** Valutazione Clinica e Risposta in IgA Secretorie nel Trattamento delle Infezioni Respiratorie Ricorrenti con un Vaccino Batterico Polivalente. *Gazz Med Ital* 1991; 150:347-351.
10. **Oggiano N, et al.** Vaccino batterico orale polivalente in bambini con infezioni respiratorie ricorrenti (IRR). *Minerva Pediatrica* 1985; 37:741.