

Il sistema immunitario può essere efficace per prevenire le patologie respiratorie acute ricorrenti nei bambini?

INTRODUZIONE

Le infezioni respiratorie costituiscono un importante problema di salute pubblica riguardante prevalentemente le fasce estreme della popolazione, ovvero i bambini e gli anziani. Nel contempo, esse sono una delle principali cause di morte al mondo e la seconda causa di morte nei bambini sotto i 5 anni di età. L'incidenza delle infezioni respiratorie delle alte vie è inversamente proporzionale all'età: i bambini di media sono soggetti a 6-8 episodi l'anno, mentre gli adulti a 1-2. Uno studio di de Martino et al. ha infatti evidenziato che circa il 6% dei bambini italiani è affetto da infezioni respiratorie ricorrenti. Per risolvere questo tipo di infezioni respiratorie ricorrenti dei bambini e degli adulti la classe maggiormente usata di trattamento, per le peculiari caratteristiche e le evidenze di letteratura, è quella dei lisati batterici, composti costituiti dalla lisi e dalla processazione di vari antigeni batterici. Il lisato batterico più studiato a livello mondiale è l'OM-85, una molecola con proprietà immunomodulanti e immunostimolanti.

In particolare, per i bambini varie sono le teorie alla base dei meccanismi che causano le infezioni respiratorie ricorrenti in età pediatrica. Si ipotizza che esse siano determinate da un'associazione fra alterata immunità innata (deficit immunitari minori, fattori genetici con alterazioni del sistema immunitario innato, *noxae* in gravidanza, atopia, deficit di micronutrienti, obesità, ecc.) e ambiente esterno (fattori ambientali, infezioni persistenti, ecc.). Al momento possono essere rilevate solo le conseguenze di questo squilibrio, dato che non esistono esami immunologici specifici che le evidenzino.

Alla luce di queste evidenze e nell'ottica di ridurre anche il peso economico e sociale delle infezioni ricorrenti, la terapia immunostimolante nel corso degli anni è stata sempre più consigliata e somministrata a bambini soggetti a fattori di rischio per lo sviluppo di infezioni respiratorie ricorrenti e a bambini in precedenza affetti da infezioni respiratorie.

Studi clinici (vedi De Benedetto et al., Gutierrez-Tarango et al., Berber et al., Schaad et al.,) hanno dimostrato come la somministrazione di OM-85 abbia un effetto preventivo nei confronti delle infezioni respiratorie ricorrenti pediatriche, con una riduzione di incidenza del 35-40%. Con la riduzione delle infezioni respiratorie ricorrenti diminuisce anche l'uso di antibiotici, come è noto quindi con conseguente aumento delle resistenze batteriche e diminuzione dei costi sanitari. A questo proposito in un recente studio di Ravasio et al. è stato messo in luce come il trattamento con OM-85 abbia ridotto significativamente l'utilizzo di terapia antibiotica nei bambini trattati con conseguente riduzione della spesa sanitaria.

In aggiunta, lo studio dell'OM-85 per la prevenzione delle patologie respiratorie ha recentemente individuato il nuovo concetto di "allenamento immunitario", con cui si intende l'acquisizione di caratteristiche di memoria immunitaria da parte del sistema immunitario innato. Molto recentemente è stato dimostrato che la somministrazione di OM-85 genera meccanismi immunologici proprio dall'allenamento immunitario. La molecola ha inoltre capacità protettive nei confronti dello sviluppo di crisi di wheezing e di asma bronchiale, oltre che capacità immunostimolanti se assunto in concomitanza con la vaccinazione antinfluenzale. L'OM-85 infine pare abbia una funzione di regolazione negativa dei meccanismi necessari per l'infezione delle cellule epiteliali da parte del SARS-CoV-2.

Proponiamo qui di seguito una serie di interviste mirate su questa tematica di prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti con 3 importanti esperti a livello internazionale, effettuate dalla testata PharmaStar durante l'ERS International Congress 2023 svoltosi a Milano nel settembre scorso*.

Parole chiave: Lisati batterici, OM-85, allenamento immunitario, infezioni respiratorie ricorrenti

*Trascrizione, elaborazione e traduzione delle interviste effettuate ai relatori (Prof. Susanna Esposito, Prof. Erika von Mutius, Prof. Manuel Soto-Martinez) durante l'ERS International Congress 2023 di Milano, 9-13 settembre 2023.



Il tavolo dei relatori (da sinistra il Prof. Manuel Soto-Martinez, la Prof.ssa Susanna Esposito e la Prof.ssa Erika von Mutius) durante il Simposio di approfondimento al Congresso ERS di Milano.

L'importanza dell'allenamento immunitario

Intervista realizzata alla Prof.ssa Susanna Esposito

Ospedale dei Bambini "Pietro Barilla", Pediatria, AO Università di Parma, Parma, Italia

Le infezioni respiratorie ricorrenti sono infezioni ripetute dell'apparato respiratorio che per definizione riguardano e si manifestano nell'età pediatrica. Oggi ci sono delle possibilità molto interessanti per la loro prevenzione utilizzando il cosiddetto "allenamento immunitario".

Prof.ssa Esposito, Lei da vera esperta della materia, ci può aiutare a fare un piccolo ripasso prima di entrare nell'argomento specifico. Cosa è esattamente il sistema immunitario innato e a cosa serve?

Tutti noi nasciamo con alcune cellule, che fanno parte appunto del nostro sistema delle difese, cellule che naturalmente con la crescita che è rappresentata dall'esposizione ad antigeni cioè a sostanze esterne che possono essere anche sostanze che determinano allergia, possono essere inquinanti, essere agenti infettivi, le stesse vaccinazioni sono un sistema che appunto permette di fare sì che le nostre difese si sviluppino. Quindi alla nascita ci troviamo in una condizione in cui abbiamo le cellule di difesa, ma queste cellule non sono ancora sufficientemente efficaci

come quelle che si avranno e che diventeranno dopo i 5 anni d'età e comunque in età adulta.

Perciò, il sistema immunitario innato è rappresentato da tutto quell'insieme di difese che abbiamo dalla nascita e che si trova a fronteggiare le infezioni quando ancora non le ha conosciute.

Il sistema immunitario innato è composto ad esempio dai macrofagi e anche dalle importantissime cellule dendritiche che hanno un ruolo ponte con quella che è l'immunità adattativa, cioè che si sviluppa e che è già pronta all'uso in un certo senso quando vengono incontrati gli agenti infettivi.

Nel simposio tenutosi all'ERS di Milano, intitolato "Can the immune system be primed to prevent recurrent respiratory tract infections in children" a cui Lei ha partecipato come relatrice si è parlato molto dell'"allenamento immunitario". Può spiegare innanzitutto di cosa si tratta e poi il suo significato soprattutto in età pediatrica.

Tutti noi nasciamo con un'immunità innata, però come

sempre qualcuno ha l'immunità innata che è più pronta, altri hanno un'immunità innata che a fronte del fatto che non sia deficitaria è meno performante. E questi sono i bambini che si ammalano più frequentemente, i cosiddetti bambini con infezioni respiratorie ricorrenti. Non si tratta di bambini con immunodeficienza, essi si ammalano però più degli altri. Allora in questi bambini è importante che si riduca il rischio infettivo perché ogni infezione lascia poi uno strascico nella fase di convalescenza in cui c'è il rischio di acquisire una nuova infezione. Allora l'allenamento del sistema immunitario consiste nell'identificare la popolazione target, cioè i bambini che si ammalano più frequentemente degli altri e nell'intervenire allenando il sistema immunitario per fare sì che da una parte le infezioni durino meno e siano meno gravi, dall'altra che il bambino si ammali di per sé di meno.

Si è parlato di diversi farmaci che hanno questo scopo e di uno in particolare l'OM-85 che dispone di ampi dati in questo senso e agisce proprio migliorando l'allenamento immunitario, un farmaco che prende il nome di OM-85. Può parlare brevemente di che cosa si tratta e soprattutto della sua efficacia.

OM-85 è un lisato batterico che viene somministrato per via orale, con dei cicli di 10 giorni per 3 mesi consecutivi prima della stagione invernale e ha l'obiettivo proprio di stimolare l'immunità innata, determinando perciò un effetto che è immunostimolante, ma anche immunomodulante. Questo permette di ridurre il rischio infettivo e anche di abbreviare la durata degli episodi infettivi. È un prodotto noto da tantissimi anni, che comunque è stato studiato moltissimo anche per approfondire quelle aree di conoscenza

minore che riguardano popolazioni selezionate. L'elemento chiave è appunto il bambino in generale con infezioni ricidivanti e poi gli studi di oggi dimostrano sempre più la sua efficacia in condizioni come il broncospasmo ricorrente piuttosto che il bambino allergico che si ammala più degli altri. Possiamo dire che uno dei grossi vantaggi è innanzitutto il fatto che possa essere somministrato a partire già dai 6 mesi di vita. La maggior parte di questi bambini viene identificata comunque attorno ai 12 mesi di età e l'OM-85 è l'unico prodotto che può essere somministrato con dati di efficacia prima dei 3 anni d'età. Altro elemento importante è la palatabilità; infatti purtroppo sappiamo come nei bambini il gusto sia un punto importante e il fatto che l'OM-85 sia completamente insapore (ci sono delle bustine che si sciolgono in acqua o si può aprire anche la compressa e scioglierla in acqua) è un altro elemento importante per naturalmente favorire la somministrazione. In aggiunta, anche il costo è comunque molto contenuto.

L'allenamento immunitario dunque sta diventando un concetto cui dobbiamo abituarci e imparare a conoscere.

Assolutamente sì. Perché abbiamo conosciuto e stiamo leggendo ormai su tantissimi giornali per il grande pubblico il concetto dell'antibiotico resistenza. Sappiamo che purtroppo l'abuso di antibiotici sta creando una situazione molto complicata che è quella di far sì che abbiamo sempre meno prodotti disponibili. L'allenamento del sistema immunitario con questo sistema permette invece di evitare l'abuso di antibiotici e anche tutte quelle conseguenze che intaccano quella che è la nostra flora saprofitica cioè la flora di cui siamo portatori, la diffusione di batteri resistenti e lo sviluppo di infezioni resistenti agli antibiotici.

Stimolare il sistema immunitario per prevenire le infezioni respiratorie ricorrenti

Intervista realizzata alla Prof.ssa Erika von Mutius

Allergologia pediatrica, Ospedale Pediatrico "Dr von Hauner", Università Ludwig-Maximilians, Monaco, Germania

Prof.ssa Von Mutius, nel simposio tenutosi all'ERS di Milano, intitolato "Can the immune system be primed to prevent recurrent respiratory tract infections in children" Lei ha concentrato l'attenzione del suo discorso su un farmaco in particolare, denominato OM-85. Qual è la composizione di questo farmaco?

OM-85 è un lisato batterico. Significa che contiene 21 ceppi che vengono "distrutti" da un processo chimico. In questo modo si ottengono piccoli componenti di questi batteri.

OM-85 imita quello che accade in natura, cioè "l'effetto fattoria" che Lei ha spiegato nella sua relazione?

Ciò che si sa di questi lisati batterici è che stimolano il sistema immunitario, in particolare stimolano quello innato. Dagli studi condotti nelle fattorie (farm studies), sappiamo che la stimolazione del sistema immunitario è importante per la prevenzione. Nelle fattorie sono presenti batteri leggermente diversi da quelli utilizzati nel prodotto, ma al momento sembra che l'effetto finale sia lo stesso.

Lei ha parlato anche di una sorta di training immunitario. Come funziona?

La teoria attuale è che i bambini che rischiano di sviluppare asma o respiro sibilante con infezioni delle basse vie respiratorie hanno un sistema immunitario innato che non è maturo, che non è stato sufficientemente allenato.

L'uso di questi lisati batterici può contribuire a far maturare il sistema immunitario in modo che possa combattere meglio le infezioni.

Questo metodo funziona?

Ci sono studi che dimostrano che funziona. È stata condotta una meta-analisi sugli studi più importanti e su quelli più robusti. Ci sono ancora alcune limitazioni, perché alcuni studi erano stati condotti con un basso numero di partecipanti, ma attualmente sono in corso tre studi molto ampi.

Il primo è in Europa, lo studio BEAR, un altro è EAGLE, negli Stati Uniti. Il loro scopo è proprio quello di trattare questi bambini e di valutare i risultati in termini di infezioni respiratorie e di sintomi associati, come la dispnea.

C'è un altro studio molto ampio negli Stati Uniti che esamina questi lisati come prevenzione primaria. Quindi su bambini che non hanno sintomi e sono in prevenzione primaria per lo sviluppo di sintomi asmatici.

Al momento, quale potrebbe essere il posto di OM-85 nelle terapie, quale potrebbe essere il paziente che più beneficerebbe del farmaco?

Credo che ne beneficerebbero maggiormente i bambini piccoli, perché sono nella fase in cui avviene la formazione del sistema immunitario e in cui si manifestano molte infezioni respiratorie ed episodi di dispnea. Questi sono certamente i bambini in cui è necessario aiutare il sistema immunitario.

L'allenamento immunitario quindi funziona?

Lo speriamo. Desidero veramente molto che funzioni. I primi studi sono molto incoraggianti; tutti hanno mostrato efficacia, ma, come ho detto, ci sono alcune limitazioni e quindi abbiamo bisogno di studi di grandi dimensioni per riuscire a sapere davvero che funziona e come.

Meno infezioni respiratorie e minori episodi di respiro sibilante

Intervista realizzata al Prof. Manuel E. Soto-Martinez

Dipartimento di Pneumologia, Ospedale Pediatrico Nazionale "Dr. Carlos Sáenz Herrera", Caja Costarricense Seguro Social, San José, Costa Rica

Professor Soto-Martinez, innanzitutto, qual è l'importanza degli induttori di formazione immunitaria per contrastare il problema del respiro sibilante e come funzionano?

Prima di tutto, dobbiamo sapere che le infezioni delle vie respiratorie sono la causa principale di dispnea ricorrente nei bambini. Quindi i bambini, in particolare quelli più piccoli, di età compresa tra i 3 e i 5 anni, sono a maggior rischio di infezioni delle vie respiratorie perché hanno una risposta immunitaria immatura. Questo comporta il rischio di avere infezioni respiratorie ricorrenti.

Se miriamo ad allenare e a potenziare la risposta immunitaria, allora questi bambini potrebbero avere meno infezioni delle vie respiratorie e quindi meno episodi di respiro sibilante. L'intero carico che ne deriva sarà ridotto.

Come agiscono questi immunomodulatori?

Nel caso dei lisati batterici, gli studi hanno dimostrato che,

stimolando il sistema immunitario intestinale, si ottiene una risposta sul sistema immunitario polmonare. Pertanto, questi bambini potrebbero avere meno infezioni, infezioni meno gravi, una minore durata di queste infezioni e migliori outcome.

Ci sono diversi studi in letteratura. In particolare, ci sono stati 3 studi, lo studio di Razi e altri studi successivi, che hanno dimostrato che nei bambini in età prescolare ad alto rischio di episodi ricorrenti, quando si somministrano lisati batterici come OM-85, questi pazienti hanno quasi il 40% di episodi di respiro sibilante in meno, meno infezioni e minor durata di questi episodi.

Penso quindi che questo sia un momento incoraggiante per noi pneumologi pediatrici, che vediamo i pazienti assumere questi lisati batterici e questo allenamento immunitario. Ci sono alcuni studi in arrivo che presto ci daranno ancora maggiori informazioni al riguardo.