

**Microbiota orale e****patologie delle alte vie respiratorie** D.ssa M. Colombo**Quando consiglia Bactoblis in questo periodo, visti gli eventi storici? Con quale posologia e per quanto tempo?**

In genere facevo questa profilassi nei bambini che andavano in comunità. Ora invece lo do a tappeto in quanto, essendo un periodo in cui non si sa bene quale sia la situazione Covid e la sua possibile sovrapposizione con i sintomi influenzali, molto sovrapponibili, è veramente importante proteggere tutti i bambini che sono affidati alle nostre cure. Mi sembra assolutamente appropriato cominciare l'immunizzazione di questi bambini dando **BACTOBLIS** non ai primi di settembre, cioè quando dovranno affrontare la scuola materna o il nido, ma già a fine dell'estate iniziando quindi ad immunizzarli prima di settembre. Questa immunizzazione a partire dalla fine dell'estate è fondamentale perché ci vuole un tempo di latenza per il sistema immunitario per rispondere bene a queste infezioni. Perché è vincente l'uso di Bactoblis anche per quanto riguarda il Covid? Perché si è visto in modo notevole che il Covid presuppone una risposta ritardata d'IFN-gamma. Abbiamo visto come invece Bactoblis, nel giro di 10-24 ore, dà un picco importante di IFN-gamma, che ha una spiccata azione antivirale. Nel mio studio si sa già che, ad un certo punto dell'estate, i bambini devono iniziare la somministrazione di Bactoblis ad 1 compressa al giorno, da far sciogliere in bocca, sempre raccomandando una buona pulizia del cavo orale per favorire la colonizzazione del ceppo K12 a livello buccale. La somministrazione va continuata per 3 o anche 6 mesi, perché appunto i mesi critici da questo punto di vista cominceranno a settembre, ottobre e novembre, ricordandosi d'immunizzare anche i più piccoli, sotto l'anno di vita. Esistono infatti due forme di somministrazione, che sono appunto Bactoblis in compresse che devono essere succhiate per quelli più grandi, e **BACTOBLIS INFANT**, che si dà ai bambini più piccoli che non sono ancora in grado di succhiare, in cui la polvere deve essere sparsa con il polpastrello a livello della mucosa orale. Queste sono informazioni importanti, in quanto i pochissimi casi d'insuccesso che ho avuto con l'uso di Bactoblis erano dovuti ad una cattiva somministrazione, cioè il bambino metteva in bocca la compressa e, invece di succhiarla per favorire l'attecchimento a livello della mucosa, lo masticava e quindi il batterio andava giù nell'apparato digerente. Inoltre raccomando, soprattutto nei bimbi abituati a bere un biberon di latte prima di andare a letto o comunque altri liquidi, dopo aver preso Bactoblis non devono fare questo wash out, perché altrimenti l'incontro recettoriale con la mucosa non avviene più per un discorso di tipo meccanico.

Ha senso somministrare Bactoblis a persone adulte, come ad esempio mamme che fanno le insegnanti o che hanno lavori a contatto con le persone, per proteggere loro stesse e quindi anche i bambini che accudiscono?

Questa è una domanda usuale, perché quando la mamma prova un tipo di profilassi di questo genere e vede i risultati, cioè 80-90% di protezione come si vede negli studi, e quindi una validità obbiettiva nel prodotto che funziona, ovviamente chiede se questo percorso è trasferibile anche a loro. Quindi succedono due fenomeni. Il primo è che tutto il nucleo familiare inizia questo percorso preventivo, soprattutto quelle persone che sono adulte e che soffrono magari di faringo-tonsilliti che si portano dietro dall'infanzia. Il secondo caso invece è che, siccome la

mamma vede che la profilassi è ottimale e che funziona, non c'è più bisogno o quasi di ricordarglielo per la stagione successiva perché lei stessa chiede se può ripeterla. Quindi sicuramente sì, è assolutamente attuabile come strategia anche sugli adulti. Le categorie più a rischio sono quelle che hanno familiarità, che hanno una storia di faringo-tonsilliti croniche in famiglia, ma anche tutte quelle persone che sono a contatto con i bambini e quindi potenzialmente esposte tutti i giorni ad un'etiologia batterica e virale. Si è visto come **BACTOBLIS** dia anche un ottimo risultato nella prevenzione nei confronti dei virus. Quindi dando un solo prodotto io immunizzo i bambini sia per quanto riguarda le patologie batteriche che per quelle virali. Con un'unica somministrazione al giorno noi immunizziamo i bambini in toto, quindi non solo verso il batterio o verso il virus, ma nei confronti di entrambi.

Nell'adulto, posologia e tempo di somministrazione sono uguali a quelli del bambino?

Sì, sono sempre uguali e sempre con le stesse modalità. Quindi massima igiene del cavo orale, succhiare e non masticare la compressa e poi non bere più niente dopo l'assunzione. Ovviamente, se la patologia di cui soffre l'adulto è una patologia cronica importante, come quei casi di faringiti streptococciche ripetute con adenomegalia, quindi casi più pregnanti, io consiglio di non fare solo i 90 giorni canonici ma di continuare per tutta la stagione invernale.

Bactoblis e vaccinazione antinfluenzale è possibile associarli insieme?

Assolutamente sì, perché hanno un meccanismo d'azione diverso e complementare. Quando io dico che **BACTOBLIS** permette di avere un aumento di IFN-gamma, lo spettro di questo è molto ampio e riguarda un po' tutto il panorama virale. Quindi non c'è assolutamente competizione ma devo dire che anzi il vaccino ha una marcia in più se associo Bactoblis perché vado a prendere anche tutta quella quota di infezioni batteriche che sono esenti dall'azione protettiva della vaccinazione antinfluenzale. Bactoblis può essere utilizzato anche in quei pazienti che presentano familiarità per patologie autoimmuni o che sono loro stessi a rischio. Mi riferisco ad esempio all'artrite reumatoide infantile che presuppone un ulteriore rischio.

Nella sua esperienza ha mai avuto segnalazioni di effetti collaterali con Bactoblis? Può essere utilizzato anche nelle donne in gravidanza?

Per quanto riguarda effetti collaterali, nessuno. Non ho mai avuto segnalazioni di una mancata compliance nel bimbo. Per quanto riguarda la donna in gravidanza, se è una persona che soffre di faringo-tonsilliti, allora direi assolutamente di sì perché non c'è interferenza. Il K12 è un presidio importante nelle donne che soffrono di patologie batteriche reiterate nel cavo orale, però pensando al periodo in cui siamo e alla capacità o meno d'interferenza con il Covid, anche se si è visto che il Covid nelle donne in gravidanza o che allattano non dà particolari problemi, siccome gli effetti collaterali del Bactoblis non esistono, non vedo perché non impiegarlo.

Ha fatto vedere negli studi come Bactoblis abbia una forte azione sia nelle faringo-tonsilliti batteriche che virali. Allargando lo spettro, nelle infezioni delle alte vie ci sono risposte anche ad esempio nella prevenzione delle influenze?

Nello studio che ho presentato, su 124 bambini è stato proprio analizzato il confronto tra queste patologie, tipiche della sindrome influenzale e della stagione invernale, rispetto all'anno precedente in cui non erano stati trattati con **BACTOBLIS**. Queste hanno avuto tutte una importante riduzione statisticamente significativa ed anche in termini di entità e qualità dei sintomi. Se noi intendiamo una protezione contro le patologie virali con questi meccanismi

immunologici così chiari, con aumento d'IFN-gamma e riduzione di tutte quelle citochine pro-infiammatorie con TNF-alfa, IL-8 e IL-1 beta, è ovvio che lo spettro d'azione di Bactoblis si apre a ventaglio per tutte queste patologie virali.

Bactoblis, sostituendo i commensali, può creare disturbi nell'eubiosi del cavo orale? Non crea nessuno squilibrio, perché quello che fa **BACTOBLIS** è incrementare la "qualità" del microbiota orale in quanto le sue batteriocine sono poste su un plasmide trasferibile facendo quindi un favore a quei *S. salivarius* che non sono K12. Studi molto validati dimostrano che non interferisce con l'eubiosi del cavo orale ma la promuove. Se potessi fare una proporzione con eubiosi del cavo orale e *S. salivarius* K12, direi che sicuramente avere una quota importante di questo batterio, cioè quando è presente in almeno il 10% delle colonie, crea un'ottima eubiosi e colonizza, trasferendo inoltre il suo potere di produrre batteriocine anche agli altri *salivarius*.

Ci sono dati nell'utilizzo di Bactoblis nella fase acuta?

Per quanto riguarda la faringite streptococcica, Bactoblis è stato sperimentato in dosi che sono 10-20 volte quella usuale. Io non caldeggiò questa posizione perché bisogna essere sicuri che lo streptococco venga annientato e ciò, quando siamo in fase acuta, spetta all'antibiotico, non consiglio quindi l'uso in fase acuta. Diverso invece è se noi vogliamo ottenere una immunizzazione per quanto riguarda la patologia virale, perché lì non abbiamo delle sequele. Un'altra volta mi avevano chiesto se Bactoblis fosse efficace sui portatori di streptococco beta-emolitico di gruppo A. La risposta è che più **BACTOBLIS** si dà ai bambini recidivanti, più l'effetto è assicurato. Sui portatori non c'è validità, ma anche noi da un punto di vista scientifico non curiamo il portatore come tale, ma solo quando è in una fase acuta di evidente patologia. Riassumendo, Bactoblis in fase acuta no, ma come profilassi assolutamente sì. Per quanto riguarda le patologie virali invece non c'è nessuna conseguenza per l'utilizzo di Bactoblis anche se viene utilizzato nel periodo più acuto dell'infezione virale, quindi può essere utilizzato.

Volendo fare una prevenzione a lungo termine, la posologia resta comunque di una compressa al giorno per tutti i 6 mesi o si possono alternare a giorni di sospensione?

Consiglio di darlo a cicli di 3 mesi, quindi 90 giorni ad esempio nella stagione autunnale, poi si sospende e si dà per altri 3 mesi poi ad esempio nella stagione primaverile. Credo che, in ogni area dove ognuno di noi lavora, bisogna tener conto di molti fattori: quando i bambini vengono inseriti in comunità ed il periodo epidemiologico d'incidenza dello streptococco beta-emolitico perché è diverso se io sono al nord o se sono un pediatra che esercita nelle isole dove anche l'incidenza è molto poca nel periodo invernale e invece è maggiore nel passaggio da una stagione all'altra. Quindi bisogna fare un'accurata anamnesi del bimbo, vedere quali sono i periodi che sono considerati più a rischio, rifarsi all'anamnesi familiare e poi si deve poi agire di conseguenza, non immunizzando magari solo quel soggetto, ma tutta la famiglia.

Nell'alitosi serve utilizzare la clorexidina prima di Bactoblis?

L'alitosi è un problema invalidante nell'adulto e nel bambino e lo studio presentato dimostra come **BACTOBLIS** sia utile. Il limite della clorexidina è che non "tiene", cioè può funzionare per brevi periodi e poi non viene mantenuto l'effetto durante il tempo. Si è visto anche che a furia di usare la clorexidina si può inibire la crescita degli *S. salivarius* K12 che così vengono annullati nella loro attività. Quindi direi che la clorexidina si può dare solo nel primo momento per sterilizzare il cavo orale, però poi è necessaria la colonizzazione del K12 perché deve agire

ovviamente come fa di solito, cioè con l'escrezione delle due batteriocine. Il K12 permane dopo molto tempo dall'ultima somministrazione e tutti gli studi e i follow up presuppongono anche una protezione, soprattutto dalle faringo-tonsilliti streptococciche e virali, anche a distanza di mesi. Gli studi quindi hanno dimostrato come convenga utilizzare Bactoblis.

Nelle parodontopatie è utile Bactoblis?

Può sicuramente essere utile, ma in questi casi dico che ci sono sempre dei fattori da tenere presenti. L'agente eziologico delle parodontopatie è il *Porphyromonas gingivalis*, e starei molto attenta anche a quello che ho presentato come effetto sistemico della parodontopatia, cioè anche per quello che può riguardare addirittura una neoplasia dell'esofago e del pancreas, più anche tutte quelle incidenze a livello del sistema cardiovascolare che sono importanti. Di sicuro, per meccanismi di sostituzione e competizione recettoriali, **BACTOBLIS** fa molto, tenendo presente, oltre all'azione così strettamente legata alla parodontopatia, anche l'età del soggetto e le sue patologie di base. È anche importante vedere se questo ha un deficit dell'eubiosi orale ma anche intestinale in quanto tutti i sistemi sono collegati ed in genere le parodontopatie sono proprio una punta dell'iceberg che fa vedere quanto ci sia un sistema immunitario legato alla popolazione batterica dei due sistemi, orale e intestinale.

Per quanto riguarda la carie, Bactoblis può avere un senso?

Per la carie abbiamo il Carioblis, che contiene *S. salivarius* M18. La carie è una delle patologie croniche più diffuse a livello mondiale, perché la ritroviamo in circa un 22% a livello dei 4 anni e un 44% nei bambini di 12 anni. I patogeni che sono implicati nella carie sono lo *Streptococcus mutans*, lo *S. sobrinus* e anche alcuni *Actinomyces*. È importante l'M18 perché rilascia ben 4 salivaricine, delle quali 3 sono considerate nel gruppo degli antibiotici. La salivaricina M viene codificata da un gene che è presente sul DNA cromosomico ed è quella che determina una forte azione sullo *S. mutans*. Si è visto anche che **CARIOBLIS** non ha solo questa azione di protezione dalla carie per la presenza di queste salivaricine, ma s'è anche visto che dà una riduzione importante per quanto riguarda IL-6 e IL-8, quindi risulta essere un potente antinfiammatorio, anti-gengivite e anti-paradontite. Per cui Carioblis ha diverse azioni, non solo quelle sulla carie. L'azione di questo probiotico non dipende tanto dalla cronicità, ma dalla dose, in quanto si è visto che somministrazioni di 1×10^9 UFC danno poi effettivamente una colonizzazione di 1×10^6 UFC, quindi va incrementato, va dato, ma soprattutto stando molto attenti alla dose che si dà. Poi importante è anche che l'M18 è presente nella saliva fino a 27 giorni dopo l'ultima somministrazione. Tutto questo va naturalmente inserito in un contesto di educazione del bambino alla pulizia del cavo orale, però quando ci arrivano che sono già compromessi o molto inclini a questo tipo di patologia, sicuramente Carioblis è un ottimo strumento.

Nelle disbiosi intestinali Bactoblis ha senso o è meglio spostarsi verso probiotici più orientati per l'ambiente intestinale?

La cosa che dev'essere chiara è che un bioprodotto, come Bactoblis, ha un'azione specifica in un determinato tessuto e nicchia ecologica, per cui se la collega è una pediatra e vuole fare una profilassi per faringo-tonsilliti streptococciche e virali deve fare **BACTOBLIS**, mentre per quanto riguarda le patologie intestinali va curata appunto l'eubiosi intestinale. Abbiamo visto invece che c'è una stretta correlazione tra l'intestino e le patologie a livello del microbiota polmonare, quindi in questo caso il discorso si allarga di più, ma non si va ad agire direttamente sull'intestino. L'asse intestino-polmone è importante perché si è visto che dei batteri che sono

presenti nell'intestino si trovano anche a livello polmonare, come *Firmicutes* e *Bacteroides*. Importante è come arrivano proprio a livello della funzionalità del polmone quelle citochine che vengono trasportate dall'intestino e hanno una funzione immunogena a livello del polmone. Dobbiamo pensare che queste cellule provenienti dal consorzio intestinale, che interferiscono nell'eubiosi del microbiota polmonare, sono vie di comunicazione dell'organismo. L'eubiosi intestinale è importante perché riduce la quota di LPS e le citochine pro-infiammatorie.

Perché la forma farmaceutica è in compressa piuttosto che in polvere?

Abbiamo più volte cercato di formulare Bactoblis anche in altre forme farmaceutiche, ma quella ideale è stata la compressa perché ci consente di far stazionare quanto più tempo possibile Bactoblis nel cavo orale, garantendo la colonizzazione. Per i più piccoli, che non sanno succhiare, abbiamo fatto **BACTOBLIS INFANT**, che consiste in una capsula apribile riempita di polvere. Più volte abbiamo cercato di fare una forma farmaceutica anche in acqua, perché magari uno spruzzo risultava più facile, ma purtroppo i batteri muoiono in ambiente acquoso, non riuscendo quindi a garantire la carica giusta a scadenza. Questo è anche il motivo principale per cui noi non abbiamo forme farmaceutiche acquose contenenti probiotici.

Ci può riaccennare l'aspetto antivirale di Bactoblis?

La deduzione che Bactoblis funzionasse anche come antivirale è venuta un po' per caso, nel 2014, quando nel primo studio che abbiamo fatto abbiamo visto che questi bambini arruolati erano bambini che soffrivano di faringo-tonsillite streptococcica. Su un piccolo gruppo di questi bambini arruolati si sono prese in esame anche le patologie virali dell'anno precedente e dell'anno in corso, cioè in trattamento con Bactoblis, e si è visto che c'è stata una riduzione importante di 5 volte di meno di queste patologie. Quindi questo ci ha spinto a documentarci sul perché succedeva. Nello stesso periodo, altri studi avevano evidenziato la stessa cosa. Valutando questi studi, si è visto che anche altri gruppi di ricerca, mettendo a contatto il K12 con cellule epiteliali, hanno evidenziato un aumento di IFN-gamma e una diminuzione di citochine pro-infiammatorie. Quindi si è fatto un ulteriore studio per vedere da un punto di vista clinico qual era lo spettro d'azione di **BACTOBLIS** in ambito antivirale e da lì abbiamo visto che agiva sulle faringiti virali, tutte documentate con un tampone per lo streptococco negativo. L'attività è stata vista anche su quadri di patologie virali che erano connesse al periodo in cui era stato fatto lo studio, come laringiti e tracheiti. L'azione importante quindi è data da un incremento molto attivo di IFN-gamma.

Alla luce di quanto detto e del fatto che Bactoblis protegga tutta la famiglia, dall'aspetto antivirale all'antibatterico, quando iniziare la prevenzione con questo probiotico?

Dobbiamo fare un'anamnesi accurata dei pazienti e del periodo in cui siamo. Metterò i miei pazienti in prevenzione dopo la metà di agosto in modo da aver tempo per colonizzare a dovere il cavo orale. Conviene fare così in modo che siano coperti quando poi entrano in comunità o comunque per scongiurare sovrapposizioni sintomatologiche con altre patologie.