

# Infezioni respiratorie: quale ruolo per i lisati batterici nella prevenzione?

Antonio Votino<sup>1</sup>, Caterina d'Imperio<sup>1</sup>, Giuseppe Ventriglia<sup>2</sup>

Medici di Medicina Generale, <sup>1</sup> SIMG, Terni, <sup>2</sup> SIMG, Torino

Le infezioni delle vie respiratorie rappresentano una delle più frequenti cause di accesso agli ambulatori dei medici di medicina generale (MMG). Il prezzo pagato dai sistemi sanitari, in termini economici e di salute, ha spinto l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) a definire nel 1998 le infezioni delle vie respiratorie (IVR) acute e ricorrenti "la pandemia dimenticata". Esse infatti sono la principale causa di morbilità nei paesi ad alto reddito (USA, Canada, Europa occidentale) e rappresentano il 20% delle consultazioni dei medici, il 30% di perdita di giorni lavorativi e il 75% delle prescrizioni di antibiotici. Inoltre le IVR sono responsabili della maggior parte di giorni di malattia tra i bambini in età scolare e delle assenze dei genitori dal lavoro. Il costo nei paesi industrializzati è decisamente elevato. Ad esempio, negli Stati Uniti tra il 2000 e il 2002 ci sono stati circa 500 milioni di episodi di IVR non-influenzali ogni anno; l'impatto economico totale di questi episodi è stato di circa 40 miliardi di dollari all'anno, di cui costi diretti di 17 miliardi di dollari all'anno e costi indiretti di 22,5 miliardi di dollari all'anno.

Con riferimento alla popolazione italiana, i dati di Health Search (analisi 2017 su oltre un milione di cartelle cliniche) hanno evidenziato che il 60% circa di tutti i pazienti registrati ha consultato almeno una volta nella vita il suo medico per un problema di infezioni delle prime vie respiratorie <sup>1</sup>.

## Le infezioni respiratorie "cl clinicamente rilevanti"

Le infezioni del tratto respiratorio clinicamente rilevanti a oggi identificate sono di

due tipi: gli episodi di riacutizzazione in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e le infezioni respiratorie ricorrenti (RRTI, *Recurrent Respiratory Tract Infections*).

Nell'adulto le infezioni respiratorie vengono definite ricorrenti se un soggetto presenta almeno 3 episodi all'anno di febbre, infiammazione locale, wheezing, asma in assenza di compromissione grave della funzionalità respiratoria <sup>2,3</sup>. Le RRTI colpiscono le vie respiratorie superiori e inferiori e possono essere causate da una vasta gamma di microrganismi. La causa principale della malattia sono le infezioni di virus influenzali e parainfluenzali, virus respiratorio sinciziale, adenovirus, rhinovirus ma possono essere chiamati in causa anche batteri come *Acinetobacter spp*, *Chlamydia pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Nocardia asteroides*, *Pasteurella multocida*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococcus pyogenes*.

## Le infezioni respiratorie croniche

La BPCO è un'importante causa di morbosità e mortalità in tutto il mondo e la sua prevalenza media tra gli assistiti del MMG è del 2,9% (maschi: 3,5%, femmine 2,3%, in netta crescita negli ultimi 10 anni, Fig. 1), ma aumenta fortemente con l'età fino ad arrivare a un picco del 17,5% nei maschi ultra 85enni (Fig. 2) <sup>4</sup>.

Il decorso clinico della BPCO risulta spes-

so aggravato da episodi di riacutizzazione caratterizzati dal peggioramento dei sintomi respiratori che va oltre le normali variazioni giorno per giorno e richiede variazioni del trattamento. Sono eventi complessi associati generalmente ad aumento della flogosi delle vie aeree e della produzione di catarro con intrappolamento d'aria polmonare e accentuazione della dispnea che è il sintomo chiave di questi eventi <sup>5</sup>. Il tutto si traduce in ricadute negative sullo stato di salute del paziente, aumento delle ospedalizzazioni e delle ri-ospedalizzazioni, e progressione di malattia.

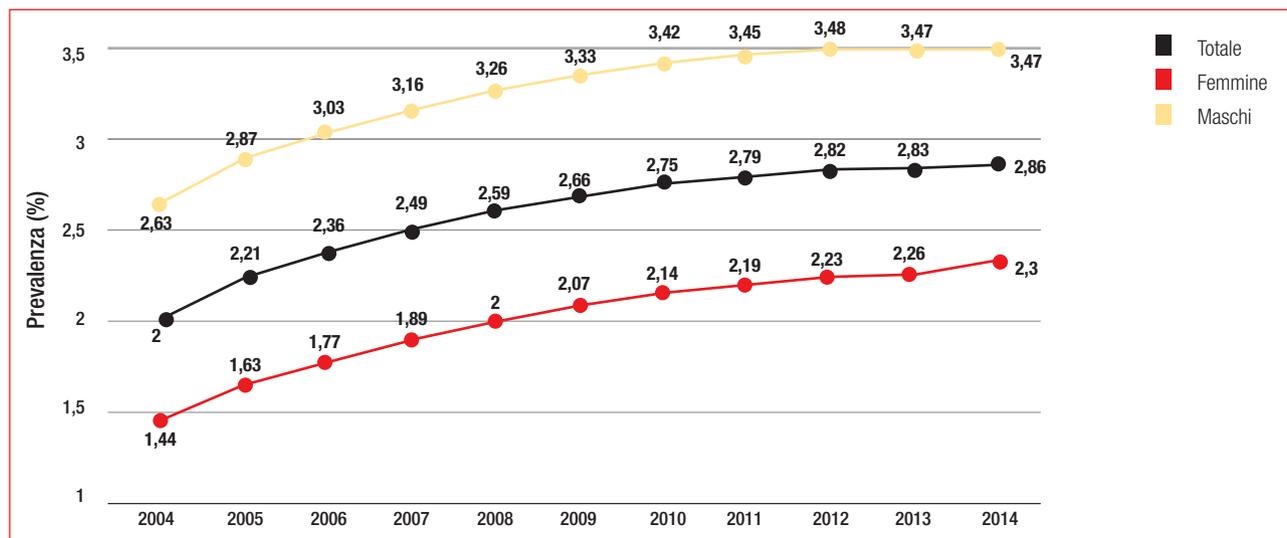
I patogeni responsabili delle riacutizzazioni variano. La maggior parte dei batteri responsabili di esacerbazioni lievi sono *H. influenzae*, *S. pneumoniae* e *M. catarrhalis*, mentre in pazienti affetti da BPCO con ventilazione meccanica sono più frequenti riacutizzazioni da bacilli Gram negativi e *P. aeruginosa*. La gestione della riacutizzazione avviene nell'80% dei casi in ambito ambulatoriale e il trattamento ha la finalità di minimizzare l'impatto negativo sulle condizioni generali del paziente e prevenire lo sviluppo di nuovi eventi. Le terapie includono broncodilatatori, corticosteroidi e antibiotici <sup>5</sup>.

Da non trascurare inoltre che i soggetti affetti da patologie respiratorie croniche sono in genere soggetti complessi, di età avanzata, con presenza contestuale anche di altre patologie, che seguono trattamenti con numerosi farmaci e, spesso, con problemi di scarsa aderenza terapeutica <sup>6</sup>.

Per avere un'idea ancora migliore del livello di complessità dei soggetti affetti da BPCO, basta considerare che secondo i dati di

**FIGURA 1.**

Prevalenza (%) "lifetime" di BPCO: analisi per sesso e anni, anni 2004-2014 (Fonte: HS database).



Health Search 2015 solo il 6,6% di questa popolazione presenta la patologia in forma isolata e che ben il 40% presenta 4 o più patologie croniche associate (più frequenti ipertensione arteriosa, artrosi, neoplasie, diabete mellito, dislipidemie, cardiopatia ischemica, ecc.) (Fig. 3).

È evidente quindi che in soggetti di questo tipo ogni intervento che contribuisca a rallentare la progressione delle patologie presenti e a ridurre la probabilità di peggioramenti e recidive è ovviamente molto importante per la tutela del loro globale stato di salute.

Infine, considerato il forte impatto economico delle infezioni delle vie respiratorie e l'aumentare della resistenza dei batteri agli antibiotici, con l'Italia ormai al terzo posto tra i paesi europei per antibiotico-resistenza (dati OCSE 2014), acquisiscono sempre più valore gli interventi con finalità preventive. Una delle armi a nostra disposizione, considerata a oggi un punto

centrale della strategia di trattamento, è il rafforzamento della risposta immunitaria, sia specifica sia innata.

**Infezioni respiratorie: le possibilità di prevenzione**

Sono attualmente disponibili vaccinazioni specifiche contro i virus dell'influenza e lo *S. pneumoniae*. I vaccini hanno un profilo di sicurezza ed efficacia molto buono, sebbene

**FIGURA 2.**

Prevalenza (%) "lifetime" di BPCO: analisi per sesso e classi di età, anno 2014 (Fonte: Health Search Database).

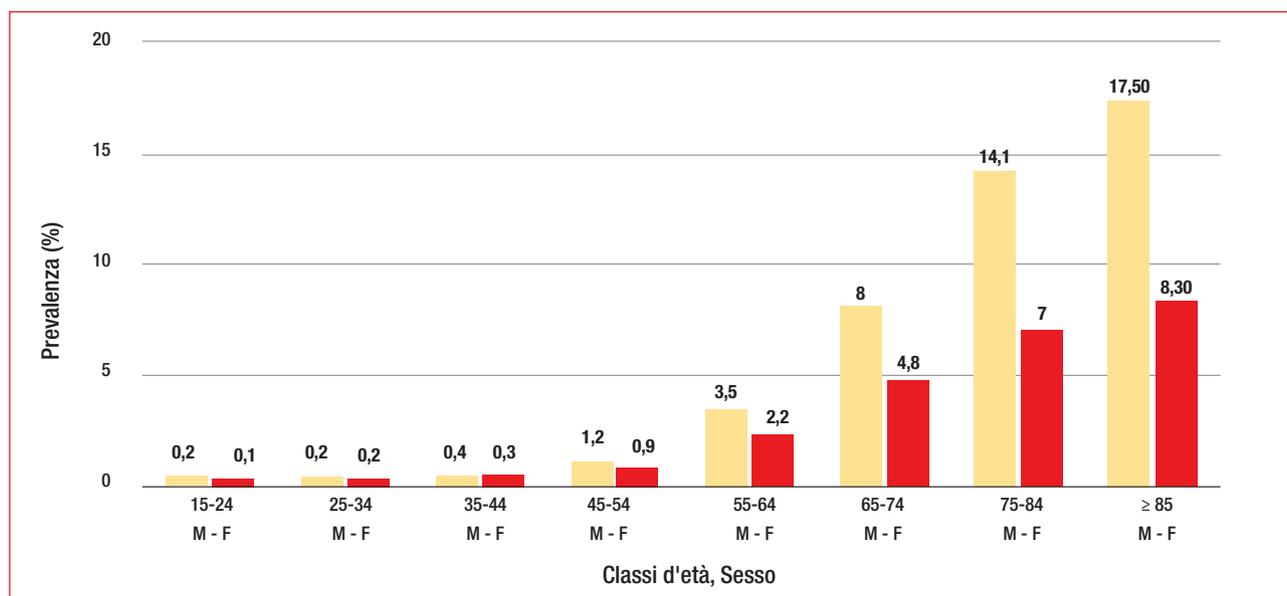
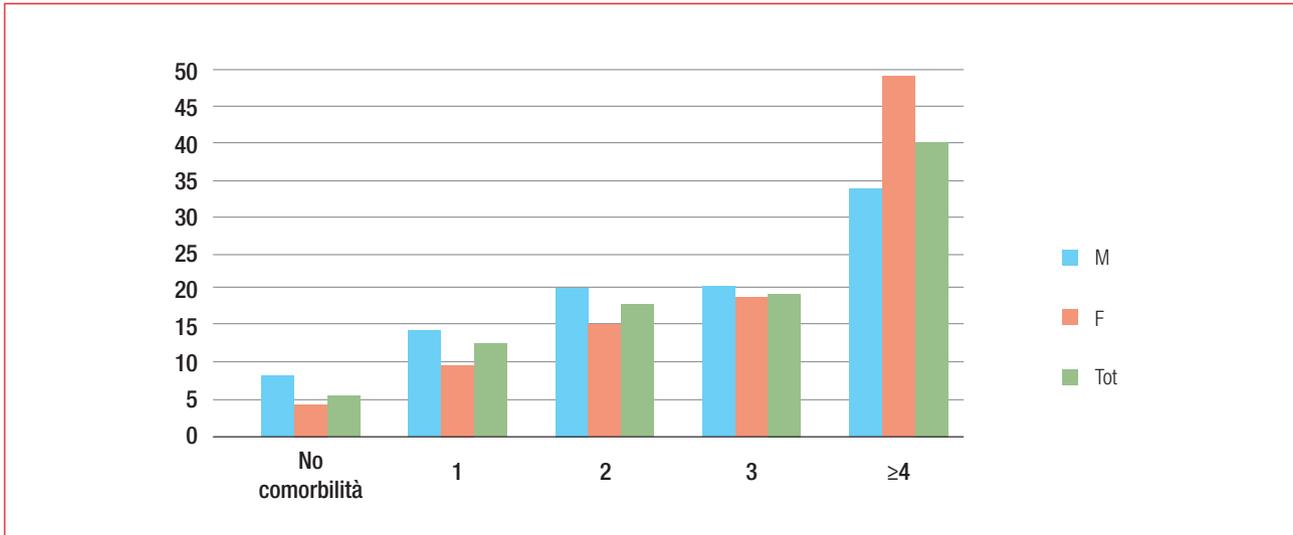


FIGURA 3.

Prevalenza delle principali patologie croniche nei pazienti con diagnosi di BPCO (Fonte: Health Search database, 2015).



ne sia possibile negli anziani una riduzione della loro efficacia a causa del fenomeno della *immuno-senescenza*. Questa comporta infatti un aumento delle citochine infiammatorie, la diminuzione di cellule naïve e l'aumento di cellule memoria che si traduce in una maggiore suscettibilità alle infezioni e una minore efficacia dei vaccini rispetto ai soggetti più giovani<sup>7</sup>.

L'impiego degli immunostimolanti, concetto apparso per la prima volta negli anni '70, ha l'obiettivo di aumentare l'efficienza della risposta immunitaria con un effetto sull'immunità specifica e su quella innata andando ad agire sia sui meccanismi cellulari sia su quelli umorali. Essi vengono somministrati per via orale, mimando così l'ingresso naturale dei patogeni nell'organismo e quindi provocano una risposta immunitaria naturale stimolando il tessuto immunitario associato alle mucose<sup>8</sup>.

Gli immunostimolanti possono essere distinti in tre categorie: lisati batterici frazionati ribosomiali e composti di sintesi<sup>8,9</sup>.

Il lisato batterico più diffuso è noto con la sigla OM-85 BV, prodotto dalla proteolisi alcalina dei lisati in parti uguali di 8 batteri patogeni spesso responsabili delle infezioni delle vie respiratorie: *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *Streptococcus viridans* e *M. catarrhalis*. LW 50020 contiene invece un lisato batterico di un profilo leggermente diverso, com-

posto da: *S. aureus*, *Streptococcus mitis*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *M. (Branhamella) catarrhalis*, *H. influenzae*. Il prodotto principale nel secondo gruppo di immunostimolanti batterici è D53 che contiene frazioni ribosomiali di *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* e *H. influenzae*, insieme a una frazione di membrana di *K. pneumoniae*.

Dell'ultima classe fa parte il pidotimod, un dipeptide di sintesi che ha dimostrato proprietà immunostimolanti.

### Lisati batterici come agenti immunostimolanti: il meccanismo d'azione

Per quanto riguarda il meccanismo d'azione e l'efficacia di questi agenti immunostimolanti, la maggior parte degli studi si sono concentrati su OM-85, estratto liofilizzato a base di proteine, peptidi, tracce di acidi grassi, acidi lipoteicoici e lipopolisaccaridi detossificati. I suoi effetti sono essenzialmente dovuti alla sua capacità di stimolare

sia la risposta umorale sia quella cellulare. In particolare, studi effettuati<sup>10</sup> suggeriscono che l'azione di OM-85 si espliciti mediante stimolo della reazione cellulare Th1 e dall'induzione della sintesi di immunoglobuline, essenzialmente IgA, da parte delle cellule B.

È noto che la capacità di un microorganismo di attivare i monociti-macrofagi è strettamente legata alla presenza di strutture appartenenti alla parete cellulare batterica (ad es. protidoglicano o lipopolisaccaride) che hanno la capacità di legare e attivare recettori di membrana come i *Tool Like Receptor*-TLR. Una volta avvenuta l'interazione tra strutture batteriche e TLR i monociti vanno incontro ad attivazione, differenziazione in cellule dendritiche immature e successiva maturazione in cellule dendritiche capaci di presentare l'antigene o APC<sup>11</sup>.

L'uso di antigeni batterici ottenuti mediante lisi meccanica o chimica è quindi in grado di attivare le cellule monocitiche-macrofagiche della sottomucosa, inducendone la differen-

TABELLA 1. Potenziali vantaggi della terapia immunostimolante.

1)	Azione non diretta sui batteri, in modo da evitare lo sviluppo di resistenza antibiotica
2)	Possibilità di trattamento dei pazienti con immunità compromessa (ridotta efficienza nell'impiego dei preparati tradizionali)
3)	Poteniale ampio spettro azione contro le infezioni batteriche, virali e micotiche

ziazione in cellule dendritiche immature e la loro maturazione in cellule dendritiche presentanti antigene. La presentazione dell'antigene determina a sua volta la stimolazione del compartimento T cellulare, inducendo una funzione T-helper, e del compartimento cellulare B con maturazione a plasmacellule e secrezione di anticorpi.

La secrezione di anticorpi diretti verso antigeni batterici permette l'opsonizzazione delle cellule batteriche viventi, favorendo in tal modo la fagocitosi e il *killing* mediato da parte delle cellule del sistema immunitario, come i granulociti.

In contemporanea all'induzione della risposta cellulare, OM-85 aumenta anche la risposta immunitaria innata nei polmoni, stimolando l'attività dei fagociti e quindi aumentando la distruzione dei patogeni invasivi. Sono stati suggeriti vari meccanismi mediante i quali OM-85 può stimolare cellule fagocitiche. Mauel et al.<sup>12</sup> hanno dimostrato che OM-85 incrementa la produzione di ione superossido e da parte dei macrofagi alveolari, incrementando così le attività microbicide e citolitiche. Inoltre, dati sperimentali<sup>13</sup> hanno provato che incrementa l'espressione delle molecole di adesione e che l'attivazione dei fagociti è innescata da una via CD-14 indipendente. I componenti immunostimolanti di OM-85 porina e mureina probabilmente attivano i sistemi immunitari innati mediante interazione con i *toll like receptor* (TLR) e con un meccanismo dipendente dalla proteina di adattamento al segnale MyD88<sup>14</sup>.

È con questo meccanismo che i lisati batterici portano al potenziamento di una risposta immunitaria a livello non specifico (cellule dendritiche e fagociti) e specifico (T e B), con conseguente effetto profilattico sulle infezioni ricorrenti delle vie respiratorie<sup>3</sup>.

## Gli studi clinici sui lisati batterici

Numerosi studi clinici, aventi come target le infezioni delle vie respiratorie superiori (sinusite, faringite, laringite) e inferiori (bronchite, riacutizzazione bronchitica in pazienti affetti da BPCO), hanno indagato gli effetti di questi preparati nel prevenire tali patologie, nel ridurre la gravità e nel limitarne i costi. Purtroppo a causa della diversità dei lisati batterici presi in considerazione,

delle popolazioni studiate e degli obiettivi terapeutici indagati, i tentativi di eseguire metanalisi convincenti sono risultati infruttuosi sebbene molti studi abbiano mostrato risultati incoraggianti. La Tabella II, tratta da una revisione Cochrane del 2011, ripubblicata nel 2012<sup>15</sup>, riporta un confronto tra gli studi clinici realizzati con varie tipologie di immunostimolanti (batterici, sintetici, diversi). Emergono le differenze di metodologia dei lavori esaminati e della loro qualità (GRADE). Notiamo che OM 85 è l'unico immunostimolante batterico che ha ottenuto la qualità A in 4 RCT

L'attività preventiva svolta da OM-85 nel ridurre gli episodi di esacerbazioni in pazienti anziani con bronchite cronica e BPCO è stata confermata da Collet et al.<sup>16</sup> in uno studio spontaneo in doppio cieco, randomizzato, controllato vs placebo, condotto in 381 pazienti di età compresa tra 58 e 75 anni. I pazienti, ex fumatori (più di un pacchetto al giorno per 20 anni), presentavano un FEV1 tra il 20 e il 70%, con un miglioramento dopo test con salbutamolo inferiore al 15%. Il trattamento prevedeva l'assunzione a stomaco vuoto di una capsula al giorno per 30 giorni consecutivi, seguita da una capsula al giorno per 10 giorni consecutivi nei successivi 3 mesi. Anche se nei due gruppi di trattamento non è stata evidenziata alcuna differenza tra il numero degli episodi di riacutizzazione registrati, è stato però possibile evidenziare una differenza tra alcuni parametri che in una valutazione globale possono essere considerati come minor gravità degli episodi di riacutizzazione. I risultati di questo studio suggeriscono che in questo tipo di pazienti il trattamento con un prodotto dotato di efficacia immunomodulante come OM-85 può avere un effetto favorevole sulla progressione della malattia, riducendo la probabilità di eventi respiratori gravi che richiedono l'ospedalizzazione.

Inoltre, sempre nel gruppo trattato con OM-85 sono state evidenziate anche favorevoli implicazioni economiche in termini di riduzione dei costi diretti, correlati a visite mediche, prescrizioni di antibiotici, indagini diagnostiche, degenze ospedaliere, e di costi indiretti, rappresentati da un minore numero di ore destinate all'assistenza e da minore perdita di giornate lavorative anche da parte dei familiari<sup>16</sup>.

L'efficacia di questo trattamento immunostimolante è stata confermata da Solèr et al.<sup>17</sup> su un gruppo di 273 pazienti (età media 58 anni) con diagnosi di BPCO di grado lieve o da bronchite cronica, in uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo. Utilizzando lo stesso schema terapeutico scelto da Collet, gli autori hanno riscontrato una probabilità significativamente elevata ( $p = 0,014$ ) di non incorrere in episodi di riacutizzazione nel gruppo di pazienti trattati con OM-85. Inoltre, l'effetto del trattamento era più significativo ( $p = 0,001$ ) tra i pazienti colpiti da due o più episodi di esacerbazione acuta, dal momento dell'inclusione nello studio, o fra i fumatori<sup>17</sup>.

Un altro studio, di tipo prospettico e open label, è stato invece effettuato nel 2009 e 2010 su 84 pazienti di età compresa tra i 16 e i 65 anni affetti da asma, rinite allergica o BPCO e con almeno 3 episodi di infezioni respiratorie nell'anno precedente. Nel primo anno dello studio i pazienti hanno ricevuto la terapia adeguata per la loro patologia (*Standard Optimized Care*); dopo 9 mesi di osservazione è stato aggiunto in terapia il trattamento profilattico con OM-85 per 3 mesi. Dopo un follow-up di 6 mesi è stata rilevata una riduzione del 45% del numero di infezioni respiratorie e del 36% degli episodi di riacutizzazione di malattia sottostante nel secondo anno dello studio, con importante riduzione dei sintomi associati, in particolar modo tosse e broncospasma<sup>18</sup>.

Un altro studio randomizzato, controllato vs placebo, effettuato su 384 soggetti ha indagato l'efficacia dell'utilizzo dell'OM-85 in pazienti affetti da bronchite cronica e riacutizzazioni acute di BPCO. Al termine dello studio la frequenza degli episodi di esacerbazioni nel gruppo trattato con il farmaco era significativamente diminuita rispetto al gruppo trattato con placebo, (23 vs 33%,  $p < 0,05$ ). Inoltre, i risultati hanno anche dimostrato che tra i pazienti con esacerbazioni quelli con esacerbazioni ricorrenti erano minori nel gruppo trattato con OM-85 rispetto al gruppo di controllo (38,7 vs 73,1  $p < 0,01$ ) e che la percentuale di antibiotici somministrati era minore nel gruppo attivo rispetto a quello trattato con placebo (37,8 vs 63%,  $p < 0,05$ )<sup>19</sup>.

Gli effetti di OM-85 sono stati sperimentati anche su una popolazione di pazienti HIV

**TABELLA II. Studi su immunostimolanti nella prevenzione delle infezioni delle vie aeree superiori nei bambini**

Immunostimolante	N	N. lavori analizzati	Durata			Qualità studi			
			< 6 m	6 m	> 6 m	A	B	C	D
D53	18	11	7	11	-	-	18	-	-
IRS19	1	0	-	1	-	-	-	1	-
Lantigen B	2	0	2	-	-	-	2	-	-
LW50020	2	0	2	-	-	-	2	-	-
OM-85	12	9	-	10	2	4	8	-	-
RU41740	5	5	-	3	2	-	5	-	-
TOTALE BATTERICI	40	25	9	27	4	4	35	1	-
Fitoterapici (Echinacea, aglio)	4	1	-	1	-	2	2	-	-
Isoprinosina	1	1	-	1	-	-	1	-	-
Levamisolo	4	3	2	2	-	-	4	-	-
Pidotimod	6	2	6	-	-	-	6	-	-
TOTALE SINTETICI	5	3	4	-	1	-	5	-	-
Estratto timico	5	3	4	-	1	-	5	-	-
Interferone sintetico	1	0	1	-	-	-	1	-	-
SOMMA TOTALE	61	35	24	31	6	6	53	2	-

positivi. Questi pazienti hanno elevata prevalenza di BPCO e sono ad alto rischio di sviluppare infezioni respiratorie stagionali. Lo studio ha coinvolto 130 soggetti, trattati con OM-85 10 giorni al mese per tre mesi, ogni anno per quattro anni, con un'alta compliance dei partecipanti. Il confronto degli eventi infettivi registrati nel gruppo, nel periodo precedente il trattamento e in quello successivo, ha mostrato una riduzione del numero delle infezioni delle vie respiratorie nel gruppo di pazienti con BPCO (da 92 a 13 in un biennio), della sinusite ricorrente (da 47 a 11) e di otite acuta ricorrente (da 15 a 4). Inoltre al termine del periodo di studio è stata registrata una diminuzione (da 259 a 54) dei cicli di terapia antibiotica somministrata ai pazienti. Nonostante si tratti di uno studio osservazionale e soffra per questo delle limitazioni (mancanza di un trattamento di controllo, della randomizzazione, della valutazione dell'effetto della terapia di base dei pazienti, della valutazione della variabilità stagionale durante il corso degli anni), le caratteristiche osservate si sono mantenute costanti nel corso degli anni di trattamento<sup>20</sup>.

Ci pare anche interessante citare, in chiusura di questa breve rassegna, le conclusioni di una metanalisi di otto studi condotti in ambito pediatrico<sup>21</sup> secondo la quale la popolazione trattata con OM-85 aveva sviluppato un numero significativamente minore di infezioni respiratorie, specie nei pazienti che avevano un rischio aumentato di infezioni respiratorie ricorrenti.

### Conclusioni

Gli studi sopra illustrati mostrano che ampi gruppi di pazienti potrebbero beneficiare dell'utilizzo degli immunostimolanti per la prevenzione delle patologie respiratorie ricorrenti e degli episodi di riacutizzazione di quelle croniche.

I risultati purtroppo hanno un livello diverso di significatività a seconda del tipo di studio effettuato, della malattia considerata e del tipo di pazienti coinvolti. Per questo motivo ci auguriamo che il mondo della ricerca ci fornisca dati di sempre migliore qualità circa l'impiego di questi prodotti che nei gruppi di pazienti in cui sono stati impiegati hanno dimostrato di poter migliorare la

qualità di vita e ridurre i costi affrontati per patologie e condizioni acute e croniche ad ampia diffusione.

### Bibliografia

- Ventriglia G, Murgia V, Medea G, et al. *Salute e malattia: una prospettiva sistemica*. Aboca Ed. 2017.
- De Benedetto F, Sevieri G. *Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate OM-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art*. Multidiscip Respir Med. 2013 May 22;8(1):33.
- 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 2007;2:335-45.
- Health Search Database. *IX Report 2016*.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2017*.
- Vetrano DL, Bianchini E, Onder G, et al. *Poor adherence to chronic obstructive pulmonary disease medications in primary care: role of age, disease burden and polypharmacy*. Geriatr Gerontol Int 2017 Jun 28. doi: 10.1111/ggi.13115 [Epub ahead of print].
- Pera A, Campos C, López N, et al. *Immunosenescence: implications for*

- response to infection and vaccination in older people. *Maturitas* 2015;82:50-5.
- <sup>8</sup> Rozy A, Chorostowska-Wynimko J. *Bacterial immunostimulants--mechanism of action and clinical application in respiratory diseases*. *Pneumonol Alergol Pol* 2008;76:353-9.
- <sup>9</sup> Esposito S, Marchisio P, Prada E, et al. *Impact of a mixed bacterial lysate (OM-85 BV) on the immunogenicity, safety and tolerability of inactivated influenza vaccine in children with recurrent respiratory tract infection*. *Vaccine* 2014;32:2546-52.
- <sup>10</sup> Huber M, Mossmann H, Bessler WG. *Th1-orientated immunological properties of the bacterial extract OM-85-BV*. *Eur J Med Res* 2005;10:209-17.
- <sup>11</sup> Scaglione F. *Meccanismo d'azione ed efficacia di OM-85 nella prevenzione delle infezioni respiratorie*. *Farmaci* 2017;16(1).
- <sup>12</sup> Mael J, Van Pham T, Kreis B, et al. *Stimulation by a bacterial extract (Broncho-Vaxom) of the metabolic and functional activities of murine macrophages*. *Int J Immunopharmacol* 1989;11:637-45.
- <sup>13</sup> Duchow J, Marchant A, Delville JP, et al. *Upregulation of adhesion molecules induced by Broncho-Vaxom® on phagocytic cells*. *Int J Immunopharmacol* 1992;14:761-6.
- <sup>14</sup> Navarro S, Cossalter G, Chiavari C, et al. *The oral administration of bacterial extracts prevents asthma via the recruitment of regulatory T cells to the airways*. *Mucosal Immunol* 2011;4:53-65.
- <sup>15</sup> Del-Rio-Navarro BE, Espinosa-Rosales FJ, Flenady V, et al. *Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children*. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD004974.
- <sup>16</sup> Collet JP, Ducruet T, Haider S, et al. *Economic impact of using an immunostimulating agent to prevent severe acute exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. *Can Respir J* 2001;8:27-33.
- <sup>17</sup> Solèr M, Mütterlein R, Cozma G; Swiss-German OM-85 Study Group. *Double-blind study of OM-85 in patients with chronic bronchitis or mild chronic obstructive pulmonary disease*. *Respiration* 2007;74:26-32.
- <sup>18</sup> 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;194:687-97.
- <sup>19</sup> Tang H, Fang Z, Saborío GP, et al. *Efficacy and Safety of OM-85 in Patients with Chronic Bronchitis and/or Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *Lung* 2015;193:513-9.
- <sup>20</sup> Capetti A, Cossu MV, Carezzi L, et al. *Four years of immunization with OM-85 BV to prevent respiratory infections in HIV+ patients*. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9:1849-51.
- <sup>21</sup> Schaad UB. *OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review*. *World J Pediatr* 2010;6:5-12.