

# Efficacia del trattamento con OM-85 nella prevenzione di patologie respiratorie acute e nelle riacutizzazioni delle patologie respiratorie croniche

Fernando De Benedetto<sup>1\*</sup>, Stefano Marinari<sup>2</sup>, Alessandro Brandimarte<sup>2,3</sup>, Gerardo Palmiero<sup>4</sup>

## RIASSUNTO

Le infezioni respiratorie rivestono un ruolo importante nell'epidemiologia dei Paesi sviluppati e di quelli in via di sviluppo in quanto hanno un forte impatto sociale ed economico. Le fasce della popolazione ad essere maggiormente colpite dalle infezioni respiratorie ricorrenti sono costituite dai soggetti pediatrici e dagli adulti affetti da comorbilità respiratorie quali la BPCO. Nonostante non esistano al momento protocolli predefiniti o codificati da linee guida per la prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti, negli ultimi anni il trattamento immunostimolante e immunomodulatore è diventato sempre più diffuso come profilassi delle infezioni respiratorie ricorrenti nei soggetti a rischio. La classe maggiormente usata, per le peculiari caratteristiche e le evidenze di letteratura, è costituita dai lisati batterici, composti costituiti dalla lisi e della processazione di vari antigeni batterici. Il lisato batterico più studiato a livello mondiale è l'OM-85. Fra i concetti più nuovi emersi dal suo studio c'è l'allenamento immunitario: un nuovo concetto che è entrato in causa nella prevenzione delle patologie respiratorie. Per allenamento immunitario si intende l'acquisizione di caratteristiche di memoria immunitaria da parte del sistema immunitario innato e molto recentemente è stato dimostrato che la somministrazione di OM-85 genera meccanismi immunologici proprio dell'allenamento immunitario. L'OM-85 ha inoltre capacità protettive nei confronti dello sviluppo di crisi di wheezing e di asma bronchiale, nonché immunostimolanti se assunto in concomitanza della 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.

## Parole chiave

Lisati batterici, OM-85, allenamento immunitario, infezioni respiratorie ricorrenti, COVID-19

## Impatto epidemiologico delle infezioni respiratorie

Le infezioni respiratorie costituiscono un importante problema di salute pubblica riguardante prevalentemente le fasce estreme della popolazione, ovvero i bambini e gli anziani. Le infezioni respiratorie acute 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 [1]. Uno studio ha infatti evidenziato che circa il 6% dei bambini italiani è affetto da infezioni respiratorie ricorrenti [2]. Negli adulti invece, la maggior parte delle infezioni respiratorie colpisce soggetti affetti da patologie croniche dell'apparato respiratorio. La BPCO (Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva) è una delle patologie respiratorie più frequenti negli anziani ed è inoltre spesso associata a numerose comorbilità quali diabete mellito, malattie cardiovascolari, obesità, neoplasie e deficit del sistema immunitario [3]. È inoltre la terza causa di morte al mondo con 3,2 milioni di decessi che costituiscono l'81,7% dei decessi annui per patologie respiratorie croniche [4]. Nella storia naturale dei pazienti con BPCO le infezioni respiratorie hanno un impatto considerevole, in quanto possono causare riacutizzazioni di tale patologia; riacutizzazioni ripetute possono impattare sulla funzionalità respiratoria del paziente nel lungo termine causando un significativo aumento del declino funzionale (Figura 1).

È quindi necessario implementare la prevenzione delle

<sup>1</sup> Direttore scientifico Fondazione FISAR (Fondazione Salute Ambiente e Respiro), Chieti, Italia

<sup>2</sup> Unità Operativa Complessa di Malattie Apparato Respiratorio, Ospedale G. Mazzini, Teramo, Italia

<sup>3</sup> Clinica Malattie Infettive, Università G. D'Annunzio, Chieti, Italia

<sup>4</sup> Direttore Pneumologo, Ospedale Versilia, Azienda USL Toscana NordOvest, Viareggio, Italia

\*Corresponding author:

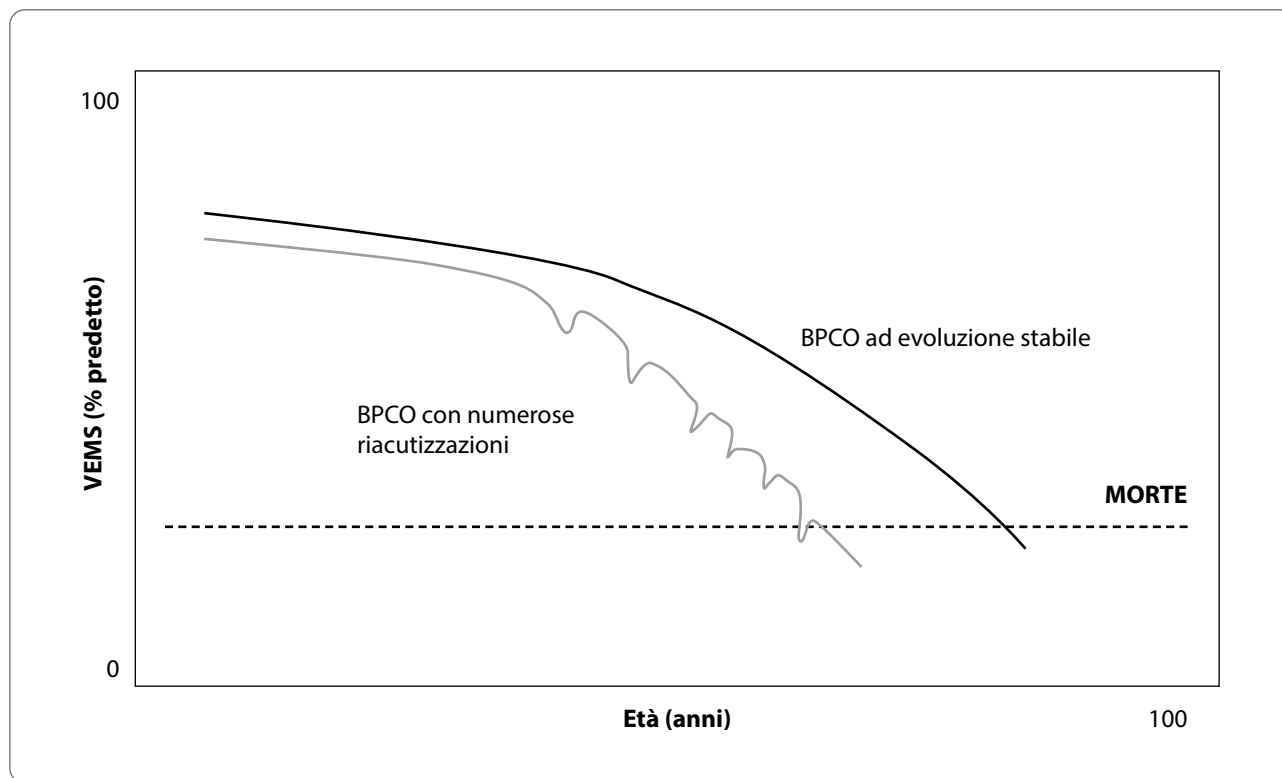
Email addresses:

FDB: debened@unich.it

SM: marinaristefano@gmail.com

AB: alessandrobrandimarte@virgilio.it

GP: Gerardo2002@libero.it



**Figura 1** Diagramma di Fletcher e Peto modificato. Nei pazienti con BPCO il numero di riacutizzazioni influenza il declino funzionale.

infezioni respiratorie ricorrenti, al momento attuale insufficiente. A tale scopo negli ultimi anni si è cercato di studiare e sviluppare strategie di prevenzione con terapie immunostimolanti e immunomodulanti [5].

### La terapia immunomodulante e immunostimolante con lisati batterici: OM-85

Già dal 1920 esistono testimonianze che dimostrano la commercializzazione e l'utilizzo di cosiddetti "vaccini batterici", ovvero brodi di coltura su cui venivano fatti crescere batteri (generalmente Stafilococchi o Streptococchi) utilizzati per trattare ustioni e osteomieliti. Negli anni '50 l'esigenza di aumentare la risposta immunitaria e la specificità d'azione ha dato il via alla produzione dei lisati batterici.

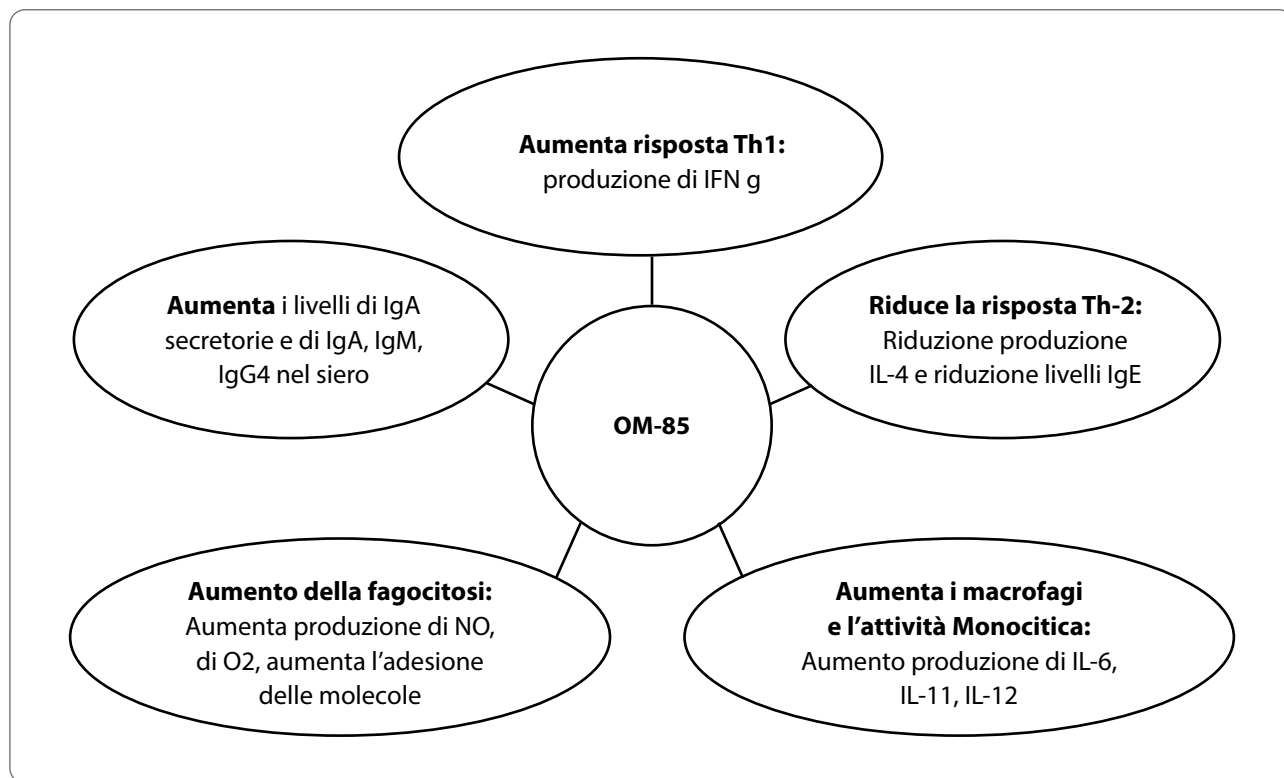
Essi sono alcune fra le molecole più interessanti nel campo della terapia immunostimolante, alla luce delle evidenze scientifiche, e quelle con maggiore utilizzo nella pratica medica [6]. Tali composti sono costituiti da antigeni batterici purificati ed estratti ottenuti chimicamente o meccanicamente da patogeni inattivati. Uno dei lisati batterici oggi più impiegati e studiati è l'OM-85.

L'OM-85 è una molecola con proprietà immunomodulanti e immunostimolanti che trova attualmente impiego nella prevenzione delle infezioni respiratorie ricor-

renti degli adulti e dei bambini. Un concetto, quello di infezioni ricorrenti, che non ha ancora una definizione di consenso, ma che in sostanza è definito come un'aumentata frequenza di infezioni respiratorie, determinata da una maggiore suscettibilità frutto di uno squilibrio fra alterata immunità e *noxae* patogene. Ulteriori evidenze scientifiche hanno dimostrato inoltre che l'OM-85 potrebbe avere un ruolo nel prossimo futuro nella prevenzione dell'asma bronchiale e del COVID-19, nonché nell'utilizzo come coadiuvante della classica immunizzazione passiva tramite vaccini.

L'OM-85 è ottenuto dalla lisi chimica di estratti di patogeni respiratori, precedentemente liofilizzati e inattivati, sia Gram positivi che Gram negativi quali *Moraxella*, *Hemophilus*, *Branhamella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* e *Staphylococcus aureus*. Attualmente in Italia ha l'indicazione per la profilassi delle infezioni ricorrenti delle vie respiratorie negli adulti e nei bambini ed adolescenti. Poche le controindicazioni che prevedono l'ipersensibilità ai principi attivi o eccipienti, età inferiore a 1 anno, malattie autoimmuni e infezioni intestinali acute.

Il meccanismo d'azione dell'OM-85 è vario e complesso (Figura 2) [7] in quanto esso attiva sia la risposta



**Figura 2** Sintesi dei meccanismi dell'attività immunomodulante e immunostimolante dell'OM-85. Tratto da [7] mod.

immunitaria innata, che quella adattativa attraverso l'asse intestino-polmone. Fra i complessi meccanismi d'azione: l'aumento dei livelli di IFN-gamma e la riduzione di quelli di citochine di tipo 2, quali IL-4, IL-5 e IL-13, prodotte da cellule Th2 specifiche e l'aumento del numero di cellule immunitarie nel BALT (bronchus-associated lymphoid tissue) che costituisce una sorta di barriera immunitaria associata alla mucosa bronchiale [8]. L'OM-85 promuove inoltre i livelli di interferone-alpha e interferone-beta e ha una doppia azione su IL-1: riduce IL-1beta durante la risposta infiammatoria, mentre lo induce in assenza di risposta immunitaria [9]. L'OM-85 stimola la produzione di IL-6, TNF-alpha [10] e ossido nitrico [11] e promuove lo sviluppo di cellule regolatrici CD4/CD25/Foxp3 positive nella mucosa respiratoria con un'azione antinfiammatoria e mitigando l'iperreattività bronchiale [12]. Infine riduce l'espressione di ICOSL (inducible T cell co-stimulator ligand) inibendo la risposta allergica [13].

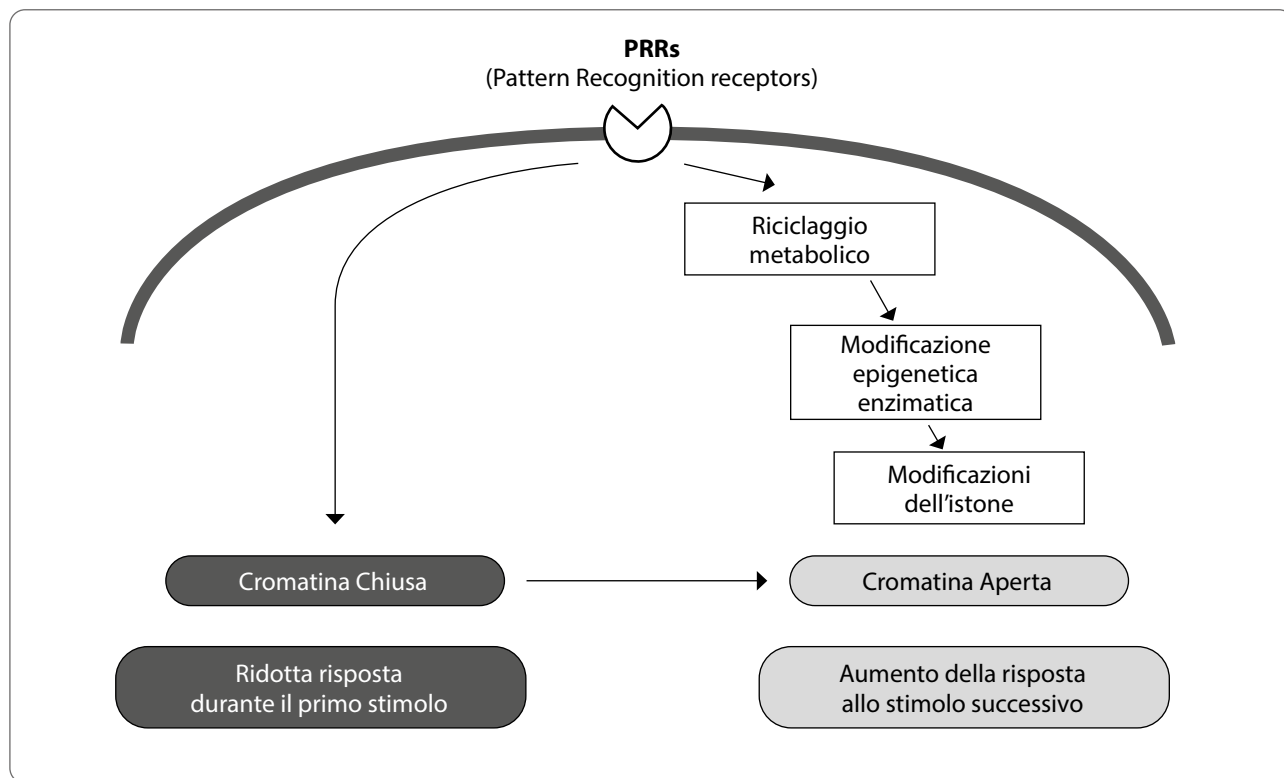
L'OM-85 ha un profilo di sicurezza paragonabile a quello del placebo secondo i dati pubblicati in vari studi, per cui non vi è nessuna evidenza relativa a potenziali effetti collaterali e/o tossicità. In particolare, in una meta-analisi si dimostra che l'OM-85 ha un tasso di effetti collaterali compatibili con placebo: nello specifico 17,7% vs 18,2% [14]. Il profilo di sicurezza è lo stesso anche per

quanto riguarda il suo utilizzo in pazienti affetti da patologie croniche e comorbilità quali, ad esempio, sindrome nefrosica autoimmune [15], HIV [16] e BPCO [17].

### Una nuova evidenza: il concetto di "allenamento immunitario"

Per lungo tempo si è pensato che la memoria immunitaria fosse correlata soltanto alla memoria adattativa, ma recenti studi hanno dimostrato come l'immunità innata abbia la capacità di sviluppare caratteristiche compatibili con una memoria immunitaria. Questo è il nuovo concetto di allenamento immunitario [18-21] (Figura 3), determinato da meccanismi correlati a riprogrammazioni metaboliche ed epigenetiche. Studi recenti hanno dimostrato, ad esempio, che PRRs (pattern-recognition receptors) legati a DAMPs (Damage-associated molecular patterns) di prodotti batterici prodotti da cellule danneggiate possono produrre modificazioni epigenetiche su siti genici enhancer o promoter codificanti per citochine o enzimi e regolare in positivo i processi metabolici quali la glicolisi, sintesi di colesterolo e glutamminolisi [22-24].

Questi fenomeni biologici aprono un possibile nuovo scenario nella gestione delle infezioni e in un recente studio Sánchez-Ramón e collaboratori hanno dimostrato che l'allenamento immunitario può essere utilizzato



**Figura 3** Meccanismi fondamentali dell'allenamento immunitario. Infezioni e vaccinazioni alterano alcune vie metaboliche determinando una modifica dell'istone e disabilitano alcune regioni della cromatina rendendole più aperte alla trascrizione. In questo modo l'espressione genica nei confronti di una successiva infezione risulta aumentata. Tratto da [21] mod.

come mezzo efficace per potenziare la risposta vaccinale a diversi patogeni [25].

Troy e collaboratori inoltre, in uno studio recentemente pubblicato su *J Allergy Clin Immunol*, evidenziano come la somministrazione di OM-85 in soggetti pediatrici corredi con meccanismi propri dell'allenamento immunitario. La somministrazione di OM-85 ha prodotto alterazioni nelle risposte immunitarie causate dalla cascata citochinica dell'IFN-gamma, ha catalizzato la risposta del network IL-1, IL-6 e CCL3 e ridotto la produzione di IL-6 e TNF-alpha. Questo studio sembra dunque definire come gli effetti benefici causati dalla somministrazione di OM-85 siano da correlare alla regolazione di pattern dell'immunità innata coinvolti nella risposta immunitaria alle infezioni virali e batteriche [26].

### OM-85 nella prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti dei bambini

Varie sono le teorie alla base dei meccanismi causa delle 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, etc.) e ambiente esterno (fattori ambientali, infezioni persistenti, etc.). Purtroppo possiamo rilevare solo le conseguenze di questo squilibrio visto che non esistono esami immunologici specifici che le evidenziano.

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 andata ad essere sempre più consigliata e somministrata in bambini soggetti a fattori di rischio per lo sviluppo di infezioni respiratorie ricorrenti e a bambini in precedenza affetti da infezioni respiratorie.

Diversi studi clinici hanno dimostrato come la somministrazione di OM-85 abbia un effetto preventivo nei confronti delle infezioni respiratorie ricorrenti pediatriche riducendone l'incidenza del 35-40% [7, 27-29].

Una metanalisi del 2021 condotta su 14 studi con 2.400 soggetti pediatrici, ha analizzato l'incidenza di infezioni respiratorie in pazienti trattati con due immunostimolanti (la porzione della metanalisi riguardante l'OM-85 comprendeva 9 studi e 536 soggetti). Tale studio ha evidenziato come il trattamento con OM-85 abbia ridotto l'incidenza delle infezioni respiratorie di 0,19 episodi al

mese senza generare un numero maggiore di effetti collaterali rispetto al placebo [30].

Come risultato della riduzione delle infezioni inoltre si riduce significativamente l'utilizzo di antibiotici con immaginabili conseguenze positive anche in termini di aumento delle resistenze batteriche e di riduzioni dei costi di gestione, come è dimostrato in uno studio recente che ha messo in luce come il trattamento con OM-85 abbia ridotto significativamente l'utilizzo di terapia antibiotica nei bambini trattati e abbia inoltre permesso di ridurre la spesa sanitaria in tale ambito [31].

### **OM-85 nella prevenzione dei sintomi correlati all'asma bronchiale**

Le infezioni respiratorie ricorrenti nella prima infanzia, specie se accompagnate da wheezing, sono state dimostrate essere un fattore di rischio per lo sviluppo dell'asma bronchiale [32]. Tali infezioni sono di difficile trattamento a causa della scarsa efficacia clinica in quella fascia di età del trattamento antinfiammatorio e di difficile prevenzione dato che la maggior parte degli agenti patogeni responsabili sono virali e privi di vaccinazione efficace [33]. Negli ultimi anni ci sono stati diversi studi sul possibile ruolo dei lisati batterici nella prevenzione del wheezing nell'infanzia.

Uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli condotto su 75 bambini di età compresa tra 1 e 6 anni e soggetti a wheezing ricorrenti ha mostrato una riduzione del 37,9% di attacchi di wheezing a 12 mesi e della loro durata (2 giorni in meno) nel gruppo trattato con OM-85 [34]. Gli autori segnalano quanto questi risultati possano potenzialmente influire sullo sviluppo e sulla gravità della malattia e sulla necessità di sviluppo di nuovi studi su tale filone di ricerca.

Nel tentativo di dimostrare quali meccanismi siano alla base di queste evidenze cliniche, uno studio del 2022 ha dimostrato su modelli animali che la somministrazione di OM-85 sopprime la risposta infiammatoria asmatica andando a bersagliare le cellule dendritiche e l'asse formato da epitelio, IL-33 e ILC2 [35]: una dimostrazione dei meccanismi di protezione immunologica, mediata dall'azione su multipli pathway immunologici alla base dell'efficacia sulle crisi asmatiche recidivanti.

Come obiettivo futuro, con lo scopo di confermare queste evidenze, un trial di notevole numerosità campionaria (NCT02158796) attualmente in corso, sta testando la somministrazione di lisati batterici in relazione alla prevenzione del wheezing e di sintomi correlati all'asma.

### **OM-85 nella prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti degli adulti affetti da BPCO**

Da diversi anni studi hanno dimostrato che il trattamento dei pazienti affetti da BPCO con OM-85 ha effetti be-

nefici se usato come terapia profilattica della riacutizzazione di malattia. È infatti noto e dimostrato da molto tempo, quanto le riacutizzazioni influenzino la storia naturale della malattia sia in termini di mortalità (nella fase di riacutizzazione si evidenzia una maggiore mortalità), che di declino funzionale (dopo ogni riacutizzazione non si recupera interamente la funzione precedente, la frequenza delle riacutizzazioni determina un maggiore declino funzionale). Un trattamento preventivo che dimostri efficacia nel prevenire le riacutizzazioni potrebbe influire significativamente nella storia naturale della malattia. A tale scopo alcuni studi hanno indagato l'effetto di una terapia immunomodulante e immunostimolante con lisati batterici (OM-85)

Uno studio è stato condotto su 191 pazienti anziani e 190 pazienti di controllo affetti da BPCO; i soggetti sono stati seguiti per 6 mesi registrando gli episodi di riacutizzazione e, in caso di ospedalizzazione, la durata della degenza. I risultati hanno evidenziato nei pazienti affetti da BPCO una riduzione del 55% della durata di degenza ospedaliera e della dispnea se sottoposti a terapia con OM-85 [36].

Una revisione metanalitica dei dati a favore di questa terapia è stata pubblicata nel 2015 mostrando i seguenti risultati: su 5 studi randomizzati controllati per un totale di 1.190 pazienti si dimostra che la somministrazione di OM-85 confrontata con il placebo ha prodotto una riduzione del 20% di riacutizzazioni e del 39% dell'uso di antibiotici. Non sono state tuttavia rilevate associazioni significative per quanto riguarda la durata dell'ospedalizzazione, la gravità della riacutizzazione e gli effetti avversi [37].

Nonostante, non ancora conclusivi, i dati presentati depongono per un'efficace azione immunomodulante che favorisce la riduzione della durata delle riacutizzazioni nei pazienti con BPCO. Non sono disponibili tuttavia dati provenienti da trial ad elevata numerosità campionaria sugli effetti benefici della somministrazione di OM-85 nei pazienti affetti da BPCO. Tale farmaco è però annoverato da diversi anni dalle linee guida GOLD come possibile trattamento preventivo sulla base dei dati attualmente disponibili che evidenziano in numerosi studi una riduzione del numero di riacutizzazione correlata all'utilizzo dell'OM-85.

### **OM-85 e vaccinazione antinfluenzale**

È noto come, in particolare nei bambini, non si rilevi una particolare efficacia e immunogenicità della vaccinazione antinfluenzale convenzionale. Allo scopo quindi di testare l'utilità di una contemporanea terapia con lisati batterici, sono stati disegnati degli studi con lo scopo anche di dimostrare l'assenza di influenza della terapia associata con vaccino antinfluenzale.

L'utilità del trattamento con OM-85 in corso di vac-



cinazione antinfluenzale è stata dimostrata da due studi: uno su pazienti pediatriche e uno su pazienti anziani. Il primo, condotto su 68 bambini soggetti ad infezioni respiratorie ricorrenti, prevedeva due gruppi, uno (n=33) composto da bambini trattati con OM-85 e l'altro (n=35) da bambini non trattati. Mentre non sono state evidenziate differenze quantitative o qualitative dal punto di vista immunologico, nel gruppo trattato con OM-85, le infezioni respiratorie e l'utilizzo di antibiotici sono stati inferiori. Inoltre, non sono state riportate reazioni avverse severe. Ciò ha dimostrato, oltre all'efficacia del farmaco in termini di riduzione di infezioni respiratorie, anche un favorevole profilo di sicurezza dell'OM-85 somministrato con il vaccino antinfluenzale inattivato [14].

Risultati simili sono stati ottenuti da uno studio su 396 pazienti di età superiore ai 65 anni sottoposti a vaccinazione antinfluenzale: di questi 145 hanno ricevuto il trattamento con OM-85, i restanti il placebo. Tra i due gruppi non sono state riscontrate differenze per quanto riguarda il titolo anticorpale, i ricoveri ospedalieri nel periodo di osservazione e gli effetti avversi. Inoltre, nel gruppo trattato con OM-85 si è evidenziata una riduzione del 28% di infezioni respiratorie delle basse vie e di utilizzo di antibiotici [38].

Questi risultati confermano l'efficacia dell'OM-85 sulla riduzione degli eventi di infezione, in particolare sulle infezioni respiratorie ripetute, in pazienti sottoposti a vaccinazione antinfluenzale in assenza di azione sulla reazione anticorpale generata dalla vaccinazione.

### Terapia con OM-85 e SARS-CoV-2

A seguito della necessità di comprendere al meglio i meccanismi che conducono allo sviluppo del COVID-19, molti ricercatori si sono concentrati a definire non solo i meccanismi correlati all'infezione da SARS-CoV-2, ma anche i meccanismi di difesa nei confronti della malattia; in particolare, vista la ipotizzabile riduzione dell'efficacia dei vaccini disponibili, determinata anche dalle mutazioni del virus, sulla possibilità di utilizzare sostanze farmacologiche in grado di svolgere un'azione protettiva.

In questo ambito di ricerca ci sono evidenze scientifiche che OM-85 potrebbe avere un ruolo anche nella prevenzione del COVID-19. Nel 2020 uno studio ha dimostrato come l'ingresso del virus SARS-CoV-2 a livello cellulare dipenda da ACE2 e dal TMPRSS2 [39]. Un recente studio del 2022 ha evidenziato che l'OM-85 ha vari effetti sulla cascata di eventi che conducono all'infezione delle cellule respiratorie da parte del SARS-CoV-2. L'OM-85 inibisce l'espressione *in vitro* di ACE2 e TMPRSS2 da parte di cellule epiteliali di primati non umani. Inoltre, regola in negativo l'adesione cellulare mediata dalla proteina S1 e l'ingresso cellulare del SARS-CoV-2 mediato da proteine [40].

### CONCLUSIONI

Il trattamento con OM-85 ha dimostrato effetti benefici in diverse fasce della popolazione e in soggetti affetti da varie comorbilità. In particolare è particolarmente efficace nel ridurre infezioni respiratorie ripetute in età pediatrica e in pazienti con patologie respiratorie croniche, modificando in questo modo la loro storia naturale.

Futuri studi clinici e metanalisi confermeranno la riduzione del numero di infezioni respiratorie nella popolazione pediatrica a prescindere dall'anamnesi positiva per pregresse infezioni respiratorie o fattori di rischio; il ruolo di OM-85 nella riduzione del numero di crisi di asma bronchiale; la riduzione di gravità, durata e frequenza delle ricattizzazioni di malattia nei soggetti affetti da BPCO. Alla luce del nuovo concetto di "allenamento immunitario" si potrà osservare lo sviluppo di una memoria immunologica non specifica nelle cellule immunitarie innate attraverso meccanismi epigenetici innescati da una risposta a stimolo patogeno, con il risultato di sfruttare questa immunità acquisita nella risposta immunitaria verso infezioni e per migliorare la risposta alle vaccinazioni.

### Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interessi. SM è Associate Editor di *Multidisciplinary Respiratory Medicine*; FDB fa parte dell'Editorial Board di *Multidisciplinary Respiratory Medicine*.

Ricevuto: 30 novembre 2022

Accettato: 21 dicembre 2022

Publicato: dicembre 2022

### Bibliografia consigliata

1. Moellering RC Jr. The continuing challenge of lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 2004;38(Suppl 4):S19-21. doi: 10.1086/382685.
2. de Martino M, Ballotti S. The child with recurrent respiratory infections: normal or not? *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18(Suppl 18):13-8. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00625.x.
3. Negewo NA, Gibson PG, McDonald VM. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms. *Respirology* 2015;20(8):1160-71. doi: 10.1111/resp.12642.
4. Levine SM, Marciniuk DD. Global Impact of Respiratory Disease: What Can We Do, Together, to Make a Difference? *Chest* 2022;161(5):1153-1154. doi: 10.1016/j.chest.2022.01.014.
5. Feleszko W, Ruzsyczyński M, Zalewski BM. Non-specific immune stimulation in respiratory tract infections. Separating the wheat from the chaff. *Paediatr Respir Rev* 2014;15(2):200-6. doi: 10.1016/j.prrv.2013.10.006.
6. Esposito S, Soto-Martinez ME, Feleszko W, Jones MH, Shen KL, Schaad UB. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018;18(3):198-209. doi: 10.1097/ACI.0000000000000433.
7. 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, 8:33.
8. Kearney SC, Dziekiewicz M, Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;114(5):364-9. doi: 10.1016/j.anai.2015.02.008.
9. Dang AT, Pasquali C, Ludigs K, Guarda G. OM-85 is an immunomodulator of

- interferon- $\beta$  production and inflammasome activity. *Sci Rep* 2017;7:43844. doi: 10.1038/srep43844.
10. Luan H, Zhang Q, Wang L, Wang C, Zhang M, Xu X, et al. OM85-BV induced the productions of IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$  via TLR4- and TLR2-mediated ERK1/2/NF- $\kappa$ B pathway in RAW264.7 cells. *J Interferon Cytokine Res* 2014;34(7):526-36. doi: 10.1089/jir.2013.0077.
  11. Triantafyllou V, Workman AD, Patel NN, Maina IW, Tong CCL, Kuan EC, Kennedy DW, Palmer JN, Adappa ND, Waizel-Haiat S, Cohen NA. Broncho-Vaxom<sup>®</sup> (OM-85 BV) soluble components stimulate sinonasal innate immunity. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9(4):370-377. doi: 10.1002/alr.22276.
  12. Strickland DH, Judd S, Thomas JA, Larcombe AN, Sly PD, Holt PG. Boosting airway T-regulatory cells by gastrointestinal stimulation as a strategy for asthma control. *Mucosal Immunol* 2011;4(1):43-52. doi: 10.1038/mi.2010.43.
  13. Pasquali C, Salami O, Taneja M, Gollwitzer ES, Trompette A, Pattaroni C, et al. Enhanced Mucosal Antibody Production and Protection against Respiratory Infections Following an Orally Administered Bacterial Extract. *Front Med (Lausanne)* 2014;1:41. doi: 10.3389/fmed.2014.00041.
  14. Esposito S, Marchisio P, Prada E, Daleno C, Porretti L, Carsetti R, 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(22):2546-52. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.03.055.
  15. Zhang M, Luan H, Zhang Q, Wang L, Lv YM, He F, et al. Prevention of infection in immunosuppressive patients with autoimmune nephrosis by using an immunostimulating bacterial lysate Broncho-vaxom. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8(12):1802-7. doi: 10.4161/hv.21874.
  16. Koatz AM, Coe NA, Cicerán A, Alter AJ. Clinical and Immunological Benefits of OM-85 Bacterial Lysate in Patients with Allergic Rhinitis, Asthma, and COPD and Recurrent Respiratory Infections. *Lung* 2016;194(4):687-97. doi: 10.1007/s00408-016-9880-5.
  17. Troiano G, Messina G, Nante N. Bacterial lysates (OM-85 BV): a cost-effective proposal in order to contrast antibiotic resistance. *J Prev Med Hyg* 2021;62(2):E564-E573. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.2.1734. Erratum in: *J Prev Med Hyg* 2021;62(3):E790-E792.
  18. Milutinović B, Kurtz J. Immune memory in invertebrates. *Semin Immunol* 2016;28(4):328-42. doi: 10.1016/j.smim.2016.05.004.
  19. Netea MG, Quintin J, van der Meer JW. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe* 2011;9(5):355-61. doi: 10.1016/j.chom.2011.04.006.
  20. Netea MG, Joosten LA, Latz E, Mills KH, Natoli G, Stunnenberg HG, et al. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science* 2016;352(6284):aaf1098. doi: 10.1126/science.aaf1098.
  21. Bulut O, Kilic G, Domínguez-Andrés J, Netea MG. Overcoming immune dysfunction in the elderly: trained immunity as a novel approach. *Int Immunol* 2020;32(12):741-53.
  22. Arts RJ, Joosten LA, Netea MG. Immunometabolic circuits in trained immunity. *Semin Immunol* 2016;28(5):425-430. doi: 10.1016/j.smim.2016.09.002.
  23. Arts RJ, Novakovic B, Ter Horst R, Carvalho A, Bekkering S, Lachmandas E, et al. Glutaminolysis and Fumarate Accumulation Integrate Immunometabolic and Epigenetic Programs in Trained Immunity. *Cell Metab* 2016;24(6):807-819. doi: 10.1016/j.cmet.2016.10.008.
  24. van der Heijden CDCC, Noz MP, Joosten LAB, Netea MG, Riksen NP, Keating ST. Epigenetics and Trained Immunity. *Antioxid Redox Signal* 2018;29(11):1023-1040. doi: 10.1089/ars.2017.7310.
  25. Sánchez-Ramón S, Conejero L, Netea MG, Sancho D, Palomares Ó, Subiza JL. Trained Immunity-Based Vaccines: A New Paradigm for the Development of Broad-Spectrum Anti-infectious Formulations. *Front Immunol* 2018;9:2936. doi: 10.3389/fimmu.2018.02936.
  26. Troy NM, Strickland D, Serralha M, de Jong E, Jones AC, Read J, et al. Protection against severe infant lower respiratory tract infections by immune training: Mechanistic studies. *J Allergy Clin Immunol* 2022;150(1):93-103. doi: 10.1016/j.jaci.2022.01.001.
  27. Gutiérrez-Tarango MD, Berber A. Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months. *Chest* 2001;119(6):1742-8. doi: 10.1378/chest.119.6.1742.
  28. Schaad UB, Mütterlein R, Goffin H; BV-Child Study Group. Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Chest* 2002;122(6):2042-9. doi: 10.1378/chest.122.6.2042.
  29. Berber A, Del-Río-Navarro BE, Reyes-Noriega N, Sienna-Monge JLL. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children: A systematic review and meta-analysis. *World Allergy Organ J* 2022;15(9):100684. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100684.
  30. Zhang W, Huang J, Liu H, Wen X, Zheng Q, Li L. Whether Immunostimulants Are Effective in Susceptible Children Suffering From Recurrent Respiratory Tract Infections: A Modeling Analysis Based on Literature Aggregate Data. *J Clin Pharmacol* 2022;62(2):245-253. doi: 10.1002/jcph.1969.
  31. Ravasio R. Economic Analysis of the Immunostimulant OM-85 for the Prevention of Paediatric Recurrent Upper Respiratory Tract Infections. *Global & Regional Health Technology Assessment* 2015;2:135-42.
  32. Holt PG, Sly PD. Viral infections and atopy in asthma pathogenesis: new rationales for asthma prevention and treatment. *Nat Med* 2012;18(5):726-35. doi: 10.1038/nm.2768.
  33. Beigelman A, Bacharier LB. Management of Preschool Children with Recurrent Wheezing: Lessons from the NHLBI's Asthma Research Networks. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4(1):1-8. doi: 10.1016/j.jaip.2015.10.003.
  34. Razi CH, Harmancı K, Abacı A, Özdemir O, Hizli S, Renda R, et al. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(4):763-9. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.038.
  35. Pivniouk V, Gimenes-Junior JA, Ezeh P, Michael A, Pivniouk O, Hahn S, et al. Airway administration of OM-85, a bacterial lysate, blocks experimental asthma by targeting dendritic cells and the epithelium/IL-33/ILC2 axis. *J Allergy Clin Immunol* 2022;149(3):943-56. doi: 10.1016/j.jaci.2021.09.013.
  36. Collet JP, Shapiro P, Ernst P, Renzi T, Ducruet T, Robinson A. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. *Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant. Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(6):1719-24. doi: 10.1164/ajrccm.156.6.9612096.
  37. Pan L, Jiang XG, Guo J, Tian Y, Liu CT. Effects of OM-85 BV in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 2015;55(10):1086-92. doi: 10.1002/jcph.518.
  38. Orcel B, Delclaux B, Baud M, Derenne JP. Oral immunization with bacterial extracts for protection against acute bronchitis in elderly institutionalized patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1994;7(3):446-52. doi: 10.1183/09031936.94.07030446.
  39. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
  40. Pivniouk V, Pivniouk O, DeVries A, Uhrlaub JL, Michael A, Pivniouk D, et al. The OM-85 bacterial lysate inhibits SARS-CoV-2 infection of epithelial cells by downregulating SARS-CoV-2 receptor expression. *J Allergy Clin Immunol* 2022;149(3):923-933.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2021.11.019.