



BRONCHO-VAXOM[®] (OM-85)

**IMMUNOMODULATOR,
KTÓRY TRENUJE UKŁAD
ODPORNOŚCIOWY¹**



SANDOZ

TRENING ODPORNOŚCI Z BRONCHO-VAXOM®

IMMUNOMODULATOR,
KTÓRY TRENUJE UKŁAD
ODPORNOŚCIOWY¹



SPIS TREŚCI

ZAKAŻENIA DRÓG ODDECHOWYCH	3
DEFINICJA I OBJAWY	3
EPIDEMIOLOGIA I OBCIĄŻENIE CHOROBA	3
PRZYCZYNY I KONSEKWENCJE	5
KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE I OBJAWY	6
LECZENIE I ZAPOBIEGANIE	7
ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNA PRZECIWKO ZAKAŻENIOM I PATOFIZJOLOGIA	9
ODPOWIEDŹ PRZECIWKO ZAKAŻENIOM U ZDROWYCH OSÓB DOROSŁYCH	9
WRODZONA ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNA	10
NABYTA ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNA	11
ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNA PRZECIWKO ZAKAŻENIOM U PACJENTÓW Z GRUP RYZYKA	15
TRENING WRODZONEJ ODPORNOŚCI Z OM-85	17
BRONCHO-VAXOM – MECHANIZM DZIAŁANIA	20
ROLA HOMEOSTAZY IMMUNOLOGICZNEJ I MIKROBIOTY W ORGANIZMIE CZŁOWIEKA	20
MIKROBIOTA	20
NAWRACAJĄCE INFEKCJE DRÓG ODDECHOWYCH (rRTIs) WE WRAŻLIWYCH POPULACJACH	21
OM-85 TRENUJE ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNĄ, BY ODZYSKAŁA RÓWNOWAGĘ W NATURALNY SPOSÓB	23
OM-85: JAK TO DZIAŁA	24
BRONCHO-VAXOM W LICZBACH	28
BRONCHO-VAXOM – PACJENT PEDIATRYCZNY	30
BRONCHO-VAXOM – PACJENT DOROSŁY	34
PIŚMIENNICTWO	37

1. Dang A. T., Pasquali C., Ludigs K. and Guardia G. OM-85 is an immunomodulator of interferon- β production and inflammasome activity. Scientific Reports 2017; 7: 43844.
2. Koatz A. M. 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: 687–697.

WSTĘP

Zakażenia dróg oddechowych (ZDO) stanowią coraz większy problem zdrowotny na całym świecie, występujący u osób w każdym wieku i przez całe życie. Do ZDO zalicza się szereg chorób, takich jak: przeziębienie, zapalenie ucha, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zapalenie krtani, zapalenie oskrzeli i zapalenie płuc. Ponadto ZDO mogą spowodować wystąpienie zaostrzeń przewlekłych chorób płuc, takich jak przewlekłe zapalenie oskrzeli i przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)¹.

Zakażenia dolnych dróg oddechowych (ZDDO) są trzecią przyczyną zgonów na świecie; szacuje się, że w roku 2011 odpowiadały one za 3,2 miliona zgonów, co stanowi 6,7% wszystkich zgonów². W wielu przypadkach ZDO mają charakter nawracający i mogą skutkować wystąpieniem poważniejszych powikłań klinicznych, prowadzących do dalszego pogorszenia czynności układu oddechowego i płuc. U pacjentów cierpiących na POChP nagłe zaostrzenia tej choroby stanowią najczęstszą przyczynę przyjęć do szpitala w kilku krajach europejskich i w związku z tym wiążą się z istotnie wyższymi kosztami dla krajowych systemów opieki zdrowotnej³. Nawracające ZDO u osób dorosłych są wynikiem braku równowagi między mechanizmami obronnymi płuc a obciążeniem drobnoustrojami patogennymi.

W leczeniu ZDO często stosowane są antybiotyki. Antybiotyki nie są jednak wskazane do stosowania w leczeniu wszystkich przypadków ZDO. Co więcej, ich stosowanie nie zapobiega wystąpieniu ponownych zakażeń w przyszłości. Ponadto powszechne stosowanie antybiotyków sprzyja rozwojowi globalnej pandemii oporności na leki przeciwbakteryjne, stanowiąc istotne zagrożenie dla zdrowia, dlatego tak istotne jest stosowanie alternatywnych metod leczenia⁴.

Profilaktyka może stanowić cenny składnik skutecznej strategii leczenia pacjentów z nawracającymi ZDO. W tym kontekście immunostymulacja za pomocą ekstraktów bakteryjnych podawanych doustnie zapewnia ochronę immunologiczną przed zakażeniami. Broncho-Vaxom® jest lekiem immunostymulującym do podawania drogą doustną, zawierającym 21 szczepów pochodzących z 8 głównych gatunków oraz podgatunków bakterii związanych z ZDO. Niniejszy dokument stanowi przegląd informacji na temat zastosowania preparatu Broncho-Vaxom® w zapobieganiu nawracającym ZDO u osób dorosłych z grup ryzyka.

ZAKAŻENIA DRÓG ODDECHOWYCH

Definicja i objawy

ZDO to nieswoisty termin obejmujący zakażenia: nosa, zatok przynosowych, gardła, krtani, tchawicy, oskrzeli i płuc. Typowe postacie kliniczne zakażenia górnych dróg oddechowych obejmują: zapalenie migdałków, zapalenie gardła, zapalenie krtani, zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, zapalenie ucha środkowego oraz przeziębienie. Charakteryzują się takimi objawami, jak gorączka, miejscowy stan zapalny i kaszel.

Zapalenie błony śluzowej nosa i zatok jest definiowane jako stan zapalny nosa i zatok przynosowych charakteryzujący się co najmniej dwoma objawami, z których jeden to zatkanie/niedrożność/przekrwienie nosa lub wyciek wydzieliny z nosa (przez nozdrza przednie lub tylne)⁵.

ZDO powodują także zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli/ POChP. U pacjentów z przewlekłym zapaleniem oskrzeli występuje nadmierne wydzielanie śluzu w drogach oddechowych, co prowadzi do uporczywego mokrego kaszlu. Mokremu kaszlowi i nadmiernemu wydzielaniu śluzu może (lecz nie musi) towarzyszyć ograniczenie przepływu przez drogi oddechowe i rozedma płuc. POChP jest poważnym schorzeniem, którego charakterystycznym objawem jest postępujące ograniczenie przepływu przez drogi oddechowe związane z nadmierną odpowiedzią zapalną płuc, prowadzące do rozedmy płuc. Główną przyczyną rozwoju POChP jest narażenie na dym tytoniowy. U pacjentów z POChP występuje kaszel, odkrztuszanie plwociny lub duszność. Co istotne, u tych pacjentów występuje tendencja do zaostrzeń choroby, będących główną przyczyną chorobowości i zgonów. Takie zaostrzenia są zwykle powodowane przez ZDO⁶.

Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) niedawno podjęła decyzję, aby do kategorii rozpoznania POChP włączyć takie znane określenia, jak przewlekłe zapalenie oskrzeli i rozedma płuc⁷.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Na całym świecie ZDO stanowią trzecią w kolejności przyczynę zgonu, a ich wpływ jest najistotniejszy w krajach trzeciego świata⁸. Mimo coraz lepszych metod leczenia liczba związanych z nimi powikłań klinicznych narasta. W krajach rozwiniętych ostre ZDO odpowiadają za 20% wizyt lekarskich, 30% nieobecności w pracy i 75% wszystkich recept na antybiotyki⁹. Zakażenia górnych dróg oddechowych (ZGDO) częściej występują zimą; u osób dorosłych stwierdza się średnio 2–4 epizody przeziębienia w roku. Ostre zapalenie

gardła odpowiada za 1–2% wszystkich wizyt w przychodniach i oddziałach pomocy doraźnej, co daje około 7 milionów wizyt rocznie¹⁰.

Na terenie Stanów Zjednoczonych stwierdza się co roku około 20 milionów przypadków zapalenia błony śluzowej nosa i zatok. Niedawno przeprowadzono duże badanie epidemiologiczne w celu oceny ogólnej częstości występowania tego schorzenia. W badaniu wzięło udział ponad 50 000 uczestników w 19 ośrodkach w 12 krajach w Europie. Okazało się, że ogólna częstość występowania przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok wynosi 10,9%, przy czym występują znaczne różnice geograficzne (zakres 6,9–27,1%)¹¹.

Nawracające ZDO stanowią istotne obciążenie społeczno-ekonomiczne nie tylko ze względu na niepełnosprawność i zmniejszenie produktywności w pracy, ale także na koszty opieki zdrowotnej. ZDO stanowią jedną z głównych przyczyn przyjęć do szpitala w Stanach Zjednoczonych: szacuje się, że koszty związane z leczeniem zapalenia płuc wynoszą co roku 7–12 mld dolarów^{12,13}. W roku 2005 leczenie POChP kosztowało prawie 39 mld dolarów i szacuje się, że te koszty w przyszłości będą jeszcze wyższe¹⁴.

Wiadomo również, że ZDO powodują zaostrzenia POChP¹⁰⁻¹². Częstość występowania zdefiniowanej fizjologicznie POChP u osób dorosłych wynosi około 9–10%¹⁵. Szacuje się, że na całym świecie na POChP cierpi około 210 milionów osób^{15,16}. Dane epidemiologiczne wskazują, że ponad połowa chorych jest w wieku poniżej 65 lat, a duży odsetek stanowią osoby w wieku produkcyjnym¹⁶⁻¹⁸.

Nagłe zaostrzenia POChP są najczęstszą przyczyną przyjęć do szpitala w kilku krajach europejskich i w związku z tym wiążą się z istotnie wyższymi kosztami dla krajowych systemów opieki zdrowotnej¹⁹.

Ciężkie zaostrzenia, wymagające hospitalizacji wiążą się ze śmiertelnością wśród pacjentów z POChP²⁰.

Tabela 1. Główne czynniki etiologiczne ZDO

Postać kliniczna	Główne patogeny
Zapalenie ucha środkowego	<i>K. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>
Zapalenie zatok	<i>H. influenzae</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , paciorkowce grupy A, bakterie beztlenowe, wirusy, <i>S. aureus</i> (rzadko)
Zapalenie gardła	Wirusy oddechowe, <i>S. pyogenes</i>
Bakteryjne zapalenie tchawicy	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i>
Ostre zapalenie krtani	Wirusy oddechowe, <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pyogenes</i>
Zaostrzenia POChP i przewlekłe zapalenie oskrzeli	<i>H. influenzae</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , wirusy oddechowe
Pozaszpitalne zapalenie płuc	<i>K. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>L. pneumophila</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i>

Przyczyny i konsekwencje

Szereg różnych bakterii i wirusów może atakować drogi oddechowe i powodować zakażenia. Do wielu zakażeń dochodzi w środowiskach, w których ludzie mają ze sobą bliski kontakt, jak np. w supermarketach, szczególnie w okresie zimowym²¹.

Chociaż ZDO są często wywoływane przez wirusy, nadkażenia bakteryjne występują powszechnie. Istnieje wiele doniesień w literaturze na temat synergicznego oddziaływania między wirusami a bakteriami w patogenezie zakażeń dróg oddechowych²². Górne drogi oddechowe stanowią środowisko dla szeregu bakterii komensalnych i potencjalnie patogennych, tworzących złożoną społeczność drobnoustrojów. Zaburzenia równowagi drobnoustrojów zasiedlających drogi oddechowe, na przykład w wyniku pojawienia się nowych bakterii czy wirusów, mogą prowadzić do nadmiernego wzrostu i inwazji²². Klasycznym przykładem jest synergizm między wirusem grypy a *S. pneumoniae*²³. Chociaż wirus grypy może sam w sobie być śmiertelny, liczba zgonów wśród zakażonych pacjentów gwałtownie rośnie w przypadku nadkażenia bakteryjnego²³. W literaturze opisano wiele podobnych interakcji między gatunkami wirusów i bakterii^{24,25}.

Główne patogeny powodujące zakażenia oskrzeli, płuc, ucha, nosa i gardła przedstawiono w tabeli 1.

Rysunek 1. Konsekwencje nawracających ZDO u osób dorosłych^{24,25}



Zakażenia dróg oddechowych mogą powodować uporczywe objawy, skutkować nieobecnością w pracy i częstym stosowaniem antybiotyków. Nawrót zakażenia nierzadko powoduje dalsze pogorszenie sytuacji (rysunek 1). Ponadto nagłe zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli i POChP związane z zakażeniami mogą powodować uszkodzenie płuc

i prowadzić do dalszych problemów związanych z układem oddechowym, a także zwiększać ryzyko nawrotu i powikłań odległych^{24,25}.

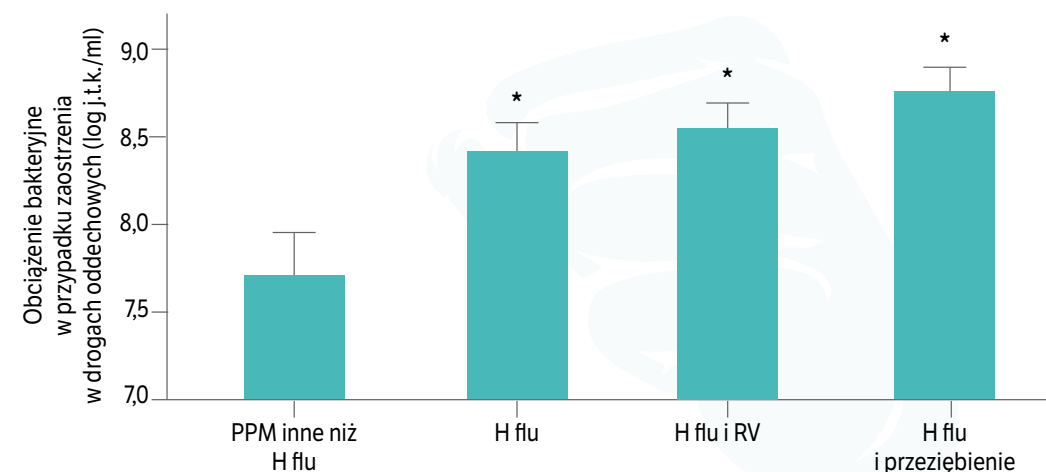
Obecność kolonizujących bakterii odgrywa kluczową rolę w zaostrzeniach przewlekłego zapalenia oskrzeli i POChP²⁶⁻²⁸. Nawracające epizody zakażenia naruszają mechanizmy obronne pacjenta, co powoduje wystąpienie poważniejszych powikłań²⁹. Patogen bakteryjny o nazwie *Moraxella catarrhalis* często powoduje ZDO i zaostrzenia POChP³⁰. U chorych osób często występują szczepy bardziej wirulentne, które skuteczniej przylegają do komórek nabłonkowych dróg oddechowych³⁰. Inne patogeny bakteryjne, takie jak *Haemophilus influenzae*, powiązane z 69,6% przypadków zaostrzeń, a rinowirusy zaobserwowano w 19,6% przypadków zaostrzeń POChP (rysunek 2)²⁸.

Kryteria diagnostyczne i objawy

- Nawracające ZDO definiuje się jako **wystąpienie co najmniej trzech epizodów**: gorączki, miejscowego stanu zapalnego lub kaszlu w ciągu roku²⁶.
- **Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok** (z obecnością polipów nosa lub bez nich) u osób dorosłych definiuje się jako⁵:
 - obecność co najmniej dwóch objawów, z których jeden to zatkanie/niedrożność/przechrwienie nosa lub wyciek wydzieliny z nosa (przez nozdrza przednie lub tylne):
 - z obecnością lub bez obecności bólu twarzy/uczucia rozpierania;
 - z osłabieniem lub utratą węchu albo bez takich objawów;
 - o czasie trwania ≥ 12 tygodni³.
- Amerykańskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej (ang. American Thoracic Society) definiuje przewlekłe zapalenie oskrzeli jako obecność przewlekłego mokrego kaszlu przez 3 miesiące w każdym z 2 kolejnych lat³¹. Definicja **zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli** opiera się na subiektywnie stwierdzanym zwiększeniu ilości odkrztuszanej plwociny i/lub obecności ropnej plwociny i duszności.
- POChP jest niejednorodnym schorzeniem obejmującym różne aspekty kliniczne. Jest to choroba, którą można leczyć i której można zapobiegać, charakteryzująca się ograniczeniem przepływu w drogach oddechowych, które nie jest w pełni odwracalne. Ograniczenie przepływu w drogach oddechowych zwykle postępuje i wiąże się z nieprawidłową odpowiedzią zapalną. **Zaostrzenie POChP** to nawrót co najmniej jednego objawu ze strony dróg oddechowych, takiego jak kaszel, odkrztuszanie plwociny, świst oddechowy, duszność lub uczucie ucisku w klatce piersiowej, trwający przez co najmniej 3 dni i wymagający podania antybiotyków lub steroidów³².

U pacjentów z POChP głównym czynnikiem prognostycznym częstych zaostrzeń jest liczba zaostrzeń w przeszłości³². Liczba i nasilenie zaostrzeń nie zależą od ciężkości samej POChP.

Rysunek 2. Obciążenie bakteryjne w drogach oddechowych przy zaostrzeniu dla różnych kategorii wyizolowanych patogenów (n=56)²⁸. Kolumny odzwierciedlają wartości średnie, a słupki błędów – SEM (standardowy błąd pomiaru). RV = rinowirus; H flu = *H. influenzae*. * Istotnie odmienne od wszystkich kategorii potencjalnie patogennych mikroorganizmów (*potentially pathogenic microorganisms*, PPM)



Na podstawie: Wilkinson i wsp. (2006). Za zgodą autorów.

Główne czynniki ryzyka nawracających ZDO u osób dorosłych:



Palenie tytoniu



Zanieczyszczenie środowiska i powietrza w pomieszczeniach



Immunosupresja



Starszy wiek



ZDO w dzieciństwie



Obecność chorób współistniejących

Leczenie i zapobieganie

Stosowanie antybiotyków

W standardowym leczeniu ZDO stosuje się kombinację leków działających objawowo, a niekiedy stanowiących leczenie przyczynowe, takich jak leki: przeciwgorączkowe, przeciwzapalne, przeciwkaszlowe, wykrztuśne, rozszerzające oskrzela, a w przypadku wystąpienia właściwych wskazań – także antybiotyki. **Ze względu na nadużywanie i niewłaściwe stosowanie antybiotyków nastąpił rozwój wysoce opornych szczepów bakterii;** ponadto skuteczność antybiotyków w leczeniu ZDO o etiologii wirusowej jest ograniczona³³.

Co więcej, antybiotyki nie zapewniają ochrony przed nawracającymi zakażeniami, a w trakcie ich stosowania mogą występować zdarzenia niepożądane związane z lekiem. Dlatego istnieje niezaspokojona potrzeba wprowadzenia dodatkowych i uzupełniających strategii profilaktyki i leczenia nawracających ZDO.

Strategie profilaktyczne

Postępowanie profilaktyczne polega na poprawie czynności układu immunologicznego, a tym samym wzmocnieniu naturalnej odpowiedzi pacjenta skierowanej przeciwko patogenom. Może być ono bardziej istotne niż leczenie zakażenia, ponieważ pozwala na powstrzymanie błędnego koła kolonizacji przez drobnoustroje, stanu zapalnego i wadliwej odpowiedzi układu immunologicznego³². Jest to szczególnie istotne w przypadku niektórych pacjentów z grup ryzyka, takich jak osoby z POChP. Działanie profilaktyczne obejmuje stosowanie szczepień i/lub środków wspomagających odporność. Dostępne są szczepionki, np. przeciwko grypie oraz polisacharydowe przeciwko pneumokokom. Skuteczność szczepionek przeciwko ZDO, w tym grypie, może być jednak ograniczona ze względu na skłonność drobnoustrojów do szybkiej adaptacji na drodze dryftu antygenowego i wymiany serotypów^{34,35}. Ponadto przeciwko wielu patogenom, które powszechnie powodują ZDO, nie ma dostępnych szczepionek. Dlatego podejście do profilaktyki ZDO oparte na wzmacnianiu odpowiedzi immunologicznej w sposób nieswoisty może przynieść dodatkowe korzyści³⁶.

NAJWAŻNIEJSZE INFORMACJE

- ZDO to termin obejmujący szereg chorób, takich jak przeziębienie, zapalenie ucha, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zapalenie krtani, zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, zapalenie oskrzeli i zapalenie płuc.
- ZDO mogą powodować poważniejsze powikłania kliniczne, takie jak zaostrzenia POChP lub przewlekłego zapalenia oskrzeli, a także prowadzić do hospitalizacji, a niekiedy do zgonu. Chociaż ZDO są nierzadko wywoływane przez wirusy, nadkażenia bakteryjne są częste.
- U osób dorosłych do głównych czynników ryzyka wystąpienia ZDO należy palenie tytoniu, zanieczyszczenie powietrza i starszy wiek.
- Antybiotyki nie są wskazane w leczeniu wszystkich ZDO, a ich stosowanie nie zapobiega zakażeniom w przyszłości.
- Niewłaściwe stosowanie i nadużywanie antybiotyków przyczynia się do rozwoju opornych szczepów bakterii.
- Nie ma dostępnych szczepionek przeciwko wielu patogenom, które powszechnie powodują ZDO.
- Immunostymulatory mogą wzmocnić wrodzoną odpowiedź immunologiczną pacjenta i zapobiec nawrotom.

ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNA PRZECIWKO ZAKAŻENIOM I PATOFIZJOLOGIA

Odpowiedź przeciwko zakażeniom u zdrowych osób dorosłych

Układ immunologiczny chroni organizm przed wieloma drobnoustrojami chorobotwórczymi, pasożytami i toksynami obecnymi w środowisku. Odpowiedź immunologiczna obejmuje odpowiedź wrodzoną i nabytą (adaptacyjną). Te dwa układy różnią się pod względem szybkości reakcji na zakażenie, czasu trwania odpowiedzi, swoistości wobec różnych patogenów oraz uruchamianych mechanizmów komórkowych³⁷.

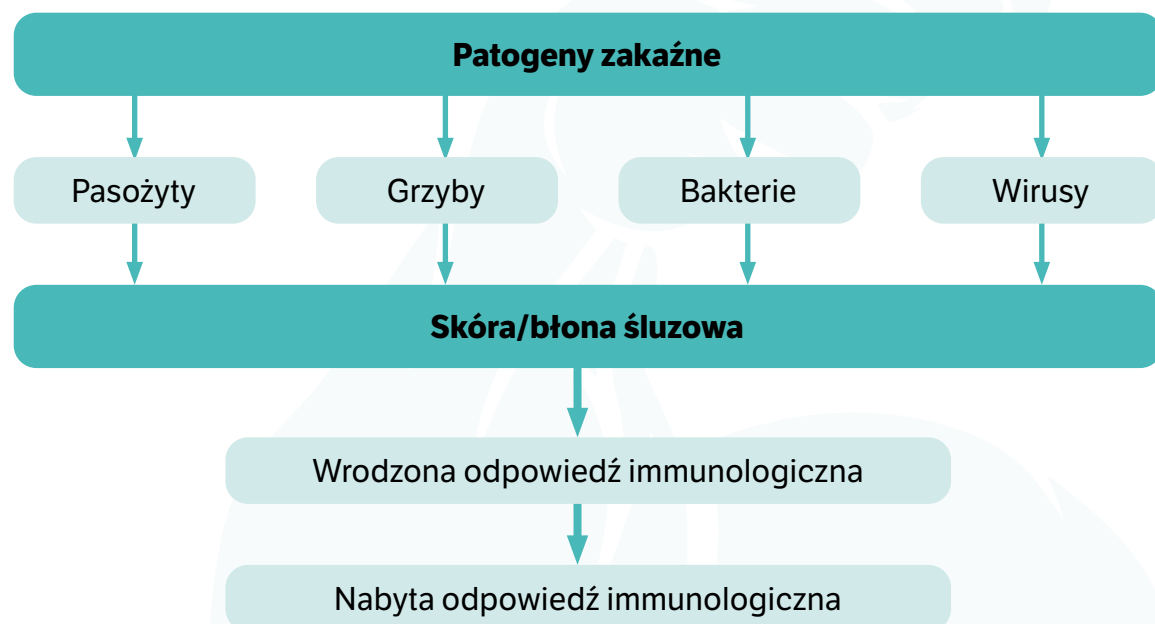
W tym rozdziale przedstawiono ogólne informacje na temat prawidłowej odpowiedzi immunologicznej.

Jeżeli patogen przeniknie przez zewnętrzne bariery obronne organizmu (rysunek 3), obejmujące bariery mechaniczne, czyli skórę i błony śluzowe, oraz bariery chemiczne, czyli kwaśne środowisko w żołądku lub bakteriobójczy lizozym w ślinie, zostaje uruchomiona odpowiedź immunologiczna.

Wyróżniamy odpowiedź immunologiczną wrodzoną i nabytą. Wrodzona odpowiedź immunologiczna jest jako pierwsza uruchamiana przeciwko atakującemu patogenowi. Jest to nieswoisty, dostępny natychmiast mechanizm odpowiedzi, aktywny wobec wielu patogenów, który jednak nie zapewnia długotrwałej odporności. Jeżeli wrodzona odpowiedź immunologiczna nie wystarcza do usunięcia atakującego patogenu, zostaje uruchomiona odpowiedź nabyta. Zależnie od typu odpowiedzi nabyta zwykle pojawia się w ciągu kilku dni i osiąga największą aktywność w ciągu około tygodnia od wystąpienia zakażenia. Jest ona ukierunkowana na swoiste antygeny wchodzące w skład patogenu, takie jak składniki ściany komórkowej bakterii czy białka otoczki wirusowej, i zapewnia długotrwałą odporność³⁷.

We wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej biorą udział odmienne grupy komórek układu immunologicznego, które wchodzą ze sobą w interakcje, często w sposób kaskadowy (rysunek 4). Główne funkcje każdego typu komórek przedstawiono w tabeli 2.

Rysunek 3. Uproszczony schemat mechanizmów obronnych organizmu przeciwko atakującemu patogenom



Wrodzona odpowiedź immunologiczna

Gdy patogeny (takie jak wirusy czy bakterie) atakują organizm, wzorce molekularne związane z patogenami (ang. *pathogen-associated molecular patterns*, PAMP) na ich powierzchni są rozpoznawane przez receptory rozpoznające patogeny (ang. *pathogen recognition receptors*, PRR), w tym receptory toll-podobne (ang. *toll-like receptors*, TLR) obecne na powierzchni komórek układu immunologicznego³⁸. Komórki biorące udział w odpowiedzi wrodzonej odgrywają różne role w mechanizmie obrony organizmu, przy czym głównymi komórkami efektorowymi są makrofagi, neutrofile i komórki dendrytyczne. W sposób bezpośredni pochłaniają one i zabijają atakujący mikroorganizm (fagocytoza). Jednocześnie w wyniku interakcji PAMP i PRR następuje stymulacja tych komórek do wydzielania cytokin i chemokin, które nasilają stan zapalny oraz powodują przyciąganie innych komórek układu immunologicznego, takich jak monocyty oraz limfocyty B i T, do miejsca zakażenia. Co więcej, makrofagi i komórki dendrytyczne prezentują na swojej powierzchni fragmenty pochłoniętych i strawionych patogenów, dlatego są też czasem nazywane komórkami prezentującymi antygen (ang. *antigen-presenting cells*, APC). W ten sposób następuje także połączenie z mechanizmem nabytej odpowiedzi immunologicznej (rysunek 4)³⁷.

Nabyta odpowiedź immunologiczna

Podczas gdy makrofagi pozostają na obwodzie, niedojrzałe komórki dendrytyczne mogą uruchomić odpowiedź nabytą poprzez migrację do węzłów chłonnych po pochłonięciu patogenu w miejscu zakażenia. Proces ten inicjuje ich dojrzewanie, co jest konieczne, aby mogły skutecznie prezentować fragmenty patogenu dużej liczbie miejscowych naiwnych limfocytów T. Jeżeli na limfocycie T znajduje się swoisty receptor TCR przeciwko prezentowanemu peptydowi będącemu antygenem, następuje proliferacja i zróżnicowanie tego limfocytu w efektorowy limfocyt T. Istnieje kilka różnych typów efektorowych limfocytów T (tabela 2).

Krążące naiwne limfocyty B posiadające swoisty receptor limfocytów B ulegają aktywacji, a następnie dojrzewaniu w kierunku komórek plazmatycznych, czyli komórek wydzielających przeciwciała, dzięki pomocniczym limfocytom T CD4+ (komórki Th). W sekwencyjnym procesie następuje dokładniejsze określenie typu i powinowactwa wytwarzanego przez limfocyty B swoistego przeciwciała przeciwko antygenowi w celu skuteczniejszej neutralizacji patogenu. Ponadto niektóre limfocyty Th przemieszczają się do miejsca zakażenia i stymulują makrofagi i neutrofile do skuteczniejszej fagocytozy i niszczenia patogenu. Cytotoksyczne limfocyty T CD8+ stanowią inny typ limfocytów T, które po aktywacji za pośrednictwem swoistych, klonalnych receptorów TCR także migrują do miejsca zakażenia, gdzie zabijają komórki zakażone patogenem, indukując apoptozę i stymulując makrofagi do zabijania sfagocytowanych drobnoustrojów.

Rysunek 4. Przegląd komórek układu immunologicznego zaangażowanych w odpowiedź immunologiczną wrodzoną i nabytą skierowaną przeciwko patogenom

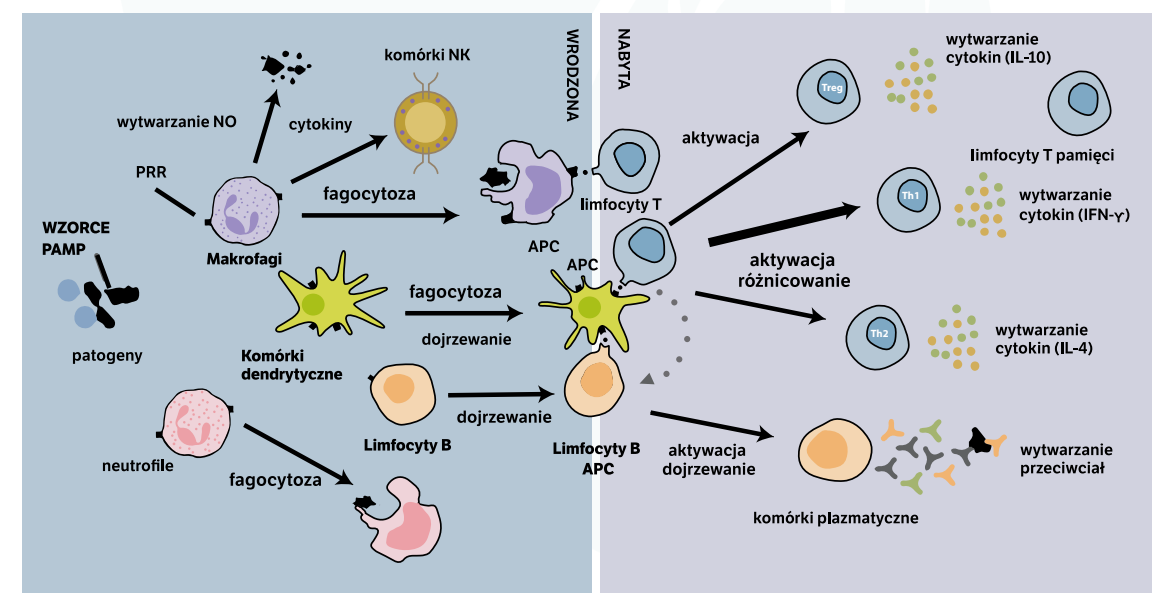
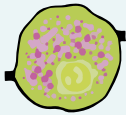
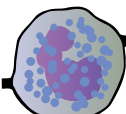
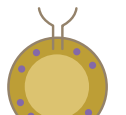
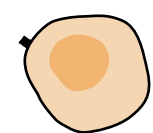
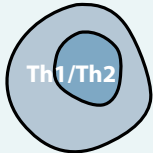
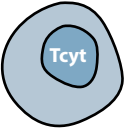
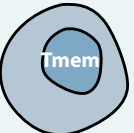
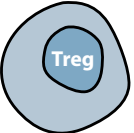
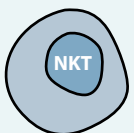


Tabela 2. Podsumowanie najważniejszych komórek immunokompetentnych i ich funkcji

TYP KOMÓRKI	GŁÓWNE FUNKCJE
Mastocyty (komórki tuczne) 	Odgrywają główną rolę w reakcjach alergicznych i anafilaktycznych, ale także w procesie wczesnego rozpoznawania patogenów.
Bazofile (leukocyty wielojądrzaste; granulocyty) 	Odgrywają rolę w reakcjach zapalnych wywołujących objawy alergiczne.
Neutrofile (leukocyty wielojądrzaste; granulocyty) 	Jako pierwsze reagują na zakażenie bakteryjne. Te fagocytyjące komórki są szybko przyciągane do miejsca zakażenia lub urazu i wskazują na obecność ostrego stanu zapalnego. Neutrofile są głównym składnikiem ropy.
Eozynofile (leukocyty wielojądrzaste; granulocyty) 	Migrują do miejsc zapalenia w tkankach w odpowiedzi na zakażenie przez pasożyty zewnętrzne.
Makrofagi (monocyty) 	Fagocytyją zakażone komórki (gospodarza) i/lub patogeny oraz ich pozostałości, a także odpowiadają za wewnątrzkomórkowe zabijanie mikroorganizmów. Ponadto makrofagi pełnią rolę komórek prezentujących antygen (APC), które są potrzebne do wywołania swoistej odpowiedzi immunologicznej. Są także zaangażowane w rekrutację innych komórek immunologicznych do miejsca zakażenia.

TYP KOMÓRKI	GŁÓWNE FUNKCJE
Komórki NK (naturalni zabójcy) 	To komórki cytotoksyczne szybko reagujące na obecność zakażonych komórek poprzez uwalnianie toksyn indukujących śmierć zakażonych komórek na drodze apoptozy, co ogranicza rozprzestrzenianie się zakażeń drobnoustrojami i nowotworów.
Komórki dendrytyczne 	Są to główne komórki prezentujące antygen (APC) w układzie immunologicznym. Po aktywacji migrują do pobliskich drugorzędowych narządów limfatycznych, w których prezentują przetworzone antygeny na powierzchni komórek, co stanowi rodzaj komunikacji. Jeżeli limfocyt B lub T rozpozna swoisty (zwykle obcy) antygen, ulega stymulacji i uruchomiona zostaje nabyta odpowiedź immunologiczna w celu eliminacji antygenu.
Limfocyty B (komórki plazmatyczne) 	To komórki prezentujące antygen (APC), które odgrywają kluczową rolę w humoralnej odpowiedzi immunologicznej. Po aktywacji uwalniają swoiste dla antygeny przeciwciała i w stanie aktywacji szybko się dzielą. Ich aktywacja utrzymywana jest tak długo, jak długo obecny jest określony antygen docelowy.
Limfocyty T pomocnicze (Th) (CD4+) (limfocyty) 	Namnażają się i wydzielają cytokiny po aktywacji przez antygen za pośrednictwem swoistego dla antygeny receptora TCR. Komórki te pełnią różne role, do których należy stymulacja dojrzewania limfocytów B oraz aktywacja cytotoksycznych limfocytów T i makrofagów. Limfocyty T pomocnicze mogą się różnicować w kilka podtypów, takich jak limfocyty Th1 i Th2, które wydzielają chemokiny i modulują odmienne typy odpowiedzi immunologicznej, rekrutując inne swoiste komórki układu immunologicznego. Limfocyty Th1 modulują reakcję immunologiczną w kierunku odpowiedzi komórkowej i specjalizują się w atakowaniu patogenów wewnątrzkomórkowych, takich jak bakterie i wirusy. Limfocyty Th2 stymulują odpowiedź humoralną, która sprzyja eliminacji antygenów zewnątrzkomórkowych.

TYP KOMÓRKI	GŁÓWNE FUNKCJE
Limfocyty T cytotoksyczne (CD8+) (limfocyty) 	Aktywnie niszczą komórki zakażone lub nowotworowe dzięki wydzielaniu cytotoksyn. Komórki te odgrywają główną rolę w procesie odrzucania przeszczepów i w chorobach autoimmunologicznych.
Limfocyty T pamięci (limfocyty) 	Komórki te są w pełni zróżnicowanymi limfocytami T swoistymi dla określonego antygeny. Krążą w organizmie przez długi czas po ustąpieniu zakażenia i w wielu przypadkach zapewniają odporność na całe życie. W przypadku ponownej ekspozycji na antygen limfocyty T pamięci dzielą się i tworzą liczną populację efektorowych limfocytów T przez cały czas trwania zakażenia.
Limfocyty T regulatorowe (limfocyty) 	Utrzymują tolerancję immunologiczną dzięki zahamowaniu procesów immunologicznych mediowanych przez limfocyty T w celu zakończenia reakcji immunologicznej.
Komórki NK (limfocyty) 	Po aktywacji komórki te uwalniają cytokiny, a także cząsteczki cytotoksyczne, i mogą pełnić funkcję limfocytów T.

Odpowiedź immunologiczna przeciwko zakażeniom u pacjentów z grup ryzyka

W niektórych populacjach osób dorosłych ryzyko nawracających ZDO jest wyższe niż u osób zdrowych. Należą do nich pacjenci, u których zdolność układu immunologicznego do zwalczania zakażeń jest osłabiona.

Osoby w podeszłym wieku

Do grup ryzyka należą osoby w podeszłym wieku. Związane z wiekiem zmiany w układzie immunologicznym, dotyczące odpowiedzi wrodzonej i nabytej, mogą wpływać na odpowiedź immunologiczną na zakażenia³⁹. Do takich zmian należy zmniejszona ekspresja receptorów TLR na komórkach dendrytycznych, mniejsze wytwarzanie cytokin, osłabienie funkcji monocytów i makrofagów, zmniejszona liczba limfocytów T oraz mniejsze wytwarzanie przeciwciał przez limfocyty B³⁹⁻⁴¹. Proces starzenia się wiąże się także ze zmniejszeniem elastyczności płuc i siły mięśni oddechowych⁴². Ponadto u osób starszych jest większe prawdopodobieństwo wystąpienia licznych schorzeń współistniejących (takich jak niedożywienie, upośledzenie funkcji poznawczych i nawracająca aspiracja), które dodatkowo zaburzają odpowiedź immunologiczną i zwiększają ryzyko wystąpienia zakażenia w tkankach układu oddechowego⁴².

Pacjenci z POChP

Częstość występowania POChP jest większa u osób palących i byłych palaczy. POChP występuje częściej także u pacjentów w wieku powyżej 40 lat⁶. U osób z POChP stwierdza się obniżoną czynność makrofagów pęcherzykowych, niższy poziom polipeptydów o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych w tkankach układu oddechowego, osłabienie klirensu śluzowo-rzęskowego oraz obniżoną ekspresję receptorów TLR⁴³. Takie patogeny oddechowe jak *H. influenzae*, *P. aeruginosa*⁴³ i *M. catarrhalis*³⁰ są często obecne w drogach oddechowych pacjentów z POChP. Początkowa ekspozycja (np. związana z dymem papierosowym) może wywołać błędne koło obejmujące stan zapalny uszkodzający tkankę płuc oraz ułatwiający atak drobnoustrojów patogennych⁴³. Wywołuje to dalszy stan zapalny, naruszenie wrodzonych mechanizmów obronnych płuc oraz kontynuację zakażenia⁴³. Osłabiona odpowiedź immunologiczna pacjenta skutkuje nie tylko niemożnością usunięcia patogenów, ale także uszkodzeniem tkanek układu oddechowego i nasileniem ograniczenia przepływu w drogach oddechowych⁴⁴.

NAJWAŻNIEJSZE INFORMACJE !

- Odpowiedź immunologiczna u zdrowych osób obejmuje odpowiedź wrodzoną i nabytą.
- Wrodzona odpowiedź immunologiczna jest jako pierwsza uruchamiana przeciwko atakującemu patogenowi.
- Jeżeli wrodzona odpowiedź immunologiczna nie wystarcza do usunięcia atakującego patogenu, zostaje uruchomiona odpowiedź nabyta.
- Gdy patogeny atakują organizm, wzorce molekularne związane z patogenami (PAMP) na ich powierzchni są rozpoznawane przez receptory PRR, w tym receptory TLR obecne na powierzchni komórek układu immunologicznego.
- W wyniku interakcji wzorców PAMP z receptorami PRR następuje stymulacja komórek uczestniczących w odpowiedzi wrodzonej (takich jak makrofagi, neutrofile i komórki dendrytyczne), a następnie stymulacja układu odpowiedzi nabytej.
- W niektórych populacjach osób dorosłych ryzyko nawracających ZDO jest wyższe niż u osób zdrowych; należą do nich osoby w podeszłym wieku oraz osoby z osłabioną odpornością. Populacje te obejmują pacjentów, u których zdolność układu immunologicznego do zwalczania zakażeń jest osłabiona.

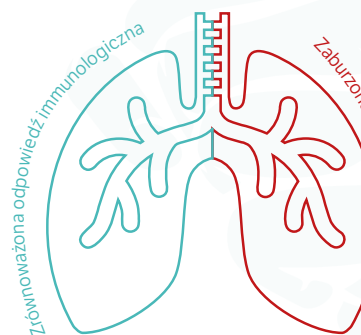
TRENING WRODZONEJ ODPORNOŚCI Z OM-85

Czynniki środowiskowe i genetyczne od wczesnego dzieciństwa wpływają na rozwój odpowiedzi immunologicznych w nabłonku płuc^{45,46}

Czynniki chroniące^{45,46}

- Karmienie piersią
- Zdrowa mikrobiota
- Zbilansowana dieta
- **Kontakt z mikroorganizmami środowiskowymi (np. z gospodarstwa rolnego)**

Wzmocnienie odpowiedzi immunologicznej



Na podstawie Smits et al., 2016⁴⁵.

Czynniki ryzyka^{45,46}

- Predyspozycje genetyczne/atopia
- Nawracające infekcje wirusowe (np. RSV, RV)
- Alergeny
- Antybiotyki
- Zanieczyszczenie powietrza

Przyczyna namnażania się patogenów

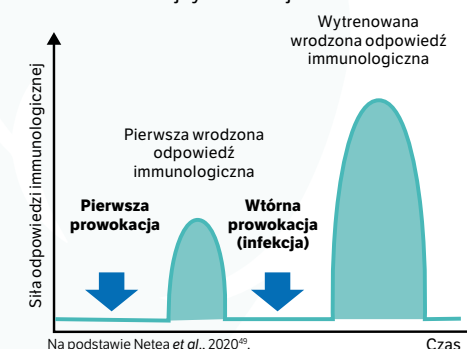
Ochronny wpływ bioróżnorodności mikrobiologicznej

Badania wykazały, że ekspozycja na drobnoustroje środowiskowe (pochodzące z gospodarstwa rolnego) wpływa na rozwój układu odpornościowego we wczesnym dzieciństwie⁴⁷



Trening wrodzonej odporności i tolerancja...

...opisują nieswoiste adaptacyjne cechy komórek wrodzonej odporności po pierwszej prowokacji* (obejmującej niektóre infekcje) i przypominają budowanie pamięci immunologicznej. Obejmuje to epigenetyczne i genetyczne przeprogramowanie komórek odpornościowych, prowadzące do „podłączenia na nowo” układu odpornościowego w celu ochrony przed kolejnymi infekcjami⁴⁹⁻⁵¹.



Na podstawie Netea et al., 2020⁴⁹.

* z zastosowaniem bodźców, takich jak β -glukan, lipopolisacharyd, szczepionka Bacillus Calmette-Guérin (BCG) lub infekcja.

RSV – syncytialny wirus oddechowy; RV – rinowirus.

Produkty mikrobiologiczne, takie jak lizaty bakteryjne,...

...mogą trenować układ odpornościowy poprzez stymulowanie zarówno wrodzonej, jak i nabytej odpowiedzi immunologicznej⁵²

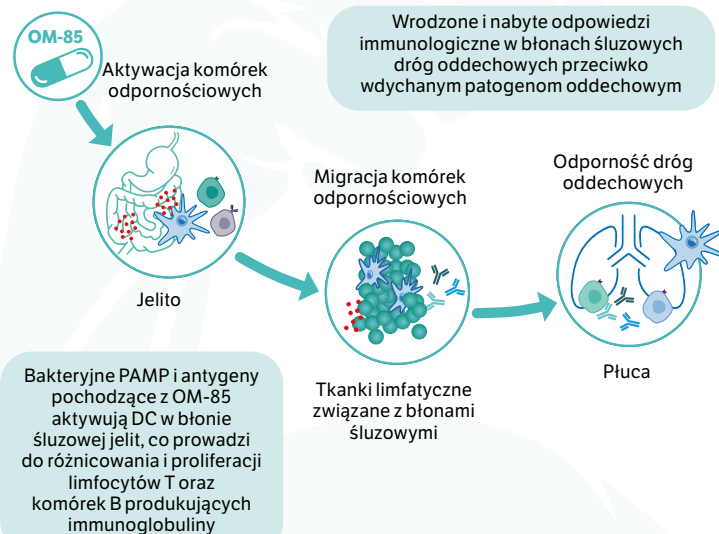
OM-85...

...jest rozpuszczalnym lizatem bakteryjnym 21 szczepów z pięciu powszechnych rodzajów bakterii patogennych układu oddechowego⁵²

OM-85 może naśladować naturalną ekspozycję mikrobiologiczną^{53,54}...

...aby wyszkolić układ odpornościowy do walki z nawracającymi bakteryjnymi i wirusowymi RTI i ich powikłaniami^{52,55}

Dane przedkliniczne pokazują, że OM-85 stymuluje układ odpornościowy za pomocą osi jelito-płuca^{52,56}



Możliwe korzyści kliniczne wynikające z treningu układu odpornościowego przez OM-85

Wzmacnia układ odpornościowy...

...poprzez zwiększenie proliferacji komórek odporności wrodzonej i poziomu przeciwciał przeciwdrobnoustrojowych^{52,54}

Walczy z nawracającymi infekcjami^{52,55,56}...

...poprzez wczesną i dostosowaną ochronę przed różnymi RTI niezależnie od ich etiologii⁴⁶, odmiennie od odporności swoistej dla patogenu zapewnianej przez szczepionki^{57,58}

Moduluje układ odpornościowy^{53,59-62}...

...poprzez kontrolę odpowiedzi immunologicznej gospodarza na poziomie transkrypcyjnym (mRNA), zapobiegając RTI i łagodząc kluczowe czynniki reakcji prozapalnych, nie osłabiając jednocześnie zdolności do eliminacji patogenów

Przywraca równowagę układu odpornościowego^{52,62,63}...

...poprzez inicjowanie odrębnej i wieloczynnikowej odpowiedzi immunologicznej, która obejmuje odporność zarówno wrodzoną, jak i nabytą

- Sprzyja homeostazie rozregulowanego układu odpornościowego
- Zapewnia ochronę przed nawracającymi infekcjami wirusowymi i bakteryjnymi
- Oferuje korzyści kliniczne w różnych warunkach

DZIECI – 3,5 MG (KAPSUŁKI)⁶⁴
30 SZTUK



od **6.** miesiąca życia⁶⁴

DOROŚLI – 7 MG (KAPSUŁKI)⁶⁴
30 SZTUK



Ułatwienie dla pacjentów:
Zawartość kapsułki można rozpuścić w szklance z sokiem owocowym, mlekiem lub wodą⁶⁴

B-✓

10 dni

10 dni

10 dni

miesiąc 1

B-✓

10 dni

10 dni

10 dni

miesiąc 2

B-✓

10 dni

10 dni

10 dni

miesiąc 3

BRONCHO-VAXOM® przyjmowany jest 1 x na dobę na czczo⁶⁴

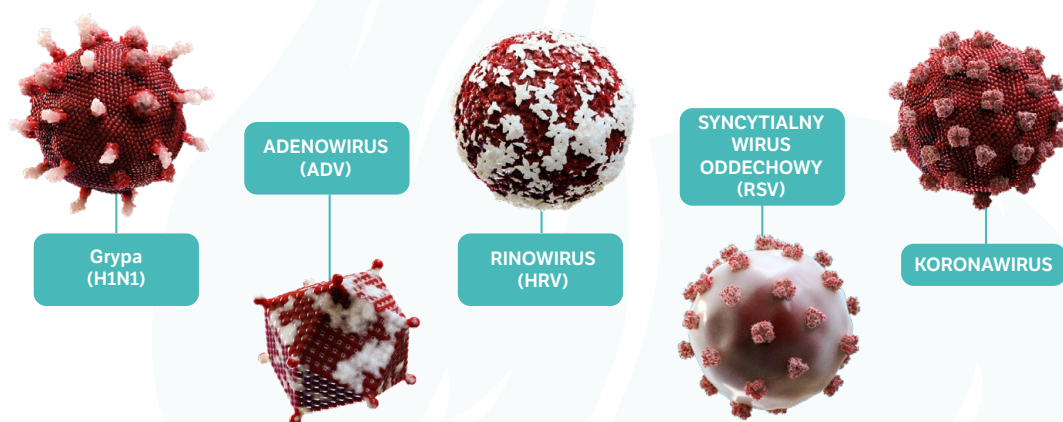
QR kod do wideo



BRONCHO-VAXOM – MECHANIZM DZIAŁANIA

Doustny lizat bakteryjny OM-85 w zapobieganiu nawracającym infekcjom dróg oddechowych (rRTI) i ich powikłaniom u pacjentów z grup ryzyka

Rola homeostazy immunologicznej i mikrobioty w organizmie człowieka



Układ odpornościowy chroni przed patogenami dróg oddechowych, które mogą powodować infekcje.

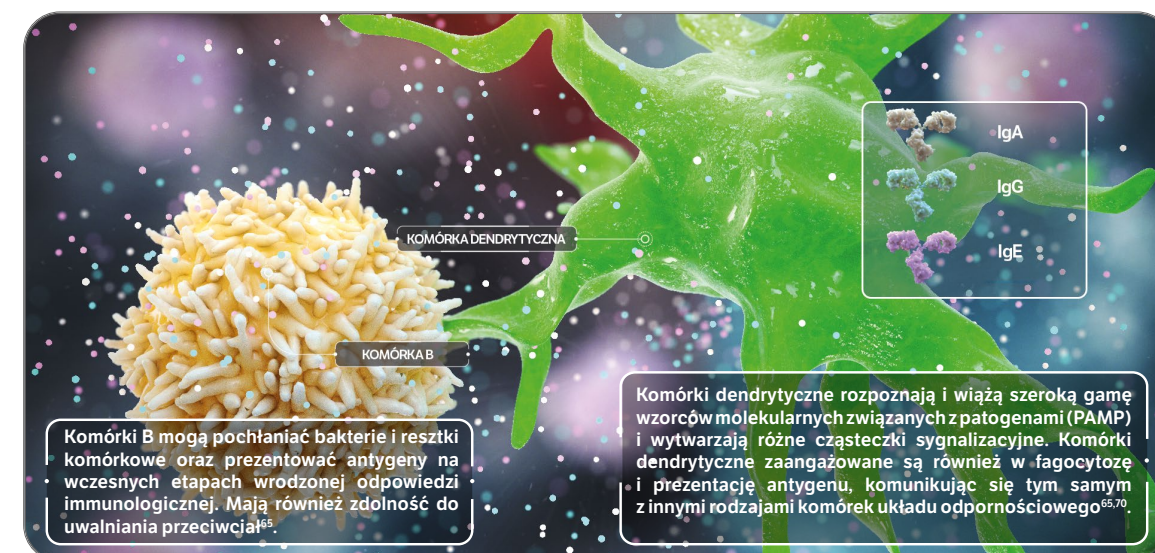
Aby chronić nas przed zagrożeniami bez uszkodzania ciała, układ odpornościowy musi utrzymywać równowagę między niedostateczną odpowiedzią⁶⁵, która umożliwia infekcję, a nadreaktywnością, która może prowadzić do ciężkich objawów zapalnych podczas infekcji lub alergicznego (Th2) stanu zapalnego^{66,67}.

Drugi oddechowe (RT) zawierają mikrobiotę płuc, która składa się z różnych mikroorganizmów regulowanych przez ostrożną imigrację mikrobiologiczną, proliferację i eliminację⁶⁸.

Ludzka mikrobiota (głównie w płucach i jelitach) jest niezbędna do utrzymania równowagi immunologicznej poprzez rozwój tolerancji immunologicznej na nieszkodliwe mikroby, a także, poza innymi funkcjami, zapobieganie kolonizacji przez patogeny dróg oddechowych^{68,69}.

Mikrobiota

Populacje mikroorganizmów komensalnych, które bytują na zewnętrznych i wewnętrznych powierzchniach większych organizmów, w tym ludzi. Ludzka mikrobiota człowieka znajduje się w jelitach, na skórze i w drogach oddechowych⁶⁸.



W ochronie przed patogenami (układu oddechowego) bierze udział szereg czujników immunologicznych oraz efektorów odporności komórkowej i humoralnej.

Nawracające infekcje dróg oddechowych (rRTIs) we wrażliwych populacjach

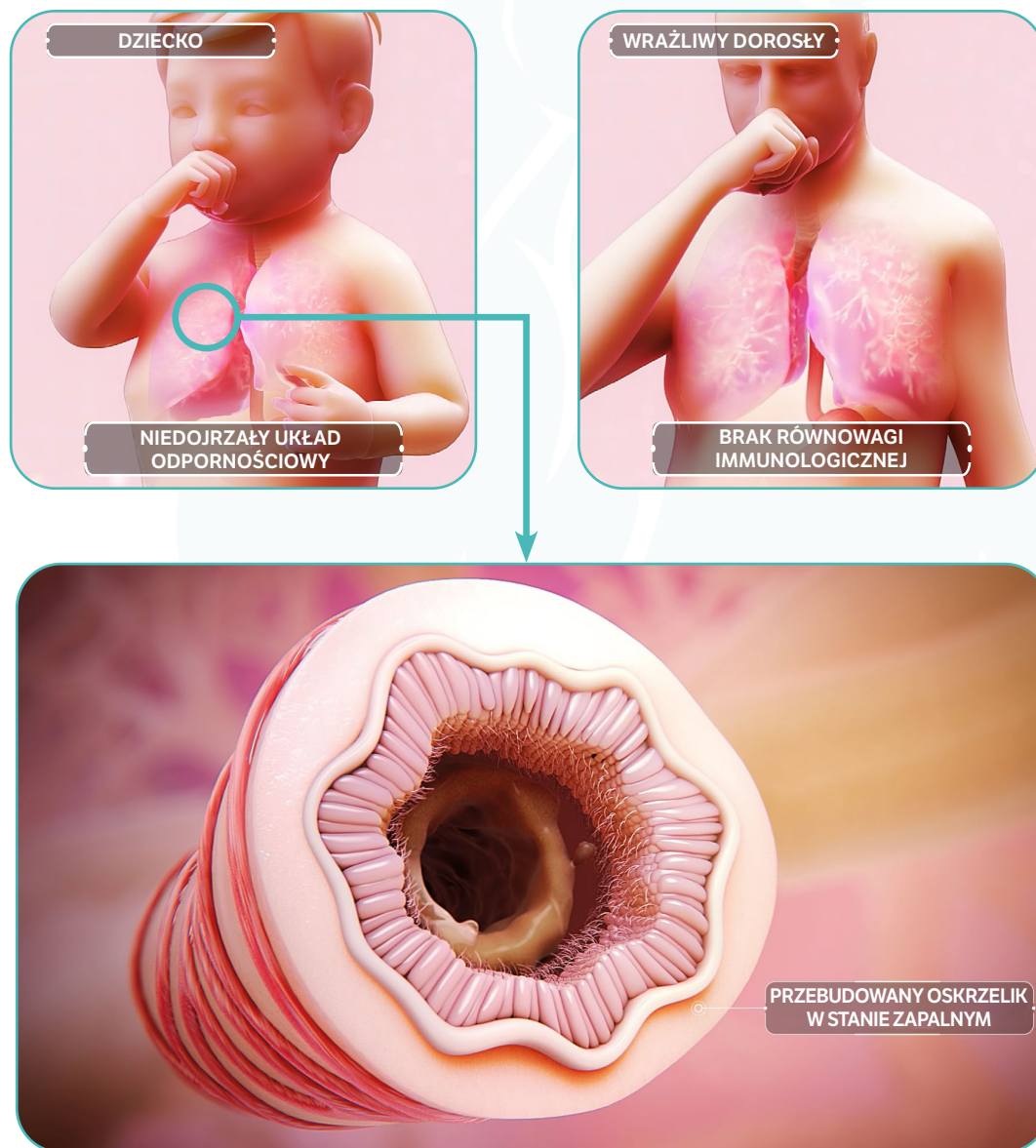
Nawracające infekcje dróg oddechowych (rRTIs) najczęściej mają pochodzenie wirusowe⁷¹ i są szczególnie częste u dzieci i osób starszych z powodu, odpowiednio, niedojrzałości układu odpornościowego i immunosenescencji^{72,73}.

W układzie oddechowym w okresie postnatalnym dochodzi do znaczącego rozwoju³. W tym okresie mikrobiota jelit i płuc wzbogaca się i różnicuje. Jednak do momentu osiągnięcia przez układ oddechowy pełnej dojrzałości mikrobiota płuc może być słabo rozwinięta i cechować się brakiem różnorodności niszowej, co może skutkować brakiem zdolności do wytworzenia skutecznej i wydajnej odpowiedzi immunologicznej⁶⁸. Na tę nieoptymalną odpowiedź immunologiczną wpływa kilka czynników wewnętrznych i zewnętrznych.

Dorośli z przewlekłymi chorobami układu oddechowego mogą być również narażeni na nawracające problemy z oddychaniem spowodowane zaburzeniami odporności. Wiąże się to z zaostreniem choroby podstawowej (np. POChP) i postępującym nasileniem objawów^{74,75}.

U dzieci aktywność immunologiczna typu Th-2 zwiększa ryzyko rozwoju astmy. Zakażenia wirusowe dróg oddechowych (RTI) wiążą się z nasilonym stanem zapalnym, mogącym powodować zarówno uszkodzenie błony śluzowej, jak i przebudowę dróg oddechowych, co może prowadzić do indukowanych przez wirusy epizodów nawracającego świszczącego oddechu, predysponując dzieci z atopią do rozwoju astmy w późniejszym okresie życia^{59,70}.

W związku z powyższym atopia i nawracające ciężkie infekcje wirusowe dróg oddechowych potęgują ryzyko astmy, niezależnie od tego, czy rozpatrujemy je samodzielnie, czy łącznie⁷¹.



Infekcje dróg oddechowych (RTI) mogą wiązać się z przebudową dróg oddechowych i prowadzić do nawracającego świstającego oddechu o podłożu wirusowym.

OM-85 trenuje odpowiedź immunologiczną, by odzyskała równowagę w naturalny sposób

OM-85 jest lizatem bakteryjnym uzyskany z 21 szczepów bakterii dróg oddechowych dezaktywowanych termicznie, należących do pięciu różnych rodzajów⁷⁶.

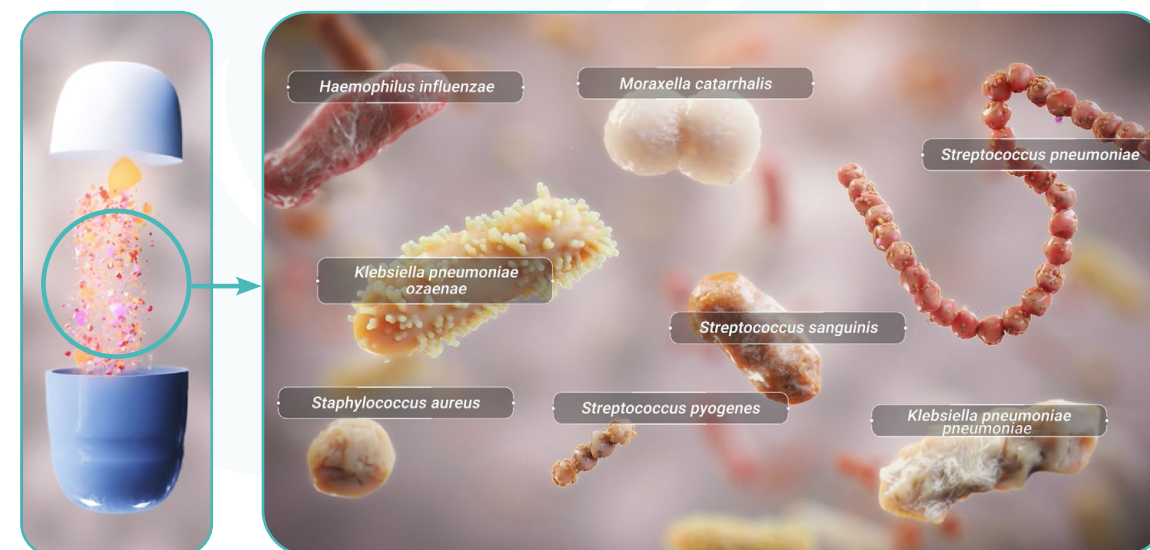
Jest on wytwarzany poprzez lizę alkaliczną, która denaturuje endotoksyny bakteryjne zawarte w szczepach bakteryjnych⁷⁷.

Dowody na to, że wczesna ekspozycja na drobnoustroje może mieć działanie ochronne („hipoteza higieniczna”), sugerują, że lizaty bakteryjne mogą zapobiegać wystąpieniu świstającego oddechu i astmy poprzez nieswoistą immunomodulację naturalnych mechanizmów obronnych organizmu^{56,78}.

Wysunięto też hipotezę, że doustne lizaty bakteryjne mogą sprzyjać także reorganizacji mikrobioty nie tylko jelit, ale także płuc, a tym samym sprzyjać homeostazie immunologicznej poprzez oś jelito-płuca⁵⁶.

OM-85 indukuje nieswoistą immunomodulację, która wzmacnia obronę przed infekcjami i zmniejsza stan zapalny dróg oddechowych oraz nadaktywność immunologiczną aktywowaną przez alergeny/drobnoustroje dróg oddechowych⁷⁰.

Ten podwójny mechanizm utrzymuje homeostazę immunologiczną^{77,79}, zapewniając komplementarną strategię leczenia nawracających RTI i ich powikłań we wrażliwych populacjach^{70,80,81}.



OM-85 składa się z 21 denaturowanych szczepów bakteryjnych należących do 8 rodzajów (gatunków), zapewniając szeroką ochronę przed wirusami i bakteriami.

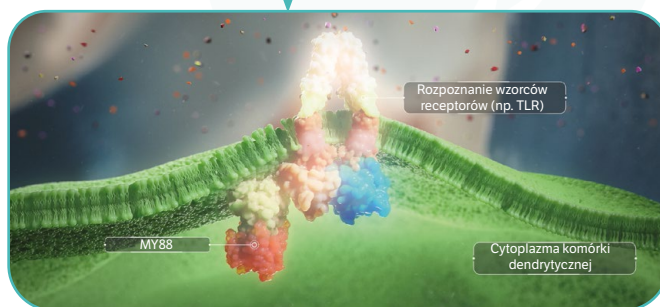
OM-85: Jak to działa

OM-85 jest przyjmowany doustnie i po przejściu przez żołądek⁷⁵ dociera do posterunków układu odpornościowego w strukturach błony śluzowej jelit znanych jako kępki Peyera⁸².

Składniki OM-85 wiążą się z receptorami rozpoznającymi wzorce (np. receptory Toll-podobne, receptory NOD) na komórkach dendrytycznych, które identyfikują patogeny wirusowe i bakteryjne, powodując zmianę odpowiedzi immunologicznej wspomnianych komórek wartowniczych⁸³.



W komórkach dendrytycznych aktywowana jest specyficzna droga przekazywania sygnału, promująca produkcję cytokin oraz chemokin przeciwzakaźnych i prowadząca do stanu czujności immunologicznej, oznaczającej gotowość przeciwwirusową^{83,84}.



Kępki Peyera:

Skupiska podnabłonkowych pęcherzyków limfatycznych ulokowane w błonie śluzowej jelita. W tym miejscu antygeny są pobierane ze światła jelita przez wyspecjalizowane komórki nabłonka zwane komórkami M. To tutaj komórki dendrytyczne przetwarzają antygeny do prezentacji w pamięci i naiwnych limfocytów ponownie krążących w narządzie⁸⁵.

Komórka dendrytyczna:

Rodzaj białych krwinek, których główną funkcją jest rozpoznawanie potencjalnie chorobotwórczych bakterii i wirusów, pochłanianie i przetwarzanie antygenów, które przenoszą, oraz ekspozycja tych antygenów na swojej powierzchni w celu rozpoznania przez inne rodzaje komórek układu odpornościowego. Komórki dendrytyczne działają jak wartownicy, łączący wrodzony i adaptacyjny układ odpornościowy we wszystkich tkankach narażonych na działanie środowiska, w szczególności w wyściółce jelit.



OM-85 może stymulować migrację limfocytów do błony śluzowej płuc i hamować reakcje prozapalne.

Cytotoksyczne komórki CD8+ T i aktywowane komórki B migrują w zwiększonej liczbie do błony śluzowej płuc, prowadząc do wzmożonej aktywności w postaci niszczenia patogenów i uwalniania poliklonalnych przeciwciał przeciwwirusowych i przeciwbakteryjnych, takich jak IgA i IgG^{78,86}.

OM-85 wykazuje działanie regulujące odpowiedź immunologiczną Th2. W modelach atopii OM-85 zmniejsza poziom kluczowych cytokin prozapalnych, takich jak IL-5, IL-13 i IL-1β, zmniejsza rekrutację i infiltrację komórek zapalnych, takich jak eozynofile i zwiększa poziom cytokin przeciwzapalnych⁸⁷.

OM-85 zapewnia stan przygotowania przeciwnieinfekcyjnego z szeroką ochroną zarówno przed wirusami*, jak i bakteriami oraz dobrą tolerancję

Wykazano, że proces indukowany za pośrednictwem zapewnia ochronę przed infekcją wirusową grypą u myszy, jak również przed wtórnym nadkażeniem bakteryjnym powodowanym przez uwalnianie przeciwciał poliklonalnych, co stanowi główną przyczyną zachorowalności i śmiertelności wśród ludzi^{78,86}.

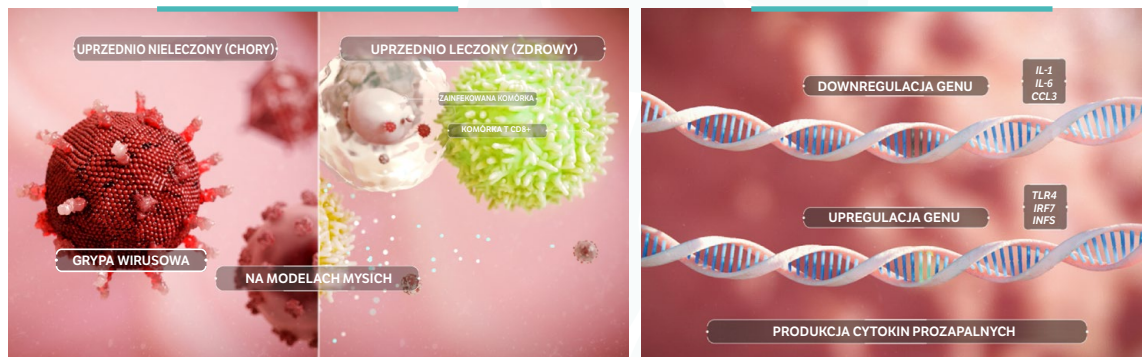
U uczulonych szczurów wykazano również, że OM-85 indukuje zmiany w ekspresji genów o podłożu immunologicznym i zmniejsza nasilony stan zapalny dróg oddechowych⁸⁷. Podobnie u niemowląt z atopią doustna terapia OM-85 sprzyjała regulacji sieci genów komórek jednojądrzastych krwi obwodowej (PMBC) po stymulacji mikrobiologicznej, wraz z wytrenowaną odpornością wrodzoną i zmniejszoną ekspresją cytokin prozapalnych (np. IL-6, TNF)⁸⁹.

Te efekty wynikają również z aktywacji komórek dendrytycznych, która sprzyja rozwojowi regulatorowych komórek T i polaryzacji komórek pomocniczych T do przeciwwzakaźnego i przeciwaopowego fenotypu Th1^{60,82,90}.

* H1N1, HRV i RSV^{69,77}, Koronawirusy w modelach przedklinicznych^{51,94,95}.

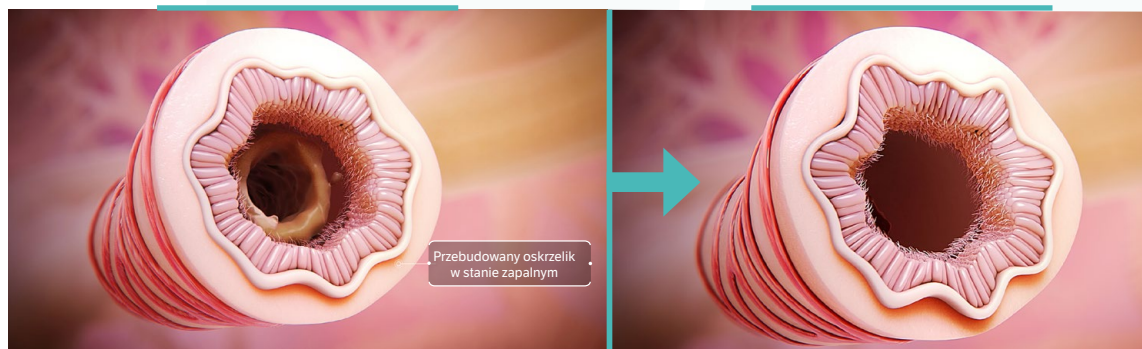
Dzięki tym zmianom OM-85 może wspomagać dojrzewanie układu odpornościowego u dzieci i potencjalnie pomóc w zmniejszeniu odpowiedzi atopowych związanych ze świszczącym oddechem i astmą^{70,80,87}.

Może również pomóc w zapobieganiu zaostrzeniom infekcyjnym i zapalnym u wrażliwych dorosłych cierpiących na przewlekłe choroby płuc⁹¹⁻⁹³.



OM-85 wykazuje potencjał do ochrony przed patogenami, takimi jak wirusowa grypa.

OM-85 ma potencjał do preferencyjnej regulacji sieci genów PMBC.



OM-85 pomaga w złagodzeniu zapalenia i powstrzymaniu przebudowy dróg oddechowych.

Podwójny mechanizm immunostymulacji i immunoregulacji OM-85 przekłada się na szeroką ochronę przed wirusowymi i bakteryjnymi RTI oraz tłumienie stanów zapalnych. Wykazuje dobrą tolerancję w zdrowych populacjach cierpiących na nawracające RTI, a także u pacjentów ze schorzeniami atopowymi (np. astmą) i/lub innymi przewlekłymi chorobami dróg oddechowych^{70,75}.

Dowiedziano tego w przedklinicznych modelach infekcji i atopii^{51,94,95}, a także w kilku badaniach klinicznych^{70,80,81}.

* Koronawirusy w modelach przedklinicznych^{51,94,95}.

Kluczowe punkty:

- Dzięki skomplikowanej wzajemnej komunikacji między ludzką mikrobiotą a efektorami układu odpornościowego utrzymywana jest precyzyjnie regulowana równowaga pomiędzy ochroną przed patogenicznymi drobnoustrojami, które mogą powodować infekcje dróg oddechowych (RTI), a zapobieganiem nadreaktywności immunologicznej.
- Osoby szczególnie wrażliwe, takie jak dzieci, osoby starsze i dorośli z przewlekłymi zapalnymi chorobami dróg oddechowych, mogą mieć zaburzoną równowagę immunologiczną, co prowadzi do większej podatności na nawracające infekcje dróg oddechowych (rRTI) oraz ich zaostrzenia/powikłania.
- OM-85 to lizat bakteryjny składający się z 21 szczepów bakterii z dezaktywowanymi endotoksynami, który cechuje się dobrą tolerancją.
- Przyjmowany doustnie OM-85 moduluje odpowiedź immunologiczną, wspomagając stan gotowości do szerokiej ochrony przeciwzakaźnej i łagodząc stan zapalny.
- Pomaga to chronić pacjentów z grup ryzyka przed nawracającymi infekcjami dróg oddechowych zarówno o etiologii wirusowej, jak i bakteryjnej.

Zeskanuj
i zobacz więcej



BRONCHO-VAXOM W LICZBACH



Dzieci



Liczba RTI^{96,97}

↓ **36–50%**
(*p*<0,0001)



Czas trwania RTI^{96,98}

↓ **40–47%**
(*p*<0,001)



Epizody świzzczącego oddechu i zaostrzenia astmy związane z RTI⁹⁹

↓ **46%**
(*p*<0,001)



Antybiotykoterapie^{98,100,101}

↓ **42–72%**
(*p*<0,05)



Nieobecność w szkole/przedszkolu^{100,102}

↓ **12–52%**
(*p*<0,05)



Opłacalność¹⁰³ w zakresie kosztów* związanych z RT

↓ **32%**
(*p*<0,05)

* Koszty bezpośrednie + koszt nieobecności w pracy jednego z rodziców, który opiekuje się dzieckiem z ostrą RTI.



Dorośli

Liczba zaostrzeń POChP^{104,105}, astmy¹⁰⁵, lub alergicznego nieżytu nosa¹⁰⁵

↓ **>30%**
(*p*<0,05)

U pacjentów z POChP
Całkowita liczba dni hospitalizacji^{*106}



↓ **55%**
(*p*<0,05)

Średni koszt hospitalizacji na jednego pacjenta^{*107}

↓ **44%**
(*p*<0,05)

U pacjentów z PZO
Przepisywanie antybiotyków¹⁰⁸



↓ **28%**
(*p*<0,05)

U pacjentów z PZO i POChP
Czas trwania antybiotykoterapii¹⁰⁹

↓ **42%**
(*p*<0,01)

* z przyczyn oddechowych.

	Dzieci (Wiek: 6 miesięcy do <18 lat)		Dorośli (Wiek: ≥18 lat)		
	Nawracające RTI	Świszczący oddech/ zaostrzenie astmy związane z RTI	POChP i/lub PZO	Inne przewlekłe choroby układu oddechowego*	Populacja w podeszłym wieku (Wiek: ≥65 lat)
Liczba badań klinicznych†	>12 ^{2,5-7,15-22}	>4 ^{101,118-120}	>10 ^{29,106,108,109,123-127}	2 ^{105,128}	3 ^{109,124,129}
Pacjenci leczenia OM-85 w badaniach klinicznych (n)	>950	>250	>1000	>200	>200
Liczba metaanaliz	5 ^{96-98,121,122}	2 ^{96,99}	3 ^{91,104,130}	NA	NA

* Astma, alergiczny nieżyt nosa i przewlekłe zapalenie zatok przynosowych. † Uwzględniono jedynie właściwie zaprojektowane badania wysokiej jakości.
PZO – przewlekłe zapalenie oskrzeli; POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc; NA – nie dotyczy, RTI – infekcja dróg oddechowych; rRTI – nawracająca infekcja dróg oddechowych.

BRONCHO-VAXOM – PACJENT PEDIATRYCZNY

Lizaty bakteryjne, takie jak OM-85, mogą zmniejszyć częstość występowania infekcji dróg oddechowych (RTI) i związanych z nimi powikłań u dzieci.

Dzieci są szczególnie podatne na infekcje dróg oddechowych (RTI) ze względu na **względnie niedojrzałość ich układu odpornościowego**¹³¹.

Uczęszczanie do przedszkola i szkoły, w połączeniu z **czynniki genetycznymi i środowiskowymi**, może narażać niektóre dzieci na zwiększone ryzyko nawracających RTI¹³¹.



CZY WIEDZIAŁEŚ O TYM?

≥80% infekcji dróg oddechowych (RTI) u dzieci jest spowodowanych przez wirusy (np. RSV, RV, koronawirusy, adenowirusy i wirus grypy)^{71,132-134}.

Ciężkie wirusowe infekcje dróg oddechowych mogą narażać dzieci na powikłania, w tym wtórne nadkażenia bakteryjne^{*,135-139}:

- świszczący oddech i zaostrzenia astmy,
- przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (CRS),
- zapalenie ucha środkowego,
- zapalenie migdałków.

Nawet **3x** wyższe ryzyko świszczącego oddechu po infekcji RSV¹⁴⁰



Świszczący oddech w wieku przedszkolnym

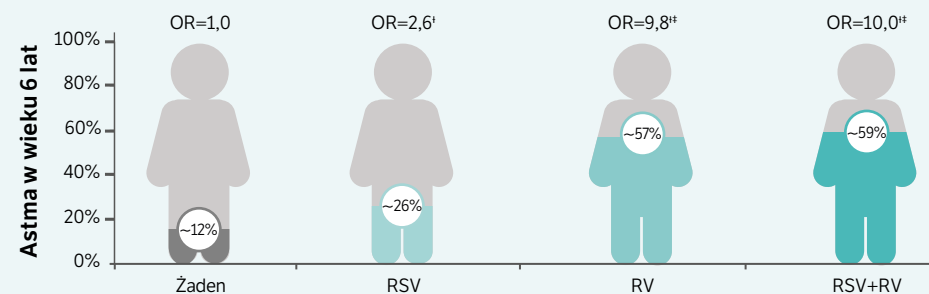


Astma w wieku szkolnym

* Na przykład: gronkowiec złocisty i *Streptococcus pneumoniae*.

Świszczący oddech wywołany przez wirusy we wczesnym dzieciństwie wiąże się z rozwojem astmy do 6. roku życia¹⁴¹.

Ryzyko wystąpienia astmy po infekcjach dróg oddechowych w pierwszych 3 latach życia¹⁴¹



* $p < 0,05$ vs żaden. ** $p < 0,05$ vs tylko RSV. Na podstawie Jackson *et al.*, 2008¹⁴¹.

Istnieje niezaspokojona potrzeba profilaktycznych terapii RTI, które byłyby skuteczne niezależnie od etiologii mikrobiologicznej^{52,142}.

Immunomodulacja za pomocą lizatów bakteryjnych, takich jak OM-85, może zapewnić ochronę przed nawracającymi RTI i związanymi z nimi zaostrzeniami^{52,55}.

- Dowody kliniczne potwierdzają skuteczność stosowania OM-85 u dzieci z nawracającymi RTI^{52,55,97,98,121,122,148}.
- OM-85 wykazał korzystny profil bezpieczeństwa w badaniach klinicznych i nadzorze po wprowadzeniu do obrotu⁵².
- Lek ten był dobrze tolerowany przez dzieci w przypadku podawania z inaktywowaną szczepionką przeciw grypie¹⁰⁰.

Infekcje dróg oddechowych (RTI) u dzieci stanowią duże obciążenie dla społeczeństwa¹⁴²⁻¹⁴⁵.

- Najczęstsze przyczyny zachorowalności, kosztów ekonomicznych i obniżenia produktywności¹⁴²⁻¹⁴⁵
- Negatywny wpływ na funkcjonowanie dziecka w sferze fizycznej, emocjonalnej, społecznej i środowisku szkolnym^{142,143}
- Antybiotyki są nieskuteczne w leczeniu wirusowych RTI, a ich stosowanie w leczeniu powikłań związanych z RTI przyczynia się do powszechnej antybiotykooporności^{146,147}

CRS – przewlekłe zapalenie zatok przynosowych; RSV – syncytialny wirus oddechowy; RTI – infekcja dróg oddechowych; rRTI – nawracająca infekcja dróg oddechowych; RV – rinowirus.

OM-85 zmniejsza obciążenie związane z RTI u dzieci

Liczba RTI^{97,148}



36–50%
($p < 0,0001$)

Czas trwania RTI^{98,148}



40–47%
($p < 0,001$)

Epizody świzczącego
oddechu i zaostrzenia
astmy związane z RTI⁹⁹



46%
($p < 0,001$)

Antybiotykoterapie^{98,100,149}



42–72%
($p < 0,05$)

Nieobecność
w szkole/przedszkolu^{100,102}



12–52%
($p < 0,05$)

Immunomodulacja z zastosowaniem OM-85 jest skuteczną i dobrze tolerowaną strategią profilaktyczną u dzieci w celu zapobiegania nawracającym RTI^{97,98,148} i związanym z nimi powikłaniom⁹⁹, a także ograniczenia stosowania antybiotyków^{98,100,149} i absencji w szkole/przedszkolu^{100,102}.

Dowody kliniczne potwierdzają skuteczność stosowania OM-85 u dzieci z nawracającymi RTI

	Częstość RTI	Świzczący oddech i zaostrzenia astmy związane z RTI	Stosowanie antybiotyku	Stosowanie antybiotyku	Nieobecność w szkole/przedszkolu	Nieobecność rodziców w pracy
Zhang et al., 2022 (metaanaliza) ¹²²	↓	NR	NR	NR	NR	NR
Cao et al., 2021 (metaanaliza) ⁹⁸	↓ ($p < 0,001$)"	↓ ($p < 0,001$)"	NR	↓ ($p < 0,001$)	NR	NR
de Boer et al., 2020 (metaanaliza) ⁹⁹	NR	NR	↓ ($p < 0,001$)"	↓ ($p < 0,01$)	NR	NR
Yin et al., 2018 (metaanaliza) ¹⁴⁸	↓ ($p < 0,00001$)	↓ ($p < 0,00001$)"	↓ Czas trwania świzczącego oddechu ($p < 0,00001$)	↓ ($p < 0,00001$)	NR	NR
Del-Rio-Navarro et al., 2012 (metaanaliza) ⁹⁷	↓ ($p < 0,0001$)	NR	NR	NR	NR	NR
Schaad et al., 2010 (metaanaliza) ¹²¹	↓ URTI ($p < 0,001$)	NR	NR	NR	NR	NR
Esposito et al., 2019 (RCT) ¹⁰²	↓ ($p < 0,05$)	NR	NR	↓ ($p < 0,05$)	↓ Przedszkole ($p < 0,05$)	↓ ($p < 0,001$)"
Esposito et al., 2019 (badanie retrospektywne) ¹⁴⁹	↓ ($p < 0,05$)	NR	↓ Epizody świzczącego oddechu ($p < 0,05$)	↓ ($p < 0,05$)	NR	NR
Esposito et al., 2014 (RCT) ¹⁰⁰	↓ URTI, LRTI ($p < 0,05$)	NR	NR	↓ ($p < 0,05$)	↓ Szkoła ($p < 0,05$)	NR
Jara-Pérez et al., 2000 (RCT) ¹¹⁴	↓ ($p < 0,001$)	↓ ($p < 0,001$)	NR	↓ ($p < 0,001$)	↓ Szkoła ($p < 0,001$)	NR

BRONCHO-VAXOM – PACJENT DOROSŁY

Lizaty bakteryjne, takie jak OM-85, mogą zmniejszać liczbę infekcji dróg oddechowych (RTI) i związanych z nimi zaostrzeń u dorosłych z przewlekłymi schorzeniami układu oddechowego.

Główną przyczyną **infekcji dróg oddechowych (RTI)** u dorosłych są wirusy (np. **wirus grypy, adenowirus, RSV, RV**)¹⁴².

Wirusowe RTI u niektórych dorosłych mogą prowadzić do poważnych konsekwencji!



CZY WIEDZIAŁEŚ O TYM?

Wirusowe RTI są główną przyczyną zaostrzeń choroby u dorosłych z przewlekłymi chorobami układu oddechowego (takimi jak POChP, astma i CRS)¹⁵⁰⁻¹⁵³.

Zakażenia dróg oddechowych (RTI) stanowią poważne obciążenie dla społeczeństwa^{26,142}.

Zaostrzenia wywołane przez wirusy przyczyniają się do większości zachorowalności, śmiertelności i nadmiernych kosztów opieki zdrowotnej związanych z POChP i astmą¹⁵⁴.

W krajach rozwiniętych ostre infekcje dróg oddechowych odpowiadają za:

- **20% wszystkich konsultacji lekarskich**⁹
- **75% wszystkich recept na antybiotyki**⁹.

Antybiotyki są powszechnie stosowane w leczeniu powikłań RTI, niezależnie od ich pochodzenia, które w większości przypadków jest wirusowe^{146,147}. Częste i nieuzasadnione stosowanie antybiotyków **prowadzi do powszechnej antybiotykooporności**^{146,147}.

Istnieje niezaspokojona potrzeba profilaktycznych terapii RTI, które byłyby skuteczne niezależnie od etiologii mikrobiologicznej^{26,52,142}.

Immunomodulacja za pomocą lizatów bakteryjnych, takich jak OM-85, może zapewnić ochronę przed nawracającymi ZDR i związanymi z nimi zaostrzeniami^{52,55}.

Badania przedkliniczne wskazują, że OM-85 wykazuje dwutorowe działanie^{52,55}:

1. Tworzy ochronny, wstępnie przygotowany stan odporności.

2. Zmniejsza nadmierną odpowiedź zapalną.

Dowody kliniczne potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania OM-85 u pacjentów z przewlekłymi chorobami układu oddechowego^{52,91,104,105,108,109}.

W badaniach klinicznych i nadzorze po wprowadzeniu do obrotu OM-85 wykazał korzystny profil bezpieczeństwa⁵².

Lek ten był dobrze tolerowany w przypadku podawania z inaktywowaną szczepionką przeciw grypie u dorosłych¹⁶.

OM-85 jest najlepiej przebadanym immunomodulatorem¹⁸, a jego zastosowanie w leczeniu RTI i związanych z nimi zaostrzeń u dorosłych zostało uwzględnione w wielu wytycznych i stanowiskach ekspertów^{80,155-161}.

OM-85 u dorosłych zmniejsza częstość występowania infekcji dróg oddechowych (RTI) oraz zaostrzeń przewlekłych chorób układu oddechowego u dorosłych.

Populacja pacjentów	Typ badania	Wynik badania – skuteczność
Przewlekłe ropne zapalenie zatok przynosowych (n = 284)	Badanie kliniczne z randomizacją, podwójnie zaślepienie ¹²⁸	↓ Liczba reinfekcji (p<0,01) ↓ Wynik w skali nasilenia objawów (p<0,001)
Nawracające ostre RTI (n = 112)	Badanie prospektywne, otwarte ¹⁶²	↓ Częstość ostrych RTI (p<0,001)
PZO i POChP (n = 90)	Badanie kliniczne z randomizacją ¹⁰⁹	↓ Liczba, nasilenie i czas trwania zdarzeń (p<0,01)
PZO lub łagodna POChP (n = 273)	Badanie kliniczne z randomizacją ²⁹	↓ Przypadki zaostrzenia (p<0,05)
PZO lub łagodna POChP trwające >6 miesięcy (n = 428)	Badanie kliniczne z randomizacją ¹²³	↓ Odsetek pacjentów leczonych OM-85 z 2 zaostrzeniami w trakcie 12-tygodniowego leczenia (p<0,05)
Alergiczny nieżyt nosa (n = 29), astma (n = 28) lub POChP (n = 27)	Badanie kliniczne z randomizacją ¹⁰⁵	↓ Łączna liczba zaostrzeń związanych z chorobami współistniejącymi u pacjentów (p<0,05)
Pacjenci w podeszłym wieku z PZO (n = 290)	Badanie prospektywne, otwarte, sekwencyjne ¹⁰⁸	↓ Liczba nagłych zaostrzeń (p<0,01)
Pacjenci w podeszłym wieku z POChP (n = 150)	Badanie kliniczne z randomizacją ¹²⁴	↓ Liczba nagłych zaostrzeń (p<0,05) ↑ Odsetek pacjentów wolnych od nagłych zaostrzeń (p<0,05) ↓ Wyniki w skali objawów

COPD – przewlekła obturacyjna choroba płuc; CRS – przewlekłe zapalenie zatok przynosowych; RSV – syncytialny wirus oddechowy; RTI – infekcja dróg oddechowych; RV – rinowirus.

Kilka metaanaliz wykazało zmniejszenie liczby zaostrzeń i poprawę w zakresie objawów u dorosłych z POChP po zakończeniu leczenia OM-85

Liczba zaostrzeń
POChP¹⁰⁴

↓ **30%**
($p < 0,05$)

Wyniki zaostrzeń
POChP^{91,104}

↓ **13–20%**
($p < 0,05$)

Poprawa w zakresie
objawów¹³⁰

🔍 **w ocenie
badacza**

OM-85 zmniejsza ogólne stosowanie antybiotyków

Leczenie OM-85 u pacjentów z PZO (n=290) zmniejszyło liczbę recept na antybiotyki w porównaniu do placebo¹⁰⁹

↓ **28%**
($p < 0,05$)

W badaniu obejmującym 90 pacjentów z PZO i POChP OM-85 skrócił całkowity czas leczenia antybiotykami¹⁰⁸

↓ **42%**
($p < 0,01$)

W przypadku przewlekłych chorób układu oddechowego OM-85 zmniejsza czas hospitalizacji i związane z nią koszty

U pacjentów z POChP (n = 381) OM-85 zmniejszył:
całkowitą liczbę dni hospitalizacji*¹⁰⁶

↓ **55%**
($p < 0,05$)

średni koszt hospitalizacji na jednego pacjenta*¹⁰⁷

↓ **44%**
($p < 0,05$)

Modulacja odpowiedzi immunologicznej za pomocą OM-85 może stanowić dodatkowe działanie profilaktyczne w celu łagodzenia infekcji dróg oddechowych (RTI) i związanych z nimi zaostrzeń u pacjentów z przewlekłymi chorobami układu oddechowego^{52,80}.

CB (PZO) – przewlekłe zapalenie oskrzeli; COPD – przewlekła obturacyjna choroba płuc; RCT – badanie kliniczne z randomizacją; RTI – infekcja dróg oddechowych.

* z przyczyn oddechowych.

Piśmiennictwo

- Wedzicha J.A., Donaldson G.C. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care*. Grudzień 2003; 48 (12): 1204–2013.
- World Health Organization. WHO Fact Sheet N° 310.2013.
- Dal Negro R. Optimizing economic outcomes in the management of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3 (1): 1–10.
- European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. Dokument dostępny na stronie: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2011.pdf>.
- Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. i wsp. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012; 50 (1): 1–12.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. <http://www.goldcopd.org/>, 2014.
- World Health Organization. WHO Fact Sheet N° 315.2013.
- Moellering R.C., Jr. The continuing challenge of lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 2004;38 Suppl 4: S319–S321.
- Shann F., Woolcock A., Black R. i wsp. Introduction: acute respiratory tract infections – the forgotten pandemic. *Clin Infect Dis* 1999; 28 (2): 189–191.
- Cooper R.J., Hoffman J.R., Bartlett J.G. i wsp. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. *Ann Intern Med* 2001; 20 (6): 509–517.
- Hastan D., Fokkens W.J., Bachert C. i wsp. Chronic rhinosinusitis in European underestimated disease. A GA(2)LEN study. *Allergy* 2011; 66 (9): 1216–1223.
- Thomas C.P., Ryan M., Chapman J.D. i wsp. Incidence and cost of pneumonia in medicare beneficiaries. *Chest* 2012; 142 (4): 973–981.
- Colice G.L., Morley M.A., Asche C., Birnbaum H.G. Treatment costs of community-acquired pneumonia in an employed population. *Chest* 2004; 125 (6): 2140–2145.
- Foster T.S., Miller J.D., Marton J.P., Caloyeras J.P., Russell M.W., Menzin J. Assessment of the economic burden of COPD in the U.S.: a review and synthesis of the literature. *COPD* 2006; 3 (4): 211–218.
- Halbert R.J., Natoli J.L., Gano A., Badamgarav E., Buist A.S., Mannino D.M. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28 (3): 523–532.
- Gillissen A., Glaab T., Lewi M., Buhl R., Worth H. Statistical analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in clinical studies: expectations and limitations. *J Physiol Pharmacol* listopad 2009; 60 Suppl 5: 7–11.
- Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. i wsp. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370 (9589): 741–750.
- De Marco R., Accordini S., Cerveri I. i wsp. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 2004; 59 (2): 120–125.
- Gillissen A., Glaab T., Lewi M., Buhl R., Worth H. Statistical analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in clinical studies: expectations and limitations. *J Physiol Pharmacol* listopad 2009; 60 Suppl 5: 7–11.
- Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Roman S.P., Salcedo E., Navarro M., Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60 (11): 925–931.
- Dales R.E., Schweitzer I., Toogood J.H. i wsp. Respiratory infections and the autumn increase in asthma morbidity. *Eur Respir J* 1996; 9 (1): 72–77.
- Bosch A.A., Biesbroek G., Trzciniski K., Sanders E.A., Bogaert D. Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract. *PLoS Pathog* 2013; 9 (1): e1003057.
- McCullers J.A. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19 (3): 571–582.
- Hayes D., Jr., Meyer K.C. Acute exacerbations of chronic bronchitis in elderly patients: pathogenesis, diagnosis and management. *Drugs Aging* 2007; 24 (7): 555–572.
- Wesseling G. Occasional review: influenza in COPD: pathogenesis, prevention, and treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2 (1): 5–10.
- Braido F., Tarantini F., Ghiglione V., Melioli G., Canonica G.W. Bacterial lysate in the prevention of acute exacerbation of COPD and in respiratory recurrent infections. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2 (3): 335–345.
- Hui D.S., Ip M., Ling T. i wsp. A multicentre surveillance study on the characteristics, bacterial aetiologies and in vitro antibiotic susceptibilities in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. *Respirology* 2011; 16 (3): 532–539.
- Wilkinson T.M., Hurst J.R., Perera W.R., Wilks M., Donaldson G.C., Wedzicha J.A. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest* 2006; 129 (2): 317–324.
- Solèr M., Mutterlein R., Cozma G. Double-blind study of OM-85 in patients with chronic bronchitis or mild chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2007; 74 (1): 26–32.
- de Vries S.P., Eleveld M.J., Hermans P.W., Bootsma H.J. Characterization of the molecular interplay between *Moraxella catarrhalis* and human respiratory tract epithelial cells. *PLoS One* 2013; 8 (8): e72193.
- Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152 (5 Pt 2): S77–121.
- Wedzicha J.A., Seemungal T.A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370 (9589): 786–796.
- Little P., Stuart B., Moore M. i wsp. Amoxicillin for acute lower-respiratory-tract infection in primary care when pneumonia is not suspected: a 12-country, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13 (2): 123–129.
- Manto A.S. i wsp. Influenza control in the 21st century: optimizing protection of older adults. *Vaccine* 2009; 27 (12): 5043–53.
- Pletz M.W. i wsp. Pneumococcal vaccines: mechanism of action, impact on epidemiology and adaption of the species. *Int J Antimicrob Ag* 2008; 32: 199–206.
- Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa Rosales F., Flenady V., Sienra-Monge J.J. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 2011 (6): CD004974.
- Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S. Cellular and molecular immunology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.
- Balamayooran T., Balamayooran G., Jeyaseelan S. Review: Toll-like receptors and NOD-like receptors in pulmonary antibacterial immunity. *Innate Immun* 2010; 16 (3): 201–210.
- Liu W.M., van der Zeijst B.A., Boog C.J., Soethout E.C. Aging and impaired immunity to influenza viruses: implications for vaccine development. *Hum Vaccin* 2011; 7 Suppl: 94–98.
- Ongradi J., Stercz B., Kovessi V., Vertes L. Immunosenescence and vaccination of the elderly II. New strategies to restore age-related immune impairment. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2009; 56 (4): 301–312.
- Ongradi J., Stercz B., Kovessi V., Vertes L. Immunosenescence and vaccination of the elderly, I. Age-related immune impairment. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2009; 56 (3): 199–210.
- Fein A.M. Pneumonia in the elderly: overview of diagnostic and therapeutic approaches. *Clin Infect Dis* 1999; 28 (4): 726–729.
- Sethi S., Mallia P., Johnston S.L. New paradigms in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease II. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6 (6): 532–534.
- Sethi S., Murphy T.F. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of-the-art review. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14 (2): 336–363.
- Smits H.H. i wsp. *Curr Opin Immunol* 2016; 42: 41–47.

46. Lloyd C.M. i wsp. *Immunity* 2017; 46: 549–561.
47. Vercelli D. *Semin Immunol* 2023; 68: 101779.
48. Ludka-Gaulke T. i wsp. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 454–456.
49. Netea M.G. i wsp. *Cell* 2020; 181: 969–977.
50. Netea M.G. i wsp. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 375–388.
51. Antunes K.H. i wsp. *Front Immunol.* 2022; 13: 867022.
52. Rossi G.A. i wsp. *Eur Respir Pulmon Dis* 2019; 15: 17–23.
53. Ballarini S. i wsp. *Front Pediatr* 2022; 10: 1051079.
54. Colin A.A. i wsp. *Pediatr Pulmonol* 2019; 54 (Suppl 1): S149–S151.
55. Esposito S. i wsp. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018; 18: 198–209.
56. Rossi G.A. i wsp. *Clin Transl Allergy* 2020; 10: 17.
57. Pollard A.J. i wsp. *Nature Reviews Immunology* 2021; 21: 83–100.
58. Edwards M.R. i wsp. *Allergy* 2018; 73: 50–63.
59. Lu Y. i wsp. *Pharmacology* 2015; 95: 139–144.
60. Navarro S. i wsp. *Mucosal Immunol* 2011; 4: 53–65.
61. Pivniouk V. i wsp. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 149: 943–956.
62. Scott N.M. i wsp. *Mucosal Immunol* 2017; 10: 789–801.
63. Parola C. i wsp. *PLoS One* 2013; 8: e82867.
64. ChPL BV 7 mg; ChPL BV 3,5 mg.
65. Yatim K. i wsp. A brief journey through the immune system. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10: 1274–1281.
66. Villani A. i wsp. *Systems Immunology: Learning the Rules of the Immune System.* *Ann Rev Imm* 2018; 36: 813–842.
67. Warrington R. i wsp. An introduction to immunology and immunopathology *Allerg. Asthm & Clin Immu* 2011; 7(S1): 1–8.
68. Man W., de Steenhuijsen Piters W. & Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol.* 2017; 15: 259–270.
69. Sonnenburg J.L., Sonnenburg E.D. Vulnerability of the industrialized microbiota. *Science.* 2019; 366 (6464): eaaw9255.
70. Esposito S., Soto–Martínez M.E., Feleszko W., Jones M.H., Shen K.L., Schaad U.B. 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.
71. Schaad i wsp. The management of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children. *Eur Infect Dis.* 2012; 6 (2): 111–115.
72. Schaad, U.B. i wsp. Diagnosis and Management of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Practical Guide. *Arch Ped Inf Dis.* 2016; 4 (1): 1–11.
73. Whelan F. i wsp. The loss of topography in the microbial communities of the upper respiratory tract in the elderly. *Ann Am Thorac Soc.* 2014; 11 (4): 513–52.
74. Sethi S. Infection as a comorbidity of COPD. *Eur Respir J.* 2010; 35 (6): 1209–1215.
75. Manolova V. i wsp. Biomarkers Induced by the Immunomodulatory Bacterial Extract OM–85: Unique Roles for Peyer’s Patches and Intestinal Epithelial. *J Clin Cell Immunol.* 2017; 8: 2.
76. CCDS Broncho–Vaxom, Version 2.0.
77. Dang, A.T. i wsp. OM–85 is an immunomodulator of interferon– β production and inflammasome activity. *Scientific Reports.* 2017; 7: 1–9.
78. Pasquali C. i wsp. Enhanced mucosal antibody production and protection against respiratory infections following an orally administered bacterial extract. *Frontiers in Med* 2014; 1: 1–9.
79. Mincham K. i wsp. Transplacental immune modulation with a bacterial-derived agent protects against allergic airway inflammation. *J Clin Invest.* 2018. <https://doi.org/10.1172/JCI122631>.
80. Feleszko i wsp. Immunoactive preparations and regulatory responses in the respiratory tract: potential for clinical application in chronic inflammatory airway diseases. *Expert Rev Respir Med.* 2020 Jun; 14 (6): 603–619.
81. Colin A. i wsp. Immunomodulation in children with recurrent wheeze: Present knowledge and future perspective. *Pediatr Pulm.* 2019; 1–3.
82. Huber M. i wsp. Th1–orientated immunological properties of the bacterial extract OM–85–BV’ *Eur J Med Res.* 2005; 10: 209–217.
83. Parola C. i wsp. Selective Activation of Human Dendritic Cells by OM–85 through a NF– κ B and MAPK Dependent Pathway. *PLoS One.* 2013; 8 (12): 1–11.
84. Salzmann M. i wsp. Innate Immune Training with Bacterial Extracts Enhances Lung Macrophage Recruitment to Protect from Betacoronavirus Infection. *J Innate Immun.* 2021 Nov 12; 1–13.
85. Shah. T i wsp. Challenges in Delivery of Therapeutic Genomics and Proteomics. Chapter 8. *Proteomics.* Elsevier. 2011.
86. Rossi, GA. i wsp. Evidence that a primary anti–viral stimulation of the immune response by OM–85 reduces susceptibility to a secondary respiratory bacterial infection in mice. *Italian Journal of Pediatrics.* 2018; 44: 112.
87. Fu R i wsp. Broncho–Vaxom attenuates allergic airway inflammation by restoring GSK3 β –related T regulatory cell insufficiency. *PLoS One.* 2014; 9: e92912.
88. de Jong E. IRF7–Associated Immunophenotypes Have Dichotomous Responses to Virus/Allergen Coexposure and OM–85–Induced Reprogramming. *Front Immunol.* 2021 Jul 22; 12: 699633. eCollection 2021.
89. Troy NM. Protection against severe infant lower respiratory tract infections by immune training: Mechanistic studies. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Feb 9; S0091–6749(22)00040–9. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.01.001. Epub ahead of print. PMID: 35177255.
90. Strickland D. i wsp. T regulatory cells in childhood asthma. *Trends in Immun.* 2011; 420–427.
91. Pan L., Jiang X.G., Guo J., Tian Y., Liu C.T. Effects of OM–85 BV in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta–analysis. *J Clin Pharmacol.* 2015; 55 (10): 1086–1092.
92. Emmerich B., Emslander H.P., Milatovic D., Hallek M., Pachmann K. Effects of a bacterial extract on local immunity of the lung in patients with chronic bronchitis. *Lung.* 1990; 168 Suppl: 726–731.
93. Lusuardi M., Capelli A., Carli S., Spada E.L., Spinazzi A., Donner C.F. Local airways immune modifications induced by oral bacterial extracts in chronic bronchitis. *Chest.* 1993; 103 (6): 1783–1791.
94. Salzmann M. i wsp. Innate Immune Training with Bacterial Extracts Enhances Lung Macrophage Recruitment to Protect from Betacoronavirus Infection. *J Innate Immun.* 2022;14(4):293–305.
95. Pivniouk V. i wsp. 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 Mar; 149 (3): 923–933.e6.
96. Yon J. et al. *Int Immunopharmacol* 2018; 54: 198–209.
97. Del Rio-Navarro B.E. et al. *Evid–Based Child Health (Cochrane Review)* 2012; 7: 629–717.
98. Cao C. et al. *Int J Clin Pract* 2021; 75: e13981.
99. de Boer G.M. et al. *Eur Respir Rev* 2020; 29: 190175.
100. Esposito S. et al. *Vaccine* 2014; 32: 2546–2552.
101. Esposito S. et al. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16: 1065.
102. Esposito S. et al. *J Transl Med* 2019; 17: 284.
103. Berber A. et al. *Health Econ Rev* 2019; 9: 12.
104. Huang Y. et al. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 877124.
105. Koatz A.M. 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: 687–697.
106. Collet J.P. et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1719–1724.
107. Collet J.P. et al. *Can Respir J* 2001; 8: 27–33.
108. Orcel B. et al. *Eur Respir J* 1994; 7: 446–452.
109. Li J. et al. *Chin Med J (Engl)* 2004; 117: 828–834.
110. Zagar S., Löfler-Badzek D. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1988; 50: 397–404.
111. Gómez Barreto D. et al. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1998; 26: 17–22 [in Spanish].
112. Paupe J. *Respiration* 1991; 58: 150–154.
113. Collet J.P. et al. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 648–652.
114. Jara-Pérez J.V., Berber A. *Clin Ther* 2000; 22: 748–759.
115. Gutiérrez-Tarango M.D., Berber A. *Chest* 2001; 119: 1742–1748.
116. Schaad U.B. et al. *Chest* 2002; 122: 2042–2049.
117. Bitar M.A., Saade R. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77: 670–673.
118. Razi C.H. et al. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 763–769.
119. Chen Z.G. et al. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2007; 27: 1612–1613.
120. Liao J.Y., Zhang T. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi (Chinese Journal of Contemporary Pediatrics)* 2014; 16: 508–512.
121. Schaad U.B. *World J Pediatr* 2010; 6: 5–12.
122. Zhang W. et al. *J Clin Pharmacol* 2022; 62: 245–253.
123. Tang H. et al. *Lung* 2015; 193: 513–519.
124. Zeng D.H. et al. *Chin J Geriatr* 2019; 38: 717–721.
125. Cvoriscec B. et al. *Respiration* 1989; 55: 129–135.
126. Xinogalos S. et al. *Int J Immunotherapy* 1993; IX (2): 135–142.
127. Choi J.Y. et al. *BMC Pulm Med* 2023; 23: 378.
128. Heintz B. et al. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989; 27: 530–534.
129. Gareri P. et al. *Rev Recent Clin Trials* 2023; 18: 223–227.
130. Steurer-Stey C. et al. *Chest* 2004; 126: 1645–1655.
131. Schaad U.B. et al. *Arch Pediatr Infect Dis* 2016; 4: e31039.
132. Feleszko W. et al. *Clin Otolaryngol* 2019; 44: 502–510.
133. Esposito S. et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 1637–1645.
134. Hon K.L. et al. *Adv Pediatr* 2009; 56: 47–73.
135. Hament J.M. et al. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 26: 189–195.
136. Makrinioti H. et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2022; 33: e13741.
137. Fickert N.A. *Nursing* 2006; 36: 20–21.
138. Anderson J. et al. Tonsillitis. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544342> [accessed June 2023].*
139. Fokkens W.J. et al. *Rhinology* 2020; 58 (Suppl S29): 1–464.
140. Shi T. et al. *J Infect Dis* 2019; 222 (Suppl 7): S628–S633.
141. Jackson D.J. et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 667–672.
142. De Benedetto F. et al. *Multidiscip Respir Med* 2013; 8: 33.
143. Chatterjee A. et al. *Infect Dis Ther* 2021; 10 (Suppl 1): 5–16.
144. Fendrick A.M. et al. *Arch Intern Med* 2003; 163: 487–494.
145. Fusco F. et al. *Rand Health Q* 2022; 10: 2.
146. Leis J.A. et al. *BMJ* 2020; 371: m4125.
147. Llor C. et al. *Ther Adv Drug Saf* 2014; 5: 229–241.
148. Yin J. et al. *Int Immunopharmacol* 2018; 54: 198–209.
149. Esposito S. et al. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16: 2491.
150. Su Y.C. et al. *Front Immunol* 2018; 9: 2530.
151. Seemungal T. et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1618–1623.
152. Adeli M. et al. *J Family Med Prim Care* 2019; 8: 2753–2759.
153. Wu D. et al. *Front Cell Infect Microbiol* 2019; 9: 415.
154. Hewitt R. et al. *Ther Adv Respir Dis* 2016; 10: 158–174.
155. Esposito S. et al. *Hum Vaccines Immunother* 2022; 18: 2106720. DOI: 10.1080/21645515.2022.2106720.
156. Dibildox-Martínez J. et al. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 147 (Suppl 2): 253.
157. Russi E.W. et al. *Respiration* 2013; 85: 160–174.
158. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Group of Chinese Thoracic Society, Chronic Obstructive Pulmonary Disease Committee of Chinese Association of Chest Physician. *Chin J Tuberc Respir Dis* 2021; 44: 170–205.
159. Zatloukal J. et al. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2020; 164: 325–356.
160. Writing Group for the Expert Consensus on Immunomodulatory Therapies for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chinese General Practice* 2022; 25: 2947–2959. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0384.
161. Fraser A. et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 11: CD013343.
162. Carmona-Ramírez M.A. et al. *J Int Med Res* 2002; 30: 325–329.

NOTATKI

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

