

Liofilizirani bakterijski lizat OM 85-BV u liječenju bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću

*Neven TUDORIĆ, prof. dr. sc., dr. med.,
specijalist internist, pulmolog i alergolog
Đivo LJUBIČIĆ, dr. med., specijalizant
interne medicine
Zinka MATKOVIĆ, dr. med., specijalist
interne medicine*

Interna klinika Klinička bolnica Dubrava,
Avenija Gojka Šuška 6, Zagreb

Ključne riječi

*kronična opstruktivna plućna bolest
egzacerbacija
bakterijski ekstrakt
imunostimulacija
OM 85-BV*

Key words

*chronic obstructive pulmonary disease
exacerbation
bacterial extract
immunostimulation
OM 85-BV*

Primljeno: 2011-03-01

Received: 2011-03-01

Prihvaćeno: 2011-03-10

Accepted: 2011-03-10

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

Naziv kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) nastao je s ciljem lakšeg snalaženja u raznolikom nazivlju kojim su opisivana slična klinička stanja. Danas općenito prihvaćen, ovaj naziv objedinjuje entitete kroničnog opstruktivnog bronhitisa i emfizema, a čini se prikladnim jer uvažava činjenicu da su bolešću zahvaćeni ne samo dišni putovi nego i plućni parenhim i krvožilje. Suvremeni znanstveni i stručni interes za KOPB potaknut je ogrom-

Pregledni članak

Težina i učestalost akutnih egzacerbacija važna su odrednica kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB), a uspjeh liječenja ove bolesti u znatnoj mjeri ovisi upravo o brzini i kakvoći njihova zbrinjavanja. U liječenju težih egzacerbacija, koje su u pravilu bakterijske, koriste se različite terapijske mjere pri čemu racionalan odabir antibiotika često ima centralno mjesto. Učestala primjena antibiotika u ovih bolesnika može uzrokovati rezistenciju bakterija na jedan ili više antibiotika te uz neadekvatan imunološki odgovor pogodovati reinfekciji. Radi toga, osobito u bolesnika s čestim egzacerbacijama, valja razmotriti mogućnost primjene imunostimulansa poput pročišćenog bakterijskog lizata OM 85-BV. U kontekstu rezultata dosadašnjih kliničkih ispitivanja i činjenice da je svaka terapijska mjera koja smanjuje broj, trajanje i težinu egzacerbacija KOPB-a dobrodošla, može se zaključiti da je OM 85-BV potencijalna terapijska opcija koja može pomoći bolesnicima s KOPB-om, osobito onima s čestim bakterijskim egzacerbacijama.

Lyophilized bacterial extract OM 85-BV in the treatment of patients with chronic obstructive lung disease

Review article

The number and severity of its acute exacerbations determine in great extent the course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Furthermore, the general efficacy of treatment of COPD depends significantly on the readiness and quality of cure of exacerbations. Although in the treatment of severe, most often bacterial exacerbations, different therapeutic measures are used, the rational choice of an antimicrobial has the pivotal role. The frequent use of antibiotics in patients with COPD can generate bacterial resistance to one or more antibiotics as well as an inappropriate immune response preparing the ground for re-infection. Therefore, the use of immunostimulants, such as purified bacterial extract OM 85-BV, should be considered, especially in frequent exacerbations. Based on results of performed clinical trials and the fact that each therapeutic measure, which diminishes the number, severity, and duration of COPD exacerbations, is welcome, we can consider OM 85-BV a potentially useful therapeutic modality for COPD patients, especially those with frequent bacterial exacerbations.

nim socioekonomskim značajem ove bolesti zbog visoke prevalencije, progresivnog tijeka, smanjene kvalitete života, smanjene radne sposobnosti, ranog invaliditeta i povećane smrtnosti. Ovakvo stanje rezultiralo je tiskanjem smjernica za zbrinjavanje KOPB-a, a GOLD smjernice (od engl. naziva: *Global Initiative for Obstructive Lung Disease*) se sustavno primjenjuju i u Hrvatskoj [1].

Prema GOLD smjernicama KOPB je kompleksna, višekomponentna i heterogena bolest koju karakterizira progresivna opstrukcija dišnih putova koja nije potpuno reverzibilna, a uzrokovana je neprimjerenim upalnim

odgovorom na dugotrajnu izloženost štetnim tvarima i plinovima što se poglavito odnosi na pušenje duhana. U tim se uvjetima u dišnom sustavu predisponiranih osoba pokreću komplicirani patofiziološki mehanizmi, pri čemu, uz akumulaciju neutrofila i oksidativni stres, važnu ulogu ima njihova rana bakterijska kolonizacija [2]. S obzirom na široko rasprostranjenu naviku pušenja i sve veću izloženost različitim onečišćenjima zraka, prevalencija i mortalitet od KOPB-a širom svijeta su u značajnom porastu, osobito u nerazvijenim dijelovima svijeta. Smatra se da je prevalencija KOPB-a u razvijenim zemljama 3–17 %, a u nerazvijenim čak 13–27 % [1, 2]. Danas je KOPB četvrti najčešći uzrok smrti odraslih, a SZO predviđa da će do 2020. god KOPB postati trećim najčešćim uzrokom smrtnosti [3].

Akutne egzacerbacije KOPB-a

Tijek ove primarno kronične i progresivne bolesti, kakvoća života, radna produktivnost i smrtnost bolesnika ovise u velikoj mjeri o težini i učestalosti akutnih pogoršanja, tj. akutnih egzacerbacija (AE) KOPB-a. Uz akutno pogoršanje simptoma, AE karakterizira i intenzivnija upalna reakcija u dišnim putovima i ubrzano slabljenje općeg stanja bolesnika [4–6]. Akutne egzacerbacije, osobito one lakše, nemaju specifične kliničke pokazatelje radi čega ih se često ne dijagnosticira. Egzacerbacije karakterizira pogoršanje već prisutnih znakova bolesti: zaduhe, kašlja i iskašljavanja. Simptomi AE su pojačan intenzitet kašlja i zaduhe te povećana količina iskašljaja ili promjena njegove kvalitete (viskoznost, purulencija).

Pri kliničkoj procjeni težine KOPB-a posebno je važan podatak o učestalosti AE. Česte AE obično su odrednica teškog oblika bolesti. Za kriterije teškog KOPB-a Donaldson i sur. navode više od četiri AE tijekom godine, potrebu bolničkog liječenja bilo koje AE u istom periodu, te značajno reduciranu plućnu funkciju ($FEV_1 < 50\%$) [8]. U bolesnika s teškom KOPB AE može biti dramatično i po život opasno stanje u kojem se često ne prepoznaje potreban stupanj medicinske hitnosti. Radi povećanog rizika zatajivanja disanja i drugih komplikacija, stopa smrtnosti ovih bolesnika iznosi 24–46 %, ovisno o težini inicijalnog stanja [8–10].

Česte egzacerbacije kao zaseban fenotip KOPB-a

Nedavno publicirani rezultati trogodišnjeg ECLIPSE kliničkog ispitivanja potvrdila su spomenuta gledišta. Ovo ispitivanje planirano je s ciljem prikupljanja podataka o karakteristikama učestalosti, distribucije i međudnosa glavnih kliničkih, funkcionalnih i radioloških manifestaci-

ja bolesti unutar raznorodne populacije bolesnika s KOPB-om [11]. Za ovaj prikaz valja istaknuti rezultate u svezi AE. Učestalost egzacerbacija i posljedično hospitalizacija bila je sukladna stupnju težine KOPB-a [12]. Stopa egzacerbacija tijekom prve godine praćenja bila je u GOLD II bolesnika 0,85, u GOLD III bolesnika 1,34, a u GOLD IV bolesnika 2,0. Sukladno tome, 22 % GOLD II bolesnika, 33 % GOLD III bolesnika i 47 % GOLD IV bolesnika imalo je česte (dvije ili više) egzacerbacije tijekom godine. Utvrđeno je da je najbolji pojedinačni prediktor egzacerbacija upravo anamnestički podatak o ranijim egzacerbacijama. Na taj način definiran je klinički relevantan podtip (fenotip) bolesnika s KOPB-om i čestim egzacerbacijama koji se pokazao stabilnim tijekom sve tri godine praćenja. Stabilnost se očitovala u činjenici da je većina bolesnika s čestim AE u prvoj godini praćenja nastavila imati česte egzacerbacije i u drugoj i trećoj godini praćenja. Važno je istaknuti da je ovaj specifični podtip korelirao s dobi bolesnika što znači da i mlađi bolesnici, kao i oni s blažim KOPB-om, mogu imati česte i teške egzacerbacije.

Antibiotici u zbrinjavanju egzacerbacija KOPB-a

Akutne egzacerbacije KOPB-a najčešće su uzrokovane infekcijom dišnog sustava [10,13], a dodatni čimbenici uključuju izloženost zagađenjima zraka, iritansima, ekscesivno pušenje ili pogoršanje pridruženih, naročito kardiovaskularnih bolesti. Smatra se da su AE u 80 % slučajeva uzrokovane infektivnim agensom, te da se u 60 % tih slučajeva radi o bakterijskoj infekciji. Najčešći bakterijski etiološki čimbenici su *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* i *Streptococcus pneumoniae*, a u bolesnika s teškim KOPB-om i *Pseudomonas aeruginosa* te crijevne gram-negativne bakterije [11,12]. Atipični mikroorganizmi (*Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae*) uzrokuju do 10 % AE, dok među virusnim uzročnicima valja spomenuti virus influence, parainfluence, rinoviruse i koronavirus [13–15].

S obzirom na navedene činjenice može se zaključiti da je liječenje AE osobito važan segment zbrinjavanja KOPB-a, odnosno da uspjeh liječenja ove bolesti u znatnoj mjeri ovisi o brzini i kakvoći zbrinjavanja AE. U liječenju težih egzacerbacija, koje su u pravilu bakterijske, koriste se različiti terapijski postupci, a primjena i racionalni odabir antibiotika često imaju centralno mjesto. Cilj primjene antibiotika u liječenju AE je eradicacija uzročnog patogena i dekontaminacija traheobronhalnog stabla. Uspješno antibiotsko liječenje produžuje period do nove AE, te smanjuje vjerojatnost komplikacija (pneumonije, bronhiektazije). Manji broj mikroorganizama znači i nižu razinu upalne reakcije u dišnim putovima, ublažavanje simptoma i sporiju progresiju bolesti [16, 17].

Bakterijski ekstrakti u prevenciji egzacerbacija KOPB-a

Potrebno je istaknuti da se usporedno s učestalim propisivanjem antibiotika u AE javljaju značajni problemi. Uz učestalu pojavu rezistencija bakterija na jedan li više antibiotika ističe se i neadekvatan imunološki odgovor što može pogodovati reinfekciji. Radi toga, osobito u bolesnika s čestim bakterijskim AE, valja razmotriti i mogućnost primjene preventivnih postupaka. Za te bolesnike, GOLD ili neke nacionalne smjernice, preporučuju cijepljenje protiv influence, primjenu antipneumokoknog cjepiva te analiziraju mogućnost primjene imunostimulatora poput pročišćenog bakterijskog lizata OM 85-BV [1]. U nastavku ovog teksta analizirat će se terapijski potencijal ovog preparata u liječenju bolesnika s KOPB-om.

OM 85-BV je peroralni pripravak koji sadrži imunostimulirajuće frakcije osam patogena: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* i *Moraxella catarrhalis*. Imunostimulacijski učinak OM 85-BV očituje se u bržem i učinkovitijem odgovoru imunološkog sustava pri kontaktu s patogenima. To vrijedi kako za patogene iz kojih je OM 85-BV pripremljen tako i za druge patogene bakterije. Imunološki učinci OM 85-BV ispitani su u pokusima na različitim životinjskim modelima u *in vitro* i *in vivo* uvjetima, te *in vitro* ili *ex vivo* na stanicama humanog porijekla. Važniji rezultati ovih ispitivanja navedeni su u Tablici 1.

Na temelju ovih bazičnih saznanja, od ranih osamdesetih godina prošlog stoljeća provedena su i brojna klinička ispitivanja. Ahrens je 1983. g. u 230 odraslih ispi-

tanika s KOPB-om utvrdio da je OM 85-BV u odnosu na placebo smanjio broj i težinu respiratornih infekcija te potrebu za propisivanjem antibiotika [26]. U ispitivanju publiciranom 1984. g. 16 neovisnih švicarskih pulmologa utvrdilo je da OM 85-BV ima povoljan učinak na tijek KOPB-a mjeren simptomima bolesti, brojem AE i hospitalizacija, potrebom za antibioticima, sustavnim kortikosteroidima i bronhodilatatorima [27]. Grupa naših autora (Čvorišćec i sur., 1989.) je tijekom 6 mjeseci usporedila učinak 3-mjesečne primjene OM 85-BV u odnosu na placebo u bolesnika s KOPB-om. Ukupni broj dana egzacerbacija i uporaba drugih respiratornih lijekova bili su značajno manji u bolesnika liječenih s OM 85-BV. Sigurnosni profil lijeka bio je vrlo dobar [28]. Usprkos afirmativnih navedenih rezultata i većeg broja sličnih ispitivanja i činjenice da je OM 85-BV prihvaćen u značajnom broju zemalja, tek su objava rezultata PARI-IS studije (1997. g.) i njihova inkorporacija u GOLD smjernice obnovili interes za evaluacijom imunostimulatora u KOPB-u [29]. PARI-IS (prema engl. nazivu: *Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immuno-stimulant*) ispitivanje provedeno je u Kanadi na 381 ispitaniku s KOPB-om. Primarni cilj ispitivača bio je procijeniti učinkovitost OM 85-BV u prevenciji egzacerbacija bolesti. Iako ovaj cilj nije potvrđen, vjerojatno radi načina bilježenja i evaluacije egzacerbacija, utvrđeno je da je OM 85-BV značajno smanjio broj i ukupno trajanje hospitalizacija radi AE (287 dana hospitalizacija uz OM 85-BV i 642 dana uz placebo) [29].

Nastojanje da se pronade konkretan odgovor o učinkovitosti i mjestu imunostimulatora u KOPB-u rezultirao je s nekoliko meta-analiza [30–32]. Meta-analiza Steurer-

Tablica 1. Imunološki učinci OM 85-BV dokazani u *in vitro*, *in vivo* ili *ex vivo* pokusima na različitim životinjskim modelima i stanicama humanog porijekla

Table 1. Immunological effects of OM 85-BV demonstrated in *in vitro*, *in vivo* or *ex vivo* experiments on different animal models and cells of human origin

Imunoreakcija	Autor i broj literaturnog navoda
<i>In vitro</i> aktivacija mišjih peritonejskih makrofaga i makrofaga koštane srži	Mauël [18]
<i>In vitro</i> stimulacija sinteze i oslobađanja PGE2 i IL-1 iz mišjih alveolarnih makrofaga	Fontanges [19]
<i>In vitro</i> amplifikacija aktivnosti ljudskih NK-stanica i amplifikacija sinteze TNF- α i IL-2 iz ljudskih polimorfonukleara	Wybran [20]
<i>In vitro</i> amplifikacija intracelularne sinteze IL-6, IL-8 i TNF- α u ljudskim plućnim fibroblastima	Keul [21]
<i>In vitro</i> stimulacija ekspresije adhezijskih molekula (MAC-1 i ICAM-1) na ljudskim monocitima i granulocitima	Duchow [22]
Oralna primjena u štakora podiže razinu serumskog IgG, IgA i IgM te razinu sekretornog IgA u slini, BAL-u i crijevnom lavatu	Arafat [23]
Oralna primjena u zdravih i imunosuprimiranih miševa povećava otpornost protiv infekcije s <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. pneumoniae</i> i stafilokoka	Fontanges [19] Bosh [24]
Modifikacija TH2 fenotipa prema uravnoteženom TH1/TH2 fenotipu u novookoćenih štakora (porast razine INF- γ , smanjenje spontane sinteze IL-4)	Bowman [25]

-Stay i sur. (2004.g.) sustavno je obradila 13 kliničkih ispitivanja koja se bave komercijalno dostupnim imunostimulatorima (OM 85-BV, LW50020, SL-04). Autori su zaključili da iako nema dovoljno dokaza o preventivnom učinku imunostimulatora na egzacerbacije KOPB-a, oni značajno ublažavaju simptome ove bolesti "radi čega trebaju ostati predmetom interesa". Autori ističu nisku kvalitetu ispitivanja. Od inicijalnih 71 ispitivanja analizirano je samo 13 relevantnih studija, a među njima samo dva rada su zadovoljila kriterije visoke kvalitete. Jedan od njih je i citirana PARI-IS studija [30]. Meta-analiza iz 2005.g. sustavno je obradila 13 kliničkih ispitivanja u kojima je u 2066 bolesnika s kroničnim bronhitisom ili KOPB-om korišten OM 85-BV [21]. U samo tri ispitivanja uzorak je bio homogen uz dobro definiran KOPB. Rezultati u ostalim studijama glede broja simptoma, egzacerbacija, hospitalizacija, uporabe antibiotika bili su prilično nekonzistentni. U bolesnika s KOPB-om smanjenje broja AE nije bilo signifikantno dok je u onih s kroničnim bronhitisom, vjerojatno radi većeg uzorka, broj AE bio značajno manji. Autori su zaključili da je potrebno planirati ispitivanja s većim brojem ispitanika i bolje definiranim KOPB-om. Do sličnih je zaključaka došla i meta-analiza iz 2006.g. u kojoj autori zaključuju da multikomponentne oralne vakcine smanjuju broj, težinu i trajanje egzacerbacija KOPB-a no da su studije na temelju kojih je zaključak izveden često metodološki problematične [32]. Konačno, analiza istih studija iz 2007.g. afirmira potencijal bakterijskih vakcina u smanjenju broja i skraćenju egzacerbacija KOPB-a uz povoljan financijski učinak [33]. Autori ističu da je u liječenju KOPB-a izrazito važno reducirati broj AE pri čemu su bakterijski lizati važno sredstvo za postizanje ovog cilja. Na kraju valja istaknuti da su na temelju preporuka da se provede dobro planirano ispitivanje s većim brojem ispitanika i bolje definiranim KOPB-om Soler i sur. 2007.g. objavili rezultate ispitivanja provedenog na 273 ispitanika s KOPB-om u kojem je testirana učinkovitost OM 85-BV [34]. Utvrđeno je signifikantno 29 %-tno smanjenje broja AE. U podskupini nepušača broj AE smanjen je za čak 40 %.

Usporedno s ispitivanjem učinkovitosti u nekoliko studija analiziran je i ekonomski efekt primjene OM 85-BV. Collet i sur. su utvrdili da je primjena OM 85-BV ekonomski opravdana jer značajno smanjuje izravne i neizravne troškove zbrinjavanja KOPB-a [35].

Zaključak

Većina podataka o učinkovitosti bakterijskih lizata, uključujući i OM 85-BV, temelji se na rezultatima kliničkih ispitivanja provedenih prije 15 i više godina kada su mogućnosti liječenja KOPB-a bile znatno skromnije no danas. Nekoliko metaanaliza publiciranih sredinom prošlog desetljeća složilo se u zaključku da je većina tih ispitivanja imala značajne metodološke manjkavosti te je

sugerirano provođenje većih i bolje planiranih ispitivanja. Međutim, radi činjenice da su posljednjih desetak godina klinička ispitivanja u svezi liječenja KOPB-a usmjerena poglavito k inhalacijskim kortikosteroidima i bronhodilatatorima, predložena sustavna ispitivanja bakterijskih imunostimulatora u KOPB-u nisu provedena. Nameće se pitanje da li kliničar treba propisivati bakterijske lizate ili je primjerenije čekati akumuliranje većeg broja novih podataka. U kontekstu rezultata pojedinačnih novijih ispitivanja koja sugeriraju korist primjene OM 85-BV i činjenice da je svaka terapijska mjera koja smanjuje broj, trajanje i težinu egzacerbacija KOPB-a dobrodošla, može se zaključiti da OM 85-BV može imati izvjestan preventivni i terapijski učinak koji može pomoći bolesnicima s KOPB-om, osobito onima s čestim bakterijskim egzacerbacijama.

Literatura

- [1] Pauwels RA, Buist S, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256–76.
- [2] Ball P, Make B. Acute exacerbations of chronic bronchitis: an international comparison. *Chest* 1998; 113 (Suppl.3): 199S–204S.
- [3] Mannino DM. COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity. *Chest* 2002; 121 (Suppl.5): 121S–126S.
- [4] Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55: 114–20.
- [5] Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV₁ decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1530–5.
- [6] Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1608–13.
- [7] Anthonisen NR, Menfreda J, Warren C, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196–204.
- [8] Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847–52.
- [9] Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV₁ decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 358–64.
- [10] Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1345–52.

- [11] Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, i sur. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11: 122–35.
- [12] Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, i sur. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128–38.
- [13] Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000; 117 (Suppl.2): 380S–385S.
- [14] Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999; 116: 40–6.
- [15] Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important? *Eur Respir J* 2002; 36 (Suppl.): 9S–19S.
- [16] Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1638–45.
- [17] Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, i sur. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007; 131: 9–19.
- [18] Mauel J, Van Pham T, Kreis B, Bauer J. Stimulation by a bacterial extract (Broncho-Vaxom) of the metabolic and functional activities of murine macrophages. *Int J Immunopharmacol* 1989; 11: 637–45.
- [19] Fontanges R, Bottex C, Cristau B, Burckhart MF. Influence of a bacterial extract on antigen presentation and protection against experimental infections. *Lung* 1990; 168 (Suppl.): 716–9.
- [20] Wybran J, Libin M, Schandene L. Activation of natural killer cells and cytokine production in man by bacterial extracts. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1989; 11: 17–32.
- [21] Keul R, Roth M, Papakonstantinou E, Nauck M, Perruchoud AP, Block LH. Induction of interleukin 6 and interleukin 8 expression by Broncho-Vaxom (OM-85 BV) via C-Fos/serum responsive element. *Thorax* 1996; 51: 150–4.
- [22] Duchow J, Marchant A, Delville JP, Schandene L, Goldman M. Upregulation of adhesion molecules induced by broncho-vaxom on phagocytic cells. *Int J Immunopharmacol* 1992; 14: 761–6.
- [23] Arafat H, Turkall R, Morsy A. Immunostimulation in rats following oral administration of OM-85 BV. *Eur Respir Rev* 1996; 6: 176–81.
- [24] Bosch A, Lucena F, Parés R, Jofre J. Compensation of cyclophosphamide immunosuppression by a bacterial immunostimulant (Broncho-Vaxom) in mice. *J Immunopharmacol* 1984; 6: 323–8.
- [25] Bowman LM, Holt PG. Selective enhancement of systemic Th1 immunity in immunologically immature rats with an orally administered bacterial extract. *Infect Immun* 2001; 69: 3719–27.
- [26] Ahrens J. A double-blind multicentre trial with Broncho-Vaxom® in adults. *Attemw Lungenkrkh* 1983; 9: 424–7.
- [27] Keller R, Hinz G. Effect of an oral polyvalent bacterial lysate (Broncho-Vaxom) in chronic bronchitis. *Prax Klin Pneumol* 1984; 38: 225–8.
- [28] Cvoriscec B, Ustar M, Pardon R, Palecek I, Stipic-Markovic A, Zimic B. Oral immunotherapy of chronic bronchitis: a double-blind placebo-controlled multicentre study. *Respiration* 1989; 55: 129–35.
- [29] 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: 1719–24.
- [30] Steurer-Stey C, Bachmann LM, Steurer J, Tramer MR. Oral purified bacterial extracts in chronic bronchitis and COPD: systematic review. *Chest* 2004; 126: 1645–55.
- [31] Sprenkle MD, Niewoehner DE, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. Clinical efficacy of OM-85 BV in COPD and chronic bronchitis: a systematic review. *COPD* 2005; 2: 167–75.
- [32] Arandjus C, Black PN, Poole PJ, Wood Baker R, Steurer-Stey C. Oral bacterial vaccines for the prevention of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis. *Respir Med* 2006; 100: 1671–81.
- [33] Braido F, Tarantini F, Ghiglione V, Melioli G, Canonica GW. Bacterial lysate in the prevention of acute exacerbation of COPD and in respiratory recurrent infections. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2: 335–45.
- [34] Soler M, Mütterlein R, Cozma G; Swiss-German OM-85 Study Group. Double-blind study of OM-85 in patients with chronic bronchitis or mild chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2007; 74: 26–32.
- [35] Collet JP, Ducruet T, Haider S, Shapiro S, Robinson A, Renzi PM, i sur. Economic impact of using an immunostimulating agent to prevent severe acute exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2001; 8: 27–33.