

# Quanto l'OM-85 migliora la protezione verso i virus del tratto respiratorio: update dei principali studi”

The poster features a stylized mountain range in shades of blue and purple. Below the mountains, the text 'LUCI OMBRE ABBAGLI' is written in a blue box. Underneath, five medical specialties are listed in yellow boxes: 'Prevenzione', 'Allergologia', 'Gastroenterologia', 'Nutrizione', and 'Dermatologia'. Blue lines connect these specialties to the 'LUCI OMBRE ABBAGLI' header. At the bottom of the poster, the dates '23-25 Aprile 2022' and the event details 'Evento Residenziale Hotel Royal Continental, Napoli' are displayed in a yellow box. Logos for SIPPS and the Italian Pediatric Allergy Network (H3aN) are also present.

**Napule è...**  
PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

**LUCI OMBRE ABBAGLI**

Prevenzione  
Allergologia  
Gastroenterologia  
Nutrizione  
Dermatologia

23-25 Aprile 2022  
Evento Residenziale  
Hotel Royal Continental, Napoli



## Nunzia Maiello

Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica  
Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli  
[nunzia.maiello@unicampania.it](mailto:nunzia.maiello@unicampania.it)

# Infezioni Respiratorie

- **Le infezioni del tratto respiratorio (RTI) sono una serie di sindromi cliniche che coprono il comune raffreddore, rinite, rinofaringite, bronchite, epiglottite, laringite, tracheite, tracheobronchite, polmonite e altre infezioni delle vie respiratorie superiori (URTI) e inferiori (LRTIs)**

(World Health Organization. Diseases of the respiratory system. In: International Classification of Diseases, 11th revision. Geneva (Switzerland): World Health Organization. 2018; chapter 12)

- **La maggior parte delle RTI sono di eziologia virale ma nei paesi sviluppati sono spesso trattate con antibiotici per oltre il 70% dei casi**



# Cause più frequenti di IRR : i virus

I virus (principalmente virus respiratorio sinciziale, **rinovirus e virus dell'influenza**) sono i principali agenti eziologici di RRT. Esposito et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012



In situazioni favorevoli la flora batterica normale può virulentarsi e complicare banali infezioni virali

➤ Alte vie

✓ Rhinovirus 45%

➤ Basse vie

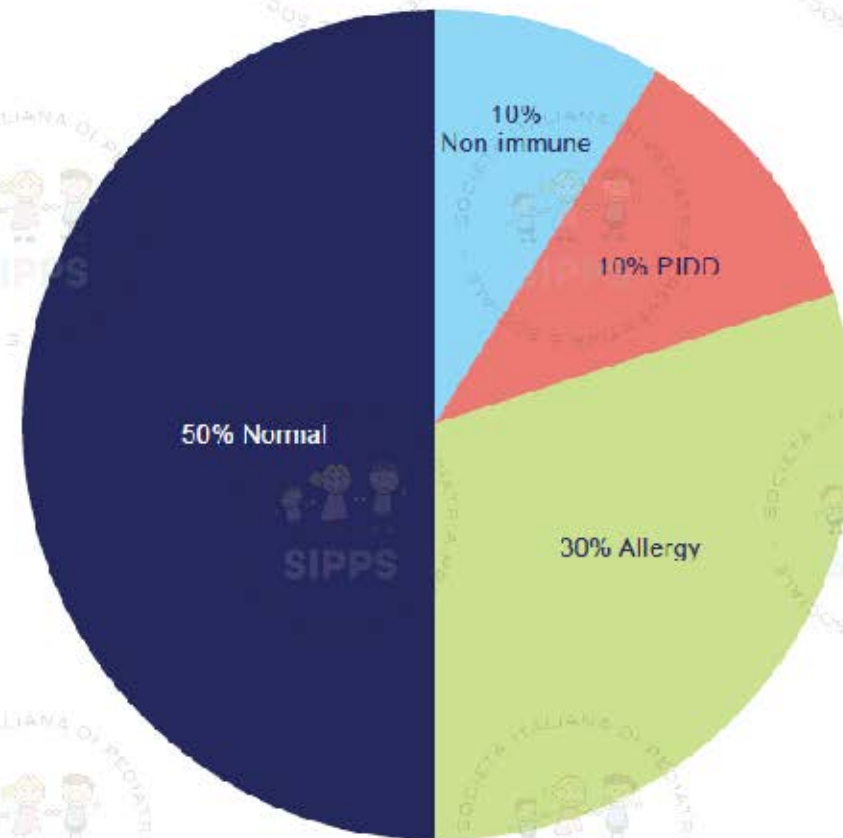
✓ VRS, virus influenzali A e B, virus parainfluenzali, adenovirus, rhinovirus, enterovirus

✓ Altri virus..

Metapneumovirus umano, bocavirus, polyomavirus

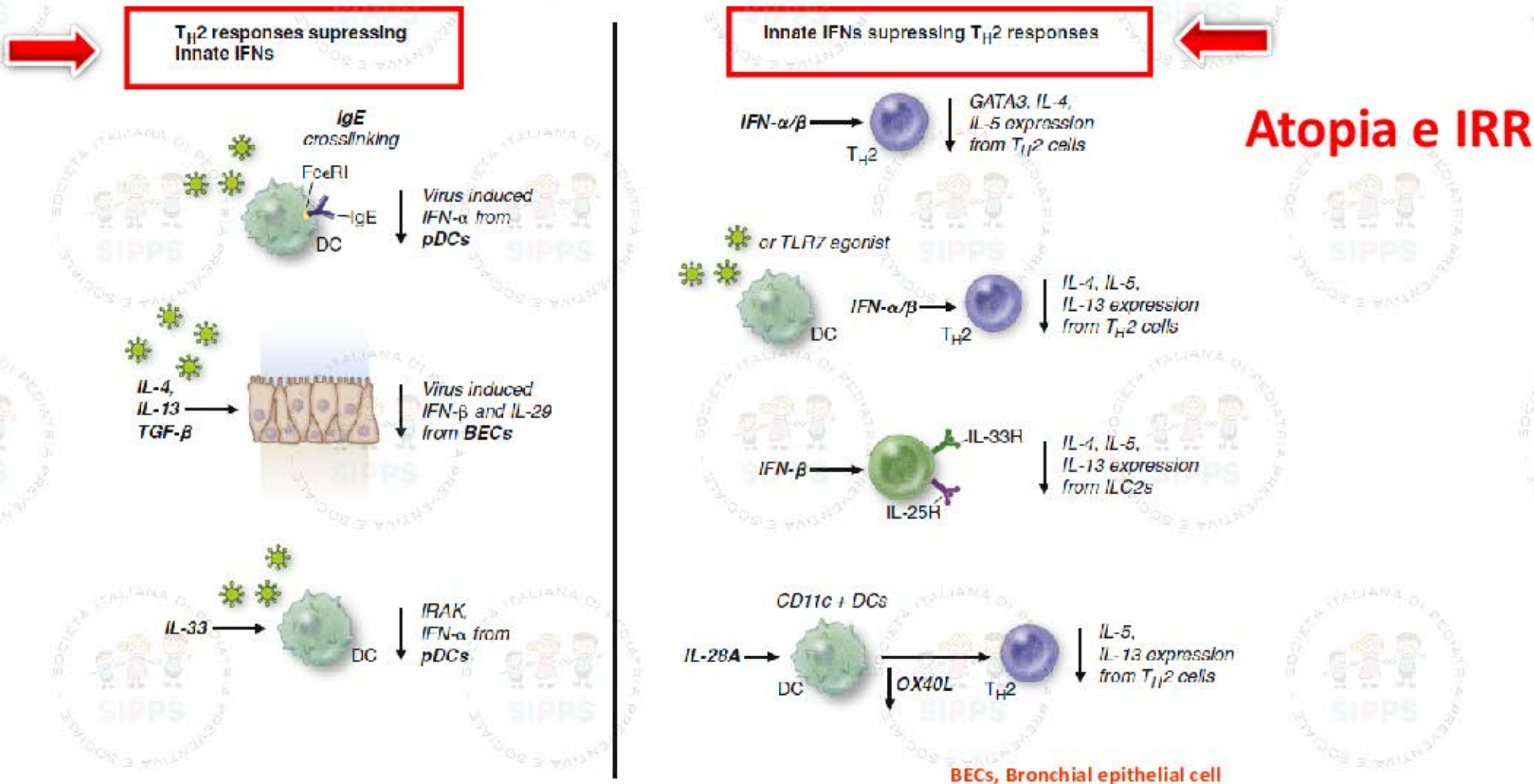
# Approccio diagnostico etiologico delle IRR

- **Bambino “normale” con IRR (50%)** in cui è importante evitare indagini e terapie non necessarie ed informare per gestire l’ansia dei genitori
- **Bambino in cui l’etiologia delle IRR non è correlabile a cause immuni (10%)** in cui le IRR richiedono indagini per identificare e trattare adeguatamente il problema scatenante
- **Bambino con funzione immunitaria disregolata** in cui è importante porre una diagnosi ai fini di un trattamento efficace :le disregolazioni immunitarie di solito si manifestano sia con « **iperattività** » o **allergia** (30%), o con **una “alterata attività”** o PID (10%) o con una combinazione di entrambe

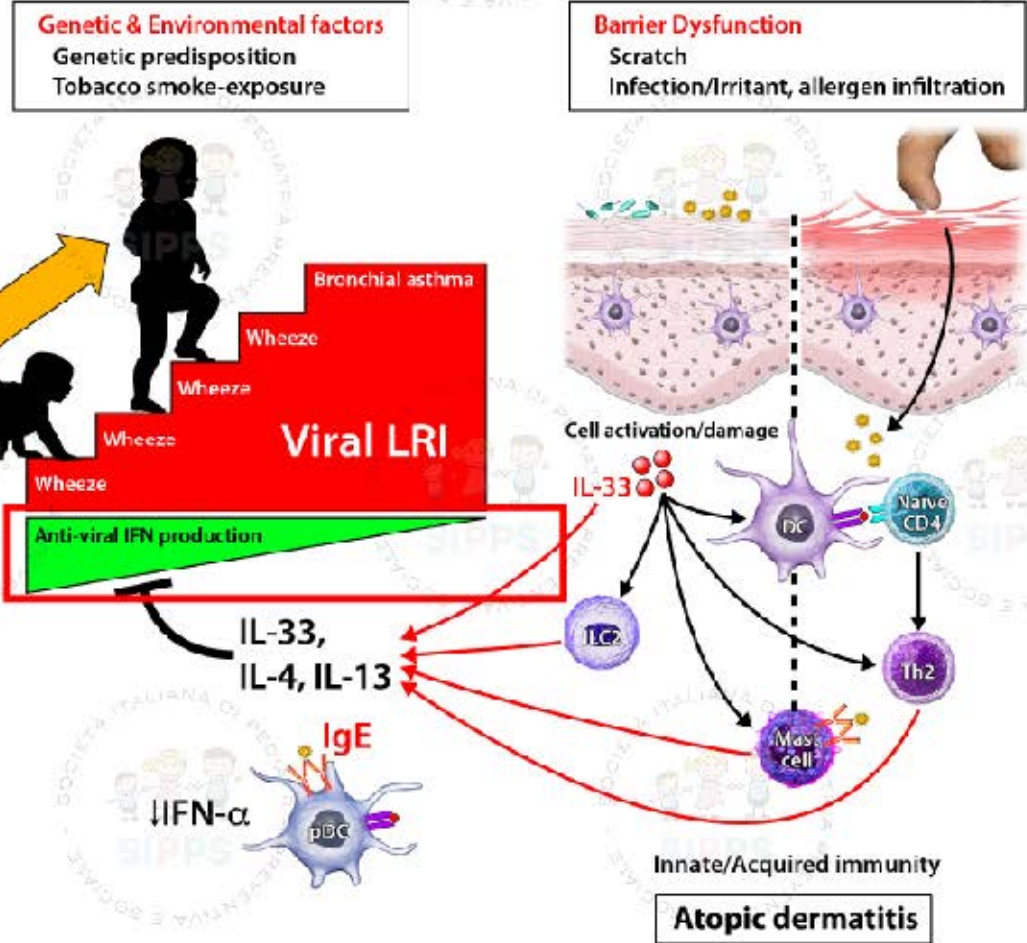




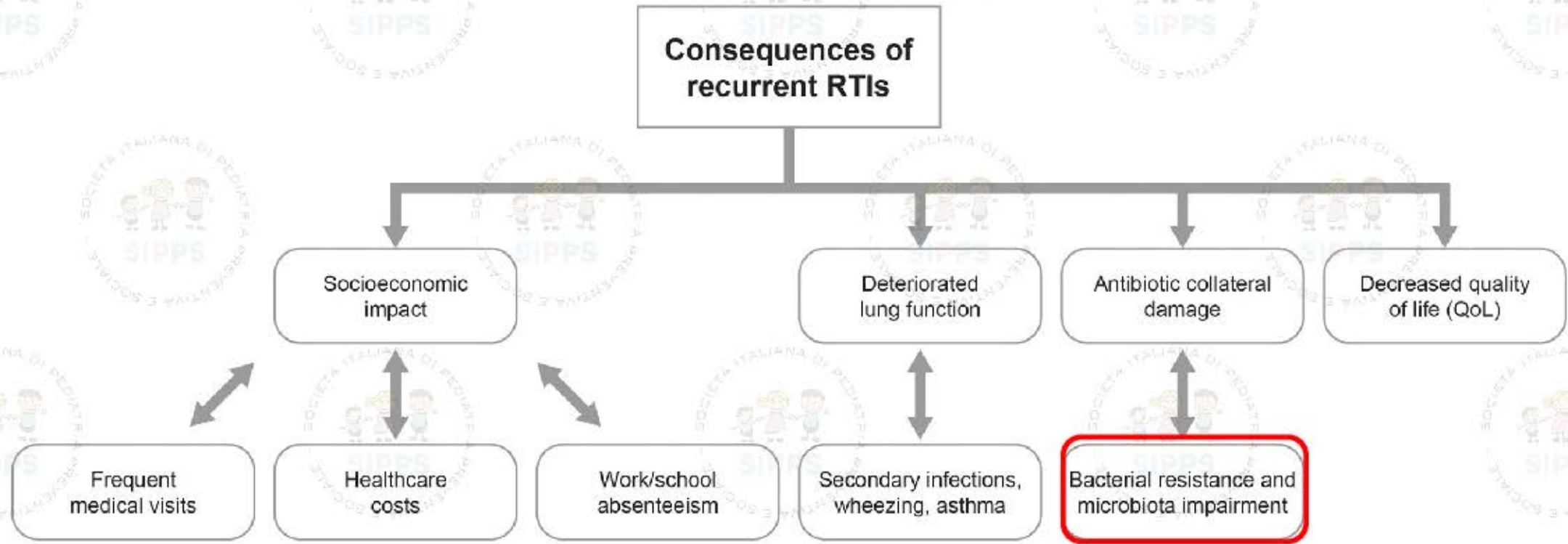
# Sommario dei meccanismi di reciproca regolazione negativa degli interferons di tipo I e III e vie Th2 nei pazienti asmatici



# Diagramma schematico su come la Dermatite Atopica conduce all'asma nei bambini

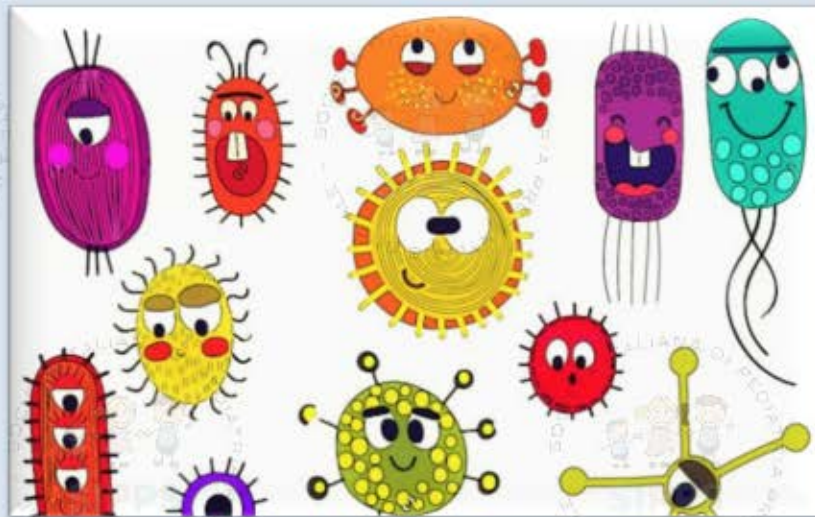


# Peso della malattia: conseguenze delle IRR





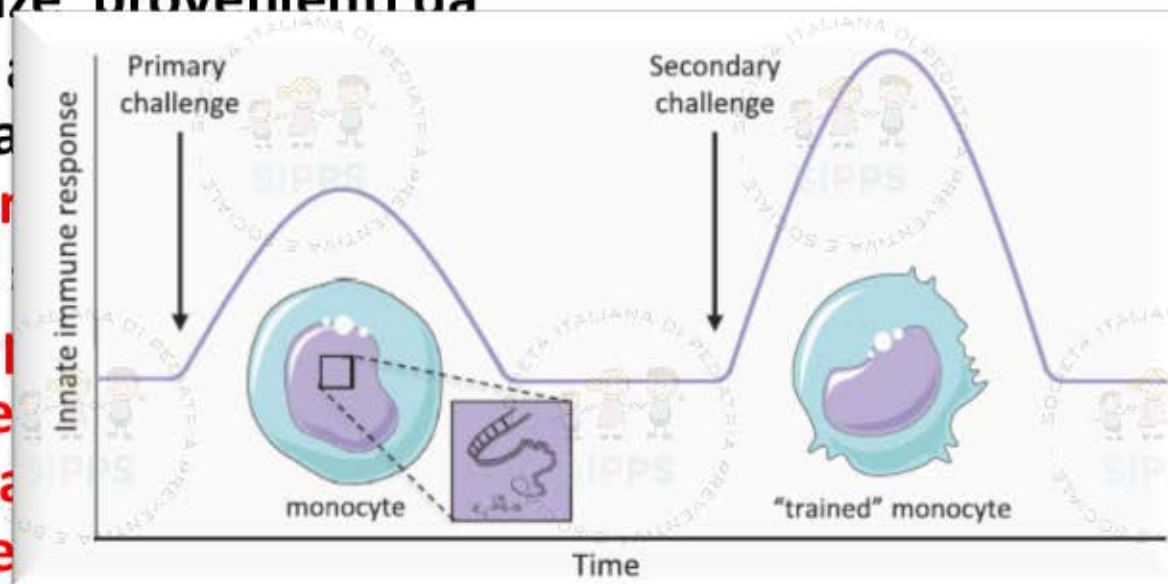
# Microbiota e IRR





# Microbiome-Driven Interventions and Early Respiratory Health: The Novel Notion of Innate Immune Training

- Tutte le evidenze provenienti da studi di coorte e meccanicistici a che il microbioma favorisce lo sviluppo del sistema immunitario e a ridurre la suscettibilità alle malattie respiratorie e l'asma infantile



Innate training

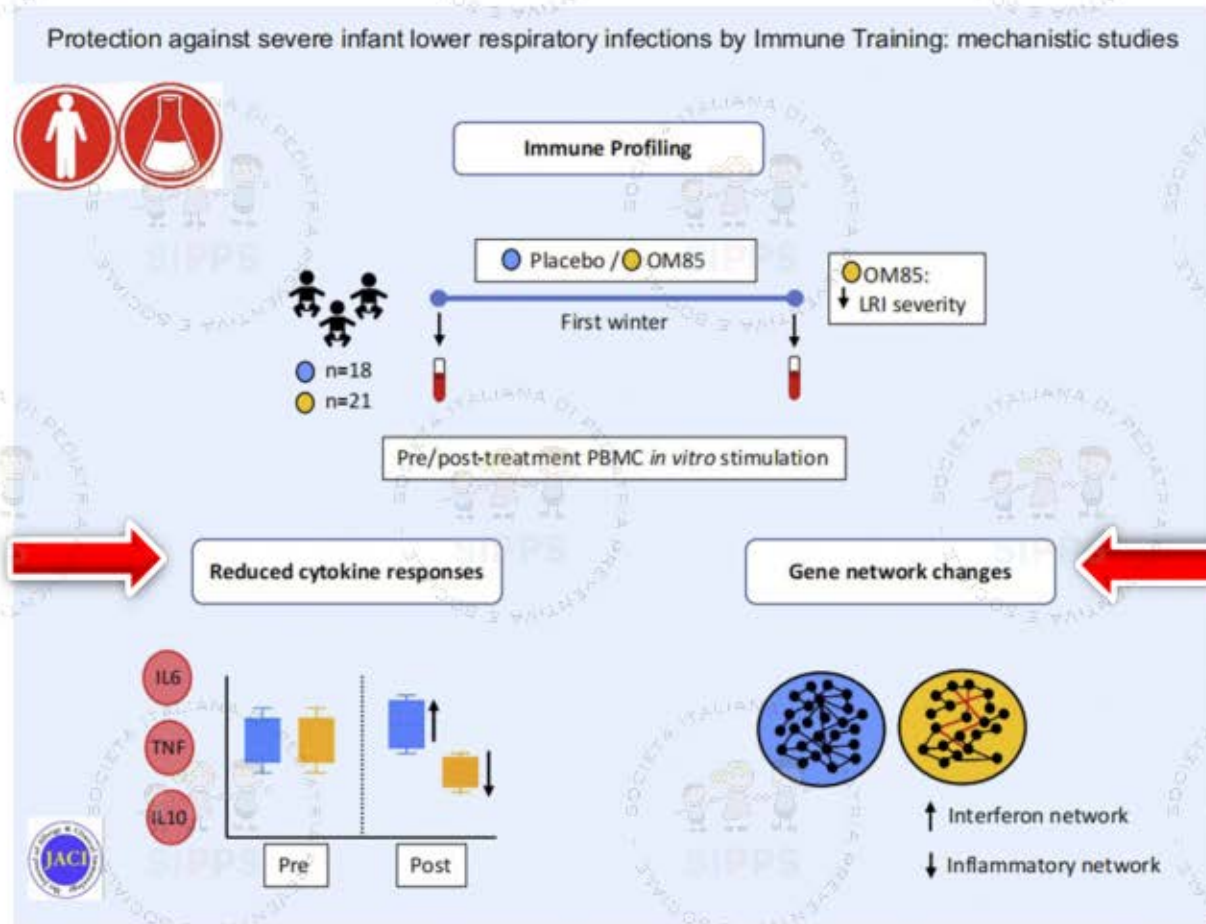
Protection or Susceptibility to Respiratory Diseases During and Beyond Childhood



- Questo nuovo paradigma è stato concettualizzato sotto il modello emergente di "Innate Immune Training (IIT)" (Holt P et al Am. J. Respir. Crit. Care

Med. 2021; Martinez FD Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2018; 197: 573–579)

# Protezione contro gravi infezioni del tratto respiratorio inferiore del neonato mediante allenamento immunitario: studi meccanicistici

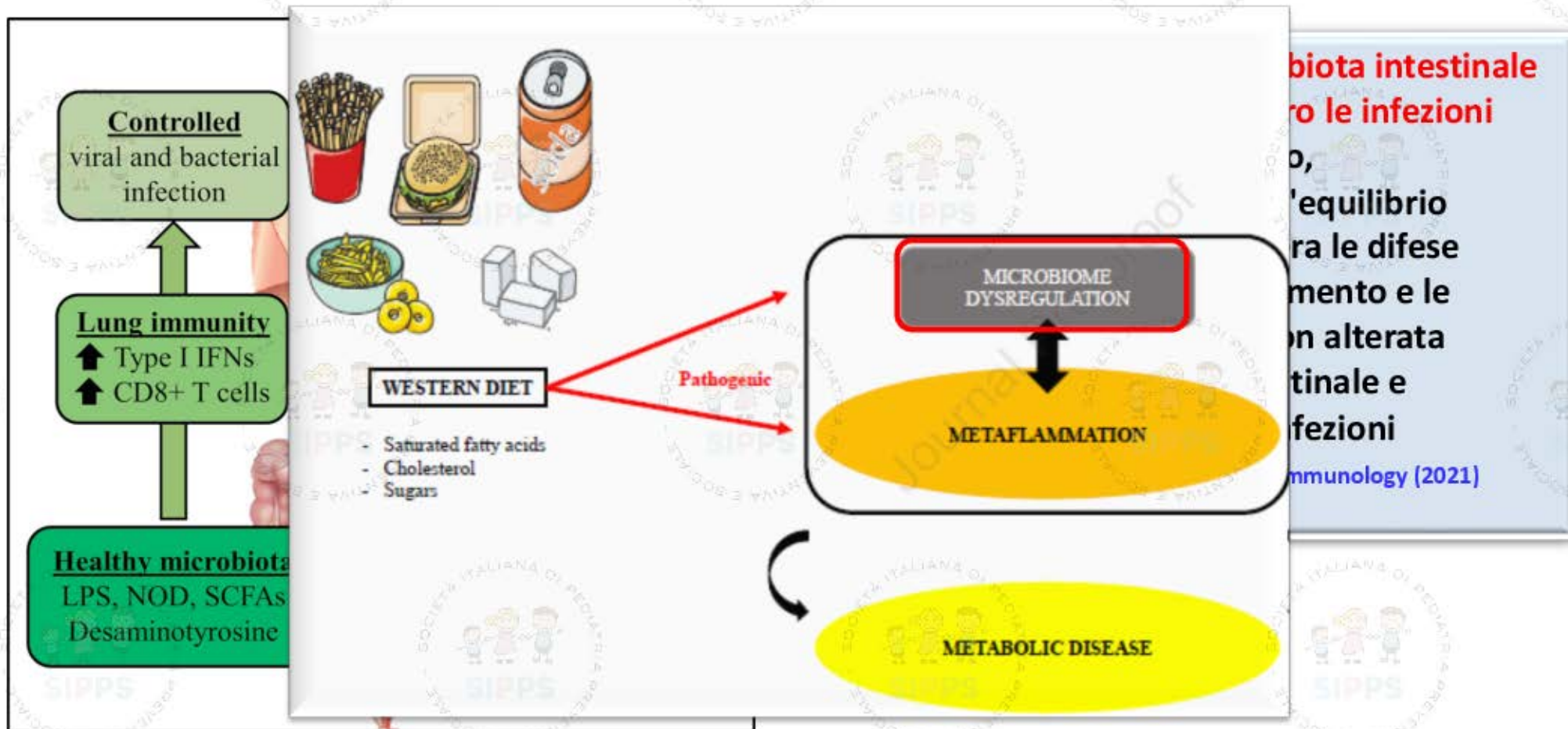


**L'OM 85 protegge potenzialmente contro gravi infezioni del tratto respiratorio inferiore nei bambini, principalmente per gli effetti sulle risposte immunitarie innate**

L'OM 85 agisce come un **"allenatore immunitario"**, sostituendo i segnali microbici vitali che modellano il sistema immunitario nelle prime fasi della vita



# Il ruolo del microbiota intestinale nelle infezioni respiratorie virali



# OM-85

## ➤ Lisato batterico chimico liofilizzato (PCBL) di:

- ✓ H. Influenzae
- ✓ Moraxella c
- ✓ Klebsiella pn.
- ✓ Klebsiella ozaenae
- ✓ Staphylococcus aureus
- ✓ Streptococcus pyogenes
- ✓ Streptococcus viridans
- ✓ Streptococcus pn.

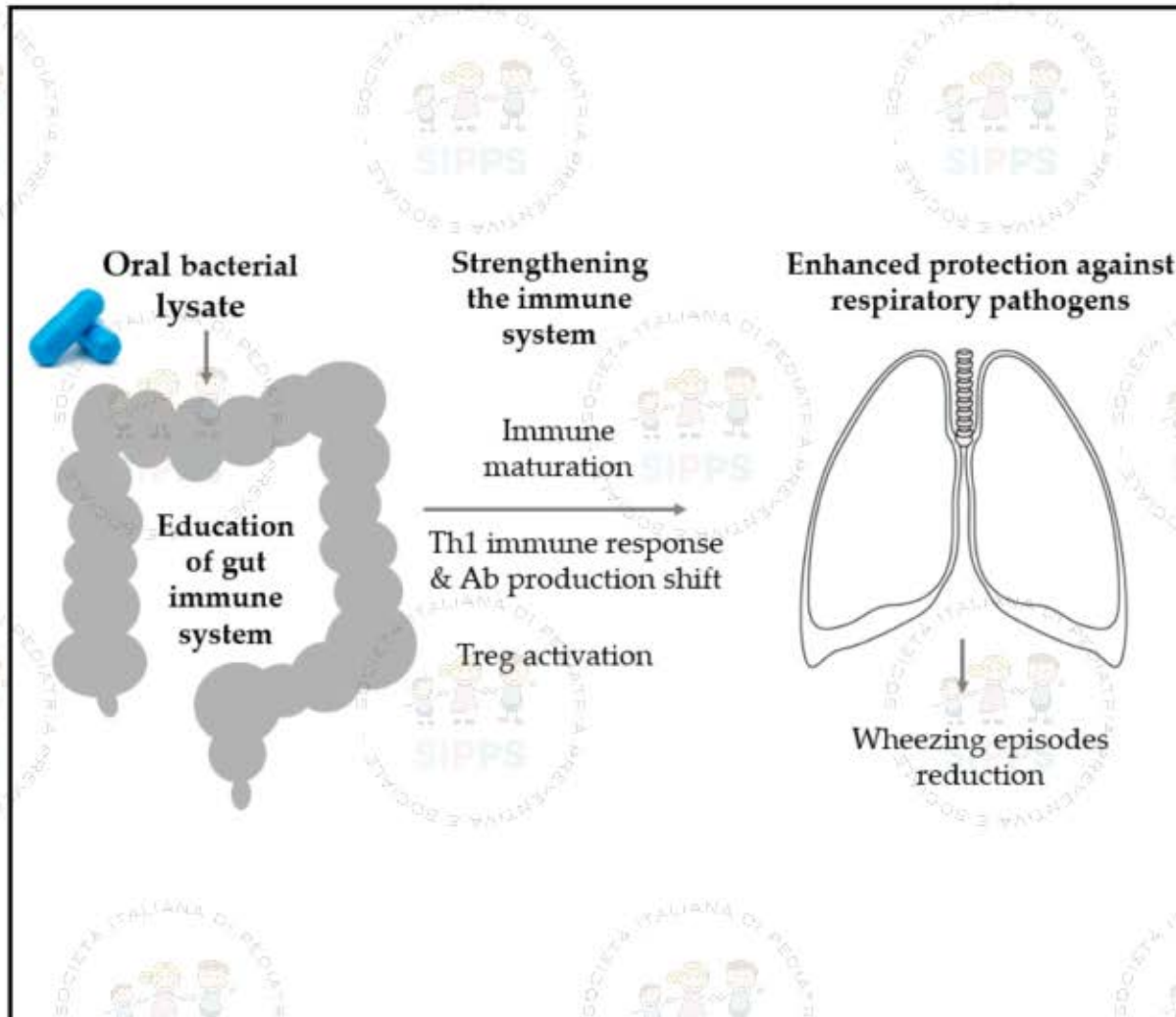
**Gli estratti liofilizzati  
contengono proteine,  
peptidi e tracce di  
zuccheri,acidi grassi, acidi  
lipoteici e lipopolisaccaridi  
inattivati**

Suarez N et al Front. Bioeng

Biotechnol 2020 ; 8: 545



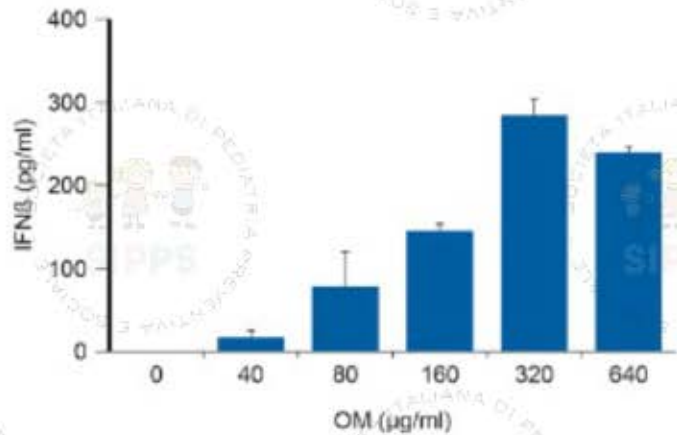




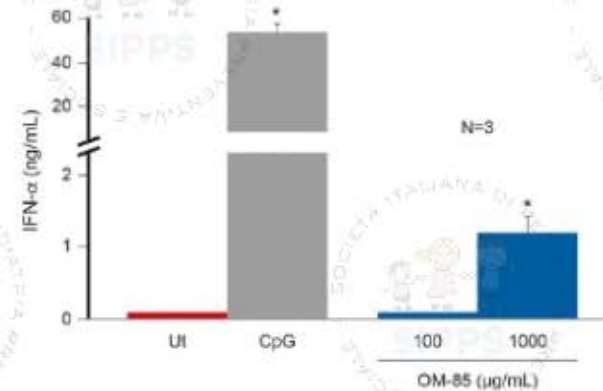
- L'OM 85 induce una attivazione policlonale del sistema immunitario, che coinvolge le risposte innate e adattive contro agenti infettivi, con l'induzione dell'interferone (INF) di tipo I (INF -  $\alpha$  e INF -  $\beta$ ) ma anche con il controllo di un'eccessiva reazione infiammatoria attraverso la riduzione della produzione di interleuchina -  $1\beta$
- Riduce significativamente la concentrazione di IL-5 e IL-13 nel BAL del modello OVA-topo (topo sensibilizzato con Ovalbumina)

Ballarini S et al Microorganisms 2021; 9: 448

# OM-85 e produzione di INF



**Fig. 4** Effect of OM-85 on IFN-β production at different concentrations (40 to 640 mcg/ml). The increase on IFN-beta production correspond with the increasing concentration of OM-85. \*\*\* $p \leq 0.001$ . These in vitro results represent mean  $\pm$  SD ( $n = 3$  technical replicates). Reference: Parola et al. [19]

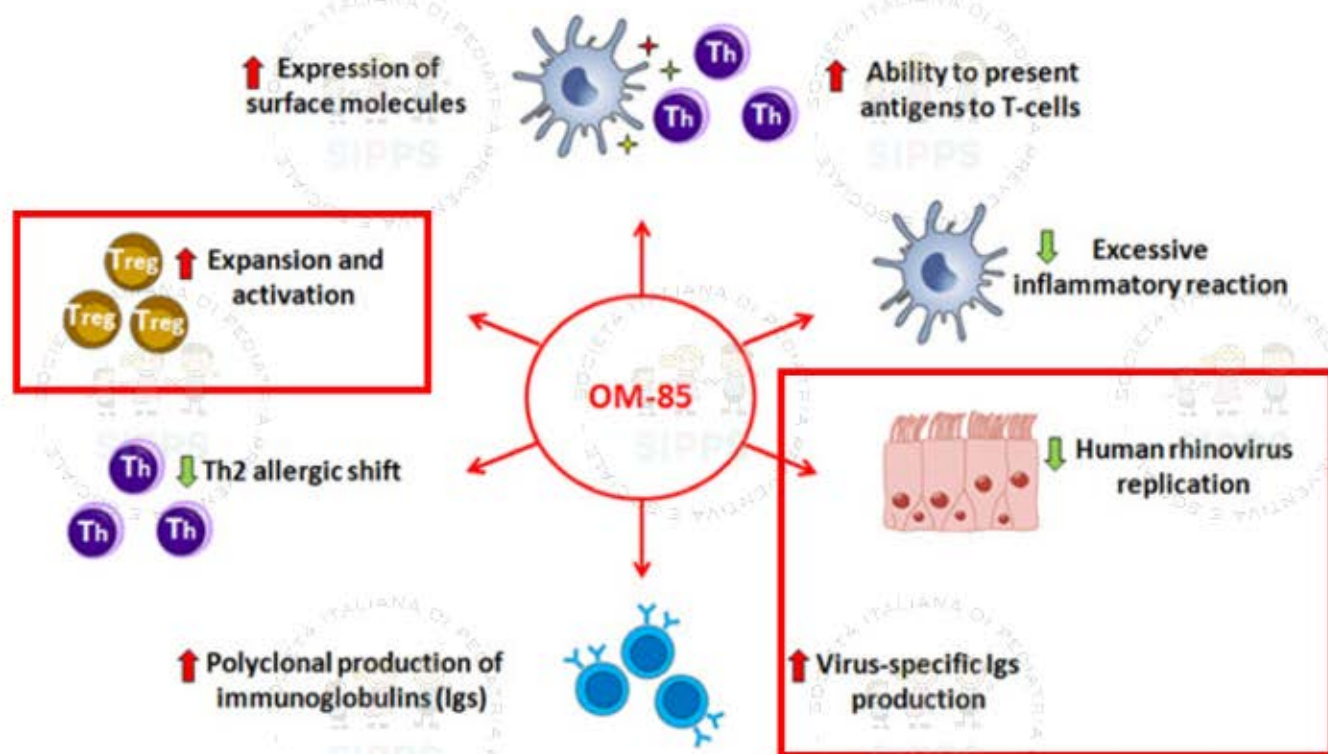


**Fig. 3** Effect of OM-85 on IFN-α production. \* $p < 0.05$ . CpG 5'-C-phosphate-G-3, Ut untreated. Reference: Parola et al. [19]

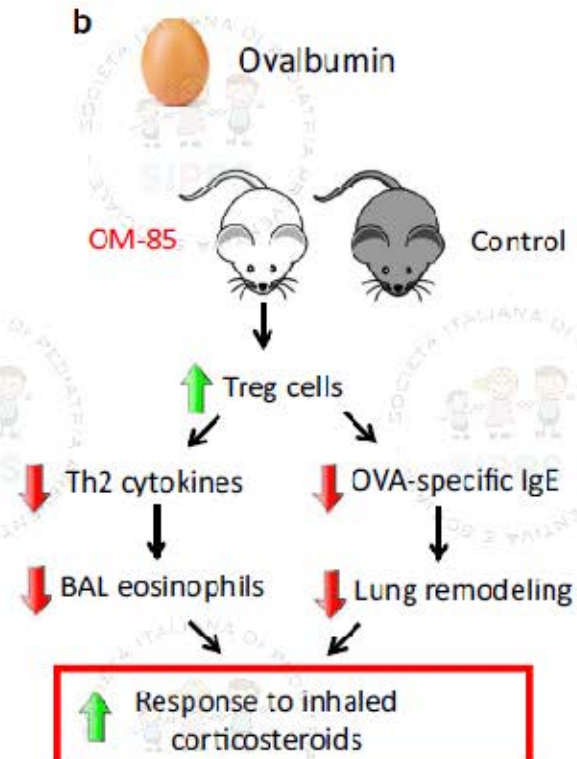
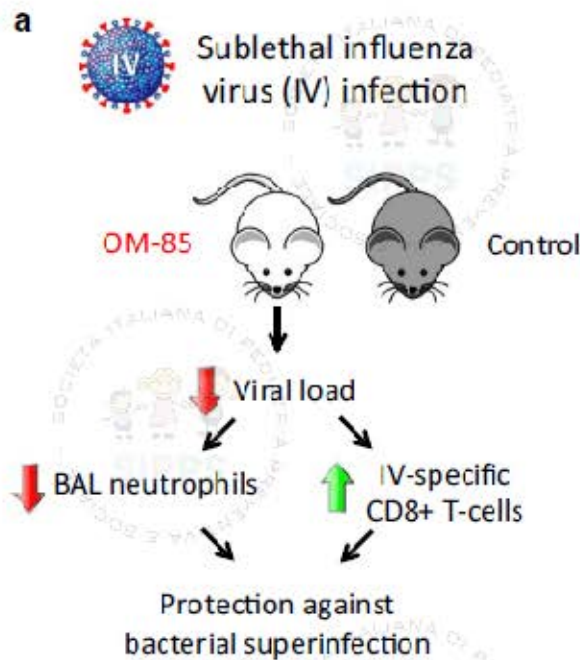


# Effetti immunologici dell'OM-85

## Modulatory activities of OM-85 on immuno-effector and parenchymal cells



# Modelli murini rilevanti per le malattie umane





# OM-85 e microbiota intestinale

- È stato riportato che la somministrazione di OM-85 è associata a un cambiamento significativo nella composizione microbica nelle feci
- Gli animali trattati con OM-85 hanno mostrato una maggiore presenza di batteri del genere *Lactobacillus* rispetto agli animali

Probabilmente l'OM85 influenza la composizione del microbioma gastrointestinale stesso il che a sua volta aiuta a promuovere la sopravvivenza dei ceppi batterici 'buoni' che stimolano il sistema immunitario

trattati con OM-85 che a loro volta hanno dimostrato di modulare l'infiammazione delle vie aeree in modelli animali di asma

- **In particolare** la somministrazione di *L. reuteri* ai topi ha aumentato l'attivazione di cellule T regolatorie CD4+ CD25+ Foxp3+ non antigene-specifiche, **che a loro volta attenuano le risposte allergiche delle vie aeree**

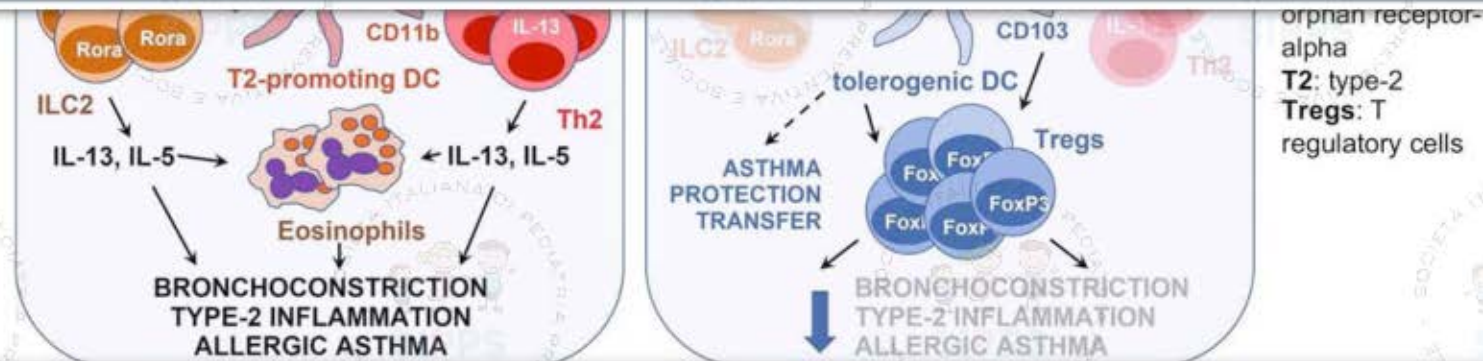


# Airway administration of OM-85, a bacterial lysate, blocks experimental asthma by targeting dendritic cells and the epithelium/IL-33/ILC2 axis



Airway administration of the OM-85 bacterial lysate blocks experimental asthma by targeting dendritic cells and the epithelium/IL-33/ILC2 axis

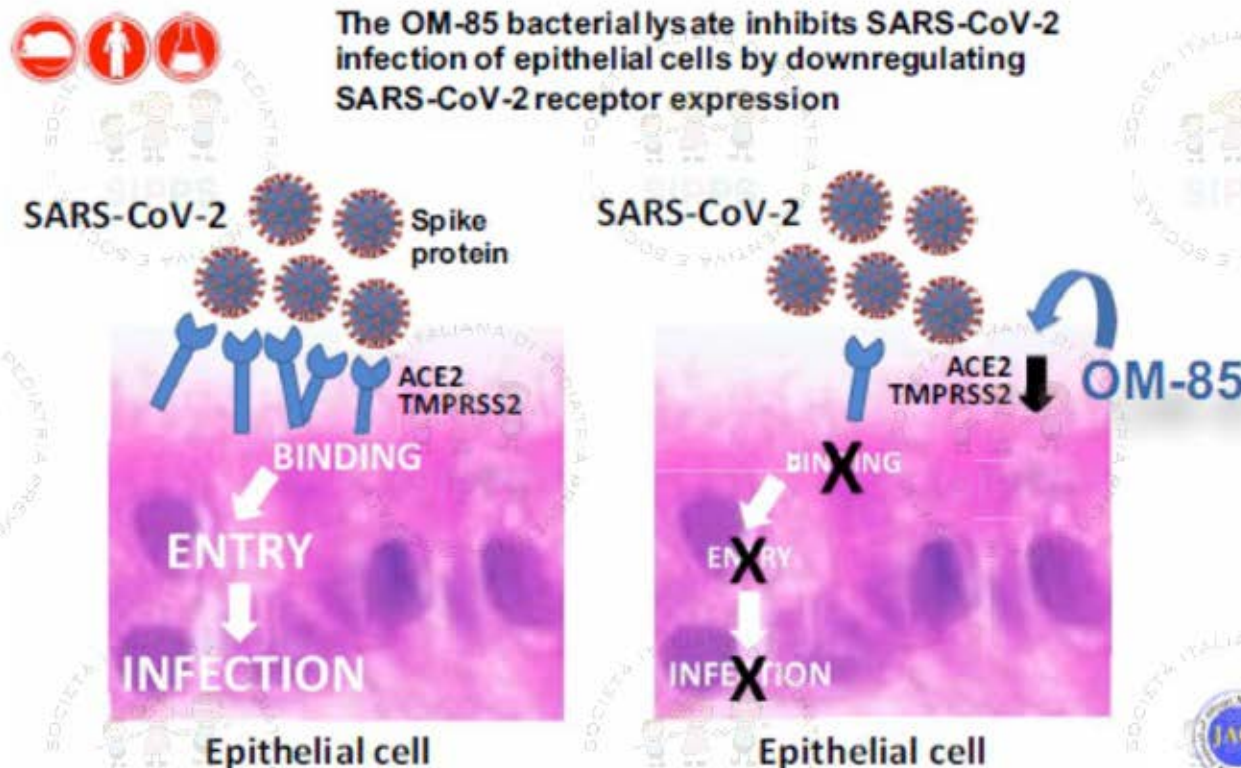
Poiché la protezione richiede una dose cumulativa da 27 a 46 volte inferiore a quella riferita attiva per via orale, l'efficacia di somministrazione intranasale di OM-85 può riflettere il suo accesso diretto alle reti a livello mucosa delle vie aeree che controllano l'inizio e lo sviluppo dell'asma allergico



Diversi ceppi di topi sensibilizzati e sottoposti a test provocazione con ovalbumina o *Alternaria* hanno ricevuto OM-85 per via intranasale [Pivniouk V et al JACI 2022](#)



# Il lisato batterico OM-85 inibisce l'infezione da SARS-CoV-2 delle cellule epiteliali sottoregolando l'espressione del recettore SARS-CoV-2



OM-85 inibisce l'infezione della cellula epiteliale con SARS-CoV-2 in vitro sottoregolando l'espressione del recettore SARS-CoV-2. Sono necessari ulteriori studi per valutare se OM-85 può prevenire e/o ridurre la gravità della malattia da coronavirus

E' interessante notare che la downregulation del recettore SARS-CoV-2 indotta da OM-85 dovrebbe proteggere contro più varianti di SARS-CoV-2 e anche contro altri coronavirus che si basano sull'infezione della cellula ospite tramite ACE2

Pivniouk V et al JACI 2022 Mar;149(3):923-933

# OM-85 In vitro regola le proteine che interagiscono con SARS-CoV-2<sup>1</sup>



**ACE2**  
**TMPRSS2**  
**DPP4**

Il trattamento giornaliero con OM-85 riduce l'espressione di mACE2 e di altre proteine della membrana cellulare che svolgono un ruolo nell'attecchimento di SARS-CoV-2 e nell'infezione delle cellule epiteliali umane



**ADAM17**

La ridotta espressione di mACE2 è mediata dall'aumento dell'espressione di ADAM17, enzima responsabile del clivaggio di ACE2 dalla membrana cellulare


ACE2: enzima di conversione dell'angiotensina umana 2; ADAM17: disintegrina A e metalloproteinasi 17; DPP4: dipeptil peptidasi 4; TMPRSS2: proteasi transmembrana serina sottotipo 2



# OM-85 In vitro riduce l'HS (eparan solfato) aumentando l'espressione dell'eparanasi, ma aumenta la secrezione di acido ialuronico

 **HS**  
(Eparansolfato)

OM-85 riduce l'espressione dell'eparan solfato, un altro **componente necessario per l'infezione da SARS-CoV-2**

 **HA(a.ialuronico)**  
**Has-1** (ialuronan sintasi di tipo 1)

OM-85 aumenta la sintesi di acido ialuronico, che può proteggere contro l'infezione da SARS-CoV-2  
**La sovraregolazione di Has-1 suggerisce che OM-85 supporta la sintesi *de novo* di HA a catena lunga, che è stato descritto ridurre le infezioni virali**

# Distinct Antiviral Properties of Two Different Bacterial Lysates

➤ La composizione di OM-85 differisce da Pulmonarom

## OM-85

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*

---

- *Streptococcus viridans*
- *Klebsiella ozaenae*

(a)

## Pulmonarom

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*

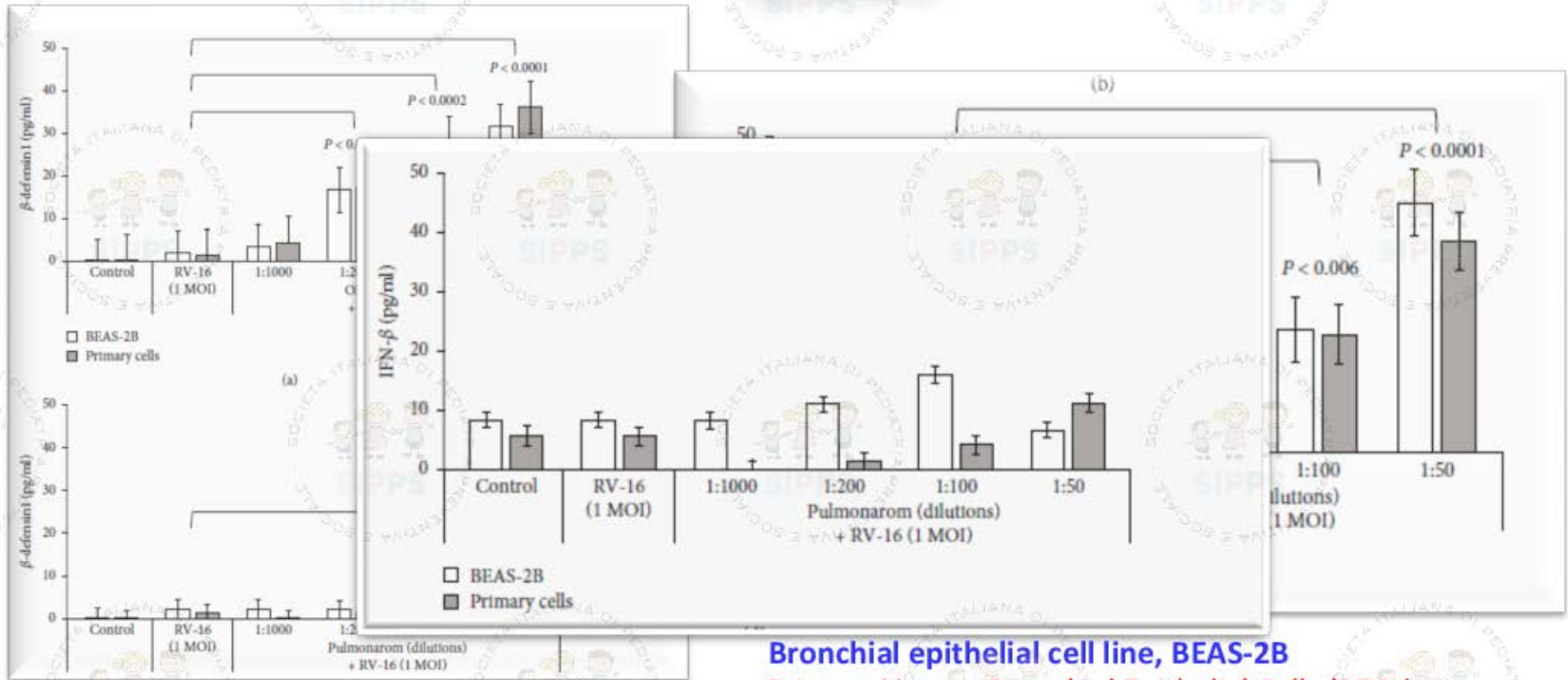
---

- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus agalactiae*

(b)



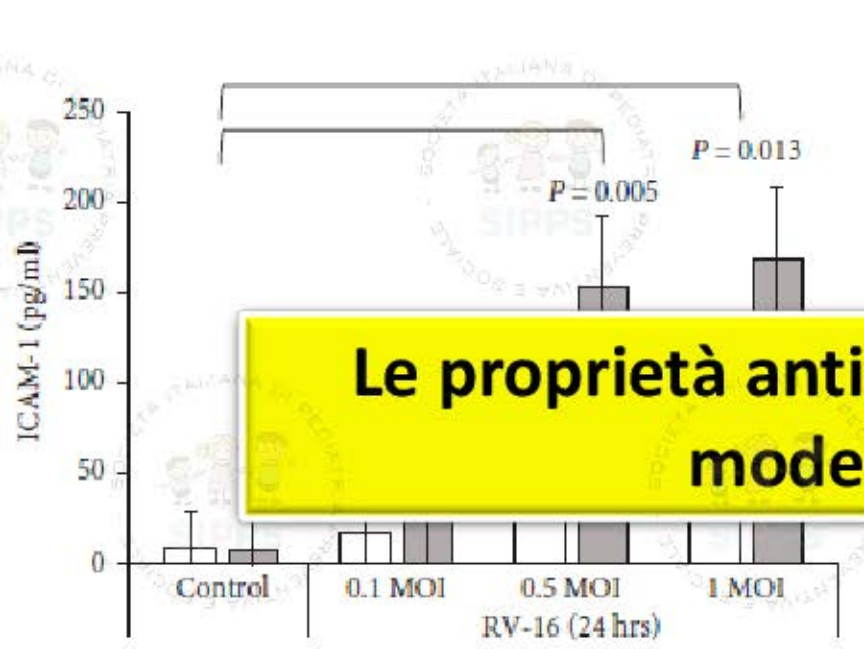
# Modification of $\beta$ defensin-1 and IFN- $\beta$ by bacterial lysates



Bronchial epithelial cell line, BEAS-2B

Primary Human Bronchial Epithelial Cells (BECs)

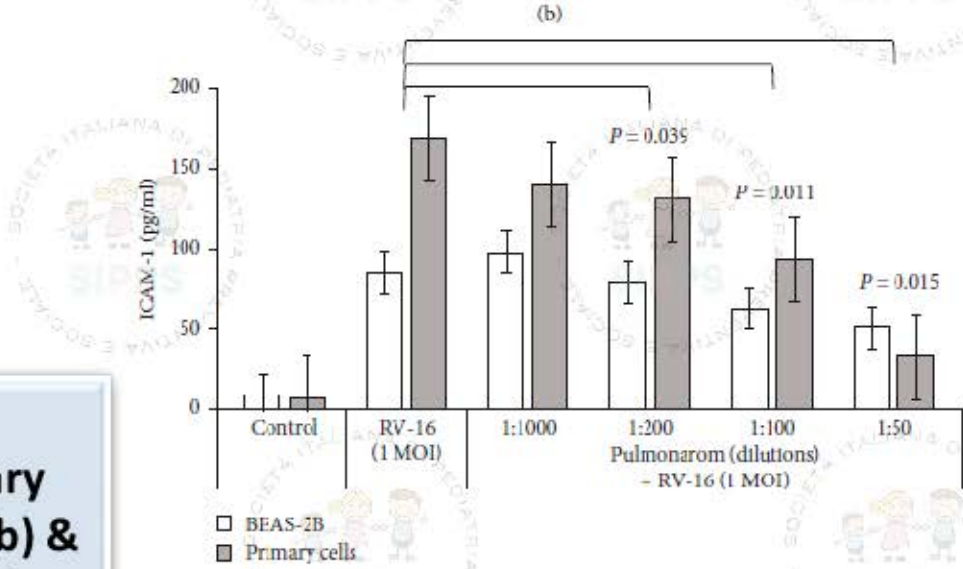
$\beta$ -defensin-1 release by BEAS-2B and primary cells infected with 1.0 MOI RV-16 after pretreatment with (a) OM-85 or (b) Pulmonarom at different concentrations after 24 hours. IFN- $\beta$  release by BEAS-2B and primary cells infected by 1.0 MOI RV-16 and pretreated with increasing concentrations of either (c) OM-85 or (d) Pulmonarom.



**Le proprietà antivirali sono più forti per OM-85 nei modelli utilizzati nello studio**

□ BEAS-2B  
 ■ Primary cells

bronchial epithelial cell line, BEAS-2B  
 Primary Human Bronchial Epithelial Cells (BECs).



**ICAM-1 expression.**  
 (a) ICAM-1 expression by BEAS-2B and primary cells infected by 1.0, 0.5, or 1.0 MOI RV-16. (b) & concentration-dependent effect of OM-85. (c) Pulmonarom on ICAM-1 expression by BEAS-2B and primary cells.



# OM-85 e RI in pediatria



# OM-85 ,un immunostimolante nelle IRR pediatriche:revisione sistematica

8 studi randomizzati controllati della durata di 6 mesi sono inclusi nella metanalisi

N RTIs/6 months	OM-85 BV		Placebo		Comments
	Mean	SD	Mean	SD	
Schaad et al (2002)	2.12	1.44	2.48	1.63	
Gutierrez-Tarango (2001)	5.04	1.95	8.00	2.51	Variances,* P=0.06
Del Rio (2003)	2.80	1.40	5.20	1.50	
Jara-Perez (2000)	1.43	0.94	2.99	0.81	
G.-Barreto (1998)	1.56	1.53	2.22	2.43	
Paupe (1991)	2.07	2.09	3.51	2.97	SD estimated†
Zagar (1988)	0.38	0.71	1.09	1.50	Variances,* P=0.003
Schaad (1986)	2.89	1.77	2.98	1.56	
Pooled mean & SD	2.09	1.79	3.24	2.40	P<0.001
Pooled mean & SD after eliminating 'outlier' trials of Gutierrez-Tarango (2001) & Schaad (1986)					
Pooled mean & SD	1.78	2.51	2.88	4.21	P<0.001

\*: Bartlett-Test for homogeneity of variances; †: SD estimated to be equal to average ratio SD/mean of the other trials.

**I soggetti trattati con OM-85 accusano significativamente meno episodi di IRR. L'effetto è maggiore nei pazienti con aumentato rischio di IRR\***

\* Effetto principalmente fintanto che il trattamento è in atto

**Mean number of RTIs in 6 months (pooled mean & SD) by treatment**



# OM-85 nelle IRR del bambino: Revisione sistematica e metanalisi

- Inclusi in questa metanalisi **53 RCT** che hanno coinvolto **4851** pazienti pediatrici
- L'assunzione di OM-85 è stata positivamente correlata con una riduzione della frequenza delle infezioni respiratorie [MD = -2,33, 95% CI (-2,75, -1,90), **P <0,00001**] rispetto al gruppo di controllo
- **I soggetti trattati rispetto ai controlli avevano un minore durata del ciclo di antibiotici, di infezioni, febbre, tosse e respiro sibilante, aumento dei livelli sierici di immunoglobuline (IgG, IgA o IgM) e sottotipi di linfociti T (CD3 +, CD4 + o CD8 +)**
- Tuttavia, l'OM-85 presentava tassi di eventi avversi più elevati [RR = 1,39, IC 95% (1,02, 1,88), P = 0,04]; **questi non erano gravi e non hanno influenzato il corso del trattamento.**

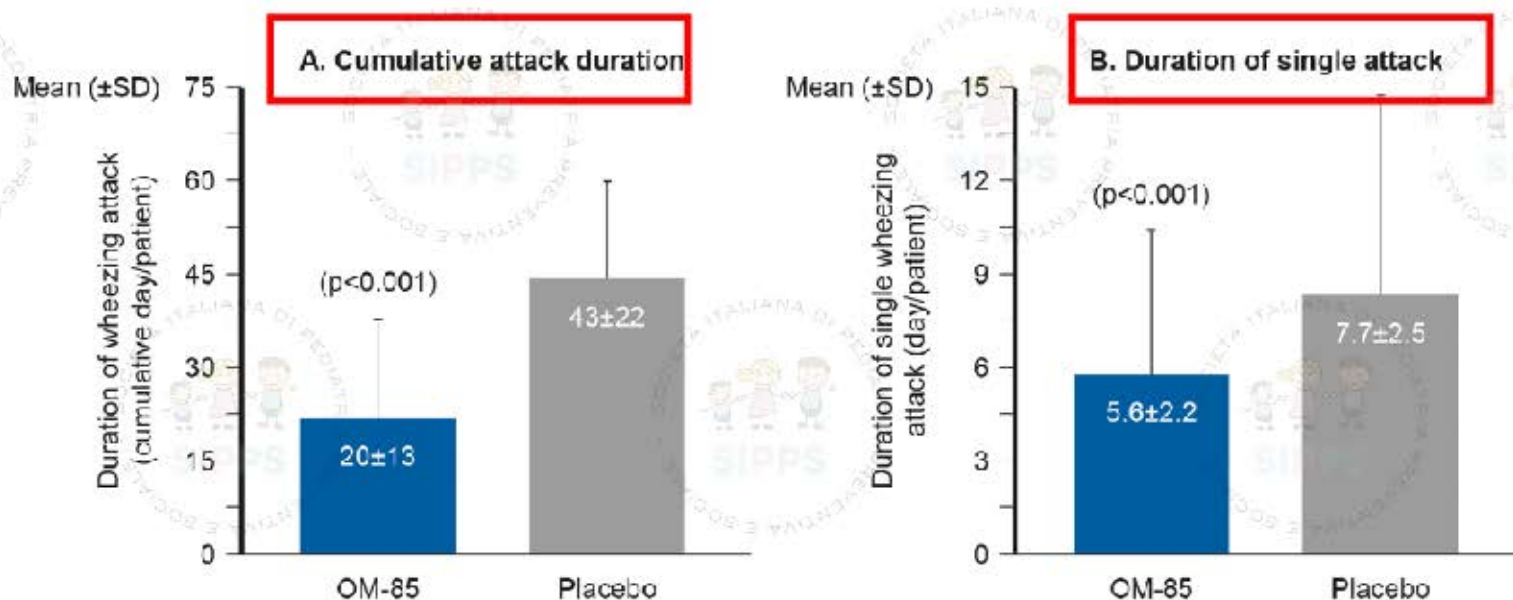
# Conclusioni

- **Questa analisi ha indicato un'efficacia significativa del trattamento di routine con OM-85 sulle RTI nei bambini e una buona sicurezza**
- **Tuttavia, i risultati devono essere interpretati con cautela a causa del basso livello di evidenza. Ulteriori evidenze di conferma sono richieste da studi RCT di alta qualità e su larga scala**



# Effetto dell'OM-85 sul respiro sibilante in pazienti pediatrici con rRTI

La differenza cumulativa negli attacchi sibilanti tra i 2 gruppi erano 2,18 attacchi di respiro sibilante per paziente in 12 mesi; c'è stata una riduzione del **37,9%** nel gruppo trattato con OM-85 BV rispetto al gruppo trattato con placebo ( $P < .001$ ) La durata di ogni attacco sibilante è stata di **2 giorni più breve** nel gruppo OM-85 BV rispetto al gruppo trattato con placebo ( $P = .001$ )



Studio di 12 mesi su 75 bambini età 1-6 aa bambini con respiro sibilante indotto da virus : 3 mesi di trattamento con OM - 85 (1 cps die per 10 gg mese per 3 mesi) **ha ridotto numero e durata degli episodi di respiro sibilante ( di circa 2 gg) indotti da virus, con un benefico effetto di carry over per 9 mesi dopo l'interruzione del trattamento.**

Razi CH et al JACI 2010;126(4):763-9

# Uso del lisato batterico OM-85 nella popolazione pediatrica in Italia: uno studio di coorte retrospettivo

**Table 4.** RTI frequency in 1091 children included in the PRE and POST period. Pedianet, 2007–2017.

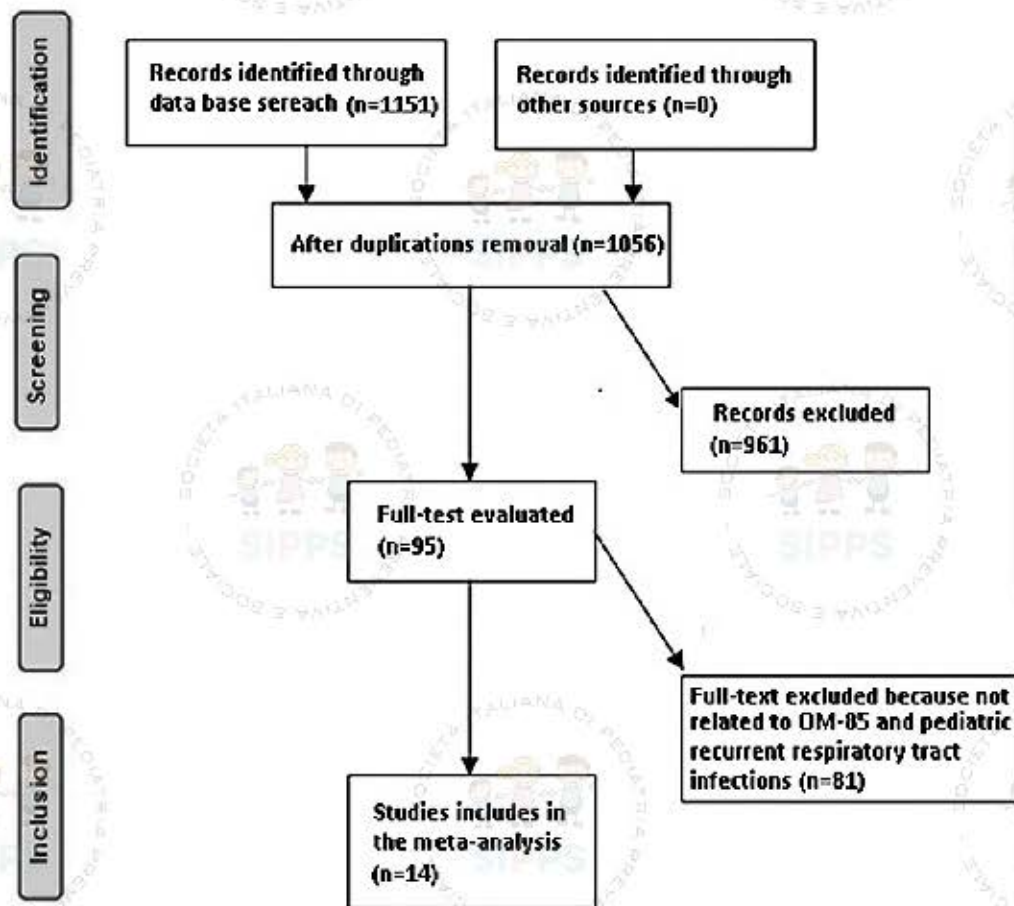
No. of RTIs	PRE		POST		<i>p</i> -Value *
	N	(%)	N	(%)	
Mean (SD)	3.44	(2.92)	2.53	(2.56)	<0.0001
0	135	(12.37)	214	(19.62)	
1	182	(16.68)	254	(23.28)	
2	154	(14.12)	192	(17.6)	
3	189	(17.32)	151	(13.84)	
4	122	(11.18)	107	(9.81)	
≥5	309	(28.33)	126	(11.55)	

\* Post-hoc test.

**del sistema immunitario dei bambini e una delle principali cause di RTI**



# Efficacy and safety of OM-85 in paediatric recurrent respiratory tract infections which could have a possible protective effect on COVID-19 pandemic: A meta-analysis



**14 studi ,1859 soggetti con 890 pazienti pediatrici consumatori di OM-85  
Tutti gli studi pediatrici concernevano infezioni del tratto respiratorio**

# Caratteristiche degli studi selezionati per la meta-analisi

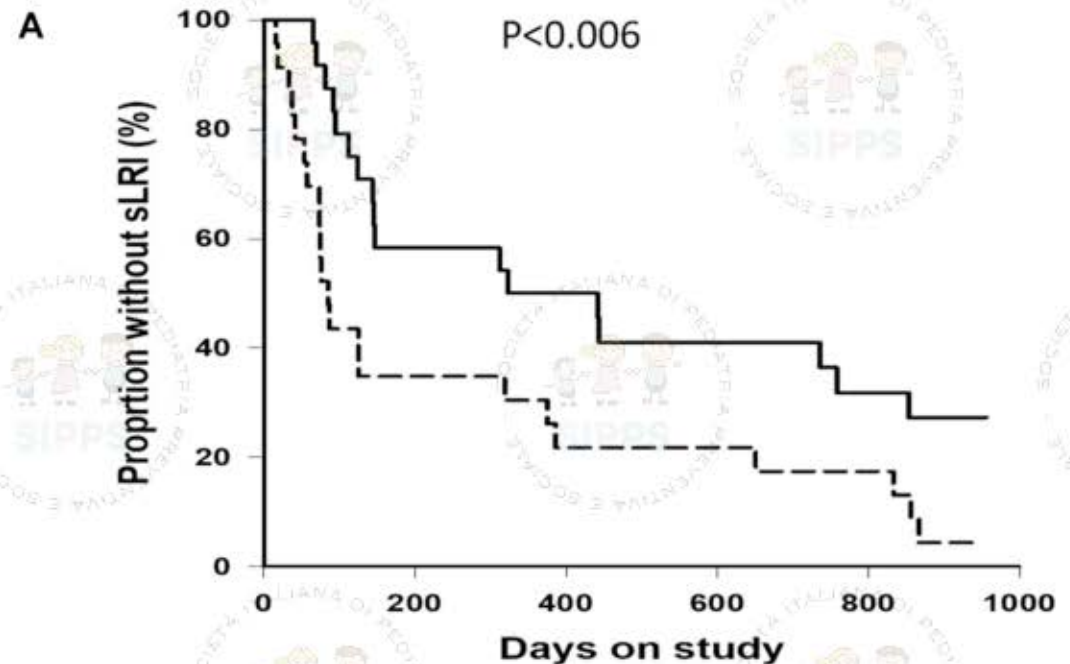
Study	Total	OM-85 consumers	Country
Maestroni <sup>17</sup>	20	11	Switzerland
Zagar <sup>18</sup>	55	29	Yugoslavia
Paupé <sup>19</sup>	116	61	France
Jara-Pérez <sup>20</sup>	200	99	Mexico
Esposito 2 <sup>12</sup>	288	100	Italy
Gutiérrez-Tarango <sup>21</sup>	54	26	Mexico
Schaad <sup>22</sup>	232	120	Switzerland and Germany
Del-Rio-Navarro <sup>23</sup>	43	22	Mexico
Razi <sup>24</sup>	75	35	Turkey
Bitar <sup>16</sup>	177	87	Lebanon
Chen <sup>25</sup>	96	48	China
Esposito 1 <sup>14</sup>	400	200	Italy
Sly <sup>15</sup>	49	25	Australia
Souza <sup>13</sup>	54	27	Brazil
<b>Total</b>	<b>1859</b>	<b>890</b>	—

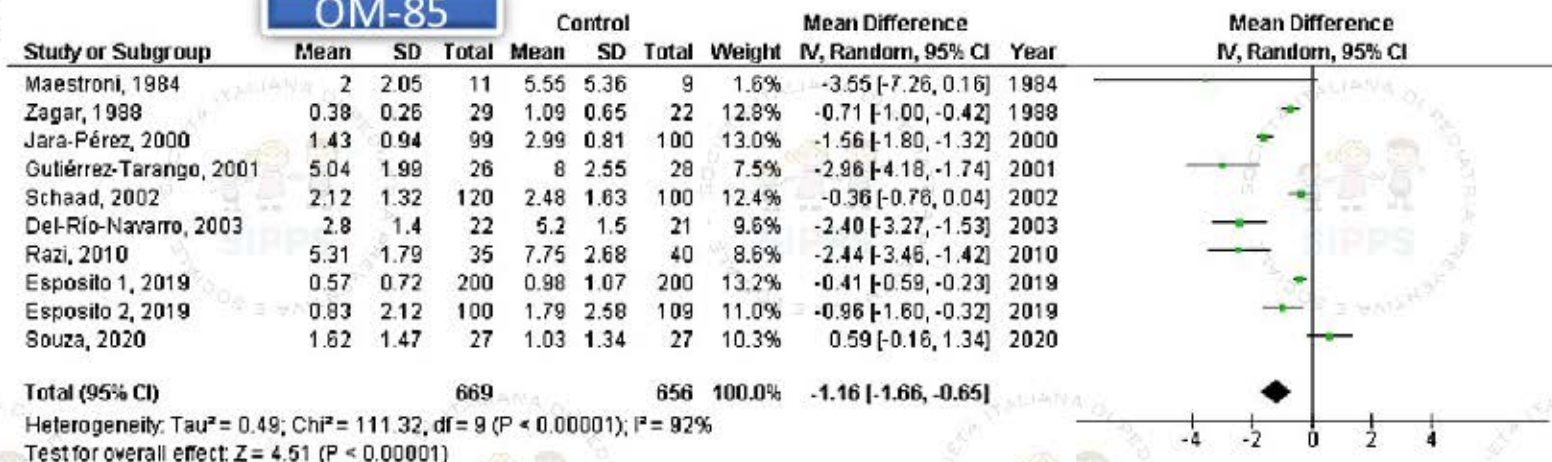
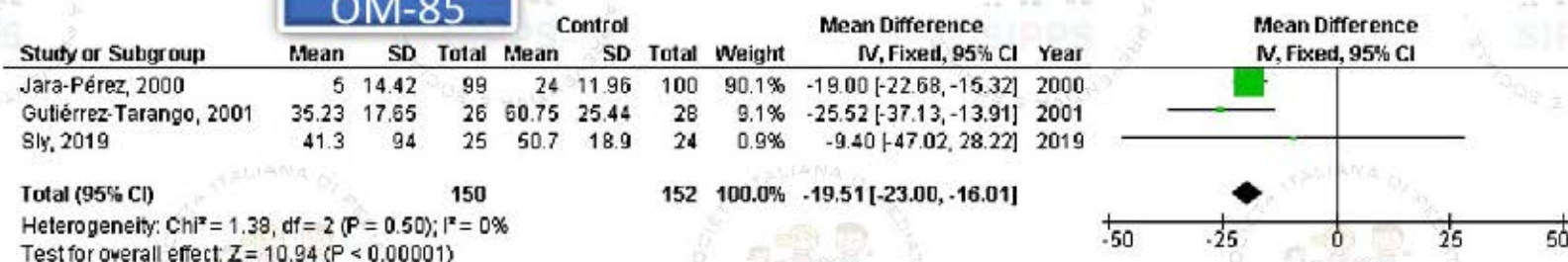
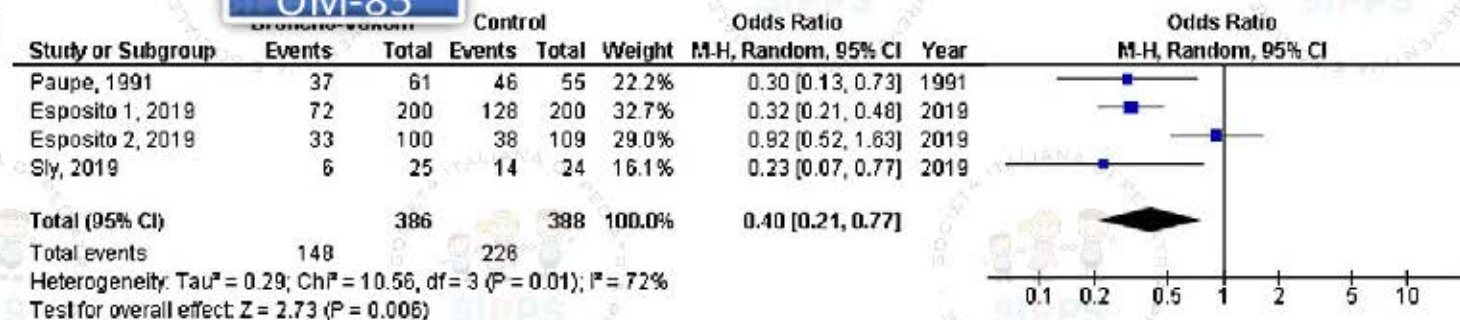




# Primary prevention of severe lower respiratory illnesses in at-risk infants using the immunomodulator OM-85

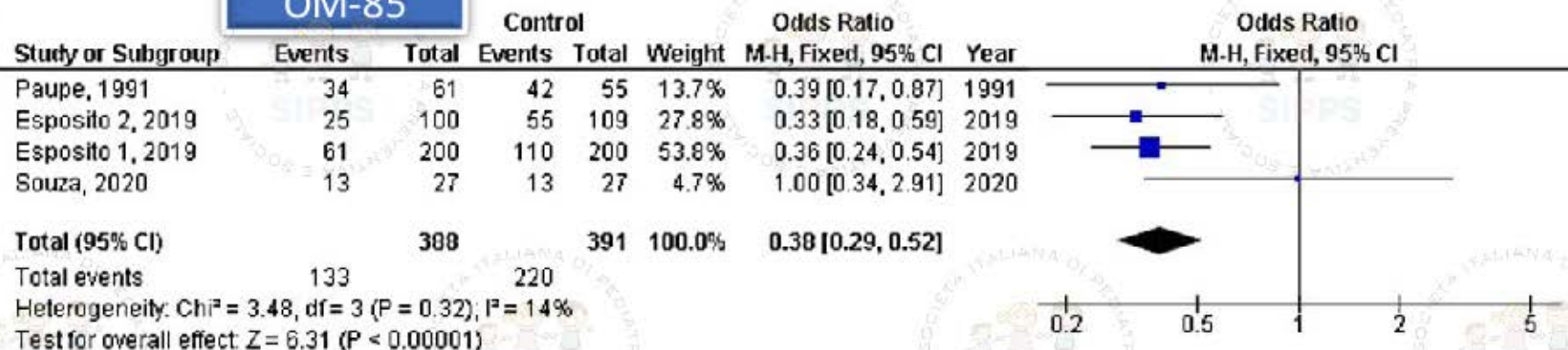
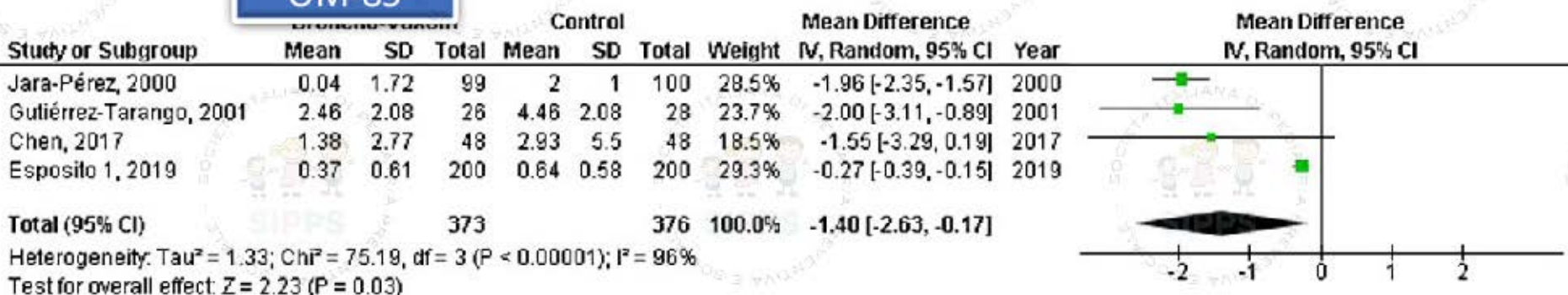
- I lattanti avevano dai **3 ai 9 mesi** quando trattati per le loro prime 2 stagioni invernali, e sono stati seguiti off therapy per un terzo anno
- Non c'era alcuna differenza significativa nella frequenza di sLRI nei primi 2 inverni tra i gruppi
- Il tempo di comparsa della prima sLRI era significativamente più lungo per i bambini che ricevevano OM-85 rispetto a quelli che ricevevano placebo
- La somministrazione di OM-85 in età~ tra 3 e 9 mesi era sicura e ben tollerata



**(A)****OM-85****(B)****OM-85****(C)****OM-85**

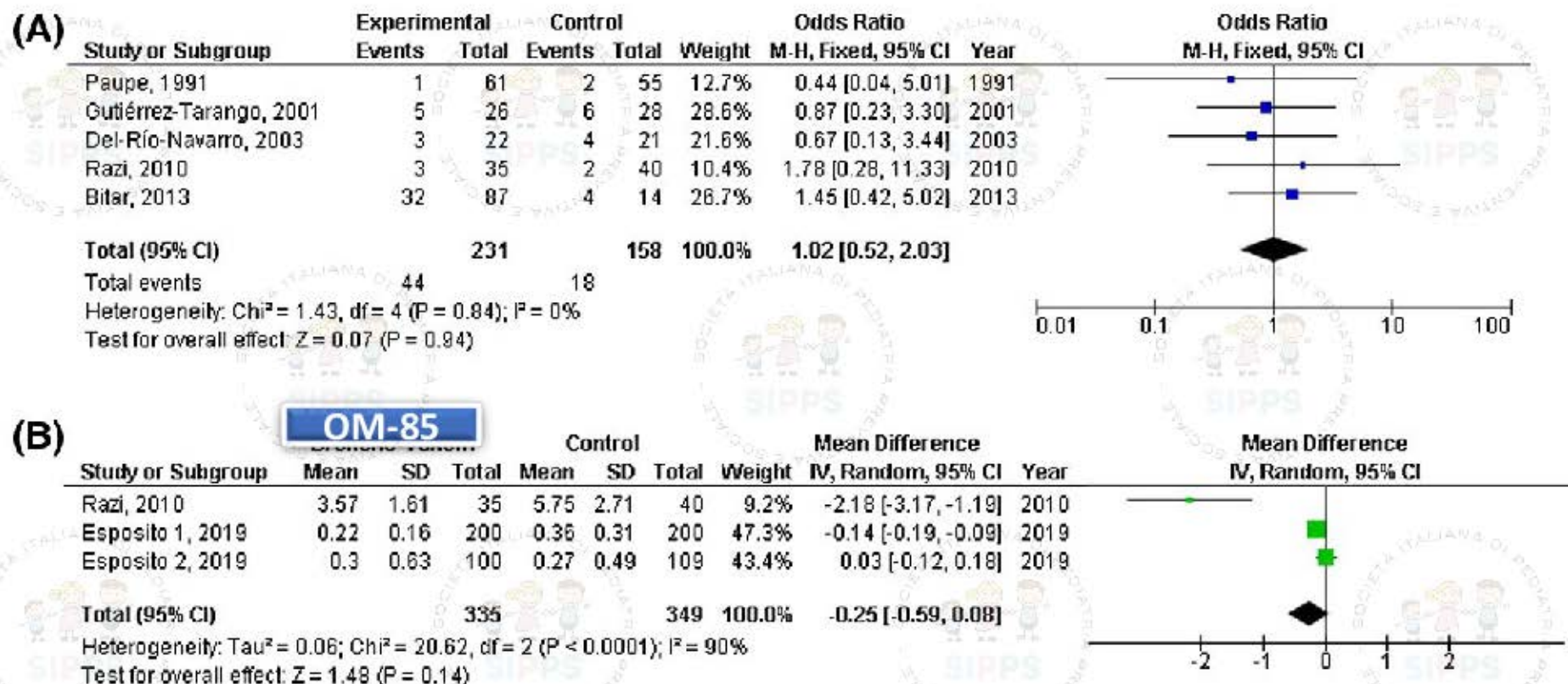
Forest plot del consumo di OM-85 rispetto al controllo delle infezioni ricorrenti del tratto respiratorio pediatrico correlato A) **frequenza delle infezioni del tratto respiratorio**, B) **durata totale delle infezioni del tratto respiratorio**, C) **incidenza delle infezioni del tratto respiratorio** Cao C et al Int J Clin Pract. 2021;75:e13981



**(A)****OM-85****(B)****OM-85**

Forest plot del consumo di OM-85 rispetto al controllo delle infezioni ricorrenti del tratto respiratorio pediatrico legate a A) **uso antibiotici**, B) **numero di cicli di antibiotici** Cao C et al Int J Clin Pract.

## Forest plot of the OM-85 consumption compared with the control of paediatric recurrent respiratory tract infections related to A) adverse event rate, B) wheezing attacks frequency





# Bacterial lysate therapy for the prevention of wheezing episodes and asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis

**ABSTRACT** Wheezing and asthma are a growing cause of morbidity in children and adults. Treatment is aimed at prevention of disease exacerbations and preservation of lung function. Respiratory viruses are involved in ~40–60% of exacerbations. Bacterial lysates prevent recurrent respiratory tract infections and might reduce exacerbations. Moreover, immunomodulatory effects have been observed in human and animal studies.

Here we aimed to assess the effects of bacterial lysate therapy on preschool wheezing episodes and asthma exacerbation frequency. We performed a systematic literature review based on the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis (PRISMA) statement and a meta-analysis using Cochrane Review Manager. Out of 2016 retrieved articles 22 studies were included, of which five provided sufficient data for a meta-analysis.

The use of bacterial lysates showed a decrease of both wheezing episodes (mean difference  $-2.35$  ( $-3.03$ – $-1.67$ ),  $p < 0.001$ ) and asthma exacerbations in children (mean difference  $-0.90$  ( $-1.23$ – $-0.57$ ),  $p < 0.001$ ). Additionally, antibiotic use was reduced, and the duration of wheezing episodes was also decreased. No data for adults with asthma are currently available. The immunomodulatory effect seems to be dependent on increased T-helper (Th)1-cell activation and Th2-cell suppression.

These favourable effects of bacterial lysates indicate that they show promise as add-on therapy in preschool wheezing and childhood asthma.

# OM-85 e malattie allergiche





# Bacterial lysate add-on therapy to reduce exacerbations in severe asthma:

## *A double-blind placebo-controlled trial*

- **Pazienti asmatici (GINA 4) con  $\geq 2$  riacutizzazioni annuali nell'anno precedente erano inclusi**
- **Il regime di intervento consisteva in OM-85 /placebo per 10 consecutivi giorni al mese per 6 mesi durante le due stagioni invernali. End-point primario era il numero di riacutizzazioni asmatiche gravi entro 18 mesi.**
- **Sono stati inclusi settantacinque partecipanti (38 OM-85; 37 placebo). Le frequenze di riacutizzazione non erano differenti tra i gruppi dopo 18 mesi (tasso di incidenza rapporto 1,07, IC 95% [0,68-1,69],  $p = 0,77$ )**
- **Con l'uso di OM-85, il FEV1% è aumentato di 3,81% ( $p = 0,04$ ) rispetto al placebo. Tamponi rinofaringei prelevati durante le RTI hanno rilevato virus meno frequentemente nei pazienti che utilizzano OM-85 rispetto al placebo (30,5% vs 48,0%,  $p = 0,02$ )**

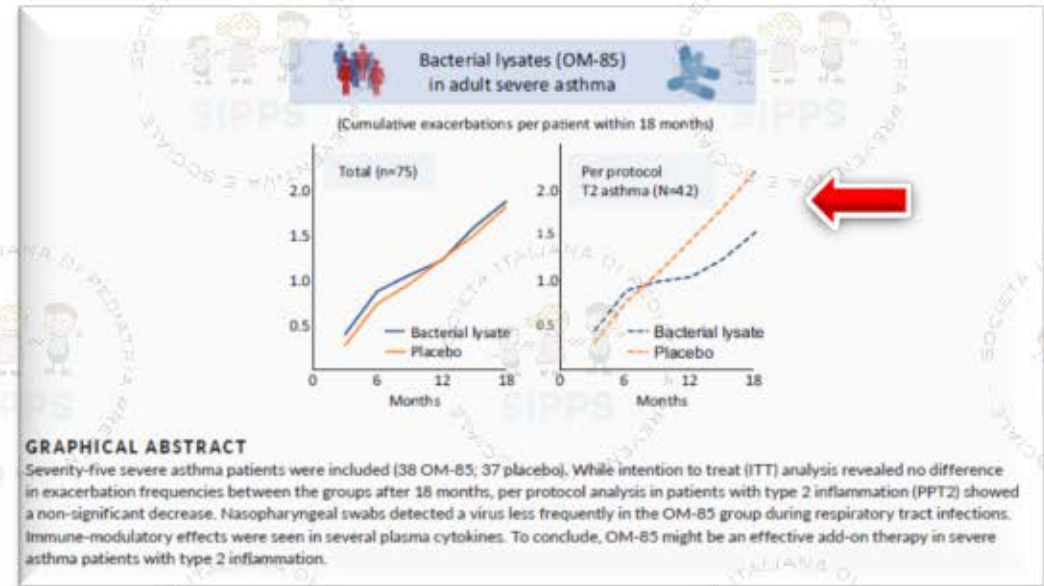


# Bacterial lysate add-on therapy to reduce exacerbations in severe asthma:

*A double-blind placebo-controlled trial*

➤ **Nei soggetti con infiammazione di tipo 2 aderenti al protocollo (22 OM-85; 20 placebo), è stata osservata una diminuzione non statisticamente significativa delle riacutizzazioni nel gruppo OM-85 (IRR = 0,71, 95% CI [0,39-1,26], p = 0,25)**

➤ **Gli effetti immunomodulatori includevano un aumento di diverse citochine plasmatiche nel gruppo OM-85, in particolare IL-10 e interferoni**





## Trattamento con lisato batterico nella malattia allergica: una revisione sistematica e una meta-analisi

- Questa meta-analisi basata su 19 studi che confrontavano i pazienti trattati con lisato batterico con un gruppo di controllo ha mostrato un aumento del 24% (RR: 1,24, 95% CI [1,19, 1,30]) nel miglioramento del controllo dei sintomi allergici
- Inoltre, il miglioramento del controllo dei sintomi dell'asma è stato del 22% (RR: 1,22, IC 95% [1,14, 1,26]) più alto nel gruppo di trattamento con lisato batterico
- Il trattamento con lisato batterico migliora il controllo dei sintomi nei pazienti con malattie allergiche in aggiunta alla terapia di routine. Nessun rischio avverso è stato trovato in questa meta-analisi

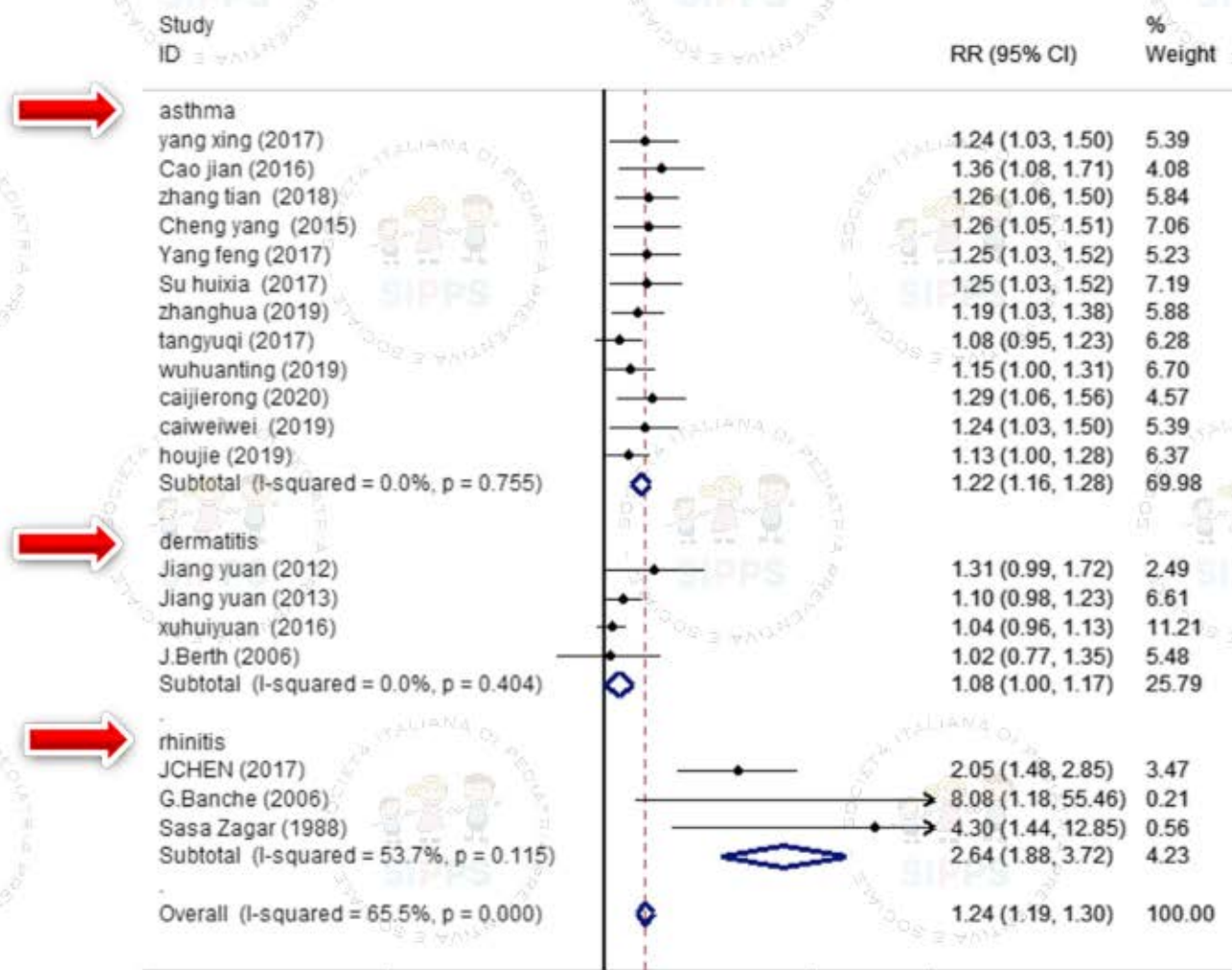
# Caratteristiche degli studi inclusi

Study	Publisher year	Type	T/C	Intervention		Followed	Age (year)	Endpoint
				T	C			
Yang Xing	2017	Asthma	44/44	OM-85	Budesonide Aerosol	21 days	T:6.28 ± 1.31 C:6.35 ± 1.17	1, 2, 3, 5, 6
Cao Jian	2016	Asthma	36/36	OM-85	Terbutaline	10 days	T:35.4 ± 8.7 C:39.9 ± 10.4	1, 4
Zhang Tian	2018	Asthma	48/47	OM-85	placebo, routine therapies	3 months	T:6.2 ± 0.5 C:5.8 ± 0.7	1, 3
Cheng Yang	2015	Asthma	67/54	OM-85	Pulmicor: Respules	21 days	T:5.2 ± 2.2 C:5.4 ± 1.3	1, 2, 3
Yang F	2017	Asthma	43/43	OM-85	Pulmicor: Respules	3 weeks	T:5.3 ± 2.06 C:5.02 ± 1.82	1, 2
Jiang Yuan	2012	Dermatitis	20/20	OM-85	Loratadine tablets	3 months	3-12	1
Jiang Yuan	2013	Dermatitis	46/45	OM-85	Ebastine tablets	4 weeks	T:40 ± 3 C:39 ± 3	1, 6
Su Huixia	2017	Asthma	65/65	OM-85	placebo	12 months	T:8.59 ± 1.38 C:8.64 ± 1.40	1, 3
Zhang Hua	2019	Asthma	44/44	OM-85	Pulmicor: Respules	1 month	T:6.73 ± 0.82 C:6.45 ± 0.74	1, 5
Tang Yuqi	2017	Asthma	44/43	OM-85	Dipropionate powder inhalation Aerosol	4 months	T:7.8 ± 2 C:7.6 ± 1.9	1, 3, 5
Wu Huanfeng	2019	Asthma	49/49	OM-85	Pulmicor: Respules	3 months	T:7.43 ± 2.62 C:7.31 ± 2.71	1, 3
Cai Jierong	2020	Asthma	37/37	OM-85	Pulmicor: Respules	6 months	T:2.13 ± 0.46 C:2.71 ± 0.57	1, 4
Cai Weiwei	2019	Asthma	44/44	OM-85	Laboratoire GlaxoSmithKline	3 months	T:46.52 ± 3.2 C:47.62 ± 4.1	1, 2, 5
Hou Jie	2019	Asthma	45/45	OM-85	Terbutaline	2 weeks	T:7.72 ± 2.16 C:7.13 ± 1.86	1, 2
Xu Huai Yuan	2016	Dermatitis	72/72	OM-85	Ebastine tablets	3 months	T:13-58 C:14-61	1
Chen J	2017	Rhinitis	48/48	OM-85	intranasal saline	3 months	4-12	1
G. Banche	2006	Rhinitis	26/15	PMBL	placebo treatment	3 months	T:7-76 C:5-78	1
Berth-Jones J	2006	Dermatitis	54/49	Killed mycobacterium vaccae	Phosphate-buffered saline	6 months	3-16	1
Zagar S	1988	Rhinitis	29/22	OM-85	placebo treatment	6 months	T:6.52 ± 0.96 C:6.81 ± 0.80	1

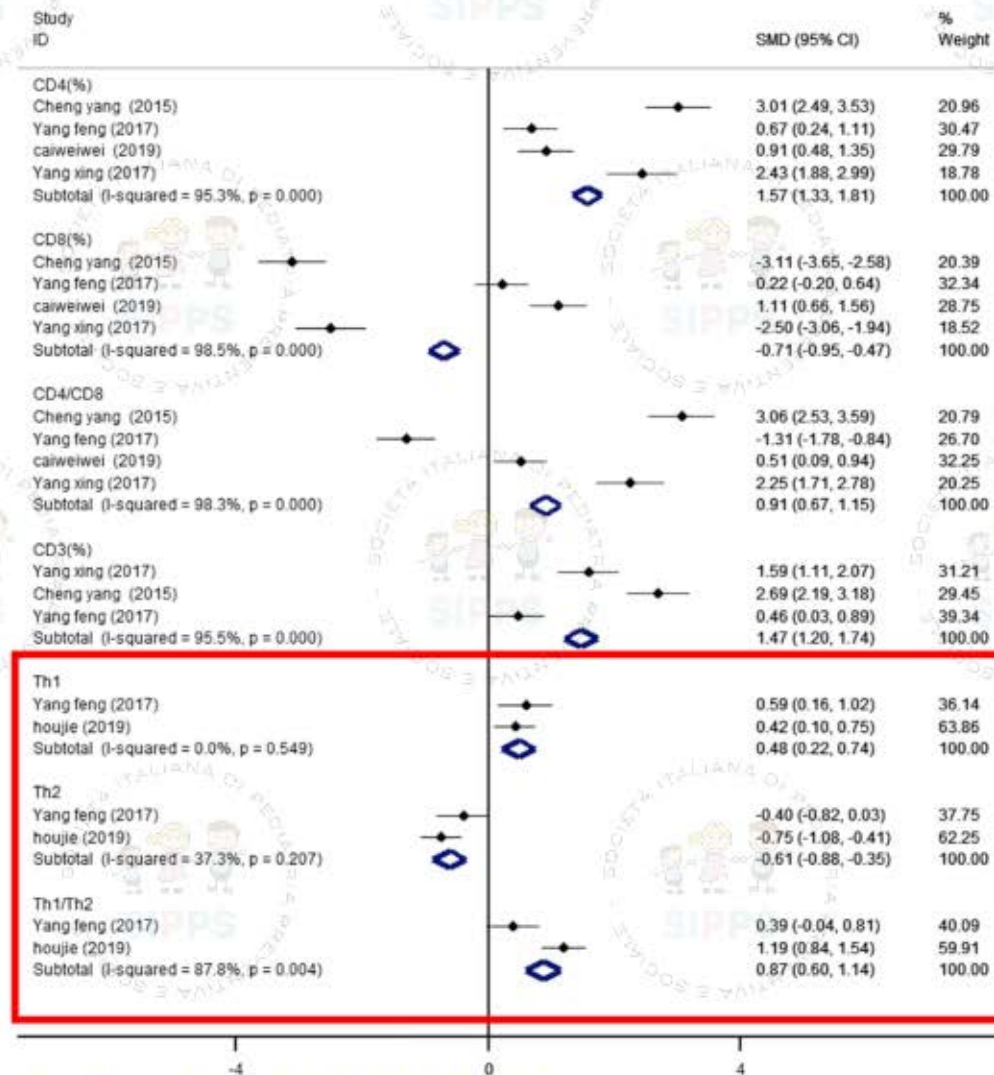
Note: Endpoints: 1. Improvement of symptoms; 2. the level of T-cell subgroup; 3. the level of interleukins; 4. the level of serum immunoglobulin; 5. the level of FEV1; 6. adverse event.



# Il tasso di miglioramento dei sintomi allergici nel gruppo trattato con lisato batterico e nel gruppo di controllo

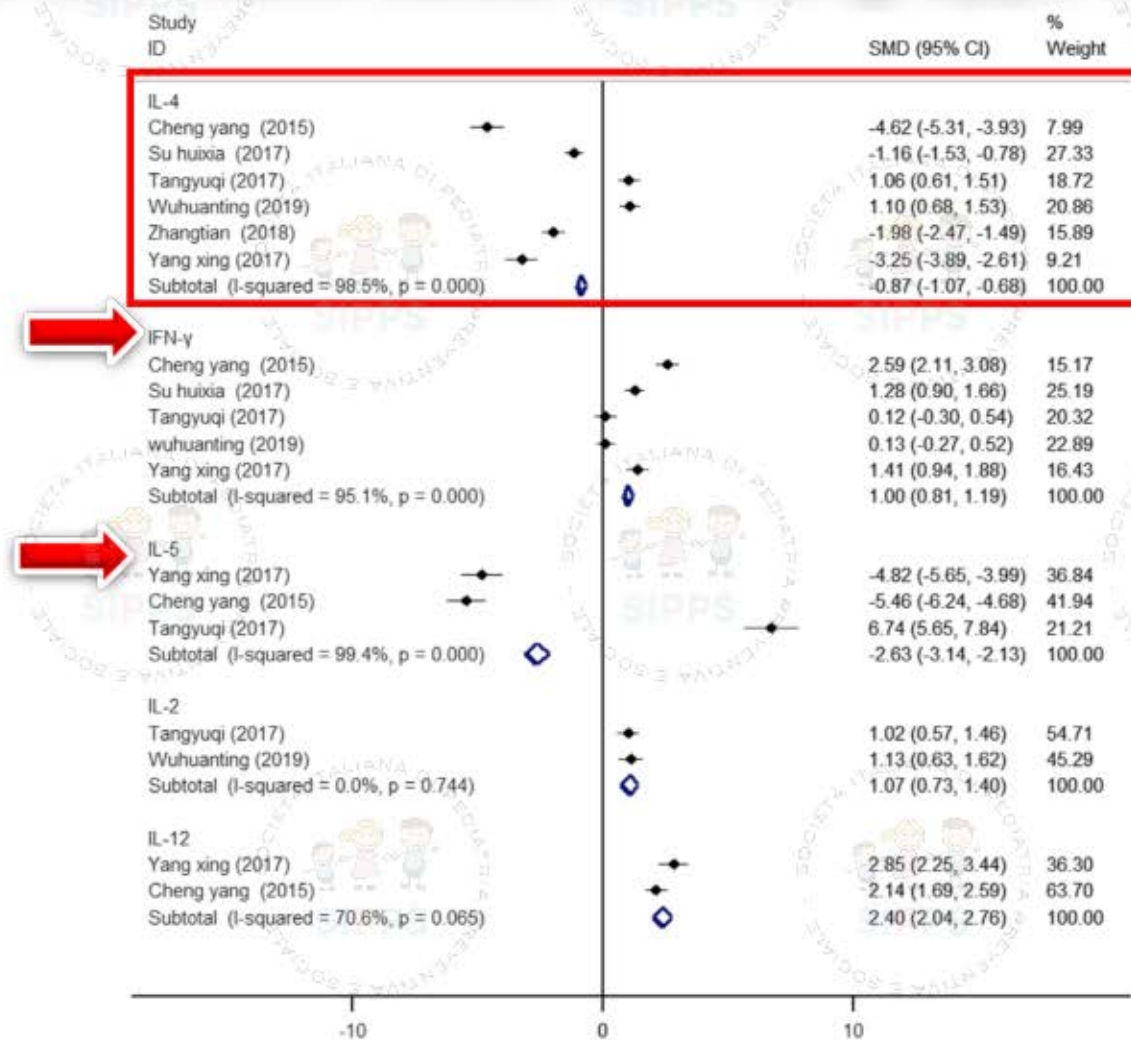


# Il livello dei sottogruppi di cellule T nel gruppo trattato con lisato batterico e nel gruppo di controllo

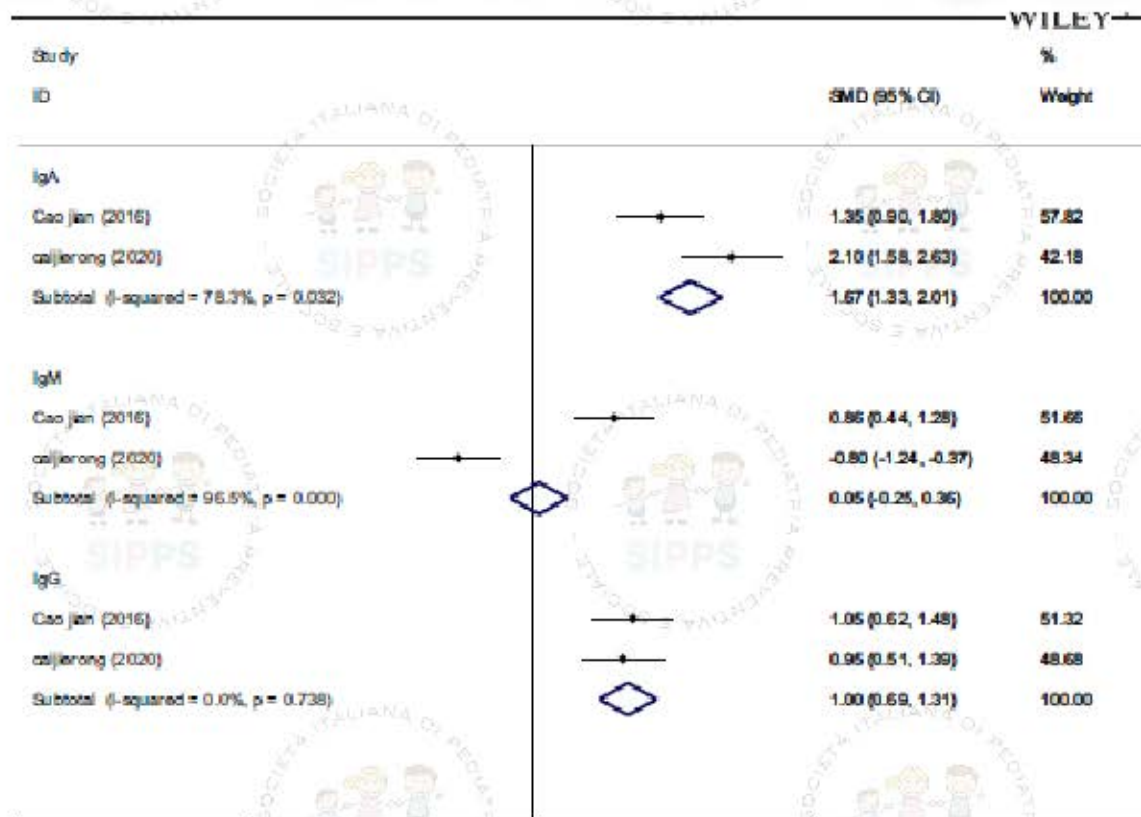




# Cambiamento di IL-4, IFN- $\gamma$ , IL-5, IL-2, IL-12 nel gruppo trattato con lisato batterico e nel gruppo di controllo



# Cambiamento dei livelli di IgA, IgM, IgG nel gruppo trattato con lisato batterico e nel gruppo di controllo





### 3.8 | Adverse events

Only two RCTs reported the rate of adverse events. Dizziness, lethargy, nausea, and diarrhea were reported during treatment in both groups, with the results showing that the adverse event rate was not significantly different in the bacterial lysate-treated group compared with controls (RR = 1.27, 95% CI [0.51, 3.09]).

## 5 | CONCLUSION

Our study showed improvement of allergic disease symptoms when bacterial lysate combined with routine treatment was administered. However, because of some high-risk bias and unclear methodologies, these results still require confirmation by high-quality and large sample size studies in the future.

**Profilo sicurezza OM-85**

**SAFETY PROFILE**



## OM-85 – safety profile

- OM-85 ha un profilo di sicurezza favorevole che è supportato da quasi 40 anni di esperienza clinica e monitoraggio della farmacovigilanza
- Dati cumulativi di farmacovigilanza dal 1979 al 31 ottobre 2017 mostrano che da un'esposizione stimata a OM-85 di circa **100 milioni di pazienti, solo 1.974 segnalazioni di eventi avversi (non richiesti e sollecitati) sono stati ricevuti e registrati nel database di sicurezza (OM Pharma; dati sufile)**
- In uno studio recente, l' OM-85 ha dimostrato di essere efficace **anche se somministrato negli anni successivi senza alcun aumento dell'incidenza di eventi avversi** ( Esposito S et al J Transl Med 2019; 17:, 284)



# Controversie – potenziali interferenze con i vaccini

- **La co-somministrazione del vaccino antinfluenzale con OM-85 è risultata non avere alcun effetto significativo sulla sieroconversione indotta dal vaccino antinfluenzale o sui tassi di sieroprotezione, titoli medi geometrici, numero di cellule dendritiche o la presenza di cellule dendritiche plasmacitoidi** ( Esposito S et al *Vaccine* 2014;32:2546–52)
- **Rispetto alla somministrazione del solo vaccino, la morbilità e l'uso di antibiotici erano significativamente ridotti nei pazienti che ricevevano sia il vaccino che l'OM-85 rispetto ai pazienti che ricevevano solo vaccino, suggerendo un ulteriore beneficio terapeutico quando si combinano le due misure preventive complementari** ( Esposito S et al *Vaccine*. 2014;32:2546–52)



# Controversie – potenziali interferenze con i vaccini

- **Inoltre, sulla base delle attuali conoscenze generali, studi preclinici e clinici e della sorveglianza post-marketing, non sembra esserci qualsiasi evidenza di interazione tra OM-85 e qualsiasi vaccino, sia batterico (es. Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae) che virale (ad esempio vaccini vivi attenuati trivalenti o tetravalenti, come morbillo, parotite, rosolia e/o varicella [MMR/MMRV]).**

# And wheezing.. The next future

✓ **L' ORal Bacterial EXtracts** per la prevenzione del respiro sibilante nelle malattie del tratto respiratorio inferiore (ORBEX) **rappresenta un cambiamento nella ricerca immunomodulatoria**

✓ **<http://grantome.com/grant/NIH/U01-HL130045-01>**



The image shows a screenshot of the 'Breathe Easy Early' website. At the top, there is a navigation bar with links for 'Home', 'About Us', 'Partners', 'Funding & Research', 'Contact', and 'Help'. Below the navigation bar is a large teal banner featuring a cartoon panda's face. Underneath the banner is a grid of colored boxes, each representing a participating institution. The boxes are arranged in three rows: the first row has four boxes (Atlanta, Boston, Chapel Hill, Cincinnati); the second row has four boxes (Madison, New York, Oakland, Phoenix); the third row has three boxes (St. Louis, Tucson, Washington, DC). At the bottom of the grid is a dark purple banner with the text 'Breathe Easy Early' and 'Get More Information >'.

<b>Atlanta, Georgia</b> Emory University School of Medicine	<b>Boston, Massachusetts</b> Harvard University/Boston's Children Hospital	<b>Chapel Hill, North Carolina</b> UNC Department of Pediatrics	<b>Cincinnati, Ohio</b> Cincinnati Children's Hospital & Medical Center
<b>Madison, Wisconsin</b> University of Wisconsin School of Medicine and Public Health	<b>New York, New York</b> Columbia University Medical Center	<b>Oakland, California</b> UCSF Benioff Children's Hospital - Oakland	<b>Phoenix, Arizona</b> Phoenix Children's Hospital & University of Arizona Health Sciences
<b>St. Louis, Missouri</b> Washington	<b>Tucson, Arizona</b> University of	<b>Washington, DC</b> Children's	



National Institutes  
of Health



**The ORBEX Study is limited to participants who meet the following requirements:**

- Child is between the ages of 5 - 16 months;
- Must meet at least one of the following criteria; and
  - One of the child's parents has asthma or has been diagnosed with asthma in the past
    - Child has been diagnosed with eczema
    - Child has a blood sibling, over 4 years of age, with a diagnosis of asthma
  - Child has at least one parent/legal guardian who has a working cell phone and can communicate with study staff.



**Breathe Easy Early**

An ORBEX Study of Asthma & Wheezing

**Get More Information >**

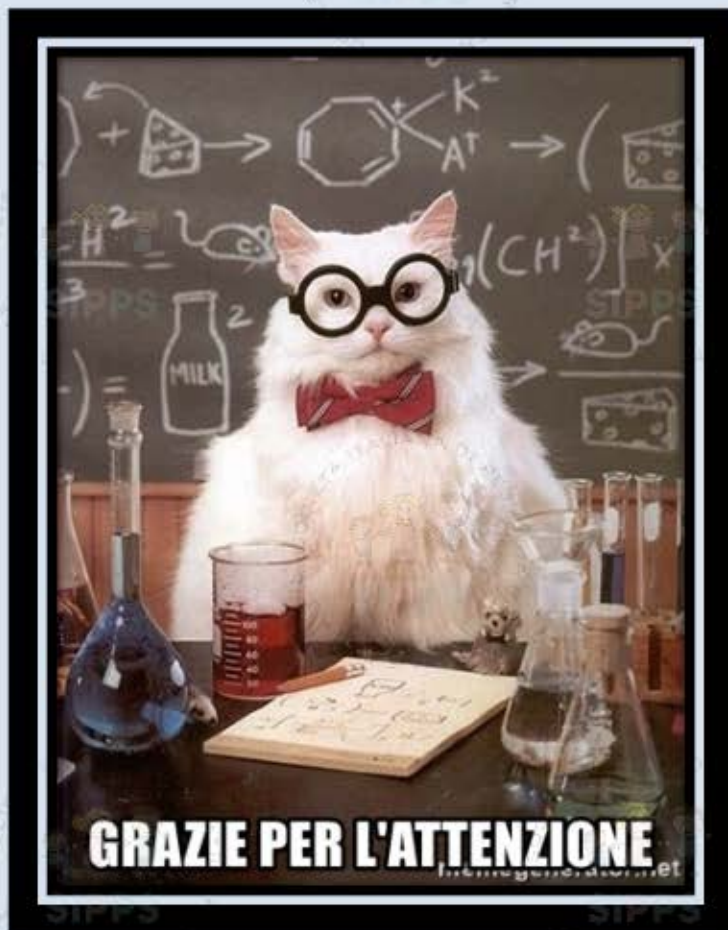
Participants in the trial will be randomly selected to either take the investigated product or a placebo (non-active ingredients) for 10 consecutive days each month for two years, and then observed for one year. The product **OM-85**, is a combination of inactive bacterial extracts, simply added as a powder to a small amount of liquid. The placebo is given in the same manner.

Modern life has decreased exposure to these naturally occurring microbes, which have resulted in immune systems that are more susceptible to the development of asthma. The ORBEX Study proposes that giving **OM-85** to children in the early years of life may prevent wheezing and the wheezing illnesses that lead to persistent asthma.



# Raccomandazioni attuali all'uso di OM 85

- Sulla base dei dati clinici disponibili e delle meta-analisi, sono state formulate le seguenti tre raccomandazioni chiave per l'uso dell'OM-85 nella prevenzione di RTI ricorrenti in pazienti pediatrici:
- ✓ L'OM-85 è considerato nei bambini di età > 1 anno **ad alto rischio di RTI**, in quanto OM-85 sembra **conferire il massimo beneficio in questi pazienti**
- ✓ L'OM-85 è considerato **per la prevenzione di RTI virali**, in quanto l'efficacia clinica non si limita alla prevenzione di RTI batteriche
- ✓ L'uso di OM-85 non è limitato dalla somministrazione concorrente di vaccini



**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**