

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

*G. Palmiero*

# Gli **ATTACCHI DI RESPIRO SIBILANTE (wheezing)** costituiscono **UNA MINACCIA GLOBALE** per la salute dei bambini

## **ATTACCHI DI RESPIRO SIBILANTE (wheezing)**

La maggior parte degli episodi ha un'eziologia virale, principalmente rinovirus e virus sinciziale respiratorio.<sup>(5)</sup>

Sono definiti come episodi di **tosse con difficoltà respiratorie e/o respiro sibilante**, che durano **almeno 6 ore**, con o senza febbre e senza anomalie radiografiche toraciche.<sup>(5)</sup>

Colpiscono un'elevata percentuale (**30-50%**) di bambini nei primi 6 anni di vita.<sup>(11)</sup>

La **prevalenza di attacchi ricorrenti è elevata (17%)**.<sup>(5)</sup>

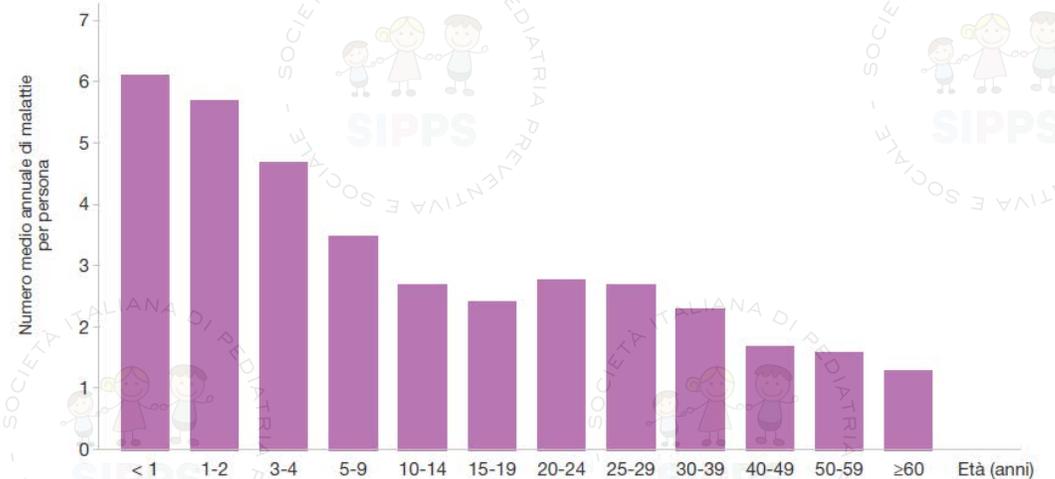


# Le INFEZIONI RESPIRATORIE nell'infanzia hanno un IMPATTO SANITARIO ED ECONOMICO ENORME, che riduce la qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie

- ▶ **2° causa di morte nei bambini prima dei 5 anni di età secondo l'OMS<sup>(8)</sup>**
- ▶ **Responsabili di 1 terzo delle visite pediatriche e dell'8-18% delle ospedalizzazioni pediatriche<sup>(8)</sup>**
- ▶ **Ricorrenti in circa il 6% dei bambini italiani con meno di 6 anni**
  - **≥6 infezioni respiratorie/anno<sup>(8)</sup>**
  - **≥1 infezione/mese tra ottobre e febbraio<sup>(8)</sup>**
  - **≥3 infezioni respiratorie delle vie aeree superiori<sup>(8)</sup>**

## L'incidenza di URTI è inversamente proporzionale all'età<sup>(16)</sup>

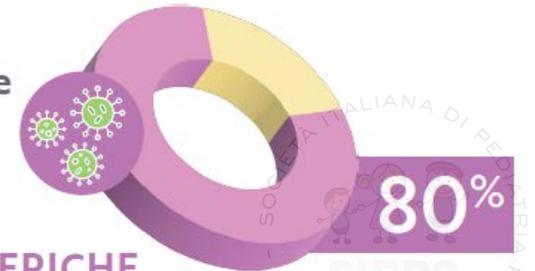
Incidenza annuale di malattie respiratorie per persona, per gruppo di età.



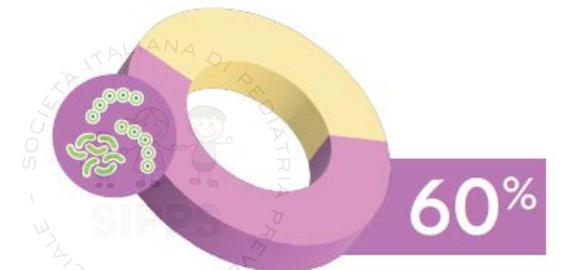
# Le INFEZIONI RESPIRATORIE nell'infanzia hanno un IMPATTO SANITARIO ED ECONOMICO ENORME, che riduce la qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie

- ▶ 2° causa di morte nei bambini prima dei 5 anni di età secondo l'OMS<sup>(8)</sup>
- ▶ Responsabili di 1 terzo delle visite pediatriche e dell'8-18% delle ospedalizzazioni pediatriche<sup>(8)</sup>
- ▶ Ricorrenti in circa il 6% dei bambini italiani con meno di 6 anni
  - ≥6 infezioni respiratorie/anno<sup>(8)</sup>
  - ≥1 infezione/mese tra ottobre e febbraio<sup>(8)</sup>
  - ≥3 infezioni respiratorie delle vie aeree superiori<sup>(8)</sup>

▶ Le infezioni virali sono in grado di indurre uno stato transitorio di immunodeficienza relativa che spiega la **SUSCETTIBILITÀ A CONTRARRE ALTRE INFEZIONI, SIA VIRALI SIA BATTERICHE**, durante e/o dopo l'infezione virale<sup>(8)</sup>



▶ Nel 60% dei pazienti con infezioni delle vie aeree superiori i cui sintomi durano più di 10 giorni è presente una **SOVRAINFEZIONE BATTERICA**<sup>(8)</sup>



# Gli **ATTACCHI DI RESPIRO SIBILANTE** (wheezing) costituiscono **UNA MINACCIA GLOBALE** per la salute dei bambini



**La prevenzione degli attacchi di wheezing  
è un problema importante:**

- **non sono disponibili vaccini contro questi virus<sup>(5)</sup>**
- **mancano efficaci trattamenti antivirali<sup>(5)</sup>**
- **le attuali terapie profilattiche con farmaci antinfiammatori sono lontane dall'essere ottimali.<sup>(5)</sup>**

Un numero crescente di studi indica che alcuni stimoli microbici che agiscono sulle cellule immunitarie innate possono promuovere una protezione non specifica abbastanza duratura contro diversi agenti patogeni, un fenomeno chiamato **immunità addestrata** o

## Allenamento immunitario

The screenshot shows a PubMed search interface. At the top, the NIH National Library of Medicine logo is visible. The search bar contains the text 'immune innate training infection'. Below the search bar, there are options for 'Advanced', 'Create alert', and 'Create RSS'. The search results are sorted by 'Best match' and display options are available. The first result is titled 'Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease.' by Netea MG, Joosten LA, Latz E, Mills KH, Natoli G, Stunnenberg HG, O'Neill LA, and Xavier RJ. The article is from Science, published in 2016. The abstract mentions that in organisms lacking adaptive immunity, the innate immune system can mount resistance to reinfection, a phenomenon termed 'trained immunity' or 'innate immune memory'.

NIH National Library of Medicine  
National Center for Biotechnology Information

Log in

PubMed.gov

immune innate training infection

Advanced Create alert Create RSS Search User Guide

Save Email Send to Sorted by: Best match Display options

MY NCBI FILTERS 2,578 results Page 1 of 258

RESULTS BY YEAR

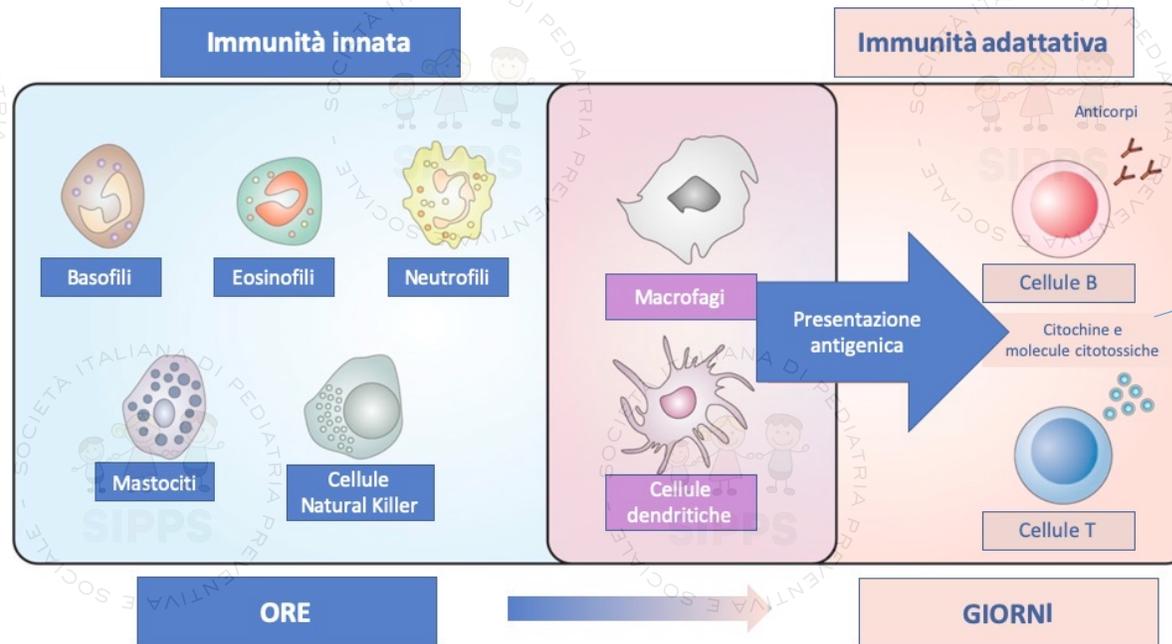
Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease.  
Netea MG, Joosten LA, Latz E, Mills KH, Natoli G, Stunnenberg HG, O'Neill LA, Xavier RJ.  
Science. 2016 Apr 22;352(6284):aaf1098. doi: 10.1126/science.aaf1098. Epub 2016 Apr 21.  
PMID: 27102489 Free PMC article. Review.

In organisms lacking adaptive **immunity**, as well as in mammals, the **innate immune** system can mount resistance to reinfection, a phenomenon termed "**trained immunity**" or "**innate immune** memory."

The discovery of **trained im**

# Sistema Immunitario e memoria immunologica

L'opinione generale secondo cui solo l'immunità adattativa può costruire la memoria immunologica è stata recentemente messa in discussione.

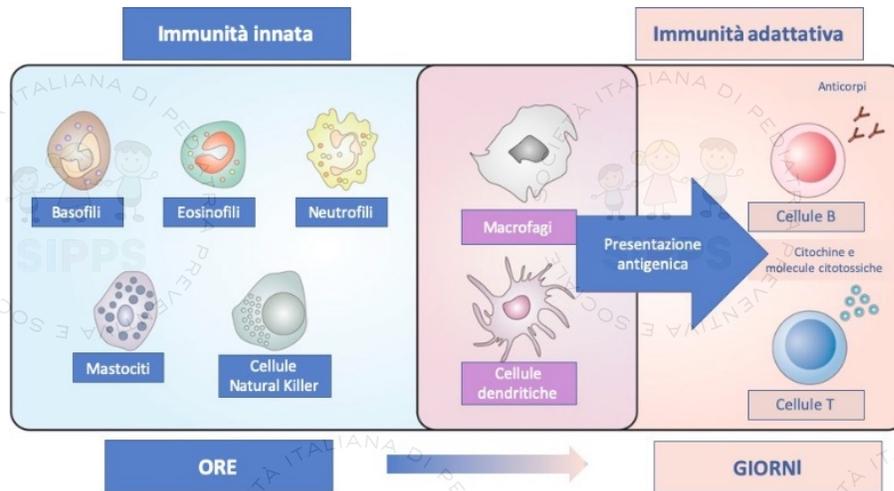


La memoria immunologica «classica», svolta dai linfociti T e B, assicura che gli effetti negativi di molti agenti patogeni vengano avvertiti dal paziente solo una volta.

<https://www.science.org/doi/10.1126/science.aaf1098>

# Sistema Immunitario e memoria immunologica

L'opinione generale secondo cui solo l'immunità adattativa può costruire la memoria immunologica è stata recentemente messa in discussione.



La memoria immunologica «classica», svolta dai linfociti T e B, assicura che gli effetti negativi di molti agenti patogeni vengano avvertiti solo una volta.

Le cellule del sistema immunitario innato, che mancano della specificità dell'antigene, della clonalità e della longevità dei linfociti T e B, hanno anche una certa capacità di ricordare.

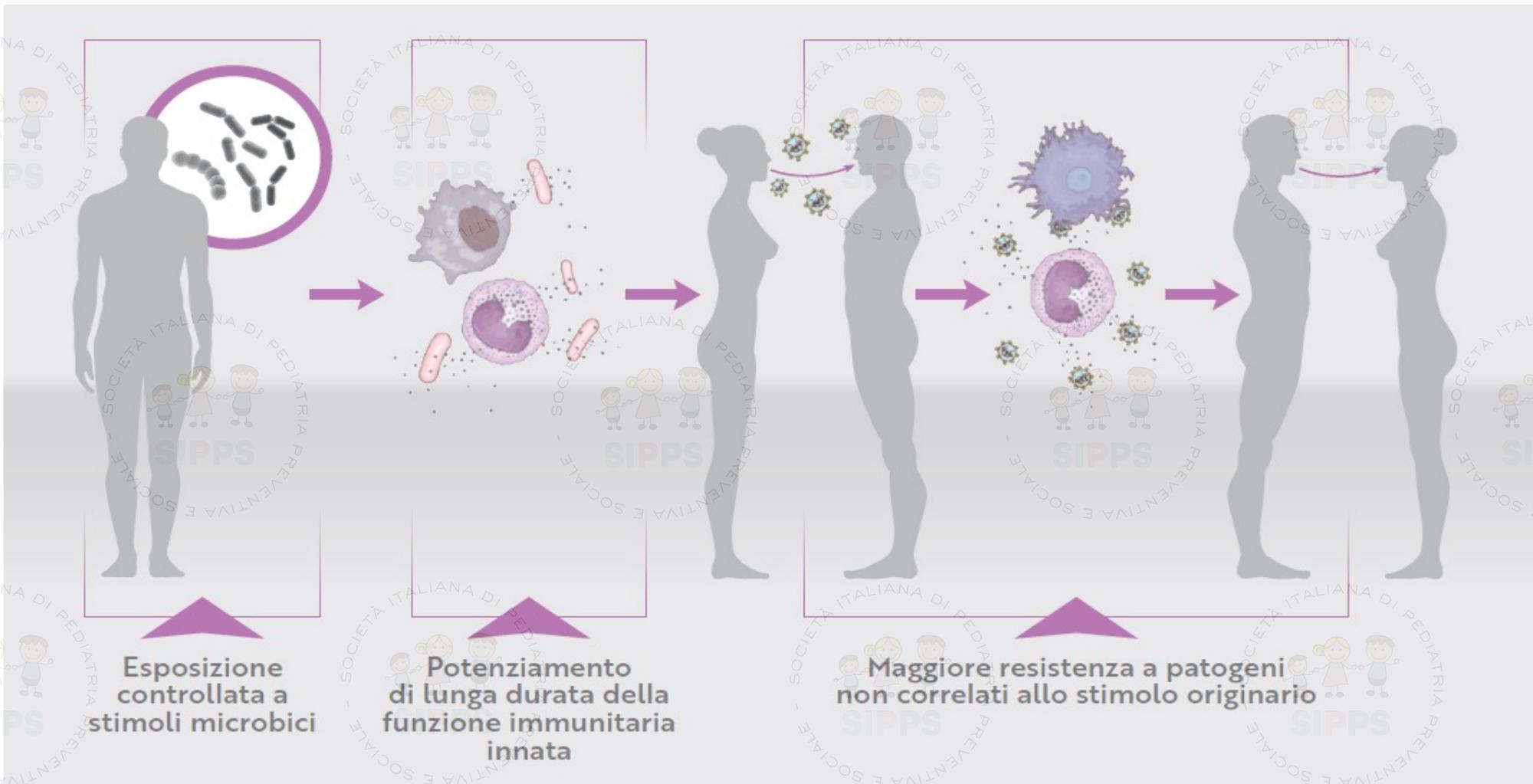
Viene definita " Immune Training ", questa proprietà consente a macrofagi, monociti e cellule natural killer di mostrare una maggiore reattività quando incontrano nuovamente agenti patogeni

Questo fenomeno viene spesso tradotto in **ALLENAMENTO IMMUNITARIO (Immune Training)** "immunità allenata" o "memoria immunitaria innata".

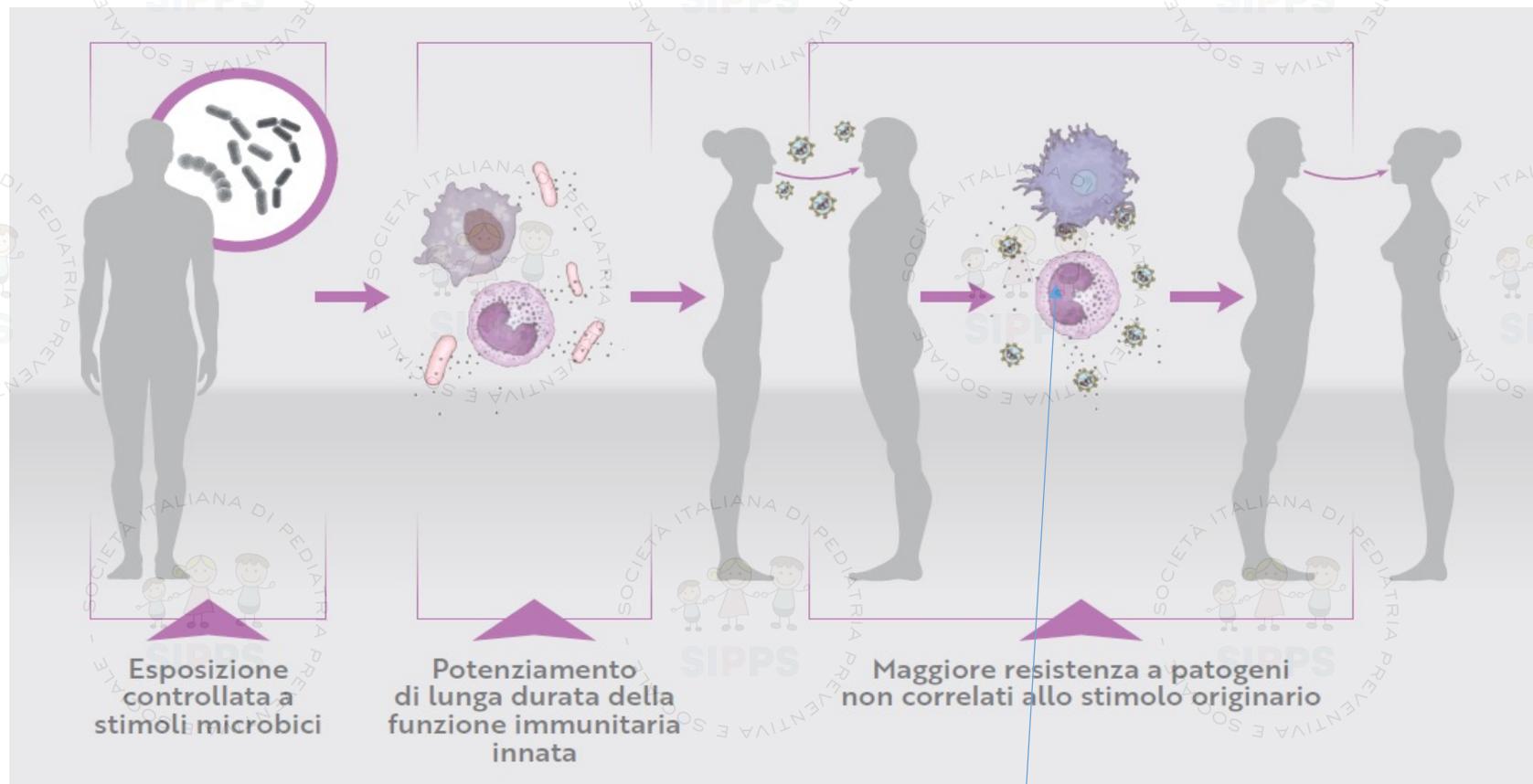
<https://www.science.org/doi/10.1126/science.aaf1098>

## L'ALLENAMENTO IMMUNITARIO (Immune Training)

L'ALLENAMENTO IMMUNITARIO è uno stato prolungato di "resistenza acquisita mediata dalle cellule" a molteplici agenti patogeni secondari che possono svilupparsi dopo un'infezione primaria o l'esposizione a stimoli inerti di origine batterica



## L'ALLENAMENTO IMMUNITARIO (Immune Training)



L'allenamento immunitario consiste in una riprogrammazione epigenetica, definita in generale come cambiamenti sostenuti nell'espressione genica e nella fisiologia cellulare **che non implicano cambiamenti genetici permanenti come mutazioni e ricombinazione, che sono essenziali per l'immunità adattativa.**

## **L'ALLENAMENTO IMMUNITARIO (Immune Training)**

**Le opportunità per studi clinici che valutino questo concetto e delucidano i meccanismi sottostanti sono attualmente limitate a causa della gamma ristretta di agenti terapeutici IT di comprovata sicurezza nella primissima fascia di età.**

**Un recentissimo studio si è concentrato su uno di questi agenti disponibili, OM85, che comprende un estratto polibatterico da una miscela di agenti patogeni respiratori che sono stati utilizzati clinicamente dagli anni '80. Numerosi studi clinici su OM85 hanno riportato la protezione contro le infezioni del tratto respiratorio inferiore nella prima infanzia, questi hanno fornito lo slancio per studi randomizzati controllati più recenti supportati da agenzie quali il National Institutes of Health degli Stati Uniti.(studio ORBEX)**



## (ORBEX) Randomized, placebo-controlled, multicenter study to assess the efficacy, safety, and tolerability of Oral Bacterial Extract for the prevention of wheezing lower respiratory tract illness

**Trial Status:**

Current Trial - Enrolling

The Oral Bacterial Extract (ORBEX) Study is a three-year study with the goal of identifying if a daily capsule of Broncho-Vaxom® will help prevent or delay young children from developing wheezing or asthma-like symptoms. Broncho-Vaxom has already been used by 43 million children in countries all over the world.

### Why is this study being done?

This research is being done to find out if Broncho-Vaxom® given to high-risk infants for 10 consecutive days each month over a two year period will prevent or reduce wheezing illnesses in the third year when the child is not taking it. Broncho-Vaxom® has been used safely in other countries all over the world; however, it has not been approved by the U.S. Food and Drug Administration for use in the U.S. Therefore, the use of Broncho-Vaxom® for this study is considered investigational.

Broncho-Vaxom® is a mix of components of different bacteria that are often responsible for respiratory infections. It works like an immunization to stimulate your child's immune system in order to increase the body's natural defenses against a wide number of respiratory bacteria that cause children to have respiratory illnesses.

### How many people will take part in this study?

The University of Arizona is one of more than 7 clinical centers in the U.S. doing this study. Approximately 926 children will participate in the study nationwide. About 98 children will be enrolled in Arizona.

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

- Child is between the ages of 5 - 17 months

<https://airways.uahs.arizona.edu/research/trials/orbex-randomized-placebo-controlled-multicenter-study-assess-efficacy-safety-and>

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

To the Editor:

Severe lower respiratory illnesses (sLRIs) during infancy (ie, those associated with fever [ $>38^{\circ}\text{C}$ ], wheeze, or both) increase the likelihood of subsequent asthma in at-risk subjects.<sup>1,2</sup> Moreover, time to first sLRI after birth appears to be significantly reduced in children with persistent wheeze,<sup>3</sup> suggesting that early infancy might be a period of particularly high vulnerability to the “asthmotogenic” effects of these infections. Significant interest exists in primary prevention of asthma, and we have previously postulated that this might be achievable through protection against sLRIs during infancy.<sup>4</sup> However, progress in testing this hypothesis has been limited by the availability of appropriate therapeutics approved for use in this age group. In this regard the immunomodulator OM-85 (Broncho-Vaxom; Vifor Pharma, St Gallen, Switzerland) has been used in Europe to prevent recurrent upper respiratory tract infections (URIs) in children<sup>5</sup> and to reduce the frequency and severity of wheeze episodes in asthmatic

mixtu  
Toll-I  
childr  
cont  
Ac  
(BV2  
by vi  
rando  
10 da  
mont  
were  
prima  
first 2  
articl  
initia  
ary at  
perfor  
receiv  
safety  
prima  
Razi  
(OM-  
to det  
group  
detect  
we ai  
or dr  
limita  
Fif

randomized, 25 to OM-85 and 26 to placebo. There were no differences in demographic characteristics (see Table E1 in this article's Online Repository at [www.jacionline.org](http://www.jacionline.org)). One child from each group withdrew before taking any study medication. Twenty-five children randomized to OM-85 had evaluable data at the end of the first winter, 24 had evaluable data at the end of the second winter, and 23 completed the study. More children in the placebo group were lost to follow-up. Evaluable data

were available at the end of the first winter for 27 children and for 22 children at the end of the second winter, and 18 children finished the study.

There was no significant difference in the frequency of sLRIs over the first 2 winters between the groups. Within the OM-85 group, 17 (70.8%) of 24 recorded 37 sLRIs (median, 1.0 [25% to 75%, 0.0-2.0]) and 14 (63.6%) of 22 recorded 47 sLRIs (median, 1.0 [25% to 75%, 0.0-4.0]) in the placebo group ( $P = .84$ , Mann-Whitney test). The time to the first sLRI was significantly longer for children receiving OM-85 than for those receiving placebo (median, 442.0 days [25% to 75%,  $>853.0-124.0$  days] vs 85.0 days [25% to 75%, 386.0-54.0 days];  $P = .006$ , Kaplan-Meier survival analysis with the Gehan-Breslow test; Fig 1, A). In this analysis children who did not experience an sLRI during the study were censored on the date when they left the study (withdrew or competed). Although there was a tendency for a reduction in the number of children who had any LRIs, the number of LRIs per child, and the time to first LRI, there were no statistically significant differences between groups (see the Methods section and Tables E2 and E3 in this article's Online Repository at [www.jacionline.org](http://www.jacionline.org)).

number of sLRIs was also lower in those receiving OM-85 than placebo (median, 0.0 [25% to 75%, 0.00-1.00] vs 2.00 [25% to 75%, 1.00-3.00];  $P = .002$ ). There was no difference in the time to first URI (41.3 [9.4] vs 50.7 [18.9] days,  $P = .69$ ).

The cumulative frequency of sLRIs was greater in the placebo group (total, 75; median, 1.00 [25% to 75%, 1.00-5.00]) than in those receiving OM-85 (total, 58; median, 2.00 [25% to 75%, 0.00-3.00]; Fig 1, B, and see Tables E6 and E7 in this article's

THE JOURNAL OF  
Allergy AND Clinical  
Immunology

## Protection against severe infant lower respiratory tract infections by immune training: Mechanistic studies

Niamh M. Troy, BSc,<sup>a</sup> Deborah Strickland, PhD,<sup>a</sup> Michael Serralha, BSc,<sup>a</sup> Emma de Jong, PhD,<sup>a</sup> Anya C. Jones, PhD,<sup>a</sup> James Read, BSc,<sup>a</sup> Sally Galbraith, MSc,<sup>c</sup> Zahir Islam, PhD,<sup>c</sup> Parwinder Kaur, PhD,<sup>b</sup> Kyle T. Mincham, PhD,<sup>d</sup> Barbara J. Holt, BSc,<sup>e</sup> Peter D. Sly, PD, DSc,<sup>e</sup> Anthony Bosco, PhD,<sup>a</sup> and Patrick G. Holt, DSc<sup>e</sup> Perth and Brisbane, Australia; London, United Kingdom; and Tucson, Ariz

### GRAPHICAL ABSTRACT

Protection against severe infant lower respiratory infections by Immune Training: mechanistic studies

Utilizzando la biologia dei sistemi, che integra la biologia con l'informatica, un gruppo di ricercatori australiani guidato dalla dottoressa Troy hanno esaminato campioni di bambini a cui era stato somministrato OM-85 o un placebo, per vedere come funzionavano i loro geni immunitari di fronte a un'infezione

**Background:** Results from recent clinical studies suggest potential efficacy of immune training (IT)-based approaches for protection against severe lower respiratory tract infections in infants, but underlying mechanisms are unclear.

From <sup>a</sup>the Telethon Kids Institute and <sup>b</sup>the School of Agriculture and Environment, The University of Western Australia, Perth; <sup>c</sup>the Child Health Research Centre, University of Queensland, Brisbane; <sup>d</sup>the National Health and Lung Institute, Imperial College London, London; and <sup>e</sup>Asthma and Airway Disease Research Center, The University of Arizona, Tucson.

The last 2 authors contributed equally to this article, and both should be considered senior authors.

This study was funded by the National Health and Medical Research Council of Australia. N.M.T. is supported by a Medical Early Career Fellowship from Asthma Australia. OM Pharma, Switzerland, provided OM85 and placebo but had no input into trial design, study conduct, or data analysis.

**Objective:** We used systems-level analyses to elucidate IT mechanisms in infants in a clinical trial setting.

**Methods:** Pre- and posttreatment peripheral blood mononuclear cells from a placebo-controlled trial in which winter treatment with the IT agent OM85 reduced infant

Disclosure of potential conflict of interest: The authors declare that they have no relevant conflicts of interest.

Received for publication May 4, 2021; revised December 23, 2021; accepted for publication January 10, 2022.

Corresponding author: Patrick G. Holt, DSc, Telethon Kids Institute, Northern Entrance, Perth Children's Hospital, 15 Hospital Ave, Nedlands WA 6009, Perth, Australia. E-mail: [patrick.holt@telethonkids.org.au](mailto:patrick.holt@telethonkids.org.au).

0091-6749/2022/0000-0000\$36.00

© 2022. Published by Elsevier Inc. on behalf of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology  
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.01.008>

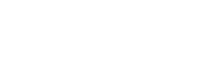
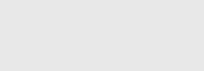
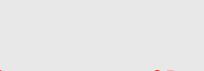
### Related Authors



**Niamh Troy**  
Researcher, Telethon Kids Institute



**Peter Sly**  
Director, Children's Health and Environment Program and World Health Organization Collaborating Centre for Children's Health and Environment, The University of Queensland



# OM 85 una combinazione di molecole estratte dalle pareti dei batteri che comunemente causano infezioni respiratorie HA DIMOSTRATO DI INDURRE ALLENAMENTO IMMUNITARIO INNATO

**Protection against severe infant lower respiratory tract infections by immune training: Mechanistic studies**

Mamih M. Troy, BSc,\* Deborah Strickland, PhD,\* Michael Seralha, BSc,\* Emma de Jong, PhD,\* Anya C. Jones, PhD,\* James Read, BSc,\* Sally Garbroath, MSc,\* Zahid Islem, PhD,\* Parvinder Kaur, PhD,\* Kyle T. Mitchell, PhD,\* Barbara A. Holt, BSc,\* Peter D. Sly, PhD, DSc,† Anthony Scaife, PhD,\* and Patrick G. Holt, DSc\* *Frontiers in Immunology, Australia, London, United Kingdom, and Taiwan, Aot*

**GRAPHICAL ABSTRACT**

**Background:** Results from recent clinical studies suggest potential efficacy of immune training (IT)-based approaches for protection against severe lower respiratory tract infections in infants, but underlying mechanisms are unclear.

**Objective:** We used systems-level analyses to elucidate IT mechanisms in infants in a clinical trial setting.

**Methods:** Pre- and post-treatment peripheral blood mononuclear cells from a placebo-controlled trial in which winter treatment with the IT agent OM85 reduced infant

**Discussion:** Our analyses of systems-level data demonstrate that the IT agent OM85 reduced infant

**Conclusion:** Our analyses of systems-level data demonstrate that the IT agent OM85 reduced infant

Risultati di uno studio meccanicistico nel quale cellule mononucleate del sangue periferico di bambini trattati con OM-85 durante l'inverno sono state stimolate per 24 ore con sostanze mimanti l'infezione virale/batterica<sup>\*(3)</sup>

### Protezione contro gravi infezioni delle basse vie respiratorie infantili da Immune Training: studi meccanicistici

**Stimolazione in vitro pre/post trattamento PBMC**  
**Profilatura immunitaria**

- OM-85 n = 21
- Placebo n = 18

**PRIMO INVERNO**

- Placebo
- OM-85

**OM-85 ↓ LRI gravità**

**OM-85 ha ridotto i livelli di citochina pro-infiammatorie<sup>†</sup> in risposta al lipopolisaccaride batterico<sup>(3)</sup>**

**OM-85 ha modulato i network genici stimolati durante la risposta immunitaria innata<sup>(3)</sup>**

**IL6**  
**TNF**  
**IL10**

Prima del trattamento | Dopo il trattamento

↑ Signaling dell'interferone dipendente da IRF7  
 ↓ Network infiammatorio

● OM-85  
 ● Placebo

**Questi effetti sono coerenti con l'aumento della capacità di rilevare e rimuovere i patogeni e di regolare intensità e durata della risposta infiammatoria<sup>(3)</sup>**

Elaborazione grafica di dati da testo, Rif. 3.

\*Acido polinico-policitidilico/lipopolisaccaride. †TNF p=0,03; IL-6 p=0,01; IL-10 p=0,03.

Utilizzando PMBC da neonati ad alto rischio di sviluppo dell'asma, il trattamento con OM85 ha principalmente modulato le reti geniche attivate durante le risposte immunitarie innate ai patogeni batterici che tipicamente accompagnano i patogeni virali durante gravi infezioni delle basse vie respiratorie

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

To the Editor:

Severe lower respiratory illnesses (sLRIs) during infancy those associated with fever ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), wheeze, or both) increase the likelihood of subsequent asthma in at-risk subjects.<sup>1,2</sup> More time to first sLRI after birth appears to be significantly reduced in children with persistent wheeze,<sup>3</sup> suggesting that early infection might be a period of particularly high vulnerability to the "maturing" effects of these infections. Significant interest exists in primary prevention of asthma, and we have previously reported that this might be achievable through protection against sLRIs during infancy.<sup>4</sup> However, progress in testing this hypothesis has been limited by the availability of appropriate therapies approved for use in this age group. In this regard immunomodulator OM-85 (Broncho-Vaxom; Vifor Pharma, Gallen, Switzerland) has been used in Europe to prevent recurrent upper respiratory tract infections (URIs) in children<sup>5</sup> and reduce the frequency and severity of wheeze episodes in asthmatic children.<sup>6</sup> OM-85 is a lyophilized extract derived from a mixture of bacterial respiratory pathogens containing multiple Toll-like receptor-like ligands with a long history of safe use in children. However, it has not been tested previously in the specific context of sLRI prevention in at-risk infants.

Accordingly, we conducted a randomized clinical trial (BV2012/15, ACTRN12612000518864) in which at-risk infants by virtue of a parental history of asthma and allergies, were randomized to OM-85 (3.5 mg) or identical placebo for the 10 days of April through August, 1 month before and during months of the winter viral seasons in Brisbane, Australia. Infants were 3 to 9 months of age when recruited, treated for their first winter seasons, and followed off treatment for a third year. Primary outcome variable was the frequency of sLRIs over first 2 winters of the child's life (see the Methods section in article's Online Repository at [www.jacionline.org](http://www.jacionline.org) for clinical details). An *a priori* decision was taken to complete all secondary analyses for which data were available. All analyses were performed as intention-to-treat analyses. All children who received at least 1 dose of study treatment were included in safety analyses. Because no previous study had used OM-85 for primary prevention of sLRIs, we used the data published by Razi et al,<sup>7</sup> showing a 30% to 40% reduction in wheeze episodes (OM-85,  $3.57 \pm 1.61$ ; placebo,  $5.75 \pm 2.71$ ) in asthmatic children to determine sample size, which showed that 26 children per group would be required to produce 80% power ( $\alpha = 0.05$ ) to detect a 38% difference in sLRIs between the groups. There we aimed to recruit 30 children per group. Those who withdrew or dropped out were not replaced, primarily because of recruitment limitations.

Fifty-nine children aged  $5.8 \pm 1.9$  months were recruited and randomized, 29 to OM-85 and 30 to placebo. There were differences in demographic characteristics (see Table E1 in article's Online Repository at [www.jacionline.org](http://www.jacionline.org)). One child from each group withdrew before taking any study medication. Twenty-five children randomized to OM-85 had evaluable data at the end of the first winter, 24 had evaluable data at the end of the second winter, and 23 completed the study. More children in the placebo group were lost to follow-up. Evaluable

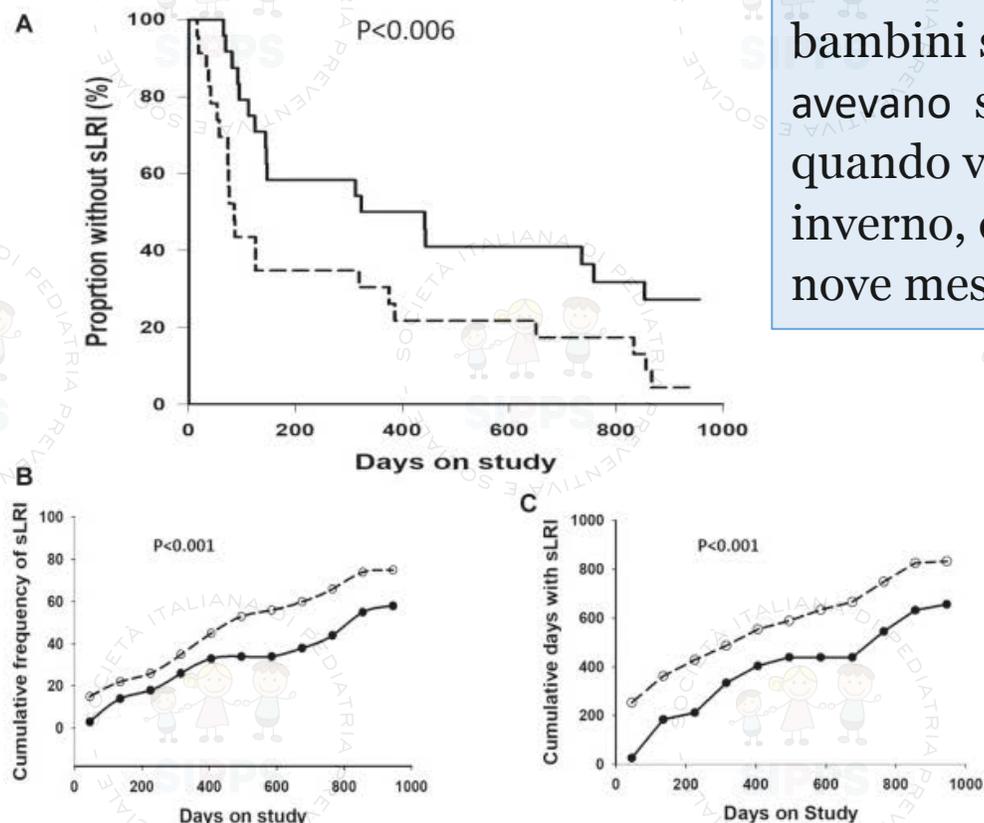


Fig 1 sLRI durante il periodo di studio. A, Tempo per il primo sLRI. B, Frequenza cumulativa degli sLRI. C, Numero cumulativo di giorni con sLRI.

Linea continua, gruppo OM-85; linea tratteggiata, gruppo di controllo.

Una precedente ricerca<sup>4</sup> gli stessi autori avevano riscontrato che il trattamento con OM 85 proteggeva i bambini suscettibili da gravi infezioni polmonari. avevano scoperto che la protezione più forte si aveva quando veniva assunto OM85 nel loro primo inverno, quando i bambini avevano tra i cinque e i nove mesi.

Cinquantanove bambini di età compresa tra  $5,8 \pm 1,9$  mesi sono stati reclutati e randomizzati, 29 a OM-85 e 30 a placebo. Non ci sono state differenze nelle caratteristiche demografiche. Un bambino di ogni gruppo si è ritirato prima di assumere qualsiasi farmaco in studio. Venticinque bambini randomizzati a OM-85 avevano dati valutabili alla fine del primo inverno, 24 avevano dati valutabili alla fine del secondo inverno e 23 hanno completato lo studio. Più bambini nel gruppo placebo sono stati persi al follow-up. Alla fine del primo inverno erano disponibili dati valutabili per 27 bambini e per 22 bambini alla fine del secondo inverno e 18 bambini hanno terminato lo studio.

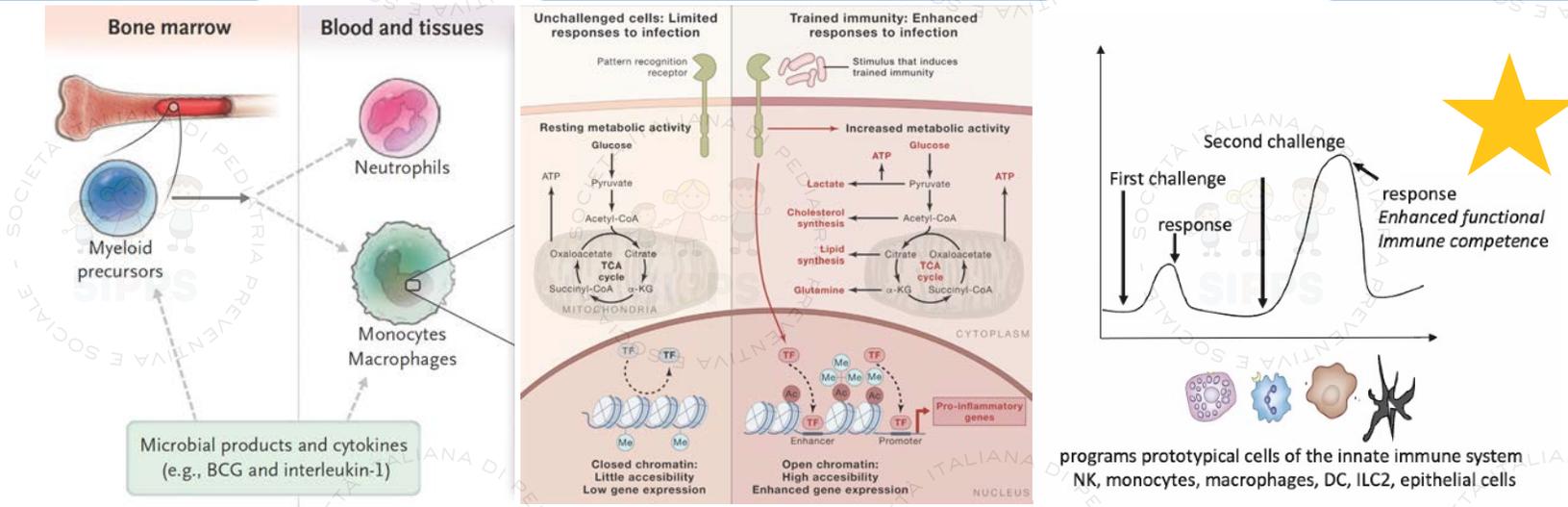
OM-85 sembrava essere più efficace nel prevenire gli sLRI nel primo inverno. Meno bambini nel gruppo OM-85 avevano un sLRI rispetto a quelli nel gruppo placebo (6/25 [24,0%] vs 14/27 [51,9%];  $P = 0,05$ , test esatto di Fisher). Allo stesso modo, i bambini che hanno ricevuto OM-85 hanno avuto meno sLRI (7 infezioni; mediana, 0,0 [dal 25% al 75%, 0,0-0,75]) rispetto a quelli nel gruppo placebo (18 infezioni; mediana, 1,0 [dal 25% al 75%, 0,0-1,0]), ma questo non ha raggiunto la significatività statistica ( $P = .052$ ). Per quei bambini che avevano sLRI, non c'era differenza di durata per quelli nei gruppi attivi e di controllo (10,3 giorni [25% al 75%, 8,3-25,8] vs 20,0 giorni [25% al 75%, 7,0-23,3 giorni],  $P = .61$ ).

# OM-85 and trained innate immunity

Innate immunity is known to have memory

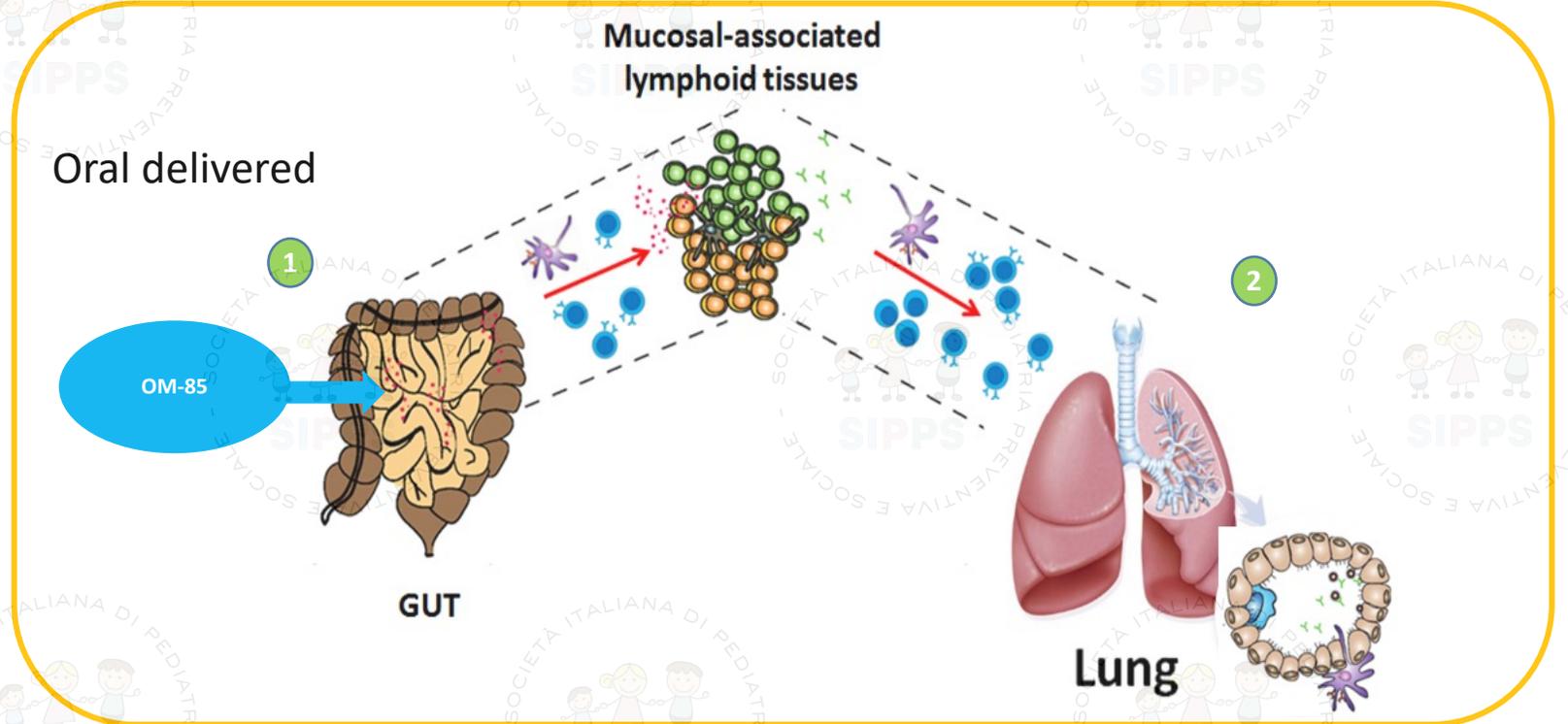
Innate training immunity is a functional reprogramming of innate immune cells

NK monocytes macrophages DC and epithelial cells will be then more effective in a second challenge



# The gut-lung axis\*

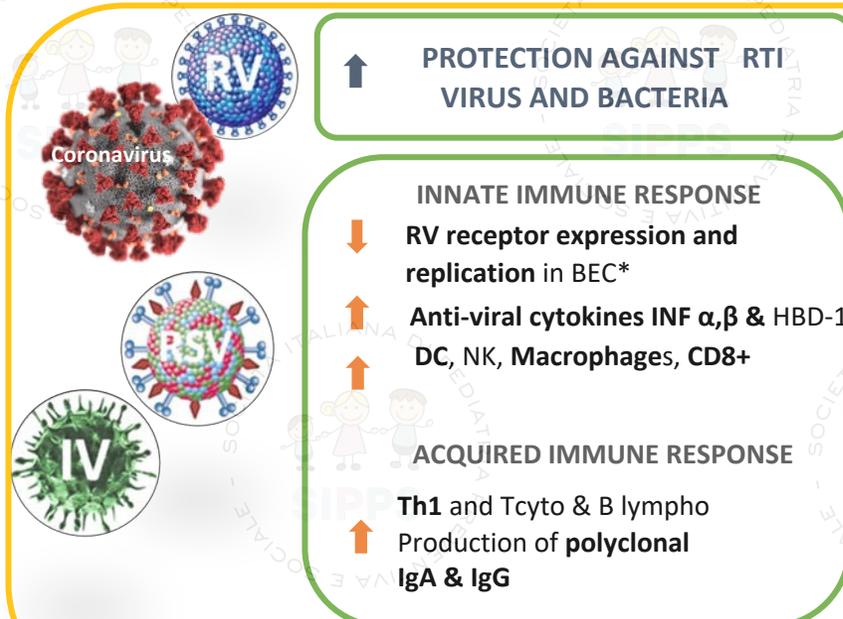
- OM-85 is a mix of ligands (PAMPs) of PRRs expressed by DC in the intestinal lymphoid tissue
- It initiates intracellular signalling cascades, activating DCs that modulates the immune responses, via gut –lung axis, to prevent rRTIs and exacerbations <sup>1-2</sup>



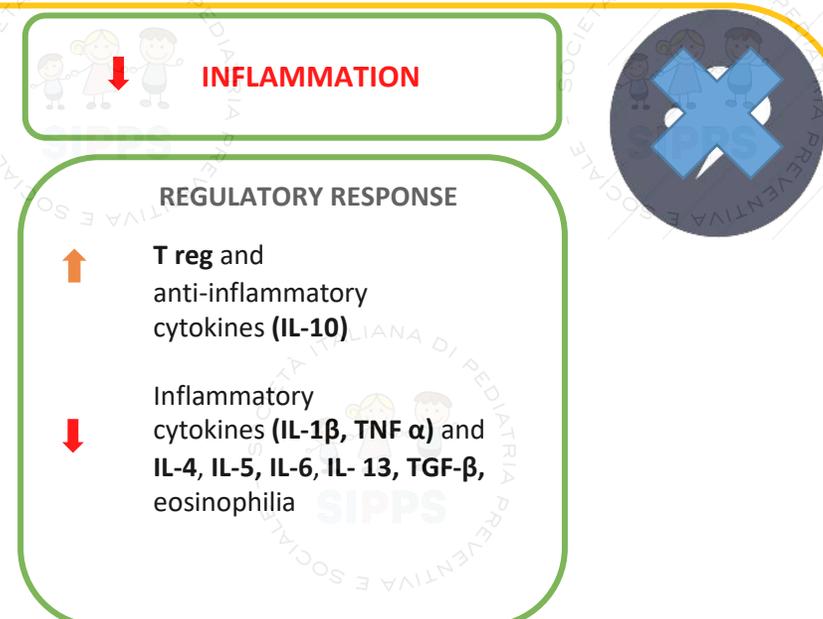
\*The “gut–lung axis” refers to the crosstalk between these two mucosal sites of the body; 1. Rossi GA et al. Eur Respir Pulmon Dis. 2019;15(1):17-23.; 2. Rossi GA et al. Clin Transl Allergy. 2020;10:17.

# OM-85 is a definite immunomodulator 1-13

## Anti-viral features & broad protection



## “Switch-off” features





**OM 85 è associato a RIDOTTA FREQUENZA di infezioni respiratorie acute in pazienti pediatrici con infezioni ricorrenti delle alte vie respiratorie o a rischio di URTI**

**Numero di episodi di otite**



Elaborazione grafica di dati da testo, rif. 9.

Jara Perez (6 mesi)  
 Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo  
 in 199 ragazze (6-13 anni) con infezioni respiratorie acute ricorrenti.<sup>(9)</sup>

URTI: infezioni delle vie respiratorie superiori. LRTI: infezioni delle vie respiratorie inferiori.

**Numero e tipo di infezioni respiratorie acute**

Variabile	OM-85 (n=26)	Placebo (n=28)
URTI acute	125	204
LRTI acute	3	6
Otiti	3	14

Elaborazione grafica di tabella 3, rif. 10.

Gutierrez-Tarango (12 mesi)  
 Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo  
 in 54 bambini (1-12 anni) con infezioni respiratorie acute ricorrenti.<sup>(10)</sup>

# Benefici nella gestione della **TONSILLITE ACUTA RICORRENTE** dei bambini<sup>(I)</sup>

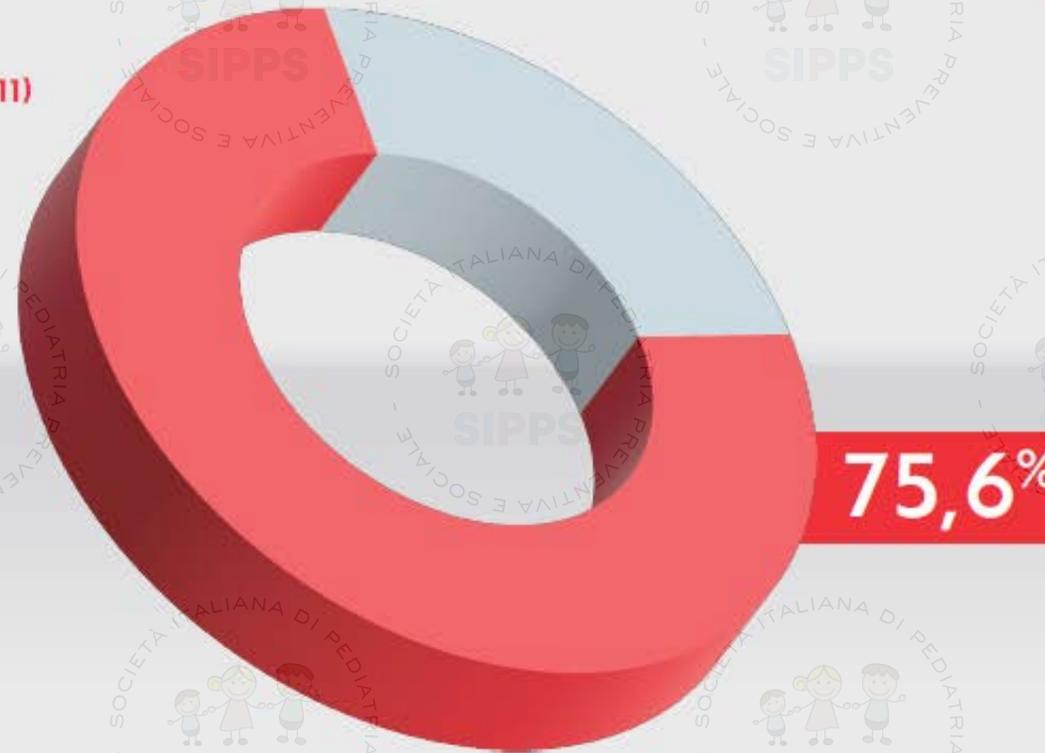
► **Il 75,6% dei pazienti trattati  
con OM-85 lisato batterico liofilizzato\***

ha mostrato una  
**RIDUZIONE DELLA FREQUENZA  
DEGLI EPISODI A BREVE TERMINE<sup>(II)</sup>**

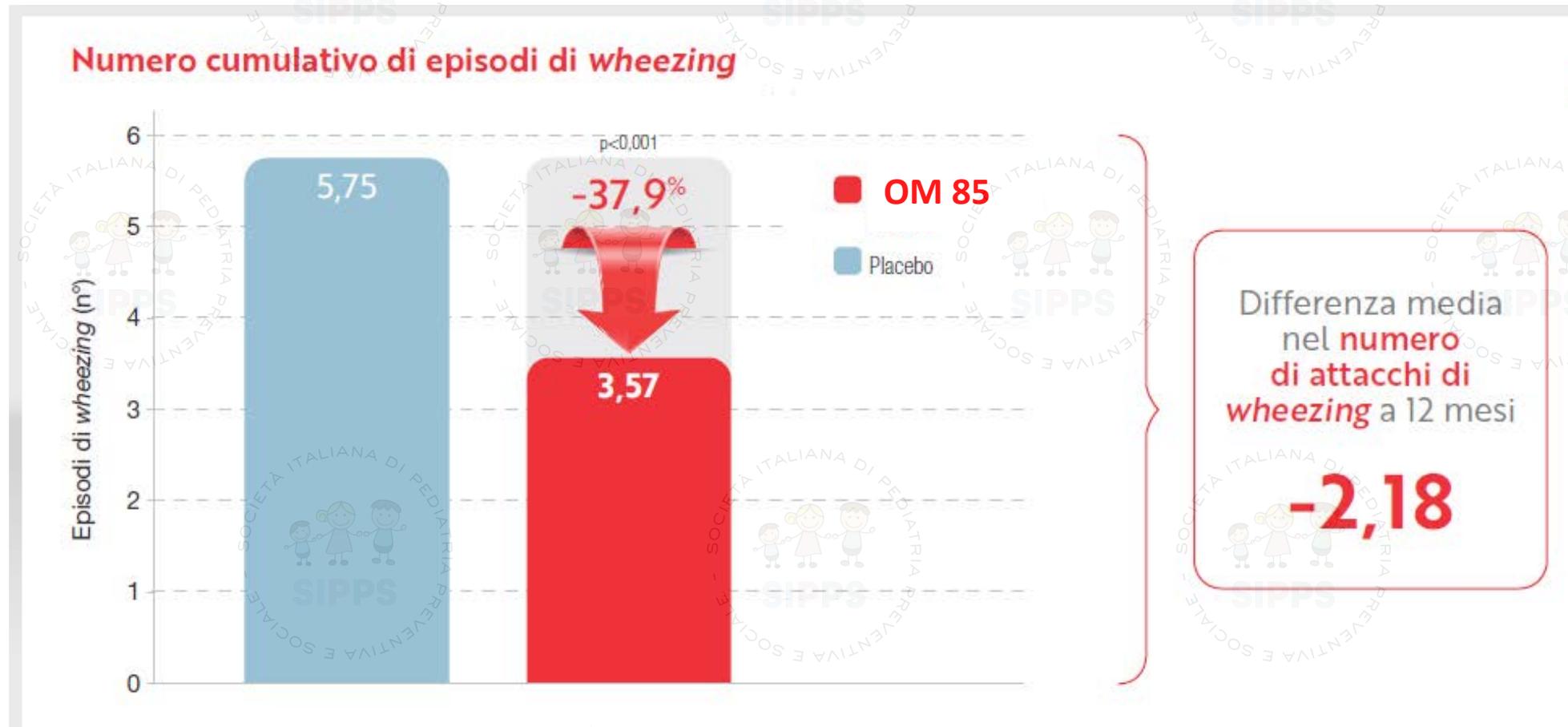
Studio retrospettivo di coorte,  
della durata di 5 anni, su 177 bambini  
con diagnosi di tonsillite acuta ricorrente  
(età mediana 4,5 anni, intervallo 1-15 anni).

OM-85 è stato la modalità di trattamento iniziale  
di 131 (il 74%) di questi pazienti.<sup>(11)</sup>

\*3 mesi dopo la somministrazione, il 51,2% ha mostrato una risposta totale  
(riduzione nella frequenza degli episodi >50%), il 24,4% una risposta parziale  
(riduzione ≤50%)<sup>(11)</sup>



# OM-85 previene gli attacchi di respiro sibilante nei bambini in età prescolare



Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli nel quale sono stati arruolati 75 bambini con wheezing ricorrente ed età compresa tra 1 e 6 anni. I partecipanti hanno ricevuto BRONCHO MUNAL (OM-85) o placebo (1 capsula al giorno per 10 giorni al mese per 3 mesi consecutivi) e sono stati seguiti per 12 mesi.<sup>(9)</sup>

Wheezing: respiro sibilante.

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

To the Editor:

Severe lower respiratory illnesses (sLRIs) during infancy those associated with fever ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), wheeze, or both) increase the likelihood of subsequent asthma in at-risk subjects.<sup>1,2</sup> More time to first sLRI after birth appears to be significantly reduced in children with persistent wheeze,<sup>3</sup> suggesting that early infection might be a period of particularly high vulnerability to the "maturing" effects of these infections. Significant interest exists in primary prevention of asthma, and we have previously reported that this might be achievable through protection against sLRIs during infancy.<sup>4</sup> However, progress in testing this hypothesis has been limited by the availability of appropriate therapies approved for use in this age group. In this regard immunomodulator OM-85 (Broncho-Vaxom; Vifor Pharma, Gallen, Switzerland) has been used in Europe to prevent recurrent upper respiratory tract infections (URIs) in children<sup>5</sup> and reduce the frequency and severity of wheeze episodes in at-risk children.<sup>6</sup> OM-85 is a lyophilized extract derived from a mixture of bacterial respiratory pathogens containing multiple Toll-like receptor-like ligands with a long history of safe use in children. However, it has not been tested previously in the specific context of sLRI prevention in at-risk infants.

Accordingly, we conducted a randomized clinical trial (BV2012/15, ACTRN12612000518864) in which at-risk infants by virtue of a parental history of asthma and allergies, were randomized to OM-85 (3.5 mg) or identical placebo for the 10 days of April through August, 1 month before and during months of the winter viral seasons in Brisbane, Australia. Infants were 3 to 9 months of age when recruited, treated for their first winter seasons, and followed off treatment for a third year. Primary outcome variable was the frequency of sLRIs over first 2 winters of the child's life (see the Methods section in article's Online Repository at [www.jacionline.org](http://www.jacionline.org) for clinical details). An *a priori* decision was taken to complete all secondary analyses for which data were available. All analyses were performed as intention-to-treat analyses. All children who received at least 1 dose of study treatment were included in safety analyses. Because no previous study had used OM-85 for primary prevention of sLRIs, we used the data published by Razi et al,<sup>7</sup> showing a 30% to 40% reduction in wheeze episodes (OM-85,  $3.57 \pm 1.61$ ; placebo,  $5.75 \pm 2.71$ ) in asthmatic children to determine sample size, which showed that 26 children per group would be required to produce 80% power ( $\alpha = 0.05$ ) to detect a 38% difference in sLRIs between the groups. There we aimed to recruit 30 children per group. Those who withdrew or dropped out were not replaced, primarily because of recruitment limitations.

Fifty-nine children aged  $5.8 \pm 1.9$  months were recruited and randomized, 29 to OM-85 and 30 to placebo. There were differences in demographic characteristics (see Table E1 in article's Online Repository at [www.jacionline.org](http://www.jacionline.org)). One child from each group withdrew before taking any study medication. Twenty-five children randomized to OM-85 had evaluable data at the end of the first winter, 24 had evaluable data at the end of the second winter, and 23 completed the study. More children in the placebo group were lost to follow-up. Evaluable

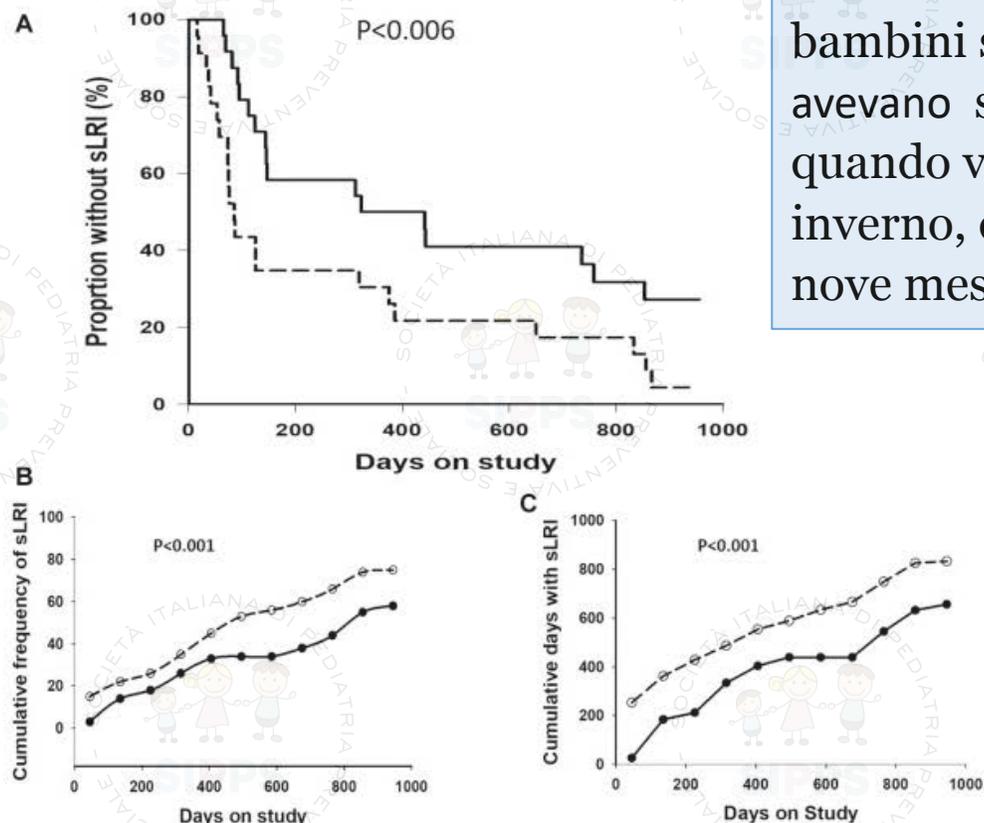


Fig 1 sLRI durante il periodo di studio. A, Tempo per il primo sLRI. B, Frequenza cumulativa degli sLRI. C, Numero cumulativo di giorni con sLRI.

Linea continua, gruppo OM-85; linea tratteggiata, gruppo di controllo.

Una precedente ricerca gli stessi autori avevano riscontrato che il trattamento con OM 85 proteggeva i bambini suscettibili da gravi infezioni polmonari. avevano scoperto che la protezione più forte si aveva quando veniva assunto OM85 nel loro primo inverno, quando i bambini avevano tra i cinque e i nove mesi.

Cinquantanove bambini di età compresa tra  $5,8 \pm 1,9$  mesi sono stati reclutati e randomizzati, 29 a OM-85 e 30 a placebo. Non ci sono state differenze nelle caratteristiche demografiche. Un bambino di ogni gruppo si è ritirato prima di assumere qualsiasi farmaco in studio. Venticinque bambini randomizzati a OM-85 avevano dati valutabili alla fine del primo inverno, 24 avevano dati valutabili alla fine del secondo inverno e 23 hanno completato lo studio. Più bambini nel gruppo placebo sono stati persi al follow-up. Alla fine del primo inverno erano disponibili dati valutabili per 27 bambini e per 22 bambini alla fine del secondo inverno e 18 bambini hanno terminato lo studio.

OM-85 sembrava essere più efficace nel prevenire gli sLRI nel primo inverno. Meno bambini nel gruppo OM-85 avevano un sLRI rispetto a quelli nel gruppo placebo (6/25 [24,0%] vs 14/27 [51,9%];  $P = 0,05$ , test esatto di Fisher). Allo stesso modo, i bambini che hanno ricevuto OM-85 hanno avuto meno sLRI (7 infezioni; mediana, 0,0 [dal 25% al 75%, 0,0-0,75]) rispetto a quelli nel gruppo placebo (18 infezioni; mediana, 1,0 [dal 25% al 75%, 0,0-1,0]), ma questo non ha raggiunto la significatività statistica ( $P = .052$ ). Per quei bambini che avevano sLRI, non c'era differenza di durata per quelli nei gruppi attivi e di controllo (10,3 giorni [25% al 75%, 8,3-25,8] vs 20,0 giorni [25% al 75%, 7,0-23,3 giorni],  $P = .61$ ).



# TAKE HOME MESSAGES

- **OM 85 È UN MIX DI MOLECOLE ESTRATTE DA BATTERI CHE COMUNEMENTE INFETTANO LE VIE RESPIRATORIE CHE INDUCONO ALLENAMENTO IMMUNITARIO INNATO (IIT)**
- **L'IIT È UN NUOVO APPROCCIO PER MIGLIORARE LE RISPOSTE CONTRO INFEZIONI SIA VIRALI CHE BATTERICHE**