

Wojciech Feleszko¹, Marcin Dziekiewicz², Adam Wąsowicz¹

Immunostymulacja przy użyciu antygenów bakteryjnych – mechanizm działania i praktyka kliniczna w wirusowych zakażeniach układu oddechowego

Immunostimulation using bacterial antigens – mechanism of action and clinical practice in viral respiratory tract infections

¹ Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

² Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Wojciech Feleszko, Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Żwirki i Wigury 63 A, 02-091 Warszawa, e-mail: wojciech.feleszko@wum.edu.pl

¹ Department of Paediatric Pneumology and Allergology, Medical University of Warsaw, Poland

² Clinic of Gastroenterology and Child Nutrition, Medical University of Warsaw, Poland

Correspondence: Associate Professor Wojciech Feleszko, MD, PhD, Department of Paediatric Pneumology and Allergology, Medical University of Warsaw, Żwirki i Wigury 63 A, 02-091 Warsaw, Poland, e-mail: wojciech.feleszko@wum.edu.pl

Streszczenie

Nawracające zakażenia układu oddechowego stanowią istotny problem w codziennej praktyce lekarza rodzinnego i pediatry. Narastająca od lat oporność szeregu szczepów bakteryjnych na antybiotyki każe poszukiwać alternatywnych dróg walki z drobnoustrojami. Taką metodą jest stosowanie preparatów wytwarzanych w oparciu o lizę komórek wielu szczepów bakteryjnych. Lizaty bakteryjne są grupą leków dostępnych w Europie od wielu lat i w badaniach przedklinicznych charakteryzują się zdolnością do ograniczenia zakażeń wywołanych przez wirusy oraz bakterie inne niż te, które są składnikiem preparatu. W szeregu badań klinicznych udowodniono ich przydatność w ograniczaniu częstości sezonowych zakażeń w układzie oddechowym oraz spożycia antybiotyków. U chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc dodatkowym atutem było obniżenie ryzyka hospitalizacji wynikającej z zaostrzenia choroby podstawowej oraz dodatni wpływ na krzywą przeżycia. Działanie lizatów bakteryjnych opiera się na doustnej immunostymulacji tkanki limfatycznej związanej z przewodem pokarmowym, czego skutkiem jest zwiększona produkcja przeciwciał. Ponadto aktywują one szereg śluzówkowych mechanizmów odporności nieswoistej, głównie przez zwiększanie aktywności mechanizmów zależnych od receptorów TLR. Skuteczność tej grupy leków potwierdzono w szeregu badań klinicznych, przeglądów systematycznych oraz metaanaliz. Badania ostatnich lat wskazują także na potencjał immunoregulatorowy, jaki niosą ze sobą te preparaty, wskazując na możliwość ich stosowania w przyszłości w zapobieganiu alergii, astmie i chorobom z autoimmunizacji. Konkludując, warto rozważyć w codziennej praktyce lekarskiej (pediatry, laryngologia, pneumonologia) ograniczanie stosowania antybiotyków, w to miejsce oferując preparaty wspomagające układ odpornościowy w celu lepszej kontroli zakażeń.

Słowa kluczowe: zakażenia układu oddechowego, lizaty bakteryjne, OM-85, receptory toll-podobne

Abstract

Recurrent respiratory tract infections constitute a significant problem in the practice of a general practitioner and paediatrician. Antibiotic resistance of bacterial strains, which has been growing for years, prompts the search for alternative ways of combating pathogens. One of them is the usage of preparations based on cell lysis of various bacterial strains. Bacterial lysates have been available in Europe for many years. In preclinical trials, they are characterised by the capability of reducing infections caused by bacteria and viruses that are not the components of the preparations. A range of clinical trials have demonstrated their usefulness in reducing the frequency of seasonal respiratory tract infections and antibiotic use. Moreover, patients with chronic obstructive pulmonary disease gain an additional advantage in the form of the reduction of the risk of hospitalization due to disease exacerbations and a positive influence on the survival curve. The action of bacterial lysates is based on oral immunostimulation of gut-associated lymphoid tissue, which results in increased antibody production. Moreover, they activate a range of mucosal mechanisms of non-specific immunity, mainly by enhancing the activity

of TLR-dependent mechanisms. The efficacy of this group of drugs has been confirmed in a range of clinical trials, systematic reviews and meta-analyses. Recent studies also indicate their immunoregulatory potential, suggesting that they might be used in the future in preventing allergies, asthma and autoimmune diseases. To conclude, physicians (paediatricians, laryngologists, pulmonologists) should consider reducing the use of antibiotics in their daily practice. Instead, they should offer preparations that promote the immune system, thus controlling infections in a better way.

Key words: respiratory tract infections, bacterial lysates, OM-85, toll-like receptors

WSTĘP

Zakażenia dróg oddechowych (ZDO) są najczęstszą przyczyną wizyt lekarskich, szczególnie u dzieci⁽¹⁾. Z punktu widzenia polskiego pediatri są to w większości banalne wirusowe zakażenia dróg oddechowych, natomiast perspektywa światowa jest zgoła inna, każdego roku bowiem z tego powodu umiera na całym świecie niemal dwa miliony dzieci^(2,3). Duża częstość ZDO ma też określone przełożenie na straty finansowe związane z absencją w pracy. Według danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych w 2014 roku najwięcej zwolnień lekarskich, niemal 5 tysięcy, wydano właśnie z powodu chorób układu oddechowego⁽⁴⁾.

Istotnym problemem zarówno z punktu widzenia samego pacjenta czy jego opiekuna, jak i lekarza nie są jednak zakażenia dróg oddechowych jako takie, ale ich częste nawroty. Szacuje się, że w krajach rozwiniętych problem ten dotyczy nawet 25% dzieci poniżej 12. miesiąca życia i 18% dzieci w wieku od 1 do 4 lat⁽⁵⁾. Najczęściej, nawet w 85%, mają one podłoże wirusowe. Zaledwie u 3% pacjentów zakażenia mają podłoże mieszane, bakteryjno-wirusowe. W przypadku zakażeń bakteryjnych dominują szczepy *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes* czy, rzadziej, *Staphylococcus aureus* i *Klebsiella pneumoniae*.

Na nawrotowość ZDO ma wpływ bardzo wiele czynników. Pierwotne niedobory odporności, będące główną obawą przede wszystkim rodziców często chorujących dzieci, są rzadkie i z dużym prawdopodobieństwem można je wykluczyć na podstawie badania przedmiotowego i podmiotowego, a w ostateczności sięgając po ocenę stężenia immunoglobulin. Istnieje wiele czynników ryzyka sprzyjających zwiększonej zapadalności na ZDO. Są to m.in. uczęszczanie przez dziecko lub jego rodzeństwo do przedszkola czy żłobka, złe warunki bytowe czy często pomijane podczas zbierania wywiadu palenie tytoniu przez rodziców/opiekunów⁽⁶⁾. Postępowanie z dzieckiem z nawracającymi ZDO jest wieloetapowe. Jego dokładne omówienie wykracza poza ramy niniejszego opracowania i można je znaleźć w innych publikacjach^(7,8). Elementem postępowania, nie najważniejszym z punktu widzenia lekarza, ale często kluczowym dla pacjenta, jest zastosowanie leku/suplementu diety, który miałby „poprawić odporność”. Istnieje bardzo wiele substancji, którym przypisuje się działanie immunostymulujące. W tym kontekście wymieniane są witaminy, mikroelementy, probiotyki, kwas DHA czy różne preparaty ziołowe.

INTRODUCTION

Respiratory tract infections (RTIs) are the most common cause of medical visits, particularly in children⁽¹⁾. From the point of view of a Polish paediatrician, these are mainly trivial viral infections, but the global perspective is completely different. Each year, this is a cause of death of nearly two million children worldwide^(2,3). The high incidence of RTIs is also reflected in financial losses associated with absence at work. According to the data of the Polish Social Insurance Company from 2014, most sick leaves (almost 5 thousand) were issued due to respiratory tract infections⁽⁴⁾.

From patients', guardians' and doctors' point of view, RTIs as such do not present a significant problem. However, recurrent infections do. It is estimated that this problem concerns even 25% of children younger than 12 months and 18% of children aged 1–4 in developed countries⁽⁵⁾. Usually, even 85% of such infections are caused by viruses. Merely 3% of patients present with mixed bacterial and viral infections. As for bacterial infections, the following strains prevail: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pyogenes*. *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae* occur more rarely.

The recurrent character of RTIs is influenced by many factors. Primary immunodeficiency disorders, which are feared mainly by parents of children that often catch infections, are rare and can be ruled out with a high probability on the basis of a physical examination and interview. If needed, immunoglobulin levels are determined. There are many risk factors that favour increased RTI incidence. These include: attending to a nursery or kindergarten (by a child or their siblings), poor living conditions or smoking habit of parents or guardians which is frequently omitted in the interview⁽⁶⁾.

The management of children with recurrent RTIs consists of several stages. Its discussion is beyond the scope of this review, but it can be found in other publications^(7,8). The usage of a dietary supplement to “boost immunity” is not the most important element of management from the doctor's perspective, but it is frequently crucial for the patient. There are many substances commonly believed to have immunostimulant properties. They include vitamins, micronutrients, probiotics, DHA or various herbal preparations. Unfortunately, the scientific evidence confirming the efficacy of most such products is scarce⁽⁶⁾. To date, well-designed

Niestety, dane naukowe potwierdzające skuteczność większości z nich są nader skąpe⁽⁶⁾. Dotychczas w dobrze zaprojektowanych badaniach naukowych najlepiej potwierdzono efekty działania lizatów bakteryjnych – ta właśnie grupa leków jest tematem niniejszego podsumowania.

MECHANIZMY IMMUNOLOGICZNEJ AKTYWNOŚCI LIZATÓW BAKTERYJNYCH

Lizaty bakteryjne to zabite, poddane enzymatycznej lub chemicznej lizie komórki bakterii lub ich wyodrębnione organelle. Są zazwyczaj mieszaniną kilku wymienionych powyżej gatunków bakterii najczęściej będących przyczyną ZDO. W przeciwieństwie do większości klasycznych, swoistych szczepionek, wprowadzane są do organizmu drogą doustną.

Tkanka GALT i stymulacja odporności swoistej

Rozważając immunostymulujące działanie lizatów bakteryjnych, należy podkreślić rolę, jaką odgrywa tkanka GALT – *gut-associated lymphoid tissue*. Antygeny znajdujące się w przewodzie pokarmowym dzięki aktywności tej tkanki są prezentowane limfocytom, w efekcie dochodzi do wzrostu produkcji wydzielniczych przeciwciał IgA (s-IgA), które następnie chronią śluzówki nie tylko przewodu pokarmowego, ale także dróg oddechowych⁽⁹⁾.

Receptory TLR i stymulacja odporności nieswoistej

Odpowiedź taka ma charakter swoisty. Syntezowane przeciwciała skierowane są przeciwko antygenom szczepów bakterii zawartych w lizacie. Nie tłumaczy to więc, w jaki sposób lizaty bakteryjne stymulują odpowiedź immunologiczną przeciwko wirusom, które są najczęstszymi czynnikami etiologicznymi zakażeń dróg oddechowych. Wyjaśnienie tego zjawiska opiera się na zdolności lizatów bakteryjnych do stymulacji mechanizmów odporności nieswoistej w oparciu o receptory toll-podobne (*toll-like receptors*, TLR). W skrócie: wystarczy sama obecność cząsteczek, będących samymi fragmentami drobnoustrojów (wirusów lub bakterii, np. lipopolisacharyd, peptydoglikan czy flagellina), ażeby skutecznie i szybko obudzić szereg mechanizmów obrony nieswoistej, m.in. komórki nabłonka, makrofagi, komórki dendrytyczne czy komórki tuczne, które przyczyniają się do lokalnego (śluzówkowego) stanu „gotowości immunologicznej” i zwiększenia aktywności cytotoksycznej fagocytów.

Podatność układu oddechowego na częste zakażenia u dzieci tłumaczy się między innymi wyjściowo niską ekspresją receptorów TLR, których ilość stopniowo zwiększa się wraz z narastaniem ekspozycji na czynniki zakaźne i dojrzewaniem układu odpornościowego⁽¹⁰⁾. Innymi słowy, powtarzalna ekspozycja na drobnoustroje nie tylko nasila ekspresję

research provides the best evidence for the efficacy of bacterial lysates. This group of medications is the subject of this review.

MECHANISMS OF IMMUNOLOGICAL ACTION OF BACTERIAL LYSATES

Bacterial lysates are dead bacterial cells, which undergo enzymatic or chemical lysis, or their individual organelles. These products are usually a mix of the bacterial species mentioned above, which usually cause RTIs. By contrast with most conventional specific vaccines, they can be administered orally.

GALT and specific immunity stimulation

When considering the immunostimulant action of bacterial lysates, the role of GALT (gut-associated lymphoid tissue) must be underlined. Thanks to the activity of this tissue, antigens found in the gastrointestinal tract are presented to lymphocytes. As a consequence, the production of secretory IgA (s-IgA) antibodies is enhanced. They, in turn, protect the mucous membranes of not only gastrointestinal tract but also airways⁽⁹⁾.

TLR receptors and non-specific immunity stimulation

The response is specific by nature. The synthesised antibodies are directed against bacterial antigens of strains included in a lysate. This does not explain how bacterial lysates stimulate the immune response against viruses, which are the most common aetiological agents of respiratory tract infections. This phenomenon can be explained by the ability of bacterial lysates to stimulate the mechanisms of non-specific immunity based on toll-like receptors (TLRs). In brief, the mere presence of particles that are only fragments of pathogens (viruses or bacteria, e.g. lipopolysaccharide, peptidoglycan or flagellin) is sufficient to effectively and rapidly activate a range of mechanisms of non-specific immunity, including epithelial cells, macrophages, dendritic cells or mast cells, which contribute to local (mucosal) “immune readiness” and increase the activity of cytotoxic phagocytes.

The vulnerability of the respiratory system to frequent infections in children is explained, among others, by initial low expression of TLRs. Their number gradually grows as the exposure to infectious agents increases and the immune system matures⁽¹⁰⁾. In other words, repeated exposure to pathogens not only intensifies TLR expression, but also favours the acquisition of immune competence by cells that present host antigens⁽¹¹⁾. This way, multiple stimulation of non-specific immunity by subsequent applications of a bacterial lysate results in greater activity of phagocytic cells and better immune response also towards viruses⁽¹²⁻¹⁴⁾.

receptorów TLR, ale też sprzyja nabywaniu kompetencji immunologicznej przez komórki prezentujące antygen gospodarza⁽¹¹⁾. W ten sposób wielokrotna stymulacja odporności nieswoistej poprzez kolejne aplikacje lizatu bakteryjnego skutkuje zwiększoną aktywnością komórek żernych i lepszą odpowiedzią immunologiczną także przeciwko wirusom^(12–14).

SKUTECZNOŚĆ LIZATÓW BAKTERYJNYCH W ZAPOBIEGANIU ZAKAŻENIOM

Badania przedkliniczne

Przedstawione powyżej teorie dotyczące mechanizmu działania lizatów bakteryjnych zostały potwierdzone najpierw w badaniach przedklinicznych na modelach zwierzęcych, a następnie w badaniach klinicznych⁽¹⁵⁾.

Schemat badań prowadzonych na modelach zwierzęcych, głównie na myszach, był podobny. Zwierzęta zakażano letalną dawką określonego patogenu dróg oddechowych. Przed zakażeniem lub jednocześnie z nim stymulowano je lizatem bakteryjnym. Wykazano, że w grupach eksperymentalnych w porównaniu z placebo nie tylko statystycznie istotny większy odsetek myszy przeżywał chorobę, ale także jej objawy były łagodniejsze, rozwijały się później i wcześniej ustępowały. Efekt ten wykazano, gdy czynnikiem chorobotwórczym były zarówno wirusy, w tym wirus grypy AH1N1^(16,17), jak i bakterie (*Streptococcus pneumoniae*)⁽¹⁸⁾, a nawet grzyby (*Aspergillus fumigatus*)⁽¹⁹⁾.

Immunologiczne efekty działania lizatów bakteryjnych przedstawiono w tab. 1.

Badania kliniczne

W ostatnich latach opublikowano wiele prac oceniających skuteczność stosowania lizatów bakteryjnych.

EFFICACY OF BACTERIAL LYSATES IN PREVENTING INFECTIONS

Preclinical studies

The theories concerning the mechanism of action of bacterial lysates presented above have been confirmed in preclinical studies on animal models and, subsequently, in clinical trials⁽¹⁵⁾. The programme of animal studies, mainly on mice, was similar. Animals were infected with a lethal dose of a given pathogen that causes RTIs. Prior to or simultaneously with infection, the models were stimulated with a bacterial lysate. Compared with controls in the placebo group, the examined animals not only significantly more frequently survived the disease, but also presented milder symptoms that developed later and subsided faster. This effect was obtained when the pathogens used were viruses, including AH1N1^(16,17), bacteria (*Streptococcus pneumoniae*)⁽¹⁸⁾ and even fungi (*Aspergillus fumigatus*)⁽¹⁹⁾.

The effects of bacterial lysates in the immune system are presented in Tab. 1.

Clinical trials

In the past years, many papers on the efficacy of bacterial lysates have been published. It is of note that nearly all of them concern the prevention of RTIs in patients who have had recurrent infections rather than the treatment of acute episodes. Moreover, there have been numerous meta-analyses and systematic reviews on this subject^(20–23).

Respiratory tract infections

For over 20 years, bacterial lysates have been the subject of clinical trials concerning their usage for non-specific

<ul style="list-style-type: none"> • Aktywacja mechanizmów nieswoistych <i>Activation of non-specific mechanisms</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Przekazywanie sygnału przez receptory TLR (TLR-2/6, 9, TLR-7/8) <i>TLR receptor signalling (TLR-2/6, 9, TLR-7/8)</i> • Zwiększenie chemotaksji i aktywności cytotoksycznej i żernej komórek fagocytujących (makrofagów, komórek dendrytycznych, neutrofilii) <i>Increased chemotaxis, phagocytosis and cytotoxic activity of phagocytic cells (macrophages, dendritic cells, neutrophils)</i> • Zwiększenie aktywności komórek NK (CCL2, 3) <i>Increased NK cell activity (CCL2, 3)</i> • Aktywacja komórek dendrytycznych i zwiększenie zdolności prezentacji antygenów <i>Activation of dendritic cells and increased ability of antigen presentation</i> • Nasiloną migracją do dróg oddechowych <i>Enhanced migration to the airways</i> • Zwiększenie odpowiedzi prozapalnej (IL-1, IL-6, TNF-α) <i>Increased pro-inflammatory response (IL-1, IL-6, TNF-α)</i> • Zwiększone wydzielanie cytokin przeciwwirusowych (IFN-α, IFN-γ) <i>Increased secretion of antiviral cytokines (IFN-α, IFN-γ)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Aktywacja mechanizmów swoistych <i>Activation of specific mechanisms</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Wzrost stężenia przeciwciał IgA, IgG <i>Increased levels of IgA and IgG antibodies</i> • Zwiększenie aktywności limfocytów T i ich zdolności do aktywacji pozostałych mechanizmów swoistych (aktywacja limfocytów T i B) <i>Increased T lymphocyte activity and enhanced ability of these cells to activate the remaining specific mechanisms (T and B cell activation)</i> • Aktywacja limfocytów B (CCL2, 3, 20, 22, BAFF, IL-6, APRIL) <i>B lymphocyte activation (CCL2, 3, 20, 22, BAFF, IL-6, APRIL)</i> • Zwiększenie aktywności komórek CD4+CD25+Foxp3+ T regulatorowych <i>Increased activity of CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells</i>

Tab. 1. Immunologiczne efekty działania lizatów bakteryjnych (wg Kearney i wsp., *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015⁽¹⁵⁾)

Tab. 1. Effects of bacterial lysates in the immune system (based on Kearney et al., *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015⁽¹⁵⁾)

Warto zauważyć, że niemal wszystkie dotyczyły prewencji występowania zakażeń dróg oddechowych u pacjentów, u których miały one charakter nawracający, a nie leczenia ostrych zakażeń. Doczekały się one także wielu metaanaliz i systematycznych przeglądów piśmiennictwa^(20–23).

Zakażenia dróg oddechowych

Od ponad 20 lat lizaty bakteryjne są przedmiotem badań klinicznych dotyczących ich zastosowania w nieswoistej stymulacji odporności⁽²⁴⁾. W 2012 roku ponownie przeanalizowano kliniczną aktywność immunostymulantów (w tym lizatów bakteryjnych) w metaanalizie przygotowanej przez zespół autorów pod kierunkiem Del-Rio-Navarro i opublikowanej w bazie Cochrane⁽²³⁾. Oceniano ich skuteczność w zmniejszaniu częstości zakażeń dróg oddechowych u dzieci. Pod uwagę wzięto 35 najlepiej przeprowadzonych pod względem metodologicznym badań, które objęły 4060 pacjentów; 24 z nich dotyczyło lizatów bakteryjnych. Wykazano, że preparaty lizaty bakteryjne w porównaniu z placebo zmniejszały liczbę zakażeń dróg oddechowych o 41,21% (95% CI –49,1% do –33,31%), przy stosunkowo znacznej homogenności danych. Do zbliżonych wniosków doszli w swoim systematycznym przeglądzie piśmiennictwa Schaad i wsp.⁽²⁵⁾ Wykazali oni, że przyjmowanie jednego z lizatów bakteryjnych przez dzieci z nawracającymi zakażeniami dróg oddechowych zmniejsza średnią liczbę zakażeń o 35,5% w porównaniu z placebo. Badacze podkreślili też, że skuteczność prewencji jest tym wyższa, im większa była wyjściowo liczba zakażeń, a więc skutek podawania lizatów bakteryjnych jest najwyraźniejszy u najczęściej chorujących⁽²⁵⁾. Lizaty bakteryjne nie tylko zmniejszają częstość ZDO. Jak stwierdzili Gutiérrez-Tarango i Berber⁽²⁶⁾, lizat skracał sumaryczny czas trwania zakażeń (35,23 ± 17,64 vs 60,75 ± 25,44 dnia, $p < 0,001$) oraz zmniejszał liczbę kursów antybiotykoterapii (2,46 ± 2,08 vs 4,46 ± 2,08, $p < 0,001$).

Reasumując, wyniki te sugerują znaczną możliwość ograniczenia antybiotykoterapii u dzieci z powodu zakażeń układu oddechowego.

Astma i nawracające epizody świszczącego oddechu

Ponieważ dzieci alergiczne, w tym „świszczące dzieci” z astmą wczesnodziecięcą, charakteryzują się częstszymi epizodami infekcyjnymi, a także dłuższym czasem trwania takich epizodów⁽²⁷⁾, oczywista wydaje się chęć sprawdzenia aktywności lizatów w tej grupie pacjentów. Razi i wsp.⁽²⁸⁾ obserwowali grupę dzieci w wieku 1–6 lat z nawracającymi epizodami (>3 w ciągu 6 miesięcy) obturacji oskrzeli (*wheezing*). Otrzymały one jeden z lizatów bakteryjnych lub placebo według standardowego, 3-miesięcznego schematu. Następnie poddano je 9-miesięcznej obserwacji. Jak się okazało, liczba epizodów obturacji oskrzeli w grupie badanej („lizatu”) została zredukowana o 37,9% (średnia różnica –2,18, 95% CI: –3,22 do –1,13, $p < 0,001$), a pojedynczy epizod uległ skróceniu o ponad 2 dni

immunity stimulation⁽²⁴⁾. In 2012, the clinical activity of immunostimulants (including bacterial lysates) was re-analysed in a meta-analysis conducted by a team led by Del-Rio-Navarro and published in the Cochrane base⁽²³⁾. The analysis assessed their efficacy in reducing the frequency of respiratory tract infections in children. The meta-analysis included 35 studies which involved the best methods. Twenty-four concerned bacterial lysates. In total, the studies assessed 4,060 patients. It was demonstrated that, compared with placebo, bacterial lysates decreased the number of respiratory tract infections by 41.21% (95% CI –49.1% to –33.31%); the homogeneity of data was considerable. Moreover, Schaad *et al.*⁽²⁵⁾ drew similar conclusions in their literature review. They demonstrated that using one of bacterial lysates by children with recurrent respiratory tract infections decreases the average number of infections by 35.5%, compared with placebo. The authors emphasised that the higher the initial number of infections, the greater the efficacy of prevention. In other words, the effects of bacterial lysates are the most prominent in patients who frequently develop infections⁽²⁵⁾. Not only do bacterial lysates decrease the frequency of RTIs. As noted by Gutiérrez-Tarango and Berber⁽²⁶⁾, they also reduce the duration of respiratory tract infections (35.23 ± 17.64 vs. 60.75 ± 25.44 days, $p < 0.001$) and considerably decrease the number of antibiotic courses needed (2.46 ± 2.08 vs 4.46 ± 2.08, $p < 0.001$).

To sum up, the results suggest that antibiotic therapies due to respiratory tract infections in children can be considerably reduced.

Asthma and recurrent wheezing episodes

Since children with allergies, including young “wheezing children” with asthma, are characterised by frequent infections and longer duration of such episodes⁽²⁷⁾, the interest in the activity of bacterial lysates in this group of patients seems evident. Razi *et al.*⁽²⁸⁾ observed a group of children aged 1–6 with recurrent episodes (>3 within 6 months) of bronchial obstruction (*wheezing*). They received one of bacterial lysates or placebo according to a standard 3-month programme. Subsequently, the patients were followed-up for 9 months. It turned out that the number of airway obstruction episodes in the lysate group was reduced by 37.9% (mean difference –2.18, 95% CI: –3.22 to –1.13, $p < 0.001$), and a single episode was shortened by over 2 days (mean difference –2.09, 95% CI: –3.06 to –1.10, $p < 0.001$). Moreover, a reduction was also noted in the number of all respiratory tract infections (31.4%), including nasopharyngitis (37.5%)⁽²⁸⁾. Since there is no sufficient evidence for the efficacy of other treatment methods, bacterial lysates can be considered an interesting complementary option in viral infection prevention in asthmatic children⁽²⁹⁾. Another recently published study, conducted by Liao and Zhang among asthmatic children treated with bacterial lysates, revealed a considerable increase in total

(średnia różnica $-2,09$, 95% CI: $-3,06$ do $-1,10$, $p < 0,001$). Spadła także liczba wszystkich zakażeń dróg oddechowych (31,4%), w tym nieżytyw nosogardła (37,5%)⁽²⁸⁾. Ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych na skuteczność innych metod leczenia lizaty bakteryjne mogą być obecnie rozważane jako interesujące leczenie uzupełniające w zapobieganiu wirusowym zakażeniom u dzieci z astmą⁽²⁹⁾.

W innym niedawno opublikowanym badaniu przeprowadzonym u dzieci z astmą, które otrzymały leczenie lizatem bakteryjnym, Liao i Zhang odnotowali znaczący wzrost stężenia całkowitego przeciwciał w klasach IgG i IgA, a także defensyny-1 beta⁽³⁰⁾, sugerując istotny pozytywny wpływ zarówno na elementy odporności swoistej, jak i nieswoistej (przeciwvirusowej).

BEZPIECZEŃSTWO – OGÓLNE DOWODY

Bezpieczeństwo stosowania wszystkich preparatów immunostymulujących było częścią przywoływanego wcześniej systematycznego przeglądu piśmiennictwa Cochrane⁽²³⁾. Badacze nie stwierdzili istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami substancji aktywnych i placebo pod względem częstości występowania działań niepożądanych. Najczęstszymi ubocznymi objawami stosowania immunostymulantów były wysypka oraz wymioty, nudności, ból brzucha i biegunka. Do podobnych wniosków doszli w swojej metaanalizie także wspomniani wcześniej Schaad i wsp.⁽²⁵⁾ Częstość objawów niepożądanych ocenili oni na 17,7% w grupie verum i 18,2% w grupie placebo ($p > 0,05$). W żadnym z analizowanych przez nich badań nie stwierdzono bezpośredniego związku pomiędzy objawem a podawanym lizatem bakteryjnym. Bezpieczeństwo stosowania wykazywano także w ostatnim znaczącym badaniu, w którym preparaty te otrzymywały noworodki i niemowlęta⁽³¹⁾.

PODSUMOWANIE

Immunostymulacja przy pomocy lizatów bakteryjnych jest skuteczną metodą zapobiegania zakażeniom dróg oddechowych, a w szczególności napadom świszczącego oddechu, także tym o etiologii wirusowej. Bezpieczeństwo stosowania lizatów bakteryjnych zostało potwierdzone w wielu badaniach. Konfrontując się z pacjentem często chorującym, warto w pierwszej kolejności zwrócić uwagę na czynniki nefarmakologiczne wpływające na częstość zakażeń dróg oddechowych, między innymi odpowiednio długi sen, zbilansowaną dietę, aktywność fizyczną czy unikanie ekspozycji na dym tytoniowy/rzucenie palenia. Gdy jednak sięgamy po środki farmakologiczne, w dobie *evidence-based medicine* powinniśmy kierować się obiektywnymi danymi naukowymi, a takie dostępne są właśnie w odniesieniu do lizatów bakteryjnych⁽³²⁾.

Konflikt interesów

Wojciech Feleszko pracował jako wykładowca dla GSK, Pierre Fabre, Ranbaxy, Sandoz. Pozostali autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji

concentrations of IgG and IgA antibodies as well as beta-defensin 1, thus suggesting a significant positive influence on the elements of both specific and non-specific (antiviral) immunity⁽³⁰⁾.

SAFETY – GENERAL EVIDENCE

The safety of using immunostimulants was a part of a systematic Cochrane review, mentioned above⁽²³⁾. The authors have not found statistically significant differences between groups using active substances and placebo in terms of the frequency of adverse effects. The most common adverse effects of immunostimulants were: rash, vomiting, nausea, abdominal pain and diarrhoea. Similar conclusions were drawn by Schaad *et al.*⁽²⁵⁾ in their meta-analysis. The frequency of adverse effects was 17.7% in the verum group and 18.2% in the placebo group ($p > 0.05$). The relationship between an adverse effect and bacterial lysate used was not confirmed in any of the studies analysed by these authors. The safety of these preparations was also demonstrated in a significant study in which the product was administered to neonates and infants⁽³¹⁾.

CONCLUSION

Immunostimulation with bacterial lysates is an effective method to prevent respiratory tract infections and, in certain cases, wheezing episodes, also those with viral aetiology. The safety of these preparations has been confirmed in numerous studies.

When confronted with a patient who frequently develops infections, attention should be primarily paid to non-pharmacological factors affecting the frequency of respiratory tract infections, such as proper length of sleep, balanced diet, physical exercise and avoiding exposure to tobacco smoke/quitting smoking. However, when pharmacological agents are to be used, the evidence-based medicine should direct us towards objective research results. Such data are available with respect to bacterial lysates⁽³²⁾.

Conflict of interest

Wojciech Feleszko has worked as a lecturer for GSK, Pierre Fabre, Ranbaxy and Sandoz. The authors do not report any financial or personal affiliations to persons or organisations that could negatively affect the content of or claim to have rights to this publication.

Piśmiennictwo / References

1. Berman S: Epidemiology of acute respiratory infections in children of developing countries. *Rev Infect Dis* 1991; 13 Suppl 6: S454–S462.
2. World Health Organization: Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory diseases in health care. WHO/CDS/EPR/2007.6, 2014.
3. Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C *et al.*: Estimates of worldwide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 25–32.
4. Zakład Ubezpieczeń Społecznych, Departament Statystyki i Prognoz Aktuarialnych: Absencja chorobowa w 2014 roku. Warszawa 2014.
5. Bellanti JA: Recurrent respiratory tract infections in paediatric patients. *Drugs* 1997; 54 Suppl 1: 1–4.
6. Feleszko W, Ruszczyński M, Zalewski BM: Non-specific immune stimulation in respiratory tract infections. Separating the wheat from the chaff. *Paediatr Respir Rev* 2014; 15: 200–206.
7. Feleszko W, Grzela K, Wójtowicz A: Postępowanie z pacjentem z nawracającymi infekcjami układu oddechowego. *Standardy Medyczne* 2009; 6: 10–17.
8. Bernatowska E, Feleszko W, Cukrowska B *et al.*: Immunomodulacja w wieku rozwojowym w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej – fakty i mity. *Pediatrics po Dyplomie* 2013; 17: 27–37.
9. Holmgren J, Czerkinsky C: Mucosal immunity and vaccines. *Nat Med* 2005; 11 (Suppl): S45–S53.
10. Levy O: Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 379–390.
11. Shinya K, Okamura T, Sueda S *et al.*: Toll-like receptor pre-stimulation protects mice against lethal infection with highly pathogenic influenza viruses. *Virol J* 2011; 8: 97.
12. Bosisio D, Salogni L, Nowak N *et al.*: OM-85 shapes dendritic cell activation into a “pre-alert” phenotype. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55: 701.
13. Wong JP, Christopher ME, Viswanathan S *et al.*: Antiviral role of toll-like receptor-3 agonists against seasonal and avian influenza viruses. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 1269–1274.
14. Emmerich B, Emslander HP, Milatovic D *et al.*: Effects of a bacterial extract on local immunity of the lung in patients with chronic bronchitis. *Lung* 1990; 168 Suppl: 726–731.
15. Kearney SC, Dziekiewicz M, Feleszko W: Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 114: 364–369.
16. Tuvim MJ, Evans SE, Clement CG *et al.*: Augmented lung inflammation protects against influenza A pneumonia. *PLoS ONE* 2009; 4: e4176.
17. Bessler WG, Vor dem Esche U, Masihi N: The bacterial extract OM-85 BV protects mice against influenza and *Salmonella* infection. *Int Immunopharmacol* 2010; 10: 1086–1090.
18. Clement CG, Evans SE, Evans CM *et al.*: Stimulation of lung innate immunity protects against lethal pneumococcal pneumonia in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1322–1330.
19. Evans SE, Scott BL, Clement CG *et al.*: Stimulated innate resistance of lung epithelium protects mice broadly against bacteria and fungi. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010; 42: 40–50.
20. Steurer-Stey C, Lagler L, Straub DA *et al.*: Oral purified bacterial extracts in acute respiratory tract infections in childhood: a systematic quantitative review. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 365–376.
21. Schaad UB: OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World J Pediatr* 2010; 6: 5–12.
22. Cazzola M, Anapurapu S, Page CP: Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2012; 25: 62–68.
23. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flanady V *et al.*: Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD004974.
24. Weinberger M: Can we prevent exacerbations of asthma caused by common cold viruses? *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 770–771.
25. Schaad UB, Mütterlein R, Goffin H; BV-Child Study Group: Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Chest* 2002; 122: 2042–2049.
26. Gutiérrez-Tarango MD, Berber A: Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months. *Chest* 2001; 119: 1742–1748.
27. Ciprandi G, Tosca MA, Fasce L: Allergic children have more numerous and severe respiratory infections than non-allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 389–391.
28. Razi CH, Harmancı K, Abacı A *et al.*: The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 763–769.
29. Ahanchian H, Jones CM, Chen YS *et al.*: Respiratory viral infections in children with asthma: do they matter and can we prevent them? *BMC Pediatr* 2012; 12: 147.
30. Liao JY, Zhang T: [Influence of OM-85 BV on hBD-1 and immunoglobulin in children with asthma and recurrent respiratory tract infection]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2014; 16: 508–512.
31. Lau S, Gerhold K, Zimmermann K *et al.*: Oral application of bacterial lysate in infancy decreases the risk of atopic dermatitis in children with 1 atopic parent in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1040–1047.
32. Weinberger M, Del-Rio-Navarro BE, Espinosa-Rosales FJ: Commentary on: ‘Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children’ with a response from the review authors. *Evid Based Child Health* 2012; 7: 718–720.