

แบคทีเรียไลสเสตกับการรักษาโรคติดเชื้อที่ทางเดินหายใจ
Bacterial lysate for the treatment of respiratory tract infection

ผศ.ดร.ภก.ทศชน จรูญรัตน์
วิทยาลัยเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต
tossaton.ch@rsu.ac.th

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. สามารถอธิบายข้อมูลพื้นฐานและกลไกการออกฤทธิ์ของแบคทีเรียไลสเสตได้
2. สามารถอธิบายประโยชน์ของแบคทีเรียไลสเสตเมื่อใช้ในผู้ใหญ่และเด็กได้

บทคัดย่อ

ตลอดระยะเวลาหลายสิบปีที่ผ่านมา การใช้ แบคทีเรียไลสเสต (bacterial lysate) จากเชื้อแบคทีเรียที่ทำให้แยกสลาย ได้รับความสนใจและเริ่มเป็นที่ยอมรับทางการแพทย์ในวงกว้าง เนื่องมาจากแบคทีเรียไลสเสตมีความสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันเพื่อให้ร่างกายต่อสู้กับการติดเชื้อได้ โดยมีการศึกษาวิจัยพบว่าแบคทีเรียไลสเสตสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันและป้องกันการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจทั้งส่วนบนและส่วนล่างทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ โดยสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันผ่านทั้งระบบภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะและระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ ลดอัตราการติดเชื้อและระยะเวลาการติดเชื้อทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ รวมทั้งสามารถลดอาการเจ็บป่วย ลดการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่จำเป็น และอาจช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้

คำสำคัญ : แบคทีเรียไลสเสต, การติดเชื้อที่ทางเดินหายใจ, ภูมิคุ้มกัน

บทนำ

การใช้แบคทีเรียไลสเสตได้รับความสนใจด้วยเหตุผลหลายประการ โดยเฉพาะการใช้กับโรคติดเชื้อที่เป็น ๆ หาย ๆ เช่น โรคติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบนและส่วนล่าง เป็นต้น¹ แม้ว่าในปัจจุบันมีการรักษาหลากหลายรูปแบบ แต่เมื่อพิจารณาถึงอุบัติการณ์การติดเชื้อในเด็กและผู้ใหญ่จะมีความแตกต่างกัน กล่าวคือ ระบบภูมิคุ้มกันโดยเฉพาะการตอบสนองของสารภูมิคุ้มกันต้านทานหรือแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสและแบคทีเรียในเด็กยังมีประสิทธิภาพไม่ดีเท่ากับผู้ใหญ่ และจะเสื่อมลงตามอายุเมื่อเข้าสู่วัยชรา² ดังนั้นการเพิ่มประสิทธิภาพของระบบภูมิคุ้มกันต่อเชื้อโรค โดยเฉพาะเชื้อแบคทีเรีย จึงต้องใช้วิธีการที่เหมาะสม โดยอาจเป็นวัคซีนหรือยาที่เตรียมจากเชื้อแบคทีเรียเพื่อใช้ในการป้องกันโรค

แบคทีเรียไลสเสตจัดเป็นยาชีววัตถุใหม่ชนิดรับประทานเพื่อป้องกันโรคทางเดินหายใจ โดยการใช้แบคทีเรียไลสเสต เป็นกลยุทธ์หนึ่งในการป้องกันการติดเชื้อและผลจากการติดเชื้อ เช่น หลอดลมอักเสบ คอหอยอักเสบ ทอนซิลอักเสบ เยื่อจมูกอักเสบ ไชนัสอักเสบและหูอักเสบ^{3,4,5} และอาจนำมาใช้ป้องกันอาการกำเริบของผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังได้เช่นกัน⁶ เนื่องจากในบางครั้งการป้องกันรักษาการติดเชื้อด้วยวิธีดั้งเดิมอาจมีข้อจำกัด เช่น การใช้ยาปฏิชีวนะมักจะใช้ในระยะเวลาของโรคที่เป็นแบบเฉียบพลัน การใช้ยาต้านอักเสบหรือยาคอร์ติโคสเตียรอยด์บางครั้งมีประสิทธิผลต่ำ ดังนั้นแบคทีเรียไลสเสตจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจที่จะนำมาใช้ในการป้องกันการติดเชื้อได้⁷

การใช้แบคทีเรียไลสเสตเพื่อปรับภูมิคุ้มกันเริ่มตั้งแต่ปี 1970 โดยใช้ในรูปแบบของสารผสมที่ประกอบด้วยแอนติเจนจากแบคทีเรียก่อโรคในทางเดินหายใจจากสายพันธุ์เดี่ยวหรือหลายสายพันธุ์ที่ทำให้หมดฤทธิ์ ได้แก่

Staphylococcus aureus, *Streptococcus viridans*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. ozenae*, *Moraxella catarrhalis* และ *Haemophilus influenzae*⁹ ซึ่งต่อมามีรายงานศึกษาวิจัยพบว่า การใช้ในรูปแบบของสารผสมที่ประกอบด้วยแอนติเจนจากแบคทีเรียหลายสายพันธุ์จะมีประสิทธิภาพดีกว่าใช้แบคทีเรียเพียงสายพันธุ์เดียวโดยการเสริมฤทธิ์กัน จึงสามารถเร่งการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้⁹ การสกัดแอนติเจนจากแบคทีเรียนั้นสามารถทำได้หลายวิธี ถ้าทำการสกัดโดยใช้สารเคมีจะเรียกแบคทีเรียที่เรียกว่า polyvalent chemical bacterial lysate (PCBL) ถ้าสกัดโดยใช้พลังงานกลจะเรียกว่า polyvalent mechanical bacterial lysate (PMBL) นอกจากนี้ยังสามารถสกัดโดยใช้ความร้อนและเอนไซม์ย่อยได้เช่นกัน เมื่อได้สารสกัดแล้วจะนำสารสกัดที่ได้มาทำให้แห้งโดยใช้การทำแห้งเยือกแข็ง และเอาไปผสมกับส่วนประกอบอื่นเพื่อทำเป็นยาเม็ดต่อไป ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ของ PCBL ได้แก่ Broncho-Vaxom และ Luivac ส่วนตัวอย่างผลิตภัณฑ์ของ PMBL คือ Ismigen

กลไกการออกฤทธิ์

แบคทีเรียไลสเสตมีความสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันเพื่อให้ร่างกายต่อสู้กับการติดเชื้อได้ โดยทั่วไปแล้วบริเวณเยื่อบุผิวทั้งในระบบทางเดินอาหาร ทางเดินหายใจ ทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ เป็นปราการด่านแรกในการป้องกันการรุกรานจากเชื้อโรคทั้งแบคทีเรีย ไวรัสและปรสิต¹⁰ ถ้าเชื้อโรคสามารถผ่านปราการด่านแรกเข้ามาได้ ก็จะมีพบกับระบบภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะ (nonspecific (innate) immunity) นั่นก็คือ เซลล์เม็ดเลือดขาวประจำถิ่น เช่น ฟาโกไซต์ (มาโครฟาจและนิวโทรฟิล) ที่จะมากลืนกินเชื้อโรค โดยฟาโกไซต์จะมีตัวรับคือ Pattern Recognition Receptors (PRR) หลากหลายแบบที่ใช้จับกับชิ้นส่วนของเชื้อแบคทีเรียทั้งแกรมบวกและแกรมลบ โดยถ้าเป็นแบคทีเรียแกรมบวกก็จะจับกับชิ้นส่วนเพปติโดไกลแคน ขณะที่แบคทีเรียแกรมลบก็จะจับกับชิ้นส่วนเอ็นโดท็อกซิน เป็นต้น ยิ่งไปกว่านั้นฟาโกไซต์ยังสามารถจับกับเชื้อโรคด้วยวิธีที่ไม่ได้ใช้ PRR ในการจับกับเชื้อโรคโดยตรง แต่จะใช้ตัวรับเพื่อจับกับโปรตีนที่ร่างกายสร้างมาเพื่อเกาะติดกับเชื้อโรคอีกทีหนึ่ง (opsonization) ตัวอย่างของโปรตีน ได้แก่ แอนติบอดีและโปรตีนคอมพลีเมนต์ จากนั้นฟาโกไซต์จะสามารถทำลายเชื้อโรคด้วยการกลืนกินหรือปล่อยสารออกมาย่อยสลายเชื้อโรคในที่สุด¹¹ นอกจากนี้ในระบบภูมิคุ้มกันยังมีเซลล์เดนไดรต์ (dendritic cells) ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญในการสื่อสารระหว่างระบบภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะและระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ (adaptive หรือ specific immunity) กล่าวคือ เมื่อเซลล์เดนไดรต์พบกับเชื้อโรค ก็จะทำการจับกินและย่อยเชื้อโรคเหล่านั้น พร้อมกับนั้นจะเดินทางไปยังต่อมน้ำเหลืองเพื่อนำเสนอแอนติเจนของเชื้อโรคให้กับที-ลิมโฟไซต์และบี-ลิมโฟไซต์ เพื่อกระตุ้นให้ร่างกายจดจำและกำจัดเชื้อโรคออกไป โดยขณะเดินทางไปสู่ต่อมน้ำเหลือง เซลล์เดนไดรต์จะมีการกระตุ้นโมเลกุลที่จำเป็นในการทำงานของลิมโฟไซต์ เช่น CD80 CD83 CD86 และไซโตไคน์ เป็นต้น¹²

ในการปรับระบบภูมิคุ้มกันโดยใช้แอนติเจนจากเชื้อแบคทีเรียจึงมีกลไกเกี่ยวข้องโดยตรงกับการตอบสนองต่อการติดเชื้อโดยเซลล์เดนไดรต์ ซึ่งจะไปกระตุ้นลิมโฟไซต์ แต่เนื่องจากแบคทีเรียไลสเสตยังคงมีชิ้นส่วนของแบคทีเรียติดไปด้วย จึงมีความเป็นไปได้ที่จะกระตุ้นฟาโกไซต์ได้ด้วยเช่นเดียวกัน จากที่กล่าวมาการได้รับแบคทีเรียไลสเสตจึงสามารถกระตุ้นให้ร่างกายจดจำและสร้างภูมิคุ้มกัน เพื่อป้องกันการติดเชื้อโรคในครั้งต่อไปได้อย่างรวดเร็วและมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

ขั้นตอนการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันโดย bacterial lysate จะเริ่มจากเมื่อร่างกายได้รับ bacterial lysate แล้วตัวรับทีโมโนไซต์ หรือ PRR ชนิดที่เรียกว่า Toll-Like Receptors (TLR) จะจับกับ bacterial lysate จากนั้นโมโนไซต์จะพัฒนาไปเป็นเซลล์เดนไดรต์ ซึ่งจะทำการจับกิน bacterial lysate และเดินทางไปสู่ต่อมน้ำเหลืองเพื่อนำเสนอแอนติเจนของ bacterial lysate ให้กับลิมโฟไซต์เพื่อกระตุ้นให้ร่างกายเกิดภูมิคุ้มกันต่อไป โดยในมนุษย์สามารถพบ

ตัวรับ TLR ได้ทั้งที่ผนังเซลล์ ซึ่งจะจับกับแบคทีเรียเป็นส่วนใหญ่ และภายในเซลล์ซึ่งโดยมากจะจับกับไวรัสและกรดนิวคลีอิก¹³

ในปี 2013 มีการศึกษาวิจัยในผู้ป่วยสูงอายุที่เป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังจำนวน 28 คน พบว่า bacterial lysate สามารถเพิ่มทั้งจำนวนที-ลิมโฟไซต์และเอ็นเคเซลล์ (NK cell) ในกระแสเลือดของผู้ป่วย¹⁴ อีกทั้งต่อมามีการศึกษาจากกลุ่มวิจัยเดียวกัน พบว่า bacterial lysate สามารถกระตุ้นให้เกิดการสร้างโพลีโคลนอล แอนติบอดี (polyclonal antibody) จากที-ลิมโฟไซต์ ซึ่งโพลีโคลนอล แอนติบอดีดังกล่าวอาจมีความจำเพาะต่อแอนติเจนของเชื้อโรคอื่น ๆ ที่ไม่ได้เป็นส่วนประกอบใน bacterial lysate ดังนั้นการใช้ bacterial lysate จึงมีโอกาที่จะป้องกันการติดเชื้อชนิดอื่น เช่น เชื้อไวรัสได้ด้วยเช่นกัน¹⁵

นอกจากกลไกของโพลีโคลนอล แอนติบอดีแล้ว ยังมีการศึกษาวิจัยพบว่า bacterial lysate สามารถกระตุ้นการสร้างตัวรับ C1q-R และ β -defensin ซึ่งเป็นโปรตีนจากเซลล์เยื่อเมือกที่ใช้นิวโทรฟิลในกระบวนการกำจัดไวรัสโดยการกลืนกิน และสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้าง IFN- γ จึงเป็นการสนับสนุนประสิทธิผลของ bacterial lysate ในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสได้¹⁶

จากผลการวิจัยที่กล่าวมาแสดงให้เห็นว่า bacterial lysate สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันผ่านทั้งระบบภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะและระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ โดยสามารถเพิ่มระดับการแสดงออกของสารต่าง ๆ ในระบบภูมิคุ้มกัน ส่งผลให้เกิดการตอบสนองของเซลล์ระบบภูมิคุ้มกันทั้งแบบกระตุ้นเซลล์โดยตรงหรือกระตุ้นผ่านทาง effector cell เหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างไซโตไคน์ เพื่อส่งเสริมการตอบสนองของภูมิคุ้มกัน ดังนั้นการป้องกันเชื้อโรคจึงเกิดจากการที่ bacterial lysate สามารถปรับภูมิคุ้มกันร่างกายต่อเชื้อโรคได้นั่นเอง นอกจากนี้กลไกเกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกันแล้วยังพบว่า bacterial lysate สามารถกระตุ้นการทำงานของ cilia หรือขนเซลล์ เพื่อช่วยโบกพัดเอาสิ่งแปลกปลอมออกจากระบบทางเดินหายใจ (mucociliary escalator) ได้อีกด้วย¹⁷

การศึกษาวิจัยทางคลินิกและประสิทธิผลของแบคทีเรียไลสเสต

ในช่วงเวลาที่ผ่านมามีการศึกษาวิจัยทางคลินิกถึงประสิทธิผลของแบคทีเรียไลสเสตในการใช้ปรับภูมิคุ้มกันมากมาย จุดประสงค์ของการศึกษาคือเพื่อสร้างความเข้าใจและประเมินความเป็นไปได้ของการรักษา ทั้งนี้เพื่อค้นหาคำตอบในการลดจำนวนเชื้อโรคโดยระบบภูมิคุ้มกันเมื่อร่างกายมีการติดเชื้อ

การศึกษาวิจัยแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial, RCT) ที่ผ่านมานั้นมีความหลากหลาย ทั้งนี้เนื่องมาจากมีการคัดเลือกกลุ่มประชากรที่แตกต่างกัน ทั้งเด็กและผู้ใหญ่ และเป็นการศึกษาในโรคที่แตกต่างกัน เช่น โรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบนและส่วนล่าง โรคหลอดลมอักเสบแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง ไชนัสอักเสบ ทอนซิลอักเสบ รวมทั้งโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง¹⁸ ซึ่งต่อไปนี้จะเป็นการนำเสนอผลการศึกษาวิจัยและวิจารณ์ผล เพื่อประเมินความเป็นไปได้ในขนาดของการใช้ bacterial lysate ในโรคติดเชื้อที่ทางเดินหายใจ

การศึกษาวิจัยในเด็ก

การศึกษาวิจัยในผู้ป่วยเด็กที่มีการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจแบบกลับเป็นซ้ำ โดยมี RCT ศึกษาในผู้ป่วยเด็ก 188 คน โดยในกลุ่มที่ได้รับ bacterial lysate พบการลดอัตราการติดเชื้อได้ถึง 50% และผลป้องกันการติดเชื้อยังคงอยู่เป็นระยะเวลาครึ่งปีนับหลังจากวันที่ได้รับ bacterial lysate โดยพบผลข้างเคียงเล็กน้อย แต่ไม่อันตรายรุนแรง¹⁹

การศึกษาในเด็ก 89 คน พบว่า PMBL ช่วยลดการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจแบบกลับเป็นซ้ำอย่างมีนัยสำคัญ โดยทำการเปรียบเทียบข้อมูลของเด็กคนเดียวกันในปีก่อนหน้า (4.78 เทียบกับปีก่อนหน้า 7.84, $P < 0.05$) อีกทั้งมี phlogosis index (ตัวบ่งชี้การเกิดการอักเสบ) ลดลง และมีค่าบี-ลิมโฟไซต์สูงขึ้น (9.9 เทียบกับยาหลอก 5.9)²⁰

การศึกษาวิจัยในเด็ก 423 คนในสถานรับเลี้ยงเด็กซึ่งเป็นสถานที่ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อพบว่า เด็กที่ได้รับ PCBL มีความเสี่ยงในการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจน้อยกว่าเด็กที่ไม่ได้รับอย่างน้อย 3 ครั้งตลอดช่วงเวลาของการศึกษา²¹

การศึกษาวิจัยในเด็กอายุ 1-12 ปี จำนวน 54 คน โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ PCBL และได้รับยาหลอก พบว่ากลุ่มแรกมีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจแบบเฉียบพลันลดลง อีกทั้งระยะเวลาการติดเชื้อก็ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (5.04 ± 1.99 เทียบกับยาหลอก 8.00 ± 2.55) นอกจากนี้ยังลดความจำเป็นในการใช้ยาปฏิชีวนะได้อีกด้วย²² อีกการศึกษาในเด็กอายุ 3-5 ปี จำนวน 232 คน แสดงให้เห็นว่า เด็กที่ได้รับ PCBL มีอัตราการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบนลดลง (อัตราการเกิดคหอยอักเสบและหูชั้นกลางอักเสบลดลง 16%) และ PCBL มีความปลอดภัยเมื่อเทียบกับยาหลอก ($P < 0.05$)²³

เนื่องจากมีการศึกษาวิจัยถึงผลของ PCBL ต่อการป้องกันการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจแบบกลับเป็นซ้ำในเด็กหลายงานวิจัย เวลาต่อมาในปี 2018 จึงมีรายงานการปริทัศน์เป็นระบบ (systematic review) และการวิเคราะห์อภิมาน (Meta-analysis) โดยใช้ข้อมูลจาก RCT 53 งานวิจัย รวมจำนวนผู้ป่วย 4,851 คน สรุปได้ว่า PCBL สามารถป้องกันการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจแบบกลับเป็นซ้ำในเด็กได้²⁴

มีการศึกษาถึงประสิทธิผลของ bacterial lysate ในภาวะอื่น ๆ เช่น ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นไซนัสอักเสบ พบว่า PCBL สามารถลดอุบัติการณ์และระยะเวลาของการติดเชื้อ ลดจำนวนและระยะเวลาของการรักษาอื่นร่วมกัน ซึ่งสอดคล้องกับระดับ IgA ที่เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์²⁵ นอกจากนี้ยังมีอีกการศึกษาหนึ่งซึ่งให้ PCBL ร่วมกับยา amoxicillin และ clavulanate ในผู้ป่วยเด็ก 56 คนที่เป็นไซนัสอักเสบเฉียบพลัน เป็นระยะเวลานาน 6 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยให้ยาร่วมกับ PCBL มีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อลดลง (1.56 ± 0.30 เทียบกับยาหลอก 2.22 ± 0.43)²⁶ และการศึกษาต่อมาพบว่า PCBL สามารถป้องกันการกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยเด็กที่เป็นไซนัสอักเสบเรื้อรังได้อย่างมีประสิทธิภาพ²⁷

มีการศึกษาวิจัยในผู้ป่วยหูชั้นกลางอักเสบที่เป็นเด็กอายุ 4-14 ปี จำนวน 84 คน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ bacterial lysate มีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อและเป็นไข้ลดลง มีช่วงระยะเวลาของการเจ็บป่วยน้อยลง มีความต้องการการทำการรักษาอื่นร่วมด้วยน้อยลง ซึ่งสอดคล้องกับปริมาณแอนติบอดีในกระแสเลือดที่เพิ่มสูงขึ้น²⁸

การศึกษาวิจัยในปี 2013 แสดงให้เห็นประโยชน์ของการใช้ PCBL ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นทอนซิลอักเสบแบบกลับเป็นซ้ำอย่างเฉียบพลัน โดย PCBL สามารถลดความถี่ในการเกิดโรคในระยะสั้นได้²⁹

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาวิจัยในปี 2018 แสดงให้เห็นประโยชน์ของการใช้ PMBL ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคหืด โดย PMBL สามารถลดจำนวนครั้งของอาการกำเริบของโรคหืด (1.1 ± 1.3 เทียบกับยาหลอก 1.9 ± 2.0) ลดจำนวนวันของอาการกำเริบ (13.3 ± 11.2 เทียบกับยาหลอก 19.8 ± 15.7) และเพิ่มระยะห่างระหว่างอาการกำเริบก่อนหน้าและครั้งถัดไปได้ โดยไม่พบอาการข้างเคียงรุนแรงตลอดช่วงเวลาที่ได้รับผลิตภัณฑ์³⁰

การศึกษาวิจัยในผู้ใหญ่

ตัวอย่างแรกเป็นการศึกษาวิจัยของ Heintz และคณะในปี 1989 เพื่อใช้ bacterial lysate ในการรักษาผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังที่มีหนองจำนวน 284 คน เป็นระยะเวลา 6 เดือน พบว่า bacterial lysate สามารถลดปริมาณหนอง อาการไอและปวดศีรษะของผู้ป่วยได้³¹

ต่อมาในปี 1994 มีงานศึกษาวิจัยเพื่อประเมินผลของ bacterial lysate ในผู้ป่วยหลอดลมอักเสบเฉียบพลันและปอดบวมจำนวน 354 คน ที่พักอาศัยในศูนย์ดูแลผู้สูงอายุ พบว่าสามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิดอาการหลอดลมอักเสบเฉียบพลันได้ถึง 40% โดยในช่วงระยะเวลา 6 เดือนตลอดการรักษ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่แสดงอาการของโรค และสามารถลดการใช้ยาปฏิชีวนะได้เช่นเดียวกัน³² ในส่วนของโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง มีการศึกษาวิจัยการใช้ PCBL ในผู้ป่วย 104 คน เป็นระยะเวลา 6 เดือน พบว่าสามารถลดระยะเวลาและอาการแสดงแบบเฉียบพลันได้ และพบการเพิ่มขึ้นของระดับ IgA และที-ลิมโฟไซต์เมื่อให้ร่วมกับยาปฏิชีวนะ³³

การศึกษาวิจัยที่ค่อนข้างเด่นชัดในผู้ใหญ่ คือการศึกษาวิจัยในผู้ป่วยติดเชื้อที่ทางเดินหายใจแบบกลับเป็นซ้ำ มีตัวอย่าง RCT จากประเทศอิตาลีในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบนแบบกลับเป็นซ้ำจำนวน 140 คน โดยแบ่งอาสาสมัครเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับ PMBL แบบอมใต้ลิ้น กลุ่มที่สองได้รับ PCBL โดยการรับประทาน และกลุ่มที่สามเป็นกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก พบจำนวนผู้ป่วยที่กลับเป็นโรคซ้ำลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ใช้ PMBL เมื่อเทียบกับกลุ่มอื่น ๆ ($P < 0.05$) ยิ่งไปกว่านั้นระยะเวลาที่เป็นโรคและจำนวนวันลาหยุดงานยังลดลงด้วย ผู้ป่วยที่ได้รับ PMBL ไม่จำเป็นต้องได้รับยาปฏิชีวนะเพิ่มเติมซึ่งแตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับ PCBL ที่ต้องได้รับยาปฏิชีวนะเพิ่มเติม 9 คน และไม่พบผลข้างเคียงจากการใช้ผลิตภัณฑ์ในทุก ๆ กลุ่มการทดลอง³⁴

อีกการศึกษาหนึ่งจากประเทศอิตาลีเป็นการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยแมซิที่ติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบนแบบกลับเป็นซ้ำจำนวน 47 คน ซึ่งให้ผลเช่นเดียวกันกับการศึกษาวิจัยที่กล่าวมาก่อนหน้า ยิ่งไปกว่านั้นในผู้ป่วยที่ได้รับ PMBL พบระดับ IgG, IgM และ IgA ในซีรัมสูงขึ้น 35%, 86% และ 80% ตามลำดับ และ IgA ในน้ำลายสูงขึ้นถึง 110% โดยผลที่เกิดขึ้นนี้ยังคงอยู่ 3 เดือนหลังจากได้รับการรักษา และไม่พบผลข้างเคียงใด ๆ³⁵

มีการศึกษาวิจัยในประเทศไทย โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อที่ทางเดินหายใจแบบกลับเป็นซ้ำจำนวน 33 คน เป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่า การใช้ PCBL มีความปลอดภัย สามารถลดอัตราการติดเชื้อต่อเดือนได้ 63.5% ลดระยะเวลาของการติดเชื้อได้ 23.1% ลดการใช้ยาปฏิชีวนะได้ 2.1% ลดจำนวนครั้งของการรักษาตามอาการได้ 3.5% และลดจำนวนวันที่ต้องขาดเรียนหรือลางานได้ 50%³⁶

เนื่องจากการศึกษาวิจัยถึงผลของ PMBL ต่อการป้องกันการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจแบบกลับเป็นซ้ำจำนวนมาก เวลาต่อมาในปี 2012 จึงมีรายงานการวิเคราะห์หกอภิमान โดยใช้ข้อมูลจาก RCT ที่มีคุณภาพ 15 งานวิจัย รวมจำนวนผู้ป่วย 2,557 คน สรุปได้ว่า PMBL สามารถป้องกันการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจแบบกลับเป็นซ้ำได้ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่³⁷

มีการศึกษาถึงประสิทธิผลของ bacterial lysate ในภาวะอื่น ๆ เช่น ในผู้ป่วยเยื่อจมูกอักเสบ พบว่า PCBL สามารถลดจำนวนครั้งของอาการกำเริบอย่างมีนัยสำคัญ และสอดคล้องกับระดับ IgA ในกระแสเลือดและในเยื่อจมูกที่เพิ่มขึ้น³⁸

ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ซึ่งอาการกำเริบของโรคมักจะมีการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจนำมาก่อน โดยเชื้อที่เป็นสาเหตุที่สำคัญหลัก ๆ มี 3 ชนิด ได้แก่ *H. influenza*, *S. pneumoniae* และ *M. catarrhalis* และมีบ้างที่เกี่ยวข้องกับไมโครพลาสมาและไวรัส ซึ่งแม้ว่าการรักษาอาการกำเริบจะมีการแนะนำให้ใช้ยาปฏิชีวนะเป็นหลัก แต่ก็ยังมีข้อถกเถียงกันถึงประสิทธิผลและอาการข้างเคียงจากการใช้ยา โดย 18-25% ของผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดที่บ้าน ไม่

ตอบสนองต่อการรักษาครั้งแรก ซึ่งอาจมีสาเหตุมาจากมีระดับยาในระบบทางเดินหายใจต่ำกว่าปกติ หรืออาจเกิดภาวะเชื้อดื้อยา³⁹⁻⁴⁰

จากที่กล่าวมา การกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันจึงเป็นทางเลือกหนึ่งที่จะช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่มีอาการกำเริบได้ แม้ว่าจะไม่มีหลักฐานเพียงพอในการนำมาใช้กับผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบอย่างเฉียบพลัน⁴¹ แต่ก็ยังมีการศึกษาวิจัยอื่น ๆ ที่สนับสนุนการใช้กับอาการกำเริบแบบไม่เฉียบพลันมากมาย โดยมีการศึกษาถึงผลของ bacterial lysate ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังจำนวน 265 คนเป็นเวลา 6 เดือน พบว่าสามารถลดการติดเชื้อและลดการใช้ยาปฏิชีวนะได้⁴² อีกการศึกษาหนึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วย 381 คน ในระยะเวลา 6 เดือนเช่นเดียวกัน พบว่าการใช้ bacterial lysate สามารถลดจำนวนวันที่ผู้ป่วยต้องมารับการรักษาที่โรงพยาบาลเนื่องจากมีปัญหาเกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจได้ นอกจากนี้ยังช่วยลดความเสี่ยงของการถูกนำส่งโรงพยาบาล (16.2% เทียบกับยาหลอก 23.2%) แม้ว่าจะไม่ได้ลดความเสี่ยงของการเกิดอาการกำเริบก็ตาม⁴³

การศึกษาในผู้ป่วย 90 คน ที่ได้รับ PCBL เป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่าการใช้ PCBL สามารถลดอุบัติการณ์ระยะเวลา และความรุนแรงของอาการกำเริบของผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ช่วยเพิ่มการขับเชื้อแบคทีเรียออกทางเสมหะ ช่วยลดปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะ และมีคะแนนการประเมินอาการของโรคดีขึ้น⁴⁴

การศึกษาวินิจฉัยแบบปกปิดสองทางที่ใช้สถานีวิจัยหลายแห่ง (double-blind multicentered study) ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง 178 คน โดยทำการให้ PMBL นาน 3 เดือน เดือนละ 10 วัน และติดตามผลการรักษาต่ออีก 9 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ PMBL มีความถี่ของการเกิดอาการกำเริบลดลง (215 เทียบกับยาหลอก 248) และมีระยะเวลาของอาการกำเริบลดลงเช่นเดียวกัน (10.6 เทียบกับยาหลอก 15.8) นอกจากนี้ยังลดการใช้ยาปฏิชีวนะ (ประมาณ 240 dose) และลดจำนวนวันที่ผู้ป่วยต้องมารับการรักษาที่โรงพยาบาล (275 เทียบกับยาหลอก 590)⁴⁵

มีการศึกษาการให้ PMBL ร่วมกับยา salmeterol และ fluticasone ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังจำนวน 63 คน โดยสุ่มแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับยาอย่างเดียว กลุ่มที่สองได้รับยาร่วมกับ PMBL โดยการให้ยาจะให้ทุกวัน ส่วน PMBL ให้เฉพาะ 10 วันแรกของเดือน ทำการศึกษาวินิจฉัย 2 ช่วงเวลาการรักษา ช่วงเวลาละ 3 เดือน โดยทำการประเมินอาการทางระบบทางเดินหายใจ เช่น ปริมาณและสีของเสมหะ ความรุนแรงของอาการหายใจลำบาก ความถี่ของการไอ อาการไข้ และประเมินจำนวนผู้ป่วยที่ต้องมารับการรักษาที่โรงพยาบาล เมื่อสิ้นสุดการศึกษาและทำการติดตามผล พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ PMBL ร่วมกับยาจะมีอาการกำเริบน้อยกว่า (21 คน จาก 33 คน เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาอย่างเดียว 23 คน จาก 30 คน) ลดจำนวนครั้งของอาการกำเริบต่อปีได้มากกว่า (0.54 เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาอย่างเดียว 0.67) ลดจำนวนครั้งของอาการกำเริบรุนแรงที่ต้องได้รับการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ได้มากกว่า (43% เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาอย่างเดียว 52%) และลดจำนวนผู้ป่วยที่ต้องมารับการรักษาที่โรงพยาบาล (3 คน จาก 33 คน เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาอย่างเดียว 4 คน จาก 30 คน) แต่การช่วยบรรเทาอาการทางระบบทางเดินหายใจของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน⁴⁶

เนื่องจากการศึกษาวินิจฉัยถึงผลของ bacterial lysate ต่อการป้องกันอาการกำเริบในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังมากมาย เวลาต่อมาจึงมีการปรับให้เป็นระบบในปี 2004 ถึงการใช้ bacterial lysate ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โดยใช้ผลการทดลองจากการศึกษาวินิจฉัยที่มีคุณภาพ 13 งาน รวมจำนวนผู้ป่วย 1,971 คน แสดงให้เห็นว่า bacterial lysate สามารถลดระยะเวลาของอาการกำเริบ แต่ไม่สามารถป้องกันการเกิดอาการกำเริบได้ นอกจากนี้ bacterial lysate ยังช่วยให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้น จึงมีประโยชน์ในแง่ของการลดจำนวนวันที่ผู้ป่วยต้องมารับการรักษาที่โรงพยาบาล ช่วยลดภาระค่าใช้จ่ายของผู้ป่วย ตลอดจนสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้⁴⁷

เวลาต่อมาในปี 2015 มีรายงานการวิเคราะห์ห่อหุ้มกันแยังถึงการให้ PCBL ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โดยใช้ ข้อมูลจาก RCT ที่มีคุณภาพ 5 งานวิจัย รวมจำนวนผู้ป่วย 1,190 คน สรุปได้ว่า PCBL ไม่สามารถลดระยะเวลาที่ ผู้ป่วยต้องอยู่ที่โรงพยาบาลและความรุนแรงของอาการกำเริบ⁴⁸ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ศึกษาเฉพาะผลของ PCBL จึงยังไม่ครอบคลุมถึง bacterial lysate ชนิดอื่น ๆ

ในปี 2015 มีการศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะที่ 4 ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง พบว่า แม้ PMBL จะไม่สามารถลด จำนวนครั้งของอาการกำเริบได้ แต่ก็สามารถลดจำนวนวันที่ผู้ป่วยเป็นไข้ (21 เทียบกับยาหลอก 40.15; $P < 0.001$) ลดจำนวนวันที่ต้องมารับการรักษาที่โรงพยาบาล (65 เทียบกับยาหลอก 162; $P < 0.001$) ลดจำนวนวันที่ผู้ป่วยมี สุขภาพไม่ดี (109 เทียบกับยาหลอก 171; $P < 0.001$) และเพิ่มระยะห่างระหว่างอาการกำเริบก่อนหน้าและครั้งถัดไป ได้ (123.89 เทียบกับยาหลอก 70.36; $P = 0.03$)⁴⁹

สรุป

แบคทีเรียไลสเสตจัดเป็นยาชีววัตถุใหม่ที่ประกอบด้วยสารก่อภูมิคุ้มกันต้านทานจากแบคทีเรียก่อโรคที่ทำให้หมดฤทธิ์ โดยสามารถกระตุ้นการป้องกันเชื้อโรคทั้งแบบไม่ผ่านระบบภูมิคุ้มกัน และผ่านระบบภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะโดยใช้ เซลล์ฟาโกไซต และระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะโดยสื่อสารผ่านทางเซลล์เดนไดรต์ จากการศึกษาวิจัยในเด็กและผู้ใหญ่แสดงให้เห็นว่าแบคทีเรียไลสเสตสามารถลดอัตราการติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจ ลดการใช้ยาปฏิชีวนะ รวมทั้งสามารถบรรเทาอาการที่เกิดจากการติดเชื้อได้ โดยมีหลักฐานสนับสนุนการใช้เด่นชัดในการติดเชื้อที่ทางเดิน หายใจแบบกลับเป็นซ้ำ และอาการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ทั้งนี้ยังต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในกลุ่มผู้ป่วย จำนวนมาก และทำการศึกษาถึงกลไกการออกฤทธิ์ต่อไป เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการพัฒนาผลิตภัณฑ์ เพื่อให้เกิด ประโยชน์ต่อผู้ป่วยสูงสุด

เอกสารอ้างอิง

1. Villa E, Garelli V, Braido F, Melioli G, Canonica GW. May we strengthen the human natural defenses with bacterial lysates? *WAO Journal*. 2010; 3:S17-S23.
2. File TM. The epidemiology of respiratory tract infections. *Semin Respir Infect*. 2000; 15:184–194. Review.
3. Steurer-Stey C, Bachmann LM, Steurer J, Tramer MR. Oral purified bacterial extracts in chronic bronchitis and COPD: systematic review. *Chest*. 2004; 126:1645–1655.
4. Schaad UB, Mutterlein 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.
5. Rossi GA, Peri C, Raynal ME, Defilippi AC, Risso FM, Schenone G, Palestini E, Melioli G. Naturally occurring immune response against bacteria commonly involved in upper respiratory tract infections: analysis of the antigen-specific salivary IgA levels. *Immunol Lett*. 2003; 86:85–91.
6. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.

- NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163:1256–1276.
7. Braido F, Tarantini F, Ghiglione V, Melioli G, Canonica GW. Bacterial lysate in the prevention of acute exacerbation of COPD and in respiratory recurrent infections. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007; 2:335-345.
 8. Rozy A, Chorostowska-Wynimko J. Bacterial immunostimulants—mechanism of action and clinical application in respiratory diseases. *Pneumonol Alergol Pol.* 2008; 76:353–359. Review.
 9. Morandi B, Agazzi A, D'Agostino A, Antonini F, Costa G, Sabatini F, Ferlazzo G, Meliolo G. A mixture of bacterial mechanical lysates is more efficient than single strain lysate and of bacterial-derived soluble products for the induction of an activating phenotype in human dendritic cells. *Immunol Lett.* 2011; 138:86-91.
 10. Brandtzaeg P. Mucosal immunity: induction, dissemination, and effector functions. *Scand J Immunol.* 2009; 70:505–515. Review.
 11. Kang YH, Tan LA, Carroll MV, Gentle ME, Sim RB. Target pattern recognition by complement proteins of the classical and alternative pathways. *Adv Exp Med Biol.* 2009; 653:117–128. Review.
 12. Ju X, Clark G, Hart DN. Review of human DC subtypes. *Methods Mol Biol.* 2010; 595:3–20. Review.
 13. Kabelitz D, Schröder J-M (eds). Mechanisms of Epithelial Defense. Chem Immunol Allergy. Basel, Karger, 2005, vol 86, pp I–XII. Copyright 2005 by S. Karger AG, Basel (Swiss).
 14. Lanzilli G, Traggiai E, Braido F, Garelli V, Folli C, Chiappori A, Riccio AM, Bazurro G, Agazzi A, Magnani A, Canonica GW, Meliolo G. Administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate to elderly patients with COPD: effects on circulating T, B and NK cells. *Immunol Lett.* 2013; 149:62-67.
 15. Ricci R, Palmero C, Bazurro G, Riccio AM, Garelli V, Marco ED, Cirillo C, Braido F, Canonica GW, Meliolo G. The administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate in elderly patients with COPD results in serological signs of an efficient immune response associated with a reduced number of acute episodes. *Pulm Pharmacol Ther.* 2014. 27:109-113.
 16. Roth M, Pasquali C, Stolz D, Tamm M. Broncho Vaxom (OM-85) modulates rhinovirus docking proteins on human airway epithelial cells via Erk1/2 mitogen activated protein kinase and cAMP. *PLoS One.* 2017; 12(11): e0188010.
 17. Triantafillou V, Workman AD, Patel NN, Maina IW, Tong CCL, Kuan EC, Kennedy DW, Palmer N, Adappa ND, Waizel-Haiat S, Cohen NA. Broncho-Vaxom® (OM-85 BV) soluble components stimulate sinonasal innate immunity. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019; 9(4):370-377.
 18. Braido F, Tarantini F, Ghiglione V, Melioli G, Canonica GW. Bacterial lysate in the prevention of acute exacerbation of COPD and in respiratory recurrent infections. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007; 2:335–345.

19. Ruah SB, Ruah C, van Aubel A, Abel S, Elsasser U. Efficacy of a polyvalent bacterial lysate in children with recurrent respiratory tract infections. *Adv Ther.* 2001; 18:151–162.
20. Rosaschino F, Cattaneo L. Strategies for optimizing compliance of paediatric patients for seasonal antibacterial vaccination with sublingually administered polyvalent mechanical bacterial lysates (PMBL). *Acta Biomed Ateneo Parmense.* 2004; 75:171–178.
21. Collet JP, Ducruet T, Kramer MS, Haggerty J, Floret D, Chomel JJ, Durr F. Stimulation of nonspecific immunity to reduce the risk of recurrent infections in children attending day-care centers. The Epicreche Research Group. *Pediatr Infect Dis J.* 1993; 12:648–652.
22. Gutierrez-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.
23. Schaad UB, Mutterlein 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.
24. Yin J, Xu B, Zeng X, Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Int J Immunopharmacol.* 2018; 54:198-209. Review.
25. Zagar S, Lofler-Badzek D. Broncho-Vaxom in children with rhinosinusitis: a double-blind clinical trial. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1989; 50:397– 404.
26. Gomez Barreto D, De la Torre C, Alvarez A, Faure A, Berber A. Safety and efficacy of OM-85-BV plus amoxicillin/clavulanate in the treatment of subacute sinusitis and the prevention of recurrent infections in children. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1998; 26:17–22.
27. Chen J, Zhou Y, Nie J, Wang Y. Bacterial lysate for the prevention of chronic rhinosinusitis recurrence in children. *J Laryngol Otol.* 2017; 131(6):523-528.
28. Mora R, Barbieri M, Passali GC, Sovatzis A, Mora F, Cordone MP. A preventive measure for otitis media in children with upper respiratory tract infections. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2002; 63:111–118.
29. Bitar MA, Saade R, The role of OM-85 BV (Broncho-Vaxom) in preventing recurrent acute tonsillitis in children. *Int J Pediatr Otorhi.* 2013; 77(5):670-673.
30. Emeryk A, Bartkowiak-Emeryk M, Raus Z, Braido F, Ferlazzo G, Meliolo G. Mechanical bacterial lysate administration prevents exacerbation in allergic asthmatic children—The EOLIA study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018; 29:394-401.
31. Heintz B, Schlenter WW, Kirsten R, Nelson K. Clinical efficacy of Broncho-Vaxom in adult patients with chronic purulent sinusitis: a multi-centric, placebo-controlled, double-blind study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1989; 27:530 –534.

32. Orcel B, Delclaux B, Baud M, Derenne JP. Oral immunization with bacterial extracts for protection against acute bronchitis in elderly institutionalized patients with chronic bronchitis. 1994; *Eur Respir J*. 7:446–452.
33. Cvoriscec B, Ustar M, Pardon R, Palecek I, Stipic-Markovic A, Zimic B. Oral immunotherapy of chronic bronchitis: a double-blind placebo controlled multicentre study. *Respiration*. 1989; 55:129 – 135.
34. Macchi A, Vecchia LD. Open comparative, randomized controlled clinical study of a new immunostimulating bacterial lysate in the prophylaxis of upper respiratory tract infections. *Arzneimittelforschung*. 2005; 55:276 –281.
35. Tricarico D, Varricchio A, D'Ambrosio S, Ascione E, Motta G. Prevention of recurrent upper respiratory tract infections in a community of cloistered nuns using a new immunostimulating bacterial lysate. A randomized, double-blind clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2004; 54:57– 63.
36. Jareoncharsri P, Bunnag C, Tunsuriyawong P, Assanasane P, Voraprayoon S, Pinkaew B. An open-label, prospective study of an oral polyvalent bacterial lysate (Luivac) in the treatment of recurrent respiratory tract infections in Thai patients. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2003; 21(4):223-230.
37. 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(1):62-68. Review.
38. Koatz AM, Coe NA, Ciceran A, Alter AJ. Clinical and Immunological Benefits of OM-85 Bacterial Lysate in Patients with Allergic Rhinitis, Asthma, and COPD and Recurrent Respiratory Infections. *Lung*. 2016; 194(4):687-697.
39. Isada CM. Pro: antibiotics for chronic bronchitis with exacerbations. *Semin Respir Infect*. 1993; 8:243–253.
40. Nicotra MB, Kronenberg RS. Con: antibiotic use in exacerbations of chronic bronchitis. *Semin Respir Infect*. 1993; 8:254 –258.
41. Cazzola M, Capuano A, Rogliani P, Matera MG. Bacterial lysates as a potentially effective approach in preventing acute exacerbation of COPD. *Curr Opin Pharmacol*. 2012; 12(3):300-308. Review.
42. Debbas N, Derenne JP. Preventive effects of an immunostimulating product on recurrent infections of chronic bronchitis in the elderly. *Lung*. 1990; 168(Suppl):737–740.
43. Collet JP, Shapiro P, Ernst P, Renzi T, Ducruet T, Robinson A. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 ;156:1719 –1724.
44. Li J, Zheng JP, Yuan JP, Zeng GQ, Zhong NS, Lin CY. Protective effect of a bacterial extract against acute exacerbation in patients with chronic bronchitis accompanied by chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)*. 2004; 117:828–834.

45. Cazzola M. A new bacterial lysate protects by reducing infectious exacerbations in moderate to very severe COPD A double-blind, randomized, placebo controlled trial. *Trends in Med.* 2006; 6:191–199.
46. Cazzola M, Noschese P, Di Perna F. Value of adding a polyvalent mechanical bacterial lysate to therapy of COPD patients under regular treatment with salmeterol/fluticasone. *Ther Adv in Respir Dis.* 2009; 3(2):59–63.
47. Steurer-Stey C, Bachmann LM, Steurer, Tramer MR. Oral purified bacterial extracts in chronic bronchitis and COPD: systematic review. *Chest.* 2004; 126:1645–1655.
48. Pan L, Jiang X, Guo J, Tian Y, Lui C. Effects of OM-85 BV in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharmacol.* 2015; 55(10): 1086-1092.
49. Braido F, Meliolo G, Cazzola M, Fabbri L, Blasi F, Moretta L, Canonica GW. Sub-lingual administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate (PMBL) in patients with moderate, severe, or very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) according to the GOLD spirometric classification: A multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase IV study (AIACE study: Advanced Immunological Approach in COPD Exacerbation). *Pulm Pharmacol Ther.* 2015; 33:75-80.

+++++