

Využití bakteriálních lysátů v klinické praxi

doc. MUDr. Jaromír Bystroň, CSc.

Oddělení alergie a klinické imunologie, Fakultní nemocnice Olomouc

Autor předkládá přehled historie i současnosti klinického použití bakteriálních lysátů. Uvádí nejnovější poznatky o mechanismech účinků těchto přípravků a následně se zaměřuje na indikace a nejčastější problematiku s používáním bakteriálních lysátů v klinické praxi.

Klíčová slova: imunita, bakteriální lysáty, recidivující infekce.

Use of bacterial lysates in clinical practice

The author presents an overview of the past and present of the clinical use of bacterial lysates. The latest knowledge on the mechanisms of action of these agents is provided and also discussed are the indications and the most common issues concerning the use of bacterial lysates in clinical practice.

Key words: immunity, bacterial lysates, recurrent infections.

Pediatr. praxi 2011; 12(6): 398–404

Úvod

Bakteriální lysáty patří obecně do větší skupiny látek, které označujeme jako bakteriální imunomodulátory. Jedná se o přípravky vyrobené z usmrcených a různě opracovaných bakteriálních těl nebo některých jejich částí (bakteriální stěny, organely). V jednotlivých preparátech pak mohou být zastoupeny různé bakteriální kmeny (nejčastěji to bývá *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*), může být použito různých způsobů usmrcení a destrukce bakterií (mechanické rozdrcení, opakované zmrazení a zahřátí, chemická destrukce, enzymatická fermentace). V jednotlivých přípravcích pak může být různé váhové množství bakteriálního materiálu a navíc tam mohou být některé přídavné látky (např. vitamin C).

Stručná historie výroby a použití bakteriálních lysátů

Termín bakteriální imunomodulátory se používá posledních 20–30 let, dříve se spíše používal termín bakteriální vakcíny. Již přes 100 let jsou známy první práce (Besredka, Wright) s použitím usmrcených bakterií k vyvolání léčebného nebo preventivního účinku proti bakteriálním infekcím (proti dyzentérii, proti stafylokokovým infekcím). V té době se hovořilo o bakteriálních vakcínách a vakcinaci pod vlivem představy odvozené od úspěchu specifických očkovacích látek bakteriálního původu indukujících tvorbu specifických protilátek. Wright doporučoval vakcinaci hlavně pro chronické, ohraničené a recidivující infekce (1).

Průkopnické práce u nás prováděl ve 30. letech minulého století Sedláček (2). Doporučoval

používat vakcíny z teplem usmrcených bakterií spolu s anatoxiny pro léčbu akutních pyogenických infekcí, což dokládá na výsledcích vakcino-terapie několika tisíc nemocných. Ve 40. letech minulého století docházelo ke zdokonalování bakteriálních vakcín zásluhou i našich badatelů (Patočka, Málek, Vágner). V roce 1934 Birch-Hirschfeld vypracoval metodu kultivace bakterií na půdách překrytých celofánem, kterou u nás použil v r. 1956 Johanovský k přípravě stafylokokového anatoxinu (3). Maršálek, Běhouňková a Malota začali v 60. letech minulého století používat metodu kultivace na půdách překrytých celofánem nejen u stafylokoků, ale i u jiných bakteriálních druhů k přípravě vakcín, které označovali jako MAK (mikrobiální antigenní komplex) a používali je k léčbě chronických – hlavně stafylokokových infekcí, ale i infekčně alergických onemocnění horních a dolních dýchacích cest (4). Podle metodických pokynů vypracovaných olomouckou skupinou Maršálek, Malota, Černá se autovakcíny a stockvakcíny vyrábějí na akreditovaných mikrobiologických pracovištích dosud (5, 6).

Na pracovištích Lékařské fakulty UP a ve Fakultní nemocnici v Olomouci pokračoval výzkum a vývoj bakteriálních imunomodulátorů i nadále a v roce 1992 byl patentově chráněný výrobní postup imunomodulátoru Olimunostim schválen SÚKLEM k hromadné výrobě (7). Výrobní postup je založen na usmrcení bakterií fermentací a následnou lyofylizací byl připraven substrát pro výrobu vakcín ve formě kapslí, tablet či vaginálních globulí. Na experimentálním a laboratorním vývoji se podíleli Koukalová, Weigl, Hajduch, Petřek a klinické stu-

die prováděli a prezentovali Viktorinová, Bystroň a Boháč.

V posledních desetiletích byly přineseny důkazy o velmi komplexním vlivu přípravků získaných z usmrcených bakterií na imunitní systém člověka, takže se začaly postupně používat termíny imunomodulace a imunomodulátory, které lépe vyjadřují tento komplexní účinek na buňky imunitního systému.

Autovakcíny a stockvakcíny

V akreditovaných mikrobiologických laboratořích je možno připravit individuální složení i koncentrace přípravků z bakterií získaných z ložisek infekce (stěry z patrových mandlí či nosohltanu, hnisajících ložisek, píštělí, furunkulů, z moči, poševního sekretu) konkrétního pacienta (autovakcíny) nebo ze směsi zásobních epidemiologicky aktuálních kmenů u opakovaných infekcí jedné etiologie (stockvakcíny) ve formě injekčních roztoků, roztoků k perorální aplikaci nebo k výrobě sušiny bakteriálních extraktů pro přípravu kapslí nebo tablet.

V dřívějším období byla zpochybňována účinnost perorálních přípravků na jiné orgány a tkáně v lidském těle. V současné době je již potvrzen přenos antigenních podnětů imunomodulačních molekul ze střevního obsahu k lymfoidní tkáni – přenos je zajišťován tzv. buňkami M, které se nacházejí mezi buňkami střevního epitelu. Následně pak buňky M komunikují s imunokompetentními buňkami Peyerových plátů (lymfatickou tkání střeva), kde pak probíhá interakce mezi podanými bakteriálními antigeny a lymfatickou tkání střeva. Lymfatická tkáň střeva komunikuje prostřednictvím informač-

ních molekul a migrujících buněk s ostatními součástmi imunitního systému, takže perorální stimulace se promítne i do zvýšené rezistence dýchacího nebo močového systému nebo se uplatní i při ovlivnění infekcí kožních či poševních. U individuálně připravovaných autovakcín a stockvakcín je výhodou, že pokud perorální podání není dostatečně účinné (nedostatečný imunomodulační efekt přenesený prostřednictvím lymfatického systému střeva), můžeme využít injekční aplikace do podkoží a aktivovat imunitní systém prostřednictvím regionálních lymfatických uzlin.

Autovakcíny a stockvakcíny se používají již několik desítek let pro jejich dobrý efekt v klinické praxi. Vzhledem k tomu, že se jedná o individuálně předepisované přípravky, jejich účinnost není doložena kontrolovanými klinickými studiemi s placebem na úrovni v současné době požadované EBM (evidence based medicine).

Komerčně vyráběné imunomodulátory bakteriálního původu

V posledních desetiletích je již lokální výroba stockvakcín a autovakcín výrazně redukována značným rozšířením komerčně vyráběných perorálních bakteriálních imunomodulátorů – Broncho-vaxom, Uro-vaxom, Luivac, Ribomunyl, s jejichž používáním jsou již dlouholeté zkušenosti a jejich účinnost a bezpečnost již byla prověřena v mnoha kontrolovaných studiích. Jsou vázány na předpis lékaře.

Na podobném základě (vesměs jako bakteriální lyzáty) jsou konstruovány některé novější přípravky (např. Imunostim GS, Olimunovac, Urivac, Candivac, Acnevac, Dentivac a další), které svou účinnost odvozují od předchozí skupiny bakteriálních imunomodulátorů, ale nemají doloženy kontrolované studie, takže jsou distribuovány jako potravinové doplňky. U některých z nich – Imunostim GS (8) a Olimunovac (9) byly provedeny pozorovací studie, které vyhodnocovaly jejich klinickou účinnost, jež je srovnatelná s přípravky vázanými na lékařský předpis. Mají však ověřenou bezpečnost, takže je možno je zakoupit volně v lékárně bez receptu.

U mikrobiálních imunomodulátorů nenacházíme účinky, které se uplatňují jen při ovlivnění bakteriálních infekcí, ale jejich vliv na přirozenou – nespecifickou imunitu se projevuje i zvýšenou obranyschopností vůči virům, experimentální infekci, zvyšují obranyschopnost proti nádorům a zlepšují ochranný vliv proti radiaci (10, 11).

V protinádorové léčbě se dosud používá upravená BCG vakcína (12), která se uplatňuje při identifikaci a odstraňování zbylých nádorových buněk po odstranění hlavní nádorové masy solidních nádorů (např. přípravek Immucyst, který se používá při léčbě karcinomu močového měchýře). Přípravek se aplikuje do dutiny po odstraněném nádoru, kde aktivuje místní složky přirozené imunity. V protinádorové léčbě byly testovány i muramylpeptidy – původně izolované součásti BCG vakcíny. Komplex muramyltripeptidu s fosfatidyletanolaminem (přípravek mifamurtid – Mepact) se používá v komplexní léčbě osteosarkomů (13, 14).

Rovněž naše zkušenosti s experimentálním použitím přípravku Olimunostim (připravený z bakteriálních kmenů *Propionobacterium acnes*, *Staphylococcus aureus* a *Klebsiella pneumoniae*) nebo extraktu z bakterie *Propionobacterium acnes* potvrzují protektivní efekt u experimentálních zvířat alterovaných infekcí nebo nádorem (15).

Mechanismus působení bakteriálních imunomodulátorů

Bakteriální antigeny jsou zcela přirozenými zevními antigeny, které působí na lidský organizmus. Jsou rozpoznávány a imunitní systém dovede vůči nim vytvářet obrannou reakci. V první fázi působí tyto antigeny na slizniční povrch, se kterým přicházejí do kontaktu (sliznice nosohltanu, střevní sliznice). Zde vyvolávají zvýšenou produkci nespecifických složek imunity. Dochází ke zvýšené tvorbě hlenu, lysozymu, sekrečního IgA, ovlivňují produkci defenzinů (16), jsou aktivovány epiteliální buňky se všemi důsledky. Pokud antigen proniká slizniční bariérou, je fagocytován podslizničními makrofágy, odstraněn nebo vystaven (exprimován) na těchto antigen-prezentujících buňkách a předkládán dalším imunokompetentním buňkám – lymfocytům T, které vytvářejí další průběh imunitní reakce – vyvolávají vznik výkonných lymfocytů T nebo prostřednictvím aktivace lymfocytů T a B navozují tvorbu specifických protilátek. Tento děj je závislý na mnoha faktorech, a proto reakce na stejný antigen nemusí být vždy stejná. Je hlavně závislá na množství antigenu a na aktuálním stavu imunokompetentních buněk.

Poslední poznatky dokládají, že bakteriální kmeny, které se používají v různém stupni opracování a v různých kombinacích v komerčně vyráběných bakteriálních imunomodulátorech, jsou schopny aktivovat imunitní odpověď prostřednictvím molekulových vzorů nebo motivů, tzv. PAMPs (pathogen-associated molecular patterns), jejichž typickými představiteli jsou lipopo-

lysacharid (LPS), lipoproteiny a peptidoglykany, kyselina teichoová, manany, glukany, bakteriální DNA a další, které jsou rozpoznávány buňkami imunitního systému prostřednictvím různých skupin tzv. receptorů podobných Toll (TLRs – Toll-like receptors), ale i dalšími rozpoznávacími strukturami (např. cytoplazmatickými NOD-like receptory, RIG-like receptory), a tím se velmi významně podílejí na aktivaci a regulaci imunitních reakcí (17). V současné době jsou u lidí již popsány TLR 1–10, z nichž hlavně TLR 1,2,4,5,6,9 jsou schopny reagovat na struktury bakteriálních buněčných membrán, organel nebo mikrobiální DNA. Výsledným produktem interakce mezi bakteriálními motivy (výše zmíněnými PAMPs) a příslušnými TLR je přenos signálu do jádra buněk, kde je aktivován jaderný nukleární faktor (NFκB), který je iniciátorem spuštění přepisu příslušných genů řídících tvorbu cytokinů a dalších molekul, které se uplatňují v obranné reakci prostřednictvím nespecifické imunity (např. zvýšením produkce lysozymu na sliznicích) nebo specifické imunity (např. produkcí specifických protilátek proti konkrétním bakteriálním antigenům). Celý proces je však ve svém průběhu na několika místech regulován. Tyto regulace umožňují aktivaci, ale i zpomalení či zastavení probíhajícího děje. Regulace jsou závislé na mnoha okolnostech – především na množství antigenních podnětů, na aktuálním stavu imunitního systému, na jiných současně probíhajících imunologických reakcích. Ve svém důsledku to znamená, že ve směř nedovedeme dopředu přesně odhadnout konečnou úroveň a způsob imunitní reakce na podání bakteriálních antigenů. To je hlavní příčinou, proč nedovedeme laboratorně účinně kontrolovat působení jednotlivých bakteriálních imunomodulátorů u konkrétních pacientů, protože imunitní systém každého jedince je svým způsobem jedinečný a v konkrétní situaci a konkrétním čase se může chovat jedinečně. Tyto účinky jsou však potvrzeny v experimentálních studiích za standardně definovaných podmínek, které nám dávají jednoznačné důkazy pro vysvětlení jejich účinku in vivo. Experimentální studie rovněž potvrzují bezpečnost těchto přípravků, která je potvrzena i dlouhodobými klinickými zkušenostmi s jejich použitím bez významnějších nežádoucích účinků.

Publikace z posledních let dokládají velmi příznivý vliv bakteriální antigenní stimulace na správný vývoj imunitního systému již po narození, např. působení nepatogenních kmenů *Escherichia coli* nebo *Lactobacilů* (18, 19). Působením bakteriálních antigenů včetně antigenů obsažených v bakteriálních immo-

modulátorech dochází ke zvýšené produkci interferonu gama (INF γ) a selektivní aktivaci Th1 typu imunitní odpovědi. O přednostní aktivaci Th1 typu imunitní odpovědi se přesvědčujeme i na základě experimentálních studií. Ve srovnání se samotným lipopolysacharidem (LPS), lipidem A nebo BCG dokážou bakteriální imunomodulátory (které jsou vesměs směsí výše uvedených PAMPs) ještě intenzivněji aktivovat zrání plicních monocyto-makrofágových buněk s následnou tvorbou IFN γ , IL-12, snižovat expresi CD83 (MHC I. třídy) a další aktivity, které vedou ke zvýraznění Th1 typu imunitní reakce (10, 20–22). Sami jsme pozorovali po podání Ribomunylu signifikantně zvýšené hodnoty IFN γ u pacientů s častými infekcemi horních dýchacích cest, ale i u alergiků v pylové sezóně, a to zvláště u těch, kde stoupající hladina IFN γ byla provázena i zlepšením klinického stavu (23, 24).

Již dřívější studie s Ribomunylem potvrdily vyvolání specifické imunitní odpovědi prostřednictvím tvorby specifických IgA protilátek proti bakteriálním kmenům obsaženým v imunomodulátorech (25–27). V první fázi podávání (hodiny – dny) se uplatňují především nespecifické mechanismy. Specifické mechanismy se zřejmě uplatňují až při dlouhodobějším působení později (týdny–měsíce).

V současné době se klade značný důraz na doložení účinnosti léků hlavně podle zásad medicíny založené na důkazech (EBM – evidence based medicine). Starší práce s bakteriálními imunomodulátory se opíraly především o rozsáhlé klinické zkušenosti. V posledních letech však i v této oblasti bylo publikováno několik dobře kontrolovaných studií, které poukazují na mechanismus účinku i klinický a ekonomický efekt jejich použití (především Broncho-vaxom, Ribomunyl, Uro-vaxom a Luivac).

Indikace použití bakteriálních lyzátů v klinické praxi

V běžné klinické praxi se imunomodulační, imunorestituční či imunostimulační léčba používá především u pacientů s častými infekcemi dýchacích cest, méně pak močových cest či kůže. Primární otázkou je definice „časté infekce“. Obrana proti infekčním agens byla a je jedním z nejvýznamnějších stimulů rozvoje imunitního systému živých organismů. To znamená, že „přiměřená četnost a průběh“ infekcí je přímo žádoucí pro dobrý rozvoj imunitního systému člověka. Otázkou zůstává, co je to „přiměřená četnost a průběh“. Jistě bude větší četnost běžných katarů horních dýchacích cest u dětí předškolního věku – zvláště, když nastoupí do

dětského kolektivu nebo změni kolektiv (při přestěhování) – než u dospělého člověka. V naší zeměpisné poloze musíme rovněž zohlednit hlavně „sezónnost“ výskytu těchto infekcí, které jsou častější na přechodu podzimu a zimy a pak zimy a jara. Takže označení „zvýšený počet infekcí“ za určité časové období je jistým konsenzem, případně v některých studiích pak definovanou hodnotou. V naší poslední tuzemské multicentrické studii při sledování účinnosti bakteriálního lyzátu Olimunovac (9) jsme si stanovili jako zvýšenou četnost respiračních infekcí: u dospělých minimálně 2 v posledních 3 měsících nebo 3 v posledních 6 měsících, u dětí do 18 let minimálně 3 infekce v posledních 3 měsících nebo 4 v posledních 6 měsících, která vyžadovala léčbu antibiotiky anebo si vyžádala klidový režim s vynecháním školní docházky či s potřebou pracovní neschopnosti.

Jako ataka infekce byl považován stav splňující alespoň 3 následující klinické projevy: náhle vzniklá subfebrilie nebo febrilie, bolesti v krku, zvýraznění rýmy, nově vzniklý kašel, bolesti hlavy, otalgie, chrapt, bolesti kloubů, bolesti svalů s diagnózou faryngitidy, rinosfaryngitidy, laryngitidy, tonzilitidy, sinusitidy, otitidy, bronchitidy.

Principy léčby recidivujících infekcí dýchacích cest

Použití imunomodulační léčby není indikováno při běžné četnosti a průběhu infekcí. V zahraničních studiích bylo prokázáno, že preventivní podání bakteriálních imunomodulátorů u jinak zdravých dětí nevyvolává „zvýšenou obranyschopnost“ a tím menší nemocnost. Bylo prokázáno, že zdravotní i ekonomický přínos nasazení bakteriálního imunomodulátoru můžeme zaznamenat až v případech, kdy u sledovaného dítěte či dospělého se vyskytnou 3 a více infekce za rok. Proto před nasazením imunomodulace bychom měli dodržet následující principy řešení:

1. Důsledné vyšetření a léčba základní příčiny onemocnění – cílené nasazení antibiotik, antivirotik, antitykotik dle aktuálního stavu a citlivosti.
2. Pečlivé pátrání po ložiscích infekce (paranasální dutiny, středouši, odontogenní infekce, adenoidní vegetace apod.) a jejich řádná léčba.
3. Řádná rekonvalescence, režimová a stravovací opatření po opatřeních uvedených v bodech 1 a 2.
4. Použití imunostimulačních či imunomodulačních prostředků při nedostatečném úspěchu v předchozích třech bodech.

Je před nasazením imunomodulační léčby nutné imunologické vyšetření?

Při podezření na vrozený imunodeficit – časté infekce již od narození (pneumonie, otitidy, kožní infekce, vážnější infekce GIT, výrazné reakce na očkování) je imunologické vyšetření jednoznačně indikováno a imunomodulační léčba je pak vedena dle výsledků tohoto vyšetření a pod dohledem specialisty alergologa/klinického imunologa.

V případě pacienta, který se v předškolním a školním období vyvíjí standardním způsobem s běžně probíhajícími infekcemi, co se týče průběhu a četnosti, a v určitém časovém období dojde k častějšímu opakování infekcí, je možno základní imunomodulační léčbu (vesměs trvající 3–4 měsíce) uskutečnit bez speciálního imunologického vyšetření. V současné době je možno několik bakteriálních imunomodulačních přípravků zakoupit volně v lékárně jako potravinové doplňky – GS Imunostim, Olimunovac, Candivac, Acnevac, Urivac, Preventan. Pokud však nedojde po této základní léčebné kúře a při dodržení principů léčby recidivujících infekcí (viz výše) ke zlepšení zdravotního stavu, je indikováno vyšetření ve specializované ambulanci.

Jaké dávky těchto přípravků působí imunostimulačně?

Přestože složení jednotlivých preparátů je velmi podobné a mechanismy účinku jsou rovněž téměř totožné, dávkovací schémata doporučená výrobcem se liší. Jsou (dle informací výrobců) tvořena hlavně na základě empirických zkušeností z klinické praxe nebo jsou odvozena z experimentálních studií in vitro nebo na zvířecích modelech, které však nemusí plně korespondovat s podmínkami in vivo. V každém případě je nejlépe úvodní léčebnou kúru podávat dle schématu doporučeného výrobcem. Následně, na základě klinického efektu a snášenlivosti, pak může předepisující lékař dávkování individuálně přizpůsobit konkrétnímu pacientovi a konkrétní situaci.

Čím se liší jednotlivé bakteriální imunomodulátory?

Liší se především zastoupením bakteriálních kmenů v jednotlivých přípravcích. Bakteriální imunomodulátory se především uplatňují na sliznicích, se kterými přicházejí do kontaktu, aktivací nespecifických imunitních mechanismů. Předpokládá se zkřížená reaktivita, případně sdílení určitých antigenních struktur jednotlivých bakterií použitých ve vakcíně. V této činnosti se

zdají být neúčinnější proteoglykany bakteriální stěny bakterie *Klebsiella pneumoniae*. Tato bakterie je obsažena ve všech přípravcích, které se používají pro léčbu infekcí dýchacích cest. Další obsah vakcín je vesměs zaměřen na aktivaci specifických imunitních mechanismů, takže v přípravcích jsou obsaženy lyzáty mikroorganismů vyvolávající určitá konkrétní onemocnění. U infekcí dýcha-

cích cest je možno s výhodou použít Broncho-vaxom, Luivac i Ribomunyl pro obsah bakteriálních antigenních složek z bakterií, které nejčastěji způsobují infekce dýchacích cest. U Ribomunylu byla potvrzena specifická imunitní reakce (tvorba specifických imunoglobulinů třídy IgA proti bakteriálním antigenům obsaženým v přípravku – viz výše). U kvasinkových infekcí je výhodné použití

přípravků, které obsahují lyzát z kvasinky *Candida albicans*, u močových infekcí pak lyzáty z bakterie *Escherichia coli* (28), která je nejčastějším patogenem močových cest (tabulky 1 a 2). Již názvy jednotlivých přípravků napovídají, na které patologické stavy by měly být neúčinnější (Acnevac na akné, Urivac na močové infekce, Candivac na infekce kvasinkami a podobně).

Tabulka 1. Bakteriální imunomodulátory na lékařský předpis

Název přípravku	Složení přípravku	Léková forma	Způsob aplikace	Indikace	Vlastní zkušenosti
Broncho-Vaxom	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella ozaenae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus viridans</i> <i>Neisseria catarrhalis</i>	Tobolky obsahující lyzáty minimálně 10 ⁹ bakteriálních těl jednotlivých druhů Celkem 7 mg Pro děti poloviční dávka	10–30denní kúra s následnou 3týdenní pauzou 1 tob. ráno nalačno	Prevence a léčba chronických a recidivujících infekcí dýchacích cest	Po základní 10denní kúře možno další kúry a pauzy upravit dle individuální odpovídavosti pacienta
Luivac	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus mitis</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> Mechanická destrukce bakterií	Tablety obsahující lyzáty minim. 10 ⁹ bakteriálních těl jednotlivých druhů Celkem 3 mg Stejná dávka pro děti i dospělé	1 tableta denně ráno nalačno ve 28denních kúrách s 28denními pauzami	Prevence a léčba recidivujících a chronických infekcí dýchacích cest	Po základní 28denní kúře je možno další kúry a pauzy volit dle individuální odpovídavosti pacienta
Ribomunyl	Směs glykoproteinů bakteriální stěny <i>Klebsiella pneumoniae</i> a směs purifikovaných ribozomů bakteriálních druhů <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sáčky nebo tablety Pro děti i dospělé stejná dávka Celkem 2 mg	1 tableta či sáček ráno nalačno 4 dny v týdnu v prvních 3 týdnech, následně týden pauza a pokračování 1x měsíčně 4denní kúrou	Prevence a léčba recidivujících a chronických infekcí dýchacích cest a středouší	Tablety je možno taky rozpouštět v ústech – nejlépe na noc před spaním
Uro-Vaxom	Purifikovaný extrakt <i>Escherichia coli</i>	Kapsle 6 mg	1 kapsle 10–30 dnů ráno nalačno	Doplňková léčba opakovaných moč. infekcí	U chronických infekcí možno podávat 90 dnů

Tabulka 2. Bakteriální imunomodulátory volně prodejné jako potravinové doplňky

Název přípravku	Složení přípravku	Léková forma	Způsob aplikace	Indikace	Vlastní zkušenosti
Imunostim GS	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> + 10 mg vitamínu C	Směs lyzátů jako pastilky k rozpuštění v ústech 50 mg	3x denně po 10 dnů rozpustit v ústech, 2 týdny pauza, pak další 10denní kúra	Prevence a léčba infekcí horních dýchacích cest a dutiny ústní	Výhodný k okamžité stimulaci slizniční imunity rozpouštěním v ústech
Olimunovac	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Propionobacterium acnes</i>	Lyzát ve formě kapslí 9 mg	Ráno nalačno 1 kapsle 5 dnů, pak 5 dnů pauza – opakovat 4x, následně 1x měsíčně 5denní kúra	Prevence a léčba recidivujících infekcí hlavně dýchacích cest	Základní léčebná kúra 4 měsíce, dle potřeby možno prodloužit na 6 měsíců
Candivac	Bakteriální lyzát <i>Candida albicans</i> <i>Candida crusei</i> <i>Candida glabrata</i> <i>Propionobacterium acnes</i>	Lyzát ve formě kapslí 5 mg	1 kapsle ráno nalačno 10 dnů, pak 20 dnů pauza	Prevence a léčba recidivující kvasinkové infekce	Základní kúra 3–6 měsíců, případně i delší
Acnevac	<i>Propionobacterium acnes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	Lyzát ve formě kapslí 5 mg	1 kapsle ráno nalačno 10 dnů, pak 20 dnů pauza	Léčba nehojícího se akné a jiných bakteriálních kožních infekcí	Základní kúra 3–6 měsíců, případně i delší
Urivac	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Propionobacterium acnes</i>	Lyzát ve formě kapslí 5 mg	1 kapsle ráno nalačno 10 dnů, pak 20 dnů pauza	Recidivující močové infekce	Základní kúra 3–6 měsíců, případně i delší

Indikace použití bakteriálních lyzátů

Obecně je možno říci, že bakteriální imunomodulátory používáme k aktivaci obranných – imunitních mechanismů, pokud je považujeme za oslabené. Oslabené mohou být z různých důvodů – špatnou výživou, vyčerpáním fyzickou či psychickou, ale hlavně u častých nebo dlouhotrvajících bakteriálních infekcí (opakované angíny, záněty středouší, nosních dutin, záněty průdušek, močových cest, kůže a podkoží). Vesměs takové stavy označujeme jako sekundární imunodeficit, které jsou přechodné (nejedná se o vrozené chybní některých složek imunitního systému). Spolu se správnou rekonvalescencí a výživou mohou bakteriální imunomodulátory urychlit regeneraci imunitního systému aktivací jeho některých složek. Studie rovněž prokázaly, že podávání bakteriálních imunomodulátorů má i preventivní účinek na četnost a průběh infekcí (9, 29–33), ale jen u těch jedinců, u kterých tato četnost byla zvýšená – více jak 3 infekce za rok vyžadující léčbu antibiotiky nebo klidový režim s absencí ve škole či zaměstnání (34). V našich podmínkách to znamená, že bakteriální imunomodulátory nasazujeme v období rekonvalescence po proběhlé infekci ke zlepšení regenerace imunitního systému a prevenci dalších opakování infekce anebo preventivně – nejčastěji v období září–říjen, před obdobím zvýšené nemocnosti především dýchacích cest u pacientů, kteří v předchozím období podzim-jaro trpěli výše zmíněnou častější nemocností. U infekcí močových, případně kožních, je potřeba podávat bakteriální lyzáty většinou delší dobu (6–12 měsíců), proto je vhodnější je používat pod dohledem lékaře. Dobrý klinický efekt byl pozorován rovněž u alergických onemocnění (23, 35), ale i v jiných indikacích. Pozitivní výsledky je možno zaznamenat i v revmatologii (36, 37) a u některých dalších imunopatologických stavů (38, 39). Je nutné si však uvědomit, že efekt léčby těmito přípravky se neobjevuje okamžitě (jako např. při nasazení antibiotika). Účinek léčby nastupuje až po několika týdnech – maximální efekt můžeme pozorovat po 3 měsících po zahájení léčby.

Výsledky klinických studií

Nejpočetnější klinické studie jsou provedeny s Broncho-vaxomem, který je na trhu nejdelší (např. 40–45) ale v současné době jsou již k dispozici i početné kontrolované studie s Ribomunylem (46–52) i Luivacem (8, 33, 53), které dokládají statisticky významné snížení

četnosti infekcí hlavně dýchacích cest, jejich mírnější průběh s nižším počtem horečnatých dnů, snížení počtu zameškaných dnů ve škole nebo v zaměstnání, sníženou potřebu antibiotické léčby. Velmi dobrá klinická účinnost byla potvrzena i u opakovaných močových infekcí (54). Podrobné farmakoekonomické studie prokazují ekonomický přínos podávání bakteriálních imunomodulátorů u chronických onemocnění dýchacích cest (CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc) v nižší potřebě hospitalizací a navštěv pohotovostních služeb pro exacerbace základního onemocnění, ve snížení nákladů na léčbu těchto exacerbací úsporou antibiotik a dalších pomocných léků (55–58).

Závěr

Z výše uvedených skutečností celkem jednoznačně vyplývá, že **bakteriální imunomodulátory vůbec nepatří k obsoletním léčebným přípravkům**, které máme k dispozici v klinické praxi. **Patří naopak k nejpřirozenějším modulatorům lidského imunitního systému.** Je potěšující, že v posledních letech, kdy stále více zdůrazňujeme principy vědy založené na důkazech, se objevují odpovídajícím způsobem provedené kontrolované studie s těmito přípravky, se kterými máme již dlouhodobé dobré klinické zkušenosti. Přestože máme s používáním bakteriálních imunomodulátorů především dobré klinické zkušenosti a dokumentace hovoří o minimálním procentu nezávažných vedlejších účinků, **je potřeba varovat pouze před paušálním používáním těchto přípravků v terénní praxi „na povzbuzení imunity“.** Je potřeba si uvědomit, že se jedná o biologické přípravky, které se mohou příznivě uplatnit pouze tehdy, jsou-li použity ve správnou dobu u vhodného pacienta. Přestože některé jsou i volně prodejné, jejich použití je vhodné konzultovat s lékařem, který má zkušenost s jejich používáním.

Literatura

1. Dunlop JM. The history of immunisation. Public Health 1988; 102: 199–203.
2. Sedláček K. Immunoterapie. Věd. nakladatelství Jaroslav Tožička, Praha, 1937.
3. Johanovský J. Příprava stafylokokového toxinu a anatoxinu kultivací na celofánu. Čs. epidem. 1956; (5): 41–45.
4. Malota H, Běhounková L, Maršálek E. Mikrobielle Gesamtantigene in der Behandlung allergischer Zustände und chronischer Entzündungen. Alergie Asthma 1960; 6: 232–242.
5. Maršálek E, Malota H, Běhounková L. Léčení průduškové záduchy úplnými mikrobiálními antigeny. Čas. lék. čes. 1960; 99: 1514–1519.
6. Maršálek E, Černá I, Malota H, a kol. Příprava mikrobiálního antigenního komplexu k diagnostice a léčbě infekčně alergických onemocnění. Čs. epid. mikrob. imunol. 1971; 20.
7. PV4172–89: Nespecifická bakteriální vakcína k prevenci a terapii bakteriálních, houbových a virových infekcí.

8. Stanek J, et al. Preventive administration of GS Immunostim as a protection against acute respiratory infections. Cent Eur J Publ Health 2006; 14(3): 130–132.
9. Bystroň J, a kol. Účinnost a bezpečnost perorálního bakteriálního imunomodulátoru Olimunovac u pacientů s častými infekcemi dýchacích cest. (Observační multicentrická studie). Alergie, 2011; 13(1): 58–66.
10. Nimier K, Wolff F, Allouch PY, et al. Protective effects of RU 41740, a bacterial immunomodulator, against experimental infection: induction of cytokine and immunoglobulin release in mice after oral administration. Int J Immunopharmacol 1999; 21(9): 561–574.
11. Saada HN, Azab KS, Zahran AM. Post-radiation effect of Broncho-vaxom, OM-85 BV, and its relationship to anti-oxidant activities. Pharmazie 2001; 56(8): 654–656.
12. Conti-Freitas LC, Foss-Freitas MC, et al. Effect of BCG stimulus on proinflammatory cytokine production in laryngeal cancer. Cancer Immunol Immunother. 2009; 58: 25–29.
13. Athie-Morales V, O'Connor GM, Gardiner CM. Activation of human NK cells by the bacterial pathogen associated molecular pattern muramyl dipeptide. J Immunol. 2008; 180: 4082–4089.
14. Meyers PA. Muramyl tripeptide (mifamurtide) for the treatment of osteosarcoma. Expert Rev Anticancer Ther. 2009; 9: 1035–1049.
15. Hajdúch M, Weigl E. Vliv imunomodulace Olimunostimem na změny imunologických parametrů experimentálních zvířat alterovaných infekcí nebo nádorem. Imunologický seminář – Regulace imunitní odpovědi. Seč-Ústupy, květen 1992 (sborník str. 38)
16. Guggenbichler JP. Sborník konference: Slizniční imunita a uplatnění imunomodulace v alergologii, pediatrii, geriatrii a urologii. Praha, Brno, Bratislava květen 2006.
17. Ferencík M. Receptory podobné Toll (TLRs), přirozená imunita a alergický zápal. Alergie 2003; 1: 35–42.
18. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo controlled trial. Lancet 2001; 375: 1076–1079.
19. Lodinová-Žádníková R. Probiotika v pediatrii: Snížení rizika nosokomiálních infekcí perorálním osídlením probiotickým kmenem E. coli po narození a jeho vliv na frekvenci opakovaných infekcí a alergií po 10 a 20 letech. Alergie 2002; 4: 275–279.
20. Bowman LM, Holt PG. Selective Enhancement of Systemic Th1 Immunity in Immunologically Immature Rats with an Orally Administered Bacterial Extract. Infection and Immunity, 2001; 6: 3719–3727.
21. Byl B, Libin M, Gerard M, et al. Bacterial extract OM85.BV induces interleukin -12 dependent IFN-gamma production by human CD4+ T cells. Journal of Interferon and Cytokine Research 1998; 18(10): 817–821.
22. Steurer-Stey C, Lagler L, Strub DA, et al. Oral purified bacterial extracts in acute respiratory tract infections in childhood: a systematic quantitative review. Eur. J. Pediatr 2007; 166(4): 365–376.
23. Bystroň J, Heřmanová Z, Szotkovská J, Pazdzerová D. Investigation of clinical efficacy and influence of ribosomal immunotherapy on plasma levels of cytokines IL-4, IL-5, IL-12, IFNγ and total IgE in grass-pollen allergy patients during pollen-season. Allergy 2002; 57(Suppl 73), abstract No 173.
24. Bystroň J, Heřmanová Z, Szotkovská J, Heller L. Comparison of ribosomal immunotherapy on plasmatic levels of total IgE and cytokines IL-4, IL-5, IL-12 and IFNγ in atopic and non-atopic adults during grass-pollen season. Allergy 2002; 57(Suppl 73): abstract 176.
25. Bene MC, Faure GC. From Peyer's patches to tonsils. Specific stimulation with ribosomal immunotherapy. Drugs 1997; 54(Suppl 1): 24–28.
26. HbabiHaddioui L, Roques C. Inhibition of Streptococcus pneumoniae adhesion by specific salivary IgA after oral immunisation with a ribosomal. Drugs 1997; 54: 29–32.

27. Lanzilli G, Falchetti R, et al. In vivo effect of an immunostimulating bacterial lysate on human B lymphocytes. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2006; 19: 551–559.
28. Ha US, Cho YH. Immunostimulation with *Escherichia coli* extrakt: prevention of recurrent urinary tract infections. *International J Antimicrob Agent* 2008; 31(Suppl 1): S63–67.
29. Brado F, Tarantini F, Ghiglione V, et al. Bacteria lysate in the prevention of acute exacerbation respiratory recurrent infections. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2(3): 335–345.
30. Bystroň J. Kdy a jak používat bakteriální imunomodulátory? *Česko-slovenská pediatrie* 1997; 52(3): 157–162.
31. Bystroň J. Bakteriální imunomodulátory v ORL praxi. *Otorinolaryng. a Foniatic*. 2000; (2): 73–81.
32. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, et al. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; CD004974.
33. Grevers G, Palacios OA, Rodrigues B, et al. Treatment of recurrent respiratory tract infections with a polyvalent bacterial lysate: results of an open prospective, multinational study. *Adv. Ther.* 2000; 17(2): 103–116.
34. Berdeaux G, Lafuma A, Peruchet AM, Fagnani F. Cost effectiveness of immunoprophylaxis in the prevention of recurrent infectious rhinitis in adults. *Pharmacoeconomics* 1998; 14(3): 313–322.
35. Banche G, Allizond V, et al. Improvement of clinical response in allergic rhinitis patients treated with an oral immunostimulating bacterial lysate: in vivo immunological effects. *International J Immunopathol Pharmacol* 2007; 20: 129–138.
36. Hyrych KL, Inman RD. Infectious agents in chronic rheumatic diseases. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2001; 13(4): 300–304.
37. Rovenský J, Švik K, Stančíková M, Ištók R. Vplyv imunostimulačného preparátu Ribomunylu na účinok cyklosporínu a metotrexátu pri adjuvantnej artritíde u potkanov. *Rheumatologia* 2003; 17(1): 15–27.
38. Pérez-García R, Pérez-García A, Verbeelen D, et al. AM3 (Immunoféron) as an adjuvant to hepatitis B vaccination in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002; 61: 1845–1852.
39. Spisek R, Brazova J, Rozkova D, and al. Maturation of dendritic cells by bacterial immunomodulators. *Vaccine*, 29, 22(21–22): 2761–2768.
40. Carmona-Ramirez MA, Alvarez-Gomez V, Berber A. Use of OM-85 BV for the prevention of acute respiratory tract infection in occupational medicine. *Journal of International Medical Research*, 2002; 30(3): 325–329.
41. Del-Rio-Navarro BE, Luis Sierra-Monge JJ, Berber A, et al. Use of OM-85 BV in children suffering from recurrent respiratory tract infection and subnormal IgG subclass levels. *Allergologia et Immunopathologia* 2003; 31(1): 7–13.
42. 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.
43. Paupe J. Immunotherapy with an oral bacterial extrakt (OM-85 BV) for upper respiratory infections. *Respiration* 1991; 58: 150–154.
44. Rutishauser M, Pitzke P, Grevers G, et al. Use of a polyvalent bacterial lysate in patients with recurrent respiratory tract infection: results of a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Adv. Ther.* 1998; 15(6): 330–341.
45. Schaad UB, Mutterlein R, Goffin H. Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of upper respiratory tract: double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Chest* 2002; 122(6): 2042–2049.
46. Bellanti J, Olivieri D, Serrano E. Ribosomal immunostimulation: assessment of studies evaluating its clinical relevance in the prevention of upper and lower respiratory tract infections in children and adults. *Biodrugs* 2003; 17: 355–367.
47. Bousquet J, Fiocchi A. Prevention of recurrent respiratory tract infections in children using a ribosomal immunotherapeutic agent: a clinical review. *Pediatr. Drugs* 2006; 8(4): 235–243.
48. Clot J. Pharmacology of ribosomal immunotherapy. *Drugs* 1997; 54(Suppl 1): 33–36.
49. Jara-Pérez JV, Berber A. Primary Prevention of Acute Respiratory Tract Infections in Children Using a Bacterial Immunostimulant: A Double-Masked, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Clinical Therapeutics* 2000; 22(6): 748–759.
50. Mora P, Barbieri M, Passcali GC, et al. A preventive measure for otitis media in children with upper respiratory tract infections. *Int. J. Pediatr Otorhinolaryngol*. 2002; 63(2): 111–118.
51. Mora R, Dellepiane M, Crippa B, Salami A. Ribosomal therapy in the prophylaxis of recurrent pharyngotonsillitis in children. *Int. J. Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007; 71(2): 257–261.
52. Portales P, Clot J. Immunostimulants revisited: focus on the pharmacology of Ribomunyl. *Biodrugs* 2006; 20: 81–84.
53. Ruah SB, Ruah C, van Aubel A, et al. Efficacy of polyvalent bacterial lysate in children with recurrent respiratory tract infections. *Adv. Ther.* 2001; 18(4): 151–162.
54. Bauer HW, Alloussi S, et al. Multicenter UTISG. A long-term multicenter, double-blind study of a *Escherichia coli* extrakt (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol* 2005; 47: 542–548.
55. Arandjic C, Blaf PN, Poklepu, et al. Oral bacterial vaccines for the prevention of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis. *Resp Med* 2006; 100(10): 1671–1681.
56. Collet JP, Ducruet T, Haider S, et al. Economic impact of using an immunostimulating agent severe acute exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Canadian Respir. Journal* 2001; 8(1): 27–33.
57. Collet JP, Shapiro S, Ernst P, et al. Effects of an Immunostimulating Agent on Acute Exacerbations and Hospitalizations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 156: 1719–1724.
58. Soler M, Mutterlein R, Vozka G, et al. Double-blind study of OM-85 in patients with chronic bronchitis or mild chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2007; 74: 26–32.

doc. MUDr. Jaromír Bystroň, CSc.

Odd. alergologie a klinické imunologie

Fakultní nemocnice Olomouc

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

jaromir.bystron@fnol.cz
