



Prevenia recidivujúcich infekcií dýchacích ciest z pohľadu klinického imunológa a alergológa



Prednáška doc. MUDr. M. Hrubíška, PhD. z Oddelenia klinickej imunológie a alergológie Onkologického ústavu sv. Alžbety (OKIA OÚSA) a Ústavu laboratórnej medicíny Slovenskej zdravotníckej univerzity a Onkologického ústavu sv. Alžbety (ÚLM SZU a OÚSA) bola pohľadom klinického imunológa a alergológa na prevenciu recidivujúcich infekcií dýchacích ciest.

Rozdelil ju na tri časti: 1. Imunomodulácia; 2. Imunomodulátory z baktérií; 3. Možnosti využitia bakteriálnych lyzátov v prevencii recidivujúcich infekcií dýchacích ciest.

Ako uviedol v jej úvode, **imunomodulácia (imunoterapia)** je súbor liečebných postupov, ktorých spoločným menovateľom je liečebný zásah do imunitného systému. Zásah môže byť v zmysle stimulácie alebo supresie. Zahŕňa látky biologického pôvodu, chemické látky a bunkovú terapiu. K **látkam biologického pôvodu** patria prenosové faktory (injekčný humánneho pôvodu, perorálny prasacieho pôvodu), týmusové hormóny (dostali sa do kategórie voľnopredajných liekov, klinická účinnosť a bezpečnosť sa z pohľadu medicíny dôkazov dostatočne nepotvrdila), imunoglobulíny (intravenózne, subkutánne), biologiká (rekombinantné a syntetické modifikátory biologickej odpovede, monoklonové protilátky), živé alebo neživé prípravky z baktérií a alebo kvasiniek (probiotiká, lyzáty, proteoglykány, ribozómy) a prípravky z rastlín a húb (echinacea, glukány atď.).

Chemických látok, ktorými môžeme ovplyvňovať imunitný systém, je veľmi málo. Patria k nim methisoprinol, polyoxydonium a glutoxim. Z toho registrované a na lekársky predpis sú prvé dve menované. Do bunkovej terapie radíme transplantáciu krvotvorných buniek, zárodočné a mezenchýmové bunky a nádorové vakcíny (monocyty a makrofágy edukované pre boj s nádorom).

V druhej časti svojej prednášky sa doc. Hrubíško venoval **vzťahu medzi imunitným systémom a mikroorganizmami**. Ako uviedol, mikroorganizmy sú súčasťou imunity vyšších organizmov. Je to dané tým, že sú na svete od prvopočiatku jeho existencie. Vyššie organizmy sa vyvinuli – vrátane ich imunitného systému – obklopené mikroorganizmami. Adaptácia na existenciu mikroorganizmov je u vyšších organizmov (vrátane človeka)

tak hlboká, že naša existencia bez prítomnosti mikroorganizmov nie je možná. Preto sa s mikroorganizmami sa treba snažiť „vychádzať priateľsky“, boj s nimi nikdy nevyhráme (bojovať s nimi treba iba vtedy, ak ide o život!). Bunky imunitného systému nepracujú bez kontaktu s mikroorganizmami optimálne, dochádza k imunitnej dysregulácii. Všeobecných lekárov ako najväčších preskriptorov antibiotík vyzval k tomu, aby každý jeden predpis antibiotika dobre zvážili a pamätali, čo slovo antibiotikum znamená – proti životu. Poukázal na význam fyziologickej probiotickej mikroflóry. **Ako s nami mikroorganizmy komunikujú?** Interakciou molekulových vzorov (microbe-associated molecular pattern, MAMPs) s tzv. vzorovými receptormi (pattern recognition receptors, PRRs) na bunkách imunitného systému. Od druhu mikroorganizmu závisí, k „osloveniu“ ktorých vzorových receptorov dôjde. Prvé komunikujú bunky prezentujúce antigén (antigen-presenting cells, APCs). Spektrum cytokínov, ktoré vytvárajú, závisí od konkrétnych molekulových vzorov s ktorými sú APCs v kontakte. Od spektra cytokínov (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α , TGF- β) potom závisí diferenciácia naivných T-buniek do rôznych subpopulácií (Th1, Th2, Th5, Th9, Th17, Th22, Tr, Tc atď.).

Z **imunomodulátorov** z baktérií sú najpoužívanejšou skupinou lyzáty, ktorým sa často vytyka problematická definícia ich zloženia. Na druhej strane ich výhodou je, že obsahujú všetky potrebné zložky pre stimuláciu našich vzorových receptorov. Stimulácia týchto receptorov je iniciátorom akejkoľvek imunitnej odpovede. Lyzáty Gram-negatívnych (G-) baktérií obsahujú lipopolysacharid (LPS), polysacharid C a G, mukopeptid, proteíny M a T a kyselinu hyalurónovú. Lyzáty Gram-pozitívnych (G+) baktérií obsahujú proteoglykány a teichoové kyseliny. Lyzáty obidvoch skupín baktérií obsahujú antigény ribozómov,

polyzómov, cytoplazmatickej membrány a DNA. Mechanizmus účinku imunomodulátorov z baktérií spočíva v interakcii MAMPs s PRRs. Ako prvé sú stimulované APCs. Nimi sú následne stimulované naivné T-bunky, ktoré sa diferencujú do rôznych špecifických T-subpopulácií pri súčasnom pôsobení antigénov, na ktoré má imunitný systém odpovedať (alergén, autoantigén, patogén, nádorový antigén atď.). Vyššie uvedené štruktúry baktérií predi-lekčne stimulujú vznik T-regulačných buniek. To sú dozorcovia, ktorí ani jednej subpopulácii lymfocytov nedovolia premnožiť sa nad mieru. Od toho potom závisí, ako bude náš organizmus reagovať na alergén, autoantigén, patogén, nádorový antigén atď. Bakteriálne lyzáty preto možno využiť v modulácii odpovede imunitného systému pri kontakte s uvedenými antigénymi podnetmi. Majú špecifický aj efekt - voči antigénom vznikajú protilátky. Z hľadiska liečebného využitia je však oveľa dôležitejší nešpecifický efekt.

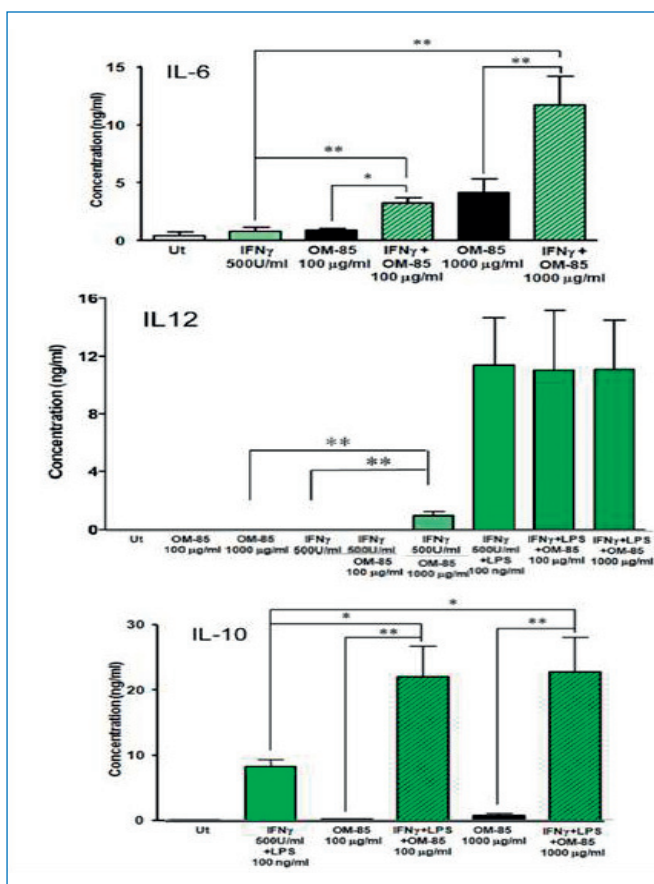
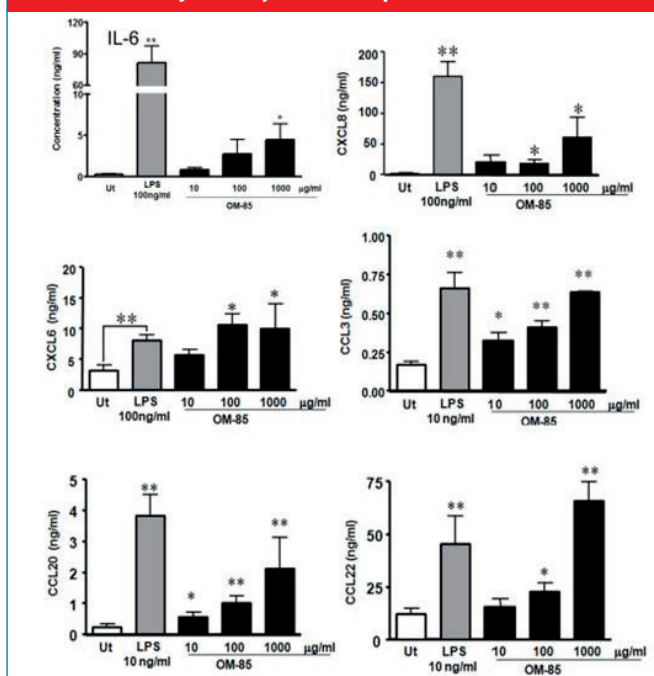
Imunomodulátory z baktérií nahrádzajú chýbajúce „mikrobiálne pozadie“ v súčasnom „sterilnom svete.“ Preto sú ich indikácie recidivujúce infekcie najrôznejšej etiológie a lokalizácie. Nestimulujú alergické ani autoimunitné mechanizmy. Nemajú žiadne liekové interakcie. Indikované sú pri: infekciách dýchacích ciest (recidivujúce vírusy, infekčné exacerbácie obštrukčných respiračných chorôb ako sú astma a chronická obštrukčná choroba pľúc [CHOCHP]); uro-genitálne infekcie; kožné infekcie; infekcie gastrointestinálneho traktu (GIT). V týchto infekčných indikáciách môžeme využiť ich liečebný aj profylaktický efekt. Pri autoimunitných chorobách a pri onkologických chorobách, resp. ich liečbe je možné ich využiť pod dohľadom klinického imunológa nie ako liek prvej voľby, ale ako pomocné farmaká popri prebiehajúcej základnej liečbe vedenej špecialistom reumatológom resp. onkológom. Nežiaduce účinky imunomodulátorov z baktérií sú veľmi vzácne. Zahŕňajú prejavy v šokovom orgáne (zvýšené zahlienenie, kašeľ), intoleranciu zo strany GIT (nevoľnosť, hnačka) a kožný raš. Teoreticky zvažovaná provokácia autoimunity sa nikdy nepotvrdila.

Aké máme možnosti? Na trhu sú dostupné bakteriálne lyzáty Broncho-Vaxom, Uro-Vaxom (stojí za nimi najviac randomizovaných, kontrolovaných, dvojito slepých multicentrických štúdií tvoriacich medicínu založenú na dôkazoch [evidence-based medicine, EBM]), Luivac a Candivac (patrí do skupiny voľnopredajných liekov) a ribozómový prípravok Ribomunyl.

Broncho-Vaxom (OM-85 BV) je štandardizovaný lyofilizovaný bakteriálny lyzát z 21 subtypov najčastejších patogénov respiračného traktu: *Streptococcus pneumoniae* (4 kmene), *Streptococcus pyogenes* (1 kmeň), *Streptococcus viridans* (3 kmene), *Staphylococcus aureus* (6 kmeňov), *Klebsiella pneumoniae* (2 kmene), *Klebsiella ozaenae* (1 kmeň), *Moraxella catarrhalis* (3 kmene), *Haemophilus influenzae* (1 kmeň). Z výsledkov štúdie talianskych autorov publikovanej v roku 2011 v časopise *European Respiratory Journal*, vyplynulo, že OM-85 BV formuje aktiváciu dendritových APC buniek do „predpohotovostného“ („pre-alert“) fenotypu. OM-85 BV stimuluje v ľudských makrofágoch syntézu cytokínov. V ľudských makrofágoch stimuluje expresiu vzorových receptorov TLR2, NOD1 a NOD2 a potencie syntézu IL-6, IL-10 a IL-12., uvedené efekty sú závislé na dávke. Porovnanie s lipopolysacharidom (LPS) uvádzajú Graf 1, 2, 3.

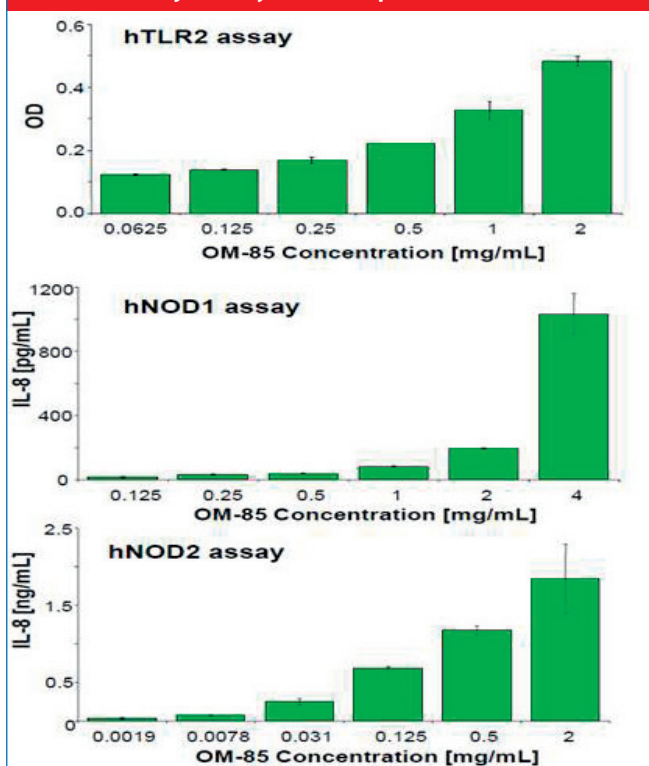
V tretej časti svojej prednášky sa doc. Hrubisko zaoberal **možnosťami využitia bakteriálnych lyzátov v prevencii recidivujúcich infekcií dýchacích ciest**. Ako uviedol, primárnou indikáciou Broncho-Vaxom-u je imunostimulácia na prevenciu recidivujúcich infekcií respiračného traktu (RIRT). Stimuluje neadaptívnu imunitu, ktorá iniciuje odpoveď na baktérie, kvasinky, huby a vírusy. Iniciuje a stimuluje adaptívnu imunitu – ce-

• OM-85 stimuluje v ľudských makrofágoch syntézu cytokínov
• efekt je závislý na dávke (porovnanie s LPS)



lulárnu aj humorálnu – predovšetkým sliznicovú. Z klinického pohľadu skracuje dĺžku trvania akútnych infekcií respiračného traktu, zmierňuje ich závažnosť a znižuje riziko recidív a vývoja chronického stavu. **Prečo sú hlavnou indikáciou recidivujúce respiračné infekcie v ohrozených skupinách pacientov?** Pacienti s akútnymi exacerbáciami astmy, CHOCHP a chronickej bronchitídy majú zníženú aktivitu makrofágov (fagocytóza). Deti majú nezrelý imunitný systém. Starší/ohrození pacienti majú zníženú aktivitu makrofágov (fagocytóza). Oslabený imunitný systém vedie k zníženej odolnosti voči infekcii. Prehľad randomizovaných, dvojito slepých, kontrolovaných štúdií s Broncho-Va-

• OM-85 stimuluje v makrofágoch expresiu TLR2, NOD1, NOD2
• efekt je závislý na dávke (porovnanie s LPS)



xomom pri chronickej bronchitíde, CHOCHP, bronchiálnej astme a RIRT ukázal, že pacienti liečení Broncho-Vaxomom menej často exacerbujú a majú lepšiu prognózu (Tabuľka 1). Tieto dôkazy sú považované za natoľko hlboké, že naši svoju odozvu v **Globálnej stratégii pre diagnózu, manažment a prevenciu CHOCHP (Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease)** Globálnej iniciatívy pre CHOCHP (Global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD), aktualizovanej v roku 2012. Cieľom liečby je asymptomatický stav, prevencia exacerbácií a zlepšenie / stabilizácia v dlhodobom meradle. Základným kameňom farmakoterapie sú prestať fajčiť, bronchodilatanciá (beta-2 agonisti, anticholinergiká), kortikosteroidy, mukolytiká a iné. Liečba exacerbácií spočíva v podávaní antibiotík, bronchodilatancií,

kortikosteroidov, mukolytík a kyslíka. Prevencia spočíva v očkovaní proti chrípke, pneumokokovej vakcinácii a podávaní imunostimulancií / imunomodulátorov (Broncho-Vaxom). Broncho-Vaxom je zahrnutý aj do **Európskych odporúčaní o rinosinusitíde a nosových polypoch (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps, EPOS)**, publikovaných v roku 2012 v časopise Rhinology, s dôkazmi na stupni A, úrovni 1b. Systematický prehľad prevencie recidivujúcich infekcií respiračného traktu v detskom veku poskytla metaanalýza 8 randomizovaných kontrolovaných štúdií sledujúcich prevenciu recidivujúcich infekcií respiračného traktu u detských pacientov, publikovaná U. B. Shaadom v roku 2010 v časopise World Journal of Pediatrics. Recidivujúce infekcie sa definovali ako ≥ 3 infekcie počas sezóny jeseň/zima, potvrdené klinicky aj epidemiologicky. Ako zdroj údajov sa použili bibliografické dáta a iné zdroje. Doba sledovania bola 6 mesiacov. Hodnotenie bolo vykonané skupinou Cochrane collaboration. Počet infekcií dýchacích ciest pred zaradením sa pohyboval od 3,8 do 12,6/rok. Súborný priemer a smerodajná odchýlka (SD) boli v ramene s Broncho-Vaxomom 2,09 a 1,79 versus 3,24 a 2,40 v ramene s placebo (p < 0,001). Počet pacientov s ≥ 3 infekciami respiračného traktu sa v skupine s aktívnou liečbou znížil na jednu tretinu (OR pre OM-85 BV versus placebo = 0,33; 95% CI 0,23 – 0,49), a to napriek tomu, že sa ukázalo, že ich bolo v aktívnej skupine pred zaradením o 25% menej! Účinnosť Broncho-Vaxomu bola výrazne vyššia u detí s väčším počtom infekcií dýchacích ciest. Výskyt menej závažných nežiaducich účinkov bol porovnateľný s placebo (najčastejšie sa vyskytli gastrointestinálne alebo kožné ťažkosti). Závažných nežiaducich účinkov bolo zaznamenaných len 1% versus 0,5%. Z dôvodu výskytu nežiaducich účinkov bolo zo štúdie vyradených iba 1,3% versus 0,7% pacientov (nedokázala sa súvislosť nežiaducich účinkov s liečbou OM-85 BV). Nezaznamenala sa žiadna laboratórna odchýlka ani žiadny fatálny nežiaduci účinok. **Broncho-Vaxom mal veľmi dobrý bezpečnostný profil.** Celkový súhrn bezpečnosti z databázy DrugWatch, ktorý zahŕňa skúsenosti počas 30 rokov a 3,6 milióna pacientov liečených ročne celosvetovo (dospelých, detí), poukázal na veľmi nízku mieru hlásených prípadov nežiaducich účinkov s 3 prípadmi na 100 000 liečených pacientov. Nežiaduce účinky sú väčšinou nezávažné a krátkodobé.

Ako zhrnul doc. Hrubisko, imunomodulačný účinok bakteriálnych

imunomodulátorov je nešpecifický iniciačný, špecifický imunostimulačný a imuno-normalizačný. Nešpecifický iniciačný spočíva v stimulácii vzorových receptorov (TLR, NOD) fagocytózy a antigén-prenosnej funkcie (makrofágy, dendritové bunky) a v stimulácii NK buniek. Špecifický imunostimulačný účinok (špecifické protilátky voči obsiahnutým druhom) spočíva v stimulácii CD4+ T-lymfocytov, CD8+ T-lymfocytov, B-lymfocytov (zvýšená tvorba protilátok, zvýšená tvorba sIgA). Imuno-normalizačný účinok spočíva v stimulácii subpopulácie Th1, ale súčasne (a najmä) T-regulačných buniek.

MUDr. Dávid Martinický

Randomizované, dvojito-slepo kontrolované štúdie – CHOCHP					
Author / Journal	Year	Broncho-Vaxom® Dose, duration	Patients	Profile	Significative Results
*Soler / Respiration	2007	- 1 caps/d for 1 month - 1 month free - 1 caps/d for 10 days for 3 months - 1 month follow-up	273 6 months	Chronic bronchitis Mild COPD	29% exacerbations over the treatment period 54% exacerbations in ex smokers 40.3% Acute exacerbations in current smokers
*Li / Chin Med J	2004	- 1 caps/d for 10 days for 3 months - 9 months follow-up	90 12 months	Moderate COPD	41.46% in number, severity, duration of acute bronchitis 41% antibiotic duration & others on 1 year
*Collet / Am J Respir Crit Care Med	1997	- 1 caps/d for 1 month - 20 days free - 1 caps/d for 10 days for 3 months - 1 month follow-up	381 6 months	Severe COPD	- Protective effect against development of severe infections: 30% risk of hospitalisation 55% stay in hospital (days)
Orcel / Eur Respir J	1994	- 1 caps/d for 10 days for 3 months - 3 months follow-up	290 6 months	Stable Moderate COPD	40% number of acute bronchitis 28% antibiotic intake & steroids mucolytics
Xinogalos / Int J Immunoth	1993	- 1 caps/d for 1 month - 1 month free - 1 caps/d for 10 days for 3 months - 1 month follow-up	62 6 months	Cleanse bronchitis	50% number of acute exacerbations (M4) - Improvement of clinical signs 42% antibiotic intake & antitussives, bronchodilator
Collet / Can Respir J	2001	Pharmacoeconomic (Canada)	381 6 months	Severe COPD (pharmaco-eco)	- Cost to prevent 1d hospital : 32 € - Savings in hospital cost : 470 €
Czerniawska Mysik / Int J Immunoth	1992	- 1 caps/d for 1 month - 1 month free - 1 caps/d for 10 days for 3 months - 1 month follow-up	59 6 months	RRTs & bronchial asthma	22-32% in number, duration & severity of exacerbations 58% in duration of antibiotic intake 39% β_2 inhalations / month



Moderný spôsob života a bakteriálne lyzáty



Prednáška MUDr. J. Korytárovej z Ambulancie klinickej imunológie a alergológie Nemocnice A. Wintera v Piešťanoch bola venovaná významu bakteriálnych lyzátoov pri modernom spôsobe života.

Ako uviedla v jej úvode, spôsob života civilizovaného človeka okrem pozitív prináša aj rad negatív, okrem iného nedostatok alebo disproporčný vývin imunitného systému, najmä jedincov, ktorí majú k tomu aj genetický predpoklad. Ukázalo sa, že znížená expozícia mikroorganizmom a parazitom, výsledkom ktorej je znížená chorobnosť a úmrtnosť, je spojená so zvýšeným výskytom atopických aj autoimunitných ochorení (Graf 1). Od postulovania hygienickej hypotézy sa prehodnotila úloha baktérií v zdraví človeka – hostiteľa. Kolonizácia črevnej flóry a vzťahy a pôsobenie medzi baktériami a hostiteľom hrajú pilotnú úlohu vo vývoji imunitného systému. Diskutuje sa o úlohe komenzálnych kolonizujúcich baktérií a TLR/nukleotid viažúcej oligomérske domény TLR/NOD receptorov v regulácii črevnej imunity a vzťahu medzi TLR/NOD a imunitne sprostredkovanými ochoreniami, hlavne zápalovými ochoreniami čreva. Diskutované sú tiež mechanizmy navodenia zníženej imunitnej odpovedavosti epitelovými bunkami

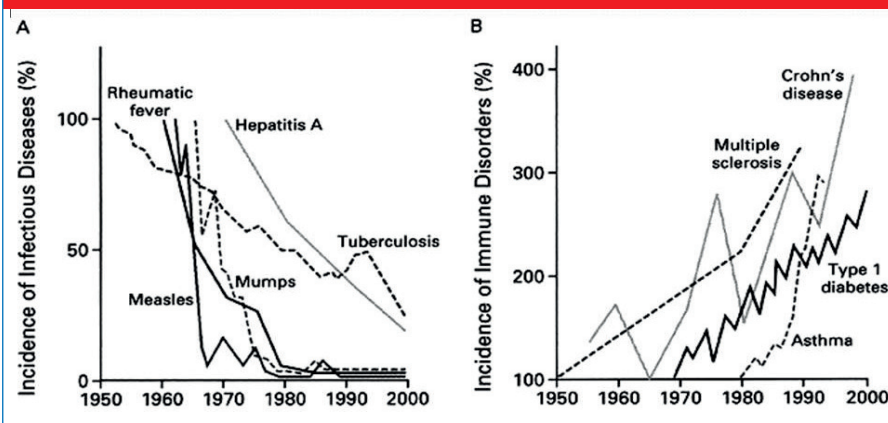
gastrointestinálneho traktu (GIT) interakciou s komenzálnymi baktériami. Lepšie pochopenie týchto procesov pomôže podporiť použitie probiotík v prevencii ochorení v budúcnosti.

Jeden z najväčších rozdielov v blahobyte – životnej úrovni existuje medzi Fínskom a susediacou Ruskou Karéliou. Tieto dve populácie sa odlišujú v mnohých faktoroch spojených so životným štýlom, ktoré tvoria ideálny súbor na štúdium environmentálnych a so životným štýlom asociovaných faktorov v patogenéze imunitne sprostredkovaných ochorení. Ako znak týchto socioekonomických rozdielov sa niekoľko mikrobiálnych infekcií vyskytuje zásadne častejšie v Karélii ako vo Fínsku. Autoimunitné ochorenia a alergie boli niekoľko násobne vyššie vo Fínsku. Riziko týchto ochorení bolo v negatívnej korelácii s mikrobiálnymi infekciami. Incidencia diabetes mellitus (DM) 1. typu je vo Fínsku najvyššia na svete. Vo Fínsku je vyšší výskyt rizikových alel, ale genetické faktory samotné

nemôžu vysvetliť veľké rozdiely vo výskyte DM 1. typu medzi oboma populáciami. Vo Fínsku je asi aj viac agresívny priebeh. Aj incidencia Crohnovej choroby a autoimunitnej tyreoiditídy boli podstatne vyššie vo Fínsku. Výskyt špecifických IgE bol 3- až 5-krát vyšší vo Fínsku. Prevalencia infekcie *H. pylori* v Karélii bola 75 %, vo Fínsku 5% a podobne aj *Toxoplasma* a vírusu hepatitídy A (hepatitis A virus, HAV). Úlohu hrajú aj iné faktory, napr. socioekonomický stav.

Tieto súvislosti boli definované (aj keď veľmi nedokonale) v hygienickej hypotéze D. P. Strachanom v roku 1989 v *British Medical Journal*. Chýbanie primeranej

Graf 1 Infekčné ochorenia a výskyt astmy u autoimunitných ochorení
Weng M and Walker WA. *J Pediatr* 2006; 149: S107-S114



imunitnej stimulácie intrauterinne aj skoro po narodení vedie k nesprávnemu smerovaniu odpovedí po stretnutí s vlastnými aj cudzími antigénmi a prispieva k vzniku autoimunity a atopie. Navrhnutý termín „hypotéza skorej imunitnej stimulácie“ objasňuje význam imunitného „naštartovania“ skoro po narodení (dokonca už intrauterinne) – aj v súvislosti s genetickým, sociálnym, kultúrnym a ekonomickým a hlavne environmentálnym pozadím.

V súčasnosti sa kladie väčší dôraz na **centrálnu úlohu „trénovania“ regulačných T-buniek (Treg)** prostredníctvom dostatočnej mikrobiálnej expozície, ktorá vedie k silnej, vyváženej zápalovej aj protizápalovej reakcii a/alebo tolerancii. Zahŕňa aj myšlienku **stretnutia „starých priateľov“** – organizmov, ktoré formovali náš imunitný systém počas fylogenetického vývoja (paleolit). Pozitívom je, že nerovnováha v Th alebo Treg môže byť čiastočne korigovaná podávaním probiotík, parazitárnych alebo bakteriálnych extraktov. U lovcov-zberačov alebo v tradičnom poľnohospodárskom prostredí bola imunoregulácia navodená ko-evolúciou so „starými priateľmi“, komezálmi a prírodným prostredím. V bohatých krajinách urbanizáciou a prostredníctvom zvýšenej hygieny a modernej medicíny (napr pôrodov cisárskym rezom, zvýšeným a nepravým užívaním antibiotík), zmenou stravovacích návykov a životného štýlu (fajčenie, zníženie pohybových aktivít), tiež extrémnej straty kontaktu so zvieratami a prírodou, vedú k strate „starých“ infekcií, redukovanému mikrobiálnemu kontaktu z prírodného prostredia, narušeniu mikrobiómu. Ich výsledkom je progresívna strata imunoregulácie (Schéma 1).

Na **patofyziológii imunitného systému v niektorých rizikových skupinách pacientov** (deti, atopia, astma, CHOCHP, fajčiari, starší pacienti, stres, „moderného životného štýlu“) sa zúčastňuje oslabený imunitný systém a znížená schopnosť prekonať infekciu.

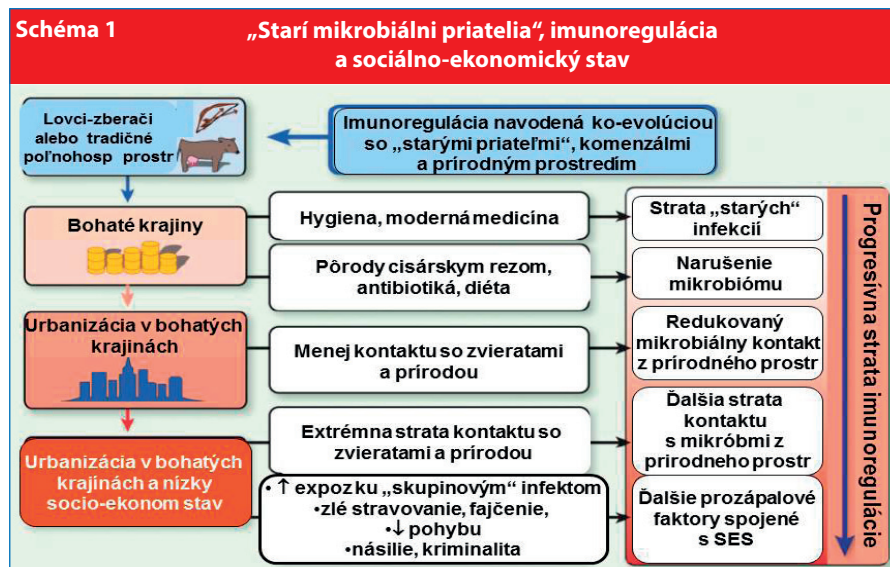
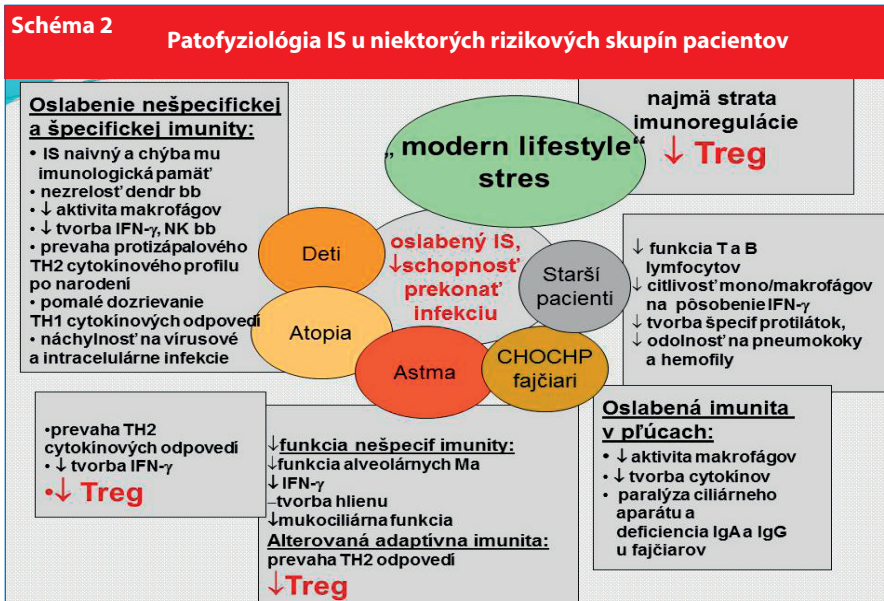
Imunitný systém u detí je naivný a chýba mu imunologická pamäť. Prítomné je oslabenie nešpecifickej i špecifickej imunity. Dendritické bunky sú nezrelé,

je znížená aktivita makrofágov, znížená tvorba IFN- γ a NK buniek. Po narodení prevláda protizápalový Th2 cytokínový profil. Th1 cytokínové odpovede dozrievajú pomaly. Je zvýšená náchylnosť na vírusové a intracelulárne infekcie. Pri atopii zohráva úlohu pretrvávajúca prevaha Th2 cytokínových odpovedí, znížená tvorba IFN- γ a znížená hladina Treg.

V patofyziológii astmy má významnú úlohu znížená funkcia nešpecifickej imunity, znížená funkcia alveolárnych makrofágov, znížená tvorba IFN- γ , zvýšená tvorba hlienu, znížená mukociliárna funkcia a alterovaná adaptívna imunita s prevahou Th2 odpovedí a zníženou hladinou Treg.

Pri CHOCHP a u fajčiarov sa na vzniku a prehlbovaní patologických stavov podieľa oslabená imunita v pľúcach v dôsledku zníženej aktivity makrofágov, zníženej tvorby cytokínov a paralyzy ciliárneho aparátu a deficiencie IgA a IgG u fajčiarov.

U starších pacientov je prítomná znížená funkcia T- a B-lymfocytov, znížená citlivosť monocytov a makrofágov na pôsobenie IFN- γ , znížená tvorba špecifických protilátok a znížená odolnosť voči pneumokokom a hemofilom. Pri stresujúcom „modernom životnom štýle“ sa na vzniku ochorení podieľa najmä strata imunoregulácie v dôsledku zníženej hladiny Treg (Schéma 2).



Navodenie tolerancie pôsobením mikroorganizmov je možné dosiahnuť použitím **bakteriálnych lyzátov**. Bakteriálne lyzáty vznikli s úmyslom posilnenia imunity pri častých infekciách dýchacích ciest proti určitým mikroorganizmom. Bakteriálne lyzáty sú lyofilizované extrakty z bakteriálnych kultúr jednotlivých kmeňov získaných mechanickým narušením. Nepôsobia ovplyvnením kolonizácie. Za ich najdôležitejšiu imunomodulačnú aktivitu sa pokladá vplyv na prirodzenú imunitu (neutrofily, makrofágy, interferóny), vplyv na zvýšenie hladín sekrečného IgA (IgG) a antigén-špecifických IgA, IgG a IgM a zvýšenie Treg lymfocytov.



Ako pôsobia bakteriálne lyzáty? Broncho-Vaxom indukuje tvorbu cytokínov a chemokínov v dendritických bunkách, čo vyústi do miernej protizápalovej aktivácie dendritických buniek a podporí nahromadenie buniek prirodzenej imunity (neutrofilů, makrofágy) s následnou podporou funkcie Treg lymfocytov. Cytokínový panel po aktivácii dendritických buniek Broncho-Vaxomom je jednoznačne odlišný od cytokínov aktivovaných bakteriálnymi lipopolysacharidmi (LPS). Broncho-Vaxom potencuje účinok IFN- γ v dendritických bunkách. Broncho-Vaxom môže byť, za určitých podmienok, účinný v nižších koncentráciách, keď je podaný v preexistujúcom prozápalovom prostredí, čo je dôležité, pretože to odrzkadľuje skutočný stav u človeka – in vivo.

Ako vieme, Broncho-Vaxom je pripravený z 8 najčastejších patogénov (21 kmeňov). Zo štúdie B. Morandiho a spol., publikovanej v roku 2011 v časopise Immunology Letters, vyplývalo, že mixtúra bakteriálnych lyzátoz je účinnejšia v navodení aktivácie ľudských dendritických buniek ako jednotlivé kmene. Mixtúra fragmentov bakteriálnych kmeňov a molekúl z baktérií (LPS, proteoglykány), pre ich schopnosť interagovať s rozdielnymi povrchovými štruktúrami, môže pôsobiť nielen ako imunogén, ale aj ako adjuvančná liečba k zvýšeniu imunitnej odpovede k „slabo“ antigénnym proteínom (nádorové antigény a alergény).

V štúdií R. Fu a kol., publikovanej v roku 2014 v časopise Plos One, Broncho-Vaxom znižoval alergický zápal v dýchacích cestách obnovením funkcie Treg lymfocytov regulovanej cez GSK3 β . Autori zistili, že dôležité sú **protokoly podávania**. Hladina sérových špecifických IgE, infiltrovaných zápalových buniek a Th2 cytokínov bola významne znížená až v 2. mesiaci, nie v 1. mesiaci liečby myši. Broncho-Vaxom potrebuje viac ako 1 mesiac na aktiváciu imunitného systému, čo môže viesť k silnejšiemu imunomodulačnému efektu.

Po perorálnom príjme OM-85 BV dôjde: 1. na úrovni tráviaceho traktu k iniciácii procesu vedúceho k naštartovaniu vrodenej imunitného systému; 2. k aktivácii T- a B-lymfocytov (hlavných buniek zahrnutých do obrany organizmu);

3. k cirkulácii buniek imunitného systému v krvi a lymfatických cievach v celom organizme; 4. k migrácii buniek imunitného systému obzvlášť smerom k respiračnému traktu; 5. k lokálnej produkcii špecifických imunoglobulínov na úrovni respiračného traktu. Výsledkom je zvýšenie obrany proti rekurentným respiračným infekciám.

Najčastejšou indikáciou Broncho-Vaxomu sú recidivujúce infekcie dýchacích ciest. Napriek poznatkom a objavom modernej medicíny sú respiračné ochorenia časté a zostávajú problémom. Podávanie antibiotík rieši situáciu len prechodne a prispieva ku vzniku rezistentných kmeňov. Cieľom metaanalýzy M. Cazzolu a spol., publikovanej v roku 2012 v časopise Pulmonary Pharmacology and Therapeutics, bolo získať dôkazy o tom, že polyvalentný bakteriálny lyzát je schopný robiť prevenciu infekcií respiračného traktu. Bolo do nej vybraných 15 randomizovaných klinických štúdií, do ktorých bolo zaradených 2557 pacientov. Výsledky boli vyjadrené ako relatívne riziko (relative risk, RR) a počet pacientov, ktorých bolo treba liečiť (number needed to treat, NNT). Polyvalentný bakteriálny lyzát v porovnaní s placebom signifikantne redukoval výskyt infekcií. Relatívne riziko vždy uprednostňovalo polyvalentný bakteriálny lyzát a bolo vždy iné v každej skupine: opakované infekcie dýchacích ciest iné ako CHOCHP, chronická bronchitída a tuberkulóza RR 0,520, deti RR 2,24, CHOCHP alebo bronchitída RR 0,404, tuberkulóza RR 0,520. Výsledky tejto metaanalýzy dokazujú, že polyvalentný bakteriálny lyzát je účinný u detí aj u dospelých v prevencii infekcií dýchacích ciest. U CHOCHP sú infekcie pri pokračujúcom fajčení najvýznamnejším faktorom exacerbácií. Až 70 % exacerbácií je spôsobených infekciami. V randomizovanej dvojito zaslepenej, multicentrickej štúdií M. Solera a spol., publikovanej v roku 2007 v časopise Respiration, do ktorej bolo zahrnutých 273 pacientov starších ako 40 rokov s anamnézou chronickej bronchitídy alebo miernej CHOCHP, bol výskyt exacerbácií v skupine s Broncho-Vaxomom o 29 % nižší ako v kontrolnej skupine s placebom. Prehľad randomizovaných, placebom kontrolovaných, dvojito slepých štúdií s Broncho-Vaxomom u dospelých uvádza Tabuľka 1. V randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej štúdií B. Heintza a spol., publikovanej v roku 1989 v časopise International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy, and Toxicology, do ktorej bolo zahrnutých 284 pacientov s chronickou purulentnou sinusitídou, došlo u pacientov v ramene s Broncho-Vaxomom k signifikantnému zníženiu incidence chronickej purulentnej sinusitídy takmer o 50 %. Aj na základe týchto výsledkov bol v roku 2012 Broncho-Vaxom zahrnutý do odporúčaní liečby chronickej sinusitídy Európskeho pozičného dokumentu o rinosinusitíde a nosových polypoch (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps, EPOS) na stupni A, úrovni 1b, čo predstavuje takmer najvyšší stupeň odporúčania. Úlohu OM-85 BV v prevencii rekurentnej akútnej tonzilitídy u detí hodnotila 5-ročná retrospektívna štúdia M. A. Bitara a R. Saadeho, publikovaná v roku 2013 v časopise International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. Autori vyšetrovali účinnosť imunomodulačnej liečby v manažmente opakovaných akútnych tonzilitíd u 177 detí. Zo 131 pacientov liečených Broncho-Vaxomom 76 % odpovedalo na liečbu po 3 mesiacoch. Z nich 25 % malo čiastočnú odpoveď a 51 % malo úplnú odpoveď bez následnej tonzilektómie.

V modernej dobe nás trápia alergie a napriek výborným výsledkom po podávaní inhalačnej liečby nie je riešený priro-

dzený priebeh ochorenia. Alergický zápal dýchacích ciest (alergická rinitída a asthma bronchiale) je charakterizovaný Th2 cytokínovou odpoveďou, ktorá vedie k alergén-špecifickému IgE mediovanému zápalu, nadprodukcii hlienu a hyperreaktivity dýchacích ciest. Predpokladá sa, že zníženie Treg buniek (strata imunoregulácie), pri nadmernej Th2 odpovedi pri astme, hrá rozhodujúcu úlohu pri navodení alergickej senzibilizácie a vedie k bronchiálnej hyperreaktivite. Infekcie sú najčastejšou príčinou exacerbácií.

Vplyv Broncho-Vaxomu na alergický zápal dýchacích ciest hodnotilo niekoľko štúdií na zvieratách. D. H. Strickland a spol. v štúdií, publikovanej v roku 2011 v časopise Mucosal Immunology, ukázali, že predliečenie Broncho-Vaxomom významne redukuje alergický zápal v bronchoalveolárnej laváži u potkanov. S. Navarro a spol. v štúdií, publikovanej v roku 2011 v časopise Mucosal Immunology, ukázali, že perorálne podanie Broncho-Vaxomu chráni myši pred astmou. R. Fu a spol. v štúdií, publikovanej v roku 2014 v časopise Plos One, ukázali, že perorálne podanie Broncho-Vaxomu je schopné oslabiť alergickú odpoveď v dýchacích cestách u astmatických myší expanziou Treg buniek cestou ovplyvnenia osi GSK-3 β /Treg. Perorálne podanie Broncho-Vaxomu u astmatických myší signifikantne znížilo množstvo infiltrovaných zápalových buniek v bronchoalveolárnej laváži, metapláziu hlienu, cytokíny Th2 typu a expresiu GSK-3 β a naopak zvýšilo tvorbu Foxp3.



Vplyv perorálneho bakteriálneho extraktu OM-85 BV na kontrolu astmy u ľudí hodnotila prospektívna štúdia A. Cristopoulou a spol., publikovaná v roku 2014 v časopise British Journal of Medicine & Medical Research. Jej cieľom bolo identifikovať účinok Broncho-Vaxomu na základné parametre kontroly astmy. Bola to randomizovaná, placebom kontrolovaná, dvojito zaslepená, prospektívna štúdia, pozostávajúca z 4-týždňového zábehu a 24-týždňového sledovania. 130 pacientov vo veku 15 až 57 rokov s perzistentnou alergickou astmou bolo rozdelených do 3 skupín: nekontrolovaná, čiastočne kontrolovaná a kontrolovaná astma. Pacienti okrem ich štandardnej liečby astmy dostali OM-85 BV 7 mg alebo placebo. Sledovali sa zmeny zo základného dávkovania inhalačného kortikosteroиду (budesonidu), priemerný FEV1, PEF, denné a nočné príznaky astmy, záchranná dávka β -mimetika a sérové hladiny IFN- γ . Na konci sledovania došlo v skupine s nekontrolovanou a čiastočne kontrolovanou astmou k podstatnému zvýšeniu počtu pacientov s kontrolovanou astmou: 28,09 versus 18,7 % a 57 % versus 43,7 %. Takmer u všetkých pacientov došlo

k zvýšeniu FEV1: 21,8 % liečených Broncho-Vaxomom versus 12,1 % neliečených, zvýšeniu hladín IFN- γ a mohli byť znížené dávky inhalačných kortikosteroidov. Záverom štúdie bolo, že pacienti liečení pridaním OM-85 BV dosiahli lepšiu kontrolu astmy (merané zlepšením pľúcnych funkčných parametrov) napriek zníženiu dávky inhalačných kortikosteroidov.

Zo štúdie C. H. Raziho a spol., publikovanej v roku 2010 v časopise Journal of Allergy and Clinical Immunology, vyplynulo, že Broncho-Vaxom pôsobí preventívne pred atakmi pískania v predškolskom veku. Podanie Broncho-Vaxomu významne znížilo výskyt a trvanie epizód pískania vyvolaných akútnou infekciou dýchacích ciest u detí predškolského veku.

Pokiaľ ide o **Broncho-Vaxom** a očkovanie, neexistujú kontrolované štúdie, ktoré by určovali nutnosť odstupu očkovania od podania bakteriálnych imunomodulátorov. Existujú však štúdie, ktoré ukazujú na účinnejšiu odozvu na očkovanie po imunostimulácii bakteriálnymi imunomodulátormi. Všeobecné odporúčanie je, že deti aj dospelí môžu byť očkovaní kedykoľvek medzi jednotlivými kúrami imunomodulácie, pokiaľ sú inak zdraví. Protokoly podávania sú dôležité, lepšia odozva je po 2. mesiaci podávania bakteriálneho lyzátu. Čo sa týka **Broncho-Vaxomu a autoimunity**, po celú dobu existencie bakteriálnych imunomodulátorov existuje obava z možného navodenia autoimunitnej aktivity. Doteraz nebol publikovaný jediný prípad priamej súvislosti podania bakteriálnych imunomodulátorov s vyvolaním autoimunity. Naopak, existujú experimentálne štúdie, kedy prídanie bakteriálneho lyzátu do komplexnej liečby autoimunitného ochorenia zlepšilo klinický priebeh aj laboratórne nálezy autoimunitného zápalu. Všeobecné odporúčanie je, že pri aktívnom autoimunitnom ochorení, ktoré nie je dostatočne stabilizované, sa imunostimulačné prípravky nepoužívajú.

Ako uviedla na záver MUDr. Koryárová, Broncho-Vaxom je účinný u detí (najmä tých, ktoré mali častejšie ochorenia) aj u dospelých v prevencii infekcií dýchacích ciest. Použitie Broncho-Vaxomu súbežne s liečbou CHOCHP znížilo mieru rekurencií v exacerbáciách u pacientov s chronickou bronchitídou alebo CHOCHP. Použitie Broncho-Vaxomu signifikantne znížilo frekvenciu reinfekcií chronickej purulentnej sinusitídy (odporúčanie EPOS z roku 2012). U detí predškolského veku podanie Broncho-Vaxomu významne znížilo výskyt a trvanie epizód pískania vyvolaných akútnou infekciou dýchacích ciest. U dospelých podanie Broncho-Vaxomu znížilo frekvenciu exacerbácií astmy a zlepšilo kontrolu nad ochorením pri znížených dávkach inhalačných kortikosteroidov. U detí s pozitívnou rodinnou anamnézou atopie u rodičov sa podávanie bakteriálneho lyzátu ukázalo ako možný preventívny prístup predchádzania vzniku atopickej dermatitídy.

Čo ďalej? Vrátime sa k mikroorganizmom z našej evolučnej minulosti alebo budeme používať bakteriálne lyzáty, ktorými budeme nahrádzať nedostatočný kontakt s mikroorganizmami a okrem liečby opakovaných respiračných infekcií ich budeme používať v prevencii a liečbe alergie/astmy a autoimunity u rizikových pacientov? Vrátime sa do paleolitu alebo to skúsime s bakteriálnym lyzátom? Boj s mikroorganizmami nemôžeme nikdy vyhrať, ale musíme byť na ne pripravení, uzavrela.

MUDr. Dávid Martinický

AD test – otázky a možnosti odpovedí na základe prednášok prezentovaných na odbornom seminári

Z možných odpovedí je jedna správna

Vaše odpovede z AD testu vyznačte na e-learningovej stránke www.meditrend.sk v sekcii AD testy, v termíne od 1. 7. do 31. 12. 2015

Kredity budú pripočítané na Váš účet v elektronickom kreditnom systéme CME.

1. Vyberte správne tvrdenie:

- a. Imunomodulácia je súbor liečebných postupov, ktorých spoločným menovateľom je liečebný zásah do imunitného systému.
- b. Imunomodulácia je synonymum pre imunostimuláciu.
- c. Imunomodulácia nezahŕňa imunosupresiu.
- d. Všetky uvedené sú správne.

2. Ktoré tvrdenie o imunoterapii je nesprávne?

- a. Látky biologického pôvodu zahŕňajú prenosové faktory, týmusové hormóny, imunoglobulíny, biologiká, živé alebo neživé prípravky z baktérií a prípravky z rastlín a húb.
- b. K chemickým látkam patria methisoprinol, polyoxydonium a glutoxim.
- c. Imunoterapia vychádzajúca z medicíny založenej na dôkazoch (EBM) vychádza iba z presne chemicky definovaných imunomodulátorov.
- d. Bunková terapia zahŕňa transplantáciu krvotvorných buniek, zárodočné a mezenchýmové bunky a nádorové vakcíny vychádzajúce zo stimulovaných makroágov.

3. Pre vzťah imunitného systému a mikroorganizmov platí:

- a. Mikroorganizmy sú súčasťou imunity vyšších organizmov.
- b. Vyššie organizmy sa vyvinuli – vrátane ich imunitného systému – obklopené mikroorganizmami.
- c. Bunky imunitného systému nepracujú bez kontaktu s mikroorganizmami optimálne – dochádza k imunitnej dysregulácii.
- d. Všetky uvedené.

4. Vyberte nesprávne tvrdenie:

- a. Mikroorganizmy s nami komunikujú interakciou molekulových vzorov (MAMPs) s tzv. vzorovými receptormi (PRRs) na bunkách imunitného systému.
- b. Mikroorganizmy s nami nekomunikujú
- c. S mikroorganizmami sa treba snažiť vychádzať priateľsky.
- d. Boj s mikroorganizmami nikdy nevyhráme.

5. Ktoré tvrdenie o imunomodulátoroch z baktérií je správne?

- a. Lyzáty sú ťažšie definovateľné, ale obsahujú všetky potrebné zložky pre stimuláciu našich vzorových receptorov.
- b. Lyzáty Gram-negatívnych (G-) baktérií obsahujú lipopolysacharid (LPS) – polysacharid C, mukopeptid, polysacharid G, proteíny M, T a kyselinu hyaluronovú.
- c. Lyzáty Gram-pozitívnych (G+) baktérií obsahujú proteoglykány a teichoové kyseliny.
- d. Všetky uvedené.

6. Ktoré z uvedených tvrdení je nesprávne:

- a. Znížená expozícia mikroorganizmom a parazitom, výsledkom ktorej je znížená chorobnosť a úmrtnosť, sa spája so zvýšeným výskytom atopických aj autoimunitných ochorení.

- b. Od postulovania hygienickej hypotézy sa prehodnotila úloha baktérií v zdraví človeka – hostiteľa.
- c. Vzťahy a pôsobenie medzi baktériami a hostiteľom nehrajú žiadnu úlohu vo vývoji imunitného systému.

7. Vyberte správne tvrdenie:

- a. Jeden z najmenších rozdielov v blahobytu – životnej úrovni existuje medzi Fínskom a susediacou Ruskou Karéliou.
- b. Ako znak týchto socioekonomických podobností sa všetky mikrobiálne infekcie vyskytujú rovnako často v Karélii ako vo Fínsku.
- c. Incidencia diabetes mellitus (DM) 1. typu je vo Fínsku najvyššia na svete.
- d. Výskyt špecifických IgE bol 3- až 5-krát vyšší v Karélii ako vo Fínsku.

8. Ktoré tvrdenie o bakteriálnych lyzátoch je správne?

- a. Bakteriálne lyzáty vznikli s úmyslom posilnenia imunity pri častých infekciách dýchacích ciest proti určitým mikroorganizmom.
- b. Bakteriálne lyzáty sú lyofilizované extrakty z bakteriálnych kultúr jednotlivých kmeňov získaných mechanickým narušením.
- c. Bakteriálne lyzáty nepôsobia ovplyvnením kolonizácie.
- d. Všetky uvedené.

9. Vyberte nesprávne tvrdenie:

- a. Mixtúra bakteriálnych lyzátoch je účinnejšia v navodení aktivity ľudských dendritických buniek ako jednotlivé kmene.
- b. Cytokínový panel po aktivácii dendritických buniek Broncho-Vaxomom je rovnaký ako cytokíny aktivované bakteriálnymi lipopolysacharidmi (LPS).
- c. Broncho-Vaxom môže byť, za určitých podmienok, účinný v nižších koncentráciách, keď je podaný v preexistujúcom prozápalovom prostredí.
- d. Doteraz nebol publikovaný jediný prípad priamej súvislosti podania bakteriálnych imunomodulátorov s vyvolaním autoimunity.

10. Vyberte správne tvrdenie z výsledkov klinických štúdií s Broncho-Vaxom:

- a. U detí predškolského veku podanie BV významne znížilo výskyt a trvanie epizód pískania (wheezingu) vyvolaných akútnou infekciou DC.
- b. U dospelých podanie BV znížilo frekvenciu exacerbácií astmy a zlepšilo kontrolu nad ochorením pri znížených dávkach inhalačných kortikosteroidov.
- c. U detí s pozitívne RA atopie u rodičov, sa podávanie bakteriálneho lyzátu ukázalo ako možný preventívny prístup predchádzania vzniku a dermatitídy.
- d. Všetky odpovede sú správne.