

Současná úloha bakteriálních imunomodulátorů v klinické praxi

Doc. MUDr. Jaromír Bystroň, CSc.
Oddělení alergologie a klinické imunologie, Fakultní nemocnice Olomouc

Autor předkládá některé nové poznatky o perorálních bakteriálních imunomodulátorech publikované v posledních letech a porovnává je s vlastními klinickými zkušenostmi.

Literatura

1. Bystroň J. Perorální bakteriální imunomodulátory a věda založená na důkazech. *Alergie* 2003;5:284–290.
2. Bystroň J. Bakteriální imunomodulátory v ORL praxi. *Otorinolaryng Foniatri* 2000;2:73–81.
3. Spisek R, Brazova J, Rozkova D, et al. Maturation of dendritic cells by bacterial immunomodulators. *Vaccine* 2004;22:2761–2768.
4. Guggenbichler JP. Referát na konferenci *Slizniční imunita a uplatnění imunomodulace v alergologii, pediatrii, geriatrii a urologii*. Praha, Brno, Bratislava, 2006.
5. Bouquet J, Fiocchi A. Prevention of recurrent respiratory tract infections in children using a ribosomal immunotherapeutic agent: a clinical review. *Pediatr Drugs* 2006;8:235–243.
6. 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;166:365–376.
7. Mora R, Dellepiane M, Crippa B, Salami A. Ribosomal therapy in the prophylaxis of recurrent pharyngotonsillitis in children. *Int J Pediatr Otorinolaryngol* 2007;71:257–261.
8. Arandjic C, Black PN, Poole, et al. Oral bacterial vaccines for the prevention of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis. *Resp Med* 2006;100:1671–1681.
9. 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.
10. Braidó F, Tarantini F, Ghiglione V, et al. 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.

Je dobře, že jsou stále více zdůrazňovány principy medicíny založené na důkazech a objevují se adekvátně provedené kontrolované studie s přípravky, se kterými máme dobré klinické zkušenosti.

Z perorálních bakteriálních imunomodulátorů, které je možno předepsat bez preskripčního omezení na odbornost, jsou u nás v současné době registrovány Luivac, Broncho-vaxom, Ribomunyl a Uro-vaxom (ten ale, vzhledem ke svému specifickému určení pro léčbu močových infekcí a vysoké ceně, bývá ponecháván specialistům, kteří se zabývají léčbou recidivujících a chronických močových infekcí, a praktičtí lékaři jej nepředepisují). Složení, charakteristiku a způsob aplikace jsem popsal ve svých dřívějších publikacích,^{1,2} v tomto sdělení poukazuji jen na novinky z posledních let.

Mechanismus účinku bakteriálních imunomodulátorů

Bakteriální antigeny jsou pro lidský imunitní systém nejpřirozenějšími antigenními podněty pro aktivaci imunitního systému. Poslední poznatky dokládají, že bakteriální kmeny užívané v různém stupni opracování a v různých kombinacích v komerčně vyráběných bakteriálních imunomodulátorech aktivují imunitní odpověď prostřednictvím molekulových vzorů/motivů, tzv. PAMPs (pathogen-associated molecular patterns). Typickými představiteli PAMPs jsou lipopolysacharid (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) a dalšími rozpoznávacími strukturami, čímž se významně podílejí na aktivaci a regulaci imunitních reakcí. **Bylo prokázáno, že *in vitro* podaný Luivac,**

Broncho-vaxom a Ribomunyl mají velký potenciál při stimulaci dendritických buněk. Úroveň stimulace dendritických buněk těmito přípravky je výraznější než při použití standardních stimulů, jako je např. LPS.³ Sami jsme zaznamenali po podání Ribomunylu signifikantně zvýšené hodnoty IFN- γ u pacientů s recidivujícími infekcemi horních cest dýchacích (HCD), ale i u alergiků v pylové sezoně, a to zvláště u těch, u kterých zvýšená hladina IFN- γ byla provázena také zlepšením klinického stavu. Zajímavá jsou rovněž pozorování prof. Guggenbichlera z Univerzity v Erlangenu, který detekoval **výrazně vyšší produkci defensinů po imunomodulaci Luivacem.**⁴

Klinický a ekonomický přínos podávání perorálních bakteriálních imunomodulátorů

V posledních letech byla publikována řada dobře dokumentovaných placebem kontrolovaných studií, které si všímají především kumulativní četnosti, trvání a závažnosti respiračních infekcí, počtu dnů s vysokou teplotou, spotřeby antibiotik a dalších léků a absencí ve škole či v zaměstnání pro tyto infekce. Jsou to především studie zaměřené na použití imunomodulátorů u recidivujících infekcí horních a středních cest dýchacích jak u dětí,^{5–7} tak u dospělých a seniorů, dokumentován je i významný účinek u pacientů s chronickou bronchitidou a chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN).^{8–10} Většinu studií jsem citoval ve svém obsáhlejší sdělení o bakteriálních imunomodulátorech.¹ Existuje rovněž snaha o ověření ekonomického přínosu této léčby. Berdeaux a spol. zjišťovali ekonomický přínos imunomodulační terapie z hlediska zdravotních pojištění i osobních nákladů pacienta. Při vyhodnocení placebem kontrolované studie, ve které hodno-

tili náklady na léčbu u 327 pacientů, konstatovali ekonomickou výhodnost imunoprofylaxe pro zdravotní pojišťovny (návštěvy lékařů, hrazená péče apod.) i pro pacienty (nákup doplňkových léků, cestovní náklady apod.), pokud měl pacient v uplynulém roce více než tři epizody infekce horních cest dýchacích. Collet a spol. vyhodnotili ekonomický přínos imunomodulační léčby u pacientů s CHOPN a zaznamenali sníženou závažnost exacerbací v aktivně léčené skupině a z toho plynoucí významně nižší počet dnů specializované péče ve stacionářích či při hospitalizaci, což představovalo o 36 % nižší nepřímé náklady. Obdobné výsledky ohledně úspor v socioekonomické oblasti (snížení spotřeby léků, snížení zameškaných dnů z důvodů infekcí) přinášejí i studie s Luivacem.

Závěr

Z uvedených skutečností vyplývá, že **bakteriální imunomodulátory vůbec nejsou obsoletní léčebné přípravky – patří naopak k nejpřirozenějším modulátorům lidského imunitního systému.** Přestože máme s používáním bakteriálních imunomodulátorů dobré klinické zkušenosti a dokumentace hovoří o minimální frekvenci vedlejších účinků a jejich nezávažnosti, je třeba varovat pouze před paušálním používáním těchto přípravků v terénní praxi „na povzbuzení imunity“. Nejedná se o léky, které by univerzálně substituovaly snížené či oslabené imunitní funkce, ale o biologické přípravky, které se mohou příznivě uplatnit pouze tehdy, jsou-li použity ve správnou dobu u vhodného pacienta. U pacienta, který měl v uplynulém roce více než tři epizody infekce HCD, je klinicky i ekonomicky přínosné začít s imunomodulací. Její zahájení je nejvýhodnější načasovat na podzim, před začátkem zimního období, v kterém je výskyt infekcí HCD nejčastější.