

Novinky v imunomodulační léčbě bakteriálními lyzáty u alergie a astmatu

doc. MUDr. Jaromír Bystroň, CSc.

Oddělení alergologie a klinické imunologie, Fakultní nemocnice Olomouc

Autor předkládá poslední poznatky o použití bakteriálních lyzátů u alergických onemocnění a průduškového astmatu. Uvádí novinky posledních let z experimentálních i klinických studií, které se týkají mechanismu účinku, indikací i rizik podávání těchto přípravků. Uvádí i farmakoeconomické studie, které potvrzují užitečnost používání bakteriálních lyzátů i u pacientů s alergiemi. Současně se i zamýšlí nad hlavními mechanismy, kterými bakteriální lyzáty mohou ovlivňovat průběh a intenzitu alergického zánětu.

Klíčová slova: bakteriální lyzáty, imunomodulace, alergie, průduškové astma.

News in immunomodulatory treatment with bacterial lysates in allergy and asthma

The author presents the latest findings on the use of bacterial lysates in allergic diseases and bronchial asthma. It presents the latest developments in both experimental and clinical studies on the mechanism of action, indications and risks of administration of these products. There are also pharmacoeconomic studies that confirm the utility of bacterial lysates in patients with allergies. At the same time, it also contemplates the main mechanisms by which bacterial lysates can influence the course and intensity of allergic inflammation.

Key words: bacterial lysates, immunomodulation, allergy, bronchial asthma.

Úvod

Bakteriální lyzáty 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 mikrobiální kmeny (vesměs ty, které nejčastěji působí infekce různých systémů – dýchacího, kůže, urogenitálního – *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*). Může být použito různých způsobů usmrcení a destrukce mikroorganismů (mechanické rozdrcení, opakované zmrazení a zahřátí, chemická destrukce, enzymatická fermentace). V jednotlivých přípravcích pak

může být různé váhové množství bakteriálního materiálu. V posledních desetiletích byly přineseny důkazy o velmi komplexním vlivu přípravků získaných z usmrcených mikroorganismů na imunitní systém člověka, takže se zdají být vhodnější termíny imunomodulace a imunomodulátory, které lépe vyjadřují tento komplexní účinek na buňky imunitního systému.

V posledních letech bylo publikováno několik přehledových článků o mechanismech účinku, klinickém efektu a bezpečnosti bakteriálních imunomodulátorů u různých věkových skupin pacientů hlavně s recidivujícími infekcemi dýchacích cest (1–4), takže v této prezentaci bych se věnoval pouze novinkám z posledních let.

Mechanismus účinku bakteriálních imunomodulátorů

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 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), ale i dalšími rozpoznávacími strukturami (např. cytoplazmatic-

kými NOD-like receptory, RIG-like receptory), a tím se velmi významně podílejí na aktivaci a regulaci imunitních reakcí. V současné době jsou u lidí již popsány TLR 1–10 a u myši i TLR 11, 12 a 13 (22, 23), z nichž skoro všechny jsou schopny reagovat na struktury bakteriálních buněčných membrán, organel nebo mikrobiální DNA a RNA. 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) nebo jiné aktivační faktory, které jsou iniciátory spuštění přepisu příslušných genů řídících tvorbu cytokinů a dalších molekul. Ty se pak uplatňují v obranné reakci prostřednictvím nespecifické imunity (např. zvýšením produkce lysozymu na sliznicích či zvýšenou produkcí defenzinů) nebo specifické imunity (např. produkcí specifických protilátek proti konkrétním bakteriálním antigenům). Tyto účinky jsou potvrzeny v experimentálních studiích za standardně definovaných podmínek, které nám dávají jednoznačné důkazy pro vysvětlení jejich účinku in vivo. Jedna z posledních studií analyzovala účinnost podaného bakteriálního lyzátu a imunologických parametrů u dětí v kojeneckém věku s opakovanými bronchiolitidami (24). 124 kojenců s diagnostikovanou bronchiolitidou bylo následně vybráno a náhodně rozděleno na kontrolní skupinu a pozorovací skupinu, přičemž v každé skupině bylo 62 případů. V kontrolní skupině byla podávána konvenční terapie, zatímco ve sledované skupině byl k léčbě přidán bakteriální lyzát. Terapeutické účinky byly srovnávány po 14 dnech. Ve sledované skupině byl zaznamenán výrazný efekt, který se projevil zkrácením léčebného období. Rozdíly byly statisticky významné ($p < 0,05$). Sledování imunitních parametrů přineslo následující výsledky: v kontrolní skupině hladiny sérových IFN- γ , IL-4, NF- κ B po léčbě nevykazovaly žádné významné změny. Ve sledované skupině se zvýšily hodnoty IFN- γ a hBD-1 (human beta-defensin), zatímco se snížily hladiny IL-4 a NF- κ B – rozdíly byly statisticky významné ($p < 0,05$). Úrovně IgA, IgG a IgM po léčbě v kontrolní skupině nezaznamenaly žádné změny, stejně jako hladiny IgM v léčené skupině. Úrovně IgA a IgG po léčbě v aktivně léčené skupině výrazně vzrostly a byly vyšší než u kontrolní skupiny; rozdíly byly statisticky významné ($p < 0,05$).

Dosud známé experimentální studie potvrdily vliv bakteriálních lyzátů na jednotlivé buňky imunitního systému včetně indukce lysozymu a defenzinů na sliznicích ovlivňovaných bakteriálními lyzáty

V roce 2011 byla publikována studie, která prokazovala indukcí hBD-2 (human Beta-Defensin-2) v nosní sliznici po expozici bakteriálním lyzátem. U dobrovolníků byl vyšetřen hBD-2 v nosní laváži před a po expozici bakteriálním lyzátem. Signifikantně vyšší produkce hBD-2 byla zjištěna hlavně imunohistochemickým vyšetřením biopsií nosní sliznice 48 hodin po expozici lyzátu ve srovnání s placebem (6). Zvýšení hladiny hBD-1 potvrdili čínští autoři podáváním Broncho-vaxomu (24).

Působením bakteriálních antigenů včetně a α ntigenů obsažených v bakteriálních imunomodulátorech 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. Sami jsme pozorovali po podání Ribomunuly 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 (25, 26).

Indukce specifické imunitní odpovědi bakteriálními imunomodulátory

Většinou je přijímán názor, že podání bakteriálních imunomodulátorů vyvolává především nespecifickou imunitní odpověď, kterou je možno pozorovat okamžitě (během minut až hodin) přímo na sliznicích, které jsou těmito modulátory atakovány (zvýšená tvorba slin, hlenu, slizničních proteolytických enzymů, sekrečního IgA na sliznicích dutiny ústní či střeva) nebo o něco později (hodiny–dny) aktivací imunokompetentních buněk v podslizniční tkáni (monocyto/makrofágový systém, NK buňky), které dále usměrňují bakteriálními antigeny vyvolanou imunitní aktivitu.

Již dřívější studie s Ribomunylem (20, 21) potvrdily vyvolání specifické imunitní odpovědi prostřednictvím tvorby specifických IgA protilátek proti bakteriálním kmenům obsaženým v imunomodulátorech. V první fázi podávání (hodiny–dny) se uplatňují především nespecifické mechanismy. Specifické mechanismy se zřejmě uplatňují až při dlouhodobějším působení později (týdny–měsíce).

V otevřené prospektivní studii s polyvalentním bakteriálním lyzátem bylo 6 měsíců sledováno 33 pacientů s recidivujícími infekcemi dýchacích cest (RIDC). U 27 došlo k objektivnímu klinickému zlepšení, přičemž u 26 z nich byly ve slinách zjištěny zvýšené hladiny specifických protilátek ve třídě IgA a IgG proti antigenům obsaženým v bakteriálním lyzátu. U klinicky nezlepšených nebyl zaznamenán vzestup specifických protilátek IgA ve slinách. U pacientů s klinickým zlepšením byla zaznamenána účinnější opsonizace živých bakterií (7).

Studie s bakteriálními lyzáty na myších modelech s experimentálně navozenou alergií a astmatem

Bakteriální lyzát a alergická rýma

Účinky mikrobiálních přípravků v bezpečné dávce a v rámci racionálního časového průběhu prevence alergické rýmy (AR) dosud nebyly jednoznačné. Studie čínských autorů zkoumala imunomodulační účinky perorálního podání bakteriálního extraktu v prevenci alergické rýmy u myši (27). Autoři použili modelu, ve kterém pomocí ovalbuminu (OVA) vyvolali alergický zánět v nosní sliznici myši. Nízké dávky OM-85 (Broncho-vaxom) byly podávány orálně po dobu 3 měsíců (dlouhodobě) před senzibilizací. Vyhodnotili nosní příznaky, histopatologii v nosní sliznici, zánětlivé buňky a hladiny T helper (Th1/Th2) cytokinů v tekutinách z nosního výplachu a sérové hladiny specifických IgE a IgG1. Rovněž sledovali účinky přípravku OM-85 i s 1 měsíčním (krátkodobým) podáváním. Studie potvrdila, že dlouhodobá preventivní léčba přípravkem OM-85 chránila myši před většinou alergických příznaků; OM-85 potlačila nosní příznaky, inhibovala infiltraci eosinofilů v nosní sliznici, inhibovala zánětlivé infiltráty a odpověď Th2 redukcí cytokinů (IL-4, IL-5 nebo IL-13) a hladiny IgG1. Potvrdili, že i krátkodobá (1 měsíční) léčba OM-85 snížila hladiny Th2 cytokinů a IgE.

Studie naznačila, že OM-85 může být nízko-dávkovým alternativním přípravkem pro prevenci AR s jednoduchým orálním podáním.

Bakteriální lyzát a astma

Orálně podaný Broncho-vaxom (B-V) v myším modelu působil preventivně na rozvoj astmatu potlačením zánětu v dýchacích cestách konverzí regulačních FoxP3-Tly na FoxP3+Tly. Přenos CD4+Tly získaných z trachey B-V léčených myší působil preventivně proti zánětu v dýchacích cestách senzibilizovaných myší. **Autoři uzavírají, že léčba B-V může být bezpečnou a účinnou prevencí rozvoje alergie i u dětí (10).** Perorální podávání bakteriálních extraktů, např. Broncho-Vaxom (B-V), bylo navrženo pro zmírnění astmatu modulací Treg buněk. Tato studie usilovala o posouzení účinků perorálního podání B-V na expresi GSK-3p na buňkách Treg u modelů astmatických myší indukovaných ovalbuminem (OVA). Modely astmatických myší byly léčeny perorálním podáním B-V. V modelech astmatických myší byly vyšetřeny infiltrace zánětlivých buněk včetně eosinofilů a neutrofilů, metaplasie sliznic, hladiny Th1/Th2, Treg cytokinů a exprese GSK3p a Foxp3 histologickou analýzou, Bio-Plex a Western blotovými technikami. Navíc bylo zastoupení Treg buněk vyhodnocováno v kultivovaných splenocytech průtokovou cytometrií v přítomnosti BVR nebo GSK3p. Bylo zjištěno významné snížení infiltrace zánětlivými buňkami v bronchoalveolární výplachové tekutině (BALF) u modelů astmatických myší po perorálním podání B-V. Bylo prokázáno, že perorální podání B-V významně potlačuje tvorbu hlenu, hladiny cytokinů typu Th2 a expresi GSK3p a zároveň zvyšuje produkci Foxp3 u modelů astmatických myší. Navíc B-V významně zvýšil expanzi buněk Treg v kultivovaných buňkách sleziny in vitro způsobenou GSK3 (31).

Astma je nejčastější chronické onemocnění dolních cest dýchacích u dětí v celém světě. Rekurentní infekce dýchacích cest u malých dětí, zejména virové infekce, jsou hlavní příčinou akutních exacerbací astmatu a přispívají k rozvoji astmatu. Bakteriální extrakty byly použity pro zlepšení obranyschopnosti dýchacích cest. Jen málo studií zkoumalo vliv bakteriálních lyzátů na dětské astma. V této studii bylo sledováno, zda bakteriální lyzát (OM-85) zlepší příznaky astmatických myší modulací imunitní odpovědi (29). Opět byl použit myší model astmatu založený na

provokaci ovalbuminem a léčebném perorálním podáním přípravku Broncho-Vaxom. Byla vyšetřena infiltrace zánětlivých buněk včetně eosinofilů a neutrofilů. Plicní tkáň u modelů astmatických myší byly analyzovány barvením hematoxylinem a eosinem (HE). Hladiny cytokinů typu Th1/Th2 v bronchoalveolární lavážní tekutině (BALF) astmatických myší byly vyšetřeny ELISA testem.

Ve srovnání s kontrolní skupinou bylo zjištěno významné ztenčení tloušťky stěny dýchacích cest, stenózy lumen a tvorby hlenu v modelech astmatických myší po perorálním podání OM-85. Infiltrace eosinofilů byla také významně snížena v BALF u modelů astmatických myší. Orální podávání OM-85 ukázalo, že potlačuje hladiny cytokinu typu Th2.

Výsledky naznačují, že orální podávání OM-85 je schopné zmírnit zánět dýchacích cest u modelů astmatických myší. Orální podávání OM-85 může mít pozitivní vliv na závažnost astmatu. Podobná studie provedená v Evropě již nebyla tak úspěšná (30). Studie sledovala účinnost bakteriálního lyzátu OM-85 v primární prevenci myšího modelu astmatu. V první fázi studie zvířata obdržela dávky 0,5 µg, 5 µg a 50 µg OM-85 prostřednictvím žaludeční sondy po dobu pěti dnů (den -10 až -6 protokolu) 10 dní před zahájením senzibilizace ovalbuminem (OVA) za účelem vyhodnocení odpovědi na dávku. Následně byla zvolena dávka 5 µg za účelem podrobného ověření účinku OM-85 na plicní alergickou odpověď. Byly vyhodnoceny celkové /relativní počty buněk a hladiny cytokinů (IL-4, IL-5, IL-13 a IFN-γ) v tekutině získané bronchoalveolární laváží (BALF). Byly vyhodnoceny OVA-specifické IgE ze séra, funkce plic a plicní histopatologické analýzy. V této studii OM-85 nezmenšoval plicní eosinofilní odpověď, bez ohledu na použitou dávku. V protokolu s použitím 5 µg/zvíře OM-85 nebyl mezi studovanými skupinami zjištěn žádný rozdíl, včetně celkového počtu buněk a eosinofilů v BALF, specifického IgE pro OVA v séru, histopatologické nálezy plic a rezistence plic. Nicméně, OM-85 snížil hladiny IL-5 a IL-13 v BALF.

Nové doklady o klinické účinnosti bakteriálních imunomodulátorů

V léčebné praxi je na našem trhu dost velký výběr přípravků, které jsou některé i z části hrazené ze zdravotního pojištění a jsou vázány na

předpis lékařem (Broncho-Vaxom, Ribomunyl, Luivac, Uro-Vaxom) nebo individuálně připravené autovakcíny či stock-vakcíny na doporučení specialisty. Existuje i pestrá nabídka volně prodejných přípravků ve formě přípravků pro zvláštní výživu (přípravky firmy Bioveta: Olimunovac, Candivac, Acnevac, Urivac, či nově Imudon Neo nebo od jiných firem – např. GS Imunostim, různé druhy Preventanu). V EU můžeme zaznamenat ještě další přípravky (Ismigen, Buccaline a další). 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 u preparátů Broncho-vaxom, Ribomunyl, Uro-vaxom a Luivac). Rozsáhlá metaanalýza publikovaná italskými autory v roce 2012 (9) vyhodnotila 15 randomizovaných klinických studií s polyvalentními mechanicky destrukovanými bakteriálními lyzáty (PBML) v prevenci recidivujících respiračních infekcí aktivně léčených s kontrolami – s placebem nebo bez léčby. Bylo vyhodnoceno 2 557 pacientů – vliv na četnost akutních exacerbací respiračních infekcí u pacientů s RIDC, chronickou bronchitidou, CHOPN a TBC. Vyhodnocení uzavřeli konstatováním, že PBML jsou účinné jak u dětí, tak u dospělých především v prevenci infekcí respiračního traktu u pacientů s RIDC. Autoři rovněž naznačili podobný trend účinnosti i u CHOPN, ale statisticky významný efekt je zatím ovlivněn malým počtem dobře provedených studií s pacienty s CHOPN. Podobných závěrů dosáhli i další autoři (9).

V roce 2012 byly publikovány výsledky rozsáhlé německé randomizované placebem kontrolované studie, v níž bylo sledováno 606 novorozenců s 1 atopickým rodičem. Tito kojenci byli od 5 týdnů do 7 měsíců léčeni orálně podávaným lyzátem (*E. coli*, *Enterococcus faecalis*) a placebem. Ve 3 letech byl u léčených dětí nižší výskyt atopické dermatitidy ($p = 0,03$), přičemž výraznější efekt byl u dětí s atopií otce ($p = 0,004$) (11).

Jiná studie zkoumala účinnost a bezpečnost perorálního podání bakteriálního lyzátu OM-85 (Broncho-Vaxom®, Broncho-Munal®, Ommunal®,

Paxoral®, Vaxoral®) v léčbě atopické dermatitidy u dětí. Vycházela z toho, že faktory životního prostředí hrají hlavní roli při atopické dermatitidě (AD), která v posledních desetiletích vykazuje neustálý nárůst prevalence v západních zemích a hygienická hypotéza naznačující inverzní vztah mezi výskytem infekcí a nárůstem atopických onemocnění v těchto zemích je jednou z pracovních hypotéz navržených k vysvětlení tohoto trendu. Děti ve věku 6 měsíců až 7 let s potvrzenou diagnózou AD byly randomizovány ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii, která kromě konvenční léčby změkčovadla a topických kortikosteroidů dostávala 3,5 mg bakteriálního extraktu OM-85 nebo placebo denně po dobu 9 měsíců. Primárním cílem byl sledován rozdíl mezi skupinami ve výskytu nových vzplanutí (NF) během studovaného období, který byl hodnocen podle poměru nebezpečnosti (HR) odvozeného od podmíněných regresních modelů proporcionálního nebezpečí pro opakované události. Ze 179 randomizovaných dětí bylo analyzováno 170, 88 ve skupině OM-85 a 82 ve skupině s placebem. Jak se očekávalo, většina dětí v obou léčebných skupinách zaznamenala během studovaného období alespoň 1 NF – 75 (85 %) pacientů ve skupině OM-85 a 72 (88 %) ve skupině s placebem. Pacienti léčení OM-85 jako adjuvantní terapií měli významně menší a zpožděné NFs (HR opakovaných vzplanutí = 0,80; 95% interval spolehlivosti (CI): 0,67–0,96). Nebyl hlášen žádný závažný nežádoucí účinek s porovnatelnou a dobrou snášenlivostí u OM-85 a placebo. Výsledky ukazují adjuvantní terapeutický účinek dobře standardizovaného bakteriálního lyzátu OM-85 u diagnostikované AD (31).

Bakteriální lyzáty a autoimunita

V souvislosti s podáváním bakteriálních lyzáků se často jako riziko uvádí možná indukce autoimunitních onemocnění. V roce 2011 byla publikována studie, která sledovala, zda spouští OM-85 (Broncho-vaxom) autoimunitu u dětí s deficitem IgA, které častěji trpí infekcemi dýchacích cest, u kterých bývají bakteriální lyzáty nejčastěji indikovány k prevenci a léčbě. Bylo sledováno 63 dětí (34 chlapců, 29 děvčat) s IgAD a klinikou febrilních RIDC. Byli randomizováni na skupinu s B-V a kontrolní. Rok byly sledovány laboratorní hodnoty ANA, ANCA, aCL-IgG, IgM, RF, a-TG, a-TPO a přímý Coombsův test. Nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly nárůstu

autoimunitních markerů mezi sledovanými skupinami (12).

Další publikovaná studie sledovala užití bakteriálního lyzátu Broncho-Vaxomu k prevenci infekce u imunosuprimovaných pacientů s autoimunitní nefrózou. Vyhodnotili 40 pacientů randomizovaných do skupiny aktivní a kontrolní. Broncho-vaxom použili v klasickém dávkování po 3 měsíce v 10denních kúrách. U pacientů ponechali rutinní léčbu systémovými kortikosteroidy a imunosupresí. Nebyl nalezen rozdíl v počtu infekčních epizod, ale v délce infekčních epizod a nižší potřebě ATB ($p = 0,05$). Nedošlo k aktivaci základního autoimunitního onemocnění (13).

Farmakoeconomika podávání bakteriálních imunomodulátorů u alergií a chronických respiračních zánětů

O ekonomické výhodnosti podávání bakteriálních imunomodulátorů (Ribomunyl u recidivujících infekcí horních dýchacích cest u dětí nebo Broncho-Vaxom v prevenci závažnosti exacerbací CHOPN) jsem informoval již v dřívějších přehledových článcích (14). V poslední době se potvrdila ekonomická výhodnost i podávání bakteriálních lyzáků v prevenci atopického ekzému u kojenců a batolat (15). Studie dokumentuje úsporu nákladů na použité léky a zdravotnické služby u dětí preventivně léčených bakteriálním lyzátem. Farmakoeconomickou analýzou publikovaných studií s Ribomunylem se zabývali italscí autoři a poukazují na snížení jak přímých, tak nepřímých nákladů při použití ribozomálního imunomodulátoru v léčbě a prevenci respiračních infekcí u dětí (16). Argentinská studie měla za cíl posoudit nákladovou účinnost preventivní léčby přípravkem OM 85 u pacientů s alergickou rýmou (AR), astmatem a CHOPN ve srovnání se stejnými pacienty na standardní péči. Bylo zahrnuto osmdesát čtyři pacientů s CHOPN, AR a astmatem ve věku 16–65 let, kteří v roce 2009 nedostali bakteriální lyzát. V roce 2010 obdrželi stejní pacienti kapsle OM-85 bakteriálního lyzátu. Kapsle byly podávány denně po dobu 10 po sobě jdoucích dnů měsíčně po dobu 3 po sobě jdoucích měsíců. Výsledkem bylo: Počet infekcí a exacerbací v rameni s OM 85 byl snížen z 85 % na 45,5 % ($p < 0,05$) a z 65,7 % na 34,9 % ($p < 0,05$) oproti předchozímu roku. Hospitalizace byla 2 % ve skupině OM 85 a 12 %

v předchozím roce. Průměrné celkové náklady na pacienta a měsíc s AR způsobené reinfekcí a exacerbací byly 448,9 ARS (argentinské peso) a 269,9 ARS v rameni OM 85 ve srovnání s ARS 660,40 a ARS 574,40 v předcházejícím roce. U pacientů s astmatem byly celkové náklady na reinfekci a exacerbace 487,9 ARS a 473,9 ARS v ramenech OM 85 ve srovnání s 1144 ARS a 970 ARS v předchozím roce. Celkové náklady na reinfekci a exacerbace u pacientů s CHOPN byly 1356,5 ARS a 1217,5 ARS u pacientů s OM 85, ale v předchozím roce činily 1708,2 ARS a 1599,6 ARS. Závěry studie konstatují: **Preventivní léčba přípravkem OM 85 u pacientů s alergickou rýmou, astmatem a CHOPN významně snížily míru reinfekce, exacerbace a hospitalizaci ve srovnání s předchozím rokem. Přidružená úspora nákladů byla značná a pohybovala se v rozmezí od 15 % do 60 % oproti předchozímu roku, který byl bez imunomodulace OM 85 (32).**

Možnost širšího využití imunomodulace bakteriálními lyzáty

Dosud jsme často diskutovali, zda je výhodnější bakteriální lyzát jednoho bakteriálního kmene (monovalentní vakcína) nebo polyvalentní vakcína připravená z více bakteriálních kmenů. Skupina italských autorů potvrdila, že směs mechanicky destruovaných bakteriálních těl je účinnější než lyzáty jednotlivých bakteriálních druhů k aktivaci lidských dendritických buněk. Směsný bakteriální lyzát (SBL) působil nejen imunogenně, ale i jako adjuvans k aktivaci nedostatečně rozpoznávaných „antigenních“ podnětů, jako jsou nádorové antigeny nebo alergeny. Autoři uzavírají, že **SBL se může uplatňovat nejen v aktivaci imunitních mechanismů proti bakteriální infekci, ale i jako velmi účinné adjuvans proti jiným antigením podnětům, jako jsou viry, nádory, alergeny (5).**

Bakteriální lyzáty tuzemské produkce

V posledních letech se objevily observační multicentrické studie s bakteriálními lyzáty různého složení (Olimunovac, Candivac, Urivac, Acnevac, GS Imunostim), jejichž původ je možno vystopovat na pracovištích LF UP a FN v Olomouci. Publikované výsledky jsou plně srovnatelné s podobnými přípravky zahraniční provenience.

V roce 2012 byly publikovány rovněž podobné studie s ACNEVACEM při řešení pacientů s papulopustulozními formami acne. První studie sledovala 20 pacientů (14–30 let, 12 žen, 8 mužů). Léčba trvala 3 měsíce. Výsledkem bylo 45 % pacientů se zlepšením o 2 stupně a u 40 % pacientů bylo zlepšení o jeden stupeň sledované symptomové škály (celkem 85% zlepšení, $p = 0,003$). Žádné zhoršení (17). V další – multicentrické studii (Brno, Praha, Jihlava, Olomouc) bylo sledováno 83 pacientů (15–44 let, 48 žen a 35 mužů) s acne papulopustuloza I–IV. stupně s trváním 1–11 let (průměrně 4 roky). Léčba trvala 6 měsíců. Po léčbě bylo zlepšeno 88 % pacientů (u 91 % mužů, 85 % žen). Statisticky vysoce významný výsledek s rychlejším nástupem subjektivního zlepšení byl zaznamenán u žen – již po 1. měsíci léčby ($p = 0,0003$) (18).

Využití CANDIVACU u žen s rekurentní vulvovaginální kandidózou sledovala multicentrická observační studie (Brno, Praha, Kolín, Plzeň). Ve studii bylo sledováno 75 žen (věk 18–45 let), u kterých byly v posledních 12 měsících minimálně 4 potvrzené epizody mykotické vulvovaginitidy. Podána byla 6měsíční léčba Candivacem. Bylo provedeno sledování počtu recidiv, mykologická kultivace, laktobacilární grading, vyhodnocen počet leukocytů v zorném poli v nativním nátěru a vyhodnoceno TTS (celkové symptomové skóre – výtok, svědění, pálení – 0, mírné, silné, velmi silné). Došlo ke statisticky významnému poklesu TTS (0,7 oproti vstupnímu 2,4) již po 6 měsících a příznivý trend přetrvával v 9. měsíci (TTS 0,9) i po 12 měsících (TTS 1,4). Došlo i k poklesu kolonizace pochvy kvasinkami (z 56 % na 37 % po 6měsíční léčbě) a ke zlepšení mikroskopického nálezu (ze 40 % na 25 %) (19).

Vysvětlení účinnosti bakteriálních lyzátů u infekcí a alergických onemocnění

Bakteriální lyzáty jsou nejpřirozenějším imunostimulačním prostředkem pro lidský

imunitní systém. Jedná se o přípravky vyrobené z usmrčených a různě opracovaných bakteriálních těl nebo některých jejich částí (bakteriální stěny, orgány). S bakteriemi žije lidstvo statisíce let a za ta léta si vytvořilo velmi účinné mechanismy jak na ně reagovat.

V jednotlivých preparátech pak mohou být zastoupeny různé mikrobiální kmeny. Jejich primárním místem účinku jsou jednak buňky sliznice (oropharyngu a GIT) a jednak související slizniční podslizniční imunitní systém (MALT, GALT) se svým zastoupením vrozených i adaptivních mechanismů. Dle četných dosud publikovaných důkazů je patrné, že bakteriální lyzáty (imunomodulátory) ovlivňují všechny tyto mechanismy. Podílejí se na obnově a posílení bariérového ochranného efektu sliznic, se kterými přicházejí do kontaktu (oropharyngu a GIT), indukci proteolytických enzymů, hlenu, sekrečních imunoglobulinů, defenzinů a dalších. Druhotně zřejmě i kůže a sliznic, se kterými přímo v kontaktu nejsou (střední a dolní dýchací cesty, urogenitální trakt). Antigenní signál, který jde z této kontaktní zóny vlivem PAMPs antigenních vzorů, je vnímán imunokompetentními buňkami prostřednictvím četných receptorů (mezi jedny z nejdůležitější zřejmě patří TLR). Přes tyto receptory postupuje signalizace do jader imunokompetentních buněk, které pak vytvářejí následnou imunitní reakci jednoduchou či složitější, zřejmě podle množství či nebezpečnosti těchto antigenů. Bakteriální lyzáty z tohoto pohledu vyvolávají zřejmě dosti uniformní odpověď (vesměs mají standardní kvantitativní a kvalitativní složení), která se může lišit u jednotlivých pacientů jednak jejich individuální genetickou schopností, ale i aktuální kapacitou imunitního systému. Proto i klinické odpovědi na jejich podávání nejsou zcela uniformní u jednotlivých pacientů, stejně tak laboratorní sledování se může pohybovat v různých rozpětích vlivem výše zmíněných důvodů.

Takže primární efekt podávání bakteriálních lyzátů můžeme vidět na obnově-resti-

tuci-normalizaci slizniční bariérové funkce.

Tím dochází ke snížení exacerbací infekcí, ale i snížené prostupnosti alergenů, a tím ke zmírnění intenzity a četnosti alergických epizod.

Druhotný efekt je v imunonormalizační – regulační funkci prostřednictvím indukce regulačních mechanismů (úprava balance Th1/Th2, indukce Treg lymfocytů), který se opět uplatňuje jak při regeneraci po infekcích, v jejich prevenci, tak i při regulaci alergické reaktivity. Alergická reakce je ve skutečnosti specifický zánět, který má společné charakteristiky obecného zánětu – se známými specifiky – takže i v tomto případě se mohou uplatnit obecné regulační mechanismy zánětu.

Závěr

Bakteriální imunomodulátory jsou v klinické praxi používány již přes sto let a prožívaly období značné obliby i období zanevření. Lékaři, kteří se s nimi setkávali v klinické praxi, si uvědomovali jejich užitečnost a bezpečnost při správné indikaci a načasování jejich podávání. V odborné literatuře byly publikovány hlavně observační studie potvrzující jejich dobrý klinický efekt. Vzhledem k tomu, že se jedná o velmi komplexní biologické přípravky, u kterých se obtížně identifikovala účinná imunomodulační substance a rovněž klinický efekt se obtížně potvrzoval laboratorními vyšetřeními, bylo na ně z pohledu EBM (Evidence Based Medicine) pohlíženo často s despektem. V posledních desetiletích jsou však i z tohoto pohledu přinášeny důkazy a validní publikace z experimentálních i klinických studií, které postupně potvrzují mechanismy účinku, klinický a ekonomický přínos těchto preparátů a přikládají další kamínky do mozaiky znalostí o těchto nejpřirozenějších modulatorech lidského imunitního systému. Je s potěšením, že se takto rozšiřuje, obohacuje a potvrzuje naše dosavadní EBM (Experience Based Medicine), získaná dlouholetou klinickou zkušeností.

LITERATURA

1. Bystroň J. Bakteriální imunomodulátory – současné použití v klinické praxi. *Remedia* 2010, 20, č.5, 298–304.
2. Bystroň J. Bakteriální imunomodulátory – přirozené stimulanty imunitního systému. *SLK i.med.sk.* 2012.
3. Bystroň J., a spol. Účinnost a bezpečnost perorálního bakteriálního imunomodulátoru Olimunovac u pacientů s častými infekcemi dýchacích cest. (Observační multicentrická studie). *Alergie*, 2011, 13, No 1, 58–66.
4. Bystroň J. Využití bakteriálních lyzátů v praxi. *Medicína pro*

- praxi 2012, 9, č.8–9, 336–341.
5. Morandi B, Agazzi A, et al. 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(1): 86–91.
6. Guani-Guera E, Negrete-García MC, Montez-Vizuet R, et al. Human β -defensin-2 induction in nasal mucosa after administration of bacterial lysates. *Arch.Med.Res.* 2011, Apr: 42(3): 189–194.

7. Braidó F, Schenone G, Canonica GW, et al. The relationship between mucosal immunoresponse and clinical outcome in patients with recurrent upper respiratory tract infections treated with a mechanical bacterial lysate. *J.Biol.Regul.Homeost.Agents* 2011; 25(3): 477–485.
8. Cazzola M, Anapurapu S, Page CP. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infection: a metaanalysis. *Pulm.Pharmacol.Ther.* 2012; 25(1): 62–68.