

BAKTERIÁLNÍ IMUNOMODULÁTORY VYUŽITELNÉ V LÉČBĚ CHRONICKÝCH DERMATÓZ

doc. MUDr. Marie Viktorinová, CSc.¹, doc. MUDr. Dagmar Koukalová, CSc.²

¹Klinika chorob kožních a pohlavních FN a LF UP Olomouc

²Ústav mikrobiologie FN a LF UP Olomouc

V práci jsou uvedeny zkušenosti s léčbou chronické stafylokokové pyodermie, akné, mikrobiálního i atopického ekzému a recidivujícího erysipelu bakteriálními imunomodulátory – vakcínami. Lyophilizované vakcíny pro perorální aplikaci jsou připravovány na Ústavu mikrobiologie FN a LF UP v Olomouci. Na kožní klinice je vakcinoterapie používána více než 30 let s velmi dobrým terapeutickým efektem. Pomocí již publikovaných výsledků u 1 017 pacientů jsou vymezeny indikace a kontraindikace léčby i dávkování vakcíny.

Klíčová slova: bakteriální imunomodulátory, vakcíny, léčba, stafylokoková pyodermie, akné, mikrobiální ekzém, atopický ekzém, erysipel.

BACTERIAL IMMUNOMODULATORS AVAILABLE FOR TREATING CHRONIC DERMATOSES

The paper describes our experience with chronic staphylococcal pyoderma, acne, both microbial and atopic eczema and recurrent erysipelas treated with bacterial immunomodulators – vaccines. Lyophilized vaccines for oral administration are prepared at the Department of Microbiology, University Hospital and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University Olomouc. At the dermatology department, vaccine therapy has been used with a very good therapeutic effect for over 30 years. The already published results achieved in 1 017 patients have helped to define indications and contraindications for the therapy as well as the vaccine dosage.

Key words: bacterial immunomodulators, vaccines, therapy, staphylococcal pyoderma, acne, microbial eczema, atopic eczema, erysipelas.

Dermatolog. praxi 2007; 2: 60–63

Úvod

Počátky vakcinační léčby hnisavých infekcí sahají do počátku 20. století, kdy Wright prokázal, že principy aktivní imunizace zahrnují nejen prevenci, ale také léčbu infekčních onemocnění. Vycházel z představy odvozené od úspěchů specifických očkovacích látek bakteriálního původu, které indukují tvorbu protekčních protilátek. Začal proto používat pro imunostimulační léčbu infekcí název „vakcinoterapie“ a považoval ji za specifickou a kauzální.

K léčbě chronické furunkulózy poprvé použil stafylokokovou autovakcínu Wright v roce 1902 a k léčbě akné ji doporučil Fleming (1909), který také upozornil na patogenetickou roli *Propionibacterium acnes* u pustulózní i nodózní akné a na význam atenuovaných nebo usmrčených kmenů pro parenterální imunizaci.

K vakcinační léčbě infekcí kůže, respiračního, zažívacího i urogenitálního traktu se v první polovině 20. století používaly především teplem usmrčené bakterie (bakteriny), ale také bakteriální lyzáty, lipovakcíny, autovakcíny i polymikrobiální zásobní (stock) vakcíny a lokálně aplikované bakteriofágy. Poslední souborné zpracování této problematiky pochází od Sedláčka, který vysoce hodnotí výsledky imunoterapie na několika tisících pacientů (18).

Objev antibiotik zatlačil imunoterapii bakteriálních infekcí do pozadí odborného zájmu. U chronických a hnisavých infekcí kůže však nebyla terapie antibiotiky vždy úspěšná, zlepšení bývalo krátkodobé a po ukončení léčby docházelo k recidivám.

Důvodem mohl být vznik rezistentních kmenů i imunosupresivní účinek některých antibiotik.

Po roce 1940 se začal uplatňovat názor, že na vzniku chronických bakteriálních infekcí se podílí senzibilizace organismu na bakteriální antigeny a léčba vakcínami má desenzibilizační účinek. Zaslouhou olomouckých pracovníků (vedených Maršálkem a Malotou) bylo prokázáno, že senzibilizace vzniká především na sekreční produkty bakterií. K jejich zachytu a k přípravě bakteriálních vakcín zavedli metodu kultivace na půdách překrytých celofánem, která byla vyvinuta již v r. 1934 Birch-Hirschfeldem a u nás ji poprvé použil v r. 1956 Johanovský k přípravě stafylokokového anatoxinu. Předností těchto vakcín, které dostaly název „mikrobiální antigenní komplex“, bylo zachycení solubilních složek bakteriálních těl a exoproduktů bez balastních látek kultivačního média. Velmi dobrý terapeutický účinek byl prokázán u osteomyelitidy, furunkulózy i infekčně alergických chorob horních cest dýchacích. Metodika přípravy vakcín na celofánových půdách se postupně rozšířila na další mikrobiologická pracoviště u nás a používal ji také ÚSOL při výrobě komerčních přípravků včetně tzv. „protiaknézní směsi“ (18).

Většímu rozšíření vakcinoterapie akné pravděpodobně zabránily poznatky o příznivém ovlivnění akné dlouhodobou aplikací tetracyklinových i jiných antibiotik. Od léčby akné antibiotiky lze očekávat velmi dobré výsledky, většinou však jen po dobu jejich aplikace. Po ukončení léčby často dochází k opětovnému zhoršování choroby. Nelze ani opo-

menout hepatotoxický efekt tetracyklinových antibiotik, možnost rozvoje intolerance nebo přecitlivělosti a konečně i imunosupresivní účinek, který nemusí být vždy žádoucí (10).

V 60. letech se k léčbě chronických stafylokokových infekcí používaly autovakcíny, stafylokokový anatoxin (Stafana Sevac), bakteriofágový stafylokokový lyzát (Stava) a pro lokální léčbu stafylokokových infekcí fágový přípravek Stafal. Ojedinelé publikace, prokazující úspěšnou profylaxi recidiv erysipelů různými streptokokovými injekčními vakcínami buď samotnými nebo v kombinaci s dlouhodobou intermitentní aplikací penicilinu, pocházejí ze 70. a 80. let minulého století (9).

Vzhledem k tomu, že příprava autovakcín byla časově náročná, začaly se v 70. letech používat zásobní (stock) vakcíny z náhodně vybraných, druhově určených bakteriálních kmenů s požadavkem jejich etiopatogenetické i epidemiologické aktuálnosti. Při dávkování se přihlíželo k výsledkům kožních testů. Vakcinoterapie těchto let vycházela pouze z klinických zkušeností, podstata jejich účinku nebyla ověřena experimentálně. I když výsledky léčby injekčními vakcínami byly příznivé, léčba byla časově náročná pro nemocné i zdravotnický personál. Proto byly injekční vakcíny postupně nahrazovány perorálními ve formě kapek, tablet nebo kapslí (18).

Na kožní klinice v Olomouci se od r. 1973 k léčbě akné a různých chronických pyodermií používají vakcíny, které je možné v současné době zařadit mezi imunomodulátory. Bakteriální imunomodu-

látky mohou obsahovat buď definované extrakty z bakterií nebo celobuněčné bakteriální lyzáty. K dispozici jsou komerční přípravky pro perorální aplikaci, např. Biostim, Broncho-Vaxom, Luivac a Ribomunyl, které jsou indikovány k léčbě chronických infekcí především horních a středních cest dýchacích a Uro-Vaxom, doporučovaný k terapii akutních i chronických infekcí močového traktu. Podobný specifický přípravek určený k léčbě kožních chorob farmaceutický průmysl dosud nenabízí. Sporadické zprávy o možnostech léčby akné perorálními vakcínami pocházejí z počátku 70. let minulého století. Stickl uvádí velmi dobrý terapeutický efekt u 79 % ze 112 nemocných s akné (8). Přes tyto dobré výsledky se pozdější práce, kladně hodnotící léčbu perorálním lyzátem *Propionibacterium acnes*, objevují velmi sporadicky. Navíc jde o hodnocení po krátkodobé jednoměsíční aplikaci vakcíny *Propionibacterium acnes* 27/76 čsl. provenience (19) nebo o hodnocení, kdy byla perorální vakcína podávána současně s erytromycinem (4).

Experimentální studie na zvířatech (zejména po intraperitoneálním podání) prokázaly po aplikaci bakteriálních imunomodulátorů aktivaci makrofágů, zvýšenou produkci interleukinu-1 a faktorů stimulujících kolonie. Dále je udáváno zvýšení proliferace T-lymfocytů, aktivity NK buněk, zrání B-lymfocytů in vitro, stimulace tvorby protilátek in vivo a restaurace reakce opožděné přecitlivělosti. Aplikace bakteriálních imunomodulátorů zvířatům měla protektivní charakter u experimentálních infekcí různé etiologie, což dokumentuje především jejich schopnost nespecifické imunostimulace (1).

Podle novějších poznatků spočívá mechanismus účinku mikrobiálních imunomodulátorů v aktivaci imunitní odpovědi prostřednictvím molekulových vzorů nebo motivů, tzv. PAMPs (pathogen-associated molecular patterns). Jejich typickými představiteli jsou lipopolysacharidy, lipoproteiny a peptidoglykany, kyseliny lipoteichové, manany, mikrobiální DNA a další, které jsou rozpoznávány buňkami imunitního systému prostřednictvím různých skupin receptorů podobných Toll (Toll-like receptors), přítomných i na lidských leukocytech, čímž se významně podílejí na aktivaci a regulaci imunitních reakcí (3). Na základě studií provedených s komerčně vyráběnými bakteriálními imunomodulátory se předpokládá, že v první fázi (během minut až hodin) se uplatňuje především aktivace nespecifických imunitních mechanismů a ve druhé (během týdnů až měsíců od zahájení léčby) může být indukována i specifická imunitní odpověď (2). V léčbě akné a kožních infekcí se zřejmě uplatňuje i prokázaný protektivní efekt, kdy profylaktické podávání bakteriálních imunomodulátorů vede k potlačení tvorby prozánětlivých cytokinů (2), což

Tabulka 1. Výsledky léčby vakcínami u pacientů s různými kožními chorobami

Diagnóza	Léková forma	Počet pacientů	Výsledky léčby v % léčených				
			bez projevů	velmi zlepšeno	zlepšeno	stav stejný	zhoršeno
Akné	injekce	255	12,1	61,2	20,8	5,9	0
	kapky	246	11,8	78,1	8,1	2,0	0
	tablety	230	13,5	75,2	10,0	1,3	0
Stafylokokové pyodermie	kapky	46	95,6	4,4	0	0	0
	tablety	19	73,7	21,0	5,3	0	0
Mikrobiální ekzém	injekce	54	35,2	55,5	9,3	0	0
	kapky	70	31,4	61,1	7,5	0	0
	tablety	27	55,6	40,7	3,7	0	0
Atopický ekzém	kapky	40	17,5	47,5	15,0	17,5	2,5
	tablety	13	7,7	61,5	23,1	0	7,7
Erysipel recidivující	kapky	17	70,6	29,4	0	0	0
Celkem		1017					

naznačují i naše zkušenosti s dlouhodobou vakcinoterapií kožních chorob (7, 9, 13, 15, 16, 17).

Z vedlejších účinků je nejvíce obávaná možnost autoimunitní reaktivity. Kontrolovanými klinickými studiemi však dosud nebyla u lidí prokázána souvislost mezi autoimunitními chorobami a užíváním bakteriálních imunomodulátorů (1). Na internetových stránkách MEDLINE nejsou (od roku 1975) žádné údaje o vztahu autoimunity k použití bakteriálních imunomodulátorů Biostimu, Broncho-Vaxomu, Luivacu nebo Ribomunylu (2).

Rozbor výsledků kultivačních vyšetření a kožních testů s mikrobiálními antigeny u akné (11), chronických stafylokokových pyodermií (5), mikrobiálního (6) a atopického ekzému (12) ukazuje na důležitou úlohu bakteriální kolonizace chorobných projevů kůže i na význam přecitlivělosti časného a pozdního typu v etiopatogenezi těchto onemocnění. Pro všechny uvedené kožní choroby je charakteristický chronický průběh nebo časté akutní exacerbace, vyžadující pracovní neschopnost i hospitalizaci.

K léčbě akné, chronických stafylokokových pyodermií, mikrobiálního i atopického ekzému se vakcinoterapie na kožní klinice v Olomouci používá více než 30 let, k léčbě recidivujících erysipelů posledních 15 let. Jen publikované výsledky do roku 2002 zahrnují 1017 pacientů. V tabulce 1 je uveden přehled diagnóz, použitých lékových forem vakcíny a výsledky léčby při poslední kontrole (7, 9, 13, 14, 15, 16, 17). Příznivý léčebný účinek byl u většiny pacientů pozorován již při první kontrole, tj. 6 týdnů od zahájení vakcinoterapie. Závěrečné hodnocení při poslední kontrole bylo vztahováno vždy k výchozímu stavu před léčbou a klasifikováno 5 stupni:

1. Bez projevů – žádné zánětlivé projevy akné nebo stafylokokové pyodermie, remise ekzému nebo erysipelů.
2. Velmi zlepšeno – výrazné zmenšení počtu zánětlivých eflorescencí u akné, prodloužení

remisí u pyodermie, ekzému a erysipelů. Při recidivách pouze ojedinělé papulózní a papulopustulózní léze akné nebo minimální projevy ekzému dobře léčitelné jen zevními prostředky bez pracovní neschopnosti nebo hospitalizace. V případě ojedinělé recidivy erysipelů mírnější klinické projevy, tzn. pouhé zvýšení teploty, méně výrazný otok i zarudnutí a rychlá regrese klinických symptomů po léčbě antibiotikem, které je v tomto případě nutné použít.

3. Zlepšeno – méně časté recidivy ekzému, pyodermie nebo erysipelů. Při recidivě bylo někdy třeba použít antibiotika a léčit při pracovní neschopnosti nebo hospitalizaci. U akné snížení počtu zánětlivých projevů, povrchovější léze, rychlejší odhojování. Vedle papulopustul byly u nemocných s nejtěžšími formami akné přítomny také indurace a menší abscesy vyžadující i jinou celkovou léčbu (antibiotika, isotretinoin).
4. Stav stejný.
5. Zhoršeno.

Z tabulky 1 je zřejmé, že při porovnání léčebného účinku injekční a kapkové vakcíny ve skupině nemocných s akné, bylo perorální formou dosaženo signifikantně lepšího terapeutického efektu než injekčním podáním (16). U atopického ekzému byla ložiska kolonizována pyogenními stafylokoky (*Staphylococcus aureus*) a nemocní často trpěli stafylokokovými pyodermiemi – impetiginizací nebo folikulitidou. Vakcinační léčba vedla u všech pacientů k remisí pyodermických projevů, ale ekzémové projevy byly příznivě ovlivněny signifikantně méně než u ekzému mikrobiálního (7). Velmi dobrý léčebný účinek byl rovněž zaznamenán u recidivujících erysipelů (*Streptococcus pyogenes*) (9), což potvrzují výsledky léčby několika desítek dalších pacientů. Ukázalo se, že vakcinoterapií lze dosáhnout u všech nemocných příznivého ovlivnění průběhu infekce. I v případě recidivy erysipelů v průběhu vakcinoterapy

pie jsou klinické projevy mírnější a odezva na léčbu antibiotikem rychlejší.

Dlouhodobé sledování pacientů (až 9 let u akné, 6 roků u erysipelu) prokázalo, že u více než 50 % léčených přetrvává příznivý léčebný účinek i několik let po ukončení vakcinoterapie (9, 13, 14, 15, 16, 17).

Příprava a složení vakcín v Olomouci

K léčbě jsou používány lyofilizované vakcíny z vybraných a epidemiologicky aktuálních zásobních kmenů bakterií, izolovaných ze zánětlivých kožních projevů. Podrobný popis jejich přípravy podle zásad správné laboratorní praxe byl opakovaně publikován (7, 14, 16, 17). Kultivace se provádí na půdách překrytých celofánem, po spláchnutí bakteriální masy injekční vodou následuje dezintegrace bakterií opakovaným zmrazováním nebo teplem. Získaný bakteriální lyzát je dále inaktivován formolem a po kontrole sterility lyofilizován. Potom následuje konečná úprava lékové formy ze získané zásobní sušiny, v současné době se připravují převážně vakcíny v kapkách, případně za úhradu v lékárně i kapslích (úhrada jen za lékárenskou práci a materiál).

U chronických stafylokokových pyodermií, mikrobiálního a atopického ekzému byly zpočátku používány vakcíny obsahující pouze kmeny *Staphylococcus aureus*. V současné době se i v těchto indikacích podává vakcína používaná u nemocných s akné, která obsahuje vybrané kmeny druhu *Staphylococcus aureus* SA 50, *Staphylococcus epidermis* SE 65 a *Propionibacterium acnes* PA 17 (v poměru 1:1:1), které mají výrazný nespecifický imunostimulační účinek ověřený experimentálně na zvířeti.

Pro určité obavy z možnosti vzniku specifických protilátek proti *Streptococcus pyogenes* uplatňujících se v patogenezi pozdních následků, obsahuje olomoucká vakcína k léčbě recidivujícího erysipelu vybrané kmeny *Propionibacterium acnes*, *Klebsiella pneumoniae* a *Staphylococcus aureus* ve stejném poměru.

Aplikace a dávkování

Zpočátku bylo u injekčních (subkutánně aplikovaných) i perorálních kapkových vakcín používáno desenzibilizační schéma aplikace, tj. zvyšování dávek a prodloužování intervalů mezi aplikacemi. Délka léčby tak byla limitována a v případě exacer-

bace musela být vakcinoterapie opakována (7, 13, 14, 15, 16). Uvedené schéma aplikace má svůj racionální význam u pacientů, u kterých byly kožními testy zjištěny silné reakce časného typu. V takových případech lze předpokládat spoluúčast mechanismů časné přecitlivělosti na konkrétní bakteriální antigeny, proto hyposenzibilizační schéma podávání je pro ně bezpečnější. Po postupném dosažení vysokých imunizačních dávek se pak s nimi pokračuje v udržovací léčbě již bez obav z případné reakce časné přecitlivělosti. Popsaný způsob je vhodný především pro injekční způsob aplikace bakteriálních lyzátů, protože vylučuje možnost silných lokálních reakcí v místě podání, event. přechodné zhoršení kožního onemocnění (ložiskové reakce).

Od roku 1987 jsou podávány vakcíny podle imunizačního schématu, tzn. pouze vysoké dávky bez iniciální fáze postupného zvyšování. To umožňuje dlouhodobou (i několikaletou) aplikaci udržovacích dávek v delších časových intervalech (2–6 měsíců), které brání recidivám, běžným po ukončení léčby systémovými antibiotiky (7, 9, 17).

Při dlouhodobém sledování pacientů léčených vakcínami nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky, s výjimkou ojedinělých případů, kdy během léčby došlo k přechodnému a mírnému oživení zánětlivých projevů.

Indikace

- **Akné** – všechny případy papulopustulózní, indurativní, abscedující nebo konglobující akné, kde nestačí zevní léčba a antibiotika mají jen krátkodobý léčebný účinek.
- **Chronická stafylokoková pyodermie** – furunkulóza, folikulitida, stafylokoková sykóza, recidivující stafylokokové impetigo.
- **Mikrobiální ekzém** s pozitivním kulturačním nálezem *Staphylococcus aureus* a častými recidivami; ekzém numulární a dyshidrotický.
- **Recidivující erysipel** zejména na bérkách, při současných bérkových vředech a nemožnosti účinné sanace všech možných vstupních bran streptokokové infekce.
- **Atopický ekzém a psoriáza** v případech současného výskytu recidivujících stafylokokových pyodermií a **palmoplantární pustulózy**.

Kontraindikace léčby

- gravidní a kojící ženy
- tuberkulóza a mykobakteriíóza
- dekompenzované onemocnění oběhového systému
- těžká hepatopatie, nefropatie a endokrinologické onemocnění
- závažná změna v krevním obraze
- maligní nádorové onemocnění

Obrázek 1. Kalendář s rozpisem užívání vakcíny

	leden	únor	březen	duben	květen	červen	červenec	srpen	září	říjen	listopad	prosinec
1	x	1	x	1		1		1		1		1
2	x	2	x	2		2		2		2		2
3		3	x	3		3	x	3		3	x	3
4		4		4		4	x	4		4	x	4
5		5		5		5	x	5		5	x	5
6		6		6		6	x	6		6	x	6
7		7		7	x	7		7	x	7		7
8		8		8	x	8		8		8		8
9		9	x	9	x	9		9		9		9
10	x	10	x	10	x	10		10		10		10
11	x	11	x	11	x	11		11		11		11
12	x	12	x	12		12		12		12		12
13	x	13	x	13		13		13		13		13
14	x	14		14		14		14		14		14
15		15		15		15		15		15		15
16		16		16		16		16		16		16
17		17		17	x	17		17		17		17
18		18		18	x	18		18		18		18
19		19		19	x	19		19		19		19
20	x	20		20	x	20		20		20		20
21	x	21		21	x	21		21		21		21
22	x	22		22		22		22		22		22
23	x	23		23		23		23		23		23
24	x	24		24		24		24		24		24
25		25		25		25		25		25		25
26		26		26		26		26		26		26
27		27		27		27		27		27		27
28		28		28		28		28		28		28
29			29	29		29		29		29		29
30	x		30	30		30		30		30		30
31	x		31			31		31		31		31

- závažný defekt imunity
- autoimunitní či imunokomplexová choroba
- současně probíhající imunoterapie jiného onemocnění
- jiné antiinfekční očkování (odstup 8 týdnů)

Dávkování

Vakcinoterapie by měla být zahájena až po odeznění akutních klinických projevů stafylokokové pyodermie, erysipelů nebo ekzému. Ukazuje se také, že u těžkých diseminovaných papulopustulózních, abscedujících a konglobujících forem akné je vhodná nejdříve krátkodobá systémová aplikace antibiotik a poté při zlepšení zahájení vakcinoterapie.

Vakcíny jsou pacientům předávány ve formě kapek (musí být uchovávány v ledničce při 4 °C) současně s kalendářem, kde je zaznamenán rozpis termínů užívání. Obvyklé schéma podávání vakcíny je uvedeno na obrázku 1. Nemocný užívá v označené dny 10 kapek (tj. 5 mg bakteriálního lyofilizátu v injekční vodě a glycerinu) vždy ráno nalačno půl hodiny před jídlem a zapíjí dostatečným množstvím tekutiny. V 1. kúře se podává 22 dávek, po třítydenním přerušení ve 2. kúře 10 dávek a dále po šestitýdenním intervalu ve 3. kúře 5 dávek. Další udržovací pětidenční dávky jsou předepisovány zpočátku ve dvou, později až v šestiměsíčních intervalech podle klinického stavu. Celková aplikace antibiotik je indikována při event. recidivě erysipelů nebo inter-

kurentním onemocnění, nejčastěji horních cest dýchacích. V případě akutního infekčního onemocnění se doporučuje vakcinoterapii dočasně přerušit. Současně s vakcinoterapií je možné používat zvyklou lokální léčbu akné, pyodermie i ekzému. U pacientů s recidivujícím erysipelem se doporučuje obvyklými lokálními postupy léčit všechna zjištěná onemocnění, která by mohla být u pacientů vstupní branou pro

recidivu erysipelů, tj. především mykotické infekce nohou, bérkové vředy a jiné dermatózy.

Podpora výzkumným záměrem MSM6198959223.

doc. MUDr. Marie Viktorinová, CSc.

Klinika chorob kožních a pohlavních FN a LF UP

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

e-mail: viktorinova@fnol.cz

Literatura

1. Bartůňková J. Bakteriální imunomodulátory. *Causa Subita* 2003; 6: 384–386.
2. Bystroň J. Perorální bakteriální imunomodulátory a medicína založená na důkazech. *Alergie* 2003; 5: 284–290.
3. Ferenčík M. Receptory podobné Toll (TLRs), přirozená imunita a alergický zápal. *Alergie* 2003; 5: 35–42.
4. Kasprovicz A, Kosiński A, Heczko PB. Leczenie zmian trądzikowych przy zastosowaniu antygenów *Propionibacterium* w formie szczepionki doustnej. *Med Dośw Microbiol* 1986; 38: 73–78.
5. Koukalová D, Viktorinová M. Kožní testy s mikrobiálními antigeny. Chronické stafylokokové pyodermie. *Čs Derm* 1992; 67: 133–139.
6. Koukalová D, Viktorinová M. Kožní testy s mikrobiálními antigeny. Mikrobiální ekzém. *Čs Derm* 1992; 67: 269–274.
7. Koukalová D, Viktorinová M. Perorální vakcinoterapie v dermatologii. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 1995; 44: 36–43.
8. Stickl H, Hüllstrung HW, Gillesberger W. Über eine immunbiologische Behandlung der Akne vulgaris. *Münch Med Wschr* 1974; 49: 2141–2146.
9. Viktorinová M, Karlová I, Koukalová D, Lovečková Y. Recidivující erysipel – první zkušenosti s perorální vakcinační léčbou. *Čes-slov Derm* 2002; 77: 163–167.
10. Viktorinová M, Koukalová D, Karlová I, Lovečková Y, Bystroň J, Hejnar P. Porovnávací studie výsledků léčby akné vakcínami a systémovými antibiotiky. 1. Hodnocení léčebného účinku. *Čes-slov Derm* 2005; 80: 224–228.
11. Viktorinová M, Koukalová D. Kožní testy s mikrobiálními antigeny. Akne. *Čs Derm* 1992; 67: 140–149.
12. Viktorinová M, Koukalová D. Kožní testy s mikrobiálními antigeny. Atopický ekzém. *Čs Derm* 1993; 68: 3–7.
13. Viktorinová M, Koukalová D. Mikrobiální ekzém. 4. Léčba injekční stafylokokovou vakcínou. *Čs Derm* 1986; 61: 301–307.
14. Viktorinová M, Koukalová D. Mikrobiální ekzém. 5. Léčba perorální stafylokokovou vakcínou. *Čs Derm* 1986; 61: 308–313.
15. Viktorinová M, Koukalová D. Naše zkušenosti s vakcinační léčbou akné. I. Injekční vakcíny – dlouhodobé sledování. *Čs Derm* 1990; 65: 158–165.
16. Viktorinová M, Koukalová D. Naše zkušenosti s vakcinační léčbou akné. II. Perorální kapkové vakcíny. *Čs Derm* 1990; 65: 322–327.
17. Viktorinová M, Koukalová D. Naše zkušenosti s vakcinační léčbou akné. III. Perorální tabletové vakcíny. *Čs Derm* 1994; 69: 175–178.
18. Viktorinová M. Perorální mikrobiální vakcíny v léčbě kožních chorob. Disertační práce. Olomouc: Universita Palackého 1990. 95s.
19. Vohradníková O, Bednář M, Kratochvílová M, et al. Perorální vakcíny v léčbě akné. *Čs Derm* 1991; 66: 95–102.