

Bakteriální a kvasinkové lyzáty a jejich využití v dermatologii

doc. MUDr. Jaromír Bystroň, CSc.

Oddělení alergologie a klinické imunologie Fakultní nemocnice Olomouc

Autor předkládá přehledový článek o mechanismech účinku bakteriálních imunomodulátorů. Zaměřuje se na indikace a použití bakteriálních lyzátů v klinické praxi.

Klíčová slova: bakteriální lyzáty, imunomodulace.

Bacterial and yeast lysates and the use in the clinical practice

The author presents an overview of the mechanisms of action of bacterial immunomodulators and discusses the indications and the most common issues concerning the use of bacterial lysates in clinical practice.

Key words: bacterial lysates, immunomodulation.

Dermatol. praxi 2013; 7(4): 175–179

Úvod

Usmrcené a různě upravené lyzáty jednotlivých bakterií, kvasinek nebo směsi několika mikrobiálních nebo kvasinkových druhů jsou označovány taky jako mikrobiální imunomodulátory. Termín bakteriální či mikrobiální imunomodulátory se používá posledních 20–30 let, dříve se spíše používal termín bakteriální či kvasinkové vakcíny. Jedná se o přípravky vyrobené z usmrcených a různě opracovaných mikrobiálních těl nebo některých jejich částí (buněčné stěny, organely). Používají se jednak jednotlivé bakteriální druhy (např. *Staphylococcus aureus*, *Propionobacterium acnes*, *Candida albicans*, *Escherichia coli* (prakticky v případě autovakcín nebo stockvakcín jakýkoliv bakteriální druh)) anebo směsi několika druhů (u většiny současně vyráběných komerčních přípravků).

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

Autovakcíny a stockvakcíny

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

aplikaci nebo k výrobě sušiny bakteriálních lyzátů pro přípravu kapslí nebo tablet.

Význam kožních testů s bakteriálními antigeny je často podceňován a některými autory zpochybňován, nicméně u chronických infekcí můžeme zaznamenat výrazně vyšší procento časných reakcí na antigeny mikroorganismů vyvolávajících chronické či recidivující infekce u konkrétních pacientů (1). U takových pacientů se nám plně osvědčilo hyposenzibilizační schéma aplikace autovakcín nebo stockvakcín. Schéma je možno „doladit“ dle individuální reaktivity konkrétního pacienta. Léčebné podání bakteriálních lyzátů je prováděno buď perorálně, nebo injekčně do podkoží. U perorálního podání se k aktivaci imunitních mechanismů využívá imunitního systému gastrointestinálního traktu umístěného ve střevní sliznici a podslizniční tkáni s návazností na lymfatickou tkáň kolem střeva a v mezenteriu.

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

Polybakteriální komerčně vyráběné imunomodulátory

V posledních desetiletích je již lokální výroba stockvakcín a autovakcín výrazně redukována značným rozšířením komerčně vyráběných perorálních bakteriálních imunomodulátorů – Broncho-vaxom, Uro-vaxom, Luivac, Ribomunyl (dříve taky známé a hojně používané Biostim, Imudon, IRS 19, Stava, směs bakterií

HCD Sevac – u nichž již byla ukončena výroba), s jejichž používáním jsou již dlouholeté zkušenosti a jejich účinnost a bezpečnost již byla prověřena v mnoha kontrolovaných studiích. Používají se hlavně k léčbě a prevenci recidivujících infekcí v dýchacích cestách. Na základě současných znalostí o nespecifickém a specifickém účinku bakteriálních a kvasinkových lyzátů a na základě jejich složení (jsou v nich obsaženy i nejčastější kožní patogeny (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Candida albicans*, *Propionobacterium acnes*)) je možno je použít i u chronických či recidivujících kožních infekcí. Na podobném základě (jako bakteriální lyzáty) jsou konstruovány některé novější přípravky (např. Imunostim GS, Olimunovac, Urivac, Candivac, Acnevac, Dentivac a další), které svou účinnost odvozují od předchozí skupiny bakteriálních imunomodulátorů, ale nemají doloženy placebem kontrolované studie o své účinnosti, takže jsou distribuovány jako potravinové doplňky. Mají však ověřenou bezpečnost, takže je možno je zakoupit volně v lékárně bez lékařského předpisu. U některých z nich (Olimunovac, Imunostim GS, Acnevac, Candivac, Urivac), byly provedeny observační studie, které potvrdily stejnou účinnost, jaká je dokladovaná u kontrolovaných studií u přípravků předepisovaných na recepty.

U mikrobiálních imunomodulátorů nenacházíme účinky, které se uplatňují jen při ovlivnění bakteriálních infekcí, ale jejich vliv na přirozenou – nespecifickou imunitu se projevuje i zvýšenou obranyschopností vůči virům, experimentální infekci, zvyšují obranyschopnost proti nádorům a zlepšují ochranný vliv proti radiaci (2, 3).

Mechanismus působení bakteriálních imunomodulátorů

Mikrobiální antigeny jsou zcela přirozenými zevními antigeny, které působí na lidský organismus. Jsou rozpoznávány a imunitní systém dovede vůči nim vytvářet obrannou reakci. V první fázi působí tyto antigeny na slizniční povrch, se kterým přicházejí do kontaktu (sliznice nosohltanu, střevní sliznice). Zde vyvolávají zvýšenou produkci nespecifických složek imunity. Dochází ke zvýšené tvorbě hlenu, lysozymu, sekrečního IgA, ovlivňují produkci defenzinů (4), jsou aktivovány epiteliální buňky se všemi důsledky. Pokud antigen proniká slizniční bariérou, je fagocytován podslizničními makrofágy, odstraněn nebo vystaven (exprimován) na těchto antigen-prezentujících buňkách a předkládán dalším imunokompetentním buňkám – lymfocytům T, které indukují další průběh imunitní reakce – podněcují vznik výkonných lymfocytů T nebo prostřednictvím aktivace lymfocytů T a B navozují tvorbu specifických protilátek. Průběh těchto reakcí je závislý na mnoha faktorech, a proto reakce na stejný antigen nemusí být vždy stejná. Je hlavně závislá na množství antigenu a na aktuálním stavu imunokompetentních buněk.

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

glykany, 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, a tím se velmi významně podílí na aktivaci a regulaci imunitních reakcí (5).

Publikace z posledních let dokládají velmi příznivý vliv bakteriální antigenní stimulace na správný vývoj imunitního systému již po narození, např. působení nepatogenních kmenů *Escherichia coli* nebo *Lactobacilů* (6, 7). Působením bakteriálních antigenů včetně antigenů 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 INF γ , IL-12, snižovat expresi CD83 (MHC I. třídy) a další aktivity, které vedou ke zvýraznění Th1 typu imunitní reakce (2, 8, 9, 10). Sami jsme pozorovali po podání Ribomunylu signifikantně zvýšené hodnoty INF γ u pacientů s častými infekcemi horních dýchacích cest, ale i u alergiků v pylové sezóně, a to zvláště u těch, kde stoupající hladina INF γ byla provázána i zlepšením klinického stavu (11, 12).

Již dřívější studie s Ribomunylem potvrdily vyvolání specifické imunitní odpovědi

prostřednictvím tvorby specifických IgA protilátek proti bakteriálním kmenům obsaženým v imunomodulátorech (13, 14, 15). V první fázi podávání (hodiny – dny) se uplatňují především nespecifické mechanismy. Specifické mechanismy se zřejmě uplatňují až při dlouhodobějším působení později (týdny-měsíce).

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

Jaké dávky těchto přípravků působí imunostimulačně?

Přestože složení jednotlivých preparátů je velmi podobné a mechanismy účinku (viz výše) jsou rovněž téměř totožné, dávkovací schémata doporučená výrobci se liší. Jsou (dle informací výrobců po přímém dotazu autora článku) tvořena hlavně na základě empirických zkušeností z klinické praxe nebo jsou odvozována z experimentálních studií in vitro nebo na zvířecích modelech, které však nemusí plně korespondovat s podmínkami in vivo. V každém případě je nejlépe úvodní léčebnou kúru podávat dle schématu doporučeného výrobcem. Následně, na základě klinického efektu a snášenlivosti, pak

Tabulka 1. Bakteriální imunomodulátory v ČR na lékařský předpis

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

Tabulka 2. Bakteriální imunomodulátory v ČR volně prodejné jako potravinové doplňky

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

může předepisující lékař dávkování individuálně přizpůsobit konkrétnímu pacientovi a konkrétní situaci.

Čím se liší jednotlivé bakteriální imunomodulátory?

Liší se především zastoupením bakteriálních kmenů v jednotlivých přípravcích. Jak bylo již výše uvedeno, bakteriální imunomodulátory se především uplatňují na sliznicích, se kterými přicházejí do kontaktu, aktivací nespecifických imunitních mechanismů. Předpokládá se zkřížená reaktivita, případně sdílení určitých antigenních struktur jednotlivých bakterií použitých ve vakcíně. V této činnosti se zdají být nejúčinnější proteoglykany bakteriální stěny bakterie *Klebsiella pneumoniae*. Tato bakterie je obsažena ve všech přípravcích, které se používají pro léčbu infekcí dýchacích cest. Další obsah vakcín je vesměs zaměřen na aktivaci specifických imunitních mechanismů, takže v přípravcích jsou obsaženy lyzáty mikroorganismů vyvolávající určitá konkrétní onemocnění. U infekcí dýchacích cest je možno s výhodou použít Broncho-vaxom, Luivac i Ribomunyl pro obsah bakteriálních antigenních složek z bakterií, které nejčastěji způsobují infekce dýchacích cest. Tyto přípravky je možno stejným způsobem použít u kožních infekcí podle ověřené mikrobiální etiologie kožní infekce. Při infekci pyogenním streptokokem (např. u recidiv erysipelu) je možno použít přípravky Ribomunyl nebo Broncho-vaxom či Luivac, které obsahují kmeny streptokoků. U infekcí s významnou etiologickou účastí stafylokoků můžeme použít přípravky, které obsahují kmeny stafylokoků (Luivac, Broncho-vaxom, Acnevac). U Ribomunylu byla potvrzena i specifická imunitní reakce (tvorba specifických imunoglobulinů třídy IgA proti bakteriálním anti-

genům obsaženým v přípravku – viz výše). U kvasinkových infekcí je výhodné použití přípravků, které obsahují lyzáty z kvasinky *Candida albicans* (Candivac), u močových infekcí pak lyzáty z bakterie *Escherichia coli* (29), která je nejčastějším patogenem močových cest (tabulky 1, 2).

Poslední studie naznačují (16), že směs antigenních struktur v bakteriálních lyzátech je z hlediska imunogennosti účinnější než lyzáty jednotlivých bakteriálních kmenů. Potvrzuje se rovněž, že tyto směsi mají nejen přímý imunogenní účinek, ale i značný adjuvatní účinek při navozování imunitní reakce nejen proti bakteriální infekci, ale i proti jiným patogenům (kvasinám, plísním, virům), ale i v obranné reakci proti nádorům či alergiím.

Bakteriální imunomodulátory na lékařský předpis a volně prodejné přípravky

Na lékařský předpis jsou vázány imunomodulátory, jejichž léčebný efekt je ověřen četnými kontrolovanými studiemi a na základě těchto studií jsou schváleny v České republice jako léčiva s částečnou úhradou ze zdravotního pojištění. Jako volně prodejné potravinové doplňky (bez potřeby předpisu na recept a bez hrazení ze zdravotního pojištění) jsou přípravky, které jsou na trhu kratší dobu a nejsou s nimi provedené rozsáhlé kontrolované studie vyžadované pro schválení přípravku jako léčiva. Přípravky Olimunovac, Urivac, Acnevac, Candivac jsou imunomodulátory vyvinuté na pracovištích Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice v Olomouci. Obsahují lyzáty bakteriálních kmenů, které v experimentálních studiích projeví nejvýraznější imunostimulační vliv na buňky imunitního systému (*Propionobacterium acnes*, *Klebsiella pneumoniae*) a jsou doplněny bakte-

riálními kmeny nejčastějších patogenů, které vyvolávají infekce dýchacích cest nebo infekce močové, kožní či kvasinkové. Léčba těmito přípravky má na pracovištích Fakultní nemocnice dlouhou tradici a byly vyráběny na pracovištích Ústavu mikrobiologie a Ústavu biotechnologií jako individuálně připravované léčebné přípravky. Na základě velmi dobrých klinických zkušeností z pracovišť Fakultní nemocnice Olomouc byla zahájena jejich komerční výroba podnikem Bioveta v současné podobě potravinových doplňků (tabulka 2).

Indikace použití bakteriálních imunomodulátorů?

Obecně je možno říci, že bakteriální imunomodulátory používáme k aktivaci obranných – imunitních mechanismů, pokud je považujeme za oslabené. Oslabené mohou být z různých důvodů – špatnou výživou, vyčerpaností fyzickou či psychickou, ale hlavně u častých nebo dlouhotrvajících hlavně bakteriálních infekcí (opakované angíny, záněty středouší, nosních dutin, záněty průdušek, močových cest, kůže a podkoží). Vesměs takové stavy označujeme jako sekundární imunodeficity, které jsou přechodné (nejedná se o vrozené chybění některých složek imunitního systému) a spolu se správnou rekonvalescencí a výživou mohou bakteriální imunomodulátory urychlit regeneraci imunitního systému aktivací jeho některých složek. Studie rovněž prokázaly, že podávání bakteriálních imunomodulátorů má i preventivní účinek na četnost a průběh infekcí (17, 18, 19, 20, 21, 22), ale jen u těch jedinců, u kterých tato četnost byla zvýšená – více jak 3 infekce za rok vyžadující léčbu antibiotiky nebo klidový režim s absencí ve škole či zaměstnání. V našich podmínkách to znamená, že bakteriální imunomodulátory

nasazujeme v období rekonvalescence po proběhlé infekci ke zlepšení regenerace imunitního systému a prevenci dalších opakování infekce. Dobrý klinický efekt byl pozorován rovněž u alergických onemocnění (23, 11). Pozitivní výsledky je možno zaznamenat i v revmatologii (24, 25), i u některých dalších imunopatologických stavů (26, 27).

Výsledky klinických studií

Nejpočetnější klinické studie jsou provedeny s Broncho-vaxomem, který je na trhu nejdéle (např. 28, 29, 30, 31, 32, 33), ale v současné době jsou již k dispozici i početné kontrolované studie s Ribomunylem (34, 35, 36, 19, 37, 38, 39) i Luivacem (22, 40, 41), které dokládají statisticky významné snížení četnosti infekcí hlavně dýchacích cest, jejich mírnější průběh s nižším počtem horečnatých dnů, snížení počtu zameškaných dnů ve škole nebo v zaměstnání, sníženou potřebu antibiotické léčby. Velmi dobrá klinická účinnost byla potvrzena i u opakovaných močových infekcí (42). Podrobné farmakoekonomické studie prokazují ekonomický přínos podávání bakteriálních imunomodulátorů u chronických onemocnění dýchacích cest (CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc) v nižší potřebě hospitalizací a návštěv pohotovostních služeb pro exacerbace základního onemocnění, ve snížení nákladů na léčbu těchto exacerbací úsporou antibiotik a dalších pomocných léků (43, 44, 45, 46).

V posledních letech se objevily observační multicentrické studie s bakteriálními lyzáty různého složení (Olimunovac, Candivac, Urivac, Acnevac), jejichž původ je možno vystopovat na pracovištích LF UP a FN v Olomouci a které se dostaly do komerční výroby díky podniku Bioveta a.s. a publikované výsledky jsou plně srovnatelné s podobnými přípravky zahraniční provenience. V roce 2011 byla publikována observační multicentrická studie s OLIMUNOVACEM (47). Potvrdila statisticky významný pokles hlavně spotřeby ATB při léčbě respiračních infekcí, snížený počet dnů s teplotou nad 37,5 °C i snížení počtu dnů se subfeбриliemi. Byl potvrzen statisticky významný pokles dnů absence v zaměstnání a při školní docházce. 80% pacientů si uvědomovalo subjektivně významné zlepšení zdravotního stavu v 6měsíčním sledovaném období ve srovnání s 6měsíčním obdobím před nasazením přípravku.

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 (48). 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 ($p = 0,0003$) (49).

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 12měsících (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 %) (50).

Závěr

Z výše uvedených skutečností celkem jednoznačně vyplývá, že **bakteriální imunomodulátory vůbec nepatří k obsolentním léčebným přípravkům**, které máme k dispozici v klinické praxi. **Patří naopak k nejpřirozenějším modulatorům lidského imunitního systému**. Je potěšující, že v posledních letech, kdy stále více zdůrazňujeme principy vědy založené na důkazech, se objevují odpovídajícím způsobem provedené kontrolované studie s těmito přípravky, se kterými máme již dlouhodobé dobré klinické zkušenosti. Přestože máme s používáním bakteriálních imunomodulátorů především dobré klinické zkušenosti a dokumentace hovoří o minimálním procentu nežádoucích vedlejších účinků, **je potřeba varovat pouze před paušálním používáním těchto přípravků v terénní praxi** „na povzbuzení imunity“. Je potřeba si uvědomit, že se jedná o biologické přípravky, které se mohou příznivě uplatnit

pouze tehdy, jsou-li použity ve správnou dobu u vhodného pacienta. Přestože některé jsou i volně prodejné, jejich použití je vhodné konzultovat s lékařem, který má zkušenost s jejich používáním.

Literatura

1. Viktorinová, Koukalová, Bystroň. Kožní testy u pacientek léčených vakcinou KANVAKOL. Klin. Mikrobiol. Inf. Lék. 1999; 5: 18–22.
2. Nimier K, Wolff F, Allouch PY, et al. Protective effects of RU 41740, a bacterial immunomodulator, against experimental infection: induction of cytokine and immunoglobulin release in mice after oral administration. Int J Immunopharmacol 1999; 21(9): 561–574.
3. Saada HN, Azab KS, Zahran AM. Post-radiation effect of Broncho-vaxom, OM-85 BV, and its relationship to anti-oxidant activities. Pharmazie 2001; 56(8): 654–656.
4. Guggenbichler JP. konference: Slizniční imunita a uplatnění imunomodulace v alergologii, pediatrii, geriatrii a urologii. Praha, Brno, Bratislava květen 2006 (sborník).
5. Ferenčík M. Receptory podobné Toll (TLRs), přirozená imunita a alergický zápal. Alergie 2003; 1: 35–42.
6. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2001; 375: 1076–1079.
7. Lodinová-Žádníková R. Probiotika v pediatrii: Snížení rizika nosokomiálních infekcí perorálním osídlením probiotickým kmenem E.coli po narození a jeho vliv na frekvenci opakovaných infekcí a alergií po 10 a 20 letech. Alergie 2002; 4: 275–279.
8. Bowman LM, Holt PG. Selective Enhancement of Systemic Th1 Immunity in Immunologically Immature Rats with an Orally Administered Bacterial Extract. Infection and Immunity, 2001: 3719–3727.
9. Byl B, Libin M, Gerard M, et al. Bacterial extract OM85.BV induces interleukin -12 dependent IFN-gamma production by human CD4+ T cells. Journal of Interferon and Cytokine Research 1998; 18(10): 817–821.
10. Spisek R, Brazova J, Rozkova D, et al. Maturation of dendritic cells by bacterial immunomodulators. Vaccine, 2004; 22(21–22): 2761–2768.
11. Bystroň J, Heřmanová Z, Szotkovská J, Pazderová D. Investigation of clinical efficacy and influence of ribosomal immunotherapy on plasma levels of cytokines IL-4, IL-5, IL-12, IFNγ and total IgE in grass-pollen allergy patients during pollen-season. Allergy, 57, 2002, suppl. 73, abstract No 173.
12. Bystroň J, Heřmanová Z, Szotkovská J, Heller L. Comparison of ribosomal immunotherapy on plasmatic levels of total IgE and cytokines IL-4, IL-5, IL-12 and IFNγ in atopic and non-atopic adults during grass-pollen season. Allergy 2002; 57(Suppl. 73), abstract 176.
13. Bene MC, Faure GC. From Peyer's patches to tonsils. Specific stimulation with ribosomal immunotherapy. Drugs 1997; 54(Suppl. 1): 24–28.
14. HbabiHaddioui L, Roques C. Inhibition of Streptococcus pneumoniae adhesion by specific salivary IgA after oral immunisation with a ribosomal. Drugs 1997; 54: 29–32.
15. Lanzilli G, Falchetti R, et al. In vivo effect of an immunostimulating bacterial lysate on human B lymphocytes. Int J Immunopathol Pharmacol. 2006; 19: 551–559.
16. Morandi B, Agazzi A, et al. A mixture of bacterial mechanical lysates is more efficient than single swain 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.
17. Brado F, Tarantini F, Ghiglione V, et al. Bacteria lysate in the prevention of acute exacerbation respiratory recurrent infections. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2007; 2(3): 335–345.

18. Bystroň J. K otázce použití u nás dostupných perorálních imunomodulátorů v klinické praxi. *Prakt. Lék.* 1994; 74: 250–253.
19. Jara-Pérez JV, Berber A. Primary Prevention of Acute Respiratory Tract Infections in Children Using a Bacterial Immunostimulant: A Double-Masked, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Clinical Therapeutics* 2000; 22(6): 748–759.
20. Bystroň J. Bakteriální imunomodulátory v ORL praxi. *Otorinolaryng. a Foniát.* 2000; 2: 73–81.
21. Del-Rio-Navarro BE, Luis Sierra-Monge JJ, Berber A, et al. Use of OM-85 BV in children suffering from recurrent respiratory tract infection and subnormal IgG subclass levels. *Allergologia et Immunopathologia* 2003; 31(1): 7–13.
22. Grevers G, Palacios OA, Rodrigues B, et al. Treatment of recurrent respiratory tract infections with a polyvalent bac-

terial lysate: results of an open prospective, multinational study. *Adv. Ther.* 2000; 17(2): 103–116.

23. Banche G, Allizond V, et al. Improvement of clinical response in allergic rhinitis patients treated with an oral immunostimulating bacterial lysate: in vivo immunological effects. *International J Immunopathol Pharmacol* 2007; 20: 129–138.

24. Hyrych KL, Inman RD. Infectious agents in chronic rheumatic diseases. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2001; 13(4): 300–304.

25. Rovenský J, Švik K, Stančíková M, Išták R. Vplyv imunostimulačného preparátu Ribomunylu na účinok cyklosporínu a metotrexátu pri adjuvantnej artritíde u potkanov. *Rheumatologia* 2003; 17(1): 15–27.

Další literatura u autora a na www.dermatologiepropraxi.cz

Článek přijat redakcí: 17. 10. 2013
Článek přijat k publikaci: 29. 11. 2013

doc. MUDr. Jaromír Bystroň, CSc.
*Odd. alergologie a klinické imunologie
Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
jaromir.bystron@fnol.cz*
