

Imunostimulační terapie, rizika, přínosy, současné možnosti

MUDr. Mgr. Jitka Petanová, CSc.

Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. LF UK v Praze a VFN v Praze

Imunostimulační terapie je jedním z imunointervenčních přístupů k pacientům. Indikací k jejímu použití jsou recidivující infekce, především dýchacích cest a trávicího traktu. Cílem imunostimulace je s využitím různých imunostimulačních prostředků zvýšit funkce přirozené i specifické imunity a zlepšit tak obranyschopnost pacienta. Tato terapie je spojena s určitými riziky, kterým lze ve většině případů i předcházet.

Klíčová slova: imunostimulační terapie, imunoglobuliny, syntetické a biologické preparáty, rizika terapie.

Immunostimulating therapy, its risks, benefits, and current possibilities

Immunostimulating therapy is one of the immunointervention possibilities in patients. The indications for its use are recurrent infections of the respiratory and gastrointestinal tracts. The aim of the immunostimulation is to increase the functions of innate and specific immunity and to enhance patient's immune response. Immunostimulating therapy is based on the use of different immunostimulating agents. This therapy has some risks but it is possible to prevent them.

Key words: immunostimulating therapy, immunoglobulins, synthetic and biologic drugs, therapy risks.

Interní Med. 2011; 13(9): 343–346

Imunostimulační terapie je jednou z možností léčebných postupů, které jsou využívány v klinické imunologii a alergologii. Řadíme ji mezi ostatní druhy imunomodulačních přístupů vedle imunosupresivní terapie a imunorestaurace. Imunosupresivní terapie (cytostatika, vysoké dávky intravenózních imunoglobulinů IVIG) je využívána k potlačení nadměrné imunitní odpovědi. V praxi je také často využíván protizánětlivý efekt kortikoidů, většinou v kombinaci s imunosupresivními léky. V případě imunorestauračních postupů je cílem terapie uvést jednotlivé složky imunitního systému do rovnováhy, kdy není cílem terapie ani jejich potlačení ani výrazné zvýšení efektivity funkcí. Do této skupiny lze zařadit i substituční terapii gamaglobuliny. Ke splnění imunorestauračních cílů lze využívat i další léčebné prostředky, které nepatří přímo mezi medikamentózní preparáty, ale jsou řazeny mezi parafarmaka (potravinové doplňky). Jako příklad lze uvést například některá prebiotika a probiotika. Jejich efekt je využitelný u mírných forem dysfunkce imunitního systému. Protinádorová imunoterapie využívá postupy stimulační, supresivní i imunomodulační (1).

Cíle a přínosy imunostimulační terapie

Cílem imunostimulační terapie je zvýšit výkonost některých imunitních mechanismů, které se jeví jako nedostatečné. K této situaci může docházet při primárních či sekundárních

imunodeficientních stavech. Hlavním projevem nedostatečnosti imunitního systému pacienta jsou recidivující infekce, lokalizované především v oblasti dýchacího traktu. Dalšími projevy bývají kožní infekce a abscesy, gastrointestinální obtíže. Nezbytným terapeutickým postupem u sekundárních imunodeficientních stavů je léčení základního onemocnění (nádorová onemocnění, metabolické poruchy, malnutrice a malabsorpce, péče v pooperačním období).

Druhy imunostimulační terapie

Imunostimulační terapii lze rozdělit do několika skupin. Některé z nich jsou používány pouze ve specializovaných centrech (genová terapie, buněčná terapie, biologická léčba), jiné jsou naopak používány i praktickými lékaři (bakteriální imunomodulátory). Příkladem buněčné terapie používané v protinádorové imunitě je využití stimulovaných dendritických buněk pacienta. Použití biologické léčby je soustředěno do specializovaných center při využití její imunostimulační i imunosupresivní funkce. Některé z cytokinů jsou používány jako imunostimulační prostředky: protiinfekční agens (interferony u hepatitidy B a C, 2), růstové faktory (při neutropenii, anémii), či v protinádorové terapii (2). Jiným příkladem imunostimulační terapie je vakcinace (aktivní a pasivní imunizace) (1, 3). Dříve používané thymové hormony (4) nejsou nyní k dispozici.

V tomto přehledu se budeme více věnovat imunostimulačním postupům, které jsou používány na většině pracovišť klinické imunologie a alergologie.

Imunoglobuliny

Preparáty určené k intravenóznímu, subkutánnímu a intramuskulárnímu podání jsou připraveny z plazmy zdravých dárců, u kterých lze předpokládat předchozí kontakt s různými druhy infekcí. Poskytují tak na jedné straně doplnění chybějících hladin imunoglobulinu, především izotypu IgG, na straně druhé pak zajišťují specifickou imunitní odpověď při infekcích. Forma jejich podání je při výraznějším snížení hladin intravenózní a subkutánní cestou. Při použití preparátů určených k intramuskulární aplikaci je prostředkem jejich působení především modulace imunitní odpovědi (opsonizace a neutralizace mikrobiálních agens a produktů). Druh podávaného preparátu, jeho dávka a frekvence podání je určována u konkrétního pacienta podle jeho laboratorních nálezů, klinického stavu a také podle schopnosti spolupráce. Intravenózní imunoglobuliny IVIG jsou podávány v dávkách 200–400 mg/kg hmotnosti pacienta, s frekvencí podání většinou jedenkrát za 3–4 týdny (3, 4). Subkutánní imunoglobuliny je možné aplikovat v místě bydliště i samotným pacientem po předchozím zacvičení. Podání intramuskulárních imunoglobulinů je prováděno aplikací do oblasti gluteálních svalů, frekvence

podání je individuálně různá (1x týdně až 1x měsíčně).

Syntetické preparáty

Mezi nejčastěji používaný preparát patří Isoprinosine tbl. (inosinum pranobexum). Účinek tohoto léku je dvojitý – virostatický a imunostimulační se zaměřením na buněčnou imunitní odpověď (aktivace T a B lymfocytů, přirozených zabíječů – NK buněk). K využití virostatického efektu jsou určeny dávky 3–4 g/den, ale při indikaci protrahovaných infekcí máme výborné zkušenosti s nízkým dávkováním léku (2–3x 1 tbl./den). Dalším dříve častěji používaným lékem byl Decaris (levamisol), který má imunorestaurační efekt. Jeho použitím dochází k normalizaci přirozené i specifické buněčné imunity. Nejčastější způsob dávkování je v intervalu 3–4 dnů po dobu několika týdnů (4). V současnosti je možná preskripce levamizolu na základě individuálního schválení žádosti pro daného pacienta.

Transfer faktor

Transfer faktory představují preparáty obsahující směs složek získaných z dialyzátu leukocytů. Důsledkem jejich použití je zvýšení buněčné imunity, restaurování fagocytárních schopností. Připravují se buďto z prasečích leukocytů (Imunor lyo), nebo z lidských leukocytů (Immodin inj.). Druhý jmenovaný preparát není t.č. dostupný na našem trhu, jeho výroba byla dočasně přerušena (stav k 6/2011). Frekvence podání je u lyofilizovaného preparátu většinou 1 lahvička 1x týdně s aplikací per os. Podle klinického stavu pacienta je možné tuto terapii individuálně modifikovat. Při použití injekční formy s.c. je frekvence aplikace preparátu vždy individualizována.

Bakteriální lyzáty

Bakteriální lyzáty představují nesourodou skupinu preparátů s odlišným obsahem součástí různých mikrobiálních agens (5, 6, 7). Některé preparáty jsou řazeny mezi registrované léčivé prostředky, část bakteriálních lyzátů je zahrnuta mezi potravinové doplňky (7). Mechanismus efektu této terapie je založen na opakovaném předkládání neinfekčního agens či jeho součástí buňkám přirozené imunity. Tento proces vede ke zrychlení rozpoznávání těchto látek a ke zrychlení zpracování a zlepšení prezentace jejich antigenů složkám specifické imunity (8). Způsob podávání je většinou perorální, pro konkrétní léčiva existují doporučená schémata podávání. Někteří autoři uvádějí lepší výsledky po sublinguální aplikaci (8). Terapie bakteriální-

Tabulka 1. Přehled nejčastěji používaných preparátů s imunostimulačním (imunorestauračním) účinkem

Imunoglobuliny pro i. v., i. m. a s. c. aplikaci	i. v. aplikace: Kiovig, Flebogamma, Gammagard, i. m. aplikace: Igamplia, s. c. aplikace: Subcuvia
Syntetické preparáty	Isoprinosine
Leukocytární dialyzáty	Imunor (Immodin)
Bakteriální imunomodulátory	Broncho-Vaxom, Luivac, Ribomunyl, Uro-Vaxom, GS Imunostim, Candivac, Olimunovac, Urivac

mi lyzáty je používána převážně v podzimním a jarním období.

Specifická alergenová imunoterapie (SAIT)

V alergologii je v současné době používána jako jediná kauzální terapie. Preparát obsahující daný alergen ve vhodně upravené formě (vodný roztok purifikovaného alergenu, synteticky připraveným alergoidem) je podáván pacientovi v postupně se zvyšujících dávkách formou sublinguálních kapek nebo subkutánní injekce. Na přelomu loňského a letošního roku byla zahájena tato terapie i formou sublinguálních tablet s obsahem alergenu směsi trav. Mechanismus působení SAIT je zprostředkován stimulací regulačních T lymfocytů Treg, které produkovanými cytokiny snižují aktivaci dalších složek imunitního systému vyvolanou působením alergenu. Tuto terapii můžeme přiřadit k imunostimulačním postupům.

Rizika imunostimulační terapie

Imunostimulační terapie je spojena s některými riziky. V případě podávání intravenózních preparátů je zvýšené riziko u pacientů s protilátkami proti IgA, které následně mohou reagovat se stopovým množstvím imunoglobulinu IgA v aplikovaném preparátu. Častější nežádoucí reakcí při rychlejší aplikaci infuze IVIG bývá pocit horka, bolesti zad. Tyto nepříjemné subjektivní pocity lze odstranit zpomalením infuze. Aplikace subkutánních a intramuskulárních imunoglobulinů bývá v některých případech spojena s lokální reakcí charakterizovanou indurací a místním zarudnutím. Projevy ustupují do 24 hodin od provedení aplikace. Při podávání syntetických imunostimulačních preparátů někdy dochází ke zvýšení diskomfortu u pacientů spojeným s pocitem probíhající infekce. K těmto změnám dochází v počátečních fázích terapie, většinou během 2–3 dnů vymizí. V případě podávání Isoprinosu je třeba dbát na dostatečnou hydrataci pacientů, často stoupá hladina kyseliny močové. U některých pacientů léčených levamizolem jsou možné změny v krevním obraze (leukopenie, agranulocytóza) (4). Při použití transfer fakto-

ru nebyly pacienti udávány zhoršené subjektivní obtíže kromě lokální bolestivosti po subkutánní aplikaci injekční formy. V případě terapie bakteriálními lyzáty byla také zvažována možná indukce autoimunitního onemocnění. Toto riziko je však možné spíše u pacientů, kterým je daný preparát podáván bez předchozího imunologického vyšetření a vyloučení případného autoimunitního onemocnění (například autoimunitní tyreoiditidy). U některých pacientek byla tato porucha diagnostikována až po předchozí dlouhodobé terapii bakteriálními lyzáty, ale jednoznačná vazba mezi imunopatologickým stavem a terapií nebyla prokázána. Steurer-Stey a kolegové udávali jako běžné kožní a urologické nežádoucí účinky (9), jiné přehledy pak zmiňovaly gastrointestinální obtíže (10). Specifická alergenová terapie je používána v České republice pouze specialisty v oboru alergologie a klinická imunologie. Jejím možným rizikem je kromě lokálních reakcí málo pravděpodobný rozvoj systémové reakce až anafylaxe. Při zachování správných pravidel preskripce, formy a dávky podání vybraného preparátu je možnost takové reakce minimalizována. Určitým rizikovým faktorem je trvající expozice pacienta danému alergenu i v době mimo jeho přirozené maximální koncentrace. Nezbytným předpokladem efektu této terapie je dobrá spolupráce pacienta, která předpokládá minimálně tříleté, s výhodou až pětileté kontinuální podávání všech forem preparátů. Při imunostimulační terapii všech druhů se mohou vyskytnout u některých pacientů nepřiměřené až febrilní reakce, často související s aktivací zánnětlivého ložiska (4).

Doporučení pro praxi

V případě suspektních imunodeficientních stavů při opakovaných zánětech u pacientů a jejich nedostatečné odpovědi po terapii antibiotiky je vhodné provedení alespoň základních vyšetření praktickým lékařem či internistou. Základním krokem je stanovení sedimentace erytrocytů, krevního obrazu s diferencíalem leukocytů, základní biochemické vyšetření včetně elektroforézy bílkovin. Ta může velice rychle odhalit snížení hladin imunoglobulinů při poklesu

gamaglobulinové frakce. Obdobným rychlým indikátorem suspektního snížení zastoupení T lymfocytů v periferní krvi je lymfopenie. V případě těchto nálezů je pak vhodné provést podrobné imunologické vyšetření a odeslat pacienta na odpovídající specializované pracoviště. V rámci podrobných vyšetření lze potvrdit či vyloučit jak imunodeficientní stav, tak i možné autoimunitní onemocnění, a vyvarovat se tak případného zvýšeného rizika při podání imunostimulačních preparátů. Podle aktuálních nálezů u konkrétní osoby a průkazu případných imunodeficiencí je pak rozhodnuto o vhodných terapeutických postupech. Nejčastějším snížením imunitních funkcí je protilátková imunodeficience – hypogamaglobulinémie (primární i sekundární). Z primárních imunodeficiencí je nejčastější snížení imunoglobulinu IgA, často diagnostikované až v dospělém věku. Jeho hlavními projevy jsou recidivující infekce horních a dolních dýchacích cest. Substituční terapie v případě imunodeficience IgA bohužel neexistuje. Jako výhodné se jeví u pacientů s tímto nálezem použití napří-

klad bakteriálních lyzátů, které zvýší funkčnost přirozené imunity a následně i specifické imunitní odpovědi. V případě deficience celkového imunoglobulinu IgG a jeho podtříd je využívána substituční terapie gamaglobuliny. Nezbytnou součástí veškerých terapeutických postupů včetně imunostimulační terapie je dodržování režimových opatření pacienty, nepřecházení nemocí, jejich doléčení (4). Při dobré spolupráci mezi pacientem, jeho praktickým lékařem a klinickým imunologem-alergologem je možné využívat imunostimulační terapii bez zvýšeného rizika vzniku nežádoucích reakcí a komplikací.

Literatura

1. Todd I, Spickett G. Immunological Therapy. In: Lecture notes. Immunology. Oxford: Blackwell Publishing Ltd 2005: 181–189.
2. Chapel H, et al. Immune Manipulation. In: Essentials of Clinical Immunology. Oxford: Blackwell Publishing Ltd 2006: 125–142.
3. Bartůňková J. Imunodeficience. Praha: Grada Publishing 2002: 232 s.
4. Fučíková T. Imunomodulace. In: Klinická imunologie v praxi (2. vydání). Praha: Galén 1997: 280–318.
5. Bystroň J. Recidivující infekce a možnosti jejich ovlivnění imunomodulací. Med. Pro Praxi 2010; 7(3): 115–121.
6. Bystroň J. Imunomodulační léčba v pediatrii. Pediatr. praxi 2010; 11(5): 298–304.
7. Jílek D. Klinické a farmakoeconomické aspekty bakteriální imunomodulace. Med. Pro Praxi 2009; 6(1): 53–54.
8. Alecsandru D, et al. Sublingual therapeutic immunization with polyvalent bacterial preparation in patients with recurrent respiratory infections: immunomodulatory effect of antigen-specific memory CD4+ T cells and impact on clinical outcome. Clinical and Experimental Immunology 2011; 164: 100–107.
9. Steurer-Stey C, et al. Oral purified bacterial extracts in chronic bronchitis and COPD. Systematic review. Chest 2004; 126: 1645–1655.
10. Schaad UB. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. J Pediatr 2010; 6(1): 5–12.

Článek přijat redakcí: 28. 6. 2011

Článek přijat k publikaci: 21. 7. 2011

MUDr. Mgr. Jitka Petanová, CSc.

ÚIM 1, LF UK a VFN

Studničkova 7, Praha 2, 128 00

jitka.petanova@lf1.cuni.cz
