

POUŽITÍ IMUNOSTIMULAČNÍCH LÉKŮ U DĚTÍ S ČASTÝMI RESPIRAČNÍMI INFEKCEMI

prof. MUDr. Jiří Litzman, CSc.

Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Ze skupiny léků s prokázanými pozitivními imunomodulačními (imunostimulačními) vlastnostmi jsou v praxi praktického pediatra dostupné především tzv. bakteriální imunomodulátory. Jsou používány zejména u dětí s častými respiračními infekcemi ve snaze snížit jejich frekvenci nebo tíži. Jedná se o léčbu poměrně bezpečnou, přesto by neměla být zbytečně nadužívána, zejména pokud u pacienta nevidíme žádný pozitivní efekt nebo máme-li klinické či laboratorní podezření na autoimunitní onemocnění. Při paušální léčbě často nemocných dětí imunostimulačními léky praktickým pediatrem existuje i riziko odkládání nutného imunologického vyšetření, a tudíž i adekvátní léčby u nemocných se závažnějšími formami imunodeficitu.

Klíčová slova: imunomodulace, imunodeficience, infekce dýchacích cest.

USE OF IMMUNOSTIMULATING DRUGS IN CHILDREN WITH FREQUENT RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

Immunomodulators of bacterial origin are the most frequently used immunostimulating drugs in a practice of general pediatrics. These drugs are used mainly in children with frequent respiratory tract infections in order to decrease the frequency or severity of these infections. The treatment usually does not induce adverse reactions, but it should not be overused mainly if no positive effect of the treatment is seen, or if there is a clinical or laboratory suspicion of autoimmune disease. There is also a risk of a delay of necessary immunological investigation in children with severe primary or secondary immunodeficiencies.

Key words: immunomodulation, immunodeficiency, respiratory tract infections.

Pediatr. prax, 2008; 6: 338–340

Infekční onemocnění provázejí lidskou populaci od nepaměti a jsou jistě nepříjemnou součástí našeho života v ekosystému Země. Obrana proti infekčním agens byla fylogeneticky jedním z nejdůležitějších stimulů rozvoje imunitního systému živých organismů. Přestože rozvoj imunitního systému prošel jistě složitým vývojem, v žádném případě nemůže zaručit nevnímavost k infekcím vsudypřítomnými mikroorganismy; nemůže ani zajistit, aby infekce probíhaly bezpříznakově. Dokonce je to právě imunitní systém, který se podílí na rozvoji řady příznaků doprovázejících běžné infekce (teplota, lokální zánětlivé příznaky, hypertrofie tkání imunitního systému). Výskyt infekcí spolu s jejími příznaky je tedy nezbytnou součástí života na Zemi a není v možnostech imunitního systému těmto onemocněním zabránit. Infekce, ačkoli jsou nepříjemně vnímány, mají obvykle významný pozitivní stimulační vliv na imunitní systém. Hygienická hypotéza nárůstu počtu alergických onemocnění v posledních letech dokonce zdůrazňuje ochranný význam infekcí v časném věku proti rozvoji alergických onemocnění.

Existuje velmi málo údajů o tom, jaké množství infekcí je možno považovat za „normální“, zejména v dětském věku. Počet akutních infekcí je jistě ovlivněn řadou faktorů, mimo jiné věkem, komorbiditami a předchozí imunitní zkušeností (rozdíl mezi primární a sekundární imunitní reakcí na konkrétní mikroba). Významným faktorem je začátek kolektivizace dítěte ve školce či jeslích, kde se dítě začíná setkávat s velkým množstvím patogenů, vůči nimž si zatím nevytvořilo imunitní paměť, což je bohužel často

doprovázeno příznaky akutní infekce. Na zvýšené frekvenci infekcí či jejich komplikací se podílí i imunodeficience, ať již primární nebo sekundární.

Snaha zabránit rozvoji infekcí nebo alespoň příznaků, jež infekce doprovázejí, je pochopitelná. V současné době existuje řada látek, o nichž víme, že mají v *in vitro* experimentech stimulační efekt na různé buňky imunitního systému. Menší, ale stále ještě velká, je skupina látek, u nichž je možno prokázat *in vivo* určitý vliv na funkce imunitního systému v experimentálních podmínkách na zvířeti, často se jedná o vliv na experimentálně vyvolané nádory. Přenos těchto poznatků na člověka je velmi obtížný. Přestože tedy známe velké množství látek „ovlivňujících imunitu“, máme velmi málo skutečných léků s prokázaným efektem na jasně definovaný zdravotní stav pacientů. Některé imunostimulační (pozitivně imunomodulační) přípravky jsou využívány v onkologii, jedná se zejména o léky ze skupiny cytokinů, ty ale nejsou náplní tohoto přehledu. Nebudeme ani zmiňovat řadu potravinových doplňků s deklarovaným vlivem na imunitní systém, které plní naše lékárny. Jedná se o látky, které většinou neprošli klasickým klinickým hodnocením účinnosti. Jinak řečeno, v jejich případech není (i když možná pouze doposud) dostatek důkazů pro to, aby příslušná látka mohla být zaregistrována jako lék, tj. látka s (alespoň minimálně) prokázanou účinností v dané indikaci. Taková účinnost by v současné době měla být prokázána dobře dokumentovaným dvojité slepým pokusem, jehož výsledky prošly dostatečně kvalitním oponentním řízením.

Poslední metaanalýza Cochrane Collaboration, která pátrala po všech publikovaných výsledcích studií léčby dětí s častými respiračními infekcemi, pracuje celkem s 58 randomizovanými studiemi. Třicet osm z nich tvořily práce týkající se imunomodulátorů bakteriálního původu. Zbylé studie zjišťovaly efekt syntetických látek levamisolu, inosiplexu a pidotimodu, dále byly nalezeny studie týkající se extraktů z thymu, výtažku z česneku a z *Echinacea purpurea*. Pochopitelně ne všechny tyto studie vyšly pro zkoumanou látku pozitivně, přesto jsou o použitých preparátech alespoň nějaké exaktní informace ve světové literatuře (1).

V praxi praktického pediatra jsou v současné době z léků s pozitivními imunomodulačními vlastnostmi prakticky k dispozici pouze tzv. bakteriální imunomodulátory. Jedná se o látky připravené lýzou určitého počtu bakteriálních druhů infikujících dýchací cesty (nejčastěji *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*). Nejčastěji to jsou extrakty z celých bakterií (v současné době se jedná o preparáty Broncho-vaxom (OM Portuguesa, Portugalsko) a Luivac (Daiichi Sankyo Europe, SRN), dříve též Imudon a IRS 19 (obě Solvay Pharma, Francie). Ribomunyl (Pierre Fabre Médicament, Francie) se skládá z ribozomální frakce bakterií kombinované s proteoglykanem *Klebsiella pneumoniae*. Dříve byl dostupný i Biostim (Laboratoire Aventis, Francie) složený z proteoglykanu buněčné stěny *Klebsiella pneumoniae*.

Z dalších léků s deklarovanými imunostimulačními vlastnostmi jsou u nás nyní dostupné ještě některé cytokiny (IL-2, IFN- α , IFN- γ), inosiplex (Isoprinosin) a leukocytární dialyzát (Immodin, Imunor), ty jsou však svou preskripcí vázány na specialisty v oboru alergologie a klinická imunologie nebo onkologie.

Kdy je tedy vhodné uvažovat o podávání pozitivně imunostimulačních přípravků? Tato otázka je nejen nejdůležitější, ale také nejtěžší. Odpověď je navíc velmi všeobecná, bližší specifikace zřejmě skutečně možná není. Pozitivně imunostimulační přípravky podáváme u dětí, jejichž frekvence banálních infekcí je vyšší než u jiných dětí daného věku. V úvahu je vhodné brát i délku a závažnost probíhajících infekcí. Imunomodulaci může začínat praktický lékař, je zde ale určité riziko přehlédnutí závažnějšího primárního imunodeficitu. Je proto potřeba vědět, že manifestací „skutečných“ a závažných imunodeficitů jsou především komplikované (ani ne tak časté) infekce. Proto by děti, u nichž se objevily komplikace typu pneumonie, meningitidy, případně i častější otitidy či sinusitidy, měly být před zahájením imunostimulační léčby vyšetřeny imunologicky. Týká se to zejména dětí s nástupem těchto komplikací v časném věku. V případě respiračních infekcí je nejčastější příčinou porucha tvorby protilátek, proto je možno u lehčích případů nahradit imunologické vyšetřením alespoň stanovením hladiny sérových imunoglobulinů. Imunologické vyšetření by měly určitě podstoupit děti s opakovaným výskytem hlubokých abscesů (suspektní je porucha fagocytárních funkcí), u takových pacientů ani není možno očekávat efekt léčby klasickými bakteriálními imunomodulátory. Na druhé straně lze mít pouze minimální obavy z nasazení léčby u dosud „zdravých“ dětí, u nichž se frekvence infekcí výrazněji zvýšila nástupem do dětského kolektivu.

Kontraindikace imunostimulační léčby je třeba považovat za relativní. Všechny publikované studie uvádějí velmi nízký výskyt vedlejších reakcí, což odpovídá všeobecné zkušenosti.

Dosud ale nebyly publikovány žádné studie o dlouhodobé bezpečnosti léčby, zejména ve vztahu k rozvoji možných autoimunitních onemocnění. Výskyt autoimunitních tyreoidit je běžnou komplikací léčby interferonem v onkologických indikacích, i když zde se ale zcela jistě jedná o výrazně silnější stimulaci imunitního systému než při použití bakteriálních imunomodulátorů. Imunostimulační

léky obvykle nepodáváme pacientům s již rozvinutými autoimunitními chorobami a jsme velmi opatrní i u osob, u nichž jsme již dříve prokázali některou autoprotilátku. V rámci screeningu na našem oddělení vyšetřujeme u všech pacientů odeslaných k vyšetření alespoň antinukleární protilátky, tento postup ale asi není nutný u každého dítěte, u něhož je imunomodulační léčba nasazována. Obava z autoimunitizace nás vede i ke zvažování často opakovaných podání imunostimulačních léků u dětí, kde byla předchozí léčba buď bez efektu, nebo již vymizela klinická indikace podání imunostimulačních preparátů. Opakovaně se totiž setkáváme s pacienty, kteří bývají pravidelně každé jaro a podzim léčeni některým z uvedených léků. Po dotazu, je-li dítě doopravdy častěji nemocné, se dozvídáme, že dávno není.

Dalším problémem je nasazování bakteriálních imunostimulátorů u pacientů s jasně definovanými imunodeficity. Nemáme prakticky žádné údaje o tom, že by tato léčba byla účinná u nemocných s imunodeficity způsobenými poruchou imunitního systému nebo jinými dysfunkcemi (cystická fibróza, anatomické abnormality, gastroezofageální reflux), zde je pochopitelně nutno léčit především primární onemocnění. Podání imunomodulátorů lze ale považovat za možnost například u osob se selektivním deficitem IgA, nebo s mírným snížením hladin sérového IgG. I v těchto případech by ale indikace měla vycházet z výsledků imunologického vyšetření, aby se vyloučily jiné, závažnější poruchy imunity.

Odpovídavost na léčbu je velmi individuální. U části pacientů dochází po nasazení léčby k rychlému poklesu počtu infekcí. U části nemocných se stav nezlepšuje vůbec, ani po případných opakovaných kúrách. Je pak otázka, má-li neúspěšnou léčbu cenu opakovat. Přinejmenším je vhodné změnit používaný preparát.

Výše zmíněná metaanalýza Cochrane Collaboration vypočítala celkovou účinnost všech zkoumaných imunostimulátorů jako 30% pokles frekvence respiračních infekcí (1). Je třeba ale říci, že mnohé použité studie měly velmi nízkou kvalitu provedení, některé byly dokonce citovány z nepřímého zdroje. Bohužel do určité míry platí, že nejvyšší účinnost uvádějí publikace, ke kterým lze mít největší formální výhrady. Výsledky asi nejkvalitněji provedené klinické studie, již se zúčastnilo 232 dětí ve věku 26–96 měsíců s častými respiračními infekcemi z Německa, dokumentovaly asi 16% pokles počtu těchto in-

fekcí. Důležitým poznatkem z této studie je fakt, že nejlepší výsledky byly zaznamenány u dětí, u nichž byl předchozí výskyt infekcí nejvyšší (2). Pozorování, že efektivita léčby je nejvyšší především u dětí s výrazně zvýšenou nemocností, byla potvrzena i dalšími pozorováními.

Pokud se týká dávkování, je vhodné dávat přednost schémátům doporučeným výrobcem. Někteří lékaři používají různá individuální dávkování, ta by ale měla být vyhrazena specializovaným pracovištím monitorujícím vznik případných vedlejších efektů léčby. Zejména v minulých letech byla velká tendence k vytváření takových vlastních dávkovacích schémat, doporučená dávkování ale vycházejí ze zkušeností a studií výrobce a měla by být optimální ve vztahu účinnost/ možné vedlejší účinky.

Existuje velmi málo údajů o interakci imunostimulační léčby s dalšími faktory. Doporučení jsou spíše intuitivní. V případě akutní infekce léčbu přerušujeme jen při závažnějším průběhu s vysokými teplotami. V případě očkování obvykle podáváme bakteriálních imunomodulátorů na 2 týdny přerušujeme, spíše se ale snažíme naplánovat očkování mezi dvě jednotlivé kúry imunomodulátoru.

Závěr

Celkově je možné říci, že podání různých imunomodulačních léků k ovlivnění frekvence respiračních infekcí u dětí je možností, která může snížit především negativní dopady na rodinu dítěte dané jeho častou nemocností. Jedná se o léčbu zřejmě poměrně bezpečnou, přesto by neměla být zbytečně nadužívána, zejména pokud u konkrétního pacienta nevidíme žádný pozitivní efekt. Jejím největším nebezpečím je asi riziko odkládání nutného imunologického vyšetření a adekvátní léčby u nemocných se závažnějšími formami imunodeficitu.

prof. MUDr. Jiří Litzman, CSc.

Ústav klinické imunologie a alergologie
LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 623 00 Brno 6
e-mail: jiri.litzman@fnusa.cz

Literatura

1. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, Sienna-Monge J.L. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; Issue 4. Art. No.: CD004974.
2. Schaad UB, Mütterlein R, Goffin H; BV-Child Study Group. Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. Chest. 2002; 122: 2042–2049.