

Zkušenosti s léčebným využitím perorálního přenosového faktoru na im. odboru KHS Ústí n.L.

Pracovní podklady pro publikaci

Dialyzovatelný extrakt leukocytů (DLE) označovaný nejčastěji jako transfer faktor (TF), u nás také jako přenosový faktor (PF), je charakterizován schopností přenést antigenně specifickou odpověď imunity buněčného typu z dárce na příjemce. Z antigenně nespecifických působení transfer faktoru na buňky imunitního systému lze uvést adjuvantní imunopotenc. působení, diferenciací účinek (thymozinu podobná dif. aktivita) a farmakologické účinky. Laboratorně lze prokazovat zvýšení počtu zralých funkčních T lymfocytů (testy celkových a aktivních E rozet, CD3 nebo CD2 znak), indukci tvorby interferonu gama, aktivaci makrofágů.

Během let experimentálního i klinického výzkumu přenosového faktoru byla prokázána celá řada aktivit obsažených v dialyzátu leukocytárního extraktu. Většina těchto aktivit směřovala ke zlepšení schopnosti imunitního aparátu příjemce reagovat obrannými mechanismy buňkami zprostředkované imunity. Za tento perspektivní léčebný účinek přenosového faktoru jsou zodpovědné spíše "imunologicky nespecifické aktivity" než vlastní "přenosová aktivita". Tomuto tvrzení odpovídal i léčebný úspěch přenosového faktoru, neboť nejlepších léčebných výsledků bylo dosaženo u pacientů s prokazatelnými poruchami základních parametrů buněčné imunity (především snížené zastoupení T lymfocytů). Tyto výsledky pak řadu lékařů vedly k širšímu terapeutickému využívání preparátů založených na bázi přenosového faktoru. V řadě států se přenosový faktor využívá jako účinný stimulator porušené buněčné imunity (např. v Německu, Japonsku, Číně, Austrálii, Kubě, v Rusku, méně ve Francii a v Itálii). V USA jsou používány rekombinatní peptidy (vlastní aktivní molekuly dialyzovatelného extraktu leukocytů) pod názvem IMREG I a IMREG II.

Pokusy s perorální formou přenosového faktoru zapadají do kontextu problematiky perorální imunomodulace. Úvahy o perorální vakcinaci resp. podávání imunomodulačních preparátů vycházely z poznatků o kompartmentaci imunitního systému, o struktuře a funkci společného slizničního imunitního systému a z experimentálních údajů o prokázané aktivaci celého imunitního systému při imunomodulačním zásahu v některém z kompartmentů.

Z preparátů blízkých přenosovému faktoru (jako jsou thymové hormony), je používána perorální forma přípravku Thymomodulin (nízkomolekulární hydrolyzát thymového extraktu, Ellem Industria, Milano). Indikační šíře je shodná jako u parenterální formy preparátu. Velmi dobrých výsledků bylo dosaženo v léčbě atopického ekzému a potravinových alergií u dětí.

Experimentální údaje o působení xenogenního přenosového faktoru jsou z myšího systému při použití prasečího přenosového faktoru. Perorální aplikace byla v experimentu použita při ovlivnění sekundární imunodeficiency u myši navozené cyklofosfamidem. Po orální aplikaci bovinního transfer faktoru byl u také člověka prokázán přenos antigenně nespecifické imunity. Orální forma xenogenního přenosového faktoru byla u člověka úspěšně použita v klinické praxi při léčbě infekcí a imunopatologických stavů (např. hyper IgE syndrom, chronická aktivní hepatitida, atd.).

Klinické možnosti použití přenosového faktoru

Během téměř 40 let, které uplynuly od objevu přenosového faktoru, byl tento preparát použit v léčbě celé řady onemocnění. Hlavní indikaci představují primární buněčné imunodeficiency - Wiskottův-Aldrichův syndrom, DiGeorgův syndrom, Nezelofův syndrom, chronická granulomatozní choroba u dětí, sekundární buněčné imunodeficiency při jiném základním onemocnění - po těžkých lymfotropních virósách, při malignitách, po imunosupresivní terapii, u těžkých septických stavů, multiorgánového selhání. U pacientů se sníženou obranyschopností, kteří jsou

nucení podstoupit operační zákrok v celkové anestezii, je riziko prohloubení imunodeficitu, jak vlivem operačního traumatu, tak vlivem celkové anestezie. Bylo prokázáno, že preventivní podání přenosového faktoru zlepší hojení ran a sníží riziko pooperačních septických komplikací. U primárních imunodeficitů má podávání přenosového faktoru charakter trvalé substituční léčby, v ostatních indikacích je dávkování zcela individuální, dle klinického stavu pacienta, stejně tak i způsob podání - intravenózní, subkutánní i perorální.

Další skupinou onemocnění, kde lze využít imunomodulačního působení přenosového faktoru jsou chronické infekční choroby - recidivující bakteriální záněty dýchacích cest (včetně bronch. astmatu), virové a mykotické infekce (herpetické infekce, tuberkulóza, lepra, mukokutánní kandidóza a další), nádorová onemocnění. S úspěchem byl použit supresorový přenosový faktor v léčbě atopické dermatitidy a amyotrofické laterální sklerozy (především supresorický TF), nespecifický přenosový faktor v léčbě aftosní stomatitidy. Samostatně nebo jako součást kombinované imunomodulační terapie (imunosuprese, imunorestaurace) byl TF zkoušen i u autoagresivních chorob - systémového lupusu, revmatoidní artritidy, sklerodermie, Behcetova syndromu, roztroušené sklerozy a u psoriasy (došlo k vymizení jak kožních tak i artritických projevů).

Laboratorní sledování terapie transfer faktorem prokazuje téměř ve všech případech, kdy je prokázána snížená hladina E rozet, jejich vzestup. Prakticky všechny osoby, u kterých došlo po aplikaci přenosového faktoru k normalizaci počtu E rozetujících buněk se klinicky zlepšily. Lépe odpovídali na léčbu pacienti s časným typem přecitlivělosti. Pacienti se stali vnímavými k imunologické adjuvantní léčbě, t.j. k léčbě autovakcínami nebo k desenzibilizaci. Tento úspěch je vysvětlován vzestupem T lymfocytů po podání přenosového faktoru.

Zkušenosti s TF p.o. na imunol. pracovišti v Ústí n.L.

Imunologický odbor KHS se začal zabývat perorální formou xenogenního (prasečího) přenosového faktoru v druhé polovině 80. let v rámci státního výzkumu. První výsledky o vlivu přenosového faktoru aplikovaného perorálně na imunitní systém u pacientů se sekundárním imunodeficitem byly sděleny na 5. čs. imunologickém kongresu. V této pilotní studii bylo hodnoceno přibližně 20 pacientů, kdy kritériem pro zahájení léčby vedle klinického stavu byla snížená odpovídavost v kožních testech a snížené hodnoty parametrů buněčné imunity. Kontrolní vyšetření v průběhu resp. po léčbě ukázalo významný vzestup hodnot E-rozet, aktivních (Ea) rozet a CD3 pozitivních lymfocytů. Studie potvrdila v té době zcela ojedinělé zprávy o použití xenogenního TF v p.o. formě jako imunomodulačního prostředku.

Než bylo přistoupeno k realizaci klinické studie organizované Výzkumným ústavem pro farmacii a biochemii v Praze, byl perorální přenosový faktor testován v experimentálním myším modelu na imunologickém oddělení téhož ústavu. Metody byly vybrány tak, aby byl zachycen efekt testované látky na základní složky imunitního systému intaktních zvířat. S ohledem na klinické využití byl také testován účinek transfer faktoru na imunitní systém zvířat se sekundární imunodeficiencí indukovanou azathioprinem a efekt podání působku na růst syngenního nádoru. V experimentech byla srovnávána perorální forma prasečího transfer faktoru se standardním humánním preparátem ÚSOL Praha podávaným subkutánně. V in vivo případně ex vivo testech transfer faktor aplikovaný perorálně zvyšoval počet neutrofilů a eosinofilů v periferní krvi, stimuloval reakci štěpu proti hostiteli a fagocytární aktivitu peritoneálních makrofágů. V modelu sekundární imunodeficiencie zvyšoval transfer faktor procento CD4+ lymfocytů a poměr CD4/CD8. V syngenním nádorovém modelu (myší leukémie L 1210) ovlivnil přenosový faktor statisticky významně přežití zvířat. Kostimulační aktivita preparátu byla prokázána v testu proliferace in vitro (suboptimální koncentrace mitogenů Con A, PHA, PWM).

In vivo efekt orálního transfer faktoru se nelišil výrazně od standardního humánního preparátu (ÚSOL Praha) aplikovaného subkutánně. Ve srovnávacích pokusech byl však tento efekt průkazný většinou až ve vyšších dávkách (2-5 x vyšších než při podání s.c.). Tento údaj velmi dobře koresponduje s hodnotami 60 a 300 mg v případě injekční resp. p.o. formy Thymomodulinu. Z uvedeného je velmi dobře patrné, že ke klinickému zkoušení xenogenního TF pro perorální aplikaci se přistoupilo po pečlivém zkoumání účinnosti této aplikační formy na zvířecím modelu.

Rozsáhlejší klinickou studii hodnotící klinický i laboratorní efekt terapie perorálním přenosovým faktorem (TF p.o.) prezentovalo ústecké pracoviště na sjezdu ČSAKI+SSAKI v roce 1992 v Ústí n.L. Na souboru 37 pacientů charakterizovaných především jako sekundární ID bylo prokázáno i pro perorální formu imunomodulačního prostředku typu TF, že základním předpokladem pro klinický efekt léčby je laboratorní průkaz defektu (parciálního) buněčné imunity. V tom případě pak je klinický účinek doložen i úpravou parametrů buněčné imunity (úprava hladin E rozet, zastoupení CD3+ lymfocytů). Nejlepších výsledků bylo dosaženo u skupiny pacientů s opakovanými resp. infekty, ke zlepšení klinického stavu došlo v 94%. Naopak minimální efekt léčby byl zaznamenán ve skupině pacientů s chronickým únavovým syndromem (stav pacienta nezměněn v 85,7%). Analýza výsledků vyšetření buněčné imunity ve vztahu k efektu léčby prokázala, že ve skupině pacientů bez léčebného efektu TF p.o. byly hodnoty vstupního vyš. buň. imunity převážně v mezích normy. Studie prokázala význam vyšetření buněčné imunity pro prognózu úspěšnosti plánované imunomodulační terapie.

Cílem klinického pokusu, který probíhal v roce 1993 na imunologickém oddělení KHS v Ústí nad Labem, bylo sledování vlivu xenogenního (vepřového) perorálního přenosového faktoru na klinický stav a laboratorní ukazatele buněčné imunity u pacientů s klinickými příznaky imunodeficitu a laboratorně prokázaným snížením parametrů buněčné imunity nebo normálním laboratorním nálezem. Tento pokus byl

součástí multicentrické studie probíhající v ČR s preparátem TRANSFER FAKTOR sol. VÚFB k perorální aplikaci v lyofilizované formě. Jedna lahvička obsahovala 10 mg účinné látky - dialyzátu připraveného z leukocytů krve vepřů. Do studie byli vybráni pacienti s chronickými a recidivujícími infekty bakteriálního, mykotického a virového původu, pacienti s malignitami a další, u nichž na základě podrobného klinického a imunologického vyšetření byla prokázána snížená funkce imunitního systému. Cílem klinického hodnocení bylo ověřit terapeutickou účinnost zkoušeného preparátu, ale současně i jeho snášenlivost a bezpečnost.

Charakter celé studie byl výrazně klinický a tomuto záměru byl přizpůsoben i výběr pacientů. V podstatě nebylo možné dodržet standardní kritéria obvyklá při testování biologické aktivity imunomodulačních preparátů, t.j. nepodařilo se zajistit vhodný soubor pacientů s prokazatelným laboratorním deficitem rozhodujících parametrů (snížení absolutního počtu lymfocytů pod $1000/\mu\text{l}$, deficity znaků CD3, CD4, CD8 relativně i absolutně, snížení hodnot E rozet). Klinické hodnocení terapie souboru 18 pac. prokázalo 80% úspěšnost (zlepšení nebo částečné zlepšení). Výsledky vyšetření buněčné imunity v případě výběru deficitních hodnot některých znaků ve vstupním vyšetření potvrdily zkušenosti z předchozí studie (normalizace hodnot), avšak vzhledem k nízkému počtu pozorování nebyla prokazatelná statistická významnost těchto změn. Také celkové vyhodnocení laboratorního sledování terapie (nesignifikantní změny v celém spektru použitých testů buň. imunity) odpovídalo předchozím zkušenostem i literárním údajům.

Transfer faktor má pouze minimální nežádoucí účinky, ale především pro injekční formu TF je nutno vzít v úvahu, že při přenosu Ag specifické informace by mohlo dojít i k ev. přenosu latentní autoagresivní choroby. Dále vzhledem k tomu, že není jasný mechanismus tolerance plodu, považujeme graviditu za kontraindikaci podávání přenosového faktoru, nedoporučuje se rovněž podávat jej u pokročilých jaterních lézí.

Text byl zpracován jako podklad pro přípravu přednášek
a publikací autorským kolektivem:

MUDr. Josef Richter, CSc.

RNDr. Vlastimil Král, CSc.

MUDr. Dalibor Jílek, CSc.

MUDr. Marie Zehnulová

Ústí nad Labem, listopad 1997