

Naše praktické zkušenosti s IMUNOREM®

Richter, J. (Zdravotní ústav se sídlem v Ústí nad Labem)

Zatímco prevalence výskytu primárních, geneticky podmíněných imunodeficiencí se v posledních padesáti letech prakticky u nás nemění, dochází v tomto období k neustálému vzestupu sekundárně indukovaných poruch imunity s projevy poruch vzájemné regulace a interakce jednotlivých složek imunitního systému (16). Tyto poruchy se klinicky projevují především recidivujícími infekcemi se sklonem k chronicitě, manifestací alergických onemocnění se stálým trendem vzestupu prevalence, zvýšeným výskytem autoimunitních i nádorových onemocnění. Kvalitu imunitních funkcí významně ovlivňuje neodpovídající přísun mikro a makronutrientů (minerály, vitaminy, antioxidanty, nukleotidy atd.), podmiňující normální rozvoj a funkčnost imunitního aparátu (16).

Léčba klinických projevů onemocnění, podmíněných nedokonalou funkcí imunitního aparátu má řadu úskalí. Antibiotika i chemoterapeutika mohou často stejně jako další léčebné postupy spíše dále prohloubit nedostatečnou funkci imunitního aparátu, což často znamená pouze dočasný odklad klinických potíží s rizikem následné indukce nového onemocnění (2,4,5,8,16). Řada protivirotických preparátů zavedených v posledních letech do léčby například herpetických onemocnění přináší částečný (dočasný) léčebný účinek, ale neřeší základní problém- poškození imunitních mechanismů, takže možnost recidivy či remise onemocnění zůstává. Proto zůstává restaurace funkcí imunitního aparátu s použitím přípravků vitaminů, minerálů a dalších látek jednou z podmínek úspěšného zákroku. Imunonutriční zásah znamená zlepšení podmínek pro další úpravy imunitního aparátu, modulatory například transfer faktorem (IMUNOR).

Co je to transfer faktor

Transfer faktor (dále TF) je přirozeně se vyskytující látka schopná vyvolat u příjemce, který se ještě nesetkal s daným antigenem stav po kterém reaguje na setkání s tímto antigenem, jako by byl již senzibilizován (2). U každého jedince nacházíme několik milionů druhů TF o různé specifitě. TF se chová jako antigen dependentní, antigen specifický mikromolekulární polypeptidový cytokin, přítomný v dialyzátu leukocytů a lymfatických uzlin senzibilizovaných jedinců (1, 4).

Existují dva typy TF – indukční a supresorický, směsné TF mají obě funkce. V poslední době je připravována řada TF specifických, nesoucích aktivitu proti různým herpes virům, tuberkulóze, a jiné. Nespecifická aktivita TF antigen nezávislá je zprostředkována cytokin-like molekulami (2, 4, 6).

Zdrojem pro přípravu TF mohou být leukocyty různých savců, lymfatické uzliny, kolostrum (hovězi), tkáňové kultury lymfocytů atd. (5, 6, 12, 25).

Aplikace parenterální je v poslední době stále více nahražována aplikací perorální, jak v roztocích, tak v tabletovém (kapsulovém) uspořádání. Sem náleží i preparát, vyvinutý na našem pracovišti na začátku osmdesátých let (9). V průběhu těchto let jsme připravili a podali v rámci výzkumného úkolu MZ ČR a ČSAV více než 20000 dávek, s aplikací u různých imunopatologických stavů.

Imunodeficience

Imunodeficitní stavy představují klasickou indikaci pro použití transfer faktoru. U dětí se setkáváme častěji s geneticky podmíněnými imunodeficiencemi (22). Aplikace TF byla skutečně poprvé použita u Wiskot-Aldrichova syndromu. Obecně je zde udávána léčebná úspěšnost nejméně u poloviny pacientů s projevy zlepšení kožních nálezů, eradikaci infekcí, snížení krvácivosti i ústupem trombocytopenie. Perorální TF jsme podávali u pacienta s tímto onemocněním více než 15 let v chronickém dávkování 1 jednotky TF za 14 dnů. Dlouhodobě jsme pacienta udržovali prakticky v remisi onemocnění. Aplikace TF u dalších geneticky podmíněných imunodeficiencí je u nás stále na pořadu především u pacientů s dysgamaglobulinémií IgA. U nejdéle sledované pacientky podáváme TF ve stejném schématu již více než 20 let a zatím u pacientky nenacházíme žádné klinické projevy, související s touto imunitní dysfunkcí.

Primární deficit T- buněčné imunity s diagnózou di Georgeova syndromu je rovněž indikací pro podávání TF rovněž s úspěšností, která přesahuje statisticky významné míru významnosti proti kontrolám (25).

Virové infekce

V současné době dochází ke stále více se zvyšujícímu výskytu virových infekcí, především herpetických. Klinické projevy infekcí EBV a CMV (5,22), stejně jako opakované infekce HSV1 a 2 a především infekce HSV6 (A i B) a 8 jsou často nezvládnutelné protivirotickými preparáty a při jejich dlouhodobém podávání. U těchto infekcí volíme léčbu TF v dávkování akutním, s dávkou jednotky TF po tři dny a následně pak 5 dávek v týdenním intervalu. Často zde přistupujeme ke kombinaci současného podávání Levamisolu (Decaris), nebo Valtrexu. U infekcí HSV6 a CMV volíme schéma dlouhodobého podávání, tj. 4 dávky v týdenních intervalech, a dále pak jednu dávku TF každých 14 dní, nejméně po dobu tří měsíců.

Léčba s použitím TF u virových hepatitid, především u chronické formy hepatitidy B a C rovněž účelná. V Číně je udávána

léčbě více než 5 milionů postižených, především perorálním TF. U nás máme s touto léčbou, která je léčbou doplňkovou pouze omezené zkušenosti, u několika pacientů s hepatitidou C jsme podáváním významně ovlivnili klinický průběh onemocnění a pozorovali často literaturou citovaný účinek psychomodulační (17). Podáváme dlouhodobě ve schématu jedné dávky za 14 dní s kurzem 2 měsíců, po měsíční přestávce opakujeme po předchozí kontrole imunologické a biochemické. Přidáváme preparát Imuregen s vysokým obsahem nukleotidů a polypeptidů, o jehož hepatoprotektivním účinku jsme se přesvědčili. Protektivní účinek u komplikací postvakcinačních, například po očkování proti spalničkám parotidě a příušnic je i námi pozorován. Obvykle je vhodné dávkování rychlé kompenzace, kde lze dávat jednu dávku denně po dobu 6 dnů s výrazným projevem klinické úpravy.

Opakované záněty středouší virového původu jsou velmi časté, tvoří nejméně 50% veškerých zánětlivých postižení tohoto aparátu. Jde nejčastěji o původce infekce respiračního syncytiálního viru, viru parainfluenzy a dalších. Dochází k významnému klinickému účinku podáváním TF v dávkách dvakrát týdně, minimálně 4 dávky a následně ve čtrnáctidenních intervalech. Po provedeném imunologickém vyšetření vybraných parametrů buněčné a sekreční imunity při zjištění defektu podáváme dále ve čtrnáctidenních intervalech minimálně 4 dávky.

Je popisován významný účinek podávání TF u papilomatózních onemocnění, především u žen. Obvykle je nález doprovázen defektem buněčné imunity. Léčba může přispět ke snížení rizika vzniku rakoviny děložního čípku (26).

Ve světové literatuře jsou udávány priority léčby TF s požadavky vést pozornost především k léčbě specifickým TF u HHV-8 (pacienti s Kaposiho sarkomem), EBV TF u HIV pacientů s lymfomem, HSV TF u nemocných s keratitidami, CMV TF u nemocných s retinitidami, výrazný je zájem o léčbu specifickými TF u hepatitid typu B a C a dalších virových onemocnění. U řady výše uvedených infekcí jsme dosáhli významné léčebné výsledky dlouhodobým podáváním perorálního TF s podáváním mikronutrientů. Podáním TF u HIV infikovaných jedinců dokázal Carey upravit infekci definovanou imunitní odpověď (3).

Mykotická onemocnění

Nejčastěji se vyskytují mykotické infekce v naší praxi u pacientů s opakovaným podáváním antibiotik, pro některé základní infekční onemocnění. Osídlení je gradováno především u nutričně deficientních pacientů (nedostatek železa: spotřební, při infekci nebo nutriční, z nevhodné diety) Po diferenciaci druhu anémie (podíl receptoru transferinu s ferritinem), volíme strategii léčby. Po úpravě se věnujeme podáváním TF, v dávkování 4 dávek po týdnu a dále tři měsíce po 14 dnech. Kontrolujeme imunologický profil. Sledujeme pacienta a recidivy. Vesměs je nezbytné léčbu opakovat. Při komplexní léčbě, nebo podle našich zkušeností s prvními výrobky nefiremními s dávkováním dlouhodobém je výsledek proti placebo výrazný.

Viscerální mykotická onemocnění vyžadují dlouhodobou aplikaci. Volíme schéma 4 dávky týdně, dále nejméně 8 dávek po 24 dnech. Po třech měsících aplikace kontrolujeme a rozhodujeme o další léčbě.

Parazitární onemocnění

V literatuře je uváděna úspěšná aplikace TF jak parenterálně tak perorálně podávaného v léčbě některých parazitárních onemocnění. Vzhledem k tomu, že není prakticky rozdíl v účinnosti parenterálního a perorálního TF (4,5), je používán zhruba především kubánskými a mexickými autory TF v léčbě Leishmaniózy (25).

Bakteriální onemocnění

Zkušenosti s léčbou chronických osteomyelitid s použitím perorálního TF spolu s léčbou autovakcinační a podáváním levamisolu (v rozpisu jedné tablety 2x týdně) byly u nás proti kontrolní skupině léčených velmi příznivé. Podáváme dlouhodobě perorální TF nejdříve jednu jednotku týdně, dále pak ve čtrnáctidenních intervalech po dobu několika měsíců, dle úpravy laboratorních a klinických nálezů.

Velmi dobrých výsledků dosahujeme při léčbě chronických bakteriálních onemocnění respiračního traktu, především u dětí ale i dospělých jedinců s úplným, nebo částečným (heterozygotním) postižením produkce IgA. U těchto pacientů volíme dlouhodobou aplikaci TF se schématem iniciace 4 dávek v týdenních intervalech, dále pak dva měsíce po čtrnácti dnech. Po třech měsících léčby tři měsíce bez aplikace a dále opakujeme další tři měsíce ve čtrnáctidenních intervalech.

U septických stavů, postraumatických bakteriálních sepsí, a dalších perakutně probíhajících infekcí volíme podávání minimálně 6 dávek denně, v případě potřeby pokračujeme dle domluvy s klinikem. Komplexní léčba těchto případů je nezbytností. Z veterinární praxe je známo i využití TF v podávání u salmonelových infekcí (11). Vzhledem k tomu, že je znám významný účinek podávaných nukleotidů a polypeptidů na reparaci imunitního systému GALTu má toto podávání své opodstatnění i vzhledem k následné po léčebné aktivaci imunitního systému po těžkých bakteriálních i virových infekcích střevního traktu a jejich komplikací (Berron, R., et al., in 25). Volíme dávkování 8 jednotek TF ve 14 denních intervalech.

Velmi dobré zkušenosti jsou s podáváním TF u infekcí močových cest, jak bakteriálních, tak i mykotických. Obvykle zde volíme komplexní postup s kombinací autovakcíny s chronickým podáváním TF.

V souhlase s Lokajem (10) máme rovněž dobré zkušenosti s léčbou septických stavů bakteriální etiologie. Volíme dáv-

kování 1-2 jednotek TF denně, nejméně po dobu jednoho týdne. Další léčebný postup je závislý na stavu imunitní odpovědi, který sledujeme nejméně jeden měsíc po skončení léčby.

Indikací pro léčbu TF je tuberkulózní infekce, kde TF zlepšuje celkový léčebný účinek u všech forem tuberkulózního onemocnění, a jsou kladné výsledky i u nemocných s rozsáhlou tuberkulózou (7,25).

Nádorová onemocnění

Protože nádorová onemocnění mohou být spojena s TH-1 deficitním stavem lze považovat jejich léčbu s použitím TF za vhodnou (13,16,20,22,25). Průběh onemocnění je ovlivněn nejenom zhusta základním handicapem imunitní odpovědi, ale dále pak léčbou cytotoxickou, radiační, postoperačním stresem a případně i dále progresí onemocnění u pokročilého procesu (16,20). Deficit ovlivňuje výrazně rovněž složky psychická – stres z dg. Pokles parametrů buněčné imunity není dobrým indikátorem prognózy onemocnění. Dochází často k aktivaci virových onemocnění, například infekce CMV a EBV s dalším dopadem na funkčnost buněčného substrátu.

Terapie TF má tudíž několik postupů: v období diagnózy onemocnění příprava k operačnímu zákroku s 2 jednotkami TF 2-3 dny před operačním zákrokem a dále pak po 14 dne několik dávek do období rekonvalescence (6 týdnů i více). V období chemoterapie, nebo radiační léčby podáváme 1-2 jednotky v mezidobí léčebných zákroků, tak, aby byl udržován potenciální kvalitní buněčný aparát. Riziko přerušení léčby se minimalizuje. Na našem pracovišti jsme podávání TF prováděli u pacientů s maligním melanomem, s bronchiálním karcinomem, nádorů urogenitálního traktu (Grawitzův tumor, seminom), ca prsu a dalších s významným účinkem nejenom v protekci vedlejších účínů základní léčby, ale i v restauraci imunitních funkcí. U nádorových onemocnění jsme podali v těchto schématech několik set dávek.

Alergická onemocnění

V současné době je zcela nepochybné, že projevy časné přecitlivělosti souvisí s nedostatečnou funkcí buněčné imunity. Na tomto místě je třeba zdůraznit, že TF působí v podstatě ne jako stimulátor, ale především jako normalizátor buněčné odpovědi. V literatuře je řada prací které se zabývají použitím TF jak u atopického onemocnění, tak u asthma bronchiale a to vesměs s kladným léčebným účinkem. Samozřejmě nelze vyloučit a opomenout adekvátní terapii alergického nebo atopického onemocnění (16,22,25). Mexičtí autoři uvádějí úspěšnost léčby na statisticky vysoké úrovni a to především výrazněji u klinických než u laboratorních nálezů (25). Zajímavé jsou zprávy o aplikaci TF u hypereosinofilního syndromu, kde bylo podávání TF spojeno nejenom s remisí klinických projevů, ale i s výrazným poklesem celkových hodnot IgE. Tento nálezní potvrzujeme u našeho pacienta, u kterého jsme podávali TF v týdenní dávce jedné jednotky o dobu 16 týdnů s výrazným efektem jak klinické tak i laboratorní úpravy.

Varia

Nejenom v zahraničí, ale i v naší literatuře (25,26) se vyskytuje řada prací úspěšné aplikace TF u autoimunitních onemocnění, u psoriázy, recidivujících uveitid, syndromu diabetické nohy, ale i u onemocnění, u kterých je třeba dosáhnout naprostě odlišné změny buněčné odpovědi, například u epilepsie, demyelinizačních procesů, spinální svalová atrofie, radiačního poškození krevetvorby atd. (1,2,14,15,18,21,23). Imunomodulační význam TF je zde významným příspěvkem k základní léčbě.

V neposlední řadě je aplikace TF velmi výhodná u definovaných stavů únavového syndromu, především spadajících do kategorie sekundární indukce projevů únavy herpetickými viry (CMV, EBV, HHV-6), ale i například u projevů únavy provázející další chronická onemocnění, například boreliózy. Sem patří CFID syndrom, u kterého jsou výsledky aplikace TF velmi nadějně.

Výhledy

Aplikace perorálního TF je přínosem především pro jednoduchost podávání, pro srovnatelnou účinnost při zajištění dostatečné stability preparátu (12) a správného dávkování. Naše první zkušenosti s TF na začátku 80.-tých let byly srovnatelné se zeměmi, které v této době rovněž s perorálním TF začínaly modulovat imunitní systém. V poslední době dochází k renesanci využívání TF především ve formě specifických TF, zajišťujících nadlimitní aktivitu proti jedné nebo více specifitám (19). Soudím, že v tomto ohledu by další výzkum specifického TF byl pro klinickou praxi velkým přínosem.

Tato práce byla podpořena výzkumným záměrem MZČR Zdravotního ústavu se sídlem v Ústí nad Labem č.000673536 a grantem MZČR N.I 688-3.

Literatura:

1. Bystoň, J., Dobešová, J., Petřek, M.: Transfer faktor SEVAC u těžkých forem lupenky. *Prakt.Lék.*, 73, 1993, s. 196 - 198.
2. Barnet, K.: Co je a co není DLE-TF? Význam experimentu pro kliniku., *Prakt.Lék.*, 73, 1993, s.151-153.
3. Carey, J.T., Lederman, M.M., Tossi, Z., et al.: Augmentation of skin test reactivity and lymphocyte blastogenesis in patients with AIDS treated with transfer factor. *JAMA*, 257, 1987, s.651-655.
4. Dumonde, D.C., Kirkpatrick, C.H., Pizza, G.: Eleventh International Congress on Transfer factor., *J.Interfer.Cytokine res.*, 20, 2000, s.439-441.
5. Jones, J.F., Jeter, W.S., Fulginiti V.A., et al.: Treatment of childhood combined Epstein-Barr virus/Cytomegalovirus infection with oral bovine transfer factor., *Lancet*, 1981, s.122-124.
6. Kirkpatrick, C.H.: Transfer factors: identification of conserved sequences in transfer factor molecules., *Mol.Med.*, 6, 2000, s.332-341.
7. Kolaříková, R., Papežová, E.: Imunomodulační léčba tuberkulózy. *Stud.pneumol.phizeol.cechoslov.*, 49,1989, s. 22-27.
8. Král, V., Richter, J., Lastovička, J., et al.: Biological and Clinical Testing of Swine Transfer Factor For Peroral Application (Imunorr). Abstracts from the XI international Symposium on Transfer Factor, Monterey, 1999.
9. Kvasnička, J., Richter, J., Pekárek, J., Rennerová, J.: Transfer faktor. *Čas.Lék.čes.*, 119, 1980, s.1427-1430.
10. Lokaj, J.: Dialyzát homogenátu leukocytů v léčbě sepse. *Brat.Lek.Listy*, 89, 1988, s. 586-590.
11. Mikula, I., Pístl, J., Rosocha, J.: Dialyzable leucocyte extract used in the prevention of Salmonella infection in calves. *Vet.Immunol.Immunopathol*, 32, 1992, s. 123-124.
12. Milula, I., Pístl, J., Rosocha, J.: Stabilization of Salmonella- specific dialyzable leucocyte extracts. *Vet. Immunol.Immunopathol.*, 32, 1992, s. 103-121.
13. Mydlil, J.: Imunomodulace dialyzátem lidských leukocytů v léčbě maligního lymfomu Hodgkinova typu u dětí a mladistvých. *Čs.Pediat.*, 46, 1991, s.266-269.
14. Nevšimal, O., Pekárek, J., Čech, K., Tichý, J.: Spinální svalová atrofie. *Prakt.Lék.*, 79, 1999, s.626-628.
15. Nevšimal, O., Pekárek, J., Koubek, K., et al.: Imunomodulační léčba u pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou. *Prakt.Lék.*, 73, 1993, s. 201-203.
16. Pekárek, J.: Léčebné použití přípravku IMMODIN SEVAC (transfer faktor) u některých poruch buněčné imunity. *Prakt.Lék.*, 73, 1993, s.148-150.
17. Roda, E., Viza, D., Pizza, G., et al.: Positive Chronic Roda, E., Viza, D., Pizza, G., et al.: Transfer Factor for the Treatment of HbsAg Active Hepatitis., *PSEBM*, 178, 1985, s.468-475.
18. Rovenský, J., Rauová, L., Raffayová, H., et al.: Možnosti úpravy sekundárního imunodeficitu způsobeného metotrexátem při psoriatické artritidě pomocí Transfer faktoru., *Prakt.Lék.*, 73, 1993, s.192-193.
19. Snirc, J., Mikula, I., Pístl, J.: The induction of specific protection against *Actinobacillus pleuropneumoniae* infection by specific DLE., *Acta Microbiol.Hung.*, 40, 1993, s.325-333.
20. Spittler, L.E., Miller, L.: Clinical trials of transfer factor in malignancy., *J.Exp.Pathol.*, 3, 1987, s. 549-564.
21. Stará, J., Hána, I., Boguszaková, R., et al.: Imunomodulační terapie přední uveitidy Transfer faktorem. *Prakt. Lék.*, 73, 1993, s. 194-195.
22. Svoboda, J.: Klinické možnosti použití transfer faktoru. *Vnitřní Lékařství*, 29, 1983, s. 76-82.
23. Šimko, M., Mokrání, V., Nyullassy, Š.: Imunomodulační terapie epilepsie transferovým faktorem. *Brat.lek.Listy*, 98, 1997, s.234-237.
24. Vacek, A., Hofer, M., Barnet, K., et al.: Positive effects of dialyzable leucocyte extract (DLE) on recovery of mouse haemopoiesis suppressed by ionizing radiation and on proliferation of haemopoietic progenitor cells in vitro. *Intern. J. Immunopharmacol.*, 22, 2000, s.623-634.
25. Abstracts from the XI. International Symposium on Transfer Factor, March 1-4, 1999, Universidad Autonoma de Nuevo Leon in Monterey, Mexico.
26. Přehled československé literatury o Transfer faktoru in: www.zuusti.cz.