

Imunostimulační léčba v urologii

MUDr. Mgr. Jitka Petanová, CSc.

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

Jedním z problémů pacientů v urologii jsou recidivující infekce. V těchto případech může být další terapeutickou možností kromě režimových opatření a léčby antibiotiky použití imunostimulační terapie.

Klíčová slova: uroinfekce, terapie, imunitní systém, stimulace.

Immunostimulation therapy in urology

The frequent problem in urologic patients are recurrent urological infections. After antibiotic therapy and regimen changes the immunostimulation therapy can be useful in these cases.

Key words: urological infection, therapy, immune system, stimulation.

Urol. praxi, 2013; 14(3): 100–103

U určité skupiny urologických pacientů stojí v popředí jejich obtíží recidivující infekce. Tyto problémy přetrvávají i přes odpovídající antibiotickou terapii. Z toho důvodu je vhodné použití i dalších léčebných možností, mezi které je řazena imunostimulační terapie.

Při zvýšené frekvenci urologických infekcí na 3 infekce během roku a více hovoříme o recidivujících uroinfekcích. Jejich příčinou mohou být některé známé rizikové faktory (1).

Nejčastějšími etiopatogenetickými činiteli v případě těchto recidivujících uroinfekcí jsou koliformní bakterie (*Escherichia coli*), *Proteus sp.*, *Enterococcus faecalis*, ojediněle i *Klebsiella*, *Candida sp.*, viry (2). Uroinfekce pacientek bývají navíc často provázeny i gynekologickými záněty, takže je nutné řešit komplexně urogenitální zánět. Infekčním činitelem v těchto případech bývají nejčastěji kvasinkové infekce (*Candida albicans*). V případě zjištění přítomnosti zvýšeného množství patogenů v moči (již například nad 10^3 /ml u symptomatické cystitidy dle (3), v praxi častěji až při koncentracích patogenů převyšujících 10^5 /ml) je indikována terapie antibiotiky. U asymptomatické bakteriurie tato léčba většinou nutná není. Přehled v současné době používané a doporučené antibiotické terapie je přehledně zpracován v knize autorů Zámečníka a Macka (3). V současné době je ale problémem stále narůstající počet bakteriálních kmenů, které jsou rezistentní na běžně používané druhy antibiotik. Na pracovištích, kde je možné konzultovat uvažovanou terapii s oddělením klinické mikrobiologie či antibiotickým centrem, je možné získat podrobnější informace o v té době a v dané lokalitě nejčastějších mikrobiálních agens. Tím se můžeme vyhnout nasazení neúčinné antibiotické terapie, především u nozokomiálních infekcí.

Protiinfekční imunita

V protiinfekční imunitní odpovědi se uplatňují složky přirozené i specifické imunity. Z vrozených mechanismů hrají nejdůležitější roli v případě uroinfekcí fagocytyjící buňky (makrofágy, dendritické buňky). Jejich úlohou je rozpoznat cizorodé infekční podněty. Prostřednictvím receptorů PRR (pattern recognition receptor) pro rozpoznávání povrchových mikrobiálních struktur MAMPs a PAMPs (microbe associated microbial patterns a pathogen associated microbial patterns) jsou tyto buňky schopné zajistit nejenom tuto rozpoznávací funkci, ale následně dané mikrobiální agens i pohltil. Fagocytovaný materiál je následně zpracováván, rozložen na menší fragmenty. Tyto cizorodé antigeny jsou poté navázány na povrchu fagocytyjící buňky na molekuly hlavního histokompatibilního systému a jsou prezentovány buňkám specifické imunity, a to T lymfocytům. Jejich úlohou je kooperace s dalšími buňkami adaptivního imunitního systému – B lymfocyty, které po transformaci v plazmatické buňky produkují specifické protilátky. Efektorové i paměťové buňky, které v průběhu imunitní odpovědi vznikají, jsou obdobně schopné reagovat na odpovídající specifické mikrobiální antigeny (specifické antigeny pro vazebná místa na receptorech T a B lymfocytů, imunoglobulinů). Vytvářené protilátky mohou následně ještě zlepšovat fagocytování infekčního agens tzv. opsonizací (= navázání imunoglobulinu na povrch mikrobu a druhým koncem připojení na receptor fagocytyjící buňky; tím se usnadní pohlcení např. bakterie). Z ostatních faktorů imunitního systému se v protiinfekční odpovědi významně uplatňují i další mechanismy jako komplementový systém a cytokiny. V případě protiinfekční obranné odpovědi je

reakce imunitního systému vždy komplexní, zahrnující zapojení mechanismů přirozené i specifické (adaptivní) imunity.

Indikace imunologického vyšetření

Při nedostatečném efektu dosavadní vhodné zvolené terapie spolu s využitím režimových a preventivních opatření (2) a s vyloučením predispozičních faktorů, které mohou být příčinou recidiv uroinfekcí, je vhodné odeslat pacienta na imunologické vyšetření (4). Cílem vyšetření je vyloučit imunologickou příčinu nedostatečné obrany proti působícím mikrobiálním podnětům (5), protože nejčastějším projevem imunodeficiency bývají právě recidivující infekce a nedostatečná odpověď na adekvátně zvolenou a nasazenou antibiotickou terapii. Nejčastěji se může u dospělých pacientů jednat o sekundární imunodeficienci, z primárních imunodeficiencí o běžnou variabilní imunodeficienci (CVID – common variable immunodeficiency). U dětských pacientů převažují primární imunodeficiency, ale jedná se vždy o ojedinělé případy, často jsou s vyjádřenou X–vázanou dědičností. Sekundární imunodeficiency jsou nejčastější u pacientů s malnutricí, metabolickými chorobami, renálním onemocněním, nádorovým onemocněním, endokrinopatiemi (diabetes mellitus, autoimunitní tyreoiditidy). Nejčastějším typem imunodeficiency v oblasti humorální imunity je deficit protilátky IgA, která se dostává do sekretů a na sliznice. Snížení koncentrace imunoglobulinu IgA má za následek zhoršení odpovědi na mikrobiální podněty především na úrovni ochrany sliznic, a to jak v respiračním, tak i v urogenitálním traktu. Při poklesu ostatních izotypů imunoglobulinů (IgM, IgG) může pak být výsledkem navíc i zhoršená

Tabulka 1. Bakteriální lyzáty používané při terapii recidivujících uroinfekcí

Název	Složení bakteriálního lyzátu
Uro-Vaxom	<i>Escherichia coli</i>
Urivac	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Propionibacterium acnes</i>
NefroVaxin HP	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Propionibacterium acnes</i>

opsonizace bakterií, omezená baktericidní funkce komplementového systému při jeho snížení aktivaci. Snížení zastoupení buněčných složek je příčinou porušené regulační i dalších efektorových funkcí imunity. Recidivující uroinfekce ale mohou být problémem i pacientů s autoimunitním onemocněním. Příkladem jsou pacienti s roztroušenou sklerózou, u kterých se na rozvoji zánětu uplatňuje jak dysfunkce imunitního systému, tak i časté močové reziduum.

Imunoterapie

Při zjištění dysfunkce imunitního systému je indikováno použití imunointervenční terapie. V případě alergických onemocnění se snažíme o potlačení atopického zánětu, u pacientů s autoimunitním onemocněním volíme dle typu onemocnění a obtíží konkrétního pacienta protizánětlivou terapii kortikoidy či jejich kombinaci s imunosupresivně působícími látkami. Při zjištění protilátkové imunodeficiency je u některých typů primární imunodeficiency za současné přítomnosti klinických projevů indikována substituční terapie. Tato léčba představuje podávání intravenózních a subkutánních imunoglobulinů. U některých pacientů se selektivní deficiencí některé z podtříd imunoglobulinu IgG nasazujeme imunointervenční terapii intramuskulárními imunoglobuliny (6). U pacientů s primární protilátkovou imunodeficiencí a klinickými projevy recidivujících uroinfekcí je proto indikována substituční terapie intravenózními imunoglobuliny v případě, že se jedná o diagnózu například běžné variabilní imunodeficiency. Při snížení protinfekční rezistence sliznic a nedostatečné koncentraci imunoglobulinu izotypu IgA není ale možné tuto protilátku substituovat. Veškeré dostupné preparáty pro injekční aplikaci obsahují především izotyp IgG a jeho podtřídy. Případná přítomnost stopových množství imunoglobulinu IgA by mohla u některých pacientů vést až k rozvoji anafylaktické reakce. Její vznik souvisí s možnou tvorbou autoprotilátek proti IgA u daného pacienta. Aplikované imunoglobuliny mohou kromě zlepšení specifické imunity napomáhat i fagocytárním funkcím formou zlepšené opsonizace. V případě sekun-

dární imunodeficiency je nutná terapie základního onemocnění, které vedlo k poklesu hladiny protilátek. K ovlivnění buněčné imunity jsou dle působícího mikrobiálního podnětu používány preparáty s protivirovým či imunostimulačním efektem.

Imunostimulace v urologii

Nedostatečné zastoupení imunoglobulinu IgA a zhoršení funkce slizničního imunitního systému (předpokládáné u pacientů s recidivujícími uroinfekcemi) se snažíme ovlivnit stimulací buněčných složek přirozené imunity podáváním bakteriálních lyzátů (7). Tyto bakteriální imunomodulátory jsou připravovány z vhodných bakteriálních kmenů následným usmrcením, jejich destrukcí fermentací a lyofilizací. Nejčastěji se užívají ve formě tablet (8). Terapie bakteriálními lyzáty (Ribomunyl, Broncho-Vaxom, Luivac) se osvědčila především v léčení recidivujících infekcí respiračního traktu (9, 10), byť jejich užívání bylo provázáno podezřením na určitá možná rizika (11). Jiná skupina bakteriálních lyzátů je dostupná pro využití v urologii (přehled uvádí tabulka 1). Nejdéle používaným preparátem je Uro-Vaxom. Je vázán na lékařský předpis. Jedna tobolka obsahuje 60 mg složky OM-89 cryodesiccatum, které odpovídá 6 mg *Lysatum Escherichiae coli cryodesiccatum*. Terapeutickou indikací je použití v rámci prevence opakujících se infekcí močových cest a přidatná léčba při léčbě akutních infekcí močových cest. Dávkování při léčbě akutních zánětů je 1 tobolka denně, nejlépe ráno nalačno, alespoň po dobu 10 dnů, spolu s obvyklou antibakteriální terapií. Při preventivním podávání je doporučeno užívání 1 tobolky denně po dobu 3 měsíců. V rámci farmakodynamických studií byl u pokusných zvířat popsán ochranný účinek proti experimentálním infekcím, stimulace makrofágů, B-lymfocytů a imunokompetentních buněk v Peyerových placích, zvýšení hodnot IgA ve střevních sekretech. U lidí byla zjištěna stimulace T lymfocytů, indukce tvorby endogenního interferonu a zvýšení hodnoty IgA v moči (12). Další dva preparáty z bakteriálních lyzátů vhodných pro použití v urologii patří do doplňků stravy. Jedná se o volně prodej-

né prostředky Urivac a NefroVaxin HP. Urivac obsahuje 5 mg bakteriálního lyzátu z kmenů nejčastějších původců urologických zánětů (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Propionibacterium acnes*). Užívá se v dávce 1 kapsle po dobu 10 dnů (nalačno). Po dvacetidenní pauze se pokračuje opět v jeho užívání po dobu 10 dnů. Celý cyklus se opakuje ještě potřetí. V průběhu roku je možné použít tuto terapii opakovaně. Jedno balení obsahuje 30 kapslí (13). NefroVaxin HP obsahuje kombinaci purifikovaných lyzátů ze šesti mikroorganismů (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Propionibacterium acnes*), obsahuje také beta glukán. Užívá se obdobně jako Urivac ve stejném schématu podávání po dobu tří měsíců. Poté je ještě doporučeno pokračování jeho užívání po dvouměsíční přestávce.

Alternativou k použití vyráběných bakteriálních preparátů je aplikace autovakcín (9). Ty jsou připraveny z vlastních kmenů, které byly vykultivovány z pacientovy moči a jsou vhodné pro tento postup. Autovakcíny jsou připravovány pouze na některých mikrobiologických pracovištích. Dalším možným postupem při terapii recidivujících uroinfekcí je použití probiotik a prebiotik k obnovení fyziologického mikrobiomu a zlepšení slizniční imunity, a to především formou preparátů s obsahem laktobacilů (2, 7, 10, 14), slibnou je i experimentálně ověřovaná vakcinace proti *Proteus mirabilis* (7). U pacientek s komplikovanou uroinfekcí probíhající vaginitidou kandidové etiologie je při potvrzení snížení fagocytárních funkcí používána terapie leukocytárním dialyzátem (Imunor Iyo). V případě komplikace celkového stavu infekcí herpetickými viry je využívána při průkazu buněčné imunodeficiency i virostatická terapie (6). V posledních letech je také nově popisován imunomodulační efekt některých antibiotik: zvýšení fagocytózy a oxidativní vzplanutí po podání chinolonů (15), protizánětlivé působení makrolidů (16).

Závěr a doporučení

Imunostimulační terapie v urologii je indikována v případech pacientů, u kterých byla vyloučena jiná zjevná příčina recidivujících uroinfekcí (anatomická, funkční porucha). Při zjištění sekundární imunodeficiency je nutné léčit základní onemocnění. U prokázaných primárních protilátkových imunodeficiencí se snížením hladiny IgA a jeho podtříd je možné použít substituční terapii intravenózními imunoglobuliny, při-

padně imunomodulační terapii intramuskulární formou preparátu. Při nálezů snížené koncentrace imunoglobulinu IgA, klinických nálezech a subjektivních obtížích pacientů i s normálními výsledky ostatních imunologických vyšetření je vhodné nasadit terapii bakteriálními lyzáty. V případě komplikovaného průběhu infekce je u urogenitálních kvasinkových infekcí vhodné podání Imunoru Iyo, u virových komplikací nasazení virostatické terapie. Indikace výše zmíněných terapeutických postupů je většinou vázána na průkaz poruchy odpovídající složky imunitního systému laboratorními metodami, ale vychází především z klinického stavu pacienta. V případě plánovaného nasazení bakteriálních lyzátů je vhodné předchozí imunologické vyšetření zaměřené na vyloučení případného autoimunitního onemocnění, které by mohlo být kontraindikací zvažované terapie.

Poděkování

Práce vznikla za podpory projektu Univerzity Karlovy PRVOUK P25/LF1/2.

Literatura

1. Poršová M, et al. Možnosti prevence recidivujících infekcí močových cest. *Urol. praxi*, 2006; 5: 204–209.
2. Grabe M, et al. Guidelines on Urological Infections. In: European Association of Urology Guidelines. Arnhem, EAU Guidelines Office; 2011.
3. Zámečník L, Macek P. Infekce v urologické praxi. In: Zámečník L, Macek P. Moderní farmakoterapie v urologii. Praha: Maxdorf 2012: 9–53.
4. Hanuš M. Standardy diagnostických a léčebných výkonů, dispenzarizace a kontrol v ambulantní urologické péči. *Česká urologie* 1998; 4: 31–71.
5. Bystroň J. Imunomodulace u recidivujících infekcí. *Edufarm News* 2009; 4: 4–6.
6. Petanová J. Imunostimulační terapie, rizika, přínosy, současné možnosti. *Interní Med* 2011; 13(9): 343–346.
7. Lyerová L, Teplan V. Role imunoterapie v profylaxi recidivujících infekcí močových cest. *Med praxi* 2011; 8(4): 186–189.
8. Krejssek J, Kopecký O. Modulační imunitního systému. Bakteriální imunomodulátory – základní charakteristika. In: Krejssek J, Kopecký O. Klinická imunologie. Hradec Králové: Nucleus 2004: 791–793.
9. Bystroň J. Bakteriální imunomodulátory – současné použití v klinické praxi. *Remedia* 2010; 20: 298–304.
10. Bystroň J. Recidivující infekce a možnosti jejich ovlivnění imunomodulací. *Med. praxi* 2010; 7(3): 115–121.
11. Litzman J. Bakteriální imunomodulátory – pro ale i proti. *Alergie* 2004; 6; 3: 180–183.

12. Souhrn údajů o léku Uro-Vaxom (SPC). Dostupný z WWW: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0017805&tab=texts>.

13. Proč užívat URIVAC. Dostupný z WWW: <http://www.bioveta.cz/cs/humanni-divize/urivac>.

14. Barrons R, Tassone D. Use of Lactobacillus probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. *Clin Ther* 2008; 30: 453–468.

15. Marková J. Imunomodulační účinky antibiotik a chemoterapeutik. *Alergie* 2007; 9; 4: 336–339.

16. Zemánková J, Sříž I. Imunomodulační účinky makrolidových antibiotik. *Alergie* 2012; 4: 271–281.

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

Článek přijat redakcí: 11. 1. 2013

Článek přijat k publikaci: 11. 2. 2013

MUDr. Mgr. Jitka Petanová, CSc.

ÚIM 1. LF UK a VFN
Studničkova 7, 128 00 Praha 2
jitka.petanova@lf1.cuni.cz



Komentář

Komentář k článku Petanové J. „Imunostimulační léčba v urologii“ *Urol. praxi*, 2013; 14(3): 100–103.

Urol. praxi, 2013; 14(3): 103

Autorka se zaměřila na imunostimulační léčbu u recidivujících uroinfekcí. V úvodu článku zmiňuje původce uroinfekcí poněkud nepřesně. Je třeba upřesnit, že mykotické močové infekce jsou raritní a vyskytují se u významně oslabených pacientů. Diagnóza mykotických uroinfekcí, z nichž nejčastější je *Candida* sp., musí být pečlivá a přesná. Nelze usuzovat na kandidurii ze vzorků, které mohou být kontaminovány vaginálním sekretem, obsahem předkožkového vaku nebo ze vzorků odebraných z katétrů močových cest (ať již katétr uretrální, epicystostomie nebo nefrostomie). V katétrech jsou kvasinky častou součástí biofilmů a nemusí být přítomné ve významném množství na sliznicích močových cest hostitele. Mykotickou uroinfekci prokazujeme ze samostatného odběru nejlépe cévkované moče nebo po výměně katétrů. Potvrzená mykotická uroinfekce vyžaduje cílenou a dlouhodobou léčbu. Většinou se s mykotickou uroinfekcí setkáváme u pacientů lůžkových zařízení, kteří jsou vyčerpaní léčbou základního onemocnění (nádorová onemocnění, vleklé sepse) a mají za sebou masivní antibiotickou léčbu. Dominantní je léčba antimykotiky, imunostimulační léčba je pak doporučovaná na pokračování léčby již v ambulantním režimu.

V případech, kdy vedle „klasické“ uroinfekce žena trpí vleklou mykotickou kolpidou, je imunostimulační léčba cílená na vaginální sliznici vhodná jako součást komplexní antibiotické a antimykotické léčby.

Autorka přehledně a jasně vysvětluje princip protiinfekční imunity, indikace imunologického vyšetření a z toho vyplývající imunoterapii. U primárních imunodeficitů je zásadní podávání i.v. a s.c. imunoglobulinů. Močové infekce jsou spojeny především s nedostatečnou obranyschopností sliznic, díky nedostatečné koncentraci imunoglobulinů IgA. Nedostatečné zastoupení imunoglobulinů IgA nelze substituovat přímo. Ke stimulaci buněčných složek imunity a navýšení IgA využíváme různé formy bakteriálních lyzátů. Autorka popisuje dostupné preparáty, vázané na preskripci a volně prodejné. Zmiňuje se o autovakcínách a probiotických bez bližšího kritického zařazení do léčby.

Upozorňuje, že je vhodné před nasazením bakteriálních lyzátů pacienty vyšetřit imunologicky, abychom vyloučili riziko případného autoimunitního onemocnění, které je kontraindikací imunostimulační léčby.

Článek vhodným způsobem stručně pro praktickou informaci urologické veřejnosti seznamuje s principy imunostimulační léčby. Vzhledem k četnosti recidivujících cystitid nebudou urologové asi každou pacientku posílat na imunologické vyšetření. Jistě je spolupráce s imunologem vhodná při pochybách o indikaci imunologické léčby nebo diagnostické nejistotě.

Autorka doporučuje využití imunostimulace i u akutních forem urologických zánětů, což není běžně užívaná praxe. Lze tuto možnost pacientkám s akutní cystitidou nabídnout, v úvahu bude přicházet i cena léčby. Naopak u recidivujících cystitid je imunostimulační léčba zásadní a měla by být pacientkám nabízena jako standardní. Záleží na volbě lékaře, zda zvolí opakované intermitentní režimy nebo i režimy dlouhodobějšího podávání, jak zmiňují jiní autoři – např. Evropská doporučení (Naber KG, Schaeffer AJ, Heyns CHF, Matsumoto T, Shoskes DA, Johansen TEB. *Urogenital Infections* 2010). Právě při volbě správného režimu může být konzultace s imunologem velmi užitečná.

MUDr. Kateřina Bartoníčková, Urologická klinika 2. LF a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 6, katerina.bartonickova@fnmotol.cz