

Vliv dialyzovaného extraktu vepřových leukocytů – IMUNORU na klinický stav a základní laboratorní parametry imunity pacientů s recidivujícími či chronickými infekcemi

Effects of the dialyzed pig leukocyte extract – IMUNOR on the clinical condition and basic laboratory parameters of immunity in patients with recurring or chronic infections

J. BYSTROŇ¹, V. PETRŮ², K. KOPECKÁ², I. RICHTEROVÁ³

¹Oddělení alergologie a klinické imunologie FN Olomouc

²Oddělení alergologie a klinické imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

³NZZ Ambulance alergologie a klinické imunologie, Havířov

SOUHRN

V multicentrické studii byl vyhodnocen, na 35 pacientech s recidivujícími či chronickými infekcemi s přetrvávajícími klinickými potížemi, vliv imunostimulačního přípravku IMUNOR na klinický stav a základní parametry humorální a buněčné imunity. Byl ověřován efekt krátkodobé 4denní intenzivní terapie a dlouhodobé 9týdenní léčby. Po intenzivní 4denní léčbě IMUNOREM došlo ke snížení symptomového skóre o 28 %. Ve skupině kde imunostimulační léčba pokračovala udržovacími dávkami po dobu 9 týdnů došlo k poklesu symptomového skóre na konci 3měsíčního sledovaného období o 42 %. Ve skupině bez pokračování imunostimulační léčby přetrvávalo zlepšení jen o 25 %. Sledování laboratorních hodnot prokázalo pozitivní vliv imunostimulační léčby na hodnoty celkového počtu lymfocytů a subpopulací CD4+ a CD8+ lymfocytů, které bylo statisticky významné již po 4denní intenzivní léčbě a přetrvávalo i po 3 měsících od zahájení studie. Mezi podsoubory s udržovací imunostimulační léčbou a bez ní byl statisticky významný rozdíl jen v celkovém počtu lymfocytů, který byl ve skupině s udržovací imunostimulační léčbou vyšší. Hodnoty humorální imunity prokazovaly statisticky významný pokles známek zánětu (pokles IgG, komplementu C3, C4). Léčba byla pacienty velmi dobře tolerována (jen u 1 pacienta nebyla dokončena pro zažívací potíže). Celkové subjektivní hodnocení pacienty vyznívalo na úrovni mírného zlepšení.

Klíčová slova: dialyzovaný extrakt vepřových leukocytů, recidivující a chronické infekce, humorální a buněčná imunita

SUMMARY

The effects of the immunostimulating product IMUNOR on clinical condition and basic parameters of humoral and cellular immunity were monitored in 35 patients with recurring or chronic infections with persistent clinical disorders. The effects of a short-term, four-day intensive therapy and a long-term, nine-week treatment were verified. After the four-day intensive IMUNOR treatment the symptom score was reduced by 28%. In the group with a long-term immunostimulating treatment based on maintenance doses for 9 weeks the symptom score decreased by 42% at the end of the three-month period. In the group without the continued immunostimulating treatment the improvement reached only 25%. The monitoring of the laboratory values confirmed a positive effect of the immunostimulating treatment on the total number of lymphocytes and the subpopulations of CD4+ and CD8+ lymphocytes, which was statistically significant after merely four days of intensive therapy and persisted even after three months from study commencement. There was a statistically significant difference between the subsets with and without maintenance immunostimulating treatment only in the total number of lymphocytes, which was higher in the group with this type of treatment. The values of humoral activity showed a statistically significant decrease of inflammation symptoms (decrease in IgG, C3, C4 complement and CRP). The treatment was well tolerated by the patients (was not finished in only 1 patient for digestive disorders). The overall subjective evaluation by the patients was at the level of a mild improvement.

Keywords: dialyzed pig leukocyte extract, recurring and chronic infections, humoral and cellular immunity

Úvod

Do ambulancí alergologie a klinické imunologie přicházejí často pacienti s dlouhodobě přetrvávajícími klinickými potížemi charakteru zvýšené únavy, nevykonnosti, různě zvýšenou tělesnou teplotou, bolestí hlavy, hrdla, kloubů, svalů, podbřišku s dlouhodobými infekcemi dýchacích cest, močových cest či rozmnožovacího systému. Jedná se o stavy vyvolané různými etiologickými agens – bakteriemi, viry, kvasinkami, mykoplazmami, chlamydiemi, borreliemi, které neustupují po klasické léčbě vedené praktickým lékařem či různými specialisty. Takoví pacienti jsou odesíláni s podezřením na oslabenou či narušenou funkci imunitního systému s žádostí o vyšetření imunitního systému a eventuální imunomodulační léčbu. Laboratorní vyšetření většinou neprokazuje jednoznačně definovaný imunodeficit. Nutno však přiznat, že naše současné vyšetřovací metody dovedou jen zčásti zhodnotit kvantitativní zastoupení základních součástí buněčné a humorální imunity, ale jen minimálně nebo vůbec nás běžné vyšetřovací metody neinformují o funkčním stavu buněčné imunity, která vlivem opakované či dlouhodobé infekce může podléhat přechodné funkční nedostatečnosti. Na tuto skutečnost možno pomýšlet i na základě klinických zkušeností, které hovoří o dobrém vlivu imunostimulačních přípravků na bázi leukocytárních dialyzátů (lidských nebo vepřových) u některých pacientů s výše uvedenými potížemi. Mimo základních prací o lidských transfer faktorech ve světě (1,2,3) i u nás (4) je většina publikací o klinickém efektu jen ve formě sdělení z praxe (5,6,7) a nejsou doloženy kontrolované studie. S leukocytárnými dialyzáty vepřových leukocytů pak jsou k dispozici jen experimentální práce (8,9), výsledky klinických studií scházejí. Vzhledem k tomu, že není dostatek studií, které by vyhodnocovaly klinický efekt a vliv na složky lidského imunitního systému vyvolané takovými přípravky, rozhodli jsme se ověřit v multicentrické studii jednak vliv krátkodobé intenzivní imunostimulace (4denní kontinuální léčby) a jednak dlouhodobější 9ti týdenní léčby dialyzovaným extraktem leukocytů zdravých vepřů – IMUNOREM.

Soubor pacientů a metody

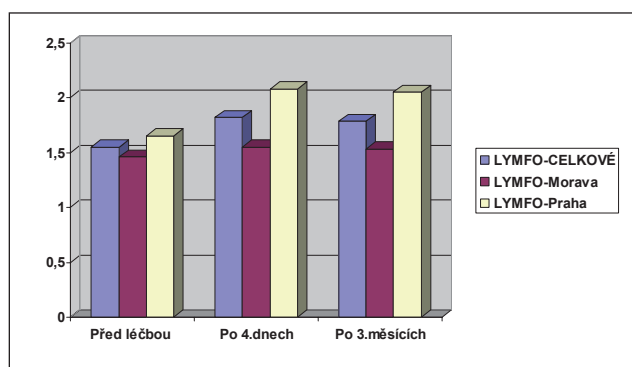
Bylo sledováno celkem 35 pacientů (18 pacientů v oblasti Moravy, 17 pacientů z oblasti Prahy) ve věku 20–77 (průměr 46) let na Moravě respektive 18–61 (průměr 31) v Praze. Jed-

nalo se o pacienty sledované v ambulancích alergologie a klinické imunologie pro recidivující anebo chronické infekce s klinickými známkami únavy, snížené pracovní schopnosti, bolestmi kloubů, svalů, nosohltanu anebo dalších částí těla s infekcemi dýchacího, močového nebo rozmnožovacího systému, kteří byli odesláni k imunologickému vyšetření a eventuální léčbě vzhledem k nedostatečnému efektu léčby prováděné praktickým lékařem nebo lékaři jiných odborností (ORL, gynekologie, urologie, neurologie či jiných).

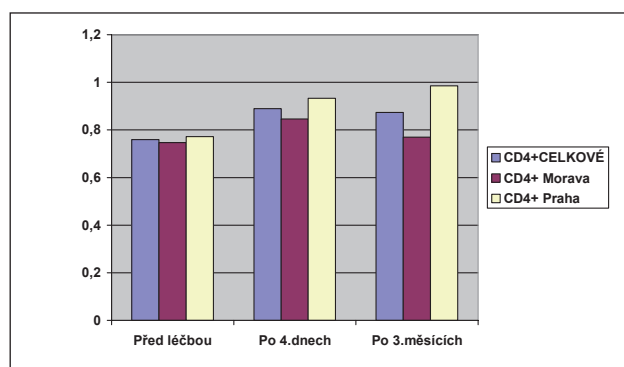
Léčba IMUNOREM byla prováděna ve 2 fázích. V první fázi absolvovali všichni pacienti 4denní léčbu, která spočívala v kontinuálním podání IMUNORU ve 4 po sobě následujících dnech – vždy ráno nalačno pacient vypil obsah lahvičky IMUNORU – rozpuštěný vodou. V další fázi pak u poloviny pacientů (skupina 18 pacientů z Moravy) byla podávána udržovací imunostimulační léčba podáváním 1 lahvičky IMUNORU 1× týdně po dobu dalších 8 týdnů, tzn. dalších 8 lahviček navíc. Druhá skupina pacientů (skupina 17 pacientů z Prahy) nedostávala žádnou další imunostimulační léčbu. Pacienti byli sledováni po dobu 12 týdnů, přičemž 1× týdně zaznamenávali symptomové skóre svých potíží.

Laboratorní hodnocení bylo provedeno sledováním základních hodnot buněčné imunity (celkový počet leukocytů, lymfocytů, subpopulací s povrchovými znaky CD4+, CD8+, CD16+56+ a HLA-DR+) a humorální imunity (IgM, IgA, IgG, CRP, komplement C3 a C4). První odběr byl proveden 1–3 dny před zahájením podávání IMUNORU. Další odběr byl proveden po 4 podáních IMUNORU (24 hod po 4. lahvičce úvodní fáze léčby). Poslední laboratorní kontrola byla provedena za 3 měsíce od zahájení studie (3–4 týdny po poslední dávce udržovací fáze – skupina Morava nebo 11 týdnů po ukončení úvodní fáze – skupina Praha). Odběry periferní žilní krve byly prováděny mezi 7–9. hodinou ranní. K vyšetření humorální imunity bylo použito sérum pacientů a vyhodnocování jednotlivých parametrů bylo provedeno nefelometricky na přístroji BN II (Dade Behring). Hodnoty počtu sledovaných buněk byly získány z nesražlivé krve pomocí průtokové cytometrie na přístroji Becton Dickinson FACS Canto s monoklonálními protilátkami firmy Becton Dickinson.

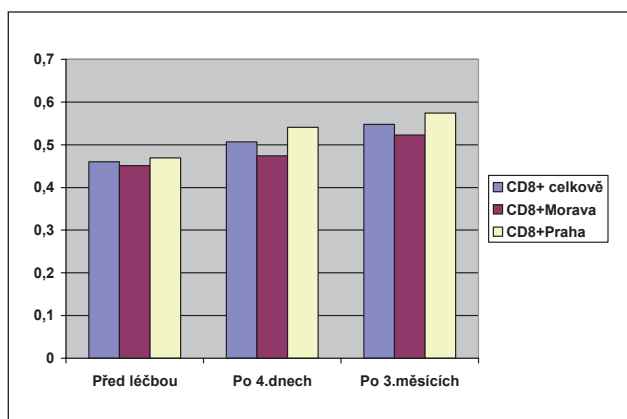
Klinické hodnocení bylo provedeno sledováním symptomového skóre ve škále 0–5 bodů. Úroveň potíží při vstupu do studie nebo vznik nových potíží v průběhu stu-



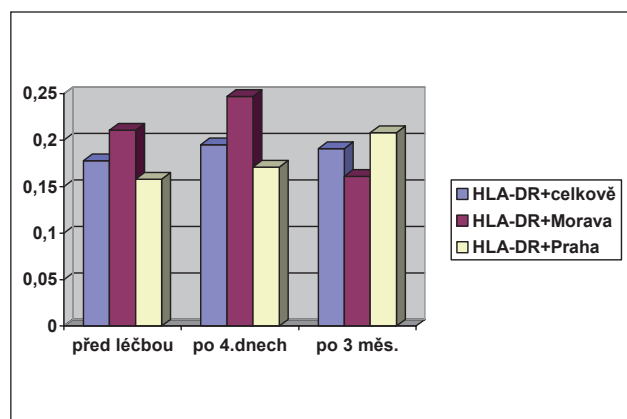
Graf 1: Vliv IMUNORU na celkový počet lymfocytů (x10⁹/L)



Graf 2: Vliv IMUNORU na CD4+ lymfocyty (x10⁹/L)



Graf 3: Vliv IMUNORU na CD8+lymfocyty ($\times 10^9/L$)



Graf 4: Vliv IMUNORU na lymfocyty HLA-DR+ ($\times 10^9/L$)

die byl hodnocen stupněm -3-. Další týdny pak pacient vyhodnocoval své potíže v porovnání s touto vstupní hodnotou jako stejné (opět hodnota -3-), zhoršení (-4-), výrazné zhoršení (-5-) nebo zlepšení (-2-), výrazné zlepšení (-1-) či zcela vymizení potíží (-0-). Na konci studie (po 12 týdnech) pak ještě lékař i pacient vyjádřili celkový dojem z celého 3 měsíčního období jako nezměněno či zhoršeno (-0-), stav zlepšen (-1-) nebo výrazně zlepšen (-2-).

Statistické hodnocení bylo provedeno Oddělením biometrie Ústavu biofyziky Lékařské fakulty Univerzity Palackého (Mgr.Langová) metodou párového t-testu k vyhodnocení laboratorních nálezů před léčbou, po 4 dnech léčby a 3 měsících od zahájení léčby a metodou dvouvýběrového t-testu k porovnání dvou sledovaných podsouborů (Praha, Morava).

Výsledky a diskuse

Vliv IMUNORU na hodnoty buněčné imunity

Bylo provedeno sledování základních parametrů buněčné imunity – celkový počet leukocytů, lymfocytů, subpopula-

cí lymfocytů CD4+,CD8+,CD16+56+ a HLA-DR+ a humorální imunity – sérové hladiny IgM,A,G, CRP a složek komplementu C3 a C4.

Laboratorní nálezy byly vyhodnocena před zahájením podávání IMUNORU, po 4. dnech kontinuální léčby (1 ampule per os po 4 následující dny) – odběr proveden do 24 hodin po poslední dávce IMUNORU. Poslední odběr byl proveden po 3 měsících od zahájení studie.

Ve skupině pacientů z Moravy byly vstupní hodnoty lymfocytů před podáváním IMUNORU poněkud nižší, ale tento rozdíl nebyl statisticky významný (viz Popisná statistická data). Podávání IMUNORU způsobilo po 4denní léčbě vzestup celkového počtu lymfocytů ($p = 0,002$) a subpopulací CD4+ ($p = 0,005$) a CD8+ ($p = 0,02$). Statisticky významný rozdíl – zvýšení absolutního počtu lymfocytů ($p = 0,002$), CD4+ ($0,005$) a CD8+ (více než $0,001$) byl pozorován i po 3 měsících od zahájení léčby (viz tab. č. 1,2,3 a grafy č. 1,2,3). Vzestup byl statisticky významný jak ve skupině z Moravy, tak z Prahy, přičemž v pražské skupině byl statisticky významný rozdíl i při srovnání s moravskou skupinou.

Tab. 1: Vliv IMUNORU na celkový počet lymfocytů ($\times 10^9/L$)

LYMFO-celkové	1,550	1,818 **	1,785 **
LYMFO-Morava	1,460	1,550 **	1,530 **
LYMFO-Praha	1,650	2,080 ***	2,050 ***

Statistická významnost **($p = 0,002$)

*** statisticky významný rozdíl i mezi Moravou a Prahou ($p = 0,03$ po 4 dnech a $0,01$ po 3 měsících)

Tab. 2: Vliv IMUNORU na CD4+ lymfocyty ($\times 10^9/L$)

CD4+ celkově	0,759	0,889 **	0,874 **
CD4+ Morava	0,747	0,846 **	0,770 **
CD4+ Praha	0,772	0,933 **	0,985 **

Statistická významnost ** ($p = 0,005$)

Tab. 3: Vliv IMUNORU na CD8+lymfocyty ($\times 10^9/L$)

CD8+ celkově	0,46	0,507 *	0,548 ***
CD8+Morava	0,451	0,474 *	0,523 ***
CD8+Praha	0,469	0,541 *	0,574 ***

Statistická významnost * ($p = 0,02$) *** (p více než $0,001$)

Tab. 4: Vliv IMUNORU na lymfocyty HLA-DR+(x10⁹/L)

HLA-DR+ CELKOVĚ (n = 27)	0,178	0,195	0,191
HLA-DR+ Morava (n = 10)	0,211	0,247	0,161*
HLA-DR+ Praha (n = 17)	0,158	0,171*	0,208**

Statistická významnost * p = 0,03 ** p = 0,006

Tab. 5: Symptómové skóre pacientů léčených IMUNOREM

Klinické hodnocení účinku IMUNORU – MORAVA – 14 pacientů													
Týden	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Celková únava	49	42	39	40	36	35	30	41	38	32	28	29	30
Nevýkonnost	39	31	29	28	26	28	26	27	33	29	27	26	26
Bolesti hlavy	33	28	19	21	20	19	17	21	19	19	16	14	14
Bolesti kloubů	30	29	30	29	30	28	26	32	28	26	23	23	22
Bolesti svalů	28	26	28	27	23	22	19	25	23	23	18	15	15
Bolesti hrdla	33	30	25	31	29	24	20	27	22	16	17	19	17
Bolesti podbřišku	21	16	14	15	12	10	10	8	11	11	9	10	8
Potíže s močením	15	15	13	15	13	13	13	13	17	14	13	15	11
Poševní výtok	24	14	13	11	12	12	13	13	13	13	12	13	13
Zvýšená teplota	18	17	16	17	15	15	13	17	17	13	13	12	12
Kožní projevy	15	11	11	11	11	13	12	12	12	10	10	10	10
Celkové skóre	305	259	237	245	227	219	199	236	233	206	186	186	178

Tab. 6: Symptómové skóre pacientů léčených IMUNOREM

Klinické hodnocení účinku IMUNORU – PRAHA – 16 pacientů													
Týden	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Celková únava	42	35	32	29	28	35	32	36	35	35	30	33	32
Nevýkonnost	24	20	20	19	19	19	16	21	23	24	20	22	22
Bolesti hlavy	34	28	29	31	17	22	33	20	25	29	32	27	24
Bolesti kloubů	23	12	11	19	17	16	15	15	18	22	18	17	14
Bolesti svalů	21	13	11	10	10	8	9	10	11	16	11	11	8
Bolesti hrdla	33	20	19	25	17	21	28	28	25	21	17	22	21
Bolesti podbřišku	9	1	4	5	2	5	4	4	5	4	1	5	5
Potíže s močením	6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	7	7
Poševní výtok	21	16	16	16	11	13	11	18	19	17	21	18	17
Zvýšená teplota	19	9	9	14	14	15	22	18	19	19	17	21	17
Kožní projevy	9	9	8	8	9	13	16	8	11	15	9	14	12
Celkové skóre	241	167	163	180	148	171	190	182	195	206	180	197	179

V prvním týdnu probíhala léčba u všech pacientů stejně, tzn. že byly podávány 1 lahvička IMUNORU ve 4 následující dnech ráno nalačno. Ve skupině pražské již nebyl další IMUNOR podáván, kdežto ve skupině z MORAVY byla následně podávána ještě udržovací dávka 1 lahvičky IMUNORU 1x týdně, takže jsme předpokládali, že ve skupině z Moravy bude ještě dál pokračovat trend vzestupu lymfocytů a lymfocytárních subpopulací. Tento předpoklad se však nepotvrdil a po 3 měsících jak ve skupině z Prahy, tak ve skupině z Moravy byl patrný nárůst celkového počtu lymfocytů a CD4+ a CD8+ subpopulace,

příčemž ve skupině z Prahy byl proti moravské skupině i statisticky významný rozdíl v celkovém počtu lymfocytů na konci studie – po 3 měsících od zahájení podávání.

Celkové hodnoty subpopulace lymfocytů HLA-DR+ v průběhu podávání při celkovém hodnocení všech pacientů stoupaly po intenzivní počáteční imunostimulaci IMUNOREM a ve skupině pacientů z Prahy nadále stoupaly. Ve skupině pacientů z Moravy naopak – i při pokračující imunoistimulaci IMUNOREM – došlo po 3 měsících sledování k výraznému poklesu, takže hodnoty HLA-DR+ lymfocytů nelze korelovat ani s klinickým

stavem pacientů ani s podáváním IMUNORU a zřejmě byly ovlivňovány jinými faktory (viz tab. 4 a graf 4).

Celkové hodnoty leukocytů a NK-buněk (CD16+56+) se podáváním IMUNORU statisticky významně neměnily.

Vliv podávání IMUNORU na sérologické hodnoty EBV, CMV, mykoplazem, chlamydií a borrelií,

Bohužel, se nepodařilo zajistit reprezentativní množství sérologických vzorků od sledovaných pacientů a navíc laboratorní vyšetření pacientů z Prahy a z Moravy bylo prováděno různými laboratorními postupy a navzájem tyto hodnoty nebylo možno porovnávat, proto bylo upuštěno od vyhodnocení těchto parametrů.

Vliv podávání IMUNORU na hodnoty humorální imunity

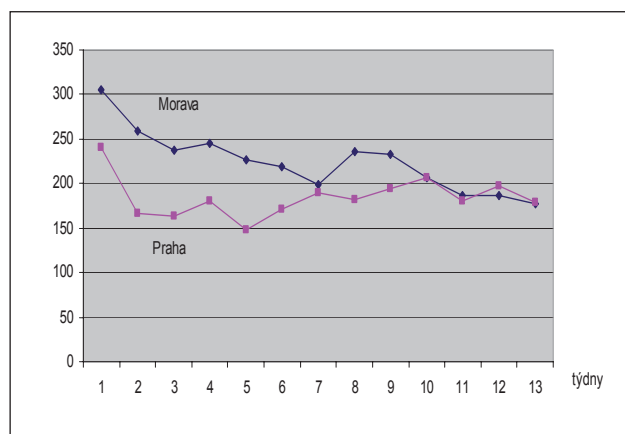
IMUNOR je deklarován jako přípravek, který ovlivňuje hlavně buněčnou imunitu vlivem na lymfocyty. Přesto jsme sledovali i některé základní hodnoty humorální imunity vzhledem k tomu, že většina pacientů, u kterých jsme podávali IMUNOR, trpěla recidivujícími nebo chronickými zánětlivými projevy. V rámci zlepšení zdravotního stavu v průběhu léčby IMUNOREM, docházelo k poklesu laboratorních známek zánětu (CRP, C3 a C4 složky komplementu nebo hladin IgA, IgG, IgM), přičemž pokles hladin komplementu a IgG byly statisticky významné (viz tab. 4). Nebyly pozorovány statisticky významné rozdíly mezi skupinou z Moravy a skupinou z Prahy.

Klinické hodnocení účinku IMUNORU

V tab 5 a 6 jsou uvedeny potíže, které pacienti uváděli při vstupu do studie nebo se objevily v průběhu studie. Potíže byly hodnoceny škálou od 0 do 5 bodů, a to tak, že při vstupu do studie nebo při objevení potíží byly hodnoceny skórem -3- a každý následující týden byly klinické potíže hodnoceny ve srovnání se vstupní úrovní a hodnota -3- zůstávala pokud přetrvávaly ve stejné intenzitě nebo se zvyšovaly až po stupeň -5- (výrazné zhoršení oproti počátku) nebo se zmenšovaly až po stupeň -0-, pokud vymizely zcela. Kompletní denní záznamy symptomového skóre dodalo 14 pacientů z Moravy a 16 pacientů z Prahy.

U moravských pacientů můžeme pozorovat větší symptomové skóre potíží, což by mohlo korespondovat s tím, že u moravských pacientů jsme zaznamenali i nižší hodnoty parametrů buněčné imunity (nebyly však statisticky významné). Ve skupině moravských pacientů byli 3, kteří měli výchozí hodnoty lymfocytů pod $1,0 \times 10^9/L$, kdežto v pražské skupině měl jen 1 pacient tuto hraniční hodnotu.

Sumace skóre uvedených dvou souborů v průběhu 12týdenního sledování jsou uvedeny v tab. 5 a 6. Jsou



Graf 5: Klinické skóre při léčbě IMUNOREM.

rovněž znázorněny v grafu 5, kde je zcela patrné, že po zahájení léčby (která byla totožná – 4denní kontinuální aplikace IMUNORU) dochází v obou souborech ke stejnému poklesu symptomového skóre. V následujících týdnech byl ve sledovaných souborech rozdílný terapeutický postup. Ve skupině pacientů na Moravě pokračovala udržovací imunoterapie 1× týdně podáním 1 ampulky IMUNORU, takže celková doba imunoterapie trvala 9 týdnů. Ve skupině moravských pacientů docházelo k dalšímu poklesu symptomového skóre, kdežto u skupiny pražských pacientů bez udržovací imunoterapie symptomové skóre stagnovalo nebo se mírně zvyšovalo.

Mimo uvedené potíže se vyskytly v průběhu 12 týdnů sledování i další potíže: 3× erupce herpes simplex labialis, 2× aftozní stomatitida, 2× katar HCD, 1× průjemové onemocnění, 1× akutní apendicitida a 1× zažívací potíže se zvracením.

Subjektivní hodnocení účinku léčby pacienty bylo poněkud lepší než objektivní hodnocení lékařem a symptomovým skórem. Závěrečné hodnocení bylo provedeno bodovým systémem:

- 0- byla přidělena tam, kde nedošlo ke zlepšení nebo se stav dokonce zhoršil,
- 1- mírné zlepšení,
- 2- výrazné zlepšení.

V záznamech byly zaznamenány hodnocení u 30 pacientů (takže maximální hodnocení mohlo být 60 bodů pokud by došlo u všech pacientů k výraznému zlepšení). Po 3 měsících sledování bylo bodové skóre od pacientů 30 bodů (možno hodnotit v průměru jako mírné zlepšení). Lékaři bylo přiděleno 24 bodů, takže efekt byl hodnocen poněkud skeptičtěji.

Snášenlivost přípravku byla velmi dobrá, pouze 1 pacient nedokončil základní léčbu pro zažívací potíže po podání IMUNORU, jiné potíže nebyly pozorovány.

Závěr

Byla vyhodnocena klinická účinnost a vliv na základní laboratorní parametry humorální a buněčné imunity po intenzivní krátkodobé a dlouhodobé udržovací imunostimulační léčbě dialyzovaným extraktem vepřových leukocytů – přípravek IMUNOR. Byla ověřena jeho velmi dobrá snášenlivost (pouze 1 pacient nedokončil studii pro nevolnost při požití přípravku) i solidní klinický efekt, který se projevil snížením symptomového skóre o 28 % po krátkodobé imunostimulaci, který přetrvával ještě v průběhu dalších 3 měsíců sledování. Podáním dalších – udržovacích – imunostimulačních dávek po dobu 9 týdnů došlo ke snížení symptomového skóre o 42 % na konci sledovaného 3měsíčního období. Laboratorně jsme potvrdili statisticky významný vliv imunostimulace IMUNOREM na celkový počet lymfocytů a subpopulací lymfocytů CD4+ a CD8+ a statisticky významné snížení parametrů humorální imunity, které charakterizují zánětlivé změny – IgG, složky komplementu C3, C4. Na základě těchto výsledků je možno konstatovat, že přípravek IMUNOR je vedle dalších opatření (cílená léčba aktivní infekce, správně volená pestrá strava se správným obsahem minerálů a vitamínů, úprava životního režimu, správná rehabilitace) vhodným doplňkem komplexní terapie nepříznivě probíhajících klinických stavů při opakovaných nebo chronických infekcích i v těch případech, kdy neprokážeme současnými běžně dostupnými laboratorními metodami jasně definovaný imunodeficit. Zřejmě se nedá předpokládat, že podávání dialyzovaného extraktu vepřových leukocytů samo o sobě vyřeší všechny klinické potíže pacientů a nezajistí ani bezinfekční průběh v období jeho podávání, o čemž svědčí vznik virových infekcí (herpes simplex, KHCD), aftózní stomatitidy, recidivy mykotických kolpítid, ale je velmi vhodným doplňkem již výše zmíněné komplexní léčby, na kterou je potřeba každého pacienta podrobujícího se imunomodulační léčbě upozornit.

doc. MUDr. Jaromír Bystron, CSc.
Třída Svornosti 14, Olomouc, 779 00
jaromir.bystron@tiscali.cz

LITERATURA

1. Kirkpatrick CH, Burger DR, Lawrence HS. Immunobiology of Transfer Factor. Academic Press: New York, 1983.
2. Lawrence HS. Transfer Factor, Basic Properties and Clinical Applications. Academic Press: New York, 1976.
3. Fudenberg HM, Fudenberg HH. Transfer factor: past, present and future. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 29, 1989, s. 4 75–516.
4. Pekárek J. Léčebné použití přípravku Immodin (Transfer factor) u některých poruch buněčné imunity. Prakt. Lék. 73, 1993, No 4, s. 148–150.
5. Sborník přednášek. Imunomodulační terapie a zkušenosti s preparátem Immodin, Sevapharma, 1995.
6. Sborník přednášek. Použití preparátu Immodin v klinické praxi, Sevapharma, 2002.
7. Bystron J, Hudcová I. Srovnání laboratorního a klinického účinku základních stimulatorů buněčné imunity.
8. Hober M, Vacek A, Holá J et al.: Peroral IMUNOR, A Low-Molecular-Weight Immunomodulator Prepared from Disintegrated and Ultrafiltered Leukocytes, Enhances Recovery from Myelosuppression Induced by Cisplatin or 5-Fluorouracil. Immunopharmacology and Immunotoxicology, 28:1–11, 2006.
9. Vacek A, Hober M, Schneiderová H, Svoboda J. Ultrafiltered Pig Leukocyte Extract (UPL, IMUNOR) Potentiates Hematopoiesis-Stimulating Effects of G-CSF In Vitro and Improves the Outcome of Treatment of Hematopoietic Radiation Damage in Mice with G-CSF. Immunopharmacology and Immunotoxicology, 27: 647–659, 2005.