

Naše klinické skúsenosti s podávaním prenosových faktorov.

Martin Hrubíško, Júlia Michaličková, Oddelenie klinickej imunológie a alergológie, Bratislava, Podunajské Biskupice

Prenosové faktory

Už v 50. rokoch 20. storočia sa ukázalo, že je možné preniesť schopnosť reakcii bunkovej imunity tak živými T-lymfocytmi, ako aj homogénatom leukocytov periférnej krvi. Neskôr sa zistilo, že za prenos bunkovej imunity z jedinca na jedinca zodpovedá dialyzovateľná nízkomolekulová frakcia homogénátu (menej ako 10 000 daltonov) obsahujúca aminokyseliny, malé peptidy a nukleotidy. Vzhľadom k schopnosti prenášať imunitnú informáciu dostala táto frakcia názov prenosový faktor (transfer faktor, TF; 1, 2, 7).

Z pohľadu adaptívnej (špecifickej) imunity TF obsahuje bielkovinové molekuly prenášajúce schopnosť exprimovať bunkami sprostredkovanú imunitu senzibilizovaných darcov na neimunizovaných jedincov. Sprostredkovane takto TF indukuje aj tvorbu protilátok. Keďže TF je zmesou mnohých biologicky aktívnych molekúl prenášajúcich informáciu, správnejšie by bolo hovoriť prenosové faktory. Informácia prenášaná TF je na jednej strane antigénovo nešpecifická, na druhej strane však aj antigénovo špecifická – každý TF odráža fylogenetickú a epidemiologickú skúsenosť populácie, z leukocytov ktorej sa vyrobil. Vzhľadom k skutočnosti, že TF nepriamo indukuje aj tvorbu protilátok, je namieste aj otázka imunologickej bezpečnosti prípravku z pohľadu možnej indukcie autoimunitného ochorenia. Klinické skúsenosti ako aj sledovanie laboratórnych parametrov (najmä subpopulácií lymfocytov) však poukazujú predovšetkým na imunonormalizačný účinok TF: stimuluje oslabené a potláča nadmerné mechanizmy imunity.

Z hľadiska regulácie imunity TF prenáša zmes prirodzene sa vyskytujúcich biologicky aktívnych látok medzi ktorými zohrávajú dôležitú úlohu aj rôzne regulačné produkty imunokompetentných buniek, chemokíny, prípadne časti (refazce) cytokínov a ich solubilných receptorov. Ide o fylogeneticky veľmi staré látky a ich štruktúra je v celej živočíšnej ríši homológna, čo dáva predpoklad k ich medzidruhovej účinnosti. Účinnosť TF rôzneho pôvodu u rôznych živočíchov sa potvrdila tak pri experimentálnom podávaní ľudského TF myšiam (8), ako aj napr. prasačieho TF človeku (3).

Spôsoby podávania TF

V 80. rokoch 20. storočia sa v bývalom Československu začal vyrábať spočiatku tekutý (mrazený) a neskôr lyofilizovaný prípravok na subkutánne podanie (Immodin). S týmto prípravkom sa získali nielen veľmi pozitívne skúsenosti v bežnej praxi, ale jeho účinnosť sa overila v otvorených a retrospektívnych klinických štúdiách, aj v menšom počte kontrolovaných štúdií. Keďže ide o prípravok biologického pôvodu, je namieste otázka prenosu nebezpečných nákaz (hepatitída A, B, C..., HIV...). Výber krvi na spracovanie (výber darcov), ako aj technológia výroby však takéto prenos vylučujú. Jednou z najrozsiahlejších prác, ktorá preverila imunoregulačný / imunonormalizačný účinok TF je retrospektívna štúdia Hánu a spolupracovníkov sledujúca 15 rokov používania TF v liečbe recidivujúcich uveitíd (4, 5).

Vzhľadom k fyzikálno-chemickým vlastnostiam prípravku je subkutánne podanie veľmi bolestivé, čo spôsobuje u vnímavějších jedincov a najmä u malých detí nemalé problémy. Z tohto dôvodu sa na niektorých pracoviskách používa riedenie TF roztokom mesocainu, je však otázne, či sa tým neporuší účinnosť (nerealizovala sa totiž žiadna štúdia, v ktorej by sa potvrdil /vylúčil vplyv mesocainu na jednotlivé účinné zložky TF). Pri akútnych stavoch imunitnej nedostatočnosti sa skúšalo aj intravenózne podanie 2-3 dávok TF v 100 ml fyziologického roztoku formou rýchlej infúzie, takéto podanie však nie je dostatočne zdokumentované a je otázne, či sa pri vnútrožilovom podaní niektoré účinné látky nemetabolizujú skôr, kým sprostredkujú účinok.

Ako účinné sa overilo aj perorálne podanie (p.o.) TF, vzhľadom k spôsobu podania je však potrebné mnohonásobne vyššie dávkovanie. Tu si však treba uvedomiť, že jedna dávka bežného TF určeného na s.c. podanie sa pripravuje z približne 200 miliónov leukocytov (6). Potreba vyššej dávky TF pri p.o. podaní by znamenalo zvýšené požiadavky na výrobu (čo je pri obmedzených zdrojoch ľudských leukocytov nereálne) a v neposlednom rade aj enormný nárast liečebných nákladov (čo je v konečnom dôsledku pri obmedzených finančných zdrojoch taktiež nereálne). Ako sme však už v úvode uviedli, ako zdroj TF možno použiť aj biele krvinky iných cicavcov.

V priebehu posledných 2 rokov sa na našom trhu objavil TF získavaný z prasačích leukocytov (prípravok Imunor). Prípravok je lyofilizovaný prášok rozpustný vo vode, pije sa ráno na lačno ihneď po rozpustení. Aj v iných krajinách sa používajú perorálne TF pripravené z leukocytov rôznych zvierat. Prvé klinické skúsenosti s týmto prípravkom sú priaznivé.

Indikácie TF

TF sa používa na stimuláciu zníženej, alebo disproporčnej špecifickej aj nešpecifickej bunkovej imunity. TF účinkuje najmä na T-lymfocyty a makrofágy, pričom pôsobí výrazne imunonormalizačne (môže sa preto podávať pri zníženom aj zvýšenom počte CD4+ resp. CD8+ lymfocytov). Indikuje sa pri primárnych aj sekundárnych imunodeficienciách, pri autoimunitných procesoch, pri malígnych ochoreniach (najmä na kompenzáciu imunosupresívneho účinku chemoterapie a ako prevencia vzniku metastáz) a pri septických komplikáciách či už úrazov, operácii, alebo bežných infekcií. TF sa veľmi osvedčil aj u atopických jedincov, ktorí okrem alergických prejavov trpia často na rôzne recidivujúce infekcie. Práve atopici často trpia dysreguláciou subpopulácií T-lymfocytov a imunonormalizačný efekt TF napomáha zlepšeniu klinického priebehu alergických chorôb ako sú alergická nádcha, astma a ekzém.

Istú opatrnosť treba pri použití TF pri autoimunitných ochoreniach – existuje teoretická možnosť podpory (nežiaducej aktivácie) autoimunitného procesu. Pri autoimunitných ochoreniach je podmienkou každej imunomodulačnej liečby súčasná odborné vedená bazálna liečba ochorenia (nesteroidové a steroidové antireumatiká, imunosupresíva) a pravidelné kontroly klinického stavu a imunitného profilu. Na druhej strane TF (podobne aj bakteriálne imunomodulátory) pomáhajú odstraňovať imunosupresívne účinky bazálnej liečby.

Obdobná situácia je pri onkologických ochoreniach. Pri malignitách vychádzajúcich z krvotvorných buniek TF nepoužívame – nemôžeme totiž vylúčiť stimuláciu malígnych bunkových klonov. Pri ostatných onkologických ochoreniach je podanie TF veľmi vhodným riešením nežiaduceho imunosupresívneho účinku prakticky všetkých používaných cytostatík. Zvyčajne podávame TF v medziobdobí medzi jednotlivými cyklami chemoterapie, ale aj následne po jej ukončení ako prevenciu relapsu, resp. vzniku metastáz (podpora imunitného dozoru – surveillance).

Výhodou TF je možnosť kombinácie s inou imunomodulačnou terapiou. Dobré výsledky sa dosahujú pri súčasnom použití TF a baktériových imunomodulátorov, v zásade sa nevylučuje ani kombinácia so syntetickým stimulátorom imunity (inozín prano-bex). TF možno kombinovať aj s alergénovou imunoterapiou (vakcináciou) – u niektorých pacientov môžeme dokonca pozorovať zlepšenie tolerancie vakcíny, resp. zlepšenie priebehu alergického ochorenia. V prípade závažnejšej imunodeficiencie je vhodné pri zvažovaní kombinovanej imunoterapie pacienta najprv predliečiť TF (dosiahnuť "imunonormalizáciu") a následne podávať bakteriálny imunomodulátor a / alebo alergénovú vakcínu (pri pokračujúcej liečbe TF alebo bez).

Čo sa týka iných farmák (akýchkoľvek, nie imunoterapie), vzhľadom k podstate TF je možné jeho podávanie popri akejkolvek inej terapii. Gravidita a laktácia sa nepovažujú za kontraindikáciu liečby TF, rozhodnutie o prípadnom podávaní je vždy individuálne, nakoľko bohatšie klinické skúsenosti s TF pri týchto stavoch chýbajú.

Dávkovanie

Jestvuje rad schém, resp. odporúčaní, ako podávať TF, v zásade však možno rozlišovať úvodnú terapeutickú kúru (intenzívnejšia schéma podávania – týždenné podanie celkovo 3-8 dávok, v závažných prípadoch aj 2x do týždňa alebo dokonca obdeň či denne) a pokračovaciú liečbu (udržiavacia liečba á 14 dní, á mesiac až á 2-3 mesiace). Dávkovanie TF je prísne individuálne a riadi sa klinickým stavom. Je vhodné sledovať laboratórnu odozvu (CD markery, prípadne E-rozety), nie je to však podmienkou. Pri niektorých závažných imunodeficienciách, najmä vrodených, sa úprava laboratórneho nálezu nedosiahne, napriek tomu pozorujeme v klinickom obraze aspoň dielči efekt liečby. U niektorých pacientov, kde je kolísavý obraz menlivej imunodeficiencie, alebo disproporcie v subpopuláciách lymfocytov (zvýšený alebo znížený pomer CD4/8) pozorujeme po liečbe úpravu, resp. obnovu reaktivity v teste oneskorenej precitlivenosti (imunoskintest).

Na ilustráciu našich dobrých skúseností s perorálnym TF (Imunor) predkladáme 4 kazuistiky.

Kazuistika 1

P.D., t.č. 6,5 ročný chlapec z II. rizikovej gravidity (eklampsia), kolektív od 5 rokov života. V rodinnej anamnéze astma (stará mama). Od prvého roku života vysoká frekvencia infekcii dýchacích ciest – matka udáva takmer každých 14 dní, antibiotiká užíval v priemere 7-8x do roka. Liečený bakteriálnymi imunomodulátormi bez výraznejšieho klinického efektu. V 5,5 r. života robené nové imunologické vyšetrenie: CD8+ lymfocyty iba 16% (n.h.=25-32%). Na základe klinického priebehu a laboratórneho nálezu indikovaný Imunor v dávke 1 týždenne 4x a potom ešte 4 dávky á 14 dní. Chorobnosť dieťaťa výrazne poklesla: od 5,5 do 6,5 roka užíval antibiotikum už iba 1x, hodnota CD8+ stúpla na dolnú hranicu normy.

Kazuistika 2

5 ročný chlapec z I. fyziologickej gravidity, popôrodný vývoj normálny. Dojčený 26 mesiacov, z toho 7 mesiacov výlučne. Od 15 mesiacov života prvé problémy s kašľom, zhoršenie respiračnej chorobnosti nastalo v 3. roku života po zaradení do

detského kolektívu ("soplíky", laryngitídy). Indikovaný baktériový imunomodulátor – napriek tomu od 3 do 4 rokov života 10 respiračných infekcií, 7x antibiotiká. Vyšetrený imunologicky: významný pokles cytotoxických CD8+ lymfocytov (15%, t.j. len 50% dolnej hranice normy). V 4 r. života indikovaný Imunor (4x po týždni, potom 4x á 2 týždne, potom 4x á 1 mesiac), vzhľadom k nadmernej antibiotickej liečbe pridané aj probiotiká – dlhodobo 1 tbl denne. V 5. roku života konštatujeme významný pokles chorobnosti, pokles spotreby antibiotík (už len 2x v roku), čiastočnú úpravu hodnôt CD8+ buniek (z 15 na 21%).

Kazuistika 3

4,5 ročný chlapec s dg. obliterujúcej cirhózy pečene a proktokolitídy, liečený gastroenterológom (nesteroidové antiflogistiká + prednizón + systémová enzýmoterapia), odporučený na vyšetrenie pre základné ochorenie a zvýšenú respiračnú chorobnosť. V imunitnom profile iba ľahká dysbalancia subpopulácií LyT v relatívnych počtoch (najmä pokles CD8+). Po liečbe perorálnym TF (celkovo 4 mesiace) ústup frekvencie respiračných infekcií, ale aj úprava klinického obrazu proktokolitídy (normalizácia stolice), následne zlepšenie celkového prospievania a psychiky dieťaťa.

Kazuistika 4

12 ročné dievča so 7 ročnou anamnézou proktokolitídy liečené lege artis gastroenterológom, imunologické vyšetrenie taktiež indikované pre základné ochorenie a zvýšenú respiračnú chorobnosť (rok pred imunoterapiou vymeškaných vyše 200 vyučovacích hodín). Imunologické vyšetrenie bez obrazu zrejmej imunodeficiencie, iba obraz dysregulácie subpopulácií lymfocytov T. Po 6 mesiacoch podávania Imunoru pokles chorobnosti (za posledný školský 1/2-rok vymeškaných už iba 23 hodín). Aj v tomto prípade sa dosiahlo zlepšenie základného ochorenia – pokles frekvencie stolíc až ich normalizácia.

Zhrnutie

Prenosové faktory sú napriek svojmu nie "stopercentne" definovanému zloženiu (pri prípravku daného pôvodu a charakteru to ani nie je možné) najúčinnjšou liečebnou "zbraňou" klinického imunológa. Zatiaľ ani jeden zo syntetických imunomodulátorov, ani týmusové hormóny, nedosahujú takú klinickú účinnosť ako TF. Bakteriálne imunomodulátory sú u niektorých pacientov, najmä tam kde je výraznejšia dysregulácia imunity alebo závažnejšia imunodeficiencia, nedostatočne účinné alebo aj neúčinné.

Prenosové faktory – či už podávané samostatne, alebo v kombinácii s inými imunomodulátormi – sú veľmi účinné a bezpečné farmaká. Pre klinických imunológov aj pre pacientov je výborné, že môžeme individuálne zvažovať dve formy podávania – subkutánnu a perorálnu. Perorálny TF veľmi vhodne doplnil "portfólio" našich imunomodulačných možností. Obe formy preukázali výbornú klinickú účinnosť aj bezpečnosť.

Literatura:

- Barnet k. Co je a co není DLE-TF? Význam experimentu pro kliniku. Prakt. Lékař 1993; 73 (4): 151-153.
- Fudenberg H et al. Transfer factor. Past, present and future. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1989; 29: 475-516.
- Gutová V. Srovnání klinické účinnosti perenterálního a perorálního transfer-faktoru. In: Imunomodulační terapie a zkušenosti s preparátem Immodin Sevac. Sborník přednášek ze semináře A.S. Sevac 1996; s. 98-100.
- Hána I, Stara J, Boguszaková J, Pekárek J. Vysoce úspěšné užití Immodinu SEVAC v terapii recidivujících uveitid. In: Imunomodulační terapie a zkušenosti s preparátem Immodin Sevac. Sborník přednášek ze semináře A.S. Sevac 1996; s. 52-55.
- Hána I. Úspěšná imunomodulační léčba pacientu s přední uveitidou pomocí dialyzovaného extraktu leukocytů obsahujícího transfer faktory (Immodin) – retrospektivní zhodnocení po 15 letech sledování. In: Použití preparátu Immodin v klinické praxi. Sevapharma 2004, s. 28-29.
- Krejsek J, Kopecký O. Klinická imunologie. Kapitola 34..3.2. Leukocytární dialyzát a jeho imunomodulační účinky; s 793. NUCLEUS HK, 2004.
- Pekárek J, Čech K, Rovenský J. Leukocytární dialyzáty zvané transfer faktory. Klinická imunologie a alergologie 1991; 1 (1): 9-15.
- Vacek A, Barnet K, Čech K a spol. Zvýšení terapeutického účinku neupogenu (RHU-G-CSF) na úpravu radiačního poškození krvetvorby u myší při kombinované aplikaci s Immodinem. In: Použití preparátu Immodin v klinické praxi. Sevapharma 2004, s. 35-40.