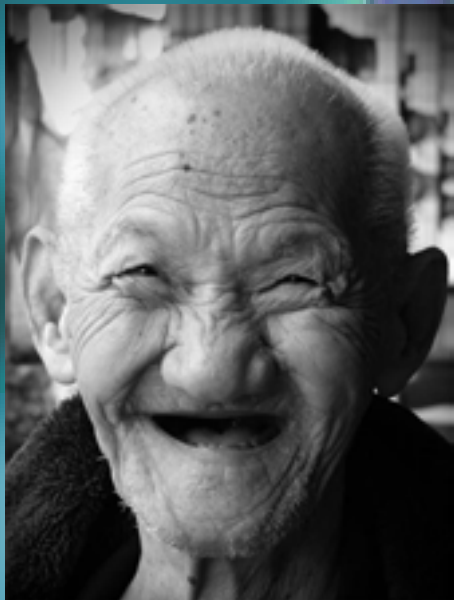
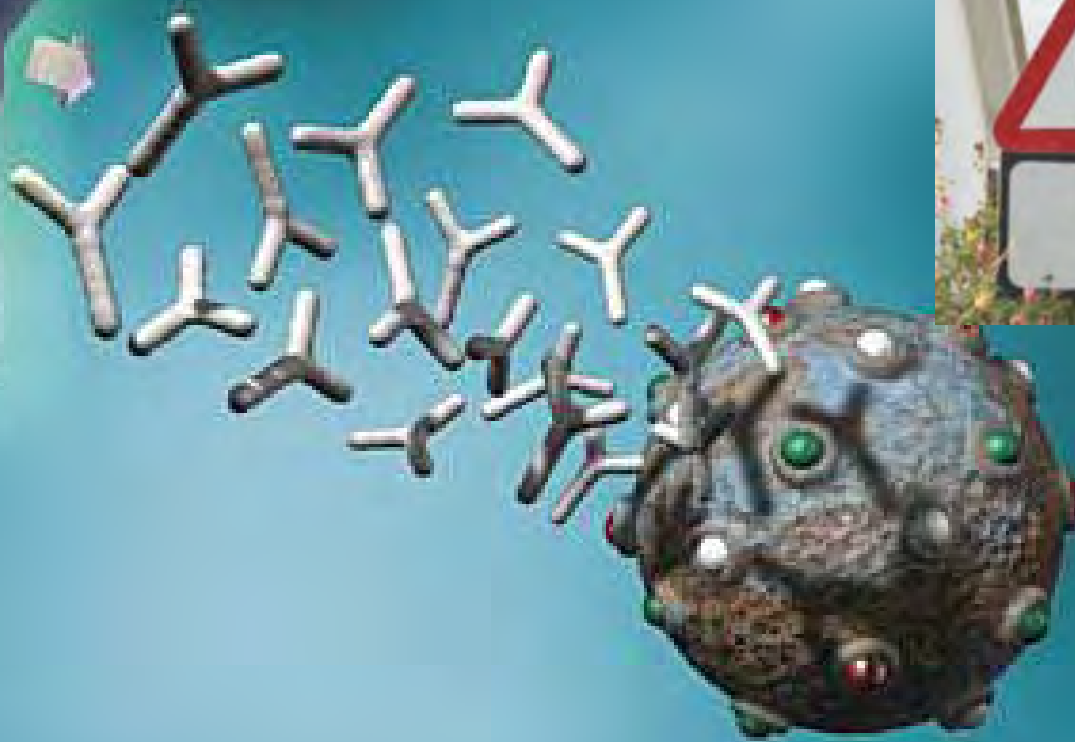


# Chronické infekcie a imunita vo vyššom veku



# Chronické infekcie a imunita vo vyššom veku

1. Ako funguje imunitný systém
2. Imunitný systém a starnutie
3. Imunomodulátory z baktérií – optimálne profylaktické farmaká aj vo vyššom veku

# Chronické infekcie a imunita vo vyššom veku

## **1. Ako funguje imunitný systém**

2. Imunitný systém a starnutie

3. Imunomodulátory z baktérii – optimálne profylaktické farmaká aj vo vyššom veku

# Imunitný systém – základné črty

## Neadaptívna imunita

nešpecifické okamžité  
poznanie noxy  
na základe  
univerzálnych princípov

## Adaptívna imunita

- špecificita
- diverzita (IS rozlišuje cca  $10^9$  antigénov)
- pamäť
- limitácia odpovede
- rozlíšenie vlastného / nevlastného - tolerancia

**fázy imunitnej odpovede:      rozoznanie – štart ...**  
**... aktivácia    ... efektorová f.    ... ukončenie**

# Imunitný systém – základné črty

## ochrana pred škodlivým

- patogény
- vlastné bunky

## tolerancia neškodného

- potrebné
  - potraviny

**pochopenie orálnej tolerancie**  
**= kľúč k vývoju nových stratégií v liečbe ochorení z porušenej imunitnej regulácie (alergia, autoimunita)**

antigény proteínov zo stravy a mikroorganizmov interagujú s APCs, aktivujú Treg → špecifická imunitná odpoveď

- anergia, aktívna tolerancia, supresia, aktívna imunita...

# Chronické infekcie a imunita vo vyššom veku

1. Ako funguje imunitný systém

**2. Imunitný systém a starnutie**

3. Imunomodulátory z baktérii – optimálne  
profylaktické v vyššom veku



# Starnutie - geneticky zakódovaný multifaktorový proces ovplyvňovaný radom vonkajších aj vnútorných faktorov

- ako starne celý organizmus, starne aj imunitný systém, **hromadia sa dôkazy o primárnom postavení imunity v procese starnutia**; s vekom sa mení:
- **spektrum produkovaných cytokínov** ako aj vnímavosť buniek IS k nim
- **stúpajú hladiny zápal indukujúcich cytokínov**, čo priamo ovplyvňuje typické znaky starnutia buniek (skracovanie telomér, oxidatívna deštrukcia, defekty DNA a ďalšie)
- nad 65 rokov sa **častejšie vyskytujú infekčné choroby**
- **stúpajú hladiny protilátok** (špecif. môžu byť deficientné)
- častejšie sú **choroby z porušenej bunkovej diferenciácie** (onkologické ochorenia)
- pravdepodobne aj vekom sa **zvyšujúci výskyt KV ochorení** súvisí so zmenami v IS.

# 1) Starnutie a zmeny neadaptívnej imunity

1. Vekové zmeny prirodzenej imunity sú minimálne
2. Hladiny humorálnych zložiek neadaptívnej imunity (komplementový systém, interferóny) sa po nástupe sénia významne nemenia
3. **Zvýšený výskyt infekcií spôsobených najmä intracelulárnymi parazitmi** (napr. herpes, reaktivácia TBC) súvisí so **zníženou schopnosťou vnútrobunkového zabíjania** – predpokladá sa, že primárnou príčinou je **znížená citlivosť monocytov / makrofágov k pôsobeniu interferónu- $\gamma$**



# 1) Starnutie a zmeny neadaptívnej imunity

4. **znížená schopnosť odpovedať na podnet**  
**zvýšením počtu neutrofilov** v periférnej krvi a ich akumulácie v ložisku zápalu, navyše neutrofilové vykazujú zníženú schopnosť usmrcovať mikroorganizmy
  
5. **cytotoxická aktivita NK buniek sa v starobe**  
**signifikantne znižuje** – pravdepodobne je to jedna z rozhodujúcich príčin zvýšenej vnímavosti k vírusovým infekciám
  - NK bunky postupne tvoria menej cytokínov (IFN- $\gamma$ , IL-8 a ďalšie)

## 2) Starnutie a zmeny adaptívnej imunity

1. Zmeny špecifickej imunity sú oproti nešpecifickej zložke výraznejšie – dochádza k zmenám kvantitatívnym ale najmä kvalitatívnym
2. Celkové množstvo lymfocytov ostáva zachované až do vysokého veku, **mení sa pomer CD4+ a CD8+ buniek v neprospech LyT<sub>C</sub>**
3. V subpopul. LyT<sub>H</sub> sa **znižuje funkčnosť T<sub>H</sub>1** subsetu
  - následkom je napr. anergia v kožnom teste oneskorenej bunkovej precitlivenosti, čo treba zohľadniť pri interpretácii tuberkulínovej skúšky
4. **Prevaha T<sub>H</sub>2** vedie k ↑ produkcii IL-4 a IL-6 čo stimuluje B-lymfocyty a k dysregulácii protilátkovej produkcie, včítane autoprotílátok a monoklonových gamapátií

## 2) Starnutie a zmeny adaptívnej imunity

5. tvorba T-lymfocytov sa u niektorých seniorov znižuje – dochádza v periférnej krvi k relatívnemu **zvýšeniu zastúpenia B-lymfocytov**
- zrelé B-lymfocyty si zachovávajú proliferačnú schopnosť, avšak so zníženou diverzitou – **schopnosť odpovede na novú antigénovú stimuláciu sa znižuje** (dôvodom je ↓ tvorba naivných LyB v kostnej dreni)
  - i keď sa počet periférnych B ly. vekom neznižuje a celková hladina protilátok IgG-A-M tiež neklesá (niekedy sa dokonca zaznamená mierny vzostup, čo sa pripisuje autoprotiátkam), **vyšší vek charakterizuje ↓↓ tvorby konkrétnych špecifických protilátok**

## 2) Starnutie a zmeny adaptívnej imunity

6. väčšinou sa udáva, že protilátková odpoveď na bežné vakcíny nie je vekom ovplyvnená, avšak tento údaj treba spresniť - záleží na tom, či sa očkuje antigénmi od týmusu závislými alebo nezávislými
- **po očkovaní antigénmi závislými od týmusu** (primárna odpoveď je T-lymfocytová) **je odpoveď znížená** (takýchto vakcín je žiaľ väčšina)
  - medzi antigény od týmusu nezávislé patria napr. **pneumokokové polysacharidy**, avšak odpoveď seniorov nie je dlhodobá, preto treba pneumokokovú vakcínu cca á 2-3 r. opakovať

## 2) Starnutie a zmeny adaptívnej imunity

6. ...

- Po parenterálnom podaní vakcín vo vyššom veku sa pozoruje zvýšená tvorba autoprotílátok
- naopak, **po orálnom podaní sa stimulujú subsety CD5-negat. B-buniek**, čím sa dosahuje potrebné zvýšenie humorálnej odpovede
- ➔ **z tohto dôvodu považujeme za veľmi vhodnú formu stimulácie imunitnej odpovede starších ľudí orálne bakteriálne imunomodulátory**

### 3) Starnutie a zmeny imunity všeobecne

#### ■ Geriatrický vek je rizikový z hľadiska zvýšeného výskytu sekundárnych imunodeficientných stavov

- fokálna infekcia
- porucha výživy
- obličková, pečeňová insuficiencia
- diabetes mellitus
- systémové choroby spojiva

# Chronické infekcie a imunita vo vyššom veku

1. Ako funguje imunitný systém
2. Imunitný systém a starnutie
- 3. Imunomodulátory z baktérii – optimálne  
profylaktické farmaká aj vo vyššom veku**

# Imunoterapia, imunomodulácia

## Látky biologického pôvodu

- prenosové faktory
- týmusové hormóny
- imunoglobulíny
- prípravky z baktérií – živé, neživé
  - lyzáty, proteoglykány, ribozómy
- biologiká
  - rekombinantné a syntetické modifikátory biologickej odpovede, monoklonové protil.
- prípravky z rastlín a húb
  - echinacea, glukány...
- transplantácia krvotvorných buniek

## Chemické látky

- levamizol
- methisoprinol
- polyoxydonium
- ...
- imunosupresíva
  - celkové
  - lokálne





# Imunoterapia – látky biologického pôvodu

## PRÍPRAVKY z BAKTÉRIÍ

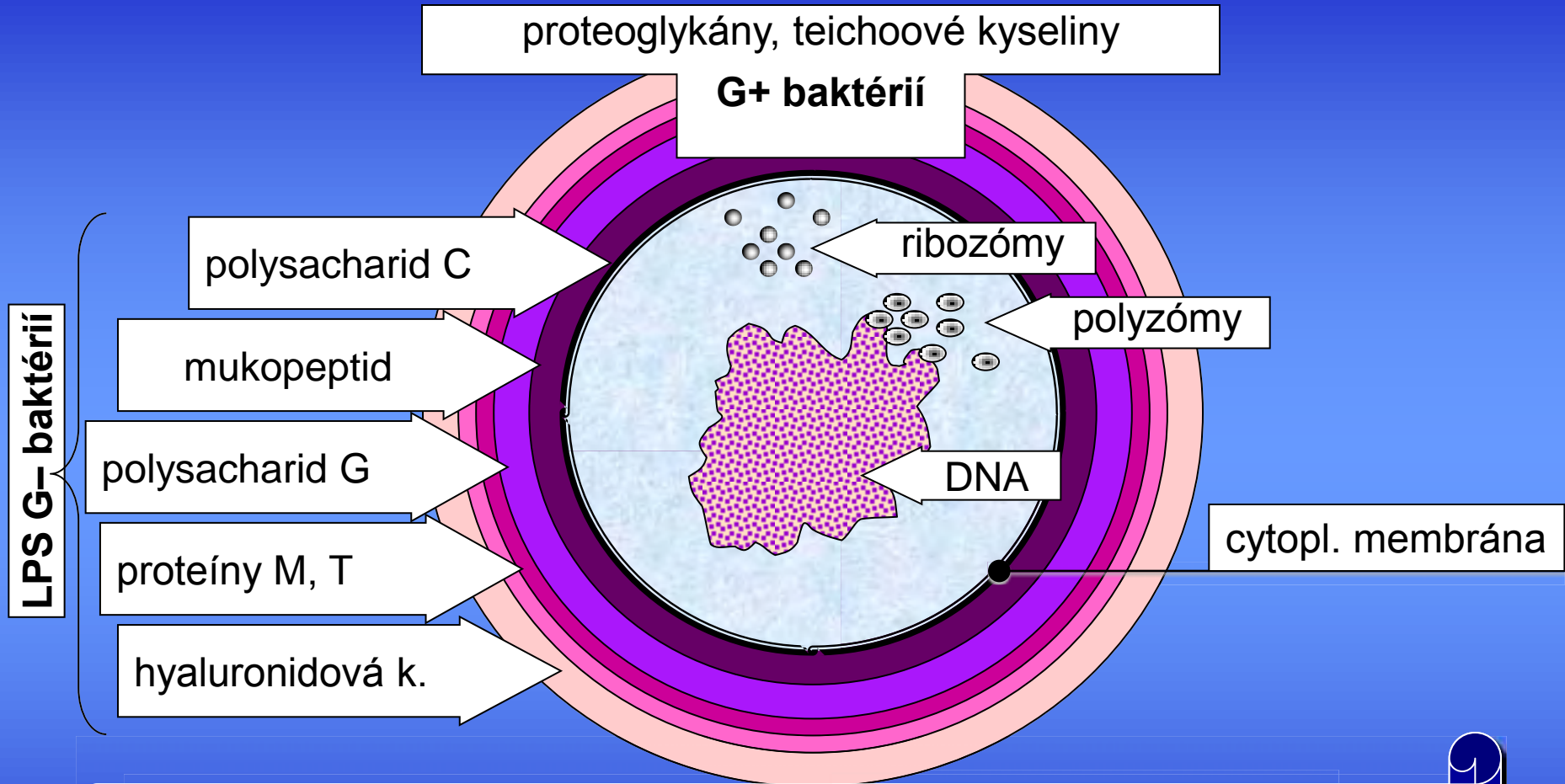
### NEŽIVÉ

- **klasické vakcíny**
- **orálne imunomodul.**
  - ▶ lyzáty
  - ▶ proteoglykány
  - ▶ ribozómy

### ŽIVÉ

- **probiotiká**
  - ▶ *Lactobacillus sp.*
  - ▶ *Bifidobacterium sp.*
  - ▶ *Bacilus sp.*
  - ▶ *E. coli Nissle 1917*
  - ▶ *Enteroc. Faecium*
  - ▶ *Streptoc. thermophilus*
  - ▶ *Saccharomyces boulardi*

# Čo obsahuje bakteriálny lyzát?



**všetky zložky  
potrebné na stimuláciu neadaptívnej i.o.**

# Pacienti 50 > a ↓ akútnych respiračných infekcií

- u dospelých je hlavnou oblasťou indikácie BIT v prevencii recidivujúcich respiračných infekcií ich aplikácia v rámci **prevencie akútnych exacerbácií COPD**<sup>1</sup> a iných **chronických respiračných ochorení** (astma, pl. fibróza, bronchiektázie...)
- použitie imunomodulačnej liečby sa zmieňuje aj v aktuálnych odporúčaníach GOLD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Immunostimulants in the prevention of respiratory infections*

***– intervencie vedúce k ↓ akútnych exacerbácií COPD znižujú morbiditu, mortalitu aj náklady***

*Soler J et al. Respiration 2007; 74: 26-32.*

available at [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).

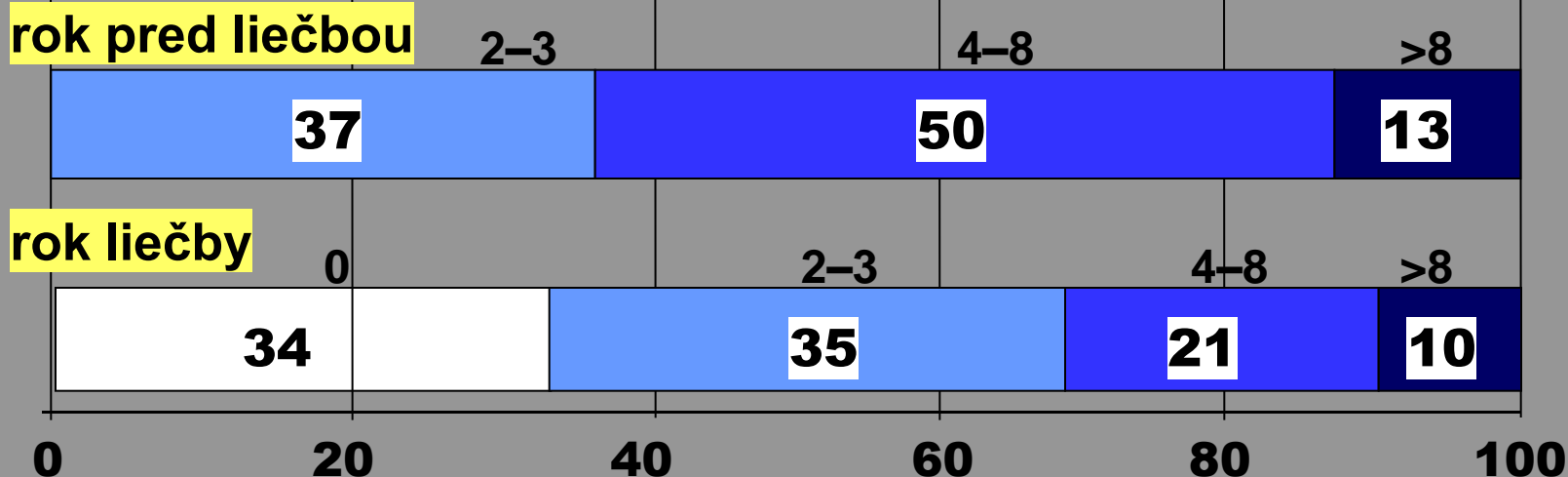
## K dispozícii je celý rad prehľadov a metaanalýz účinnosti imunoterapie (očkovanie, BIT) v manažmente COPD

- Steurer-Stey a spol. podali systematický prehľad použitia **baktériových imunomodulátorov** pri COPD (13 štúdií: OM-85, LW50020, SL-04)
  - vykalkulovali **↓ relatívneho rizika exacerbácie** na 0.66 (95% CI, 0.41, 1.08;  $p > 0.05$ ) = **o 40%**
  - aj analýza ďalších kategórií - **redukcia symptómov** hodnotená lekárom & pacientom, **skrátene trvania exacerbácie** - ukázala štatisticky významnú účinnosť BIT ( $p < 0.05$ )

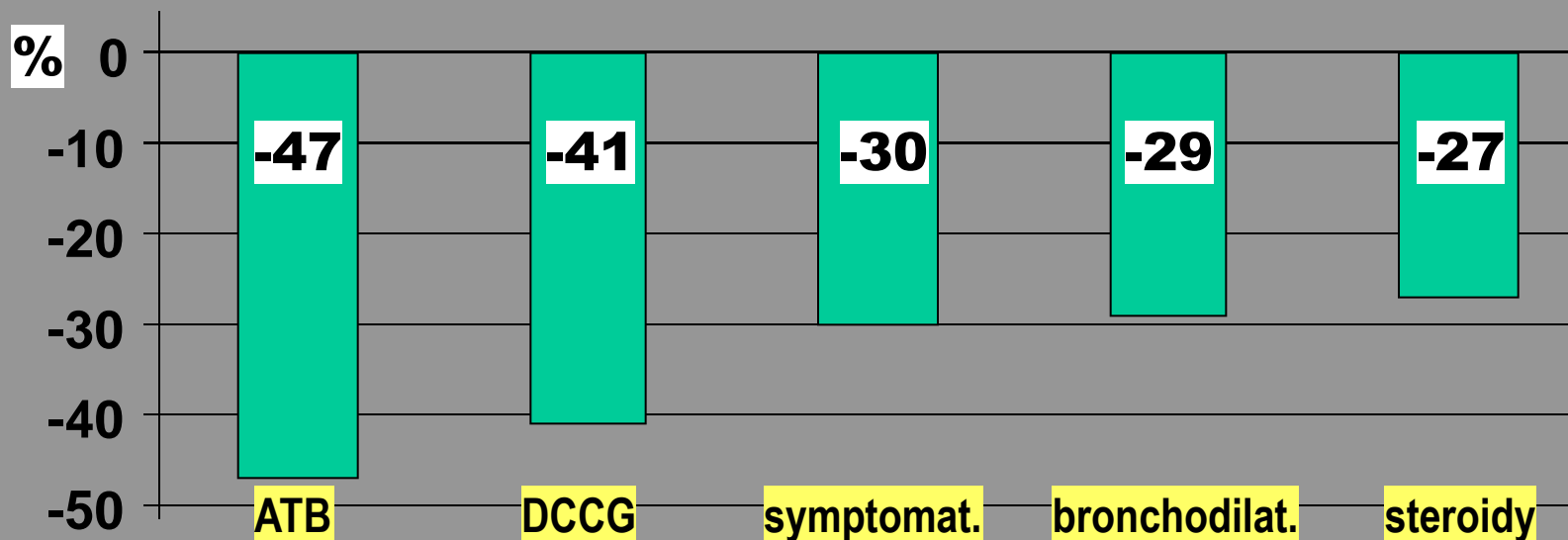
# **Bakteriálny lyzát LW50020 a prevencia recidivujúcich respiračných infekcií**

- multinacionálna postregistračná štúdia:  
**Imunomodulačná liečba recidivujúcich infekcií respiračného traktu**
- deti aj dospelí – recidivujúce infekcie dýchacích ciest  
(v dospelej populácii zahrnutí aj pacienti s CHOCHP)

**% pacientov podľa počtu infektov rok pred liečbou a v roku liečby**



**zníženie sprievodnej liečby od začiatku do ukončenia pozorovania**



# BIT u chronických respiračných pacientov

– CHOCHP / AB a iné . . .

– zhrnutie

- je známa súvislosť medzi
  - respiračnými infekciami a exacerbáciami J44 / J45
  - exacerbáciami J44 / J45 a ich prognózou
- prevencia akútnych exacerbácií
  - = 1 z rozhodujúcich cieľov GINA / GOLD

AKO na prevenciu exacerbácií?

1. liečba podľa štandardov
2. prevencia infekcií: → podľa EBM dokázané: **influenza, pneumo-vakcína, orálne bakter. imunomodulátory\***

\* Niewoehner DE. Am J Med 2004; 117(12A): 41S-48S

# Ďalšie indikácie imunomodulátorov z baktérií: Iné relabujúce a chronické infekcie (nonrespir.)

## ■ Močové infekcie

- recidivujúce IMC
- interstic. nefropátie (pyelonefritída)

## ■ Infekcie pohlavných orgánov

- relabujúca / chronická vulvovaginitída
- relabujúca / chronická prostatitída

***v oboch prípadoch  
sa osvedčili baktériové lyzáty***



# Ďalšie problematické infekcie

## ■ **Kožné infekcie**

- mikróbný ekzém, infikované – nehojace sa rany (vč. ulcus cruris), furunkulóza, impetigo a iné pyodermie...

## ■ **Abscesy**

- podkožné, brušné, pľúcne a iných orgánov

## ■ **Osteomyelitída**

- častá komplikácia úrazov aj operačných zákrokov
- torpídny medicínsky problém

➔ ***špecifické vakcíny a baktériové lyzáty***

# Imunomodulátory z baktérií a iné vakcíny / očkovanie

- základné a doplnkové očkovanie ✓
- preventívne očkovanie u respiračne chorých
  - pneumokoková a hemofilová vakcína ✓
  - chrípková vakcína ✓
- BCG (MTX-II) ✓

z mechanizmu účinku bakteriálnych imunomodulátorov

a inej vakcinácie vyplýva:

- **súčasné podávanie je možné,**
- **vplyv je neutrálny alebo pozitívny**  
(stimulácia odpovede na inú vakcínu)

# Bakteriálne imunomodulátory a iná terapia

- základná liečba respiračných ochorení ✓
- antibiotiká, antimykotiká, antivirotiká ✓
- iná interná liečba... ✓

zo zloženia a mechanizmu účinku bakter.  
imunomodulátorov vyplýva:

➤ ***sú bez liekových interakcií***

# Má bakteriálna IT kontraindikácie?

- okrem závažných imunodeficientných stavov a akútnych infekcií s celkovou alteráciou stavu (napr. sepsa) **NIE!**
- pri každej indikácii je však potreba zvážiť celkový stav organizmu resp. imunity – či je predpoklad, že IS bude odpovedať
  - zvážiť imunologické vyšetrenie
  - podľa výsledku imunostimulačnú predliečbu (príp. súčasnú IS)

# Vyskytujú sa pri bakteriálnej IT NÚ?

- nezávažné, do 10%
  - alergický raš
  - nevoľnosť, zmena stolice (hnačka)
  - zvýšené zahlienenie, kašeľ

***bakteriálne imunomodulátory  
sú veľmi bezpečné lieky***

## **BAKTERIÁLNE IMUNOMODULÁTORY**

***predstavujú prirodzený spôsob stimulácie***

***normálnej imunitnej odpovede,***

***sú vhodné v ktoromkoľvek, ale najmä***

***v pediatrickom a geriatrickom veku***

***Ďakujem za pozornosť'***