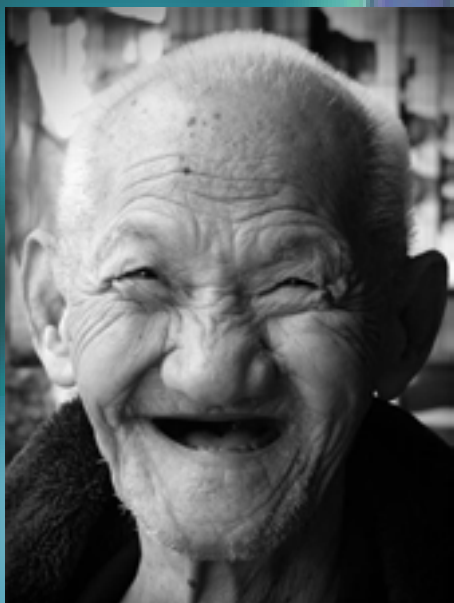
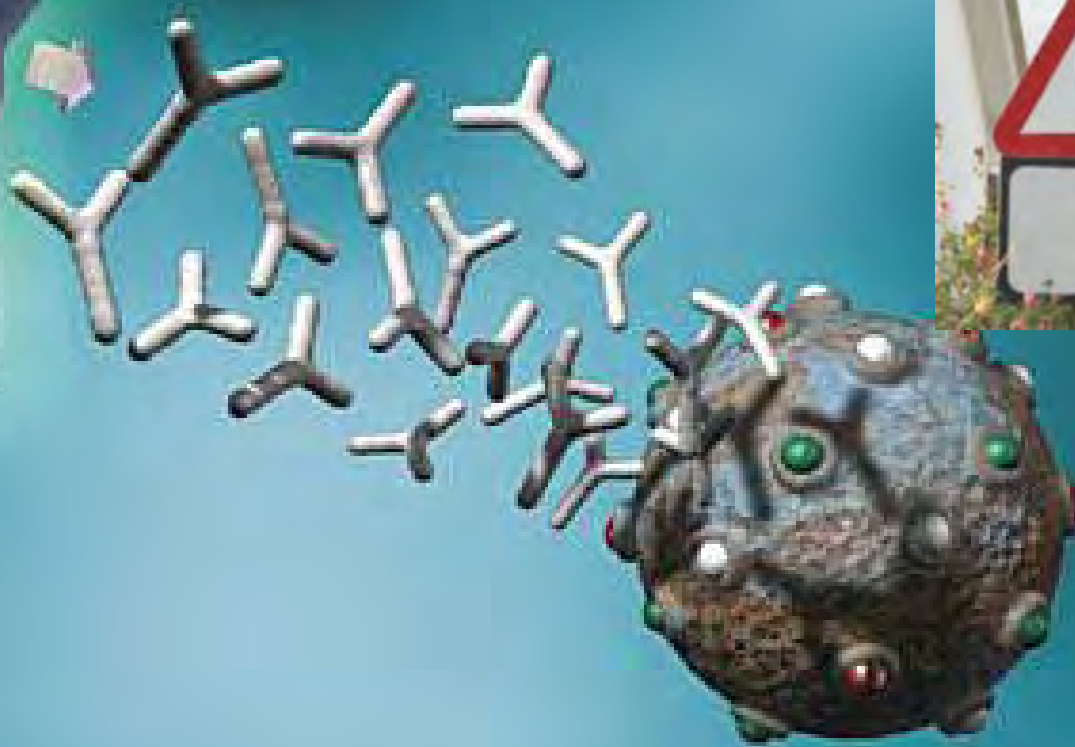


Chronické infekcie a imunita vo vyššom veku



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

- špecifita
- 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- γ**

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 neutrofily 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- γ , 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_C**
3. V subpopul. LyT_H sa **znižuje funkčnosť T_H1** subsetu
 - následkom je napr. anergia v kožnom teste oneskorenej bunkovej precitlivenosti, čo treba zohľadniť pri interpretácii tuberkulínovej skúšky
4. **Prevaha T_H2** 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, pečenná 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

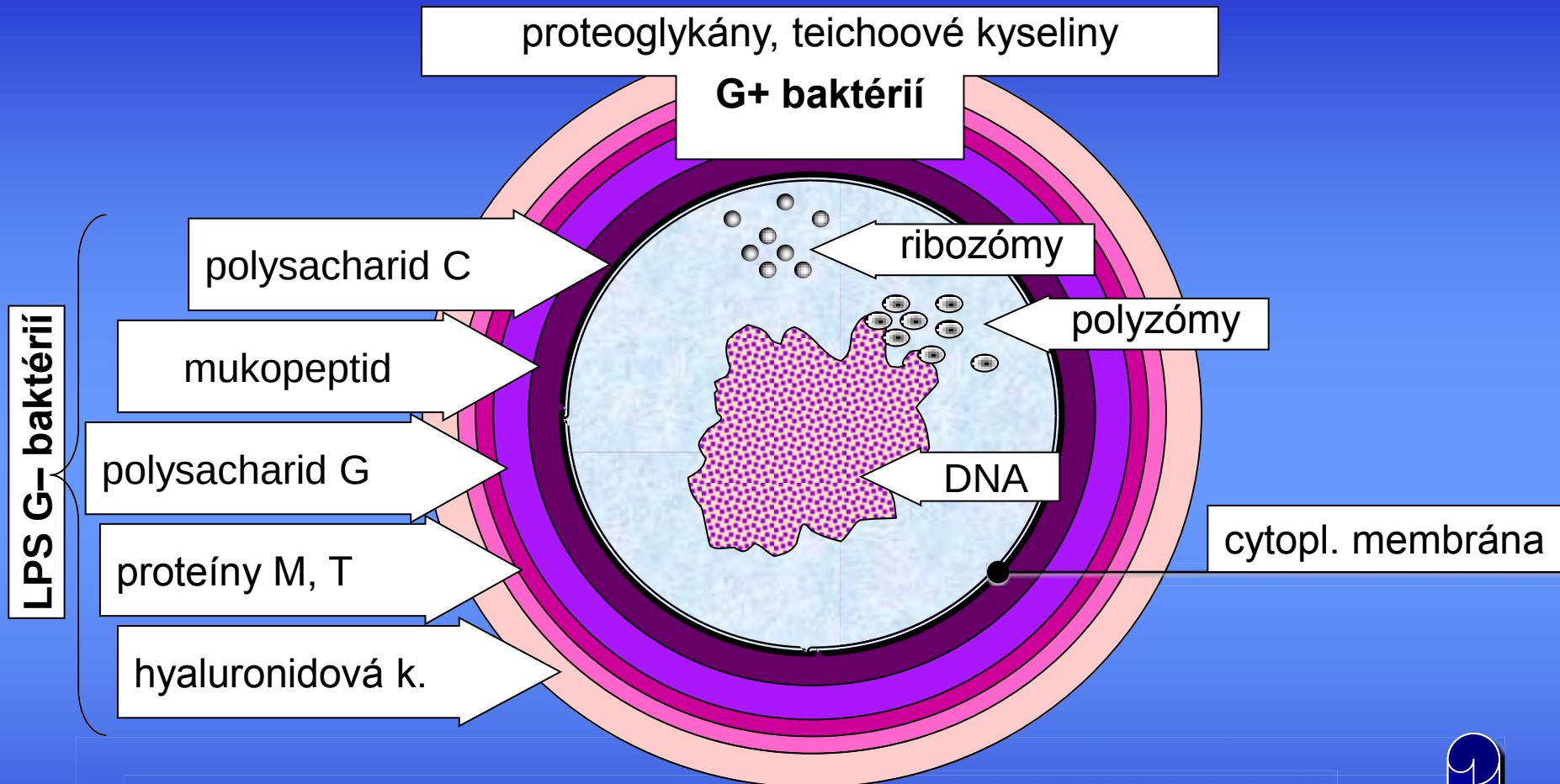
NEŽIVÉ

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

ŽIVÉ

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

Čo obsahuje baktériový 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**¹ a iných **chronických respiračných ochorení** (astma, pl. fibróza, bronchiektázie...)
- použitie imunomodulačnej liečby sa zmieňuje aj v aktuálnych odporúčaníach GOLD²

¹*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.

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

rok pred liečbou

2-3

4-8

>8

37

50

13

rok liečby

0

2-3

4-8

>8

34

35

21

10

0

20

40

60

80

100

zníženie sprievodnej liečby od začiatku do ukončenia pozorovania

%

0

-10

-20

-30

-40

-50

ATB

DCCG

symptomat.

bronchodilat.

steroidy

-47

-41

-30

-29

-27

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***

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) **N I E !**
- 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