

Robert Szamborski

Immunostymulacja szczepionkami doustnymi w prewencji i leczeniu nieżytów dróg oddechowych

Immunostimulation with oral vaccines for prevention and treatment of respiratory tract infections

Centrum Multi-Medica Sp. z o.o.

Adres do korespondencji: Dr n. med. dent. Robert Szamborski, specjalista otorynolaryngolog, chirurg stomatolog, dyrektor ds. medycznych Centrum Multi-Medica Sp. z o.o., ul. Poniatowskiego 97, 05-220 Zielonka, tel.: +48 22 786 81 91, e-mail: sza.ro@op.pl

Centrum Multi-Medica Sp. z o.o.

Correspondence: Robert Szamborski, MD, PhD, otolaryngologist, dental surgeon, medical director of Centrum Multi-Medica Sp. z o.o., Poniatowskiego 97, 05-220 Zielonka, Poland, tel.: +48 22 786 81 91, e-mail: sza.ro@op.pl

Streszczenie

Układ oddechowy jest stale narażony na niekorzystne działanie czynników biologicznych i niebiologicznych. W obronie organizmu przed czynnikami infekcyjnymi układ odpornościowy pełni kluczową funkcję, dzięki ścisłej współpracy swoistych (nabytych) i nieswoistych (naturalnych, wrodzonych) mechanizmów odporności. Odpowiedź nieswoista czynnie wspomaga mechanizmy odpowiedzi swoistej. Umożliwia to skuteczną ochronę naszego organizmu przed rozwojem zakażenia, zarówno na etapie wnikania patogenów do organizmu, jak i po ich dostaniu się do tkanek. Stymulacja antygenami mikroorganizmów prowadzi do uaktywnienia swoistych mechanizmów odporności – odpowiedzi humoralnej i komórkowej. W odpowiedzi humoralnej uczestniczą swoiste immunoglobuliny różnych klas, które zapobiegają ponownemu rozwojowi choroby. Znajomość rozwoju procesów odporności umożliwia stymulację układu odpornościowego za pomocą preparatów farmaceutycznych. Do najczęściej stosowanych środków immunostymulujących należą szczepionki bakteryjne, nieswoiste i swoiste. Głównym celem stosowania szczepionek jest ochrona osób zdrowych przed zachorowaniem. Tradycyjne szczepionki profilaktyczne to preparaty immunogenne. Zawierają kombinację ekstraktów różnych bakterii, najczęściej czynników etiologicznych zakażeń górnych dróg oddechowych. Szczepionki nieswoiste mają na celu wywołanie swoistych reakcji immunologicznych wobec antygenów zawartych w szczepionce. Są bakteryjnymi immunostymulatorami, działającymi głównie przez pobudzenie i mobilizację mechanizmów obronnych gospodarza. Zwiększają one właściwości bakteriobójcze surowicy, powodując wzrost poziomu naturalnych przeciwciał. Reakcje te w razie potrzeby powinny być łatwo stymulowane przez występujący w naturze patogen i powinny skutecznie neutralizować lub ograniczać chorobę. Wśród pacjentów poddanych terapii szczepionką nieswoistą odnotowano spadek liczby epizodów zakażeń układu oddechowego, a także ograniczenie potrzeby zastosowania antybiotyków.

Słowa kluczowe: zakażenia układu oddechowego, szczepionki nieswoiste, lizaty bakteryjne, immunostymulanty, immunostymulatory

Abstract

The respiratory system is susceptible to unfavourable effects of biological and non-biological factors. In the protection against infectious agents, the immune system plays a crucial role thanks to close cooperation of specific (acquired) and non-specific (natural, innate) immune mechanisms. A non-specific response actively supports specific response mechanisms. This enables effective protection of our body against infections, both at the stage when pathogens reach the organism and after their penetration into tissues. A stimulation with microbial antigens leads to the activation of specific immunity mechanisms: humoral and cell-mediated responses. In the humoral response, specific immunoglobulins of various classes are involved to protect from recurrent infections. The knowledge of immunity development enables immune system stimulation with pharmaceutical products. The most common immunostimulants are non-specific and specific bacterial vaccines. The main goal of vaccines is the protection of healthy individuals against infections. Conventional prophylactic vaccines are immunogenic products. They contain a combination of extracts of various bacteria, usually ones that are aetiological factors

of upper respiratory tract infections. Non-specific vaccines are administered to provoke a specific immune response towards antigens contained in the vaccine. They are bacterial immunostimulants acting mainly by stimulation and mobilisation of host defensive mechanisms. They improve antibacterial serum properties by increasing the level of natural antibodies. If needed, these reactions should be easily stimulated by a pathogen present in nature and should effectively neutralize or limit the disease. In patients who have been treated with a non-specific vaccine, decreased numbers of episodes of respiratory tract infections as well lower antibiotic intake were noted.

Key words: respiratory tract infections, non-specific vaccines, bacterial lysates, immunostimulants, immunomodulators

Zakażenia dróg oddechowych stanowią istotny problem na całym świecie. Choroby układu oddechowego w krajach rozwiniętych są przyczyną 25–50% wszystkich konsultacji lekarskich. Do najczęściej występujących chorób w praktyce pediatrycznej należą nawracające zakażenia dróg oddechowych – przyczyną jest niedojrzały układ immunologiczny u małych dzieci. Nawracające zakażenia często prowadzą do nadreaktywności oskrzeli oraz sprzyjają powstawaniu alergii. Mogą także przekształcić się w przewlekły proces chorobowy.

Zdecydowana większość zakażeń dróg oddechowych ma etiologię wirusową (70–85%)⁽¹⁾. Najczęstsze wirusy powodujące zakażenia dróg oddechowych (tab. 1, ryc. 1) to rinowirusy, adenowirusy, koronawirusy, wirusy grypy i paragrypy, wirus RS oraz enterowirusy⁽²⁾, które wywołują dolegliwości tradycyjnie określane terminem „przeziębienie” (*common colds*), odnoszącym się do nagle pojawiającego się i łagodnie przebiegającego nieżytu nosa, zatok przynosowych i gardła. W pozostałych przypadkach przeważają zakażenia bakteryjne lub wirusowo-bakteryjne (mieszane), wywołane tzw. drobnoustrojami atypowymi (*Mycoplasma*

Respiratory tract infections (RTIs) are a significant problem worldwide. They account for 25–50% of reasons for seeking medical advice in developed countries. The most common diseases in the paediatric practice are recurrent respiratory tract infections due to the immature immune system of young children. Recurrent infections frequently lead to bronchial hypersensitivity and favour the development of allergies. They can also develop into a chronic pathological process.

A considerable majority of RTIs are of viral aetiology (70–85%)⁽¹⁾. The most common viruses causing RTIs include: rhinoviruses, adenoviruses, coronaviruses, influenza and parainfluenza viruses, RSV and enteroviruses⁽²⁾. They cause typical symptoms referred to as the “common cold,” which include sudden and mild rhinitis, rhinosinusitis and throat involvement. In the remaining cases, bacterial or mixed (bacterial and viral) infections are observed. They are caused by atypical (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* or *Legionella pneumophila*), Gram-positive (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* or *Moraxella*

Grupa wirusów <i>Viral group</i>	Typy antygenowe <i>Antigen type</i>	Udział procentowy* <i>Percentage*</i>
Rinowirusy <i>Rhinoviruses</i>	100 typów i podtypów <i>100 types and subtypes</i>	30–40
Koronawirusy <i>Coronaviruses</i>	3 i więcej typów <i>3 and more types</i>	≥10
Wirusy paragrypy <i>Parainfluenza viruses</i>	4 typy <i>4 types</i>	
Syncytialne wirusy oddechowe, wirusy RS <i>Respiratory syncytial viruses</i>	2 typy <i>2 types</i>	
Wirus grypy <i>Influenza viruses</i>	3 typy <i>3 types</i>	10–15
Adenowirusy <i>Adenoviruses</i>	47 typów <i>47 types</i>	5
Inne wirusy (enterowirus, odra, różyczka, ospa) <i>Other viruses (enterovirus, measles, rubella, varicella)</i>		5
Wirusy niezidentyfikowane <i>Non-identified viruses</i>		25–30
Paciorkowce beta-hemolizujące grupy A** <i>Group A beta-haemolytic streptococcus**</i>		5–10

* Udział procentowy w etiologii infekcji górnych dróg oddechowych.

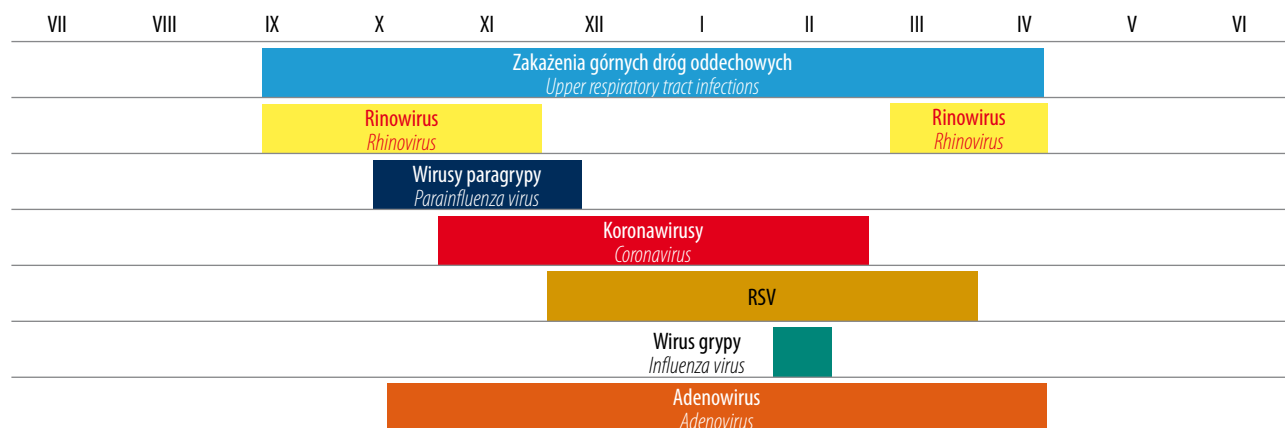
** Zawarte razem zapalenie gardła na tle paciorkowcowym i wirusowym, ponieważ nie jest możliwe zróżnicowanie ich pod względem klinicznym.

* Percentage share in the aetiology of upper respiratory tract infections.

** Streptococcal and viral pharyngitis are mentioned together since their clinical discrimination is not possible.

Tab. 1. Typy najczęstszych wirusów powodujących zakażenia górnych dróg oddechowych

Tab. 1. The most common viruses causing upper respiratory tract infections



Ryc. 1. Aktywność infekcyjna wirusów w zależności od pory roku [Hendley JO: *The common cold*. In: Goldman L, Bennett JC (eds.): *Cecil Textbook of Medicine*. 21st ed., WB Saunders, Philadelphia 2000: 1790–1793]

Fig. 1. Infectious activity of viruses depending on the season [Hendley JO: *The common cold*. In: Goldman L, Bennett JC (eds.): *Cecil Textbook of Medicine*. 21st ed., WB Saunders, Philadelphia 2000: 1790–1793]

pneumoniae, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*), drobnoustrojami Gram-dodatnimi (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) oraz drobnoustrojami Gram-ujemnymi (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*). Wysoka zachorowalność, chorobowość, śmiertelność oraz duże koszty społeczne i ekonomiczne sprawiają, że infekcje dróg oddechowych są ciągle poważnym problemem zdrowotnym na całym świecie, zarówno w populacji dziecięcej, jak i u dorosłych. W naszej strefie klimatycznej są najczęstszym problemem zdrowotnym u dzieci, z jakim rodzice zgłaszają się do lekarza rodzinnego i pediatry, szczególnie w okresie jesienno-zimowym⁽³⁾. Oczekiwanie na uniwersalny lek zwalczający przeziębienie nie jest realne. Każdy rodzaj drobnoustroju posiada swój immunotyp, który ma istotny wpływ na układ immunologiczny osoby zakażonej⁽⁴⁾. Drobnoustroje te różnią się właściwościami biochemicznymi, warunkującymi ich patogenność i epidemiologię⁽⁵⁾. Mnogość typów rino- i adenowirusów oraz innych wirusów sprawia, że każdy z nas jest podatny na przeziębienie przez całe życie. Równie powszechne są reinfekcje. Spośród zakażonych koronawirusem 80% ma dodatkowo przeciwciała na początku objawów choroby, co świadczy o wcześniejszym zachorowaniu⁽⁶⁾.

Przeziębienie jest główną przyczyną wizyt u lekarza, a także absencji w szkole i w pracy. Wysoka zapadalność to charakterystyczna cecha epidemiologiczna choroby przeziębieniowej, najczęstszego zakażenia dróg oddechowych.

Większość dorosłych przeziębienia się średnio 2–4 razy w roku, a dzieci – 8–9 razy. Niski procent (1–2%) przeziębień ulega powikłaniom – zakażeniem bakteryjnym w postaci zapalenia zatok przynosowych i zapalenia ucha środkowego, które wymaga leczenia antybiotykiem⁽⁷⁾.

Głównym zadaniem lekarzy udzielających porad pacjentowi jest odróżnienie wtórnego bakteryjnego zakażenia zatok (0,5–2% przeziębionych) czy bakteryjnego zapalenia

catarrhalis) or Gram-negative microbes (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. or *Pseudomonas aeruginosa*).

High incidence, morbidity and mortality rates as well as considerable social and economic costs make respiratory tract infections a serious global health-related problem in both children and adults. In our climatic zone, they are the most common health-related problem in children with which parents report to a general practitioner or paediatrician, particularly in autumn and winter⁽³⁾. There is no universal drug for the common cold. Each pathogen has its own immunotype which considerably affects the host immune system⁽⁴⁾. Pathogens differ in biochemical properties determining their pathogenicity and epidemiology⁽⁵⁾.

The multiplicity of rhino- and adenoviruses and other viruses makes each of us susceptible to the common cold for the entire life. Re-infections are also common. Of patients infected with coronavirus, 80% have positive antibodies at onset, which means that they have been infected before⁽⁶⁾. The common cold is the main cause of seeking medical advice and a frequent reason for absence at school and work. High incidence is a typical epidemiological feature of the common cold, which is the most frequent respiratory tract infection.

Most adults catch a cold 2–4 times a year, whereas children – 8–9 times a year. Complications occur in a negligible percentage of colds (1–2%). These usually are bacterial infections in the form of sinusitis and otitis media, which require antibiotic therapy⁽⁷⁾.

The main responsibility of doctors advising patients is to distinguish secondary bacterial sinusitis (0.5–2% of patients with a cold) or otitis media (2%) from an uncomplicated cold. This is challenging also for a doctor since there are no rapid and inexpensive diagnostic tests.

Treatment consists in administering anti-inflammatory agents and, above all, antibiotics. Antibiotic therapy, which is ineffective for viral infections, is also ineffective

ucha środkowego (2%) od niepowikłanego przeziębienia. Jest to zadanie trudne również dla lekarza, z uwagi na brak szybkich, tanich testów diagnostycznych przeznaczonych do tego celu.

Leczenie stanów zapalnych polega na stosowaniu środków przeciwzapalnych oraz, przede wszystkim, antybiotyków. Stosowanie antybiotyków – nieskutecznych wobec infekcji wirusowych – jest także nieefektywne wobec infekcji nawracających, a w przypadku ich nadużywania może prowadzić do selekcji antybiotkoopornych szczepów bakterii. Powtarzające się infekcje w wyniku procesów immunologicznych prowadzą do wytworzenia się odporności przeciw chorobom zakaźnym. Powstaje ona jako efekt procesów naturalnych lub jako wynik interwencji medycznej.

W tych przypadkach możemy stosować^(8,9):

- szczepienia odpornościowe (wirusowe, bakteryjne);
- immunoglobuliny (dożylnie lub podskórnie);
- preparaty immunostymulujące.

Do preparatów immunostymulujących można zaliczyć:

- szczepionki swoiste i nieswoiste;
- peptydy i polisacharydy izolowane z grzybów;
- preparaty grasicy;
- preparaty uzyskiwane z rekinów (alkoksyglicerole, skaleny);
- leki farmakologiczne przeciwwirusowe;
- preparaty homeopatyczne.

Podstawowym założeniem szczepień jest immunizacja organizmu zawartym w szczepionce antygenem lub antygenami, w wyniku której dochodzi do uruchomienia swoistych komórkowych i humoralnych mechanizmów odpornościowych. Mechanizmy odpowiedzi immunologicznej na antygeny zawarte w szczepionce są takie same jak na antygeny patogenów i uruchamiają zarówno mechanizmy odporności nieswoistej, jak i swoistej. Prekursorem leczenia z wykorzystaniem szczepionek był brytyjski lekarz wojskowy Almroth Wright, który w 1901 roku w leczeniu czyrączności zastosował szczepki bakterii pochodzące z czyraka innego pacjenta (autoszczepionka). Natomiast zastosowanie preparatów immunostymulujących, otrzymywanych z bakterii, datuje się na początek lat 70. XIX wieku. W ochronie organizmu przed czynnikami infekcyjnymi układ odpornościowy pełni niewralgiczną funkcję. Układ immunologiczny to narządy limfatyczne (grasica, szpik kostny, naczynia chłonne) oraz elementy komórkowe z ich produktami (cytokiny, czynniki chemotaktyczne). Po kontakcie z czynnikiem zakaźnym układ odpornościowy uruchamia mechanizm odpowiedzi nieswoistej i swoistej. Odpowiedzią naturalną, wrodzoną jest odpowiedź nieswoista, która zapewnia organizmowi ochronę, zanim pojawi się odpowiedź swoista. Jednak po jej uaktywnieniu wspomaga ją czynnik w odpowiedzi na czynnik infekcyjny. Wśród mechanizmów naturalnych, oprócz mechanicznych barier tkankowych (skóra, błony śluzowe, śluz, aparat rzęskowy dróg oddechowych), są także aktywne substancje humoralne obecne we krwi i płynach ustrojowych. Należą do nich białko C-reaktywne (CRP), białka układu dopełniacza, lizozym,

for recurrent infections, and if overused, can lead to the occurrence of antibiotic-resistant bacterial strains. Recurrent infections lead, via immune processes, to the development of resistance against infectious diseases. It is an effect of natural processes or medical interventions.

For the latter, the following can be used^(8,9):

- vaccination (against bacteria or viruses);
- immunoglobulins (intravenous or subcutaneous);
- immunostimulatory agents.

Immunostimulants include:

- specific and non-specific vaccines;
- peptides and polysaccharides isolated from fungi;
- thymus preparations;
- products of shark-origin (alkoxyglycerols, scalenes);
- pharmacological antiviral medications;
- homeopathic products.

The basic principle underlying vaccination is immunisation of the organism with an antigen or antigens contained in a vaccine. It results in the activation of specific cell-mediated and humoral immune mechanisms. The mechanisms of response to antigens present in a vaccine are the same as to antigens of actual pathogens. They initiate both non-specific and specific immune mechanisms. A precursor of treatment with vaccines was a British army doctor, Almroth Wright, who, in 1901, treated furunculosis with bacterial strains obtained from a furuncle of another patient (autogenous vaccine). The usage of immunostimulants of bacterial origin dates back to the 1870s. The immune system plays a critical role in the protection of the human body from infectious agents. It is made up of the lymphatic organs (thymus, bone marrow, lymphatic vessels) and cellular elements with their products (cytokines, chemotactic factors). Following contact with an infectious agent, the immune system initiates the mechanisms of specific and non-specific responses. The non-specific response is natural and innate. It provides the organism with protection before the specific response develops. However, it also supports it actively in response to an infectious agent. Apart from mechanical tissue barriers (skin, mucous membranes, mucus or respiratory cilia), there are also other natural mechanisms involving humoral substances present in blood and body fluids. They include C-reactive protein (CRP), complement system proteins, lysozyme, lactoferrin, transferrin and fibronectin. However, the most important cells of the non-specific response are granulocytes (neutrophils, basophils and eosinophils), mast cells and NK cells (natural killers). They contain specific receptors, called pattern recognition receptors (PRRs). They bind with pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) present on the surface of pathogens. Their unchangeable nature restricts the possibility of avoiding an immune response. PRRs recognise PAMPs leading to the initiation of intracellular transduction, which activates transcription factors and expression of genes encoding inflammatory response mediators⁽¹⁰⁾. This results in cytokine and chemokine synthesis which limit the extent of an inflammatory process. The recruitment of immune cells, such as monocytes, B and T cells,

laktoferyna, transferyna, fibronektyna. Jednak do najważniejszych komórek odpowiedzi nieswoistej zaliczamy granulocyty (neutrofile, bazofile i eozynofile), komórki tuczne (mastocyty), komórki NK (*natural killers* – naturalni zabójcy). W tych komórkach znajdują się swoiste receptory PRR (*pattern recognition receptors*). Wiążą się one z obecnymi na powierzchni drobnoustrojów niezmiennymi cząsteczkami PAMP (*pathogen-associated molecular patterns*). Niezmiennosc PAMP ogranicza możliwości unikania odpowiedzi immunologicznej. PRR rozpoznają PAMP, co doprowadza do uruchomienia wewnątrzkomórkowej transdukcji, która aktywuje czynniki transkrypcji i ekspresji genów kodujących mediatory reakcji zapalnej⁽¹⁰⁾. Wynikiem tego jest synteza cytokin i chemokin, które ograniczają rozprzestrzenianie się procesu zapalnego. Rekrutacja innych komórek immunologicznych, takich jak monocyty, limfocyty B i T, do miejsca zakażenia doprowadza do aktywowania mechanizmów odpowiedzi swoistej wobec konkretnych patogenów⁽¹¹⁾. Odpowiedź swoista to współpracujące ze sobą mechanizmy odpowiedzi komórkowej i humoralnej. Efektem odpowiedzi humoralnej jest synteza specyficznych immunoglobulin różnych klas (IgA, IgE, IgG, IgM) w wyniku aktywowania limfocytów B. W odpowiedzi komórkowej aktywowane limfocyty T wytwarzają cytokiny, które uczestniczą zarówno w odpowiedzi komórkowej, jak i humoralnej, np. do syntezy IgA potrzebna jest IL-4⁽¹²⁾.

Tkanka limfatyczna układu oddechowego składa się ze skupisk limfatycznych, grudek limfatycznych samotnych, określanych jako tkanka limfatyczna związana z błoną śluzową (*mucosa-associated lymphoid tissue*, MALT), oraz z pojedynczych limfocytów. MALT obejmuje tkankę limfatyczną błony śluzowej oraz podśluzowej nosa i gardła (*nose-associated lymphoid tissue*, NALT), skupiska tkanki limfatycznej oskrzeli, ale nie obejmuje komórek układu limfatycznego oskrzelików i pęcherzyków płucnych (*bronchus-associated lymphoid tissue*, BALT), tkankę limfatyczną układu pokarmowego (*gut-associated lymphoid tissue*, GALT) oraz tkankę limfatyczną gruczołów sutkowych, łzowych i związanych z układem moczowo-płciowym. GALT jest bardziej rozbudowaną tkanką limfatyczną niż tkanka limfatyczna układu oddechowego.

Podstawowym zadaniem układu limfatycznego błon śluzowych jest wytwarzanie przeciwciał klasy IgA, które w formie wydzielniczej sIgA (*secretory IgA*) pełnią funkcje obronne przez:

- zapobieganie adhezji mikroorganizmów do komórek nabłonka;
- opłaszczanie i aglutynację bakterii;
- neutralizację toksyn bakteryjnych;
- działanie bakteriostatyczne.

Regionalna immunizacja daje w rezultacie odpowiedź ogólnoustrojową. Manifestowana jest ona najsilniej w błonach śluzowych narządu, w którym doszło do reakcji z antygenem. Powstające komórki swoistej pamięci immunologicznej w śluzówkach odpowiedzialne są za szybką reakcję na pojawienie się znanego antygeny po zaniku początkowo wzbudzonych komórek efektorowych.

to the site of infection leads to the activation of specific response mechanisms against given pathogens⁽¹¹⁾. A specific response means cooperating mechanisms of cell-mediated and humoral responses. The consequence of the humoral response is the synthesis of specific immunoglobulins of various classes (IgA, IgE, IgG, IgM) by B cell activation. In the cell-mediated response, however, T cells produce cytokines that participate in both cell-mediated and humoral responses, e.g. IL-4 is needed for IgA synthesis⁽¹²⁾.

The lymphoid tissue of the respiratory system consists of aggregations of lymphatic nodules, solitary lymphatic follicles (*mucosa-associated lymphoid tissue*, MALT) and single lymphocytes. MALT encompasses lymphoid tissue of the mucosa and submucosa in the nose and throat (*nose-associated lymphoid tissue*, NALT), lymphoid tissue aggregations in the bronchi excluding lymphatic cells of the bronchioles and alveoli (*bronchus-associated lymphoid tissue*, BALT), gut-associated lymphoid tissue (GALT) and lymphoid tissue of the mammary glands, lacrimal glands and glands associated with the urogenital system. GALT is more developed than respiratory tract-associated lymphoid tissue.

The basic task of the mucosa-associated lymphoid tissue is the production of IgA antibodies which, in their secretory form (sIgA – secretory IgA), have the following functions:

- they prevent pathogen adhesion to epithelial cells;
- they cause flattening and agglutination of bacteria;
- they neutralise bacterial toxins;
- they have bacteriostatic action.

As a result, the regional immunisation gives a systemic response. Its strongest manifestation is observed in the mucous membranes of an organ in which the reaction with a given antigen has occurred. Cells of specific immunological memory in mucosas are responsible for a rapid reaction to the appearance of a known antigen after the disappearance of initially stimulated effector cells. This prevents reinfection with the same pathogen by its penetration into the mucous membranes⁽¹³⁾.

Non-specific vaccines (nasal, oral or in injections), used for treatment and prevention of recurrent respiratory tract infections, are bacterial immunostimulants which promote and mobilise host defensive mechanisms in a non-specific way, thereby improving antibacterial properties of the serum and increasing the level of natural antibodies. By contrast with specific vaccines, their action is not restricted to a single antigen-receptor system, and the multiplicity of antigens has an adjuvant effect. Bacterial immunostimulants do not treat acute infections and do not replace antibacterial therapies in acute conditions. Their task to create immunoprotection and reduce the incidence of infections. Bacterial lysates, ribosomal fractions and cell wall fractions are basic components of non-specific vaccines.

The most potent immunomodulatory effects are observed in bacterial cellular components originating from the cytoplasm, plasma membrane and cell wall, in particularly:

- peptidoglycan (murein) – the main structural component of bacterial cell walls;

Zapobiega to ponownej infekcji tym samym patogenem na drodze wnikania drobnoustroju przez błony śluzowe⁽¹³⁾. Szczepionki nieswoiste (donosowe, doustne lub iniekcyjne) stosowane w leczeniu i profilaktyce nawracających zakażeń układu oddechowego są bakteryjnymi immunostymulatorami, które pobudzają i mobilizują mechanizmy obronne gospodarza w sposób immunologicznie nieswoisty, zwiększając właściwości bakteriobójcze surowicy i powodując wzrost poziomu naturalnych przeciwciał. W przeciwieństwie do szczepionek swoistych, ich działanie nie jest ograniczone do pojedynczego systemu antygen-receptor, a wielość antygenów działa adiuwancyjnie. Immunostymulatory bakteryjne nie leczą ostrych zakażeń i nie zastępują leczenia przeciwbakteryjnego w ostrych stanach chorobowych. Ich zadaniem jest stworzenie immunoprotekcji oraz zmniejszenie częstotliwości występowania objawów.

Lizaty bakteryjne, frakcje rybosomalne bakterii i frakcje ścian komórkowych są podstawowym składnikiem szczepionek nieswoistych.

Najsilniejsze działanie immunomodulacyjne mają składniki komórek bakteryjnych pochodzące z cytoplazmy, membrany cytoplazmatycznej i ściany komórkowej, w szczególności:

- peptydoglikan (mureina) – główny składnik strukturalny ściany komórkowej bakterii;
- lipopolisacharyd (endotoksyna) – składnik ściany komórkowej bakterii Gram-ujemnych;
- kwas teichojowy i lipoteichojowy (składniki ściany komórkowej bakterii Gram-dodatnich);
- białka i lipidy ściany komórkowej, rybosomów i kwasów nukleinowych.

Nieswoiste szczepionki bakteryjne wywierają wieloraki wpływ na organizm przez:

- wzbudzenie miejscowego odczynu zapalnego;
- zwiększenie stężenia przeciwciał;
- zwiększenie produkcji immunoglobulin wydzielniczych (sIgA);
- pobudzenie chemotaksji;
- aktywację systemu dopełniacza;
- zwiększenie stopnia fagocytozy;
- aktywację enzymów lizosomalnych;
- indukcję wytwarzania interferonu;
- modyfikację błon komórkowych limfocytów B lub/ i T, co zwiększa odpowiedź immunologiczną.

W praktyce lekarskiej szczepionki bakteryjne nieswoiste były stosowane od dawna. Wykorzystywano je zwłaszcza w zapobieganiu nawracającym infekcjom. Stosunkowo niedawno stały się one przedmiotem oceny skuteczności laboratoryjnej i klinicznej. Wiele starszych preparatów zostało wycofanych z użycia (np. szczepionki Delbeta, Panodina) z powodu braku potwierdzonej badaniami klinicznymi skuteczności i dużej reaktogenności, a także ze względu na dodatek składników pochodzenia zwierzęcego (żółć bydlęca i pepton pochodzący z podłoża), których nie stosuje się już w preparatach dla ludzi.

Immunostymulatory bakteryjne występują w postaci lizatów bakteryjnych. Są to mieszaniny zabitych całych bakterii

- lipopolysaccharide (endotoxin) – a component of cell walls of Gram-negative bacteria;
- teichoic and lipoteichoic acid – components of cell walls of Gram-positive bacteria;
- proteins and lipids of cell walls, ribosomes and nucleic acids.

Non-specific bacterial vaccines have multiple effects on the body, such as:

- they stimulate local inflammatory reaction;
- they increase antibody levels;
- they enhance secretory immunoglobulin (sIgA) production;
- they promote chemotaxis;
- they activate the complement system;
- they enhance phagocytosis;
- they activate lysosomal enzymes;
- they induce interferon production;
- they modify B and/or T cell plasma membranes, thus enhancing an immune response.

In the medical practice, non-specific bacterial vaccines have been used for a long time. Their main role has been to prevent recurrent infections. However, they have become a subject of clinical and laboratory efficacy evaluation only recently. Numerous older products (e.g. Delbeta, Panodina) have been withdrawn from use due to the lack of clinically confirmed efficacy, high reactogenicity and the addition of components of animal-origin (cattle bile and peptone from the medium) which are no longer used in products intended for people.

Bacterial immunostimulants are available in the form of bacterial lysates. They are mixtures of entire dead bacteria or elements of their cells. These mixtures are obtained from various bacterial species and strains. Two methods are used in their production:

- mechanical bacterial lysis (polyvalent mechanical bacterial lysate, PMBL);
- chemical lysis (proteolysis) (polyvalent chemical bacterial lysate, PCBL).

Lysates obtained with the use of the latter method are characterised by slightly lower immunogenicity. This decreases the immune response after their administration, compared with chemical lysates. PCBL lysates contain antigen microparticles which have undergone structural damage (denaturation resulting from chemical lysis with bases)⁽¹⁴⁾. PMBLs are free from numerous chemical impurities. They are characterised by lesser damage to bacterial antigens and lysis of 80–100% of bacteria⁽¹⁵⁾. The composition of PMBLs, which is a result of the manner of preparation, considerably improves their immunogenicity and can have an impact of higher clinical efficacy. The immunostimulatory effect of a bacterial lysate depends on the immunostimulant used (type and composition of a bacterial lysate, manner of application, dose and dosage), individual immunological reactivity of the patient and natural immunostimulation (recurrent infections or contact with pathogens).

In respiratory tract infections, bacterial lysates are used as immunostimulants containing antigens of pathogens

lub elementy komórek bakteryjnych. Mieszaniny te pozyskuje się z różnych gatunków i szczepów bakterii. Do uzyskania mieszaniny lizatów bakteryjnych wykorzystuje się dwie metody:

- lizy mechanicznej komórek bakteryjnych (mechaniczne uszkodzenie) (*polyvalent mechanical bacterial lysate*, PMBL);
- lizy chemicznej (proteoliza chemiczna) (*polyvalent chemical bacterial lysate*, PCBL).

Lizaty otrzymane metodą chemicznej proteolizy mają nieco mniejszą immunogenność. Zmniejsza to odpowiedź immunologiczną po ich podaniu, w porównaniu z lizatami chemicznymi. Lizaty typu PCBL zawierają makrocząsteczki antygenowe, które uległy strukturalnym uszkodzeniom (denaturacja w wyniku lizy chemicznej zasadami)⁽¹⁴⁾. PMBL są pozbawione licznych zanieczyszczeń chemicznych, cechuje je znacznie mniejsze uszkodzenie antygenów bakteryjnych oraz liza 80–100% bakterii⁽¹⁵⁾. Skład PMBL, wynikający ze sposobu przygotowania, znacznie poprawia jego immunogenność i może wpływać na większą efektywność kliniczną. Efekt immunostymulacji lizatu bakteryjnego zależy od zastosowanego immunostymulanta (rodzaj i skład lizatu bakteryjnego, sposób aplikacji, dawka i schemat dawkowania), indywidualnej reaktywności immunologicznej pacjenta oraz naturalnej immunostymulacji (powtarzające się zakażenia lub kontakt z drobnoustrojami).

W chorobach infekcyjnych dróg oddechowych lizaty bakteryjne stosowane są jako leki immunostymulujące (immunostymulatory), zawierające w swoim składzie antygeny drobnoustrojów najczęściej spotykanych w patologii dróg oddechowych u ludzi. Są to przede wszystkim antygeny: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae* (kilka serotypów), *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*. Mimo że nie opracowano dotychczas ścisłych wskazań i rekomendacji do ich stosowania, lizaty bakteryjne stosuje się zarówno we wtórnej prewencji, jak i w terapii zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych. Tylko w przewlekłym zapaleniu zatok obocznych nosa istnieje rekomendacja EPOS (*Europejskie wytyczne na temat zapalenia nosa i zatok przynosowych oraz polipów nosa – European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps*) z siłą rekomendacji D do stosowania lizatów bakteryjnych^(16,17).

W niedawno opublikowanym pierwszym tego typu badaniu wykazano, że PCBL (Broncho-Vaxom), użyty jako terapia komplementarna u dzieci z nawrotowymi obturacjami oskrzeli indukowanymi zakażeniami, może zredukować liczbę i czas trwania epizodów obturacji oskrzeli indukowanych zakażeniem dróg oddechowych u dzieci w wieku przedszkolnym z nawracającym świszczącym oddechem⁽¹⁸⁾. W Polsce jest dostępnych kilka różniących się istotnie między sobą lizatów bakteryjnych (tab. 2 i 3). W tab. 2 zestawiono dostępne na rynku immunostymulatory bakteryjne, w tym lizaty bakteryjne, wraz z ich składem⁽¹⁹⁾.

Analiza danych zawartych w tab. 2 wykazuje, że jedynym lizatami mechanicznymi na polskim rynku jest preparat

commonly encountered in RTIs in humans. These antigens mainly include: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae* (several serotypes), *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Moraxella catarrhalis* and *Haemophilus influenzae*. Despite the fact that no precise indications and recommendations concerning their use have been established, bacterial lysates are used for both secondary prevention and therapy of upper and lower respiratory tract infections. The only guidelines currently in existence, with strength of recommendation D, have been prepared by the EPOS and concern rhinosinusitis (*European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps*)^(16,17).

The first study of this type published recently revealed that a PCBL (Broncho-Vaxom), used as a complementary therapy in children with recurrent bronchial obstruction induced by infections, can reduce the number and duration of obstruction episodes in pre-school children with recurrent wheezing attacks⁽¹⁸⁾.

There are several bacterial lysates available in Poland which are significantly different from one another (Tabs. 2 and 3). Tab. 2 presents bacterial immunostimulants, including bacterial lysates, and their composition⁽¹⁹⁾.

The analysis of data from Tab. 2 indicates that the only mechanical lysate on the Polish market is Ismigen. The analysis of the composition of these products shows that only Ismigen and one of PCBLs (Broncho-Vaxom) contain antigens of all important bacteria that cause respiratory tract infections. The remaining bacterial lysates lack antigens of *Streptococcus viridans* and/or *Klebsiella ozaenae*, and/or *Staphylococcus aureus*.

The human organism has mechanisms that regulate the activity of the complement system and protect against its negative action. In certain situations, these regulation mechanisms may become impaired. Bacterial cell wall polysaccharides belong to potent activators of an alternative complement pathway which plays an important role in a rapid response to infectious agents before antibodies appear. In certain situations (e.g. after cell infection with viruses), regulation mechanisms may become impaired, e.g. activation processes are more prominent than inhibition processes, which can lead to the destruction of own cells (autoaggression)⁽¹⁵⁾. A possible risk of using bacterial lysates is superantigens. They are found in various pathogens, e.g. streptococcal M protein, staphylococcal enterotoxins and others. By activating various lymphocyte clones, superantigens can induce an autoimmune phenomenon which is a cause of numerous severe diseases whose common feature is the systemic presence of autoantibodies responsible for given symptoms. Moreover, lipopolysaccharide (endotoxin) is a potent activator of a complement alternative pathway. Being a structural element of cell walls in Gram-negative bacteria that cause toxic symptoms, it is significant in rapid response to infectious agents⁽¹⁴⁾.

Non-specific vaccines available in pharmacies on medical prescription are safe. In a controlled epidemiological study, PIROL, no evidence was found to support the formation

Preparat Product	LB BL	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Klebsiella ozaenae</i>
Broncho-Vaxom	PC	+	+	+	+	+	+	+	+
Ismigen	PM	+	+	+	+	+	+	+	+
Luivac*	PC	+	+	+	-	+	+	+	-
Ribomunyl	PC	-	+	+	-	+	-	+	-
Polyvaccinum**	ZB DB	+	+	+	-	+	+	+	-

LB – lizat bakteryjny; PC – poliwalentny chemiczny; PM – poliwalentny mechaniczny; ZB – zabite bakterie.
 * Dodatkowo zawiera *Streptococcus mitis*.
 ** Dodatkowo zawiera: *Streptococcus dysgalactiae* grupa C, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia faecalis*.
 BL – bacterial lysate; PC – polyvalent chemical; PM – polyvalent mechanical; DB – dead bacteria.
 * Additionally contains *Streptococcus mitis*.
 ** Additionally contains: group C *Streptococcus dysgalactiae*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia faecalis*.

Tab. 2. Bacterial immunostimulants currently available in Poland

Tab. 2. Wykaz aktualnie dostępnych w Polsce immunostymulatorów bakteryjnych

Ismigen. Analiza składu wyżej wymienionych preparatów wskazuje, iż jedynie Ismigen oraz jeden z preparatów PCBL (Broncho-Vaxom) zawierają antygeny wszystkich najważniejszych bakterii biorących udział w patologii dróg oddechowych. W pozostałych lizatach bakteryjnych najczęściej brakuje antygenów *Streptococcus viridans* lub/i *Klebsiella ozaenae*, lub/i *Staphylococcus aureus*.

W organizmie człowieka istnieją mechanizmy regulujące aktywność układu dopełniacza, zabezpieczające przed

of autoantibodies in response to Luivac. In a group of adult volunteers treated with this product, no pathological changes in lymphocyte activation or an increase in a reaction to potent mitogens was observed⁽⁸⁻²⁰⁾.

However, immunostimulants cannot always support treatment of respiratory tract infections. Contraindications to using bacterial immunostimulants are:

- acute infectious diseases;
- autoimmune diseases;

Preparat Product	LB BL	Zawartość bakterii Content of bacteria	Postać Form	Dawka Dosage
Ismigen	PM	48 mld 48 bln	Tabletki podjęzykowe Sublingual tablets	7,0 mg Bez ograniczeń wiekowych Dawkowanie: raz na dobę przez kolejnych 10 dni w miesiącu przez kolejne 3 miesiące 7.0 mg No age restrictions Dosage: once daily for consecutive 10 days in a month for consecutive 3 months
Broncho-Vaxom	PC	3,5 mg, 7,0 mg	Kapsułki Capsules	3,5 mg: 6. m.ż. – 12. r.ż., 7,0 mg: >12. r.ż. Dawkowanie: wg schematu producenta 3.5 mg: 6 months – 12 years of age, 7.0 mg: >12 years of age Dosage: as recommended by the manufacturer
Luivac	PC	1 mld 1 bln	Tabletki Tablets	3,0 mg: od 2. r.ż. Dawkowanie: wg schematu producenta 3.0 mg: from 2 years of age Dosage: as recommended by the manufacturer
Ribomunyl	FC	Rybosomy* Ribosomes*	Tabletki, granulki Tablets, granules	Tabletka: 0,525 mg, granulki: 0,750 mg – od 2. r.ż. Dawkowanie: wg schematu producenta Tablets: 0.525 mg, granules: 0.750 mg – from 2 years of age Dosage: as recommended by the manufacturer
Polyvaccinum	Donosowo Intranasal	10–20 ml	Krople donosowe Nose drops	Opakowanie 10 ml: >6. m.ż. Dawkowanie: 2–5 kropli/dawkę wg schematu: >2. r.ż. Packaging 10 ml: >6 months of age Dosage: 2–5 drops/dose according to the scheme: >2 years of age
	Podskórnice Subcutaneous	10–20 ml	Ampułki do iniekcji Ampoules for injection	Opakowanie 10 ml: >6. m.ż. Dawkowanie: wg schematu producenta zależne od postaci leku (mite, forte) Packaging 10 ml: >6 months of age Dosage: as recommended by the manufacturer, depending on the formulation (mite, forte)

FC – frakcja błonowa proteoglikan *Klebsiella pneumoniae*; LB – lizat bakteryjny; PC – poliwalentny chemiczny; PM – poliwalentny mechaniczny.
 * Dawka rybosomów w przeliczeniu na rybosomalny RNA: 3,5 części wagowych *Klebsiella pneumoniae*, 3,0 cz. wagowych *Streptococcus pneumoniae*, 3,0 cz. wagowych *Streptococcus pyogenes* grupy A, 0,5 cz. wagowych *Haemophilus influenzae*.
 FC – proteoglycan cell membrane fraction of *Klebsiella pneumoniae*; BL – bacterial lysate; PC – polyvalent chemical; PM – polyvalent mechanical.
 * Ribosome dose expressed as ribosomal RNA: 3.5 parts by weight of *Klebsiella pneumoniae*, 3.0 parts of *Streptococcus pneumoniae*, 3.0 parts of group A *Streptococcus pyogenes*, 0.5 parts of *Haemophilus influenzae*.

Tab. 3. Immunostymulatory bakteryjne stosowane w infekcjach górnych dróg oddechowych

Tab. 3. Bacterial immunostimulants used in upper respiratory tract infections

jego negatywnym działaniem. W pewnych sytuacjach może dojść do zaburzeń mechanizmów regulacyjnych. Polisacharydy ściany komórkowej bakterii należą do silnych aktywatorów drogi alternatywnej dopełniacza, która ma znaczenie w szybkiej odpowiedzi na czynniki zakaźne, zanim pojawią się przeciwciała. W pewnych sytuacjach (np. po zakażeniu komórek wirusami) może dochodzić do zaburzeń mechanizmów regulacyjnych, kiedy to procesy aktywacji przeważają nad procesami hamowania, co może doprowadzić do niszczenia własnych komórek (autoagresja)⁽¹⁵⁾. Ewentualnym zagrożeniem podawania produktów rozpadu bakterii mogą być superantygeny. Ma je wiele drobnoustrojów, np. paciorkowcowe białko M, gronkowcowe enterotoksyny i inne. Superantygeny poprzez aktywację wielu klonów limfocytów mogą indukować zjawiska autoimmunizacyjne, będące przyczyną wielu groźnych chorób, których wspólną cechą jest powstawanie w ustroju autoprzeciwciał odpowiedzialnych za objawy chorobowe. Również lipopolisacharyd (endotoksyna) jest silnym aktywatorem drogi alternatywnej dopełniacza. Jako element strukturalny ściany komórkowej bakterii Gram-ujemnych wywołujący objawy toksyczne ma znaczenie w szybkiej odpowiedzi na czynniki zakaźne⁽¹⁴⁾.

Dostępne w aptekach i wydawane na receptę preparaty szczepionek nieswoistych są bezpieczne. W epidemiologicznych badaniach kontrolowanych PIROL nie znaleziono dowodów na powstawanie autoprzeciwciał w odpowiedzi na preparat Luivac. W grupie badanych dorosłych ochotników poddanych terapii tym preparatem nie stwierdzono patologicznych zmian w aktywacji limfocytów ani też wzrostu reakcji na silne mitogeny^(8–20).

Nie zawsze jednak możemy wesprzeć się immunostymulatorami w leczeniu zakażeń dróg oddechowych. Przeciwwskazaniami do stosowania immunostymulatorów bakteryjnych są:

- ostre choroby zakaźne;
- choroby autoimmunologiczne;
- niewydolność krążeniowo-oddechowa;
- stany niedoborów immunologicznych;
- czynna gruźlica;
- choroby reumatyczne.

Warto także wspomnieć o niezarejestrowanych oficjalnie w rejestrze leków tzw. autoszczepionkach, których prekursorem był wspomniany Almroth Wright. Autoszczepionkę, czyli szczepionkę własną, można określić jako eksperymentalną szczepionkę terapeutyczną. Jest przygotowywana indywidualnie, z bakterii wyizolowanych z ogniska zakażenia od chorego, który jest nią następnie immunizowany. Ta forma leczenia ma zarówno wielu zwolenników, jak i przeciwników. Zwolennicy uważają, że:

- istnieje prosty cel podania – skoro organizm nie poradził sobie z drobnoustrojami, które zaatakowały go drogami naturalnymi, należy w inny sposób pobudzić go do obrony;
- autoszczepionki, w odróżnieniu od gotowych szczepionek, mają zawsze skuteczne szczepy bakterii, wywołujące aktualne schorzenie;

- cardiopulmonary insufficiency;
- conditions with compromised immunity;
- active tuberculosis;
- rheumatic diseases.

Of note are also officially non-registered autogenous vaccines, the precursor of which was Almroth Wright. An autogenous vaccine can be called an experimental therapeutic vaccine. It is prepared individually from bacteria isolated from an infection focus of a patient, who is subsequently immunised with it. This form of treatment has many supporters and opponents. Its supporters believe that:

- there is a simple goal of its use – if the organism cannot cope with microbes that have attacked it naturally, it should be stimulated to defence with other means;
- by contrast with ready vaccines, autogenous ones always contain precisely those bacterial strains that cause a current infection;
- an autogenous vaccine has an individual composition, characteristic of a given patient, whereas mass produced products are universal for all people;
- in recurrent infections, when a doctor exhausts all treatment options, an autogenous vaccine can be used;
- treatment with an autogenous vaccine is supportive in nature; it requires simultaneous targeted antibiotic therapy;
- treatment with an autogenous vaccine can be conducted only by a physician who is responsible for the course of treatment.

Arguments of autogenous vaccine opponents, based on information about pathogens, virulence factors and their possible interactions with the immune system, are as follows:

- autogenous vaccines have no protective properties; the argument that an antibiotic was not effective either means that it was not selected properly and did not manage to reach the site of infection or that the patient suffers from immunity disorders;
- bacteria present in autogenous vaccines can be responsible for dangerous autoimmune reactions;
- the material used in conventional vaccines is well-purified and controlled compared to that present in autogenous vaccines;
- one can shoot and hit the target, despite the fact that it is not known what is targeted and with what one shoots (so-called “shot-putter’s therapy;” Polish: *terapia kulomiotowa*);
- the composition of autogenous vaccines is incidental (mono- or polyvalent);
- there is no adverse effect or undesirable reaction monitoring;
- despite the fact that it is an experimental therapy, patient’s consent in writing is not required and there is no specified person authorised to use it and hold responsibility for it.

Bacterial immunostimulants have been used in the clinical practice for many years. Their efficacy in patients with recurrent infections has been the subject of many analyses and publications. They confirm safety and efficacy

- autoszczepionka ma indywidualny skład, charakterystyczny dla konkretnego pacjenta, preparaty produkowane masowo mają być uniwersalne dla każdego;
- w zakażeniach nawracających, gdy lekarz wyczerpie wszystkie możliwości leczenia, można zastosować autoszczepionkę;
- leczenie autoszczepionką ma charakter pomocniczy, wymaga jednoczesnego leczenia celowanym antybiotykiem;
- leczenie autoszczepionką może prowadzić tylko lekarz, który ponosi odpowiedzialność za przebieg leczenia.

Argumenty przeciwników autoszczepionek, oparte na informacjach o patogenach, czynnikach zjadliwości i ich możliwych interakcjach z układem odpornościowym, są następujące:

- autoszczepionki nie mają żadnych właściwości ochronnych; argument, że antybiotyk nie pomógł, oznacza, że albo został źle dobrany i nie dotarł do miejsca zakażenia, albo występują u pacjenta zaburzenia układu odporności;
- bakterie w autoszczepionkach mogą odpowiadać za niebezpieczne reakcje autoimmunologiczne;
- autoszczepionki nie zawierają tak dobrego oczyszczonego i kontrolowanego materiału jak szczepionki fabryczne;
- można trafić w cel, chociaż nie wiadomo, w co i czym się „strzela” (tzw. terapia kulomiotowa);
- skład autoszczepionek jest przypadkowy (mono- czy poliwalentne);
- brak monitoringu skutków ubocznych, reakcji niepożądanych;
- mimo że jest to terapia eksperymentalna, nie ma wymogu pisemnej zgody pacjenta na nią oraz nie ma określonej osoby upoważnionej do jej stosowania i ponoszącej za to odpowiedzialność.

W praktyce klinicznej immunostymulatory bakteryjne stosowane są od wielu lat. Ich skuteczność u chorych z nawracającymi zakażeniami była przedmiotem wielu analiz i publikacji. Potwierdzają one skuteczność i bezpieczeństwo różnych lizatów bakteryjnych w prewencji i terapii zakażeń dróg oddechowych u dzieci i dorosłych.

W ocenie zapobiegania zakażeniom górnych dróg oddechowych wykonano badanie wieloośrodkowe, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, które służyło ocenie skuteczności produktu leczniczego Broncho-Vaxom u pacjentów chorych na przewlekłe ropne zapalenie zatok⁽²¹⁾. Celem tego 6-miesięcznego, wieloośrodkowego badania przeprowadzonego w grupie 284 pacjentów w wieku co najmniej 16 lat (141 przyjmowało placebo, a 143 – produkt leczniczy Broncho-Vaxom), chorych na przewlekłe ropne zapalenie zatok była ocena liczby ponownych zakażeń, ciężkości objawów, niedrożności zatok i bezpieczeństwa. W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono, że w ciągu 3 miesięcy średnia liczba ponownych zakażeń była podobna w grupie otrzymującej placebo i Broncho-Vaxom. Jednakże po 6 miesiącach w grupie Broncho-Vaxom zaobserwowano mniej więcej o połowę zakażeń mniej w porównaniu z grupą placebo ($p < 0,01$). W grupie Broncho-Vaxom zaobserwowano znaczny spadek liczby pacjentów z całkowicie niedrożnymi

of various bacterial lysates in the prevention and treatment of respiratory tract infections in children and adults.

In order to prevent upper respiratory tract infections, a multicentre double-blind study was conducted to assess the efficacy of Broncho-Vaxom in patients suffering from chronic purulent sinusitis⁽²¹⁾. The aim of this 6-month trial, carried out among 284 patients with chronic purulent sinusitis aged at least 16 (141 receiving placebo and 143 – Broncho-Vaxom), was to assess the number or recurrent episodes, severity of symptoms, sinus patency and safety. The study revealed that the mean number of recurrent infections was similar in the placebo and Broncho-Vaxom group after 3 months of treatment. After 6 months, however, an approximately 50% reduction in the number of infections was observed in the latter group ($p < 0.01$). The results showed a considerable decrease in the number of patients with obstructed sinuses in the treatment group (from 38% on day 0 to 7% at month 6). Such effects were not observed in the placebo group (34% on day 0 to 20% at month 6). Over a period of 6 months, coughing (114 vs. 124; $p < 0.001$), expectoration (115 vs. 124; $p < 0.001$), headache (128 vs. 134; $p < 0.001$) and purulent nasal discharge (121 vs. 127; $p < 0.001$) were found to have decreased in the Broncho-Vaxom group. The medicinal product Broncho-Vaxom was well-tolerated. Mild adverse effects were noted in only 6 patients. To sum up, the medicinal product Broncho-Vaxom decreased the incidence of recurrent infections in patients with chronic purulent sinusitis, reduced the severity of the disease and was well-tolerated.

Another study on the efficacy of bacterial lysates was the analysis of Broncho-Vaxom efficacy in elderly patients in preventing acute bronchitis⁽²²⁾. This 6-month multicentre, randomised, double blind and placebo-controlled trial, the authors assessed the efficacy of Broncho-Vaxom as a drug used for prevention of acute lower respiratory tract infections in elderly patients with chronic bronchitis. In total, 354 patients with chronic bronchitis, living in 25 institutions for the elderly and disabled, were enrolled. The mean age of the participants was 82; 174 patients received placebo and 180 were treated with the tested drug. All patients had experienced at least four lower respiratory tract infections within 6 months preceding the trial. All patients had received influenza vaccination 8 days prior to the trial. The study revealed a 28% reduction in the number of acute upper respiratory tract infections in the Broncho-Vaxom group compared with the placebo group ($p < 0.05$). Moreover, these patients also showed fewer episodes of acute bronchitis (40%; $p < 0.01$), and needed fewer antibiotic prescriptions (28%; $p < 0.05$). Furthermore, a statistically significant reduction in the use of mucolytic agents ($p < 0.01$) and other drugs (such as paracetamol and corticosteroids; $p < 0.001$) was observed during the treatment with Broncho-Vaxom. There were no instances of adverse reactions associated with Broncho-Vaxom. To conclude, the usage of the medicinal product Broncho-Vaxom was associated with a reduction of the number

zatokami po zakończeniu badania (z 38% w dniu 0 do 7% po 6 miesiącach). Nie zaobserwowano takiego działania w grupie placebo (34% w dniu 0 do 20% po 6 miesiącach). W grupie Broncho-Vaxom po 6 miesiącach zaobserwowano zmniejszenie kaszlu (114 vs 124; $p < 0,001$), odkrztuszenia (115 vs 124; $p < 0,001$), bólu głowy (128 vs 134; $p < 0,001$) i ropnej wydzieliny z nosa (121 vs 127; $p < 0,001$). Produkt leczniczy Broncho-Vaxom był dobrze tolerowany i jedynie u 6 pacjentów zaobserwowano niewielkie zdarzenia niepożądane. Podsumowując, produkt leczniczy Broncho-Vaxom zmniejszył liczbę ponownych zakażeń u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok, a także ciężkość choroby, przy czym był dobrze tolerowany.

Innym badaniem nad skutecznością lizatów bakteryjnych była ocena skuteczności preparatu Broncho-Vaxom u ludzi starszych, stosowanego w ramach zapobiegania ostremu zapaleniu oskrzeli⁽²²⁾. W tym 6-miesięcznym, wieloośrodkowym badaniu z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, oceniano skuteczność produktu leczniczego Broncho-Vaxom jako leku stosowanego w profilaktyce ostrego zapalenia dolnych dróg oddechowych u pacjentów w podeszłym wieku chorych na przewlekłe zapalenie oskrzeli. Ogółem w tym badaniu uczestniczyło 354 chorych (średni wiek 82 lata; 174 otrzymywało placebo, a 180 Broncho-Vaxom) na przewlekłe zapalenie oskrzeli, przebywających w 25 placówkach opieki dla osób w podeszłym wieku i niepełnosprawnych. U wszystkich pacjentów stwierdzono co najmniej cztery zakażenia dolnych dróg oddechowych w czasie 6 miesięcy poprzedzających badanie. Wszyscy pacjenci byli szczepieni przeciw grypie 8 dni przed rozpoczęciem badania. W wyniku przeprowadzonych badań zaobserwowano zmniejszenie o 28% liczby ostrego zapalenia oskrzeli w grupie Broncho-Vaxom w porównaniu z grupą placebo ($p < 0,05$). W grupie Broncho-Vaxom zaobserwowano także zmniejszenie liczby epizodów ostrego zapalenia oskrzeli (40%; $p < 0,01$), a ponadto zmniejszenie liczby wypisanych recept na antybiotyki (28%; $p < 0,05$). Stwierdzono także statystycznie istotny spadek stosowania leków mukolitycznych ($p < 0,01$) i innych (takich jak paracetamol i glikokortykosteroidy; $p < 0,001$) w czasie leczenia produktem leczniczym Broncho-Vaxom. Nie zgłaszano przypadków zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie Broncho-Vaxom. Podsumowując, stosowanie produktu leczniczego Broncho-Vaxom wiązało się ze spadkiem liczby epizodów ostrego zapalenia oskrzeli, a także spadkiem liczby zakażeń dolnych dróg oddechowych w populacji osób w podeszłym wieku. Produkt leczniczy Broncho-Vaxom charakteryzował się ponadto dobrym profilem bezpieczeństwa.

Sprawdzono także wpływ leków immunostymulujących na absencję pracowników i wydajność ich pracy. W badaniu z 2002 roku Carmona-Ramírez i wsp. oceniali bezpieczeństwo i skuteczność preparatu Broncho-Vaxom w zapobieganiu ostrym zakażeniom dróg oddechowych w wysoce wrażliwej populacji⁽²³⁾. Ogółem autorzy badali

of acute bronchitis episodes, and a decrease in the incidence of lower respiratory tract infections in the elderly. Moreover, the medicinal product Broncho-Vaxom was characterised by a good safety profile.

Furthermore, it was tested how immunostimulants affect absence at work and employee efficiency. In a study conducted in 2002, Carmona-Ramírez *et al.* evaluated safety and efficacy of Broncho-Vaxom in preventing acute respiratory tract infections in a highly sensitive population⁽²³⁾. In total, the authors examined 112 male car factory workers (mean age 37.9) who were highly susceptible to acute respiratory tract infections. All patients had experienced at least four acute respiratory tract infections in the preceding year. The authors analysed the number of acute infections and the number of days during which the employees were absent from work. The study revealed that the medicinal product Broncho-Vaxom decreased the number of respiratory tract infections from 8.2 (in the previous year) to 5.3 (after study; $p < 0,001$). This reduction was observed in men holding various positions. No adverse reactions were observed. To sum up, the medicinal product Broncho-Vaxom was well-tolerated and effectively decreased the incidence of acute respiratory tract infections in this susceptible population of workers.

Immunostimulants are effective for prevention and treatment of acute and recurrent upper respiratory tract infections in both children and adults. They are also useful in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Currently, a doctor can choose from among several immunostimulants that vary in their composition, manner of lysate production, dosage and authorisation to be used in children. Results of scientific studies indicate high efficacy of immunostimulants, no or minimal adverse reactions and good tolerability. It must be remembered, however, that bacterial immunostimulants cannot replace antibacterial treatment in acute conditions. These agents do not treat acute infections, but provide immunoprotection, thereby reducing the incidence and severity of symptoms.

Conflict of interest

The author does not report any financial or personal affiliations to persons or organisations that could negatively affect the content of this publication or claim to have rights to this publication.

112 mężczyzn (średni wiek 37,9 roku) pracujących w fabryce samochodów, znacznie narażonych na ostre zakażenie dróg oddechowych. U wszystkich pacjentów wystąpiły co najmniej cztery ostre zakażenia dróg oddechowych w poprzednim roku. Analizowano liczbę ostrych zakażeń dróg oddechowych i liczbę dni zwolnienia z pracy. W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono, iż produkt leczniczy Broncho-Vaxom zmniejszył wskaźnik występowania zakażeń dróg oddechowych z 8,2 (poprzedni rok) do 5,3 (koniec okresu badania; $p < 0,001$); ten spadek zaobserwowano na wszystkich stanowiskach w badanej populacji. W okresie podawania leku nie zaobserwowano żadnych zdarzeń niepożądanych. Podsumowując, produkt leczniczy Broncho-Vaxom był dobrze tolerowany i skutecznie zmniejszył częstość występowania ostrych zakażeń dróg oddechowych w tej wrażliwej populacji pracowników.

Leki immunostymulujące są skuteczne w prewencji i leczeniu ostrych oraz nawrotowych zakażeń górnych dróg oddechowych u dzieci i dorosłych. Mają one także zastosowanie u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. Aktualnie lekarz ma do dyspozycji kilka immunostymulantów, różniących się składem, sposobem przygotowania lizatu, dawkowaniem oraz rejestracją u dzieci. Wyniki badań naukowych wskazują na wysoką skuteczność leków immunostymulujących, brak lub minimalne działanie niepożądane oraz dobrą tolerancję przez pacjentów. Jednak nie należy zapominać, że immunostymulatory bakteryjne nie zastąpią leczenia przeciwbakteryjnego w ostrych stanach chorobowych – nie leczą ostrych zakażeń, lecz zapewniają immunoprotekcję, zmniejszając częstość zachorowań oraz nasilenie objawów.

Konflikt interesów

Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo / References

1. Monto AS: Occurrence of respiratory virus: time, place and person. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23 (Suppl 1): S58–S64.
2. Johnston S, Holgate S: Epidemiology of viral respiratory tract infections. In: Myint S, Tylor-Robinson D (eds.): *Viral and Other Infections of the Human Respiratory Tract*. Chapman & Hall, London 1996: 1–38.
3. Mulholland K: Global burden of acute respiratory infections in children: implications for interventions. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 469–474.

4. Hryniewicz W, Ozorowski T, Radzikowski A *et al.*: Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. NPOA, Warszawa 2009.
5. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R: *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed., Churchill Livingstone, Inc., 2000.
6. Monto AS: Coronaviruses. In: Evans AS (ed.): *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control*. 3rd ed., Plenum, New York: 1989: 153–167.
7. Dingle JH, Badger GF, Jordan WS Jr: *Illness in the Home: Study of 25,000 Illnesses in a Group of Cleveland Families*. The Press of Case Western University, Cleveland 1964: 1–12.
8. Lasek W: Immunomodulacja. In: Gołąb M, Jakóbiśiak M, Lasek W (eds.): *Immunologia*. Wydawnictwo PWN, Warszawa 2002: 482–492.
9. Braido F, Tarantini BF, Ghiglione V *et al.*: Bacterial lysate: effects on prevention of respiratory infections of COPD and in respiratory recurrent infections. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2: 335–345.
10. Thompson MR, Kamiński JJ, Kurt-Jones EA *et al.*: Pattern recognition receptors and the innate immune response to viral infections. *Viruses* 2011; 3: 920–940.
11. Głobińska A, Kowalski ML: Naturalna odpowiedź immunologiczna na wirusy oddechowe – wewnętrzkomórkowe szlaki sygnałowe. *Alerg Astma Immunol* 2012; 17: 66–76.
12. Cianciara J (ed.): *Choroby zakaźne i pasożytnicze*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2012: 35.
13. Gołąb J, Jakóbiśiak M, Lasek W *et al.* (eds): *Immunologia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2007.
14. Wańkowicz A, Cwalina A: Zjawiska autoimmunologiczne. In: Jakóbiśiak M (ed.): *Immunologia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1998: 496–524.
15. Jakóbiśiak M: Odporność nieswoista. In: Jakóbiśiak M (ed.): *Immunologia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1998: 169–222.
16. Cazzola M, Rogliani P, Curradi G: Bacterial extracts for the prevention of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a point of view. *Respir Med* 2008; 102: 321–327.
17. Fokkens W, Lund V, Mullol J *et al.*: EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Otorinolaryngologia* 2013; 12: 60–71.
18. Razi CH, Harmanci H, Abaci A *et al.*: The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 763–769.
19. Podlewski JK, Chwalibogowska-Podlowska A: *Leki współczesnej terapii*. XIX ed., Medical Tribune Polska, Warszawa 2009.
20. *Monografia Luivac*. Wyd. Biuro Naukowe Sankyo Pharma, Warszawa.
21. Heintz B, Schlenter WW, Kirsten R *et al.*: Clinical efficacy of Broncho-Vaxom in adult patients with chronic purulent sinusitis – a multi-centric, placebo-controlled, double-blind study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989; 27: 530–534.
22. Orceł B, Delclaux B, Baud M *et al.*: Oral immunization with bacterial extracts for protection against acute bronchitis in elderly institutionalized patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1994; 7: 446–452.
23. Carmona-Ramírez MA, Álvarez-Gómez V, Berber A: Use of OM-85 BV for the prevention of acute respiratory tract infections in occupational medicine. *J Int Med Res* 2002; 30: 325–329.