

Možnosti imunomodulační terapie u kriticky nemocných – lepší diagnostika znamená účinnější léčbu – editorial

M. Průcha

Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie Nemocnice Na Homolce, Praha, přednosta prim. MUDr. Miroslav Průcha, Ph.D.

Šrámek V et al. Immodin v léčbě imunoparalýzy nemocných v intenzivní péči. *Vnitř Lék* 2007; 53(9): 954–959.

80. a 90. léta 20. století znamenala obrovský pokrok v poznání patogeneze sepse a velká očekávání co do významu imunomodulační terapie u těchto nemocných. Pohříchu tato očekávání dosud nebyla naplněna. Desítky klinických studií s použitím tzv. biologické léčby byly ukončeny s nepřesvědčivým efektem. Na první pohled neúspěch je nutné ale dešifrovat podrobněji. Marshall ve své práci podrobně rozvádí jednotlivé klinické studie a ukazuje, že ne všechny je možné hodnotit jako negativní [1]. Na rozdíl od řady interních onemocnění, jako je revmatoidní artritida, ulcerózní kolitida, Crohnova choroba, roztroušená skleróza, vaskulitidy, u nichž imunomodulační (biologická) terapie zásadním způsobem zlepšila prognózu onemocnění, je tomu u pacientů se sepsí jinak. Co je příčinou? Podíváme-li se na patogenezi všech těchto chorob, jako společný činitel je přítomen zánět. Zatímco u sepse jde o zánět infekční, u onemocnění interního charakteru je to zánět neinfekční etiologie. Vedle rozdílu etiologického původu zánětu u obou skupin onemocnění je zásadní také jeho intenzita a rychlost jeho roz-

voje. Podstatný význam pro hodnocení účinnosti imunomodulační terapie u pacientů se sepsí má práce Eichacker [2]. Závěr je následující: Účinnost biologické terapie je závislá na intenzitě zánětu. Čím je zánět intenzivnější a závažnější, tím větší a lepší je účinnost biologické protizánětlivé terapie. U pacientů s intenzitou zánětu malou je účinnost této terapie menší, nebo dokonce škodlivá! Ačkoli byly výsledky této metaanalýzy zpochybněny Maciasem [3], zdá se, že původní analýza je přesvědčivější. Svědčí pro to např. doporučení pro použití rekombinantního proteinu C u kriticky nemocných se sepsí. Ve studii PROWESS se prokázalo, že tato terapie měla pozitivní efekt ve skupině nemocných s APACHE II skóre vyšším než 25 [4]. Ve stejné studii efekt chirurgické eradikace infekčního ložiska koreloval s produkcí IL-6. Pacienti, kteří měli nízkou koncentraci IL-6, neprofitovali na tomto léčebném zákroku, zatímco u pacientů s vysokým IL-6 chirurgická eradikace měla prospěšný efekt na konečný klinický výsledek (Marshall – ústní sdělení – Weimar 2005). Zatímco u interních chorob jsou nozologické jednotky již

poměrně exaktním způsobem definovány, u sepse tomu tak není. V případě sepse jde o klinický syndrom, jehož manifestace mohou být diametrálně odlišné prakticky u každého pacienta. Kromě dispozic pacienta – makroorganizmu zde vstupuje do hry také mikroorganismus – další faktor komplikující hodnocení aktuálního stavu nemocného [5]. Mnohokrát byla diskutována heterogenost pacientů se sepsí [6]. Představa, že bude nalezen „magic bullet“ pro léčbu sepse, již byla dávno odsunuta do říše snů. Nový PIRO systém, který se snaží napodobit „staging“ u onkologicky nemocných, je snahou o lepší definování nemocných se sepsí, těžkou sepsí, septickým šokem [7]. Lepší diagnostika má zásadní terapeutické konsekvence. Zhodnocení stavu imunologické „surveillance“ u kriticky nemocného může nabídnout účinnější terapii. Proč používat monoklonální protilátku proti TNF α u pacienta, který není schopen produkce tohoto cytokinu [8]? Výkonné složky imunitního systému jsou diverzifikovány tak, aby co nejdéle byl schopen plnit svoji základní funkci – zachování homeostázy. K poruchám

funkce imunitního systému dochází na mnoha úrovních u kriticky nemocných. Imunodeficiencie postihuje systém protilátkové i buňkami zprostředkované imunity. Byla prokázána snížená schopnost produkce antigen specifických protilátek. Je proto logické, že exogenní substituce intravenózními imunoglobuliny (IVIG) u pacientů se sepsí a hypogamaglobulinemií je plně indikována. Frekvence hypogamaglobulinemie zejména u chronických kriticky nemocných není nevýznamná. Na našem pracovišti za dobu 7 let u více než 2 000 provedených měření u pacientů se syndromem sepse jsme zjistili hypogamaglobulinemii IgG asi u 12 % (nepublikovaná data). Přitom hodnoty IgG byly u některých nižší než 3 g/l. Provedené terapeutické studie s použitím intravenózních imunoglobulinů výskyt hypogamaglobulinemie nezohledňovaly. Imunodeficiencie v systému buňkami zprostředkované imunity je rovněž u těchto pacientů přítomna, jak to dokumentuje prezentovaná i další práce [9]. Snížená exprese HLA-DR na monocytech a snížená produkce TNF α jsou parametry definující tzv. imunoparalýzu. Během více než 20 let, po nichž je tento fenomén znám, v převažující míře byly publikovány práce dokládající negativní vliv imunoparalýzy na letalitu kriticky nemocných. U kriticky nemocných je snížená produkce interferonu γ . Přitom jde o cytokin se zásadním významem v protinfekční imunitě. Zatímco u infekčních onemocnění s chronickým průběhem byla jeho účinnost již zdokumentována, u pacientů se sepsí nebylo dosaženo přesvědčivého efektu. Použití růstových faktorů – G-CSM a GM-CSF – dosáhlo rovněž jen dílčích úspěchů, jak zmiňují autoři práce. Významnou roli ve vztahu ke klinickému výsledku hrají zcela jistě genetické predispozice jedince [10]. Vyhodnocení GENOSeptu a GLUE Grantu (studie v USA a Evropě zaměřené ke zjišťování genetických predispozic k infekci u kriticky nemocných) by mělo přinést poznatky o tom, které gene-

tické polymorfizmy vyšetřit již při přijetí pacienta na JIP s předpokladem jeho delšího pobytu. Použití Ceprotimu (neaktivovaný protein C) u dětských pacientů s meningokokovou sepsí s naprosto rozdílným klinickým efektem (přežití vs smrt) při stejných výchozích biochemických a klinických parametrech dokazuje významnost genetických predispozic (9. postgraduální kurz o sepsi – Ostrava 2007).

Leukocytární dialyzát – Immodin představuje unikátní imunomodulační prostředek, který byl objeven již před více jak 50 lety. Preparát je schopen aktivně přenést buňkami zprostředkovanou imunitu z pozitivního dárce na negativního příjemce. Tato buňkami zprostředkovaná imunita hraje zásadní roli při infekčních onemocněních, včetně chorob způsobených intracelulárním infekčním agens. Mechanismy tohoto přenosu dosud nejsou uspokojivě vyřešeny. Po biochemické stránce představuje Immodin směs nukleotidů se schopností „přenášet“ imunitu na negativního příjemce. Snaha o purifikaci preparátu a definování biochemických struktur, které jsou odpovědné za tento přenos, vedla v experimentu pouze ke ztrátě jeho biologické účinnosti. Potenciál preparátu ve vztahu k pacientům s imunoparalýzou je dán jeho schopností stimulovat produkci interferonu γ , která je u pacientů se sepsí snížena. Kromě ovlivnění produkce interferonu – Immodin ovlivňuje produkci dalších cytokinů (TNF α , IL-6, IL-8), v experimentu působil protektivně u lipopolysacharidem navozeném septickém šoku [11,12]. Aktuální, dosud nevyřešenou otázkou i v autory publikované studii, je léčebná dávka. Pět injekcí, které byly aplikovány ve studii, jsou základní terapeutickou dávkou, která se podává u ambulantních pacientů s prokázanou imunodeficiencí v buňkami zprostředkované imunitě, i když v delších časových intervalech. Osobně preferuji podávání vyšších dávek v kratších časových intervalech vzhledem k závažnosti klinického stavu u kriticky ne-

mocných. Jsou zapotřebí další klinické studie s volbou intenzivnější terapie Immodinem k potvrzení jeho (ne)účinnosti u pacientů reparovat tzv. imunoparalýzu. Leukocytární dialyzát představuje jednu z mnoha dalších možností, jak terapeuticky zasáhnout u pacientů s imunoparalýzou, resp. sepsí.

Jak hodnotit v současné době možnosti imunomodulační terapie u pacientů se sepsí? Vzhledem k obrovské diverzifikaci systémů zajišťujících homeostázu (endokrinní, imunitní, hemostatický), vzniku funkčních poruch imunitního systému na úrovni rozpoznávacích mechanismů společně s funkční insuficiencí s poruchou produkce mediátorové sítě je reálná představa několikaúrovňové terapie. Tak je tomu již u terapie např. onkohematologických onemocnění a efektivita takové terapie je výrazně vyšší. Je tedy pravděpodobné a domnívám se, že i racionální, že pacient se sepsí bude léčen např. podáním intravenózních imunoglobulinů, současně podáním aktivovaného rekombinantního proteinu C a podáním monoklonální protilátky proti lipidu A. Může a musí se tak dít ale v závislosti na zhodnocení aktuálního stavu pacienta – potřebujeme tedy lepší, robustnější a rychlejší diagnostiku. Již nyní známe řadu parametrů, které definují stav imunitního systému pacienta a mají prediktivní hodnotu – jak vyplývá i z uvedené práce. Nové technologie s použitím multiplexové analýzy umožní tuto diagnostiku dále zrychlit a zpřesnit, což je naprosto zásadní. Nové technologické platformy s použitím DNA mikroarray umožní určit geny charakteristické pro infekční záněť [13]. Použití systémů hmotnostní spektrometrie startuje novou éru proteomiky, metabolomiky, v rámci nichž detegujeme nové diagnostické a potencionální terapeutické cíle [14]. Slibné terapeutické perspektivy jsou např. spojovány s použitím vakcín proti polymikrobiální sepsi [15] nebo zásahem na úrovni genové transkripce [16]. Cesta k úspěšné imunomodulační terapii u kriticky nemocných

bude ještě dlouhá. Nicméně technologický rozvoj diagnostiky dává předpoklady k jejímu úspěšnému uplatnění.

Literatura

1. Marshall JC Such stuff as dreams are made on: mediator-directed therapy in sepsis. *Nature Rev Drug Discovery* 2003; 2: 391–405.
2. Eichacker PQ, Parent C, Kalil A et al. Risk and the efficacy of antiinflammatory agents: retrospective and confirmatory studies of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1197–1205.
3. Macias WL, Nelson DR, Williams M et al. Lack of evidence for qualitative treatment by disease severity interactions in clinical studies of severe sepsis. *Critical Care* 2005; 9: R607–R622.
4. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004; 32: 858–873.
5. Jenner RG, Young RA Insights into host responses against pathogens from transcriptional profiling. *Nature Rev Microbiology* 2003; 3: 281–294.
6. Nasraway SA The problems and challenges of immunotherapy in sepsis. *Chest* 2003; 123: 451S–459S.
7. Opal SM Concept of PIRO as a new conceptual framework to understand sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: S55–S60.
8. Sterns T, Pollak N, Echtenacher B et al. Divergence of protection induced by bacterial products and sepsis-induced immune suppression. *Infect Immun* 2005; 73: 4905–4912.
9. Sedláčková L, Průcha M, Dostál M Immunological monitoring of sepsis using flow cytometry – quantitation of monocyte HLA-DR expression and granulocyte CD64 expression. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2005; 54: 54–61.
10. Průcha M, Maťoška V PIRO koncept – „P“ (predispozice) a sepsis. *Anesteziologie a intenzivní medicína* 2005; 4: 203–210.
11. Ojeda MO, van't Veer C, Ortega FCB et al. Dialyzable leukocyte extract differentially regulates the production of TNF- α , IL-6, and IL8 in bacterial component-activated leukocytes and endothelial cells. *Inflamm Res* 2005; 54: 74–81.
12. Franco-Molina MA, Mendoza-Gamboa E, Castillo-Leon L et al. Bovine dialyzable leukocyte extract protects against LPS-induced, murine endotoxic shock. *Int Immunopharmacol* 2004; 4: 1577–1586.
13. Prucha M, Ruryk A, Borris H et al. Expression profiling: toward an application in sepsis diagnostics. *Shock* 2004; 22: 29–33.
14. Heuer JG, Cummins DJ, Edmonds BT Multiplex proteomic approaches to sepsis research: case studies employing new technologies. *Expert Rev Proteomics* 2005; 2: 669–680.
15. Opal SM Active immunization with a detoxified endotoxine vaccine protects against lethal polymicrobial sepsis. Its use with CpG adjuvant and potential mechanisms. *J Infect Dis* 2005; 192: 2074–2080.
16. De Rosa G, Maiuri MC, Ungaro F et al. Enhanced intracellular uptake and inhibition of NF- κ B activation by decoy oligonucleotide released from PLGA microspheres. *J Gene Med* 2005; 7: 771–781.

prim. MUDr. Miroslav Průcha, Ph.D.

www.homolka.cz

e-mail: miroslav.prucha@homolka.cz

Doručeno do redakce: 15. 2. 2007