

1. Názov:

Štandardný diagnostický a terapeutický postup „Sekundárne imunodeficiencie“

2. Autori

Martin Hrubíško, Mária Schvalbová, Peter Pružinec

konzultant: Miloš Jeseňák, Alena Smiešková

oponent: členovia výboru SSAKI

3. Kľúčové slová

Sekundárna imunodeficiencia, substitučná a imunomodulačná liečba, substitúcia imunoglobulínov, transfer faktory, bakteriálne imunomodulátory, syntetické imunomodulátory

4. Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

CMV - cytomegalovírus

CRP - C-reaktívny proteín (základný marker zápalu)

CSU - syndróm chronickej únavy (chronic fatigue syndrome)

EBV - vírus Epsteina - Barrovej

EMB - medicína založená na dôkazoch (evidence based medicine)

GVH - reakcia štepu proti hostiteľovi (graft versus host)

HBsAg - antigén hepatitídy B

HSV - vírus herpes simplex

HTF - humánný transfer (prenosový) faktor

Ig, IgG, IgA, IgM - imunoglobulín, imunoglobulín G, A, M

IFN - interferón

IL - interleukín

IVIG - intravenózne imunoglobulínové prípravky

IS - imunitný systém

KIA - klinická imunológia - alergológia

MKCH – medzinárodná klasifikácia chorôb

PCR - polymerázová reťazová reakcia

PTF - prasací transfer (prenosový) faktor

SCIG - subkutánne imunoglobulínové prípravky

SID - sekundárna(e) imunodeficiencia(e)

SIRS - syndróm systémovej zápalovej odpovede (systemic inflammatory response syndrom)

SLE - systémový lupus erythematosus

VZV - varicela – zoster vírus

5. Kompetencie

Pacientov so sekundárnou imunodeficienciou (SID) lieči a podľa závažnosti stavu aj dispenzarizuje klinický imunológ - alergológ.

SID sa vyskytujú následkom najrôznejších chorôb, a tiež následkom ich liečby naprieč všetkými medicínskymi odbormi, a preto pacientov so SID zachytávajú a prípadne aj liečia odborníci aj iných špecializácií, najčastejšie hematológ (onkohematologické diagnózy), onkológ (malígne nádory), reumatológ (autoimunitné systémové spojivové choroby), dermatovenerológ (autoimunitné a autozápalové choroby), gastroenterológ (autoimunitné nešpecifické črevné zápaly, malabsorpčné syndrómy), pneumológ (chronická obštrukčná choroba pľúc, ťažká astma). Nezastupiteľnú úlohu pri vyhľadávaní pacientov so sekundárnou imunodeficienciou má všeobecný lekár pre deti a dorast a všeobecný lekár pre dospelých.

Všetci lekári mimo odboru KIA by pri podozrení na SID mali realizovať základné vyšetrenia ako krvný obraz, bežné markery zápalu (špecialisti ako hematológ, onkológ, internista, reumatológ, pneumológ aj vyšetrenie celkovej hladiny imunoglobulínov, po prípadnom zrušení indikačného obmedzenia aj všeobecný lekár) a na základe klinického obrazu a výsledkov uvedených vyšetrení môžu indikovať liečbu, ktorá nie je viazaná predpisom špecialistu alergológa - imunológa. Na druhej strane by práve oni mali zvážiť odoslanie k špecialistovi KIA, ktorý môže indikovať cielené vyšetrenie imunitného profilu a na jeho základe aj špecifickú liečbu SID.

6. Úvod

Účel:

Tento štandard je určený klinickým imunológom - alergológom, aj lekárom ostatných špecializácií a všeobecným lekárom, pretože: 1) výskyt sekundárnych SID je častý a má stúpajúcu tendenciu, napriek tomu ide o pod-diagnostikované stavy, 2) na SID sa často nemyslí a neraz pacienta privádzajú k špecialistovi KIA až komplikácie ktorým sa dalo včas začať liečbou predísť. Zmyslom - poslaním tohto štandardu je teda zvýšiť povedomie o SID, zlepšiť ich prevenciu, skorý záchyt a liečbu.

Evidencia (stupeň dôkazu):

Hoci sú SID častým klinickým problémom, je až zarážajúce, že nateraz nie sú k dispozícii medzinárodné štandardy, ktoré by sa týmto závažným klinickým problémom zaoberali. Ani ostatné vydanie *Public Health Guidelines* túto problematiku neobsahuje ⁽¹⁾. Tento štandard

preto vychádza z medzinárodných / národných odporúčaní iba veľmi obmedzene: napriek častému výskytu SID štandardy či odporúčania zaoberajúce sa touto problematikou až na substitúciu imunoglobulínov nie sú dostupné.

Za jednu z rozhodujúcich príčin daného stavu považujeme skutočnosť, že liečiv, za ktorými stojí dostatok dôkazov vychádzajúcich z EBM je veľmi málo. Na druhej strane až kontraproduktívne pôsobí hojná prítomnosť najrôznejších výživových doplnkov „na podporu imunity“ (pozri časti 18 a 19). Jednou z príčin, prečo sme vytvorili tento štandard, je snaha pomôcť odbornej verejnosti zorientovať sa v tejto neprehľadnej situácii a odporučiť iba také postupy, ktoré našim pacientom zabezpečia účinnú a bezpečnú liečbu. Snahou autorov je uviesť iba také postupy, respektíve farmaká, ktoré i pri nedostatku / neexistencii metaanalýz vychádzajú z kontrolovaných klinických štúdií a z dlhoročnej skúsenosti potvrdzujúcej ich účinnosť a bezpečnosť.

Pri hodnotení kvality dôkazov sme vychádzali z kritérií Oxfordského centra hodnotenia dôkazov v medicíne ⁽²⁾. Z tohto pohľadu iba substitučná liečba imunoglobulínmi spĺňa kritériá 1A, niektoré bakteriálne imunomoduátory (Broncho-vaxom, Uro-vaxom) spĺňajú kritérium 1B, iné 3 (Luivac, Ribomunyl), inozín pranobex kritérium 1B, humánny a prasací prenosový faktory spĺňajú kritérium 2B a 3 a azoximér bromid spĺňa kritérium 2A, 2B a 3. Celý predkladaný štandard je konsenzom expertov (prešiel diskusiou, revíziou a schválením vo výbore Slovenskej spoločnosti klinickej imunológie a alergológie). Autori tohto odporúčania nie sú v konflikte záujmov v problematike riešenej týmto štandardom.

Definícia:

Sekundárne imunodeficiencie (SID) sú získané poruchy ktorejkoľvek zložky (jednej alebo viacerých súčasne) imunitného systému (IS) vznikajúce na podklade inej základnej choroby alebo zmeny celkového zdravotného stavu ⁽³⁾. SID môžu úplne alebo čiastočne ustúpiť spontánne alebo s príspevom imunomodulačnej liečby, v niektorých prípadoch však môže byť poškodenie IS trvalé. Klinickým prejavom SID je zvýšená frekvencia alebo neobvyklé komplikácie bežných infekcií, prípadne infekcie netypickými patogénmi a tzv. podmienene patogénnymi mikroorganizmami. Najčastejšie sú frekventné infekcie horných a dolných dýchacích ciest a zažívacieho traktu, opakované a komplikované infekcie však môžu postihovať ktorýkoľvek systém. Spektrum klinických prezentácií SID je pestré, v závislosti na vyvolávajúcej príčine a vnímavosti organizmu ⁽⁴⁾. Ako príklad možno uviesť SID následkom kortikosteroidovej alebo inej imunosupresívnej liečby - miera imunitnej nedostatočnosti závisí

na dávke liečiva, dĺžke podávania a prítomnosti sprievodných chorôb. Vzhľadom k príčinnému vzťahu k iným chorobám sa SID najčastejšie vyskytujú u starších ľudí, môžu sa však vyskytnúť v ktoromkoľvek veku.

Príčiny a varovné príznaky:

SID sú veľmi časté a stretávajú sa s nimi lekári všetkých odborností. Najčastejšou príčinou SID je v celosvetovom meradle podvýživa, na druhom mieste je infekcia vírusom HIV. SID rôznej závažnosti môžu spôsobovať aj iné vírusové **infekcie** (osýpky, chrípka, CMV, EBV, HSV, HZV a iné - v našich podmienkach ide o častejšie príčiny ako podvýživa a vírus HIV) a chronické bakteriálne alebo parazitárne infekcie (napr. malária). V prípade infekcií býva ťažké určiť, či chronická (prípadne perzistujúca) infekcia vedie k SID alebo či táto je výsledkom preexistujúcej poruchy imunity. V tabuľke 1 uvádzame klinické príznaky pri ktorých má lekár myslieť na poruchu imunity, zvážiť následné vyšetrenia a odoslanie k špecialistovi.

Tabuľka 1. Varovné príznaky svedčiace pre možnú poruchu imunity (podľa ⁽⁴⁻⁶⁾ , upravené).	
1. Opakované infekcie horných aj dolných dýchacích ciest a pridružených tkanív / orgánov (počet / rok)*	
-	≥ 4 potvrdené infekcie horných dýchacích ciest ročne: rinosinusitída, laryngitída
-	≥ 2 potvrdené ušné infekcie
-	≥ 4 tracheobronchitídy, bronchitídy
-	≥ 2 bronchopneumónie / rok alebo 1 pneumónia / rok 2 po sebe nasledujúce roky
2. Komplikovaný priebeh bežných prechladnutí s potrebou opakovanej antibiotickej liečby	
3. Infekcie atypickými / oportúnnymi mikroorganizmami	
-	pneumocystové infekcie (P. carini, P. jirovecii)
-	infekcia netuberkulóznymi mykobaktériami
-	kvasinkové a mykotické infekcie
4. Nedostatočný efekt antibiotickej liečby	
-	potreba jej dlhodobého alebo opakovaného podávania
-	potreba intravenózneho antibiotickej liečby
5. Tvorba hlbokých kožných abscesov alebo orgánových abscesov, nehojace sa kožné infekcie	
6. ≥ 2 závažné invazívne infekcie (sepsa, meningitída, osteomyelitída)	
7. Recidivujúce / perzistujúce vírusové infekcie (herpesy, bradavice, kondylómy, perzistencia HPV)	
8. Pretrvávajúca hnačka s úbytkom hmotnosti, malabsorpcia, u detí nepriberanie alebo zaostávanie rastu	
9. Komplikácie po očkovaní živými vakcínami	
* fyziologická respiračná chorobnosť: vek < rokov = 6-8 nekomplikovaných infekcií / rok, > 5 rokov = 2-4 nekomplikované infekcie; ako recidivujúce infekcie dýchacích ciest označujeme stavy: < 3 roky = ≥ 8 epizód / rok, ≥ 3 roky = ≥ 6 epizód / rok	

V ekonomicky vyspelých krajinách sa na vzniku SID významnou mierou podieľajú **iatrogénne** vplyvy ako operácie a imunosupresívna liečba (radioterapia, chemoterapia, imunosupresívna liečba indikovaná pri liečbe autoimunitných, autozápalových a alergických chorôb, po orgánových transplantáciách a transplantáciách krvotvorných buniek, niektoré biologiká a malé molekuly). K imunosupresii môže dôjsť aj myelotoxickým pôsobením bežnej

liečby (antibiotiká, analgetiká - antiflogistiká a iné farmaká). Pri indikácii každej liečby, najmä dlhodobej, treba ovládať možné nežiaduce účinky a mysliť na ne.

Sekundárnou imunodeficienciou sa môžu manifestovať **chronické** a **metabolické** choroby (diabetes mellitus, hepatopatie, nefropatie), **autoimunitné** choroby, malígne **nádory**, **poruchy prirodzených** bariér (popáleniny, poranenia - najmä polytraumy). Uvedené choroby samé majú vplyv na IS, navyše pri nich môže dochádzať aj k **poruche výživy**. V podmienkach vyspelých krajín treba za poruchou výživy považovať aj obezitu, ktorá indukciou perzistujúceho zápalu tiež vedie k SID. Najčastejšie príčiny sekundárnych imunodeficiencií uvádzame v tabuľke 2 a 3 a v schéme 1.

7. Prevencia

Vonkajším vplyvom na organizmus sa nie je možné celkom vyhnúť (záťaž xenobotikami v potravinách, životnom prostredí, radiácia a p.). V tomto ohľade ide o celospoločenskú úlohu. Aj v prípade stresu ide o faktor, ktorý väčšinou lekár neovplyvní. Mnohým faktorom spôsobujúcim SID je však možné predísť, prípadne ich možno aspoň obmedziť: je potrebné obmedziť polypragmáziu, antibiotiká používať iba v skutočne indikovaných prípadoch, viesť celospoločenskú osvetu ohľadom používania voľno-predajných analgetík a p. Zo všetkého najdôležitejšie je však adekvátne liečiť základné choroby, ktoré môžu viesť k SID. V časti 10 Klasifikácia uvádzame prehľadné tabuľky, ktorých súčasťou sú aj preventívne opatrenia.

8. Epidemiológia

I keď vieme, že výskyt sekundárnych imunodeficiencií je častejší ako primárnych imunodeficiencií (PID), na rozdiel od PID výskyt SID nie je zmapovaný. Keďže SID vznikajú následkom veľmi pestrých škál vonkajších vplyvov a vplyvom rôznych chorobných stavov, nie je možné presné dáta získať. Jediný dostupný údaj je o počte postihnutých HIV infekciou - v súčasnosti sa predpokladá, že na celom svete je nakazených 33 miliónov ľudí ⁽⁴⁾, ale ako sme už uviedli, toto nie je na Slovensku častá príčina SID. Nie je možné zmapovať, koľko chronicky chorých (kardiáci, diabetici, pacienti s hepatopatiou, nefropatiou, s autoimunitnými a závažnými alergickými chorobami, onkologicky chorí...) trpí SID.

9 Patofyziológia

Z pestrosti príčin SID vyplýva pestrosť možných patofyziologických mechanizmov vzniku SID. Iná je príčina pri malnutrícii, iná je pri SID na podklade vírusovej infekcie, iná pri

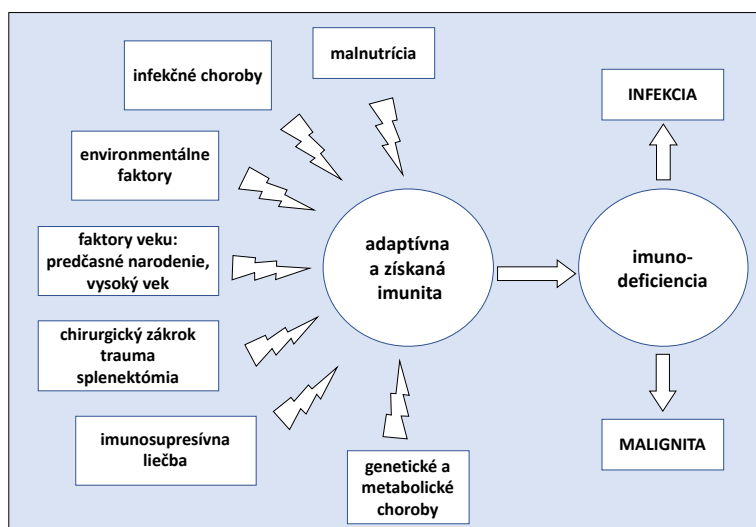
chronických interných chorobách, iná pri chirurgických príčinách (operácia, trauma), iná následkom účinku farmák (navyše aj pri každej skupine farmák je rozdielna). V časti 10 Klasifikácia uvádzame prehľadné tabuľky, ktoré sú vytvorené na základe vyvolávajúcich príčin, druhým bodom každej tabuľky sú predpokladané patomechanizmy. Najčastejšie príčiny SID uvádzame v tabuľke 2 aj so známymi deficientnými, poškodenými či nefunkčnými imunitnými patomechanizmami.

Tabuľka 2. Najčastejšie príčiny sekundárnych imunodeficiencií (podľa ⁽⁴⁾, upravené, doplnené)

Stav	Efekt na imunitný systém
Faktor veku	
Novorodenecké obdobie	Nezrelé lymfoidné orgány Absencia imunitnej pamäte Nízke hladiny materských IgG Znížená zásoba neutrofilov Znížená funkcia neutrofilov Znížená aktivita NK buniek
Pokročilý vek	Znížená antigén-špecifická bunková imunita T-bunková oligoklonalita Obmedzený repertoár B-lymfocytov
Malnutrícia - komplexná vo vyspelých krajinách iba v prípade mentálnej anorexie a chorých v pokročilom štádiu rakoviny - najčastejšou malnutrícia vyspelého sveta sa stala deficiencia vitamínu D	Znížená bunková imunitná odpoveď Oslabená slizničná bariéra V prípade deficiencie D-vitamínu znížená aktivita makrofágov voči intracelulárnym parazitom
Metabolické choroby	
Diabetes mellitus	Znížená lymfoproliféria indukovaná mitogénmi Defektná fagocytóza Znížená chemotaxia
Chronická urémia	Znížená bunková imunitná odpoveď Znížená pamäťová protilátková odpoveď Znížená chemotaxia
Geneticky podmienené choroby	
Trizómia 21	Defektná fagocytóza Defektná chemotaxia Variabilné defekty antigénovo-špecifickej imunitnej odpovede
Downov syndróm	Defektná fagocytóza Defektná chemotaxia
Turnerov syndróm	Variabilná hypogamaglobulinémia
Cystická fibróza	Viaznuci klírens hlienov
Nežiaduci účinok liekov: protizápalové, imunosupresíva (kortikosteroidy, inhibítory kalcineurínu, a iné), onkologické liečivá (cytotoxické, biologiká, malé molekuly)	Lymfopénia Depresia až anergia bunkovej imunity Zníženie prozápalových cytokínov Znížená fagocytóza, chemotaxia Neutropénia Oslabené slizničné bariéry
Chirurgické zákroky, trauma	Porušenie epitelovej slizničnej bariéry Anergia T-lymfocytov spôsobená nešpecifickou aktiváciou imunity
Vplyvy prostredia: UV lúče, rádiácia, hypoxia, polutanty	Zvýšená apoptóza lymfocytov Zvýšená sekrecia tolerogénnych cytokínov Cytopénie Znížená bunková imunita až anergia Nešpecifická aktivácia imunity indukovaná stresom
Infekčné choroby: HIV, herpetické vírusy, EMV, CMV,	T-bunková lymfopénia Znížená bunková imunitná odpoveď až anergia Defektná špecifická protilátková odpoveď

Častým (a v praxi mimo odboru alergológia-imunológia často opomínaným) následkom je hypogamaglobulinémia, ktorá na rozdiel od iných porúch imunity má jednoznačné riešenie v podobe substitúcie imunoglobulínov. Preto najdôležitejšie príčiny sekundárnej hypogamaglobulinémie uvádzame v samostatnej tabuľke (tab. 3). Vonkajšie faktory vedúce k sekundárnym poruchám imunity (schéma 1) pôsobia často komplexne, svojim účinkom na imunitný systém sa ich efekt (či už pôsobí súčasne, alebo postupne) sumuje.

Schéma 1. Vonkajšie faktory vedúce k poruchám imunity (podľa ⁽⁴⁾)



Tabuľka 3. Príčiny sekundárnej hypogamaglobulinémie (podľa ⁽⁵⁾)

Tabuľka 2. Sekundárne príčiny hypogamaglobulinémie.	
I. Hematologické poruchy	
Chronická lymfocytová leukémia	
Waldenströмова makroglobulinémia	
Mnohopočetný myelóm	
Lymfómy	
Primárna amyloidóza	
II. Liekmi indukovaná hypogamaglobulinémia	
- antimalariká, captopril, carbamazepín, glukokortikoidy, soli zlata, penicilamín, fenytoín, sulfasalazín	
III. Infekčné ochorenia	
HIV, kongenitálne infekcie vírusmi rubeoly, CMV, EBV, kongenitálna infekcia Toxoplasma gondii	
IV. Zvýšené straty imunoglobulínov	
Enteropatia so stratami bielkovín (lymfangiektázie, nefrotický syndróm, chylózne poruchy, popáleniny)	
V. Splenektómia	
VI. Transplantácia	
VII. Genetické poruchy	
- niektoré metabolické choroby, chromozómové poruchy, syndróm chromozómu 18q-, monozómia 22, trizómia 8, trizómia 21	

10. Klasifikácia

SID nemajú presné a jednoznačné zaradenie podľa medzinárodnej klasifikácie chorôb (MKCH). Poruchy imunity sa v MKCH uvádzajú v III. kapitole (Choroby krvi a krvotvorných orgánov a daktoré poruchy imunitných mechanizmov) medzi položkami D80-D89 ako „Určité poruchy imunitného mechanizmu“. Slovenskú formuláciu „daktoré poruchy...“ považujú autori štandardu za veľmi nešťastnú a kontraproduktívnu. Okrem diagnóz D80-D89 sa poruchy imunity vyskytujú ešte pod položkou D71 (funkčné poruchy polymorfonukleárných neutrofilných leukocytov) a pod položkami B20-B24 (choroba vyvolaná vírusom HIV). Nikde inde v MKCH sa už iné ako „daktoré“ poruchy imunity nevyskytujú. Z položiek D80-D89 sa pre klasifikačné zaradenie SID najlepšie hodí položka D84.8 „Iné bližšie určené imunitné nedostatčnosti“.

SID obvykle postihujú viac zložiek imunitného systému naraz, preto nie je možné deliť ich striktne na poruchy jednotlivých zložiek imunity. Pri klasifikácii SID treba zohľadniť aj vyvolávajúcu príčinu. Z dôvodu lepšej prehľadnosti uvádzame delenie SID v tabuľkách podľa dominantne postihnutej zložky a podľa vyvolávajúcej príčiny. V tabuľkách uvádzame známe / možné príčiny, patofyziológiu, diagnostiku, klinický obraz, liečbu, prognózu a prípadnú prevenciu, ak je možná. V nasledovných tabuľkách uvádzajúcich SID podľa vyvolávajúcej príčiny uvádzame všeobecnú formuláciu „**vyšetrenie parametrov neadaptívnej a adaptívnej bunkovej a humorálnej imunity**“, pretože nepovažujeme za prehľadné v každej tabuľke uvádzať celý zoznam všetkých vyšetrení. Výber vyšetrení sa v každom konkrétnom prípade individualizuje podľa stavu pacienta a jeho choroby (chorôb) - pozri tiež časť 12 Diagnostika.

I. Poruchy centrálnych a periférnych lymfatických orgánov

1. Dreňová dysfunkcia

Príčiny	Lieky, chemikálie, vírusy, nádory, idiopatické
Patofyziológia	Poškodenie kostnej drene toxickým pôsobením rôznych faktorov alebo poškodením imunitnými mechanizmami. Výsledkom je periférna leukopénia, neutropénia a alebo lymfopénia
Diagnostika	Vyšetrenie krvného obrazu s diferenciálnym rozpočtom leukocytov, vyšetrenie parametrov neadaptívnej a adaptívnej bunkovej a humorálnej imunity
Klinický obraz	Náchylnosť k infekciám a ich zdlhavý a komplikovaný priebeh (nekrotizujúce zápaly slizníc, kožné infekcie, pneumónie), subfebrílie aj horúčky, triašky, alterácia celkového stavu, prejavy krvácania
Liečba	I. symptomatická liečba liečba neutropénie, lymfopénie (rastové faktory, prenosové faktory) substitúcia imunoglobulínov (IVIG, SCIG) antimikrobiálna liečba: antibiotiká profylakticky a liečebne; antimykotiká, antivirotiká liečebne aj profylakticky. II. imunomodulačná liečba: prenosové faktory, imunoglobulíny, chemické imunomodulátory (inozín pranobex, azoximér bromid), bakteriálne mimunomodulátory.

	III. očkovanie: chrípka, VZV, pneumokoky, prípadne ďalšie IV. kauzálna liečba: transplantácia krvotvorných buniek. V. imunosupresia pri poškodení kostnej drene imunitnými mechanizmami
Prognóza	- v závislosti na miere postihnutia IS a odpovede na liečbu - stredne závažná až závažná v závislosti na miere netropenie a alebo lymfopénie
Prevenencia	- myslieť na SID v každej klinickej situácii, ktorá ho môže spôsobiť, pri podozrení krvný obraz s leukogramom - starostlivé monitorovanie krvného obrazu pri liečbe, ktorá môže spôsobiť dreňový útlm

2. Získané poruchy týmusu

Príčiny	Chirurgické odstránenie týmusu pre tymóm alebo hyperpláziu týmusu spojenú s výskytom určitých chorôb
Patofyziológia	Porucha vyzrievania a edukácie lymfocytov T
Diagnostika	Výšetrenie krvného obrazu a diferenciálny rozpočet leukocytov, vyšetrenie parametrov neadaptívnej a adaptívnej bunkovej a humorálnej imunity, vyšetrenie orgánovo špecifických aj nešpecifických autoprotilátok, typizácia HLA
Klinický obraz	výskyt sekundárnych autoimunitných ochorení (SLE, autoimunitná hemolytická anémia)
Liečba	Symptomatická: liečba autoimunitných ochorení, antimikrobiálna liečba v prípade prejavov imunodeficitu
Prognóza	Dobrá až stredne závažná

3. Imunodeficiencia po splenektómii a pri hyposplenizme

Príčiny	Plánovaná klinicky indikovaná alebo posttraumatická splenektómia Dysfunkcia sleziny pri systémových chorobách (amyloidóza, sarkoidóza, celiakia, dlhodobá parenterálna výživa, AIDS)
Patofyziológia	Porucha tvorby IgM protilátok proti polysacharidovým antigénom, porucha fagocytózy pri deficiencii tuftsínu, porucha fagocytózy pri deficiencii polysacharidových antigénov slezinovými makrofágmi exprimujúcimi lektín
Diagnostika	Výšetrenie krvného obrazu a diferenciálny rozpočet leukocytov, vyšetrenie parametrov neadaptívnej a adaptívnej bunkovej a humorálnej imunity
Klinický obraz	Väčšinou asymptomatický alebo mierny prejav imunodeficiencie (únavový syndróm, časté infekcie) Možná aj fulminantná pneumokoková infekcia s rýchlym rozvojom sepsy s prejavmi diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie, septického šoku
Liečba	Symptomatická: skoré a cielené nasadenie antibiotík
Prevenencia	Očkovanie: proti pneumokokom, hemofilom, meningokokom - optimálne pred plánovanou splenektómiou, ale aj postsplenektomicke, preočkovanie proti pneumokokom každé 2-3 roky
Prognóza	- pri posttraumatickej splenektómii dobrá - pri ostatných indikáciách v závislosti od základnej choroby pre ktorú sa splenektómia indikovala

II. Poruchy počtu a funkcie periférnych leukocytov

1. Poruchy granulocytov v dôsledku autoimunitných mechanizmov

Príčiny	Ovplyvnenie počtu a funkcie zreých neutrofilov v periférnej krvi prítomnosťou extracelulárnych faktorov (autoprotilátky, imunokomplexy, cytokíny, toxické metabolity pri metabolických chorobách)
Patofyziológia	Porucha fagocytózy v dôsledku neutropénie pri pôsobení membránových autoprotilátok, funkčné ovplyvnenie neutrofilov inhibičnými a stimulačnými faktormi, porucha fagocytózy pri nedostatku opsonínov (hypogamaglobulinémia, poruchy komplementu)

Diagnostika	Vyšetrenie krvného obrazu a diferenciálny rozpočet leukocytov, vyšetrenie parametrov neadaptívnej a adaptívnej bunkovej a humorálnej imunity, vyšetrenie autoprotilátok (ANA, ANCA), protilátky proti CMV, parvovírusu B19, HIV
Klinický obraz	Nekrotizujúce zápaly slizníc, stafylokokové pyodermie, flegmóny, nekrotizujúce vaskulitídy, infekcie opúzdrenými baktériami
Liečba	Liečba základnej choroby - imunosupresívna a protizápalová liečba v prípade výskytu autoprotilátok, substitučná v prípade nedostatku opsonínov, odstránenie patologických faktorov ovplyvňujúcich neutrofile plazmaferézou (kryoglobulíny, imunokomplexy, patogenetické autoprotilátky) Liečba symptomatická - liečba neutropénie (antibiotiká, rastové faktory)
Prognóza	V závislosti na počte neutrofilov v periférnej krvi a v závislosti na funkčnom ovplyvnení neutrofilov

2. Poruchy lymfocytov v dôsledku autoimunitných mechanizmov

Príčiny	Lymfopénia pri autoimunitných systémových chorobách, pri/po imunosupresívnej liečbe liekmi ovplyvňujúcimi funkciu alebo počet lymfocytov (cyklosporín, temozolomid, monoklonové protilátky proti T lymfocytom), pri/po vírusovej infekcii
Patofyziológia	Porucha bunkovej imunity v dôsledku periférnej lymfopénie a alebo funkčnej poruchy lymfocytov spôsobenej opsonizačným pôsobením autoprotilátok, liečebných monoklonových protilátok, liekov, indukcia apoptózy pri vírusových ochoreniach
Diagnostika	Vyšetrenie krvného obrazu a diferenciálny rozpočet leukocytov, vyšetrenie parametrov neadaptívnej a adaptívnej bunkovej a humorálnej imunity
Klinický obraz	Zvýšená náchylnosť k vírusovým infekciám a k ich perzistencii, najmä herpetické infekcie, riziko oportúnnych infekcií
Liečba	Imunosupresia v prípade lymfopénie v dôsledku prítomnosti autoprotilátok Symptomatická liečba interkurentných infekcií antimikrobiálnou liečbou
Prevenencia	Aplikácia trimetoprimu pri lymfopénii ako prevencia pneumocystovej pneumónie a iných bakteriálnych infekcií

3. Poruchy leukocytov v dôsledku prítomnosti faktorov iných než autoprotilátky

Príčiny	Cirhóza pečene, monoklonová (maligna) hyperimmunoglobulinémia / paraproteinémia, kryoglobulinémia, urémia
Patofyziológia	Cytokinová dysbalancia, porucha autoregulácie zápalového procesu, tvorba nefunkčných protilátok na úkor funkčných; neúčinná eliminácia infekcie prechádza do chronickej infekcie, ktorá môže spôsobiť sekundárnu imunodeficienciu
Diagnostika	Vyšetrenie krvného obrazu a diferenciálny rozpočet leukocytov, vyšetrenie parametrov neadaptívnej a adaptívnej bunkovej a humorálnej imunity
Klinický obraz	Akútne bakteriálne infekcie, systémové imunopatologické stavy, sepsa
Liečba	Substitučná: IVIG 200 mg/kg/mesiac Supresívna: antilymfocytové protilátky, kortikoidy, cyklofosfamid, azathioprim Iná: plazmaferéza, rastové faktory
Prevenencia	Trimetoprim

III. Sekundárne protilátkové imunodeficiencie

Príčiny	Porucha tvorby imunoglobulínov: následkom imunosupresívnej liečby, maligných procesov (B-lymfocytové leukémie, lymfómy, plazmocytóm, solídne tumory infiltrujúce metastázami kostnú dreň), žiarenia, pôsobením xenobiotík Straty imunoglobulínov: nefrotický syndróm, závažné črevné choroby (črevné lymfangiectázie, refraktérne nešpecifické črevné zápaly), popáleniny, polytraumy s veľkou stratou kožného krytu
---------	---

	Život ohrozujúce liekové alergické reakcie: toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm a p. navodzujú komplexnú poruchu imunity, často však dochádza aj k masívnym stratám proteínov vrátane Ig
Patofyziológia	Porucha opsonizačnej a neutralizačnej funkcie imunoglobulínov v dôsledku nedostatku funkčných protilátok
Diagnostika	Vyšetrenie krvného obrazu a diferenciálny rozpočet leukocytov, vyšetrenie parametrov neadaptívnej a adaptívnej bunkovej a humorálnej imunity
Klinický obraz	Zvýšená náchylnosť k infekciám opúzdrenými baktériami
Liečba	Symptomatická: substitúcia imunoglobulínov v prípade klinických prejavov imunodeficiencie alebo pri výraznej hypogamaglobulinémii (< 5 g/l), antibiotiká Kauzálna: liečba základnej choroby
Prevenencia	Racionálna indikácia a monitorovanie imunosupresívnej farmakoterapie, žiarenia
Prognóza	V závislosti na koncentrácii imunoglobulínov a na stave a prognóze vyvolávajúcej choroby

IV. Metabolické choroby

1. Chronická renálna insuficiencia

Príčiny	Poruchy funkcie obličiek pri chronických zápalových alebo vrodených obličkových chorobách (glomerulonefritída, intersticiálne nefritída, polycystická degenerácia a iné)
Patofyziológia	Komplexná porucha imunity: - porucha fagocytózy a bunkovej imunity v dôsledku deficitu kalcitriolu (imunomodulačný vitamín D3) - pôsobenie uremických faktorov (nedialyzovateľných peptidov - produktov aktivácie IS) - poruchy fagocytózy v dôsledku styku s dialyzačnými membránami a pôsobením produktov alternatívnej aktivácie komplementu - nedostatok erytropoetínu (okrem anémie vedie aj k poruche tvorby leukocytov) - sekundárne protilátkové imunodeficiencie v dôsledku nedostatočnej funkcie lymfocytov T
Diagnostika	Vyšetrenie krvného obrazu a diferenciálny rozpočet leukocytov, vyšetrenie parametrov neadaptívnej a adaptívnej bunkovej a humorálnej imunity
Klinický obraz	Zvýšená incidencia tuberkulózy, stafylokokových infekcií, chronické nosičstvo HBsAg
Liečba	Symptomatická: antimikrobiálna liečba infekčných komplikácií Kauzálna a preventívna: suplementácia vitamínu D3, korekcia anémie erytropoetínom, zlepšovanie parametrov adekvátnosti dialýzy
Prevenencia	Skoré vyhľadávanie, monitorovanie a liečebné podchytenie obličkových chorôb a ich imunologických komplikácií
Prognóza	Dobrá, stredne závažná až závažná v závislosti od základného ochorenia, kvality dialýzy, pridružených ochorení

2. Pečeňová dysfunkcia

Príčiny	Poruchy pečene pri chronických zápaloch (vírusových, autoimunitných), cirhóza pečene z rôznych príčin, alkoholizmus, metabolické choroby, vrodené choroby pečene
Patofyziológia	Porucha tvorby zložiek komplementu pri poruche pečenej proteosyntézy, porucha funkcie a počtu neutrofilov pri hypersplenizme a v dôsledku prítomnosti inhibičných faktorov (polyméry IgA, imunokomplexy a iné), porucha bunkovej imunity v dôsledku vplyvu iných faktorov prispievajúcich k imunodeficitu (poruchy výživy, hypovitaminózy)
Diagnostika	Vyšetrenie krvného obrazu a diferenciálny rozpočet leukocytov, vyšetrenie parametrov adaptívnej a neadaptívnej bunkovej a humorálnej imunity
Klinický obraz	Flegmóny, pyodermie, zvýšená náchylnosť k infekcii pľúc
Liečba	Symptomatická: antimikrobiálna liečba infekčných komplikácií Kauzálna: dôsledná liečba základného ochorenia
Prevenencia	Skoré vyhľadávanie, monitorovanie a liečebné podchytenie pečeňových chorôb a ich imunologických komplikácií

Prognóza	Dobrá, stredne závažná až závažná v závislosti od základnej choroby, pridružených chorôb, počtu neutrofilov, lymfocytov
----------	---

3. Diabetes mellitus

Príčiny	Porucha metabolizmu glukózy v dôsledku rôznych foriem diabetu
Patofyziológia	Komplexná porucha imunity: - najviac porucha fagocytózy a bunkovej imunity v dôsledku bunkového hladovania pri nedostatku vnútrobunkovej energie, porucha protilátkovej reaktivity na nové antigénne podnety, porucha prirodzených bariér v dôsledku porúch prekrvenia
Diagnostika	Vyšetrenie krvného obrazu a diferenciálny rozpočet leukocytov, vyšetrenie parametrov neadaptívnej a adaptívnej bunkovej a humorálnej imunity
Klinický obraz	Pyodermie, zlé hojenie rán, flegmóny, periférne nekrózy, mykotické kožné a slizničné infekcie, zvýšená incidencia rôznych chorôb
Liečba	Symptomatická: antimikrobiálna liečba infekčných komplikácií Kauzálna: adekvátne kontrola diabetu a liečba jeho komplikácií
Prevenencia	Skorý záchyt a kontrola diabetu od samého začiatku diabetu, edukácia pacienta, adherencia k liečbe - compliance pacienta
Prognóza	V závislosti od kompenzácií diabetu

4. Malnutrícia a hypovitaminózy

Príčiny	Proteínokalorická malnutrícia, hypovitaminózy, deficity stopových prvkov pri nedostatočnom príjme potravy (podvýživa, redukčné a jednostranné diéty, mentálna anorexia, alkoholizmus, drogové závislosti), poruchy vstrebávania pri chorobách zažívacieho traktu (celiakia, nešpecifické črevné zápaly); v súčasnosti najčastejšia je hypovitaminóza D
Patofyziológia	Komplexná porucha imunity v dôsledku nedostatku energie a chýbania základných živín, vitamínov a stopových prvkov, prvá sa objavuje porucha bunkovej imunity (neadaptívnej aj adaptívnej)
Diagnostika	Vyšetrenie krvného obrazu a diferenciálny rozpočet leukocytov, vyšetrenie parametrov adaptívnej a neadaptívnej bunkovej a humorálnej imunity
Klinický obraz	Zvýšená incidencia rôznych infekčných chorôb vrátane parazitových, mykobaktériových
Liečba	Symptomatická: antimikrobiálna liečba infekčných komplikácií Kauzálna: adekvátny prísun základných živín, vitamínov a stopových prvkov, liečba základného ochorenia zažívacieho traktu pri poruchách vstrebávania
Prevenencia	Včasný podchytie potenciálnych nebezpečenstiev
Prognóza	V závislosti na závažnosti základnej príčiny a miery malnutrie alebo hypovitaminózy

V. Imunodeficiencie v súvislosti s liečebnými postupmi

1. SID po transplantácii krvotvorných / kmeňových buniek

Príčiny	Autológna alebo alogénna transplantácia pre hematologické malignity a iné nádorové choroby, vzácnejšie pri autoimunitnej chorobe, pri vrodených poruchách imunity Vrodené metabolické choroby postihujúce monocytovo-makrofágový systém
Patofyziológia	Rôzna - v závislosti na dynamike obnovy hematopoézy, plnú kompetenciu získavajú imunitné bunky po úspešnej transplantácii v priebehu mesiacov až rokov, sekundárna protilátková deficiencia (najmä špecifických protilátok!), dôsledky imunosupresívnej liečby a reakcie GVH, splenická dysfunkcia v prvých dvoch rokoch po transplantácii
Diagnostika	Vyšetrenie krvného obrazu a diferenciálny rozpočet leukocytov, vyšetrenie parametrov adaptívnej a neadaptívnej bunkovej a humorálnej imunity
Klinický obraz	Pri neutropénii možnosť nekrotizujúcich zápalov slizníc, v dôsledku inkompetencie T a B lymfocytov zvýšené riziko oportúnnych infekcií (CMV, pneumocystis, adenovírusy, hubové infekcie), riziko malígnych lymfoproliferatívnych ochorení indukovaných EBV
Liečba	Symptomatická: antimikrobiálna liečba infekčných komplikácií

Prevenencia	Preventívna: substitučná liečba IVIG, SCIG, profylaktická aplikácia trimetoprimu, prípadne profylaxia infekcie CMV, liečba a prevencia GVH-reakcie, režimové opatrenia (sterilné prostredie, obmedzenie rizika styku s infekčnými chorobami)
Prognóza	V závislosti od rýchlosti prijatia transplantátu a vzniku jeho imunitnej kompetencie

2. SID pri imunosupresívnej a cytostatickej liečbe a pri liečbe žiarením

Príčiny	Imunosupresívna a cytostatická liečba pri orgánových transplantáciách, pri protinádorovej liečbe, pri autoimunitných chorobách, liečba žiarením
Patofyziológia	Toxické pôsobenie cytostatík a imunosupresív na krvotvorbu - dreňový útlm, vedúci k neutropénii a alebo lymfopénii, z toho vyplývajúca porucha bunkovej imunity u liekov so selektívnym pôsobením na T lymfocyty (cyklosporín, antilymfocytový globulín, monoklonové protilátky), sekundárna hypogamaglobulinémia
Diagnostika	Vyšetrenie krvného obrazu a diferenciálny rozpočet leukocytov, vyšetrenie parametrov adaptívnej a neadaptívnej bunkovej a humorálnej imunity (pri poklese T-lymfocytov fenotypu CD3+CD4+ CD45+ pod 200/ul hrozí pneumocystová pneumónia)
Klinický obraz	Podľa miery neutropénie riziko nekrotizujúcich zápalov slizníc, sepsa, pri T bunkovej imunodeficiencii riziko oportúnnych infekcií (CMV, herpetické infekcie), riziko malígnej lymfoproliferácie, riziko sekundárnych malignít, pri hypogamaglobulinémii riziko infekcií opúzdrenými mikroorganizmami
Liečba	Symptomatická: antimikrobiálna liečba infekčných komplikácií
Prevenencia	Sledovanie krvného obrazu, parametrov imunity, profylaxia trimetoprimom pri ťažkej lymfopénii, aplikácia IVIG pri hypogamaglobulinémii a klinických prejavoch humorálneho imunodeficitu
Prognóza	Mierna, stredne ťažká až veľmi ťažká v závislosti na koncentrácii neutrofilov, lymfocytov a imunoglobulínov

VI. Imunodeficiencie v chirurgických odboroch a intenzívnej medicíne

Príčiny	Polytraumy, popáleniny, rozsiahle operačné výkony, operácie v mimotelovom obeh, nekrotizujúca pankreatitída
Patofyziológia	Komplexná dysregulácia imunity v dôsledku tkanivového poškodenia, aktivácia mikro- aj markofágov, tvorba prozápalových mediátorov, hyperprodukcia cytokínov, chemokínov, mediátorov zápalu a tkanivové poškodenie v dôsledku ich nadprodukcie, zvýšený oxidačný metabolizmus fagocytov a toxické pôsobenie obsahu ich granúl, aktivácia komplementu Potlačenie antiinfekčnej imunity inhibíciou funkcie fagocytov a T lymfocytov, straty imunoglobulínov pri rozsiahlych popáleninách
Diagnostika	Vyšetrenie krvného obrazu a diferenciálny rozpočet leukocytov, vyšetrenie parametrov adaptívnej a neadaptívnej bunkovej a humorálnej imunity - monitorovanie v rôznych časových intervaloch po traume a / alebo operácii - stanovenie stupňa aktivácie alebo supresie imunitného systému, stanovenie prognosticky relevantných parametrov
Klinický obraz	Riziko sepsy a SIRS pri rozsiahlych poraneniach alebo operáciách, riziko sekundárnych ranových infekcií
Liečba	Symptomatická: antimikrobiálna liečba infekčných komplikácií, rôzne imunomodulačné zásahy podľa stupňa aktivácie alebo inhibície imunitných mechanizmov
Prevenencia	Sterilita operačného prostredia, predoperačná príprava pacienta, komplexná pooperačná starostlivosť, včasná enterálna výživa, aplikácia plazmy a IVIG (200-400mg/kg)
Prognóza	V závislosti na závažnosti a rozsahu poranenia alebo operačného zákroku, a tiež na predchádzajúcom stave pacienta (vek, komorbidita), na sterilite ranových plôch

VII. Imunodeficiencie navodené infekčnými činiteľmi

1. Syndróm získanej imunodeficiencie (AIDS)

Príčiny	Infekcia vírusom HIV 1 alebo 2
Patofyziológia	Infekcia buniek prezentujúcich antigén a infekcia pomocných T-lymfocytov fenotypu CD3+CD4+CD45+, porucha ich funkčnej aktivity, ich fyzická eliminácia v dôsledku cytopatického efektu vírusu a cytotoxických imunitných mechanizmov, indukcia apoptózy, dysfunkcia týmusu - postupná neschopnosť regenerácie počtu a funkcie pomocných T-lymfocytov, porucha tvorby protilátok na nové antigénové podnety v dôsledku viaznucej spolupráce T a B lymfocytov, porucha cytotoxickej aktivity lymfocytov T a makrofágov v dôsledku nedostatočnej pomoci od pomocných T-lymfocytov
Diagnostika	Vyšetrenie krvného obrazu a diferenciálny rozpočet leukocytov, vyšetrenie parametrov adaptívnej a neadaptívnej bunkovej a humorálnej imunity (hlavne pomocné T-lymfocyty fenotypu CD3+CD4+CD45+)
Klinický obraz	Riziko oportúnnych infekcií (pneumocystis, mykobakteriózy, hubové a parazitárne infekcie), riziko infekcie bežnými patogénmi, riziko sekundárnych malignít (Kaposiho sarkóm, nehodgkinovské lymfómy)
Liečba	Symptomatická: antimikrobiálna liečba infekčných komplikácií a nádorov Kauzálna: antiretrovirová terapia
Prevenencia	Zamedzenie infekcie vírusom HIV vyplývajúce zo známych ciest jeho prenosu
Prognóza	Mierna, stredne ťažká až veľmi ťažká v závislosti na štádiu infekcie a koncentrácii lymfocytov CD4

2. Iné imunodeficiencie navodené vírusmi

Príčiny	Vírus Epsteina-Barrovej (EBV), cytomegalovírus (CMV), vírus chrípky, osýpok a iné
Patofyziológia	Lymfocytotropné vírusy ako EBV, CMV infikujú v priebehu života takmer každého jedinca, infekcie prebehne väčšinou asymptomaticky, niekedy ako infekčná mononukleóza. Pri zlyhaní niektorých vrodených alebo získaných imunitných mechanizmov môže dôjsť k rozvoju lymfoproliferatívnych ochorení u imunosuprimovaných osôb, vzniká nazofaryngeálny karcinóm, Burkittov lymfóm alebo niektoré formy Hodgkinovej choroby
Diagnostika	Vyšetrenie krvného obrazu a diferenciálny rozpočet leukocytov, vyšetrenie parametrov adaptívnej a neadaptívnej bunkovej a humorálnej imunity Stanovenie špecifických protivírusových protilátok v rôznych triedach imunoglobulínov, PCR dôkaz infekcie
Klinický obraz	Únavový syndróm, zvýšená celková (najmä respiračná) chorobnosť, tendencia k perzistencii herpesovej infekcie (s klinickým obrazom recidivujúcich herpesov simplex alebo zoster)
Liečba	Bunkové imunomodulátory (inozín pranobex, azoximér bromid, prenosové faktory)
Prevenencia	V prípade chrípky očkovanie, inak nie je známa
Prognóza	V závislosti od veku, celkového zdravotného stavu, komorbidít; pri chrípke dobrá až závažná; vyliečenie perzistujúcej vírusovej infekcie typu EBV, CMV, herpesy zvyčajne nie je možné

3. Imunodeficiencie pri baktériových a ďalších infekčných chorobách

Príčiny	Helicobacter pylori, Borrelia burgdorferi a iné druhy borélií, Chlamýdia pneumoniae, Mykoplazma pneumoniae, prípadne iné
Patofyziológia	Okrem bežnej infekcie, ktorá môže spontánne alebo s prispením liečby vymiznúť, sa zvažuje možnosť perzistujúcej infekcie (známa je najmä pri H. pylori), avšak jednoznačné dôkazy pre existenciu perzistujúcej infekcie B. burgdorferi, Mycoplasma pneumoniae a Chlamydia pneumoniae chýbajú
Diagnostika	Vyšetrenie krvného obrazu a diferenciálny rozpočet leukocytov, vyšetrenie parametrov adaptívnej a neadaptívnej bunkovej a humorálnej imunity; V prípade H. pylori gastroskopia a priamy dôkaz H. pylori; V prípade B. burgdorferi v závislosti od klinického obrazu infektologické, neurologické, reumatologické vyšetrenie;

	Stanovenie špecifických antiinfekčných protilátok v rôznych triedach imunoglobulínov v dynamike, rozhodujúca je správna interpretácia, pretrvávajúce „mierne pozitívnych hodnôt“ protilátok sa nemá hodnotiť ako perzistencia infekcie a samé o sebe nemá byť dôvodom pre indikáciu antibiotickej liečby!
Klinický obraz	V závislosti od typu infekcie, v prípade B. burdorferi v závislosti od štádia infekcie
Liečba	V prípade H. pylori podľa výsledku gastroskopie a intenzity infekcie antibiotická liečba ako súčasť kombinovaných anti-helikobakterových režimov (prekanceróza!); V prípade B. burgdorferi v závislosti od štádia choroby a klinického obrazu Imunomodulačná liečba podľa výsledku imunologického vyšetrenia
Prevenia	V prípade prisatia kliešťa jeho včasné odborné odstránenie, v prípade nákazy Mycoplasma pneumoniae a Chlamydia pneumoniae ochrana pred kvapôčkovou nákazou
Prognóza	Prevažne dobrá, v závislosti od správnej diagnózy a liečby

VIII. Imunodeficiencia a stres

Interakcie medzi imunitným, nervovým a endokrinným systémom ovplyvňujú náchylnosť či odolnosť jedinca k infekciám a zápalovým ochoreniam a ich priebeh. Imunitný systém môžu negatívne ovplyvňovať, najmä pri chronickom pôsobení, rôzne formy stresu: psychický, fyzický (námaha, vrcholový šport, operácia, trauma), infekčný, onkologický (rôzne formy rakoviny), strava (hladovanie, prejedanie, proteínovo-kalorická nevyváženosť).

Akútny stres je podnetom imunostimulačným, je pre organizmus prospešnou fyziologickou reakciou, hromadia sa dokonca dôkazy pre vplyv opakovaného intermitentného (nie dlho pôsobiaceho) na dlhovekosť.

Kľúčovým mediátorom stresu je neuropeptid uvoľňujúci kortikotropín (corticotropin releasing hormon, CTR), následne dochádza k aktivácii osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky a k ovplyvneniu sekrécie kortikosteroidov a katecholamínov. Vplyvom stresových hormónov dochádza k premiestňovaniu imunitných buniek z kostnej drene do krvi ďalej do tkanív (pozoruje sa prechodná leukocytóza). Pri zápalovej príčine stresu sa zvyšuje produkcia zápal podporujúcich aj zápal regulujúcich chemokínov a cytokínov produkovaných najmä imunitnými bunkami, ale aj aktivovanými tkanivovými bunkami.

Chronickému stresu je organizmus vystavený vtedy, ak podnet pôsobí dlhodobo a fyziologická reakcia na stres sa vymkne spod kontroly - prozápalové chemokíny / cytokíny prevažujú nad protizápalovými a regulačnými, čo môže viesť k poškodeniu organizmu. Typickým následkom chronického stresu je sekundárna imunodeficiencia, najmä špecifickej celulárnej imunity a perzistujúci zápal vedúci k prestavbe tkanív (fibrotické zmeny na úkor zdravého tkaniva).

Konkrétny vplyv stresu na jednotlivé zložky imunity je veľmi ťažké zovšeobecniť, záleží na charaktere stresu.

IX. Chronický únavový syndróm

Pôsobenie rôznych stresových faktorov na organizmus môže viesť k syndrómu chronickej únavy. Syndróm chronickej únavy (chronic fatigue syndrome - CSU) charakterizuje nevysvetliteľná únava trvajúca aspoň 6 mesiacov a neschopnosť vykonávať činnosti (duševné a / alebo fyzické) ktoré doteraz postihnutý bežne ⁽⁷⁾. Druhým diagnostickým kritériom je vylúčenie konkrétnej príčiny únavy. Do malých diagnostických kritérií patria subfebrility, artralgie, myalgie, pobolievanie hrdla (pri negatívnom objektívnom náleze), bolesti hlavy, psychické zmeny (depresie, poruchy koncentrácie a spánku).

Laboratórna objektivizácia syndrómu je problematická, pretože neexistuje žiaden špecifický test patognomický pre daný syndróm. Zmeny imunitných parametrov, ktoré sa často pri SCU zistia, nie sú špecifické. Únavový syndróm uvádzame v tomto štandarde preto, lebo sa u pacientov ktorí nim trpia často zistí sekundárna imunodeficiencia, zvyčajne dysregulácia a / alebo pokles parametrov bunkovej imunity. V týchto prípadoch je jedným z terapeutických prístupov použitie prenosových faktorov - dialyzátov homogenátu leukocytov, buď humánneho paranterálneho, alebo prasacieho perorálneho. Alternatívou je použitie azoximér bromidu (intramuskulárne podanie). Liečba spočíva v korekcii prípadnej imunitnej dysregulácie.

X. Imunodeficiencia pri malígnych chorobách

Pri malígnych chorobách sa prakticky vždy vyskytuje menšia / väčšia porucha imunity. V malej časti môže ísť o primárnu (vrodenú) poruchu - je známe, že u jedincov s primárnou imunodeficienciou (zvlášť konkrétne typy) sa malígne ochorenia vyskytujú častejšie ako v bežnej populácii. Takisto behom života získané SID môžu predisponovať jedinca k malígnemu ochoreniu (napr. choroba z ožiarenia). Vo väčšine prípadov však významná porucha imunity vzniká až druhotne, pôsobením samotnej choroby a liečebných (imunospresívnych) postupov. Porucha imunity tak býva u onkologických pacientov veľmi komplexná, multifaktorová - viď. nasledujúca tabuľka.

Príčiny	Imunodeficiencia môže byť dôsledkom nádorového ochorenia a naopak bunkový deficit predisponuje ku vzniku nádorových ochorení - hlavne asociovaných s onkogénnymi vírusmi
Patofyziológia	Postihnutie nádorových buniek priamo nádorovým procesom (myeloidné a lymfatické leukémie, lymfómy, infiltrácia kostnej drene nádorovými bunkami); Neúčinná a poškodzujúca imunitná reakcia proti nádorom (napr. hypersekrecia TNF); Produkcia imunospresívnych faktorov nádorovými bunkami; Dôsledky terapie (chemoterapia, žiarenie, biologická liečba, transplantácia kmeňových buniek, opakované operácie a celková anestézia) - pozri tiež časť V.2.; Poruchy výživy následkom poškodenia čreva liečbou (porucha vstrebávania živín), v pokročilých štádiách malnutícia, kachexia.
Diagnostika	Výšetrenie krvného obrazu a diferenciálny rozpočet leukocytov, výšetrenie parametrov adaptívnej a neadaptívnej bunkovej a humorálnej imunity vrátane aktivačných lymfocytových CD

	znakov - optimálne je vo vybraných prípadoch poznať imunitný profil pacienta ešte pred operáciou, resp. cytotoxickou liečbou, neskôr je potrebné sledovať výsledky imunitného profilu v dynamike.
Liečba	Rastové faktory pre kritickej neutropénii, prenosové faktory pri dreňovom útlme; Substitučná terapia pri hypogamaglobulinémii (IVIG, v prípade potreby dlhodobej / trvalej substitúcie aj domáca SCIG); Azoximér bromid ako podporná liečba znižujúca nežiaduce účinky chemoterapie a rádioterapie; Bakteriálne imunomodulátory v štádiu rekonvalescencie a zvýšenej frekvencii infekcií; Inozín pranobex v prípade recidivujúcich vírusových infekcií, resp. pri reaktivácii perzistujúcich viróz; Protivírusová chemoprophylaxia pri recidivujúcich HSV a alebo VZV prejavoch (aciklovir, valaciclovir, famciklovir) Očkovanie / vakcíny: pneumokoky (v prípade splenektómie aj hemofily, meningokoky), chrípka, VZV pri - myslieť na význam očkovania ešte pred operačnou a cytotoxickou liečbou
Prognóza	Podľa druhu základnej choroby a jej liečby, najzávažnejšia pri febrilnej neutropénii, resp. agranulocytóze, tiež pri poklese lymfocytov pod 15%, resp. 0,5 G/l.

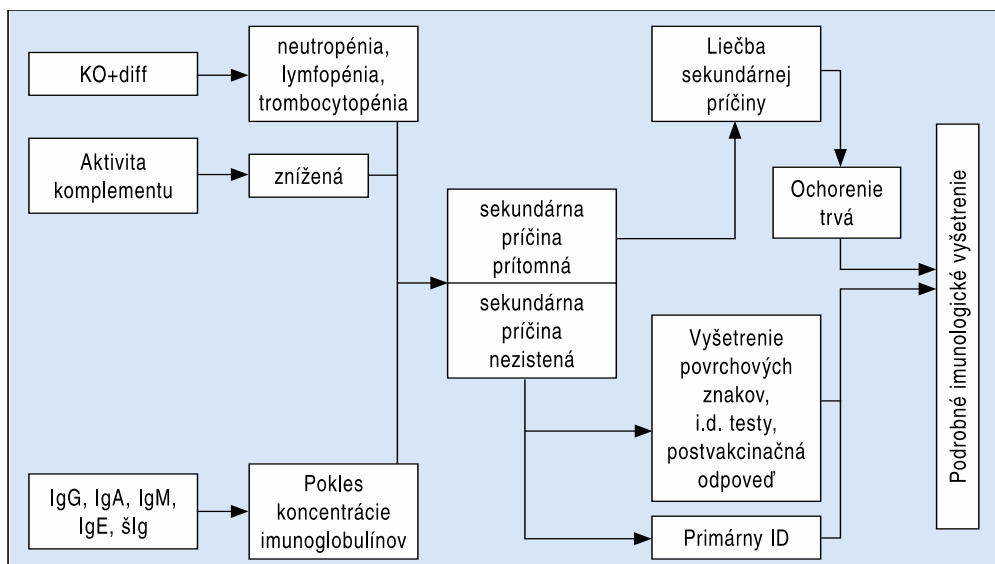
11. Klinický obraz

Klinický obraz SID je pestrý, v závislosti na vyvolávajúcej príčine a vnímavosti organizmu⁽⁴⁾. Dominujúcim prejavom je zvýšená frekvencia a / alebo neobvyklé komplikácie bežných infekcií, zdĺhavý priebeh infekcií, infekcie netypickými patogénmi a tzv. podmienené patogénnymi mikroorganizmami. Charakteristický je sklon k chronickému priebehu, k perzistencii infekcie (infekčného agens, najmä vírusov), nedostatočná odpoveď na bežnú antibiotickú liečbu. Najčastejšie sú početné infekcie horných a dolných dýchacích ciest, zažívacieho traktu, kožné infekcie; opakované a komplikované infekcie však môžu postihovať ktorýkoľvek systém. Varovné klinické prejavy, pri ktorých má lekár myslieť na imunodeficienciu uvádzame v tabuľke 1. V poznámke v dolnej časti tabuľky uvádzame frekvenciu infekcií vo vzťahu k veku, ktorú pri nekomplikovanom priebehu možno považovať za ešte primeranú, a naopak aký počet infekcií sa aj pri nekomplikovanom priebehu považuje za neprimeraný.

12. Diagnostika

Diagnostika SID je komplexná: musí zahŕňať dôslednú, podrobnú anamnézu, fyzické vyšetrenie pacienta a cieľnú indikáciu laboratórnych a ďalších vyšetrení (zobrazovacie diagnostické metódy). Diagnostický algoritmus pri zvažovanej imunodeficiencii znázorňuje schéma 2.

Schéma 2. Algoritmus laboratórnej diagnostiky imunodeficiencie (podľa⁽⁵⁾)



Legenda: KO+diff = krvný obraz + leukogram; šIg = špecifické imunoglobulíny; povrchové znaky = CD znaky rozlišujúce subpopulácie lymfocytov; i.d. = intradermálne; ID = imunodeficiencia

Pri podozrení na SID má základnú diagnostiku realizovať všeobecný lekár, respektíve špecialista, ktorý pacienta lieči pre inú (základnú) chorobu. Za základné vyšetrenia považujeme: krvný obraz s leukogramom, renálne a hepatálne parametre, základné markery zápalu (sedimentácia erytrocytov, CRP, anti-streptolýzín O, anti-DNáza B), vyšetrenie celkovej hladiny imunoglobulínov IgG, IgA, IgM. Špecialisti ako reumatológ, gastroenterológ, dermatovenerológ, neurológ, hematológ indikujú vyšetrenie imunitného profilu, výber parametrov závisí od príslušnej choroby, respektíve špecializácie.

Klinický imunológ-alergológ môže indikovať vyšetrenie vybraných parametrov, prípadne aj vyšetrenie celého imunitného profilu. Imunitné parametre delíme na celulárne a humorálne - podľa typu imunitnej odpovede, ale aj podľa použitých vyšetrovacích metód.

- bunkové parametre:** vyšetrenie periférnej krvi na prietokovom cytometri – meranie expresie CD znakov (základný panel CD3, CD4, CD8, CD19, CD16+56; výberovo aktivačné znaky HLADR na CD3+ a CD3+8+, CD25 a CD69 na CD3+ resp. CD3+4+, CD38 na CD3+8+ a znaky T regulačných buniek); parametre fagocytózy – ostatnou dobou taktiež pomocou prietokového cytometra (fagocytová aktivita granulocytov a ich respiračné vzplanutie, fagocytová aktivita monocytov); v blízkej budúcnosti sa dá očakávať častejšie používanie rôznych funkčných bunkových testov (testy merajúce funkčnú aktivitu T a B lymfocytov);
- humorálne parametre:** markery zápalu (CRP, alfa-1antitrypsín, alfa-2-makroglobulín, prealbumín, prokalcitonín, presepsín a ďalšie; celková hladina imunoglobulínov IgG, IgA, IgM, IgE, IgD, imunoglobulínové podtriedy IgG1-IgG4 a IgA1-IgA2, špecifické

imunoglobulíny (špecifické antiinfekčné a tzv. postvakcinačné protilátky, špecifické protilátky IgE); jednotlivé zložky komplementu a parametre jeho funkčnej aktivity; autoprotiátky; výberovo jednotlivé cytokíny, adhezívne molekuly.

Je žiaduce, aby uvedené celulárne a humorálne parametre boli zo strany platcov zdravotnej starostlivosti hradené (okrem iného) vo väzbe k diagnózam D80-D89. Jednotlivé parametre môže interpretovať príslušný špecialista, avšak hodnotenie celého imunitného profilu patrí do rúk klinického imunológa - alergológa. Pri interpretácii výsledkov sa treba riadiť zásadou, že laboratórne parametre sa majú hodnotiť iba zásadne spolu s anamnézou a klinickým obrazom, tzv. fyziologické rozmedzie považujeme iba za orientačné.

13. Liečba sekundárnych imunodeficiencií

Spektrum farmák, respektíve liečebných prístupov, ktorými ovplyvňujeme stav imunitného systému, je pomerne obmedzené, zvlášť z prísneho uhla pohľadu EBM. Naopak, je k dispozícii celý rad voľno-predajných prípravkov na báze vitamínov a rôznych prírodných extraktov, z ktorých však iba veľmi malá časť spĺňa skutočné kritériá EBM (k tejto problematike sa vyjadrujeme v častiach 11. a 12.). Liečbu môžeme rozdeliť na substitučnú a imunomodulačnú.

1. Substitučná liečba SID

Jedinou zložkou imunitného systému ktorú dokážeme pri jej deficiencii reálne substituovať, je protilátková imunita. Z vyššie uvedeného textu (časť 7. Klasifikácia) vyplývajú stavy pri ktorých dochádza k sekundárnej poruche syntézy imunoglobulínov (Ig), a teda klinické situácie, pri ktorých je potrebná (neraz vitálne!) **substitúcia imunoglobulínov**. V viacerých prípadoch môže ísť o prechodnú potrebu substitúcie (napr. klinicky progredujúce infekčné choroby neodpovedajúce na antimikrobiálnu liečbu), ale neraz je poškodenie syntézy imunoglobulínov nezvratné a indikácia substitučnej imunoglobulínovej liečby je celoživotná (napr. onkologické, najmä hematoonkologické indikácie). Pri akútnych indikáciách (napr. život ohrozujúca bronchopneumónia, pokles celkovej hladiny Ig následkom chemoterapie a alebo rádioterapie) sa používajú **intravenózne Ig prípravky (IVIG)**, i keď napr. u pacientov po transplantácii krvotvorných buniek sa už začali používať aj **subkutánne prípravky (SCIG)**. V prípade indikácie dlhodobej pravidelnej substitučnej liečby sú SCIG vhodnou alternatívou umožňujúcou domáce podanie.

Začiatkom 80. rokov minulého storočia sa pomocou modifikácie procesu Cohnovej frakcionácie plazmy podarilo získať imunoglobulíny zbavené vysokomolekulových komplexov vhodné pre intravenóznú aplikáciu. Táto forma umožňuje podať veľký objem a dosiahnuť

efektívne plazmatické koncentrácie protilátok IgG, ktoré sú pre dlhodobú obranyschopnosť jedinca rozhodujúce. Intramuskulárne nie je možné použiť dostatočnú dávku, a tak sa intramuskulárne prípravky za účelom substitúcie imunoglobulínov nemajú používať ⁽⁸⁾.

Účinok imunoglobulínov je mnohoraký. Neutralizujú bakteriálne alebo vírusové patogény, aktivujú komplement, aktivujú makrofágy a bunkovú cytotoxickú aktivitu. Okrem toho majú imunoglobulíny aj imunomodulačnú schopnosť potlačiť idiotypové protilátky, čím neutralizujú autoprotilátky, taktiež tlmia rôzne zápalové mediátory (cytokíny, chemokíny, metaloproteázy) a v svojom spektre obsahujú aj prirodzené protilátky, ktoré majú významné imunoregulačné účinky.

Súčasný imunoglobulínový prípravok predstavujú poolované polyklonálne imunoglobulíny triedy IgG získané od tisícov darcov. Komerčné prípravky obsahujú viac ako 95% monomérneho IgG a len malé množstvo dimérov IgM, IgA a iných malých proteínov. Odlišnosti medzi prípravkami existujú vo fyzikálno-chemických vlastnostiach ako pH, v obsahu a koncentrácii sodíka, osmolalite a obsahu množstva IgA. Ďalším z rozdielov je zloženie protilátkového spektra v závislosti od populácie darcov, čo významne ovplyvňuje endemické infekcie ako napr. kliešťová encefalitída. Naopak niektoré typy protilátok, napr. protilátky proti chrípke, nie sú dostatočne zastúpené vzhľadom na antigénne sa meniacu štruktúru mikroorganizmov.

Rozhodnutie o indikácii substitúcie Ig a dávkovanie Ig je individuálne, zohľadňujúce celkový klinický stav vrátane predchorobia, základnú diagnózu a komorbidity a samozrejme aktuálnu hladinu celkových protilátok, predovšetkým IgG ⁽⁸⁻⁹⁾. V konkrétnych situáciách ale indikujeme aj vyšetrenie špecifických antiinfekčných protilátok, ktoré môžu byť veľmi nízke aj pri normálnej hladine celkových Ig. Rozhodovanie o potrebe jednorazovej alebo opakovanej či dlhodobej substitúcie je prísne individuálne. Tak napr. v prípade chorobných prejavov je indikáciou pre substitúciu Ig už hladina ≤ 6 g IgG / l a naopak u inak zdravého jedinca sa ani pri hladine IgG okolo 5 g IgG / l nemusíme rozhodnúť pre okamžitú indikáciu Ig.

Substitučná imunoglobulínová liečba dospelých, detí a dospievajúcich ⁽⁹⁾

Dávkovanie je potrebné upraviť tak, aby sa dosiahla minimálna hladina IgG (meraná pred ďalšou infúziou) najmenej 4-6 g/l. Dosiahnutie rovnovážneho stavu trvá približne 3-6 mesiacov po začatí liečby. Odporúčaná počiatočná dávka je 0,4-0,8 g/kg a ďalej sa odporúča najmenej 0,2 g/kg/mesiac podávaných každé 3-4 týždne. Na dosiahnutie hladiny 6 g/l je potrebná dávka rádovo 0,2-0,8 g/kg/mesiac. Aj po dosiahnutí rovnovážneho stavu je interval medzi

jednotlivými dávkami 3 až 4 týždne. Minimálne hladiny by sa mali merať a posudzovať v spojení s incidenciou infekcie. Na zníženie miery infekcie je nevyhnutné zvýšiť dávku na dosiahnutie vyšších minimálnych hladín (>6 g/l).

Subkutánne prípravky sa podávajú priloženou aplikačnou súpravou zvyčajne v oblasti brucha, v zásade je ale možné subkutánne podanie na rôznych miestach. Podkožie brucha predstavuje pre aplikáciu najvhodnejšie miesto, umožňuje podanie dostatočného objemu, avšak napr. u tehotných sa volí napr. stehno. Máme k dispozícii štandardné prípravky ktoré je potrebné podávať 1-2x týždenne - frekvencia podávania vyplýva z limitácie objemu ktorý môžeme odrazu aplikovať pod kožu. Novšie prípravky s hyaluronidázou, ktorá sa podáva do podkožia ešte pred podaním SCIG (aby rozrušila podkožné tkanivo ktoré je následne schopné prijať väčší objem tekutiny), umožňujú po počiatočnom nasycovaní v 1-2 týždňových intervaloch udržiavací interval rovnaký ako pri IVIG - 1x / 3-4 týždne. SCIG majú pri porovnaní s IVIG 2 výhody: 1) po zácviku pacienta umožňujú podávanie v domácom prostredí (návšteva zdravotníckeho zariadenia je potrebná iba z dôvodu kontroly hladiny Ig); 2) dosahujú sa výrazne vyrovnanejšie hladiny Ig medzi jednotlivými podaniami. Celkové mesačné podávané dávky sú porovnateľné s IVIG, jednotlivé dávky sa líšia podľa typu použitého prípravku a podľa toho, či ide o nasycovaciu alebo udržiavaciu fázu substitúcie.

2. Imunomodulačná liečba

Imunomodulačná liečba sa používa v prvom rade pri liečbe SID s prevažujúcou poruchou bunkovej imunity. Na rozdiel od substitučnej liečby ktorej použitie jednoznačne vychádza z EBM, v prípade imunomodulačnej liečby máme 1) málo prípravkov, ktorými reálne vieme modulovať bunkovú imunitu, 2) nedostatok dôkazov typu EBM; môžeme vychádzať iba z dôkazov typu 1B (jednotlivé randomizované kontrolované štúdie - bakteriálne lyzáty, inozín pranobex), 2A (systematický prehľad kohortových štúdií - azoximér bromid), 2B (jednotlivé kohortové štúdie - prasací prenosový faktor), resp. 2B a 3A (jednotlivé kohortové štúdie a systematický prehľad kazuistických štúdií - humánný prenosový faktor).

Výraz imunomodulačná liečba uprednostňujeme pred pojmom imunostimulačná liečba, pretože všetky z uvedených prípravkov imunitnú odpoveď regulujú, resp. normalizujú - niektoré zložky sú stimulované, iné nie, prípadne niektoré sú potláčané. Normálna imunitná odpoveď nebýva ovplyvnená, nejde teda o stimulatory v pravom slova zmysle. Takto sa ako imunomodulátory využívajú aj intramuskulárne podávané imunoglobulíny (IMIG), i keď táto indikácia spĺňa iba EBM kritérium 5 (konsenzus expertnej skupiny). IMIG imunomodulačnú

môžu potlačiť tvorbu idiotypových protilátok, čím dôjde k neutralizácii autoprotilátok, tlmia zápalové mediátory (cytokíny, chemokíny, metaloproteázy) a obsiahnuté prirodzené protilátky, majú významné imunoregulačné účinky.

2.1. Prenosové faktory

a) Humánný transfer faktor (HTF) - subkutánný

HTF je polypeptid molekulovej hmotnosti (Mr) 5000 získaný z leukocytov z darcovskej krvi. Vďaka malej Mr preniká cez bunkové membrány a je neimunogénny. Vyrába sa ultrafiltráciou homogenátu leukocytov (označuje sa aj ako dialyzovateľný leukocytový extrakt - DLE) od veľkého množstva dobrovoľníkov, takže ide vlastne o zmes viacerých transfer faktorov. Jedna dávka lyofylizovaného lieku (obsah jednej ampulky) obsahuje lyofylizovaný dialyzát z 200 miliónov leukocytov ⁽¹⁰⁾.

HTF predstavuje aktívnu nešpecifickú imunomodulačnú liečbu, ktorej úlohou je normalizácia funkcie IS ⁽¹⁰⁻¹¹⁾. Je schopný prenášať imunitnú informáciu z jedinca na jedinca. Obsahuje aminokyseliny, malé peptidy, nukleotidy, chemokíny, časti cytokínov, solubilné receptory, prípadne ich časti. HTF je indikovaný pri chorobných stavoch vznikajúcich následkom poruchy bunkovej imunity. Účinné látky ovplyvňujú proliferáciu a diferenciáciu rôznych druhov buniek t.j. ich dozrievanie do funkcie schopných štádií ⁽¹⁰⁻¹¹⁾. Ide napr. o progenitory krvných buniek kostnej drene, kde pôsobia najmä na ich schopnosť reagovať na rad cytokínov. Obdobne pôsobia na CD4⁺ a CD8⁺ lymfocyty. Aplikácia lieku vyvoláva o.i. zvýšenie produkcie cytokínov ako IFN-gama a IL-2, tým posun v prospech lymfocytovej subpopulácie Th1 a spektra cytokínov produkovaných týmito bunkami.

Indikácie HTF možno rozdeliť na terapeutické a profylaktické (tabuľka 4).

Tabuľka 4. Terapeutické a profylaktické indikácie HTF

Terapeutické indikácie
- recidivujúce chronické infekcie
- septické stavy
- chronické zápalové choroby (s črtami alergie, a / alebo autozápalu a / alebo autoimunity) ako atopický ekzém, psoriáza, astma, nešpecifické črevné zápaly a pod.
- chronický únavový syndróm
- závažné stavy alergického pôvodu s preukázaným defektom bunkovej imunity a zlyhávajúcou obvyklou liečbou (napr. alergénová imunoterapia)
- pri poruche bunkovej imunity u onkologických pacientov
Profylaktické indikácie
- u osôb, u ktorých uskutočnená liečba vyvoláva pokles bunkovej imunity (chemoterapia, rádioterapia, imunosupresívna liečba, biologická liečba)
- pri predoperačnej príprave osôb s preukázanou poruchou bunkovej imunity
- pri ťažkých úrazoch (polytraumy), popáleninách

Klinické skúsenosti pri liečbe sekundárnych imunodeficiencií s použitím transfer faktora sú široké ⁽¹⁰⁻¹²⁾. Dostatočne zdokumentované indikácie zhrňujeme v tabuľke 5.

Tabuľka 5. Zdokumentované indikácie HTF ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

▪ erythrodermia psoriatica s psoriatickou artritídou s prechodom do Lyellovho syndrómu
▪ akútna Wegenerova granulomatóza komplikovaná sekundárnou celulárnou imunodeficienciou
▪ zápalové (autoimunitné) reumatické ochorenia
▪ sekundárna imunodeficiencia spôsobená metotrexátom pri psoriatickej artritide
▪ infekčné komplikácie pri Sjögrenovom syndróme
▪ rôzne formy vaskulítid
▪ recidivujúce herpetické infekcie
▪ nádorové ochorenia obličiek, diseminovaný renálny adenokarcinóm
▪ imunomodulačná liečba u pacientov s amyotrofickou laterálnou sklerózou
▪ recidivujúce uveitídy (iridocyklitídy)
▪ po radiačnom poškodení krvotvorby
▪ syndróm diabetickej nohy

Dávkovanie:

Liek je upravený tak, že 1 dávka (obsah 1 ampulky pre subkutánne podanie) predstavuje množstvo účinnej látky, obsiahnutej v 200 miliónoch leukocytov pôvodného darcu. Dávkovanie lieku vychádza z predchádzajúceho a priebežného vyšetrovania imunitného systému pacienta.

Pri ľahších poruchách sa podávajú 3 základné dávky podané v týždenných intervaloch, štvrtá dávka sa podá jeden mesiac po dávke tretej. Toto dávkovanie zaručí vo väčšine prípadov dlhodobé (viac ako polročné) vyrovnanie hladiny T-lymfocytov a NK buniek.

Pri ťažších stavoch imunodeficiencie je liečba substitučná a dlhodobá, vychádzajúca z výsledkov priebežného testovania imunitného stavu pacienta.

Pri septických stavoch, v prípade infekčných chorôb rezistentných na antimikrobiálnu liečbu, sa odporúča robiť nárazovú liečbu podaním 3-5 dávok lieku v priebehu jedného týždňa. Dávkovanie je u dospelých i detí, vrátane dojčiat, rovnaké.

b) Prasací transfer faktor (PTF) - perorálny

PTF (transferandi factor suillus 10 mg v 1 liekovke) je lyofylizovaný roztok určený na perorálne použitie. Ide o rozpustný ultrafiltrovaný extrakt pripravený z leukocytov periférnej bravčovej krvi. Účinnou látkou je rovnako ako pri HTF zmes nízkomolekulových peptidov

a štepov nukleoproteínov s malou molekulovou hmotnosťou leukocytového pôvodu, vrátane regulačných produktov T lymfocytov.

Mechanizmus účinku je komplexný. Vlastný prenosový faktor vedie ku aktivácii nekompetentných lymfocytov, takže sú schopné rozoznať cudzie antigény a reagovať na ne proliferáciou a diferenciáciou. Súčasne dochádza k nešpecifickým zmenám. Spočívajú v aktivácii chemotaxie, fagocytovej aktivity makrofágov a polymorfonukleárov, v indukcii tvorby interferónu a interleukínov, vo zvýšení počtu T lymfocytov, v aktivácii cyklických nukleotidov (cGMP), v normalizácii zložiek krvného obrazu, vo zvýšení syntézy nukleových kyselín, v protizápalovom a protiedémovom pôsobení. Uvedené aktivity nevedú k presiahnutiu normálnych hodnôt parametrov. PTF sa javí ako látka modulujúca celý imunitný systém a v predklinickom aj klinickom skúšaní sa jeho efekt výrazne nelíši od HTF podávaného podkožne⁽¹³⁾.

Podávanie PTF dokázalo priaznivý vplyv na ústup únavy, subfebrilných teplôt aj na frekvenciu a závažnosť priebehu infekcií rôzneho typu. U prevažnej väčšiny pacientov došlo v dôsledku podávania PTF ku zlepšeniu zdravotného stavu.

Terapeutické indikácie:

PTF sa indikuje najmä v liečbe laboratórne dokázanej poruchy bunkovej imunity, resp. v klinických prípadoch ochorení spojených s poruchou bunkovej imunity. Ďalej je indikovaný pri zmiešanej imunodeficiencii s laboratórne dokázaným znížením hladiny imunoglobulínov a kolísavými nálezmi porušenej bunkovej imunity s klinickým obrazom recidivujúcich infekcií rôznych lokalít. Indikácie PTF sumarizujeme v tabuľke 6.

Tabuľka 6. Zdokumentované indikácie PTF⁽¹³⁾.

▪ chronické a recidivujúce infekcie nereagujúce na bežnú liečbu
▪ imunodeficiencia (prevažne celulárna) pri proťahovanej rekonvalescencii po niektorých vírusových ochoreniach (EBV, CMV, HSV, VZV, hepatitídy...)
▪ stavy po náročných operačných výkonoch v celkovej anestézii, malígne nádory vo fáze po aplikácii chemoterapie a rádioterapie (v prípade recidivujúcich infekcií, subfebrilií, zvýšenej únavy, leukopénie),
▪ stavy po prekonanej sepe spojené s útlmom bunkovej imunity
▪ chronický únavový syndróm spojený s celulárnym imunodeficitom
▪ recidivujúce herpetické ochorenia (HSV, VZV)
▪ mykotické infekcie, najmä recidivujúce, rezistentné na bežnú liečbu
▪ doplnková liečba alergických chorôb, najmä neodpovedajúcich na štandardnú liečbu a spojených s celulárnym imunitným deficitom
▪ doplnková liečba niektorých primárnych imunodeficiencií (napr. bežná variabilná imunodeficiencia s prejavmi chronických a recidivujúcich bakteriálnych infekcií a dôkazom porušených funkcií bunkovej imunity)

Dávkovanie:

Základnou kúrou je podanie 4-6 dávok lieku podávaných v jednotýždňových intervaloch (základná liečebná kúra).

V prípade akútnej infekcie je možné liečbu začať podaním 2-3 dávok v prvom (druhom) týždni (napr. každý druhý deň), s následným podaním ďalších dávok v jednotýždňových intervaloch. Voľba liečebnej stratégie je individuálna a riadi sa klinickým stavom pacienta a laboratórnym imunologickým nálezom. Zvyčajne sa aplikujú 3-4 liečebné kúry ročne.

V ťažších prípadoch, u ktorých v obdobiach medzi liečebnými kúrami dochádza ku častým recidívam, je možné prikrčiť ku kontinuálnemu podávaniu lieku. Tým sa rozumie spravidla dlhodobé podávanie 1 dávky v jednotýždňových alebo dvojtýždňových intervaloch.

2.2. Syntetické imunomodulátory

Azoximér bromid

Azoximér bromid (A.b.) je syntetický, vo vode rozpustný imunomodulátor s pluripotentnými účinkami v ľudskom organizme, ktorý sa v organizme rýchlo degraduje, s čím súvisí minimálny výskyt nežiaducich reakcií - doposiaľ sa nepozorovali intoxikácie ani vážnejšie nežiaduce účinky. Z chemického hľadiska je to kopolymér N-oxidu-1,4-etylpipezínu a N-karboxietyl-1,4-etylénpipezín bromidu. Je výsledkom dlhodobého výskumu realizovaného v inštitúte imunológie Ministerstva zdravotníctva Ruskej federácie a patrí do spektra mnohých imunomodulátorov semisyntetického a syntetického pôvodu vyvinutých v Rusku.

Pri A.b. sa popri imunostimulačnom účinku zdôrazňuje jeho imunorehabilitačný účinok, ktorý spočíva v korekcii pozmenených a poškodených imunitných funkcií, ku ktorým dochádza v dôsledku rôznych toxických vplyvov (napr. chemoterapia, žiarenie) či chorobných stavov. Na základe súčasne dostupných publikácií a štúdií (takmer výlučne ruské) môžeme A.b. charakterizovať ako imunomodulátor pôsobiaci v oblasti špecifickej aj nešpecifickej imunity, a to na základe viacerých mechanizmov⁽¹⁴⁾. Predpokladá sa, že pôsobí prostredníctvom zmien vyvolaných v bunkových membránach s následnými zmenami intracelulárnej signalizácie.

Mechanizmus účinku A.b. je komplexný⁽¹⁴⁾. Aktivuje neadaptívnu aj adaptívnu imunitnú odpoveď. Stimuluje fagocytové a baktericídne funkcie makrofágov aj mikrofágov, podporuje migráciu hemopoetických progenitorových buniek z centrálnych do periférnych imunitných orgánov, má modulujúce účinky na cytotoxickú aktivitu NK-buniek (zvyšuje nízku cytotoxicitu

a naopak potláča ich nadmernú aktivitu), normalizuje počty lymfocytov (CD3⁺4⁺, CD3⁺8⁺, CD16⁺, CD22⁺), reguluje a podporuje vzájomné interakcie a kooperácie medzi T- a B-lymfocyty s následným posilnením tvorby protilátok a podieľa sa na eliminácii cirkulujúcich imunokomplexov.

Predpokladá sa, že A.b. zvyšuje na povrchu imunitných buniek expresiu aktivovaných receptorov ako aj membránových foriem niektorých cytokínov (napr. interleukínu 2). A.b. moduluje tvorbu prozápalových, protizápalových a regulačných cytokínov. Jeho účinok je teda v prvom rade imunomodulačný, nie len imunostimulačný.

A.b. v *in vitro* testoch v závislosti od dávky spôsoboval výrazný pokles chemilumiscenčných signálov v extracelulárnom priestore, čo ukazuje na významný antioxidačný efekt preparátu s potenciálnym využitím pri stavoch s akútnym aj chronickým zápalom rôznej etiológie, ktoré charakterizuje nadmerná produkcia reaktívnych foriem kyslíka. V podmienkach *in vitro* polyoxidónium stimuluje sekréciu adrenokortikotropného hormónu z periférnych mononukleárných buniek, čo sa tiež môže podieľať na komplexných imunomodulačných účinkoch preparátu.

Účinnosť (klinická, aj v zmysle úpravy laboratórnych imunitných parametrov) a bezpečnosť A.b. sa potvrdila aj v našich podmienkach vo veľkej otvorenej multicentrickej klinickej postmarketingovej štúdii ⁽¹⁵⁾.

Azoximér bromid je určený pre dospelých pacientov na liečbu stavov pri ktorých vznikajú sekundárne imunodeficiencie. Klinické využitie zhrňujeme v tabuľke 7.

Tabuľka 7. Zdokumentované indikácie azoximér bromidu ⁽¹⁴⁾.

- bakteriálne infekcie - najmä recidivujúce, chronické, ale podľa klinického priebehu (pri zlej odpovedi na štandardnú liečbu) aj akútne infekcie
- recidivujúce chronické vírusové infekcie
- komplikované, na liečbu neodpovedajúce mykotické infekcie
- komplikované a generalizované formy kožných pyogénnych a abscedujúcich chorôb, furunkulóza
- úrazová chirurgia, pooperačné komplikácie - operačné rany hojace sa <i>per secundam</i> , infekčné komplikácie (absces, flegmóna, bronchopneumónia),
- septické stavy rôznej etiológie
- chronický únavový syndróm spojený s celulárnou imunodeficienciou
- onkologické choroby - podporná liečba onkologického pacienta, riešenie sekundárnej imunodeficiencie a zníženie nežiaducich účinkov chemoterapie, rádioterapie
- ostatné choroby, pri ktorých sa používa cytotoxická, imunospresívna liečba vyvolávajúca sekundárnu imunodeficienciu (autoimunitné a autozápalové choroby)
- doplnková liečba alergických chorôb, najmä neodpovedajúcich na štandardnú liečbu a spojených s celulárnym imunitným deficitom
- po aplikácii nefro- a hepatotoxických liekov a xenobiotík (detoxikačný účinok)

Dávkovanie závisí od diagnózy a stupňa ochorenia. V Slovenskej republike je A.b. registrovaný pre intramuskulárne podanie.

Akútne zápalové choroby, komplikované formy alergických ochorení: 6 mg denne (1 amp.) počas 3 dní, ďalej každý druhý deň, jedna kúra pozostáva z 5-10 injekcií.

Chronické zápalové choroby: 5 dávok á 6 mg každý druhý deň, ďalej dvakrát týždenne, kúra pozostáva z 10-15 dávok. Taktiež možno začať 10 dávok v intervale 2x týždenne, dokončiť 5 dávok v intervale 1x týždenne.

V prípade recidivujúcich urologických infekcií pri ktorých sa indikuje chemoprofylaxia, sa odporúča podávanie aj počas podávania antibakteriálnej liečby, taktiež je možné podávanie počas imunomodulačnej liečby bakteriálnymi imunomodulátormi.

V prípade recidivujúceho herpes simplex je možné samostatné podávanie, v prípade závažného / komplikovaného priebehu infekcie HSV a v prípade akútneho / recidivujúceho herpesu zoster je možné podávanie spolu s antivirotikami, pri profylaktickej indikácii (v prípade nálezu bunkovej imunodeficiencie) sa podáva samostatne, 1 dávka týždenne počas 2-6 mesiacov.

V prípade komplikovaného priebehu alergických chorôb a astmy sa A.b. podáva spolu s antialergickou, resp. antiastmatickou liečbou.

U onkologických pacientov sa liečba indikuje v priebehu (medzi kúrami) a po podaní chemoterapie, rádioterapie či biologickej liečby. U pacientov v kompletnej alebo parciálnej remisii sa liečba môže podávať (1 dávka týždenne) viac mesiacov. Indikácia ďalšieho podávania závisí od klinického stavu pacienta a aktuálneho imunitného profilu.

V prípade autozápalových a autoimunitných chorôb sa liečba indikuje za účelom korekcie imunitnej nedostatočnosti u osôb u ktorých primárna liečba vyvoláva pokles bunkovej imunity, resp. neprimerane zvýšenú sekundárnu chorobnosť. Liečbu začíname dávkou 6 mg 2 týždenne (5-10 dávok) a keďže ide o chronické choroby, liečba zvyčajne trvá viac mesiacov až rok.

Inozín pranobex (synonymá Inosine acedoben dimepranol, methisoprinol, inosiplex)

Inozín pranobex (I.p.) je syntetický purínový derivát zložený z N, N-dimetyl-amino-2-propanolovej soli p-acetaminobenzoovej kyseliny a beta-anoméru inozínu v molekulovom pomere 3:1s imunomodulačnými a protivírusovými účinkami, ktoré sú dokumentované *in vivo* zreteľným zvýšením oslabenej imunitnej odpovede hostiteľa⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. I.p. zvyšuje produkciu zápal modulujúcich cytokínov IL-1, IL2 a IFN-gama, znižuje produkciu IL-4, čím normalizuje

porušenú bunkami sprostredkovanú imunitu - zvyšuje funkčnú aktivitu makrofágov, pomocných (CD3+4+) a cytotoxických (CD3+8+) T lymfocytov, a tiež NK buniek (CD16+56+). Tieto zmeny vedú najmä k stimulácii protivírusovej bunkovej imunity.

Indikácie: Inozín pranobex sa indikuje pri chorobných stavoch charakterizovaných klinickými prejavmi deficitnej bunkovej imunity (laboratórne potvrdená deficiencia nie je bezpodmienečnou podmienkou indikácie). Jednotlivé nozologické jednotky a klinické stavy indikované na liečbu I.p. sumarizuje tabuľka 8.

Tabuľka 8. Indikácie pre liečbu inozín pranobexom ⁽¹⁸⁻¹⁹⁾

- infekcie vyvolané herpetickými vírusmi: herpes simplex 1a 2, VZV, EBV, CMV
- mukokutánne infekcie vyvolané HPV vírusmi: genitálne kondylómy, prekancerózne zmeny krčka maternice, recidivujúca papilomatóza laryngu
- iné kožné vírusové infekcie: kontagiózne molusky, vírusové bradavice
- vírusové hepatitídy A, B, C, EBV, CMV (pomocná, prídavná liečba)
- osýpky s ťažkým priebehom alebo s komplikáciami
- subakútna sklerotizujúca panencefalitída
- akútne vírusové infekcie dýchacích ciest (prechladnutia), vrátane chrípky
- recidivujúce respiračné vírusové infekcie
- pomocná liečba pri chorobách zapríčinených vnútrobunkovými parazitmi: TBC, borelióza
- podporná liečba pri bunkovej imunodeficiencii: onkologické choroby, únavový syndróm, alergické choroby

Dávkovanie: Dávky I.p. závisia od závažnosti choroby a hmotnosti pacienta. Odporúčaná denná dávka je 50 mg/kg telesnej hmotnosti, zvyčajne 3g/deň do maximálnej dávky 4g/deň. Dĺžka podávania závisí od typu choroby.

Akútne ochorenia: 5-14 dní (liečba sa má podávať ešte aspoň 2-3 dni po odznení akútnych prejavov). V prípade protrahovaných (subakútnych) viróz sa má v liečbe pokračovať 1-2 týždne po ústupe symptómov, prípadne dlhšie.

Pri rekurentných chorobách je počiatočná liečba a liečba recidív rovnaká ako pri akútnych stavoch. V priebehu udržiavacej liečby sa dávka môže redukovať na 500-1000 mg denne.

V prípade liečby perzistujúcich vírusových chorôb (recidivujúci herpes simplex, na bežnú liečbu rezistentné kondylómy, recidivujúca papilomatóza laryngu, perzistujúca HPV infekcia krčka maternice) sa podávajú 6 mesačné kúry, pričom jestvuje viacero schém. Pri všetkých sa odporúča prerušované (intervalové) podávanie, ktoré má 2 rozhodujúce dôvody. 1) imunologický dôvod: IS lepšie odpovedá pri prerušovanej ako kontinuálnej liečbe (pri kontinuálnom podávaní dochádza k anergii); 2) metabolický dôvod: I.p. zvyšuje hladinu

kyseliny močovej (najmä u jedincov s predispozíciou k hyperurikémii), 2 dni však zvyčajne stačia na jej vyplavenie z organizmu. Jedna z možných a klinicky osvedčených schém:

- 1. mesiac 3x1 g denne 5 dní v týždni / 2 dni vynechanie počas 1 mesiaca, nasledujúcich 5 mesiacov sa podáva 2x1 g denne 5 dní v týždni 14 dní / 14 dní je prestávka;
- alternatívne sa podáva dávka 3x1 g 5 dní v týždni celého ½ roka;
- ďalšou možnou schémou je 50 mg/kg denne 30 dní / 60 dní prestávka, alebo 60 dní liečba / 30 dní prestávka, alebo 90 dní / prestávka 30 dní - v každom prípade je možnosť opakovať kúru 3-6x; nevýhodou kúr uvedených v tomto bode je vyššie riziko vzniku hyperurikémie až provokácie záchvatu dny.

2.3. Bakteriálne imunomodulátory

Bakteriálne imunomodulátory (lyzáty, ribozómové a proteoglykánové prípravky) tvoria osvedčenú skupinu liečiv s viac ako polstoročnou históriou. Spočiatku bolo ich použitie viac-menej empirické a až s rozvojom imunologického výskumu sa postupne objasňovali jednotlivé mechanizmy ich účinku. Po objave interakcií medzi receptormi rozoznávajúcimi vzory mikroorganizmov a molekulovými vzormi mikroorganizmov sa otvorilo nové obdobie používania bakteriálnych imunomodulátorov ako farmák vychádzajúcich z princípov medicíny založenej na dôkazoch.

Mechanizmus účinku:

Po orálnom podaní bakteriálnych antigénov dochádza k stimulácii lymfatického tkaniva asociovaného s črevom (GALT, Peyerove plaky) z ktorého potom aktivované imunitné bunky (najmä T lymfocyty a dendritové bunky) recirkulujú do rôznych častí lymfatického tkaniva asociovaného s mukózou (MALT), vrátane sliznice horných a dolných dýchacích ciest a urogenitálnej sliznice. Najviac vedeckých prác sa realizovalo s prípravkami OM-85 (Broncho-vaxom) a OM-89 (Uro-vaxom). S týmito lyzátmi sa dokázala interakcia ich zložiek s ľudskými vzorovými receptormi TLR-2 a TLR-4⁽²⁰⁻²¹⁾. Konečným dôsledkom tejto interakcie a následnej cirkulácie v Peyerových plakoch modulovaných imunitných buniek je zvýšená tvorba beta-defenzínov a protilátok všetkých tried (IgG, IgA)⁽²²⁾. Protilátky sa tvoria predovšetkým voči kmeňom baktérií použitých v lyzáte, ale nie výlučne, stimuluje sa tvorba protilátok aj voči iným baktériám, a dokonca aj tvorba protivírusových protilátok⁽²³⁾. Klinickým efektom je znížená frekvencia, trvanie a závažnosť infekcií⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Veľkou výhodou bakteriálnych imunomodulátorov je neexistencia liekových interakcií - tieto liečivá sa môžu podávať (ak je to potrebné) spolu s antibiotikami, prípadne s inými

imunomodulátormi. Pri jednotlivých prípravkoch uvádzame dávkovacie schémy vychádzajúce z údajov uvedených v súhrne charakteristických vlastností lieku a zo zaužívanej a osvedčenej klinickej praxe, treba však zdôrazniť, že dávkovanie imunomodulačnej liečby je často personalizované, zohľadňujúc klinický stav pacienta, jeho odpoveď na liečbu a v neposlednom rade aj skúsenosti ošetrojúceho špecialistu.

Broncho-vaxom

Zloženie: Lysatum bacteriale mixtum (zmes bakteriálneho lyzátu) z kmeňov / druhov *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus* (*Diplococcus*) *pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* ssp. *pneumoniae* a ssp. *ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* a *sanguinis* (*viridans*), *Moraxella* (*Branhamella/Neisseria*) *catarrhalis*) - pre dospelých 7 mg , pre deti do 12 rokov 3,5 mg v 1 dávke.

Indikácie:

- Prevencia opakujúcich sa infekcií dýchacích ciest a akútnych exacerbácií chronickej bronchitídy;

- Podporná liečba pri akútnych infekciách dýchacích ciest.

Dávkovanie:

Preventívna liečba: v prípade dlho trvajúceho stavu a závažnejšieho priebehu infekcií sa začína tzv. terapeutickou kúrou 1 kapsula (najlepšie ráno nalačno) v trvaní 30 dní denne, nasleduje mesačná prestávka, potom sa v priebehu nasledujúcich 3 mesiacov podáva tzv. profylaktická kúra 1 kapsula denne nalačno po dobu 10 po sebe nasledujúcich dní v troch po sebe idúcich mesiacoch; v ľahších prípadoch sa môže podať iba profylaktická kúra. Klinická skúsenosť ukazuje, že je vhodné liečbu opakovať aspoň 3 roky po sebe.

Podporná liečba akútnych infekcií dýchacích ciest: 1 kapsula denne nalačno až do vymiznutia príznakov ochorenia, najmenej počas 10 dní. Ak je nevyhnutná antibiotická liečba, je vhodné liečbu užívať súčasne s antibiotikami.

Uro-vaxom

Zloženie: Lysatum *Escherichiae coli cryodesiccatum* 6 mg.

Indikácie:

- Prevencia opakujúcich sa infekcií močových ciest.

- Prídavná liečba akútnych infekcií močových ciest.

Dávkovanie:

Preventívna a / alebo konsolidačná liečba: 1 kapsula denne, najlepšie ráno nalačno počas troch po sebe idúcich mesiacov, liečba teda trvá 90 dní. Liečbu je možné opakovať 2x ročne, viac rokov po sebe.

Liečba akútnych stavov: 1 kapsula denne, najlepšie ráno nalačno ako prídavná liečba pri obvyklej antibakteriálnej liečbe až do vymiznutia príznakov ochorenia, ale najmenej počas 10 dní.

Luivac

Zloženie: 1 tableta obsahuje lysatum bacteriale mixtum 3,00 mg z minimálne 1×10^9 baktérií z každého z týchto kmeňov: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*.

Indikácie:

Opakujúce sa infekcie dýchacej sústavy.

Dávkovanie:

Dospelí a deti majú užiť 1 tabletu denne ráno na lačno. Liečba trvá spravidla dve 28-dňové periódy, ktoré sú prerušené 28-dňovým obdobím bez užívania lieku. Ďalšie liečebné cykly môžu nasledovať po 28 dňoch, počas ktorých sa liek neužíval.

Liečba sa zvyčajne začne pri stavoch bez akútnej infekcie. V prípade akútneho infekčného ochorenia Luivac nenahradí potrebnú antibiotickú liečbu, ale možno ho užívať súbežne. S Luivac-om sú dobré klinické skúsenosti aj v liečbe infekcií inej lokalizácie (urologické, kožné), resp. chorbných stavov, pri ktorých sa infekcia uplatňuje ako agravujúci faktor (atopická dermatitída).

Ribomunyl

Zloženie: 1 tableta obsahuje 0,525 mg suchej lyofilizovanej ribozomálnej frakcie RNA z baktérií *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* a *Haemophilus influenzae* a membránovú proteoglykánovú frakciu *Klebsiella pneumoniae*.

Indikácie: Podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku je Ribomunyl indikovaný ako imunostimulant v prevencii rekurentných superinfekcií pri chronickej bronchitíde dospelých pacientov a v profylaktickej liečbe proti rekurentným infekciám uší, nosa a hrdla u detí vo veku

od 2 rokov (vrecká) alebo 6 rokov (tablety). V klinickej praxi sa používa v rovnakých indikáciách ako bakteriálne lyzáty, čiže v profylaxii infekcií rôzneho pôvodu a rôznych lokalizácií.

Dávkovanie je rovnaké u detí aj u dospelých 1 dávka (tableta alebo vrecúško) ráno na lačno. Prvý mesiac sa podáva 1 dávka 4 po sebe nasledujúce dni počas 3 po sebe nasledujúcich týždňov (tzv. nárazová kúra), 4 týždeň je prestávka, 2.-6. mesiac sa podáva 1 dávka 4 po sebe nasledujúce dni vždy 1 týždeň v danom mesiaci (udržiavacia kúra). Aj v prípade tohto bakteriálneho imunomodulátora sa zvykne liečba opakovať viac rokov po sebe.

14. Prognóza

SID môžu mať prechodný aj trvalý charakter. K úprave imunodeficiencie môže dôjsť aj spontánne, nie každý stav automaticky vyžaduje liečbu. Prognóza závisí od typu vyvolávajúcej príčiny, prípadných pridružených komorbidít a dostupnej liečby. Trvalé poškodenie imunity sa neupraví ani dostupnou imunomodulačnou liečbou, napriek tomu má v týchto prípadoch imunoterapia zmysel, pretože aj pri pretrvávaní laboratórneho defektu zvykne dôjsť k čiastočnému alebo aj významnému zlepšeniu klinického stavu. V tabuľkách v časti 10 Klasifikácia uvádzame pri jednotlivých typoch SID samostatne aj ich prognózu.

15. Stanovisko expertov (posudková činnosť, revízna činnosť, PZS a p.)

Každý prípad SID treba posudzovať individuálne. SID vzácne vedú k invalidite, aj to iba čiastočne. Stupeň postihnutia sa hodnotí spolu s vyvolávajúcou príčinou, respektíve základnou chorobou, ktorá viedla k SID.

16. Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Pacientov s podozrením na sekundárnu imunodeficienciu vyhľadáva všeobecný lekár, ako aj lekári špecialisti. Každý lekár má zabezpečiť základné vyšetrenia (základná laboratórna diagnostika, mikrobiologická diagnostika, realizácia pomocných vyšetrení ako napr. zobrazovacie techniky) a na základe výsledkov vyšetrení a klinického obrazu môže začať liečbu sám (pri dodržaní indikačných a predpisových obmedzení), prípadne zváži potrebu odoslania k špecialistovi v odbore KIA.

Klinický imunológ - alergológ indikuje špecifické imunologické vyšetrenia (tzv. imunitný profil, pozri časť 12, body a, b) a indikuje liečbu - bez predpisového obmedzenia a / alebo

liečbu viazanú predpisom špecialistu (imunoglobulíny, prenosové faktory, syntetické imunomodulátory). Následnú starostlivosť môže individuálne na základe odporúčania zabezpečovať všeobecný lekár.

Starostlivosť o pacientov so SID je v absolútnej väčšine prípadov ambulantná. Ústavná starostlivosť sa volí v prípade závažných klinických stavov (s prihliadnutím k veku, predchorobiu, komorbiditám), problémom je neexistencia lôžkového špecializovaného imunologického zariadenia (kliniky). V minulosti takéto lôžkové oddelenie s celorepublikovou pôsobnosťou existovalo, v súčasnosti veľmi chýba.

Ešte väčším problémom súčasného slovenského zdravotníctva je praktická neexistencia denných stacionárov, ktorá je daná nevytvorenými podmienkami na finančné / personálne zabezpečenie ich fungovania. Odbor KIA ich nevyhnutne potrebuje vo viacerých oblastiach (napr. diagnostika liekovej a potravinovej alergie vyžadujúca observáciu pacienta, podávanie alergénovej imunoterapie u komplikovaných pacientov, zrýchlené protokoly imunoterapie hmyzím jedom), z pohľadu manažmentu SID najmä z dôvodu ambulantného podávania IVIG. Vo väčšine prípadov indikácií podania IVIG nie je potrebná ani 1 dňová hospitalizácia, na druhej strane nie je ale vhodné podanie v rutinej ambulancii. Podanie IVIG vyžaduje na 2-4 hodiny samostatnú miestnosť s lôžkom a zdravotnou sestrou monitorujúcou stav pacienta. Takisto nácvik domácej SCIG liečby (minimálne 2x) vyžaduje prácu v dennom stacionári.

17. Ďalšie odporúčania

Potreba zmeniť vyššie opísanú situáciu s neexistujúcimi dennými stacionármi, kreovanie špecializovanej imunologickej kliniky.

18. Doplnkové odporúčania

Vzhľadom k pestrosti vyvolávajúcich príčin SID nie je možné všetky príčiny zvládnuť dostupnými imunopreparátmi. Lekár, či všeobecný alebo špecialista, má zhodnotiť stav a kvalitu výživy pacienta, výskyt prípadnej minerálovej či vitamínovej karencie, životný štýl pacienta (pasívny a aktívny oddych, stres v práci či v rodine). Neraz možno úpravou týchto faktorov / parametrov zvládnuť SID bez potreby farmakologickej liečby.

Keďže snaha stimulovať obranyschopnosť organizmu má svoje tradície aj v ľudovom liečiteľstve a iných alternatívnych oblastiach medicíny, lekár by mal pacientovi pomôcť orientovať sa aj v oblasti podpornej liečby. Jednotlivé voľno predajné prípravky sa významne líšia stupňom dôkazu ich účinnosti a bezpečnosti, a tiež poznatkami o presnom zložení

a mechanizme účinku. Mnohé z podporných prípravkov sú zmesou viacerých viac alebo menej presne / nepresne definovaných jednotlivých látok, ktoré v rôznej miere prispievajú ku konečnej biologickej aktivite konkrétneho prípravku.

Jednou z najpreskúmanejších látok prírodného pôvodu s dokázanou biologickou aktivitou v imunitnom systéme sú biologicky aktívne polysacharidy. Je známych viacero prírodných zdrojov biologicky aktívnych polysacharidov, zdrojom sú najmä huby, podobné látky sa získavajú aj z baktérií, kvasiniek, morských rias. Najviac preskúmané, podložené štúdiami in vitro, animálnymi modelmi aj klinickými skúškami sú nerozpustné beta-glukány z húb. Tzv. imunoglukan, látka získavaná z hlavy ustricovej, spĺňa kritériá EBM (dôkaz úrovne 1B) ⁽²⁷⁾.

Ako komplementárnu liečbu imunodeficientných stavov je možné použiť niektoré fytofarmaká ⁽²⁸⁾, možno využiť imunomodulačný potenciál zinku, selénu, vitamínu C, vitamínu D. Okrem vitamínu D (dôkaz úrovne 1B) však pre všetky uvedené platí, že dôkazy pochádzajú prevažne iba z jednotlivých štúdií, metaanalýzy jednoznačnú účinnosť v konkrétnych klinických situáciách nateraz nepotvrdili.

Špecifickou kapitolou sú probiotiká. Pri probiotikách musíme konštatovať, že ich účinnosť je viazaná na konkrétne špecifické kmene a konkrétne klinické situácie, nemožno hovoriť o účinnosti probiotík všeobecne ⁽²⁹⁾. Probiotiká by sa nemali podávať „paušálne“ ako univerzálne imunomodulátory, ale iba konkrétne prípravky s presne definovanými konkrétnymi kmeňmi v konkrétnej klinickej indikácii.

19. Alternatívne odporúčania

Stimulácia imunity sa žiaľ v ostatných rokoch stala do istej miery módnou záležitosťou - zaoberajú sa ňou rôzne internetové stránky, časopisy, dokonca aj denná tlač, na tejto módnej vlne „sa vezú“ rôzni výrobcovia výživových doplnkov, z ktorých sa mnohé označujú ako „prírodné stimulatory imunity“. Imunoterapia je tiež obľúbeným výrazom mnohých zástancov alternatívnych postupov (biorezonancia, homeopatia). Pre alternatívne prípravky a postupy však až na výnimky (napr. niektoré prípravky na báze glukánov hubového pôvodu, vid'. časť 11) platí, že neprešli relevantnými klinickými skúškami, ktoré by potvrdili ich účinnosť a bezpečnosť.

Úlohou každého lekára (nie iba z odboru KIA) je pomôcť pacientom orientovať sa v množstve dostupných voľno-predajných prípravkov a postupov určených na „stimuláciu imunity“ a zaujať jasné (neraz aj kritické) stanovisko k rôznym „alternatívnym postupom“.

20. Špeciálny doplnok štandardu

21. Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Revízia po 3 rokoch.

15. Literatúra

1. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk>
2. Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/>
3. Bartůňková, J., Šedivá, A., Janda, A. *Imunodeficiency*. Praha: Grada Publishing a. s., 2007, 254 s.
4. Chinen J., Shearer W.T. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125(2, Suppl 2): S195–S203.
5. Čižnár, P. *Primárne poruchy imunitného systému - ich diagnostika a liečba. Via practica* 2006; 3(3): 120-124.
6. 10 warning signs of primary immunodeficiency (stiahnuté 3.3.2019):
<http://www.jmfworld.com/library/educational-materials/10-warning-signs>
7. *Beyond myalgic encephalomyelitis / Chronic fatigue syndrome. Redefining an Illness. Report Guide for Clinicians*. Institute of medicine of the National Academies.
www.iom.edu/MECFs
8. Pružinec, P., Schvalbová, M. *Intravenózne imunoglobulíny v klinickej praxi*. Bonus 2007: 113 s. ISBN 978-80-968491-9-2.
9. Pružinec, P., Špalek, P., Jeseňák, M., Hrubíško, M., Mistrik, M., Švecová, D., Firment, J., Rovenský, J., Chrástina, M., Horáková, J.. *Odporúčania terapeutického využitia imunoglobulínov*. *Klin Imunol Alergol* 2016; 26(4): 20-26.
10. Rovenský, J., Blažičková, S., Hrubíško, M.: *Transfer faktor v klinickej praxi včera a dnes*. Slovak Academic Press s.r.o. 2014; 195 s.
11. Bystroň, J.: *Transfer faktory – súčasné miesto v klinickej praxi*. *Alergie* 2015; 17(2): 137-141.
12. Hrubíško, M., Šafčíková, D., a kol. *Zvyčajné a menej časté indikácie humánneho transfer faktoru Immodin*. *Neintervenčná, multicentrická, observačná, retrospektívna štúdia*

hodnotiaca indikácie a dávkovanie Immodinu v rutinnej klinickej praxi. *Klin Imunol Alergol* 2016; 26(1): 20-28.

13. Pružinec, P., Košturiak, R., Kossarová, K., Hochmuth, L., Benedik, R.: Úloha prípravku IMUNOR v manažmente pacientov s rekurentnými infekciami - výsledky multicentrickej observačnej štúdie hodnotiacej jeho klinickú účinnosť a bezpečnosť v bežnej klinickej praxi. *Klinická imunológia a alergológia* 2017; 27 (4): 18 - 29.
14. Jeseňák, M., Hrubisko, M., Bánovčin P.: Polyoxydonium-syntetický imunomodulátor osvedčený v klinickej praxi. *Interná medicína* 2013; 13 (Suplement):S4-15.
15. Pružinec P., Chirun, N., Sveikata A.: The safety profile of Polyoxidonium in daily practice: results from postauthorization safety study in Slovakia. *Immunotherapy* 2017; 10 (2).
16. Lasek, W., Janyst, M., Wolny, R., et al.: Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes. *Acta Pharm.* 2015; 65: 171-180.
17. Ahmed, S.R., Newman, A.S., O'Daly, J.O., et al.: Inosine Acedoben Dimepranol promotes an early and sustained increase in the natural killer cell component of circulating lymphocytes: A clinical trial supporting anti-viral indications. *International Immunopharmacology* 20017; 42: 108-114.
18. Beran, J., Šalapová, E., Špajdel, M.: Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *BMC Infectious Diseases* BMC series – open 2016; 16:648.
<https://doi.org/10.1186/s12879-016-1965-5>.
19. Davidson-Parker, J., Dinsmore, D., Khan, M.H., et al.: Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex and conventional treatment: double blind placebo controlled study. *Genitourin Med* 1988; 64(6): 383–386.
20. Luan, H., Zhang, Q., Wang, L., et al: OM85-BV induced the productions of IL-1 β , IL-6, and TNF- α via TLR4- and TLR2-mediated ERK1/2/NF- κ B pathway in RAW264.7 cells. *J Interferon Cytokine Res* 2014; 34: 526- 536.
21. Parola, C., Salogni, L., Vaira, X., et al.: Selective Activation of Human Dendritic Cells by OM-85 through a NF- κ B and MAPK Dependent Pathway. *Plos One* 2013; 8 (12): e82867.

22. Liao, J.Y., Zhang, T.: Influence of OM-85 BV on hBD-1 and immunoglobulin in children with asthma and recurrent respiratory tract infection. *Chin J Contemp Pediatr* 2014; 16(5): 508-512.
23. Huber, M., Baier, W., Serr, A., Bessler, W.G.: Immunogenicity of an *E. coli* extract after oral or intraperitoneal administration: induction of antibodies against pathogenic bacterial strains. *International Journal of Immunopharmacology* 2000; 22: 57-68.
24. Schaad, U.B.: OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World J Pediatr* 2010;6(1):5-12.
25. Naber, K.G., Cho, Y.H., Matsumoto, T., et al.: Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta- analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33:111–9.
26. Bauer HW, Alloussi S, Egger G, et al., A long-term, multicenter, double-blind study of an *Escherichia coli* extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol* 2005;47:542–8.
27. Jesenak, M., Majtan, J., Rennerova Z., et al. Immunomodulatory effect of pleuran (β -glucan from *Pleurotus ostreatus*) in children with recurrent respiratory tract infections. *International Immunopharmacology* 2013; 15(2): 395 - 399.
28. Jeseňák, M., Rennerová, Z., Bánovčin, P. a kol.: *Recidivujúce infekcie dýchacích ciest a imunomodulácia u detí. Mladá fronta a.s. 2012: 630 s. ISBN 978-80-204-2618-5.*
29. Hrubíško, M. a kol. *Probiotiká ako súčasť imunitného systému človeka. Bonus, Bratislava 2012; 215 s. ISBN 978-80-969733-7-8.*