

URVAKOL VACCINE IN IMMUNOMODULATION OF RECURRENT URINARY TRACT INFECTIONS

KOUKALOVA D, REIF R, HAJEK V, MUCHA Z, VESELY J, VIKTORINOVA M, LOCHMAN I

IMUNOMODULACE RECIDIVUJÍCÍCH UROINFEKČÍ VAKCÍNOU URVAKOL

Abstract

Koukalova D, Reif R, Hajek V, Mucha Z, Vesely J, Viktorinova M, Lochman I:
URVAKOL Vaccine in Immunomodulation of Recurrent Urinary Tract Infections
Bratisl Lek Listy 1999; 100 (5): 246–251

The authors present the results of the URVAKOL vaccine use in clinical practice. The vaccine was administered in the treatment of recurrent cystitis, persistent lower urinary tract infection, chronic pyelonephritis and prostatovesiculitis. The clinical efficacy of the vaccine was assessed by detection of bacteria and leukocytes in the urine, subjective complaints, skin tests and the assessment of selected specific and nonspecific immunity parameters in the urine and saliva. Significantly positive clinical and laboratory responses were observed in patients with uncomplicated cystitis. In the group of persistent urinary tract infections excellent responses were detected in one half of the patients. The remainder half stated disappearance of subjective complaints, but with persistence of pyuria or bacteriuria. Similar results of "improvement" were observed in 10 patients with chronic pyelonephritis. There were no changes of the clinical state observed in patients with chronic prostatitis. (Tab. 5, Fig. 2, Ref. 7.)

Key words: vaccine URVAKOL, recurrent urinary tract infections treatment, bacteriuria, pyuria, skin tests, immunity.

Imunomodulace vakcínou je alternativou antibakteriální profylaxe a léčby recidivujících uroinfekcí (Rugendorff, 1992). Zvyšuje hladinu interferonu v séru, počet T-lymfocytů, sekreci IgA na sliznici močových cest a výrazně snižuje počet recidiv (Sabra, 1995).

Vakcína URVAKOL, jejíž vývoj a preklinické vyšetření imunologické aktivity bylo již zveřejněno, byla předběžně testována při léčbě chronických uroinfekcí na malém souboru pacientů urologické kliniky Fakultní nemocnice v Olomouci (Koukalová, 1996;

Abstrakt

Koukalová D., Reif R., Hájek V., Mucha Z., Veselý J., Viktorinová M., Lochman I.:
Imunomodulace recidivujících uroinfekcí vakcínou URVAKOL
Bratisl. lek. Listy, 100, 1999, č. 5, s. 246–251

Autoři referují o výsledcích praktického použití vakcíny URVAKOL. Vakcinoterapie byla zaměřena na prosté recidivující cystitidy, perzistující infekce dolních močových cest, chronické pyelonefritidy a prostatovesikulitidy. Klinická účinnost vakcíny byla hodnocena podle nálezů bakterií a leukocytů v moči, subjektivních potíží, výsledků kožních testů a dále sledováním vybraných parametrů specifické a nespecifické složky imunity v moči a slinách léčených pacientů. Jednoznačně příznivá klinická i laboratorní odpověď byla pozorována u nemocných s nekomplikovanými cystitidami. Ve skupině nemocných s perzistujícími uroinfekcemi byl výborný léčebný efekt zaznamenán u poloviny případů. U druhé poloviny těchto pacientů, udávajících vymizení nepříjemných subjektivních příznaků, avšak s přetrvávající pyurií či bakteriurií, přispěla vakcinoterapie ke zlepšení stavu. Obdobný výsledek, hodnocený stupněm „zlepšen“, byl zaznamenán u 10 nemocných s chronickou pyelonefritidou. Stav nemocných s chronickou prostatitidou byl hodnocen jako nezměněný (Tab. 5, obr. 2, lit. 7.)

Klíčová slova: vakcína URVAKOL, léčba recidivujících uroinfekcí, bakteriurie, pyurie, kožní testy, imunita.

Koukalová a spol., 1999). Aplikace byla zaměřena na prosté recidivující cystitidy, perzistující infekce dolních močových cest, chronické pyelonefritidy a prostatovesikulitidy.

Cílem práce bylo posouzení možností praktického použití vakcíny URVAKOL. Klinická účinnost vakcíny byla hodnocena podle nálezů bakterií a leukocytů v moči, subjektivních příznaků, výsledků kožních testů a vybraných parametrů specifické i nespecifické složky imunity v moči a slinách léčených pacientů.

Materiál a metody

Pro léčbu byli vybráni pacienti obou pohlaví s chronickými a recidivujícími infekcemi vývodných cest močových a infekcemi cest pohlavních u mužů. Nemocní byli seznámeni se způsobem vyšetření a léčby, podepsali informovaný souhlas. Předpokladem pro zařazení nemocných do sestavy a zahájení terapie byl průkaz infekčního agens kultivací moče. Byly respektovány kontraindikace léčby, které představují zejména závažné defekty imunity, léčba imunosupresivy, významné hepatopatie a nefropatie, těhotenství, zhoubné nádory, TBC a stavy selhávání oběhového systému.

Před zahájením léčby bylo provedeno imunologické vyšetření. Byly stanoveny hladiny sekrečního IgA, specifických protilátek a lysozymu v moči a slinách. Současně byly provedeny kožní testy s antigeny bakteriálních kmenů obsažených v testované vakcíně. Tato vyšetření byla opakována po šesti týdnech od zahájení léčby a za půl roku od tohoto kontrolního vyšetření. Součástí každé kontroly bylo biochemické a kultivační vyšetření moče.

Do klinické sestavy bylo zahrnuto celkem 53 nemocných. Z tohoto souboru bylo průběžně vyřazeno 19 pacientů, které nebylo možno hodnotit z důvodů nedokončeného jedenáctiměsíčního léčebného schématu s plánovanými laboratorními kontrolami (otěhotnění, úmrtí, manifestace zhoubné nemoci, nezájem nemocného o spolupráci a špatná indikace léčby).

Exaktně hodnotitelný soubor 34 nemocných byl složen z 21 mužů a 13 žen. Jejich průměrný věk byl 55,6 roků. Léčené infekce byly zastoupeny prostými recidivujícími cystitidami (10x), perzistujícími infekcemi dolního močového traktu po prostatektomii nebo endoresekcii prostaty (10x), chronickými pyelonefritidami s litiázou (3x) nebo bez této komplikace (7x) a prostatovesikulitidami (4 nemocní). Ledvinové funkce, charakterizované hladinou endogenního kreatininu, byly normální, jen výjimečně lehce snižené.

Nemocní byli léčeni tabletovou formou vakcíny. Užívali jednu tabletu ráno na lačno podle rozpisu.

Kožní testy u vakcinovaných pacientů

Mikrobiální antigeny pro kožní testy byly připraveny z kmenů *Escherichia coli* 12, *Klebsiella pneumoniae* 16, *Proteus mirabilis* 51, *Pseudomonas aeruginosa* 70, *Enterococcus faecalis* 78, *Propionibacterium acnes* 17 a doplněny kontrolou, tj. vehikule diagnostického antigenu (PBS). Použity byly k testování pacientů uvedeného souboru a kontrolní skupiny 30 zdravých osob (17 mužů a 13 žen průměrného věku 22 let).

Při kožních testech bylo aplikováno 0,05 ml testovaného antigenu přísně intradermálně na palmární straně předloktí tak, aby se vytvořil pupen o průměru maximálně 5 mm, přitom odstup mezi jednotlivými testovanými antigeny byl minimálně 4 cm. Časná reakce byla odečítána za 20 min, pozdní za 24 h.

Při hodnocení časných reakcí byla sledována velikost urtikariálního pupene a rozsah erytému v okolí pomfu. Velikost reakce byla měřena v mm pomocí kruhové šablony. Kožní reakce byla hodnocena pěti stupni :

- negativní (0) — pomfus do průměru 4 mm,
- slabě pozitivní (+) — pomfus o průměru 5 až 8 mm,
- středně pozitivní (++) — pomfus o průměru 9 až 12 mm nebo pomfus s erytémem v okolí do celkového průměru 20 mm,
- silně pozitivní (+++) — pomfus o průměru 13 až 16 mm nebo pomfus s erytémem v okolí do celkového průměru 25 mm,

— velmi silně pozitivní (++++) — pomfus o průměru větším než 16 mm nebo pomfus s erytémem v okolí nad 25 mm.

U pozdních reakcí byla hodnocena velikost indurace:

- negativní (0) do průměru 5 mm,
- slabě pozitivní (+) o průměru 6 až 10 mm,
- středně pozitivní (++) o průměru 11 až 15 mm,
- silně pozitivní (+++) o průměru 16 až 20 mm,
- velmi silně pozitivní (++++) o průměru větším než 20 mm.

Při hodnocení intenzity kožních reakcí bylo přihlédnuto k diskusi na celostátní alergologické konferenci 1983 v Luhačovicích (Ehl a spol, 1983), k doporučení Novotného pro posuzování časné reakce (Novotný, 1982) a k způsobu hodnocení pozdních anamnestických reakcí u Imunoskin testu (Doutlík a spol., 1984).

V době testování pacienti nedostávali žádné jiné léky, které by mohly ovlivnit imunitní stav organismu. K vyloučení změny intenzity reakcí během dne byly kožní testy prováděny vždy ráno mezi 7. a 9. hodinou.

Statistické hodnocení bylo provedeno chí-kvadrát testem pro 1 % a 5 % hladinu významnosti.

Opakované testování během vakcinační léčby se podařilo vyhodnotit pouze u 29 pacientů z výše uvedeného souboru. V této skupině testovaných bylo 12 žen a 17 mužů průměrného věku 56,2 roku, v rozmezí od 22 do 79 let.

Kultivace moče

Vzorky moče (porce středního proudu) byly odebrány před zahájením léčby, dále po 6 týdnech léčby a po půl roce od tohoto kontrolního vyšetření.

Zpracování moče a identifikace izolátů byla provedena podle popisu v práci o vývoji vakcíny (Koukalová, 1996; Koukalová a spol., 1999).

Protilátková imunita

V moči a slinách 34 vakcinovaných pacientů byly stanovovány sekreční IgA (sIgA), lysozym a specifické imunoglobuliny (Ig). Vzorky moče a slin byly odebrány vždy ráno na lačno.

Sekreční IgA byl stanovován metodou jednoduché radiální imunodifuze za použití prasečích Q-antisér SEVAC a standard SEVAC SLS.

Lysozym v moči a slinách byl stanovován mikroturbidimetrickou metodou na mikrotitračních destičkách za použití lyofilizované suspenze *Micrococcus lysodeikticus* (M. luteus M 15/65). Pro sestrojení kalibrační křivky byl použit vaječný lysozym (Behringer).

Specifické Ig byly stanovovány v jednotlivých vzorcích ELISA technikou. Jako antigen byla připravena lyofilizovaná směs šesti kmenů ve vakcíně použitých mikrobiálních druhů, které byly smíchány ve stejných váhových poměrech (po 2 mg, celkem 12 mg). Lyofilizát byl rozpuštěn v 5 ml destilované vody a ozvučen 4x po 30 s na ultrazvukovém desintegrátoru DYNATECH Dismembrator 300W (50% výkon, mikrošpice) při chlazení ledovou tříští. V ozvučené suspenzi byla stanovena koncentrace bílkoviny biuretovou reakcí za použití bovinního sérového albuminu (BSA) pro sestrojení kalibrační křivky. Nalezená koncentrace bílkoviny byla 1,7 mg/ml suspenze. Dále byla tato suspenze naředěna v PBS (pH 7,4) na koncentraci 10 µg proteinů/ml a napipetována po 0,2 ml do jamek s plochým dnem mikrotitrační destičky (GAMA P). Senzibilizace probíhala přes noc při

4 °C. Destičky pak byly 3x promyty PBS a ponechány k vyschnutí při pokojové teplotě. Při této teplotě byly senzibilizované destičky skladovány až do použití.

Moče a sliny byly do reakce ředěny 10x a napipetovány do jamek po 0,05 ml. Inkubace se vzorky probíhala 1 h při pokojové teplotě. Destičky pak byly 3x promyty fyziologickým roztokem s 0,05 % Tweenem 20. Následovalo přidání konjugátů po 0,1 ml proti jednotlivým třídám Ig ředěných v PBS s 1 % BSA a 0,05 % Tweenem 20. Konjugáty SEVAC SwAHu/IgX-Px byly ředěny takto: SwAHu/IgG-Px 1:10 000, SwAHu/IgA-Px a SwAHu/IgM-Px 1:5000. Inkubace probíhala 1 h při pokojové teplotě, pak byly destičky promyty 4x promývacím roztokem (viz výše) a přidán substrát orto-phenylendiamin (0,1 ml). Reakce byla zastavena asi po 30 min H_2SO_4 2 mol.l⁻¹ (0,05 ml).

Na každou destičku byly napipetovány po 0,05 ml dva standardní vzorky (jeden vzorek moče, jeden vzorek slin), ve kterých byly předem stanoveny koncentrace Ig v pracovních jednotkách.

Ze standardních vzorků byla pak pro každý Ig a každou destičku sestrojována kalibrační křivka a z ní odečítány koncentrace jednotlivých specifických Ig.

Výsledky

Individuální léčba pacientů na urologickém oddělení FN v Olomouci byla výtečně snášena a proběhla bez sebemenších komplikací (obr. 1).

Jednoznačně příznivá klinická i laboratorní odpověď byla pozorována u nemocných s nekomplikovanými cystitidami. Potíže po léčbě natrvalo vymizely, rekurence infekcí byla zcela výjimečná a močový nález se normalizoval. Aplikace vakcíny nemocné vyléčila.

U nemocných s pooperačními a poinstrumentačními infekcemi dolních močových cest, které dlouhodobě přetrvávaly po výkonu, byl léčebný efekt zaznamenán u poloviny případů. Bylo dosaženo vymizení etiologického agens z moči a klinických i laboratorních příznaků onemocnění. Druhá polovina těchto nemocných, u nichž došlo k vymizení nepříjemných subjektivních příznaků, avšak s přetrvávající pyurií či bakteriurií, byla hodnocena jako zlepšení stavu. Perzistence klinicky asymptomatické pyurie a bakteriurie po terapii měla příčinu v morfologických změnách (divertikl měchýře, striktura uretry, dysektazie z pooperační sklerózy lůžka po prostatektomii).

Obdobný výsledek, hodnotitelný stupněm „zlepšen“, byl zaznamenán u 10 nemocných s chronickou pyelonefritidou, nezávisle na tom, zda byla provázena litiázou či nikoliv. Aplikací vakcíny bylo dosaženo podstatného ústupu až vymizení subjektivních potíží. V moči však přetrvával nález pyurie, bakteriologicky verifikován v signifikantních kvantech.

U 4 nemocných s chronickou prostatitidou došlo k vymizení bakteriurie, včetně nálezu v sedimentu a kultivace moče po masáži. Přetrvávaly však subjektivní potíže typické pro prostatitidu a nález zvýšeného množství leukocytů v exprimátu z prostaty. Stav nemocných byl hodnocen jako nezměněný.

Kožní testy u vakcinovaných pacientů

Mezi souborem nemocných a zdravých probandů nebyly prokázány signifikantní rozdíly časných reakcí u žádného z testovaných bakteriálních druhů. Při analýze výsledků časných reakcí

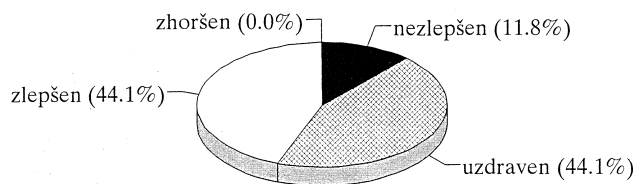


Fig. 1. Effect of vaccine therapy in treated patients.
Obr. 1. Efekt vakcinoterapie u vakcinovaných pacientů.

ci se ukázalo, že v souboru nemocných odpovídalo větší procento testovaných osob slabě pozitivní reakci na antigeny enterokoků (64,6 % nemocných a 43,3 % zdravých) a dále slabě a středně pozitivní reakci na antigeny *Klebsiella pneumoniae* (45,8 % a 23,3 %), *Proteus mirabilis* (72,9 % a 60,0 %) a *Pseudomonas aeruginosa* (47,9 % a 30,0 %). Přitom u zdravých byly zaznamenány s antigeny klebsiel a pseudomonád jen slabě pozitivní reakce.

Naproti tomu bylo v souboru zdravých jedinců zaznamenáno větší procento středně pozitivních a také silně pozitivních reakcí na antigeny *Propionibacterium acnes*. Prakticky žádný rozdíl mezi nemocnými a zdravými nebyl nalezen při testování antigenů *Escherichia coli*.

U pozdních reakcí byly prokázány signifikantní rozdíly mezi nemocnými a zdravými pouze při testování antigenů *Pseudomonas aeruginosa* ($p < 0,05$). Rozdíly byly zaznamenány také v intenzitě kožních odpovědí. Pozitivní odpovědi reagovalo 87,5 % nemocných a 60 % zdravých. Nemocní měli signifikantně větší procento silně a středně pozitivních reakcí.

U zbývajících testovaných antigenů nebyl rozdíl mezi nemocnými a zdravými statisticky významný. Pozitivní pozdní odpovědi nemocných i zdravých na enterokokové, escherichiové, klebsielové a proteové antigeny se pohybovaly mezi 90–100 %. V souboru nemocných však byly zaznamenány častěji velmi silně nebo silně pozitivní odpovědi na antigeny bakterií *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* a *Proteus mirabilis*.

Na antigeny *Propionibacterium acnes* reagovalo pozitivně celkem 10,5 % nemocných (v anamnéze udávali akné) a 3,3 % zdravých osob.

Při srovnání časných a pozdních reakcí byl signifikantní rozdíl prokázán jen u časných reakcí s antigeny *Enterococcus faecalis* a *Propionibacterium acnes*, a to mezi 2. a 3. vyšetřením ($p < 0,05$). Při 3. vyšetření došlo k signifikantnímu vzestupu slabě pozitivních reakcí. Rozdíl v intenzitě kožních testů s antigeny *Enterococcus faecalis* a *Propionibacterium acnes* mezi 1. vyšetřením před léčbou a 3. vyšetřením za 6 měsíců od zahájení vakcinoterapie není statisticky významný.

Srovnání výsledků kožních testů před zahájením vakcinační léčby (1. vyšetření) s výsledky za 6 měsíců od jejího zahájení (3. vyšetření) neprokázalo signifikantně významné změny u žádného z testovaných bakteriálních druhů v počtu nebo intenzitě reakcí.

Kultivační nálezy, močový sediment

Kultivační nálezy v moči pacientů léčených vakcínou jsou uvedeny v tabulce 1.

Tab. 1. Results of urinary cultivation in vaccinated patients (%).
Tab. 1. Kultivační nálezy v moči vakcinovaných pacientů (v %).

Bacterial strain Bakteriální kmen	Prior treatment Před léčbou	During treatment V průběhu léčby	After the treatment Po léčbě
<i>Escherichia coli</i>	33,3	25,9	14,9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14,9	11,1	11,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7,4	3,7	3,7
<i>Proteus mirabilis</i>			
<i>Escherichia coli</i>	7,4	3,7	1,85
<i>Enterococcus sp.</i>			
<i>Escherichia coli</i>	7,4	1,85	1,85
<i>Serratia sp.</i>	7,4	7,4	7,4
<i>Enterococcus sp.</i>	3,7	0	0
<i>Proteus mirabilis</i>	3,7	3,7	3,7
<i>Enterobacter sp.</i>	3,7	0	0
<i>Escherichia coli</i>			
<i>Proteus mirabilis</i>			
<i>Enterococcus sp.</i>	3,7	3,7	3,7
<i>Escherichia coli</i>			
<i>Staphylococcus aureus</i>	3,7	0	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3,7	0	0
Total Celkem	100,0	61,05	48,2

Nejčastěji izolovanými patogeny byly kmeny *Escherichia coli* (33,3 %) a *Klebsiella pneumoniae* (14,9 %). Vyskytly se i případy polybakteriálních infekcí, u kterých byly vždy přítomny kmeny *Escherichia coli*.

Kultivační záchyt bakterií v moči vakcinovaných pacientů poklesl v průběhu léčby zhruba o 40 %, po jejím ukončení pak o dalších 20 %.

Nálezy patogenů v moči před léčbou byly provázeny pyurií. V průběhu léčby došlo u části pacientů k vymizení patogenů z moči a k negativnímu nálezu i v močovém sedimentu. U dalších nemocných přetrvávala prostá bakteriurie bez zánětlivé složky v moči a konečně u části pacientů nebyl nálezy v moči léčbou ovlivněn (tab. 2).

Hodnoty leukocytů v močovém sedimentu poklesly v průběhu léčby přibližně o 37 %, po léčbě byl zaznamenán další pokles o 33 %.

Protilátková imunita u vakcinovaných pacientů

V tabulkách 3 a 4 jsou uvedena procenta vzorků se zvýšenou hladinou protilátek po ukončení vakcinoterapie. Zvýšené hladiny

testovaných protilátek v moči byly nalezeny přibližně u 1/3 až 1/2 všech sledovaných pacientů. Ve slinách se jejich hladiny zvýšily u více než 1/2 až téměř 2/3 probandů.

V tabulce 5 je vyjádřena opět zvýšená hladina protilátek v moči u souboru 8 úspěšně vakcinovaných pacientů s diagnózou cystitis chronica. U těchto nemocných byly zvláště často zvýšeny hladiny specifických protilátek IgA (u 75 %) a IgG (u 100 %).

Diskuse a závěry

Z provedeného klinického výzkumu, spočívajícího v léčebné aplikaci vakcíny URVAKOL u uroinfekcí, vyplývá, že tento preparát je účinný u tzv. nekomplikovaných infekcí močových cest. Naproti tomu všude tam, kde v urogenitálním systému existují předpoklady pro udržení infekce (divertikly močového měchýře, zúžení uretry, chronická pyelonefritida při litiáze) je URVAKOL vhodný pouze k podpůrné imunomodulační léčbě, odstraňující nepříznivé subjektivní příznaky a doplňující antibiotickou terapii. Onemocnění ložiskového charakteru (prostatitida, prostatove-sikulitida) URVAKOL neovlivní.

Srovnání výsledků kožních testů v souborech vakcinovaných pacientů a zdravých osob ukazuje, že u nemocných je větší počet nebo větší intenzita časných i pozdních kožních odpovědí na antigeny bakterií *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis* a *Pseudomonas aeruginosa*. U nemocných byl dále zaznamenán větší počet a intenzita časných reakcí na antigeny *Klebsiella pneumoniae* a větší intenzita pozdních reakcí na antigeny *Escherichia coli*. Protože se tyto bakterie uplatňují jako časté etiologické agens u infekcí močových cest, nelze vyloučit jejich určitou příčinnou souvislost s chronickým nebo recidivujícím průběhem urologických infekcí.

Porovnání výsledků kožních testů před léčbou s výsledky získanými během vakcinoterapie chronických uroinfekcí, neprokázalo statisticky významné rozdíly u žádného z testovaných bakteriálních druhů.

U všech použitých antigenů jde v podstatě o testy anamnestické, sledující sekundární reakci organismu na opakovaný kontakt (Pekárek a spol., 1987). Pozitivní hodnoty pozdních reakcí (průměr indurace větší než 5 mm) u prakticky všech nemocných i zdravých osob (90—100 %) po aplikaci antigenů *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* a *Proteus mirabilis* svědčí o vysoké promořenosti populace těmito bakteriemi. Jedná se zřejmě o příčinnou souvislost interakce fyziologické mikroflóry s imunitním systémem člověka a orientačně svědčí o dobrém stavu buněčné imunity.

Signifikantně vyšší procento pozitivních reakcí na antigeny *Pseudomonas aeruginosa* u nemocných osob (téměř 90 %) je vysvětlitelné jejich vyšším věkovým průměrem a tedy větší možností styku s antigeny tohoto druhu při pseudomonádové kolonizaci či infekci.

Překvapivě nízká anamnestická reakce na antigeny *Propionibacterium acnes* u obou skupin sledovaných osob (10,5 % nemocných a 3,3 % zdravých) koreluje s jejich individuálními anamnestickými. Pozitivní reakce byla zaznamenána jen u jedinců, kteří v minulosti prodělali akné.

Kultivační nálezy v moči vakcinovaných pacientů, hodnocené před léčbou, v průběhu léčby a po jejím ukončení, se vakcinoterapií snížily zhruba o 50 %. Přitom k vymizení bakteriurie došlo převážně u pacientů se zánětem nekomplikovaným změněný-

Tab. 2. Leukocytes detected in the urine sediment in vaccinated patients (%).**Tab. 2. Nálezy leukocytů v močovém sedimentu vakcinovaných pacientů (v %).**

Pyuria degree Stupeň pyurie	Prior treatment Před léčbou	During treatment V průběhu léčby	After the treatment Po léčbě
mild lehká	7,4	11,1	11,1
moderate střední	18,5	18,5	11,1
severe těžká	74,1	33,3	7,4
Total Celkem	100,0	62,9	29,6

Tab. 3. Antibodies levels in the urine.**Tab. 3. Hladiny protilátek v moči.**

Antibodies Protilátky	Number of samples with increased level compared with the results before vaccine therapy Počet vzorků se zvýšenou hladinou proti vyšetření před vakcinoterapií
sIgA	30,30 %
spec. IgA	55,88 %
spec. IgM	32,35 %
spec. IgG	41,18 %
lysozyme lysozym	35,29 %

mi anatomickými poměry. Kvantitativní nálezy leukocytů, hodnocené ve stejných intervalech, poklesly léčbou u 70 % případů. U části pacientů tedy trvala prostá bakteriurie bez zánětlivé složky v moči.

Uvedené laboratorní parametry jsou srovnatelné s prací Freye a spolupracovníků, kteří popisují výsledky léčby Uro-Vaxomem u 64 pacientů s uroinfekcemi. Po půl roce od zahájení terapie uvádějí v 81 % snížení kultivačních nálezů a v 79 % pokles počtu leukocytů v moči (Frey a spol., 1986). Nespecifikují však blíže léčené urologické infekce ve smyslu současné přítomnosti anatomických překážek.

Protilátková imunita sledovaná za uvedených podmínek byla vakcinoterapií ovlivněna v rozmezí 30–56 % v moči a 58–62 % ve slinách. Přitom hladiny specifických protilátek se zvýšily v moči pacientů s chronickými cystitidami v rozmezí od 25 do 100 %. U všech těchto nemocných byly zaznamenány zvýšené titry specifických protilátek třídy IgG a pouze u čtvrtiny pacientů třídy sIgA. Tyto nálezy jsou poněkud v rozporu s materiály Uro-Vaxomu, které v pokusech na myších i při klinickém testování naznačují signifikantní zvýšení sIgA v moči.

Léčebné indikace preparátu URVAKOL vycházejí z předběžných klinických výsledků. Přípravek je vhodný k léčbě chronických infekcí orgánů močového systému bez změněných anatomic-

Tab. 4. Antibodies levels in the saliva.**Tab. 4. Hladiny protilátek ve slinách.**

Antibodies Protilátky	Number of samples with increased level compared to the levels before the vaccine therapy Počet vzorků se zvýšenou hladinou proti vyšetření před vakcinoterapií
spec. IgA	62,5 %
spec. IgM	58,33 %
spec. IgG	60,87 %
lysozyme lysozym	61,54 %

Tab. 5. Urinary antibodies levels in patients with chronic cystitis.**Tab. 5. Hladiny protilátek v moči u pacientů s chronickými cystitidami.**

Antibodies Protilátky	Number of samples with increased level compared to the levels before the vaccine therapy Počet vzorků se zvýšenou hladinou proti vyšetření před vakcinoterapií
sIgA	25 %
spec. IgA	75 %
spec. IgM	25 %
spec. IgG	100 %
lysozyme lysozym	50 %

kých poměrů. U zánětů komplikovaných strukturálními změnami může sloužit jako racionální doplněk terapie antimikrobiální a/ nebo chirurgické. Lze rovněž uvažovat o profylaktickém podávání vakcín před plánovanými invazivními postupy v rámci vyšetření či ošetření pacientů na urologickém oddělení, se snahou o omezení infekčních komplikací těchto výkonů.

Kontraindikace léčby jsou uvedeny na příbalovém letáku ke každé léčebné dávce vakcín. Vycházíme z Návrhu na standardní metody přípravy bakteriových imunomodulačních „stock“ vakcín (Acta hygienica, epidemiologica et microbiologica, Příloha č. 2/ 1991), který doplňujeme našimi zkušenostmi.

Za kontraindikace nutno považovat tuberkulózu a mykobakterií, selhávání oběhového systému, poruchy CNS, závažné defekty imunity, léčbu imunosupresivou, těžké hepatopatie včetně hepatitidy, maligní neoplastická onemocnění (vyžadují individuální přístup), těžké nefropatie (kromě bakteriálních zánětů uropoetického systému), těžké poruchy funkce štítné žlázy, kachexii, průjmová onemocnění, závažné chorobné změny v krevním obraze a těhotenství. Jako relativní kontraindikace uvádíme těžká alergická onemocnění, autoimunitní a imunokomplexové choroby, stavy po splenektomii, chronická onemocnění vnitřních orgánů, spasmofilii, hypokalcinémii, dobu 8 týdnů po očkování živou vakcínou a akutní infekce. V případě, že se stav pacienta zhorší běž-

hem vakcinační léčby anebo se komplikuje jiným onemocněním, doporučujeme konzultaci s klinickým imunologem nebo přerušeni vakcinace.

Nežádoucí účinky vakcinoterapie většina výrobců perorálních forem vakcín neuvádí, naopak dokumentuje jejich výbornou snášenlivost v propagačních materiálech. Naše zkušenosti jsou obdobné, nejen u souboru urologických pacientů, ale i při použití jiných polybakteriálních přípravků v terapii infekcí kůže či dýchacího traktu. Ojedíněle jsme však zaznamenali přechodné zhoršení choroby, která byla indikací k vakcinoterapii. Tyto stavy jsme řešili úpravou dávkování, tj. prodloužením intervalů či snížením dávky na polovinu a považovali jsme je za první známku účinnosti vakcíny (Koukalová a spol., 1995).

Složení vakcíny a její terapeutické indikace jsou předmětem uděleného patentu FÚV pod č. 278469.*

Literatura

Doutlík S., Vacek Z., Pekárek J., Vepřeková A.: Nový přípravek pro hodnocení stavu buněčné imunity in vivo. Imunoskin test. Prakt. Lék., 64, 1984, s. 758—760.

Ehl J., Špičák V., Vlašín Z., Beneš J., Vondra V., Borysová L., Michl I., Tomášková M., Doležalová K.: Alergenové testy. (Standardizace běžně prováděných alergenových testů). Celostátní alergologická konference, Luhačovice 1983.

Frey Ch., Obolensky W., Wyss H.: Treatment of recurrent urinary tract infections: Efficacy of an orally administered biological response modified. Urol. Int., 41, 1986, s. 444—446.

Koukalová D., Viktorinová M.: Perorální vakcinoterapie v dermatologii. Epidemiol. Microbiol. Imunol., 44, 1995, s. 36—43.

Koukalová D.: Vývoj vakcíny pro léčbu zánětlivých onemocnění močových cest. Kandidátská disertační práce. Olomouc, LF UP 1996.

Koukalová D., Hájek V., Kodoušek R.: Vývoj vakcíny pro léčbu zánětlivých onemocnění močových cest. Bratisl. lek. Listy, 100, 1999, č. 2, s. 92—95.

Novotný F.: Kožní testy k posouzení buněčné zprostředkované imunity a jejich význam v dermatologii. Čs. Derm., 57, 1982, s. 341—346.

Pekárek J., Domorázková E., Vašíčková M.: Hodnocení stavu specifické buněčné imunity za použití soupravy Imunoskin test Sevac. Prakt. Lék., 67, 1987, s. 719—721.

Rugendorf, E.W.: Immunological therapy of recurrent urinary tract infections with immunoactive *E. coli* fractions in women. Intern. Urogynecol. J., 3, 1992, s. 176—184.

Sabra R.: Vezikoureterální reflux, refluxová nefropatie a močové infekce. Praha, Maxdorf-Jessenius 1995.

Received March 13, 1998.
Accepted February 26, 1999.

*Tato dílčí studie byla finančně podporována grantem IGA MZ ČR č. 0716-4.