

# Zastosowanie lizatów bakteryjnych w terapii ANN u dzieci

– wskazówki dla lekarza praktyka na podstawie badań przeprowadzonych w ośrodku lubelskim



Dr n. med.

**Kamil Janeczek**

ORCID

0000-0002-8163-873X

Prof. dr hab. n. med.

**Andrzej Emeryk**

Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej II Katedry Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Violetta Opoka-Winiarska

The use of bacterial lysates in the treatment of allergic rhinitis in children - tips for practitioners based on research conducted at the Lublin center

## S U M M A R Y

This article presents practical tips for practitioners (allergists, pediatricians, family doctors) regarding the use of bacterial lysates in the treatment of allergic rhinitis in children. A systematic review of the available literature was undertaken. The GRADE methodology was used to assess the quality of the evidence. In total, five tips were proposed based on data showing the efficacy and safety of bacterial lysates in the treatment of allergic rhinitis in children.

W artykule przedstawiono wskazówki dla lekarza praktyka (alergologa, lekarza rodzinnego, pediatry) dotyczące stosowania lizatów bakteryjnych w terapii alergicznego nieżytu nosa u dzieci. Dokonano przeglądu systematycznego dostępnej literatury. Do oceny jakości danych naukowych wykorzystano metodologię GRADE. Przedstawiono dane wskazujące na skuteczność i bezpieczeństwo lizatów bakteryjnych w terapii alergicznego nieżytu nosa u dzieci, w oparciu o które zaproponowano pięć wskazówek.

Janeczek K.: Zastosowanie lizatów bakteryjnych w terapii alergicznego nieżytu nosa u dzieci – wskazówki dla lekarza praktyka na podstawie badań przeprowadzonych w ośrodku lubelskim. *Alergia*, 2024, 1; 12-14

**W** związku z brakiem w literaturze stanowiska na temat stosowania lizatów bakteryjnych (ang. bacterial lysates, BLs) w terapii alergicznego nieżytu nosa (ANN) u dzieci, zdecydowano o przygotowaniu niniejszego artykułu. Zaproponowano pięć praktycznych wskazówek skierowanych nie tylko do alergologów, ale również do pediatrów i lekarzy rodzinnych, którzy bardzo często podejmują decyzję o sposobie leczenia dziecka z ANN.

Wskazówki przygotowano w oparciu o wyniki badań przeprowadzonych między innymi w ośrodku lubelskim, a przede wszystkim na podstawie przeglądu systematycznego dostępnej literatury, który został opublikowany przez autorów niniejszego artykułu w *Journal of Asthma and Allergy* [1]. Do oceny jakości danych naukowych oraz siły zaleceń wykorzystano metodologię GRADE (ang. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [2].

## WPROWADZENIE

ANN jest szeroko rozpowszechnionym schorzeniem górnych dróg oddechowych, które dotyczy do 40% dzie-

ci na całym świecie [3,4]. Podobną prevalencję stwierdza się w naszym kraju, na co dowodów dostarcza przeprowadzone w latach 2006-2008 badanie Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP) [5]. Częstość występowania ANN stale rośnie, co prawdopodobnie wiąże się ze zmianami stylu życia, wzrastającym poziomem urbanizacji oraz zanieczyszczenia powietrza [6]. ANN jest istotnym czynnikiem ryzyka takich schorzeń, jak: astma, zapalenie uszu czy przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych. Ponadto, ANN ma negatywny wpływ na jakość życia dzieci, funkcje poznawcze, sen, wydajność w szkole oraz zachowanie dziecka [7-10].

Na algorytm postępowania w ANN składają się: unikanie alergenów, edukacja chorego, jego rodziny oraz opiekunów w przedszkolu i w szkole, farmakoterapia, która ma być skuteczna, bezpieczna i łatwa w zastosowaniu oraz immunoterapia alergenowa. Do podstawowych grup leków stosowanych według określonych schematów w terapii ANN zaliczamy (zwanych dalej terapią standardową): doustne i donosowe leki przeciwhistaminowe, donosowe glikokortykosteroidy, leki antyleu-

**Słowa kluczowe:** alergiczny nieżyt nosa, terapia, lizaty bakteryjne, dzieci

**Key words:** allergic rhinitis, therapy, bacterial lysates, children



kotrienowe, antycholinergiczne,  $\alpha$ -sympatykomimetyki oraz kromony [11,12].

Ze względu na dużą częstość występowania ANN, niekorzystny wpływ choroby na jakość życia oraz niepełną skuteczność dotychczas dostępnych metod terapeutycznych, poszukuje się nowych sposobów leczenia.

BLs są mieszaniną antygenów, które pozyskuje się z inaktywowanych bakterii, będących najczęstszymi czynnikami etiologicznymi zakażeń układu oddechowego. Ze względu na metodę otrzymywania dzielimy je na: poliwalentne mechaniczne (ang. polyvalent mechanical bacterial lysate, PMBL) oraz poliwalentne chemiczne (ang. polyvalent chemical bacterial lysate, PCBL) [13]. W chwili przygotowywania artykułu na polskim rynku dostępny był jeden produkt zaliczany do PMBL (podawany podjęzykowo) oraz trzy zaliczane do PCBL (dwa doustne oraz jeden donosowy).

taminowe i donosowe glikokortykosteroidy [1,17-22]. Jednocześnie produkty te charakteryzują się wysokim

1

## WSKAZÓWKI DLA LEKARZA PRAKTYKA

## Wskazówka nr 1

**Rozważ dołączenie lizatu bakteryjnego do standardowej terapii sezonowego lub całorocznego alergicznego nieżytu nosa u dzieci po 5 roku życia.**

**Jakość danych (Tabela 1): umiarkowana**

profilem bezpieczeństwa [1,16,18,19,21,22]. Najczęściej stwierdzanym w badaniach objawem niepożądanym był ból brzucha, który występował z podobną częstością jak w grupie placebo [1,18,21,22].

Biorąc pod uwagę korzystny wpływ BLs na przebieg kliniczny ANN oraz ich wysokie bezpieczeństwo warto

1  
Tab.

## Zestawienie danych świadczących o wielkości efektu terapii lizatami bakteryjnymi u dzieci z sezonowym oraz całorocznym ANN

Punkt końcowy	Ryzyko wystąpienia punktu końcowego		Liczba pacjentów (liczba badań; [ref])	Jakość danych	Komentarz
	Grupa kontrolna	Grupa z interwencją			
Zmiana wartości TNSS skala: 0-12 pkt follow-up: 9-12 tyg.	Średnia zmiana wartości TNSS wynosiła od -0,36 do 1,93	Średni spadek wartości TNSS był większy o 1,61 pkt	238 (5; [18-22])	umiarkowana	Im mniejsza wartość TNSS, tym mniejsze nasilenie objawów. Minimalna różnica istotna klinicznie wynosi 0,55 pkt
Zmiana wartości PNIF skala: 30-370 l/min follow-up: 10-12 tyg.	Średnia zmiana wartości PNIF wynosiła od -17,75 do 4,29	Średni wzrost wartości PNIF był większy o 27,7 l/min	187 (4; [19-22])	umiarkowana	Im większa wartość PNIF, tym mniejsza obturacja przewodów nosowych. Minimalna różnica istotna klinicznie wynosi 5 l/min

TNSS (ang. total nasal symptom score) - skala służąca do oceny nasilenia objawów nosowych (blokada nosa, wyciek z nosa, kichanie, świąd nosa; każdy objaw punktowany od 0 do 3); PNIF (ang. peak nasal inspiratory flow) - szczytowy nosowy przepływ wdechowy, miara obturacji przewodów nosowych.

BLs są stosowane z powodzeniem od lat pięćdziesiątych ubiegłego wieku w celu zapobiegania nawracającym zakażeniom dróg oddechowych u dzieci i dorosłych (posiadają rejestrację jedynie w tym wskazaniu) [14,15]. Ponadto badania eksperymentalne i kliniczne z ostatnich 15 lat wskazują na możliwą rolę BLs w terapii ANN [1,16-22]. Mechanizmy działania BLs w chorobach alergicznych zostały szczegółowo omówione w innym artykule [23].

BLs poprawiają przebieg kliniczny sezonowego oraz całorocznego ANN u dzieci [1,16-22]. Wykazano, że dołączenie BL do standardowej terapii ANN skutkuje redukcją nasilenia objawów nosowych oraz zmniejszeniem zapotrzebowania na doustne leki przeciwhis-

rozważyć dołączenie tych preparatów do standardowej terapii sezonowego oraz całorocznego ANN u dzieci po 5 roku życia.

Jak wspomniano wcześniej BLs ze względu na metodę otrzymywania dzieli się na mechaniczne i chemicz-

2

## WSKAZÓWKI DLA LEKARZA PRAKTYKA

## Wskazówka nr 2

**Jeżeli podejmiesz decyzję o dołączeniu lizatu bakteryjnego do standardowej terapii sezonowego lub całorocznego alergicznego nieżytu nosa u dziecka, rozważ, aby pierwszym wyborem był poliwalentny mechaniczny lizat bakteryjny podawany podjęzykowo.**

**Jakość danych: niska**

ne. La Mantia i wsp. porównali efektywność PMBLs oraz PCBLs w grupie 120 dzieci z zakażeniami górnych dróg

3

### WSKAZÓWKI DLA LEKARZA PRAKTYKA

#### Wskazówka nr 3

**W terapii alergicznego nieżyty nosa u dzieci rozważ zastosowanie lizatu bakteryjnego zgodnie ze schematem jego dawkowania w nawracających zakażeniach układu oddechowego.**

Jakość danych: umiarkowana

4

### WSKAZÓWKI DLA LEKARZA PRAKTYKA

#### Wskazówka nr 4

**W leczeniu sezonowego alergicznego nieżyty nosa u dzieci rozważ jeden kurs terapii lizatem bakteryjnym w ciągu roku, który najlepiej rozpocząć 2-6 tygodni przed prognozowanym początkiem sezonu pylenia uczulających roślin.**

Jakość danych: umiarkowana

5

### WSKAZÓWKI DLA LEKARZA PRAKTYKA

#### Wskazówka nr 5

**W leczeniu całorocznego alergicznego nieżyty nosa u dzieci rozważ jeden kurs terapii lizatem bakteryjnym w ciągu roku, który najlepiej rozpocząć 2-6 tygodni przed okresem największego nasilenia objawów choroby.**

Jakość danych: niska

**Prace nadesłano**  
21.03.2024  
**Zaakceptowano do**  
druku 08.04.2024

Konflikt interesów nie występuje.  
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Adres korespondencyjny:  
dr n. med. Kamil Janeczek,  
Klinika Chorób Pluc i  
Reumatologii Dziecięcej II  
Katedry Pediatrii UM w Lublinie,  
ul. Prof. A. Gębała 6,  
20-093 Lublin,  
kamil.janeczek@umlub.pl

oddechowych i stwierdzili większą skuteczność tych pierwszych [24]. Przewaga preparatów otrzymanych na drodze lizy mechanicznej może wynikać z faktu, że zawierają one antygeny bakteryjne o mniejszym stopniu uszkodzenia oraz mniej zanieczyszczeń chemicznych, a tym samym mogą wykazywać większą immunogenność niż PCBLs [14].

Kolejnym czynnikiem wpływającym na efektywność BLs w terapii chorób alergicznych jest droga podania [23]. Wyróżniamy preparaty doustne, podjęzykowe oraz donosowe. Istotnym ogniwem w mechanizmie działania BLs w ANN są komórki dendrytyczne [23,25]. Przypuszcza się, że BLs za pośrednictwem komórek dendrytycznych przywracają oraz utrzymują równowa-

gę Th1/Th2. Badacze wnioskują, że preparaty działające na błonę śluzową jamy ustnej mogą wywierać większy wpływ na redukcję objawów chorób alergicznych niż preparaty doustne, ponieważ w tej lokalizacji gęstość rozmieszczenia komórek dendrytycznych jest największa [1,16,21,23].

We wszystkich przeprowadzonych dotychczas badaniach oceniających wpływ terapii BLs na przebieg kliniczny ANN, pacjenci przyjmowali preparat immunostymulujący zgodnie ze schematem jego dawkowania w nawracających zakażeniach układu oddechowego [16-22].

Pierwsze efekty leczenia BLs u pacjentów z ANN są zauważalne z pewnym opóźnieniem, najczęściej po 2-6 tygodniach od rozpoczęcia terapii [1,16,19,21,22]. Zatem warto, aby dzieci z sezonowym ANN rozpoczęły terapię BLs 2-6 tygodni przed spodziewaną ekspozycją na alergen. Takie postępowanie może zapewnić lepszą kontrolę choroby już od początku sezonu pylenia uczulających roślin.

W przypadku pacjentów z całorocznym ANN terapię BLs warto rozpocząć 2-6 tygodni przed okresem największego nasilenia objawów choroby, np. dzieci uczulone na roztocze kurzu domowego 2-6 tygodni przed okresem jesienno-zimowym (wyjaśnienie wyżej). Dostępne w bazach medycznych badania oceniające skuteczność immunostymulacji BLs u chorych z ANN różnią się długością okresu obserwacyjnego (0 – 12 tygodni) [16-22]. Pacjenci najdłużej byli obserwowani w badaniu Banche i wsp., którzy wykazali, że korzystny efekt PMBL utrzymuje się przez co najmniej 3 miesiące po zakończonym leczeniu [16]. W oparciu o dostępne dane nie można określić czy w przypadku pacjentów z całorocznym ANN konieczne jest powtórzenie terapii BLs celem utrzymania dobrej kontroli choroby przez cały rok.

Podsumowując, przeprowadzone badania wskazują na skuteczność i wysoki profil bezpieczeństwa lizatów bakteryjnych w terapii ANN. Z doświadczenia autorów wynika, że dołączenie BLs do standardowej terapii ANN jest interwencją akceptowalną, wykonalną, nieuciążliwą oraz wiążącą się z małym kosztem w stosunku do prawdopodobnej korzyści. ■

**Piśmiennictwo:** 1. Janeczek K, Kaczyńska A, Emeryk A, Cingi C. Perspectives for the Use of Bacterial Lysates for the Treatment of Allergic Rhinitis: A Systematic Review. *J Asthma Allergy* 2022; 15: 839-850. 2. Leśniak W, Bala MM, Jaeschke R, Brożek JL. Od danych naukowych do praktycznych zaleceń - tworzenie wytycznych według metodologii GRADE. *Pol Arch Med Wewn* 2015; 125: 26-41. 3. Asher MI, Montefort S, Björkstén B et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368(9537): 733-743. 4. Cingi C, Bayar Muluk N, Scadding GK. Will every child have allergic rhinitis soon? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019; 118: 53-58. 5. Samoliński B, Raciborski F, Lipiec A et al. Epidemiologia chorób alergicznych w Polsce (ECAP). *Alergol Pol* 2014; 1(1): 10-18. 6. Hallit S, Raheison C, Malaeb D et al. The AAA Risk Factors Scale: A New Model to Screen for the Risk of Asthma, Allergic Rhinitis and Atopic Dermatitis in Children. *Med Princ Pract* 2018; 27(5): 472-480. 7. Bertelsen RJ, Carlsen KC, Carlsen KH. Rhinitis in children: co-morbidities and phenotypes. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 612-622. 8. Dass K, Petrusan AJ, Beaumont J et al. Assessment of sleep disturbance in children with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 118(4): 505-506. 9. Mir E, Panjabi C, Shah A. Impact of allergic rhinitis in school going children. *Asia Pac Allergy* 2012; 2(2): 93-100. 10. Sih T, Mion O. Allergic rhinitis in the child and associated comorbidities. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 107-113. 11. Samoliński B, Arcimowicz M (eds.). *Polskie Standardy Leczenia Nieżytów Nosa (PoSLENN)*. Stanowisko Panelu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. Alergol Pol, Kraków 2013. 12. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145(1): 70-80. 13. Suárez N, Ferrara F, Rial A et al. Bacterial Lysates as Immunotherapies for Respiratory Infections: Methods of Preparation. *Front Bioeng Biotechnol* 2020; 8: 545. 14. Cazzola M, Anapurapu S, Page CP. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2012; 25(1): 62-68. 15. Yin J, Xu B, Zeng X, Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2018; 54: 198-209. 16. Banche G, Allizond V, Mandras N et al. Improvement of clinical response in allergic rhinitis patients treated with an oral immunostimulating bacterial lysate: in vivo immunological effects. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007; 20(1): 129-138. 17. Koatz AM, Coe NA, Cicerán A, Alter AJ. Clinical and Immunological Benefits of OM-85 Bacterial Lysate in Patients with Allergic Rhinitis, Asthma, and COPD and Recurrent Respiratory Infections. *Lung* 2016; 194(4): 687-697. 18. Meng Q, Li P, Li Y et al. Broncho-vaxom alleviates persistent allergic rhinitis in patients by improving Th1/Th2 cytokine balance of nasal mucosa. *Rhinology* 2019; 57(6): 451-459. 19. Janeczek KP, Emeryk A, Rapiętko P. Effect of polyvalent bacterial lysate on the clinical course of pollen allergic rhinitis in children. *Postepy Dermatol Alergol* 2019; 36(4): 504-505. 20. Kowalska M, Emeryk A, Janeczek K, Czrwińska-Pawluk I. Effect of nasal polyvalent bacterial lysate on the clinical course of seasonal allergic rhinitis in children - preliminary study. *European Respiratory Journal* 2020; 56(Suppl 64): 1208. 21. Janeczek K, Emeryk A, Rachel M et al. Polyvalent Mechanical Bacterial Lysate Administration Improves the Clinical Course of Grass Pollen-Induced Allergic Rhinitis in Children: A Randomized Controlled Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9(1): 453-462. 22. Janeczek K, Kowalska W, Zarobkiewicz M et al. Effect of immunostimulation with bacterial lysate on the clinical course of allergic rhinitis and the level of  $\gamma\delta$ T, iNKT and cytotoxic T cells in children sensitized to grass pollen allergens: A randomized controlled trial. *Front Immunol* 2023; 14: 1073788. 23. Kaczyńska A, Klosinska M, Janeczek K et al. Promising Immunomodulatory Effects of Bacterial Lysates in Allergic Diseases. *Front Immunol* 2022; 13: 907149. 24. La Mantia I, Nicolosi F, Maiolino L, Serra A. Immunoprophylaxis of recurring bacterial infections of respiratory tracts in pediatric age: clinical experience through a new immunestimulating vaccine. *GIMMOC*. 2007; 9:1e8.Q2. 25. Mellman I, Steinman RM. Dendritic cells: specialized and regulated antigen processing machines. *Cell* 2001; 106(3): 255-258.