

Gorączka oraz ból gardła u dziecka po zastosowaniu lizatu bakteryjnego Broncho-Vaxom – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Fever and sore throat after using Broncho-Vaxom bacterial lysate in a child – case report and literature review

Katarzyna Korzeniowska¹, Katarzyna Grabańska-Martyńska²

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Dzieci to grupa wiekowa szczególnie narażone na infekcje wirusowe i bakteryjne. Jednym z czynników ryzyka nawrotów infekcji jest niepełna dojrzałość układu odpornościowego, osiągnięta w wieku około 12 lat. W profilaktyce nawracających infekcji górnych i dolnych dróg oddechowych stosuje się lizaty bakteryjne, które stanowią odrębną kategorię produktów leczniczych. **Material i metody.** Przedstawiamy przypadek dziecka, u którego po zastosowaniu lizatu bakteryjnego Broncho-Vaxom wystąpiła gorączka oraz ból gardła. **Wyniki.** Objawy ustąpiły po zaprzestaniu stosowania preparatu Broncho-Vaxom oraz wdrożeniu leczenia objawowego. **Wnioski.** Opisany przypadek potwierdza występowanie rzadkich działań niepożądanych jakim jest gorączka oraz ból gardła po zastosowaniu lizatu bakteryjnego. (*Farm Współ 2022; 15: 167-170*) doi: 10.53139/FW.20221519

Słowa kluczowe: zakażenia dróg oddechowych, lizat bakteryjny

Summary

Introduction. Children are an age group that is particularly vulnerable to viral and bacterial infections. One of the risk factors for recurrence of infection is the incomplete maturity of the immune system, which is reached around the age of 12. In prophylaxis of recurrent upper and lower respiratory tract infections, bacterial lysates are used, which constitute a separate category of medicinal products. **Material and methods.** We present the case of a child who developed a fever and sore throat after using Broncho-Vaxom bacterial lysate. **Results.** Symptoms resolved after Broncho-Vaxom was discontinued and symptomatic treatment was implemented. **Conclusions.** The described case confirms the occurrence of rare adverse effects such as fever and sore throat after the application of bacterial lysate. (*Farm Współ 2022; 15: 167-170*) doi: 10.53139/FW.20221519

Keywords: respiratory tract infection, bacterial lysate

Wstęp

Infekcje dróg oddechowych są najczęstszymi zakażeniami występującymi u dzieci. We wczesnym dzieciństwie szczególnie u dzieci uczęszczających do żłobka, przedszkola lub posiadających starsze rodzeństwo w wieku przedszkolnym, rozpoznaje się średnio 8-10 infekcji dróg oddechowych w ciągu roku. Wzrost zachorowań obserwuje się w okresie jesienno-zimowym, a także wczesną wiosną. Większość infekcji to łagodne, samoograniczające się zakażenia górnych dróg oddechowych, cięższy przebieg obserwuje się

u dzieci z zapaleniem płuc lub zapaleniem oskrzelików. W 90% przypadków przyczyną infekcji dróg oddechowych są wirusy, a wśród nich rynowirusy, adenowirusy, koronawirusy, wirusy paragrypy, wirusy grypy i inne. Do ważnych patogenów infekcji dróg oddechowych należą też bakterie. Bardzo rzadko są one pierwotną przyczyną zakażenia, ale częściej występują jako patogen nadkażający, czyli powikłanie wcześniejszej infekcji wirusowej. Bakterie najczęściej powodujące infekcje dróg oddechowych to pneumokok (*Streptococcus pneumoniae*), pałeczka hemofilna (*Haemophilus*

influenzae), pałeczka krztuśca (*Bordetella pertussis*), mykoplazma (*Mycoplasma pneumoniae*) oraz chlamydia (*Chlamydia pneumoniae*) [1-2].

Szacuje się, że 10-15% dzieci doświadcza nawracających zakażeń dróg oddechowych (ang. *recurrent respiratory tract infections*, NZDO). Najczęściej akceptowaną definicją NZDO jest występowanie ośmiu lub więcej udokumentowanych zakażeń dróg oddechowych rocznie u dzieci w wieku przedszkolnym (do trzech lat) oraz sześciu lub więcej u dzieci w wieku powyżej trzech lat, przy braku jakiegokolwiek stanu patologicznego leżącego u podstaw nawracających zakażeń. Dlatego bardzo ważne jest, aby w grupie dzieci chorych na NZDO zidentyfikować te, u których może występować pierwotny niedobór odporności. Częstość zachorowań nie jest jedynym kryterium wskazującym na konieczność kwalifikacji dziecka do szerszej diagnostyki mającej na celu ocenę przyczyn nawrotów. Uwzględnia się również występowanie czynników ryzyka, przebieg kliniczny zakażeń, możliwe powikłania, współwystępowanie zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych. Pod uwagę należy brać również istotne czynniki ryzyka nawrotów infekcji, jakimi są obecność dziecka w miejscach opieki dziennej (żłobki i przedszkola), narażenie na dym tytoniowy, narażenie na domowe i przemysłowe źródła zanieczyszczeń powietrza. Uwagę zwraca się także na współwystępowanie alergii, która wpływa na równowagę immunologiczną organizmu. Należy uwzględnić również wiek dziecka i etapy rozwoju układu oddechowego. Im młodsze dziecko, tym zarówno cechy funkcjonalne, jak i anatomiczne dróg oddechowych warunkują większą możliwość rozwoju obturacji oskrzeli spowodowanej zmniejszeniem ich drożności, zaleganiem wydzieliny, upośledzonym oczyszczaniem dróg oddechowych i zwiększeniem ryzyka rozwoju zakażeń bakteryjnych. Ponadto dzieci są szczególnie narażone na infekcje do momentu osiągnięcia pełnej dojrzałości układu odpornościowego czyli wieku około 12 lat [3-7].

W zapobieganiu nawrotom infekcji układu oddechowego u dzieci, u których wykluczono pierwotne niedobory odporności i inne istotne przyczyny chorobowe stosuje się przede wszystkim metody eliminujące czynniki ryzyka i ogranicza ekspozycję środowiskową. Zaleca się także regularny wysiłek fizyczny o umiarkowanym natężeniu [8-9]. Ponadto korzysta się z innych strategii prewencyjnych – lizatów bakteryjnych, które stanowią odrębną kategorię produktów leczniczych.

Opis przypadku

Chłopiec, 5 lat i 6 miesięcy, zgłosił się do lekarza rodzinnego z powodu nawracających infekcji górnych dróg oddechowych. W wywiadzie chłopiec z ciąży bliźniaczej i pierwszego porodu rozwiązanej cięciem cesarskim w 37+1 tygodniu ciąży; masa urodzeniowa 2670 g, 10 pkt w skali Apgar. Przewlekłe nie choruje, szczepiony wg kalendarza szczepień. Od 2 lat uczęszcza do przedszkola, od tego czasu, około 6 razy do roku, w szczególności w okresie jesienno-zimowym, rozpoznawano u chłopca infekcje górnych dróg oddechowych. Chłopiec cztery razy leczony antybiotykami. Z uwagi na częste infekcje górnych dróg oddechowych lekarz rodzinny podjął decyzję o włączeniu u pacjenta preparatu Broncho-Vaxom. W drugiej dobie po zastosowaniu preparatu u chłopca wystąpiła temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ oraz dolegliwości bólowe gardła. W badaniu przedmiotowym stwierdzono zaczerwienienie gardła oraz powiększenie migdałków podniebiennych III stopnia w skali Pirqueta. Zalecono odstawienie preparatu Broncho-Vaxom oraz włączono leczenie objawowe zapalenia gardła. Po trzech dniach objawy ustąpiły. Po miesiącu podjęto ponownie próbę zastosowania w/w preparatu – podobnie jak za pierwszym razem w drugiej dobie u chłopca wystąpiły takie same objawy (gorączka i ból gardła). Zastosowano takie samo leczenie, po którym w 3 dobie objawy całkowicie ustąpiły.

Omówienie

W celu zmniejszenia częstości występowania infekcji dróg oddechowych u osób dorosłych, a szczególnie u pacjentów pediatrycznych, u których układ odpornościowy nie jest w pełni rozwinięty poza profilaktyką stosuje się leczenie immunomodulujące produktami pochodzenia bakteryjnego. Materiał biologiczny stosowany w produktach immunomodulujących składa się z inaktywowanych (zabitych) patogenów zawierających cząsteczki antygeny niezbędne do wywołania odpowiedzi immunologicznej lub żywych atenuowanych patogenów. Wprowadzone na rynek farmaceutyczny w latach 70. lizaty bakteryjne, zawierają różne zabite komórki bakteryjne, często wywołujące zakażenia dróg oddechowych, które zostały poddane działaniu mechanicznemu, chemicznemu lub enzymatycznemu. Lizaty bakteryjne są dostępne w postaciach doustnych. Jednym z nich jest Broncho-Vaxom – bakteryjny immunostymulator otrzymywany przez lizę chemiczną [10-14].

Jedna kapsułka Broncho-Vaxom zawiera 20 mg lub 40 mg liofilizatu OM-85, co odpowiednio wynosi 3,5 mg lub 7 mg lizatów bakterii *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae ssp. pneumoniae i ssp. ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes i sanguinis (viridans)*, *Moraxella (Branhamella/Neisseria) catarrhalis*. Lek pobudza mechanizmy odporności komórkowej i humoralnej przez aktywację makrofagów, zwiększanie liczby krążących limfocytów T oraz zwiększanie stężenia immunoglobulin wydzielanych przez błonę śluzową układu oddechowego. Broncho-Vaxom zaleca się stosować przez trzy kolejne miesiące według schematu: 1 kapsułka na dobę, na czczo przez 10 kolejnych dni w miesiącu przez 3 miesiące [15].

Skuteczność Broncho-Vaxomu w zapobieganiu NZDO u dzieci potwierdziło między innymi badanie Zielenk-Jurkiewicz i wsp. Wyniki eksperymentu wykazały także korzystny wpływ terapii na zmiany profilu cytokin w surowicy, które mogą wpływać na ograniczenie procesu zapalnego w górnych drogach oddechowych. Badaniem objęto 32 dzieci (średnia wieku 8 lat i 4 miesiące) z nawracającymi infekcjami górnych dróg oddechowych, które otrzymały leczenie immunostymulujące preparatem Broncho-Vaxom. Grupę kontrolną stanowiło 20 dzieci (średni wiek 7 lat i 8 miesięcy) z nawracającą infekcją górnych dróg oddechowych. U wszystkich dzieci badano stan kliniczny i stężenie cytokin TNF-alfa oraz IL-1beta, IL-6, IL-8 w surowicy. Okres obserwacji w obu grupach trwał 24 miesiące. Kontrola została wykonana po 6 miesiącach. U dzieci leczonych preparatem Broncho-Vaxom zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania infekcji górnych dróg oddechowych oraz skrócenie czasu ich trwania jak również spadek stężenia TNF-alfa w surowicy [16].

Również metaanaliza Yina i wsp. uwzględniająca 53 randomizowane badania kliniczne przeprowadzone do stycznia 2017 roku, obejmująca 4851 pacjentów pediatrycznych potwierdziła, że Broncho-Vaxom zmniejsza częstość infekcji dróg oddechowych. W 33 badaniach odnotowano występowanie działań niepożądanych, którymi były głównie wysypki i łagodne reakcje żołądkowo-jelitowe. Powikłania te nie wpływały na leczenie a ich częstość była wyższa w grupie Broncho-Vaxomu w porównaniu z grupą kontrolną [17].

Badanie Esposito i wsp. wykazało, że stosowanie OM-85 przez dzieci przez 3 miesiące w 3 seriach po 10 kolejnych dni zmniejsza ryzyko nawrotów zakażeń

dróg oddechowych przy korzystnym profilu bezpieczeństwa. Większy efekt obserwowano u dzieci podatnych na kilka epizodów oddechowych niż u dzieci zdrowych. Zdaniem autorów sugeruje to, że lizat ten powinien być podawany zwłaszcza dzieciom z udowodnioną wysoką podatnością na zakażenie dróg oddechowych. OM-85 był dobrze tolerowany i bezpieczny nawet podczas 6-miesięcznej terapii – tylko u jednego pacjenta wystąpił kaszel w czwartym miesiącu leczenia. Podczas 3-miesięcznej terapii u dwóch pacjentów wystąpiła przemijająca biegunka podczas pierwszego okresu podawania OM-85 [18].

Souza i wsp. przeprowadzili randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie z udziałem 54 dzieci (w wieku od 6 miesięcy do 5 lat) bez NZDO w przeszłości, które uczęszczały do ośrodka opieki dziennej w celu określenia przydatności Broncho-Vaxomu w pierwotnej prewencji infekcji dróg oddechowych u zdrowych dzieci narażonych na kilka czynników ryzyka. Niestety wyniki badania nie potwierdziły jego przydatności w tym wskazaniu klinicznym [19].

Aktualnie z powodu pandemii COVID-19 rośnie zainteresowanie metodami zapobiegającymi zakażeniom dróg oddechowych. Zwrócono uwagę, że OM-85 posiada właściwości, które mogą aktywować różne systemy w łańcuchu immunologicznych reakcji obronnych. Cao i wsp. dokonali przeglądu 14 badań z udziałem 1859 pacjentów pediatrycznych, z których 890 spożywało OM-85. Zdaniem autorów stosowanie OM-85 jako metody poprawiającej odporność badanych na NZDO może być pomocne w sytuacjach krytycznych takich jak pandemia COVID-19 [20]. Zakażenie komórek nabłonka przez SARS-CoV-2 zależy od interakcji jego białka wypustkowego (białka S) z białkami błony komórkowej gospodarza. Fang i wsp. zbadali wpływ OM-85 na ekspresję białek wiążących białka S przez ludzkie komórki nabłonka oskrzeli, które traktowano OM-85 przez 5 dni. Wyniki sugerują, że OM-85 może zmniejszać wiązanie białka S SARS-CoV-2 z komórkami nabłonka poprzez modyfikację białek błony komórkowej gospodarza i specyficznych glikozaminoglikanów. Dlatego zdaniem badaczy OM-85 można uznać za dodatek do terapii COVID-19 [21].

Podsumowanie

Infekcje dróg oddechowych są najczęstszymi zakażeniami występującymi u dzieci. W zapobiega-

niu NZDO u dzieci, u których wykluczono pierwotne niedobory odporności i inne istotne przyczyny chorobowe, stosuje się przede wszystkim metody eliminujące czynniki ryzyka i ogranicza ekspozycję środowiskową. W przypadku braku efektu wdrożenia wyżej wymienionych metod można rozważyć zastosowanie doustnych szczepionek. Doustne lizaty bakteryjne są bezpieczne oraz dobrze tolerowane, jednak nie można zapominać o możliwości wystąpienia działań niepożądanych podczas ich stosowania.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Korzeniowska
Zakład Farmakologii Klinicznej
Katedra Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Św. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań
☎ (+48 61) 853 31 61
✉ katakorz@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. <https://www.mp.pl/pacjent/pediatrics/choroby/ukladoddechowy/137909,infekcje-drog-oddechowych-u-dzieci>.
2. Liu P, Xu M, Cao L, et al. Impact of COVID-19 pandemic on the prevalence of respiratory viruses in children with lower respiratory tract infections in China. *Virol J.* 2021;18(1):159.
3. Pasternak G, Lewandowicz-Uszyńska A, Królak-Olejnik B. Nawracające zakażenia dróg oddechowych u dzieci [Recurrent respiratory tract infections in children]. *Pol Merkur Lekarski.* 2020;49(286):260-6.
4. Woźniak M, Woźniak, K Doniec Z. Nawracające zakażenia układu oddechowego u dzieci. *LEKARZ POZ* 2015;5:87-91.
5. Patria MF, Esposito S. Recurrent lower respiratory tract infections in children: a practical approach to diagnosis. *Paediatr Respir Rev.* 2013;14(1):53-60.
6. de Benedictis FM, Bush A. Recurrent lower respiratory tract infections in children. *BMJ.* 2018;362:k2698.
7. Tarantino V, Savaia V, D'Agostino R, et al. Bacteriotherapy in children with recurrent upper respiratory tract infections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(1 Suppl):39-43.
8. Cinaroglu S. Prevalence of upper respiratory tract infections and associated factors among children in Turkey. *J Spec Pediatr Nurs.* 2020;25(1):e12276.
9. Ogal M, Johnston SL, Klein P, Schoop R. Echinacea reduces antibiotic usage in children through respiratory tract infection prevention: a randomized, blinded, controlled clinical trial. *Eur J Med Res.* 2021;26(1):33.
10. Suárez N, Ferrara F, Rial A, et al. Bacterial Lysates as Immunotherapies for Respiratory Infections: Methods of Preparation. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:545.
11. Jurkiewicz D, Zielnik-Jurkiewicz B.: Zastosowanie doustnych preparatów immuno-modulujących pochodzenia bakteryjnego w profilaktyce zakażeń dróg oddechowych. *Polski Przegląd Otorynolaryngologiczny* 2016;2:21-5.
12. Jurkiewicz D. (red.): Zasady stosowania doustnych preparatów immunomodulujących pochodzenia bakteryjnego w profilaktyce zakażeń dróg oddechowych. Stanowisko polskiej grupy ekspertów. 2012; *Medycyna Praktyczna, Kraków* (wyd. II).
13. Jurkiewicz D, Zielnik-Jurkiewicz B. Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections. *Otolaryngol Pol.* 2018;72(5):1-8.
14. Cazzola M, Rogliani P, Curradi G. Bacterial extracts for the prevention of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a point of view. *Respir Med.* 2008;102(3):321-7.
15. www.urpl.gov.pl.
16. Zielnik-Jurkiewicz B, Jurkiewicz D, Stankiewicz W. Skuteczność Broncho-Vaxomu w zapobieganiu nawracającym zakażeniom górnych dróg oddechowych u dzieci [Effectiveness of Broncho-Vaxom in prevention of recurrent upper respiratory tract infection in children]. *Pol Merkur Lekarski.* 2005;19(113):625-9.
17. 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.
18. Esposito S, Bianchini S, Bosis S, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blinded, single-centre, phase IV trial to assess the efficacy and safety of OM-85 in children suffering from recurrent respiratory tract infections. *J Transl Med.* 2019;17(1):284.
19. Souza FC, Mocellin M, Ongaratto R, et al. OM-85 BV for primary prevention of recurrent airway infections: a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Einstein (Sao Paulo).* 2020;18:eAO5262.
20. Cao C, Wang J, Li Y, Li Y, et al. Efficacy and safety of OM-85 in paediatric recurrent respiratory tract infections which could have a possible protective effect on COVID-19 pandemic: A meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2021;75(5):e13981.
21. Fang L, Zhou L, Tamm M, Roth M. OM-85 Broncho-Vaxom®, a Bacterial Lysate, Reduces SARS-CoV-2 Binding Proteins on Human Bronchial Epithelial Cells. *Biomedicines.* 2021;9(11):1544.