

Výsledky klinického sledování přípravku Acnevac® u pacientů s acne vulgaris

doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc.¹, MUDr. Jiří Paseka², Ing. Pavel Liška²

¹Dermatovenerologická klinika FN a LF MU Brno

²Leading Clinical Research, a.s., Praha

V práci jsou uvedeny výsledky klinického sledování účinnosti přípravku Acnevac® cps v léčbě acne vulgaris I.–IV. stupně. Studie proběhla v období od září 2011 do srpna 2012 na čtyřech dermatologických pracovištích v České republice. Celkový počet pacientů činil 83. Léčba probíhala 6 měsíců se 4 klinickými kontrolami s fotodokumentací. Studie prokázala účinnost vakcinoterapie na papulopustuly u acne papulopustulosa u 88 % pacientů. Zhoršení bylo zaznamenáno u jednoho pacienta, který ze studie odstoupil. Nezměněno zůstalo 12 % probandů. P-hodnota Wilcoxova testu rozdílu průměrného počtu papulopustul mezi vstupem a poslední čtvrtou kontrolou je $9,7 \times 10^{-12}$ u mužů a $2,18 \times 10^{-13}$ u žen (rozdíl je jednoznačně statisticky významný).

Klíčová slova: imunomodulace, acne vulgaris, Acnevac® cps.

Results of clinical research on therapy with Acnevac® in patients with acne vulgaris

The article presents the results of clinical research on treatment effectiveness of Acnevac® cps in the therapy of grade I – grade IV acne vulgaris. The research was conducted at four Departments of Dermatology in the Czech Republic from September 2011 to August 2012. The total number of patients was 83. The treatment lasted six months and involved four clinical examinations and photodocumentation. The research demonstrated efficacy of vaccine therapy of papulopustules in papulopustular acne in 88 % of patients. Worsening was noted in one patient who discontinued from the study. Twelve percent of patients remained unchanged. The p-value of Wilcoxon test between enrollment and the final examination was 9.7×10^{-12} in men and 2.18×10^{-13} in women (the difference is clearly statistically significant).

Key words: immunomodulation, acne vulgaris, Acnevac® cps.

Dermatol. praxi 2012; 6(4): 178–182

Úvod

Imunomodulací rozumíme změnu imunitního systému vyvolanou látkami, které aktivují nebo potlačují imunitu. Imunomodulace bakteriálními polyvalentními extrakty navozuje určitou odolnost proti bakteriálním původcům příslušného onemocnění pomocí směsi antigenů, které jsou jejich vlastními skladebnými součástmi. Terapeuticky jsou využívány k nastavení imunitních funkcí na žádoucí úrovni od její podpory (imunopotenciace, imunostimulace, imunorestaurace) až po její potlačení (imunitolerance, imunosuprese). Posledních 20–30 let se upřednostňuje termín bakteriální imunomodulátory, oproti dříve používanému termínu bakteriální vakcín.

Mezi imunostimulační látky se řadí látky živočišného původu (např. transfer faktor, hormony, složky krve), bakteriální deriváty (např. různé polyvalentní vakcíny, autovakcíny, DNA vakcíny), syntetické imunomodulátory a komponenty stěn rostlinných buněk (např. glukany, pektiny) a některé nutriční složky (např. flavonoidy, vitaminy, nukleotidy). Stimulace imunity využívající lyzáty různých druhů bakterií (např. přípravek Acnevac®) se v efektivitě téměř rovná rezistenci vyvolané přirozeným setkáním s patogenními mikroby, a to až již formou

přirozené stimulace (nemoc), nebo arteficiální (vakcinace).

Snaha o posílení imunity je tak stará, jako výzkum imunity samotné. Počátky nalezneme na přelomu 19. a 20. stol. Jména jako Pasteur, Koch, Behring jsou spojena s počátky imunologie především v souvislosti s bojem proti infekčním nemocem a s použitím aktivní (očkování) a pasivní imunizace (séra s protilátkami). Počátky vakcinační léčby hnisavých infekcí včetně kožních sahají do začátku 20. století. Wright prokázal, že principy aktivní imunizace zahrnují nejen prevenci, ale také léčbu a začal pro ni používat název „vakcinoterapie“. Souborné zpracování problematiky týkající se imunoterapie pochází z roku 1937 od K. Sedláčka. Na patogenetickou

úlohu tzv. „akné bakterií“ u pustulózní a nodózní akné a na význam atenuovaných laboratorních kmenů pro parenterální imunizaci upozornil A. Fleming v roce 1909.

Jednou z možností, jak zvýšit celkovou obranyschopnost organismu, zvláště kůže, je modulace imunitních mechanismů pomocí přípravku Acnevac®, který byl vyvinut ve spolupráci s odborníky LF Univerzity Palackého v Olomouci. Tato bakteriální vakcína k léčbě acne vulgaris byla patentována v roce 1992 pod číslem 277674 a jejím výrobcem je firma Bioveta, a.s. Ivanovice na Hané. Přípravek Acnevac® je vyroben nejmodernějším biotechnologickým a purifikačním postupem. Obsahuje kombinaci purifikovaných lyzátů tří originálních, patento-

Obrázek 1. MS před léčbou



Obrázek 2. MS K4



vaných bakteriálních kmenů *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus* a *epidermidis*, které jsou nejčastějšími původci kožních onemocnění, jako je acne vulgaris, furunkulóza a mikrobiální ekzém. Jedna kapsle obsahuje 5 mg aktivní substance připravené lyofilizací inaktivních organismů. Přípravek Acnevac® je doplněk stravy, volně prodejný v lékárnách. Patří mezi originální patentovaný imunomodulační přípravek vhodný pro děti od sedmi let a dospělé. Případné podávání mladším dětem, gravidním a kojícím ženám je nutno konzultovat s lékařem. Mechanismus účinku spočívá především v aktivaci hlavně nespecifické imunity a potlačení tvorby prozánětlivých cytokinů. Indikací pro podávání přípravku Acnevac® je acne papulopustulosa I.–IV. stupně v perorálním podání jedna kapsle (5 mg) denně po dobu 10 dnů v měsíci, s následnými 20 dny pauzy. V tomto rytmu je vhodné pokračovat po dobu šesti měsíců (jedno balení je určeno na tříměsíční podávání). Mezi udržovacími dávkami vakcíny se doporučují intervaly 2–6 měsíců. I když je pacient bez kožních příznaků, je vhodné podat ještě dvě až tři zajišťovací dávky v odstupu šesti měsíců.

Cíl klinického sledování

Cílem klinického sledování bylo ověřit klinický účinek a snášenlivost přípravku Acnevac® při šestiměsíční terapii u pacientů s perzistujícím stavem acne papulopustulosa (APP I.–IV. stupně). Observační studie byla uspořádána jako multicentrická, zaměřená na ovlivnění klinického stavu pacientů s acne vulgaris. Klinický účinek a závěrečné zhodnocení efektu léčby se posuzovaly dle počtu papulopustul na horší polovině obličeje určené při vstupním vyšetření, dále změnou stupně akné v průběhu léčby, po ukončené terapii a následně za období jednoho měsíce po ukončeném podávání Acnevac® kapslí. Indikací k zařazení do studie byli pacienti – adolescenti nebo dospělí muži a ženy ve věku od 15 do 50 let s diagnózou perzistující acne papulopustulosa (APP I.–IV. stupně) v obličejové oblasti. Vylučujícími kritérii pro zařazení do studie byly těhotné a kojící ženy, celková léčba izotretinoinem v posledních šesti měsících, celková léčba antibiotiky v posledních třech měsících, celková léčba jiným imunostimulačním přípravkem (např. Immodin, Imunor, Isoprinosin, lyzáty či extrakty z mikroorganismů, homeopatieka pro posílení imunity) v posledních třech měsících, jiné choroby kůže na obličeji, jiná závažná onemocnění (např. autoimunní onemocnění, závažné protilátkové imunodeficity na substituční léčbě imunoglobuliny).

Obrázek 3. RP před léčbou



Obrázek 5. PR K3



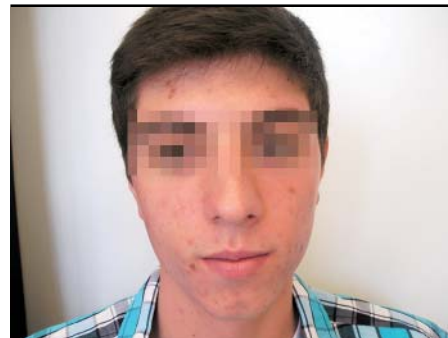
Obrázek 7. TA před léčbou



Obrázek 4. RP před léčbou



Obrázek 6. RP K4



Obrázek 8. TA K4



Materiál a metodika

V průběhu období září 2011 – srpen 2012 bylo do klinického sledování celkem zahrnuto 83 pacientů (žen 48 tj. 58 %, mužů 35 tj. 42 %) trpících acne papulopustulosa I.–IV. stupně. Studie proběhla na následujících dermatologických pracovištích ČR:

- Dermatovenerologická klinika FN Vinohrady Praha (20 pacientů)
- Dermatovenerologická klinika FN a LF MU Brno (22 pacientů)
- Dermatovenerologické oddělení nemocnice Jihlava (22 pacientů)
- Dermatovenerologické oddělení VN Olomouc (20 pacientů)

Věk pacientů byl v rozmezí 15–44 let (věkový průměr u žen 21 let, u mužů 18 let). Doba trvání akné se pohybovala od 1 roku až po více než 11 let, v průměru u mužů 3,5 a u žen 5 roků. Všichni pacienti podepsali individuální informo-

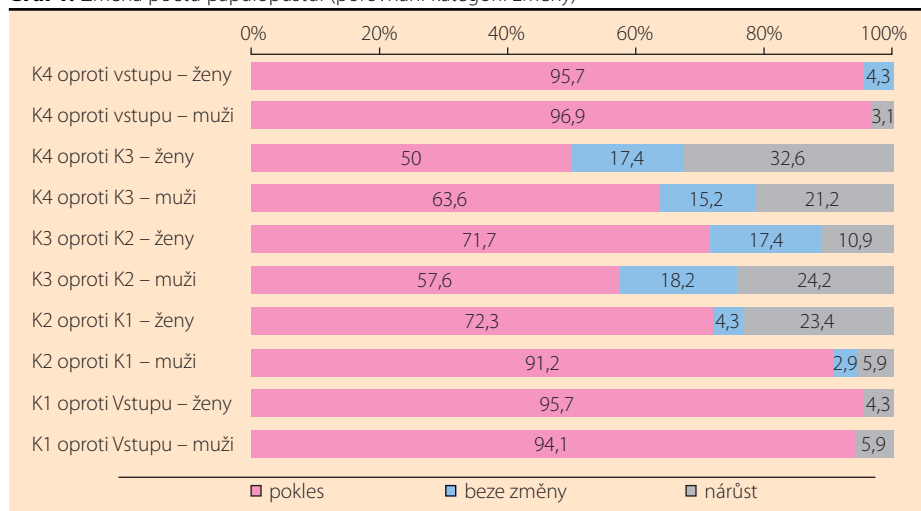
vaný souhlas. Z celkového počtu 83 pacientů dokončilo studii 81 pacientů, tj. 97,6 % (jedna žena při druhé kontrole – K2 vyřazena pro nespolečnosti a jeden muž při třetí kontrole – K3 pro výrazné zhoršení nálezu odstoupil na vlastní žádost). Pacienti užívali Acnevac® kapsle po dobu šesti měsíců dle rozpisu (tj. p. o. 1 cps/den/10 dnů/20 dnů pauza). Podrobili se po vstupním vyšetření čtyřem ambulantním kontrolám, a to za jeden měsíc (K1), za tři měsíce (K2), za šest měsíců (K3) od zahájení terapie a za jeden měsíc po ukončené terapii (K4), tj. sedm měsíců od zahájení léčby. Dle metodiky Plewiga a Klighana byl při těchto kontrolách vyhodnocen počet papulopustul a provedena fotodokumentace. Během studie všichni pacienti používali místní léčbu – lokální komedolytikum (adapalen nebo azelaová kyselina) a benzoylperoxid. Odečítalo se vždy na té polovině tváře, která byla určena jako horší při vstupní prohlídce. Při každé kontrole pacienti ohodnotili efekt léčby stupněm

1–4 (1 – zhoršeno, 2 – nezměněno, 3 – zlepšeno, 4 – výrazně zlepšeno). Při každém kontrolním vyšetření se provedlo vyhodnocení léčby, zjistil počet papulopustul, určil se stupeň akné, provedla se fotodokumentace, posoudily případné nežádoucí účinky, doplnil Záznamový list pacienta a zhodnotilo se subjektivní hodnocení léčby pacientem.

Při 4. kontrolním vyšetření (K4) byl porovnán stav pacienta se stavem (stupněm akné) při první návštěvě a efekt léčby byl posouzen dle změn ve stupni klasifikace následujícím hodnocením:

- odeznění akné: **odhojeno**
- snížení ze **IV.** a **III.** stupně na **I.** stupeň: **výrazně zlepšeno**
- snížení ze **IV.** stupně na **II.** stupeň: **zlepšeno**
- snížení ze **IV.** stupně na **III.** stupeň: **částečně zlepšeno**
- snížení ze **III.** stupně na **II.** stupeň: **částečně zlepšeno**
- snížení ze **II.** stupně na **I.** stupeň: **částečně zlepšeno**
- **zvýšení** o jeden stupeň či více: **zhoršeno**
- nezměněný stav: **nezměněno**

Graf 1. Změna počtu papulopustul (porovnání kategorií změny)

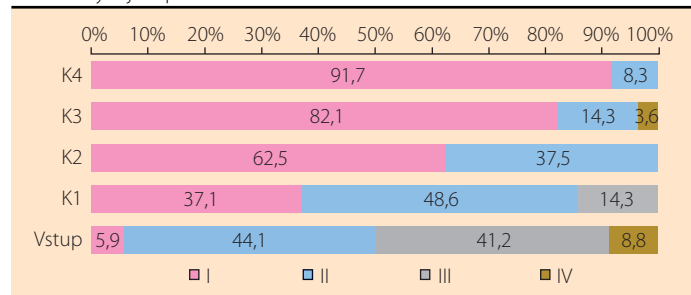


Výsledky

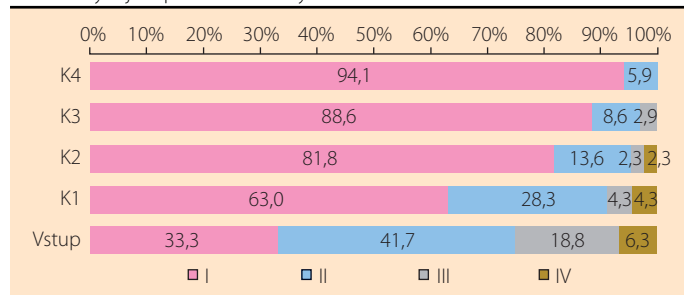
Srovnání počtu papulopustul na sledované polovině obličeje od vstupního vyšetření mezi následnými čtyřmi kontrolami jsou vyjádřeny u mužů a žen v grafu 1 a tabulce 1 a 2. Analýza prokázala, že střední hodnota papulopustul jak u mužů, tak u žen v průběhu sledování statisticky významně klesá. Toto se prokázalo mezi všemi

kontrolami s výjimkou kontrol K3–K4. Zde je pokles zaznamenán také, ovšem nebylo prokázáno, že je statisticky významný (u mužů p-hodnota 0,058, u žen p-hodnota 0,9448). U mužů je nejprudší pokles počtu papulopustul mezi vstupem a K1 a dále mezi K1 a K2. Pokles středního počtu papulopustul mezi vstupní návštěvou a kontrolou na konci studie po sedmi měsících (K4) je pak

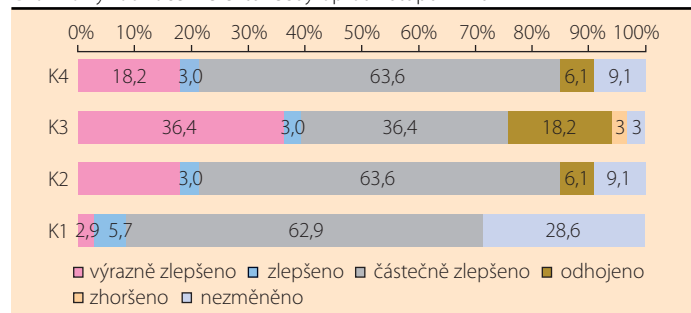
Graf 2. Vývoj stupně akné – muži



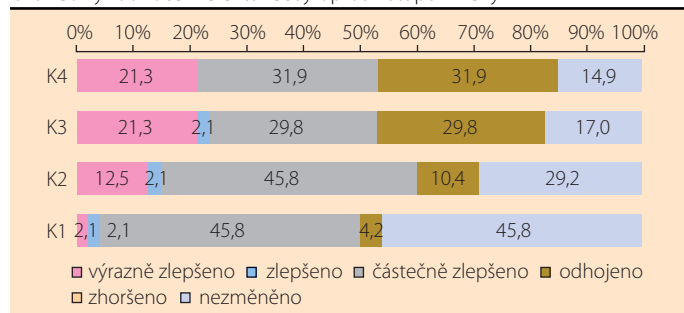
Graf 3. Vývoj stupně akné – ženy



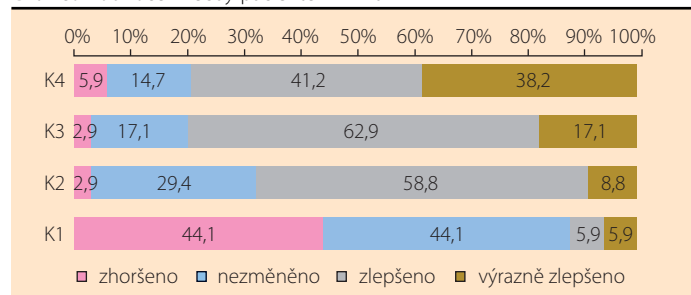
Graf 4. Vyhodnocení efektu léčby oproti vstupu – muži



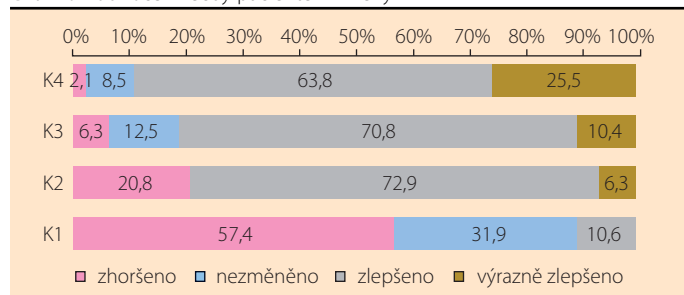
Graf 5. Vyhodnocení efektu léčby oproti vstupu – ženy



Graf 6. Hodnocení léčby pacientem – muži



Graf 7. Hodnocení léčby pacientem – ženy



zcela identifikován jako jednoznačně statisticky významný (tabulka 1). U žen je patrné, že nejprudší pokles je mezi K2 a K3. Pokles středního počtu papulopustul mezi vstupní návštěvou a návštěvou na konci studie po sedmi měsících (K4) je pak zcela identifikován jako jednoznačně statisticky významný (tabulka 2).

Výsledky léčby jsou dále zdokumentovány porovnáním jednotlivých stupňů *acne papulopustulosa* od vstupního vyšetření a mezi dalšími kontrolami. U skupiny mužů analýza prokázala, že s průběhem léčby dochází ke statisticky významnému nárůstu zastoupení *acne papulopustulosa* I. stupně (vstup oproti K4 p-hodnota $4,45 \times 10^{-5}$), a to na úkor všech ostatních těžších stupňů akné (graf č. 2). Stejně tak u skupiny žen analýza prokázala, že s průběhem léčby dochází u žen ke statisticky významnému nárůstu zastoupení *acne papulopustulosa* I. stupně (vstup oproti K4 p-hodnota 0,029), a to na úkor všech těžších stupňů akné (graf 3). Tento trend je méně zřetelný než u mužů. Je to způsobeno především tím, že již při vstupní kontrole mělo přes 33 % patientek *acne papulopustulosa* I. stupně, zatímco u mužů to bylo pouze 5,9 %. Vzhledem k tomu, že výsledek při poslední kontrole je prakticky totožný, je dynamika změny u žen logicky nižší než u mužů.

Na základě *zhodnocení efektu léčby* přípravkem Acnevac dle dané stupnice (odhojeno, výrazně zlepšeno, zlepšeno, částečně zlepšeno, nezměněno, zhoršeno) analýza prokázala, že statisticky významně nejčtenější změnou je částečně zlepšeno a výrazně zlepšeno (graf 4 a 5). Při 4. kontrole (jeden měsíc po ukončení léčby) studie prokázala účinnost vakcinoterapie na papulopustuly u 91 % pacientů a u 85 % patientek (průměr 88 %). Zhoršení bylo zaznamenáno za celou dobu pouze u jednoho pacienta, který na vlastní žádost ukončil léčbu při K3. Nezměněno zůstalo 9,1 % pacientů a 14,9 % patientek (průměr 12 %). P-hodnota Wilcoxonova testu mezi vstupem a K4 je $9,7 \times 10^{-12}$ u mužů a $2,18 \times 10^{-13}$ u žen (rozdíl je jednoznačně statisticky významný).

Subjektivní hodnocení léčby pacienty dle stupnice zhoršeno, nezměněno, zlepšeno, výrazně zlepšeno, je znázorněno v grafu 6 a 7.

Tabulka 1. Změna počtu papulopustul – muži

Vztah mezi kontrolami	p-hodnota Wilcoxonova testu	Závěr
Vstup – K1	0,0003	rozdíl je statisticky významný
K1 – K2	0,0013	rozdíl je statisticky významný
K2 – K3	0,0440	rozdíl je statisticky významný
K3 – K4	0,0580	rozdíl není statisticky významný
Vstup – K4	$9,7 \times 10^{-12}$	rozdíl je statisticky významný

Tabulka 2. Změna počtu papulopustul – ženy

Vztah mezi kontrolami	p-hodnota Wilcoxonova testu	Závěr
Vstup – K1	0,0001	rozdíl je statisticky významný
K1 – K2	0,0340	rozdíl je statisticky významný
K2 – K3	0,0239	rozdíl je statisticky významný
K3 – K4	0,9448	rozdíl není statisticky významný
Vstup – K4	$2,18 \times 10^{-13}$	rozdíl je statisticky významný

Ve skupině mužů je zřejmé, že při K1 pozorují zhoršení, nebo nezměněný stav. Tato situace mírně přetrvává i při K2, i když je zde již patrný posun k lepším hodnocením. Situace se významně mění u K3 a tento trend se potvrzuje při kontrole K4, kdy pacienti udávají subjektivně jako převažující stav zlepšení a výrazné zlepšení (graf 6). U K3 a K4 tak převládají pozitivní hodnocení, takže při kontrole K4 (p-hodnota 0,0006) činí pozitivní hodnocení 79,4 %, negativní hodnocení 20,6 % (nezměněno). Stejně tak ve skupině žen subjektivní hodnocení léčby při kontrole K1, je uváděn stav nezměněný nebo zhoršený. Ale na rozdíl od mužů se tato situace prudce mění již u kontroly K2, kdy nabývá vrchu hodnocení zlepšeno a výrazně zlepšeno (graf 7). Toto statisticky významné pozitivní hodnocení přetrvává až do kontroly K4, takže pozitivní hodnocení při K4 (p-hodnota $6,7 \times 10^{-5}$) je v 89,4 %, negativní hodnocení v 10,6 % (nezměněno). Lze konstatovat, že s průběhem léčby u obou pohlaví nabývají vrch pozitivní hodnocení u mužů o kontrolu později než u žen.

Závěr

Přípravek Acnevac® cps se svými výsledky v účincích na papulopustuly zařadil jako prospěšný a účinný přípravek, který lze doporučit jako součást komplexní léčby akné.

Literatura

1. Bartůňková J. Bakteriální imunomodulátory. *Causa Subita* 2003; 6(10): 384–386.
2. Bystroň J. Perorální bakteriální imunomodulátory a medicína založená na důkazech. *Alergie* 2003; 5(4): 284–290.
3. Bystroň J. Kdy a jak používat bakteriální imunomodulátory? *Česko-slovenská pediatrie* 1997; 52(3): 157–162.
4. Koukalová D, Viktorinová M. Perorální vakcinoterapie v dermatologii. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 1995; 44(1): 36–43.
5. Viktorinová M, Koukalová D, Karlová L, Lovečková Y, et al. Porovnávací studie výsledků léčby akné vakcínami a systémovými antibiotiky. 1. Hodnocení léčebného účinku. *Čes.-slov. Derm* 2005; 80(4): 224–228.
6. Lovečková Y, Koukalová D, Viktorinová M, et al. Porovnávací studie výsledků léčby akné vakcínami a systémovými antibiotiky. 2. Charakteristika bakteriálních kmenů izolovaných z ložisek akné a jejich rezistence na antibiotika. *Čes.-slov. Derm* 2007; 82(2): 82–86.
7. Viktorinová M, Koukalová D. Naše zkušenosti s vakcinační léčbou akné. III. Perorální tabletové vakcíny. *Čes.-slov. Derm* 1994; 69(4): 175–178.
8. Viktorinová M, Koukalová D, Karlová L, Lovečková Y, et al. Porovnávací studie výsledků léčby akné vakcínami a systémovými antibiotiky. 1. Hodnocení léčebného účinku. *Čes.-slov. Derm* 2005; 80(4): 224–228.
9. Vohradníková O, Bednář M, Kratochvílová M, et al. Perorální vakcíny v léčbě akné. *Čes.-slov. Derm* 1991; 66(2): 95–102.
10. <http://www.bioveta.cz/cs/humanni-divize/acnevac/acnevac-pribalova-informace>.

Článek přijat redakcí: 4. 10. 2012
Článek přijat k publikaci: 16. 11. 2012

doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc.
Dermatovenerologická klinika FN a LF MU
Jihlavská 20, 625 00 Brno
jrulcova@fnbrno.cz