

Starkes Immunsystem durch Globuli, Probiotika & Co erspart Impfungen?

Univ. Prof. Dr. Ursula Wiedermann

Institut f. Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin,

Medizinische Universität Wien

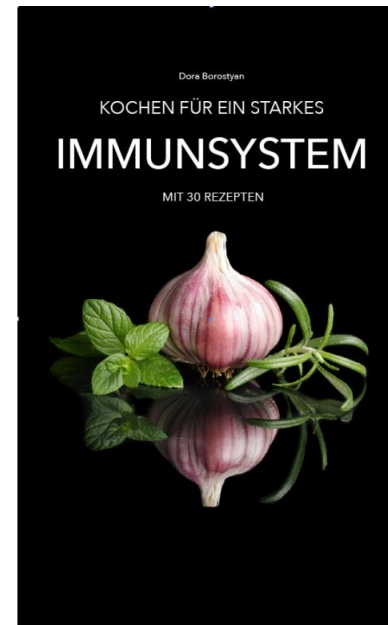
Was ist mit „starkem Immunsystem“ gemeint? Dr. Google kennt viele Tipps und Antworten !

WWW.SUPERLATIVE-MAGAZINE.DE

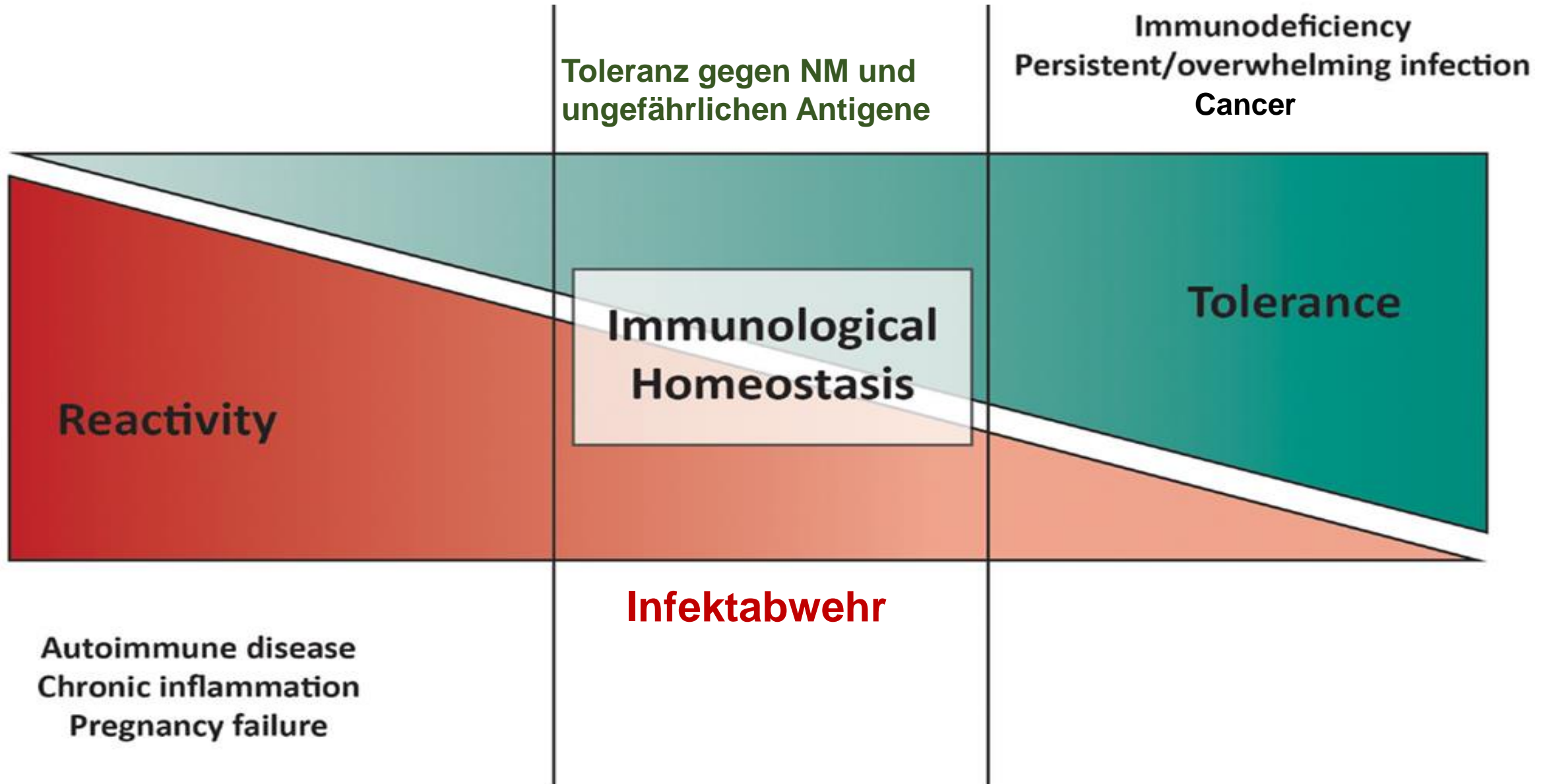


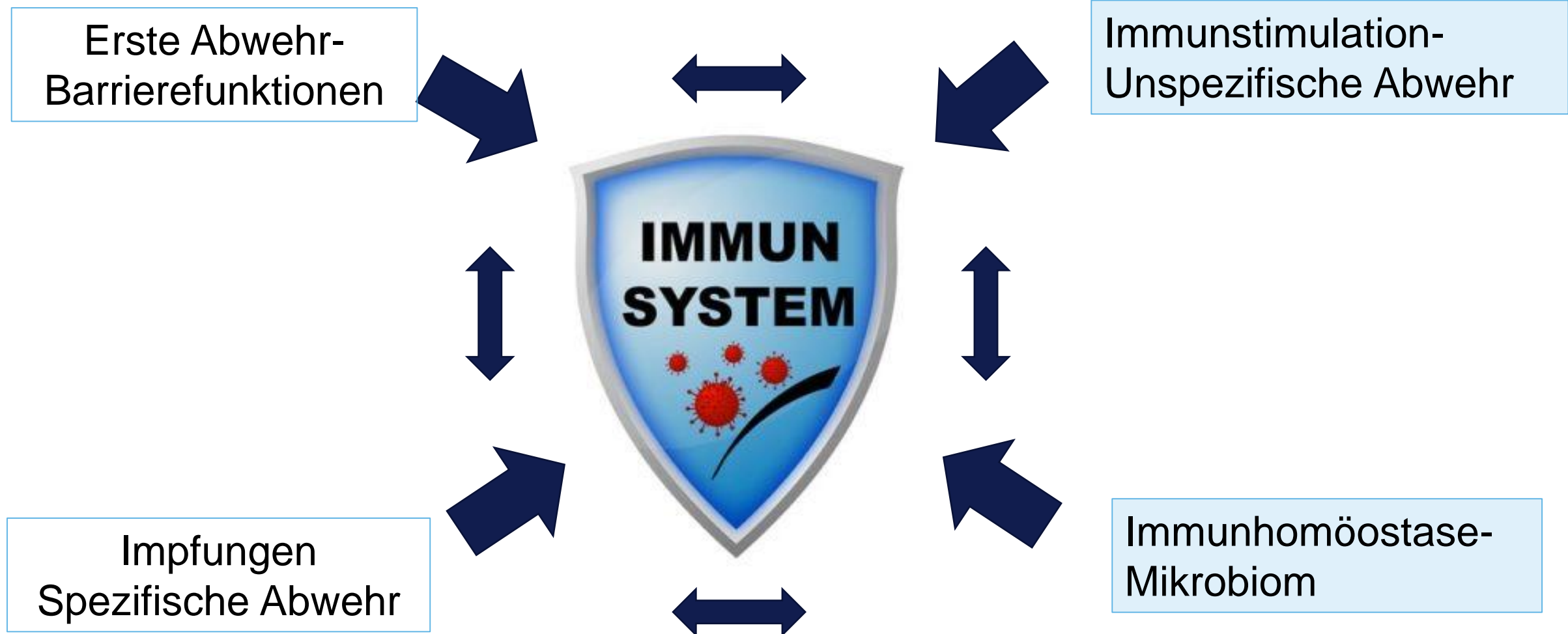
IMMUNSYSTEM

VITAMIN C, BETA CAROTINE UND ZINK
- ALLES WAS DEIN IMMUNSYSTEM LIEB HAT.



Zwischen Reaktivität und Toleranz

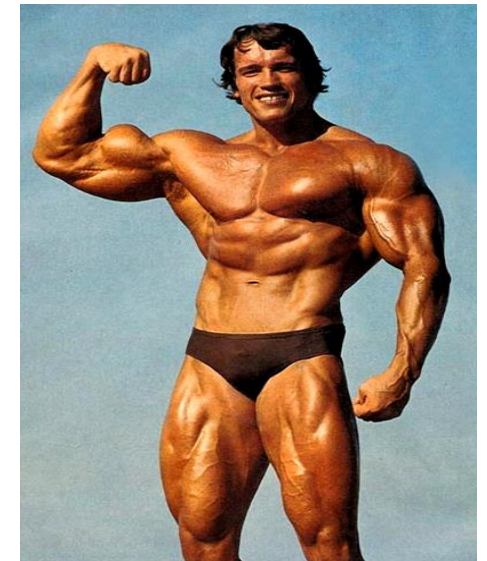




Brauchen wir Produkte damit aus einem „Immunastheniker“ ein „Immunathlet“ wird?

In der Praxis relevantes Problem sind Patienten, die auffällig häufig Infektionen haben:

- Unterscheidung zwischen Patienten, die einen **definierbaren Immundefekt** haben und spezifischer Diagnostik und Therapie bedürfen
- Und Patienten, die **immunologisch gesund** sind **aber häufige Infektionen** haben – erhebliche soziale Probleme (Abwesenheit von Kindergarten, Schule, Arbeitsplatz) aber bes. Intervention fraglich

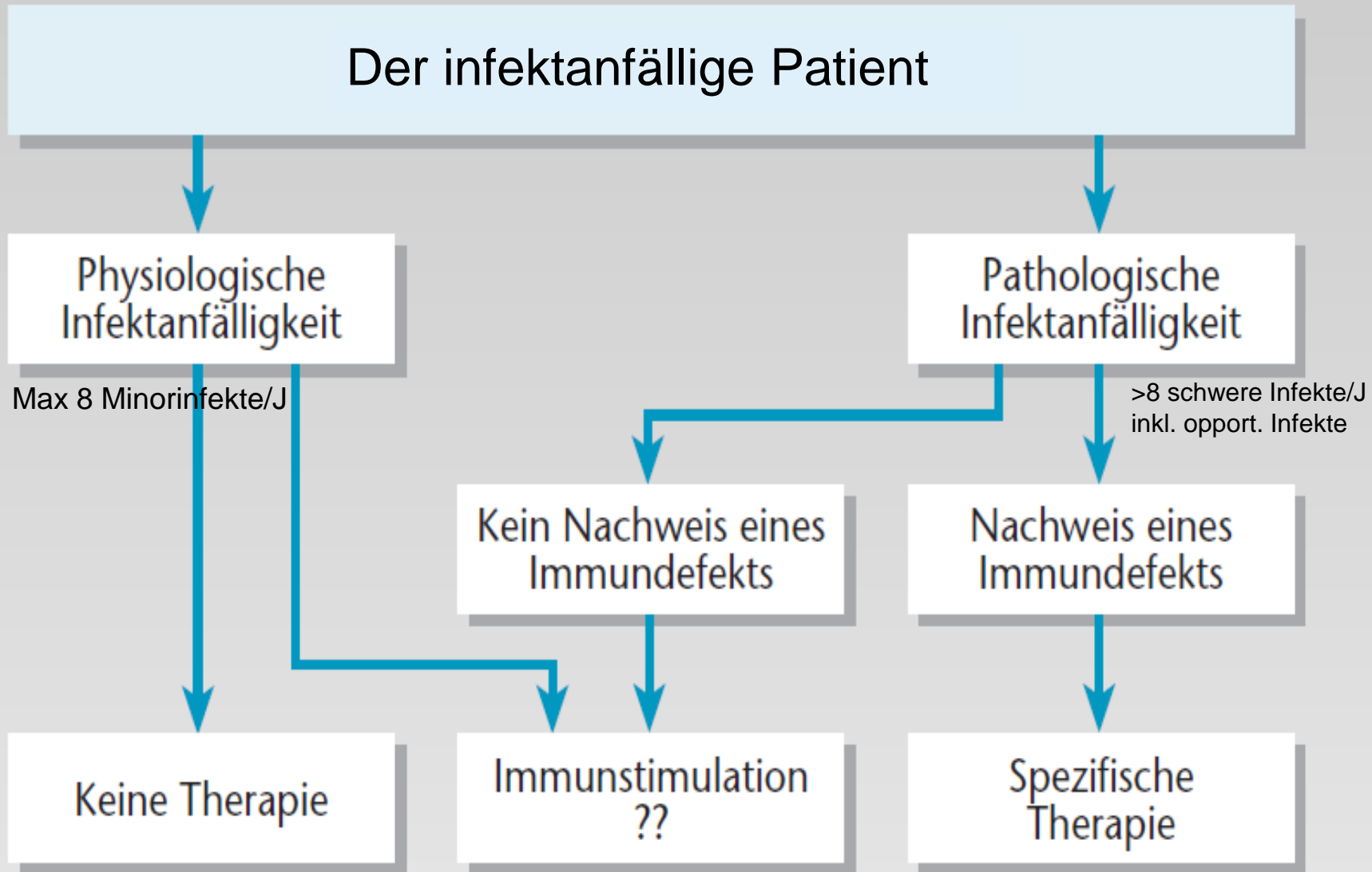


Unterscheidung zwischen physiologischer und pathologischer Infektanfälligkeit

Eigenschaft der Infektionen	Physiologische Infektanfälligkeit	Pathologische Infektanfälligkeit
Häufigkeit	Max. 8 Minor-Infektionen/Jahr bis Kleinkindesalter, danach seltener	> 8 Minor-Infektionen/Jahr bis zum Kleinkindesalter und darüber hinaus
Schweregrad	leicht, Minor-Infektionen	teilweise schwer, Major-Infektionen*
Verlauf	akut	chronisch, rezidivierend
Residuen	nein	ja
Rezidiv mit demselben Erreger	nein	ja
Opportunistische Infektion	nein	ja

* = Pneumonie, Sepsis, Meningitis, Zellulitis, Osteomyelitis, septische Arthritis, Empyem, tiefe Viszeralabszesse (nicht zervikale Lymphknoten).

Vorgehen bei Infektanfälligkeit



Substanzen zur Immunstimulation

Bei klar definierten klinischen Situationen – spezifische Immunstimulation

Biologika

Thymus-Hormone (Thymostimulin, Thymopentin)

Interferone (Interferon α , β , γ)

Zytokine (IL-2 ect)

Hämatopoetische Wachstumsfaktoren (GM-CSF, G-CSF)

Dimepranol-4-acetamidobenzooat

u.v.m

Unspezifische Immunstimulation

- Mikrobielle Produkte:
 - **Bakterienlysate (Bronchovaxom etc)**
 - Ribosomen-Präparationen (Biomunyl, Ribomunyl)
 - BCG-Keime (Onco TICE, BCG-S-medac)
- Pflanzliche Immunstimulationen:
 - **Echinacea** (Esberitox N, Echinacea)
u.v.m

Ziele und immunologische Effekte

1. Steigerung messbarer Abwehrfunktionen
2. Einfluss auf Infektionen betreffend Häufigkeit, Dauer, Schweregrad

Ist ein „Mehr“ einer immunologischen Leistung gleichbedeutend mit einem „Besser/erhöhten Schutz“ für den Patienten?

Sekretorisches IgA: Patienten mit selektiven IgA Mangel sind meist nicht Infekt-anfällig – klinische Bedeutung von IgA-Anstieg?

Helfer T-Zellen: unter Immunstimulation gemessene Veränderungen sind qualitativ sehr gering – klinisch relevant?
nur erhebliche Veränderungen (siehe HIV Patienten) sind klinisch bedeutungsvoll

Phagozyten: Patienten mit CGD (chronic granulomatous diseases) mit 50%ig reduzierter O_2^- Produktion zeigen keine erhöhte Infektanfälligkeit



Immunoreaktivitätsprüfung nicht genug
Klinische Wirksamkeitsstudien notwendig!!!

Pflanzliche Immunstimulantien- präklin. Studien

Enhancement of the **Humoral Immune Response** by Echinacea purpurea in Female Swiss Mice

David O. Freier et al. Immunopharmacology and Immunotoxicology

Published: 2003

Immunotropic Activity of Plant Extract Echinisol (**increased phagocytosis activity**)

Isaykina N.V. et al. Immunopharmacology and Immunotoxicology

Published: 2008

Echinacea-Induced **Macrophage Activation**

Allyn M. Sullivan et al. Immunopharmacology and Immunotoxicology

Published: 2009

Alkylamides from Echinacea Modulate Induced **Immune Responses in Macrophages**

A. Matthias et al. Immunological Investigations, **Published:** 2009

Immunity: Plants as **Effective Mediators**

M. Tauseef Sultan et al. Critical Reviews in Food Science and Nutrition; **Published:** 2013



Pflanzliche Immunstimulantien – klinische Studien

Grimm W, Mueller H. A randomized controlled trial of the effect of fluid extract of Echinacea purpurea on the incidence and severity of colds and respiratory infections. Am. J. Med. 106 (1999):

109 erwachsene Patienten mit >3 respirator. Minorinfekte im Vorjahr. Monitoring:

Häufigkeit und Schweregrad der „Erkältungen“ innerh. von 8 Wochen follow up.

Ergebnis: **keine Unterschiede zwischen Verum und Placebo**



Taylor JA et al. Efficacy and safety of echinacea in treating upper respiratory tract infections in children: a randomized controlled trial. J. Am. Med. Assoc 290 (2003)

407 Kinder (2-11 J): Echinacea purpura Präparation, therapeutischer Einsatz, randomisiert, placebo kontrolliert, doppelblind. Beginn der Therapie mit Einsetzen grippaler Symptome. Monitoring: Schweregrad und Dauer grippaler Zeichen.

Ergebnisse: **keine Unterschiede zwischen Verum und Placebo**

Nebenwirkungen kaum: Hautausschläge signifikant häufiger in Verum als Placebogruppe (7,1% vs 2,7%)

Immunostimulation to reduce recurrence after surgery for anal condyloma acuminata: a prospective randomized controlled trial

M. Mistrangelo*, S. Cornaglia†, M. Pizzio*, R. Rimonda*, G. Gavello*, I. Dal Conte‡ and A. Mussa†

*Department of Surgery and Centre of Minimal Invasive Surgery, †Oncological Surgical Department and ‡Infectious Diseases Department, University of Turin, Turin, Italy

Aim Human papillomavirus is the most common cause of sexually transmitted disease. It is associated with immunosuppression and shows a marked tendency to recur. We investigated a natural immunostimulant aimed to reduce recurrence.

Method A randomized controlled study was carried out including 261 patients allocated to surgical excision alone (control group; $n = 122$) and surgical excision plus postoperative immunostimulation for 30 days with a natural product (STET; study group; $n = 139$). Patients with HIV positivity were excluded. All patients gave fully informed consent.

Results The patients were followed for 6 months after surgery. Recurrence occurred in 7.2% (10/139) in the

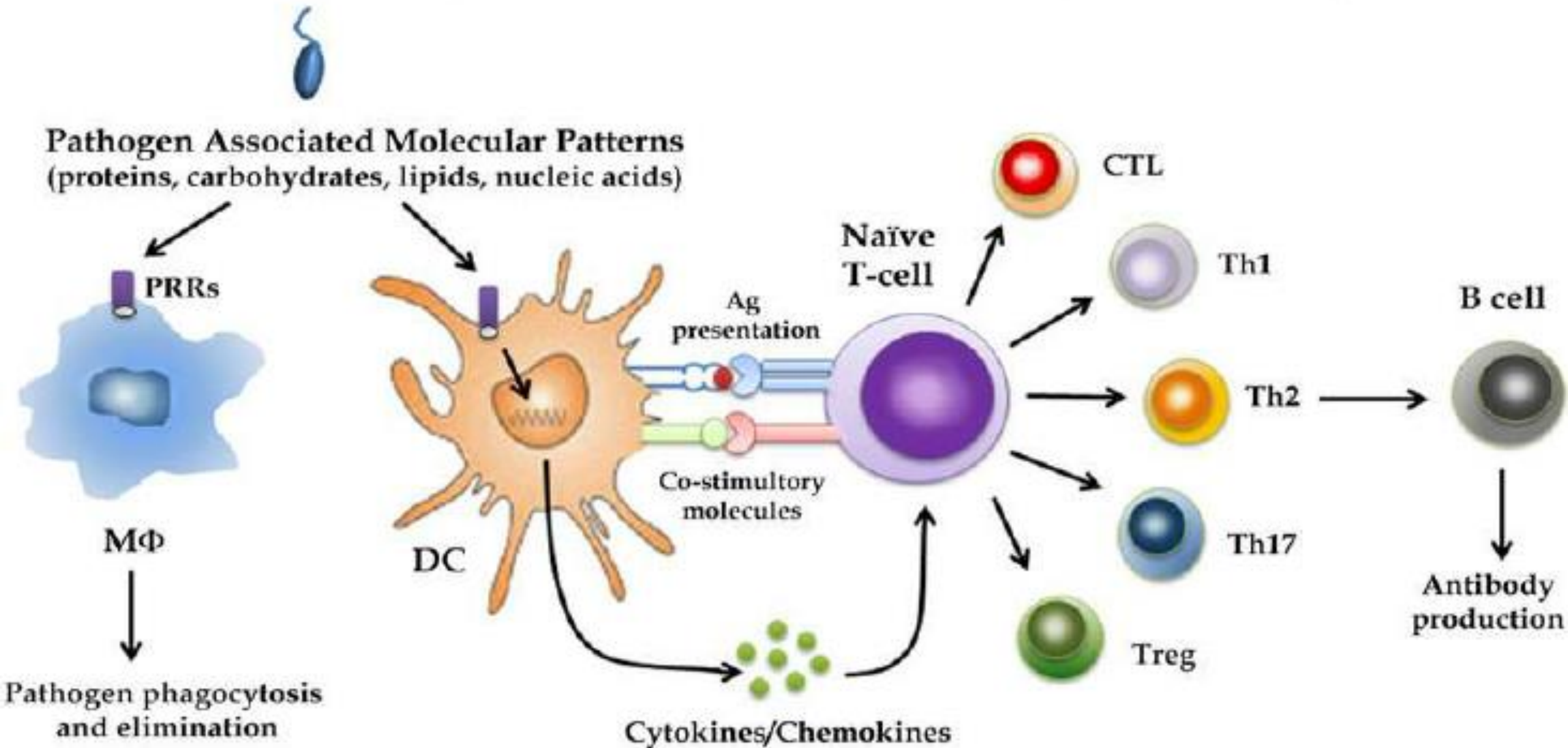
study group and in 27.1% (33/122) in the control group ($P < 0.0001$). There were no significant differences in the sex, sexual orientation, number of lesions, time to diagnosis and treatment or localization of lesions in the two groups.

Conclusions Immunostimulation using a natural product significantly reduced the incidence of recurrence of anal condylomata in patients undergoing surgical excision.

STET: 3 Tbl/d für 1 MO: Echinacea, Unicaria, Tabebuja, Papaya, Grapefruit, Andrographis

Innate Immunity

Adaptive Immunity



Immunostimulation with OM-85 in Children with Recurrent Infections of the Upper Respiratory Tract : A Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study

Kinder zw. 36-96 Monaten, n= 232

Rezidivierende respiratorische Infekte

Studie (prophylaktisch), randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert

1 Kpsl tgl im Monat 1, 10 Tage in Monaten 3-5

Ergebnisse: **signifikante Reduktion der Infekte durch Verum (16%),**

Effekte besonders deutlich bei Kindern mit > 3 Infekten in der Vorsaison

Keine relevanten NW



Sub-lingual administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate (PMBL) in patients with moderate, severe, or very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) according to the GOLD spirometric classification: A multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase IV study (AIACE study: Advanced Immunological Approach in COPD Exacerbation)

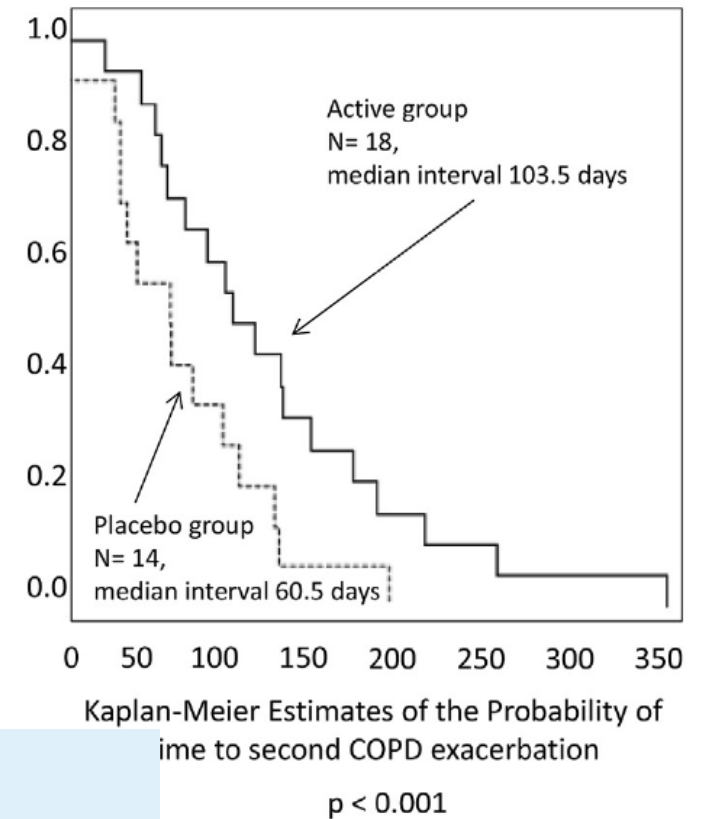
COPD Patienten, n= 284; 142: Ismigen®; 142: Placebo

Studiendauer 12 Monate

Primärer Endpunkt: *Reduktion der Anzahl an Infekten/Exazerbationen*

Sekundäre Endpunkte: (a) *Verlängerung des Intervalls zwischen Exazerbationen*, (b) *reduzierte Zahl an Fiebertagen*, (c) *reduzierte Hospitalisierungstage*

➔ Primärer Endpunkt nicht erreicht, aber
Signifikante Reduktion der Intervalle zwischen Exazerbationen



Erste Abwehr-
Barrierefunktionen

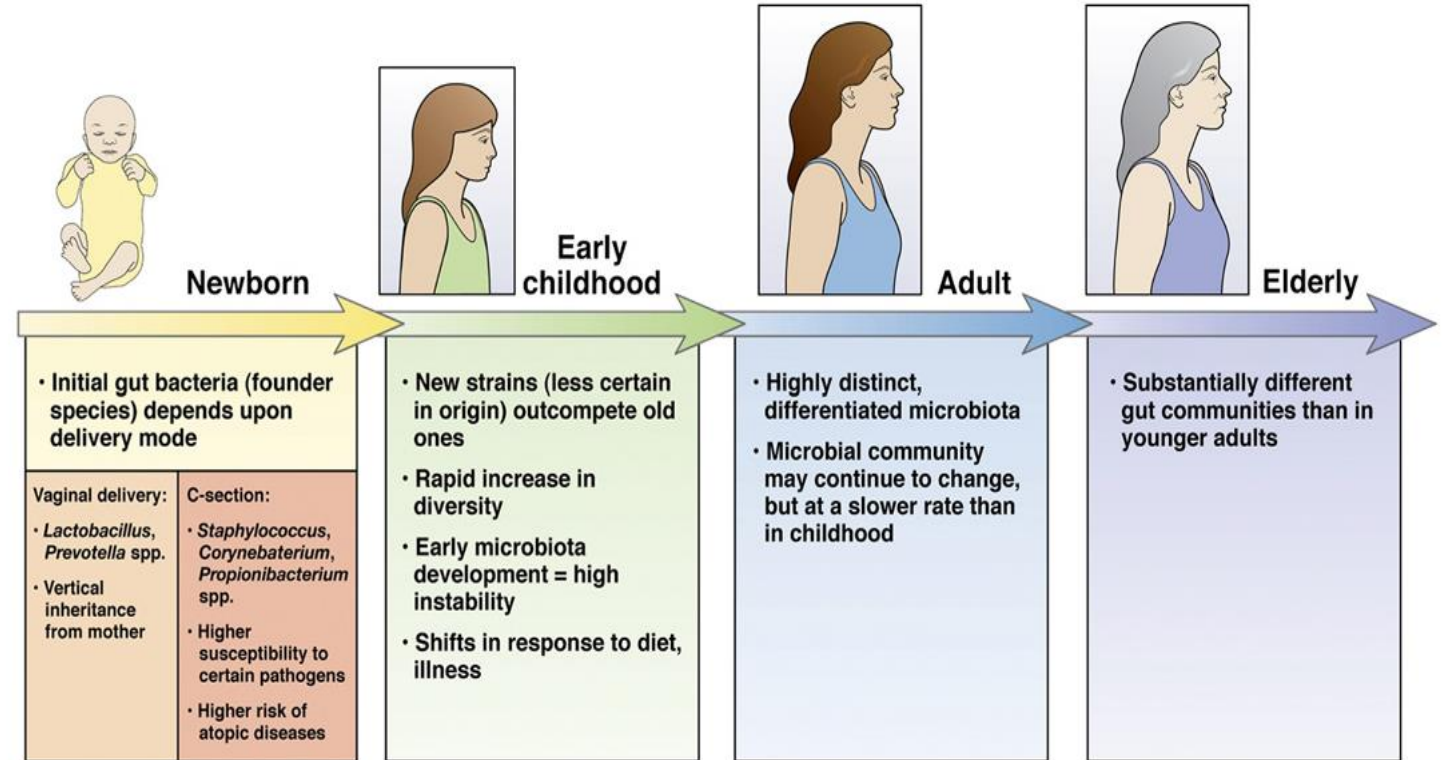
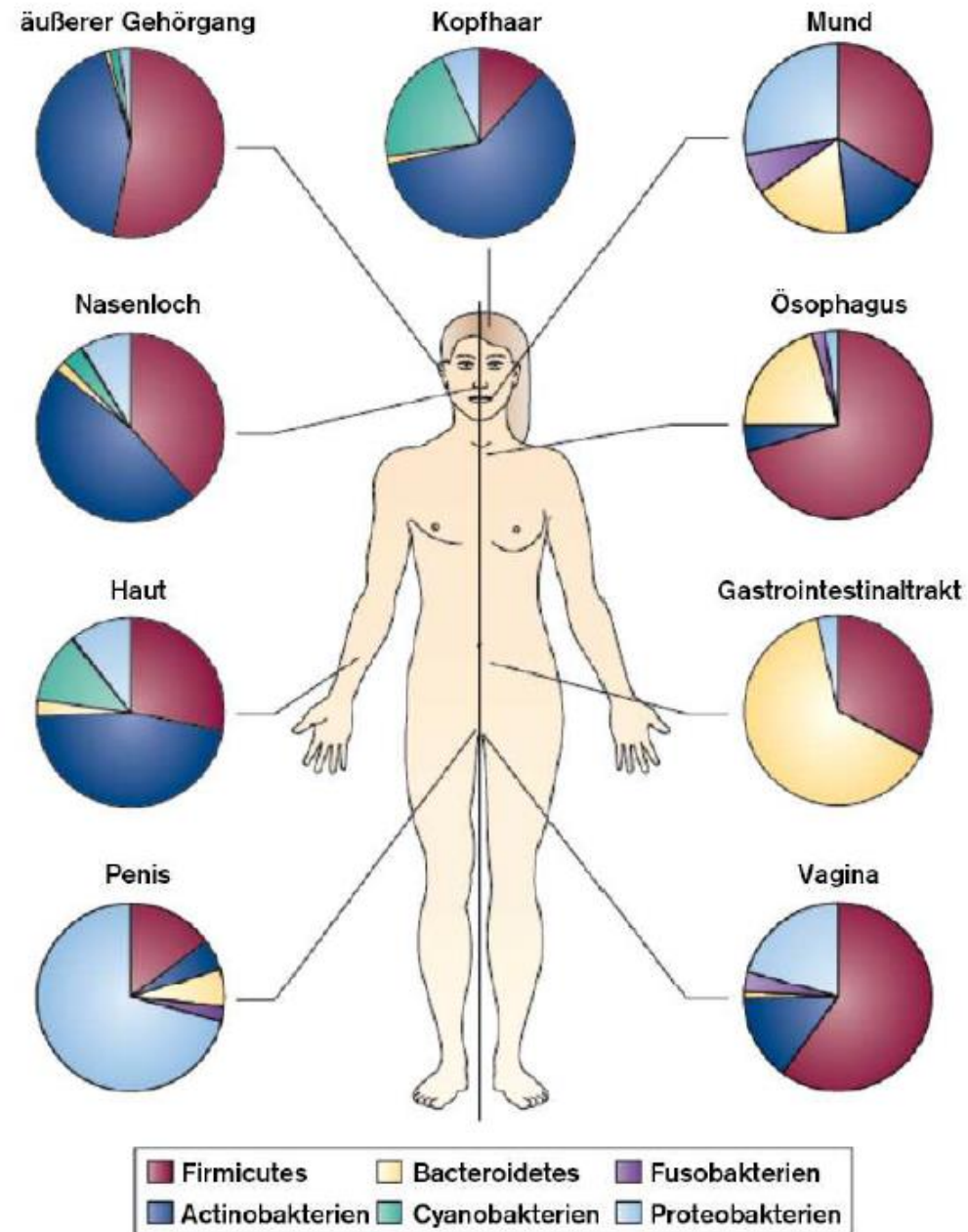
Immunstimulation-
Unspezifische Abwehr

Impfungen
Spezifische Abwehr

Immunhomöostase-
Mikrobiom



Das menschliche Mikrobiom



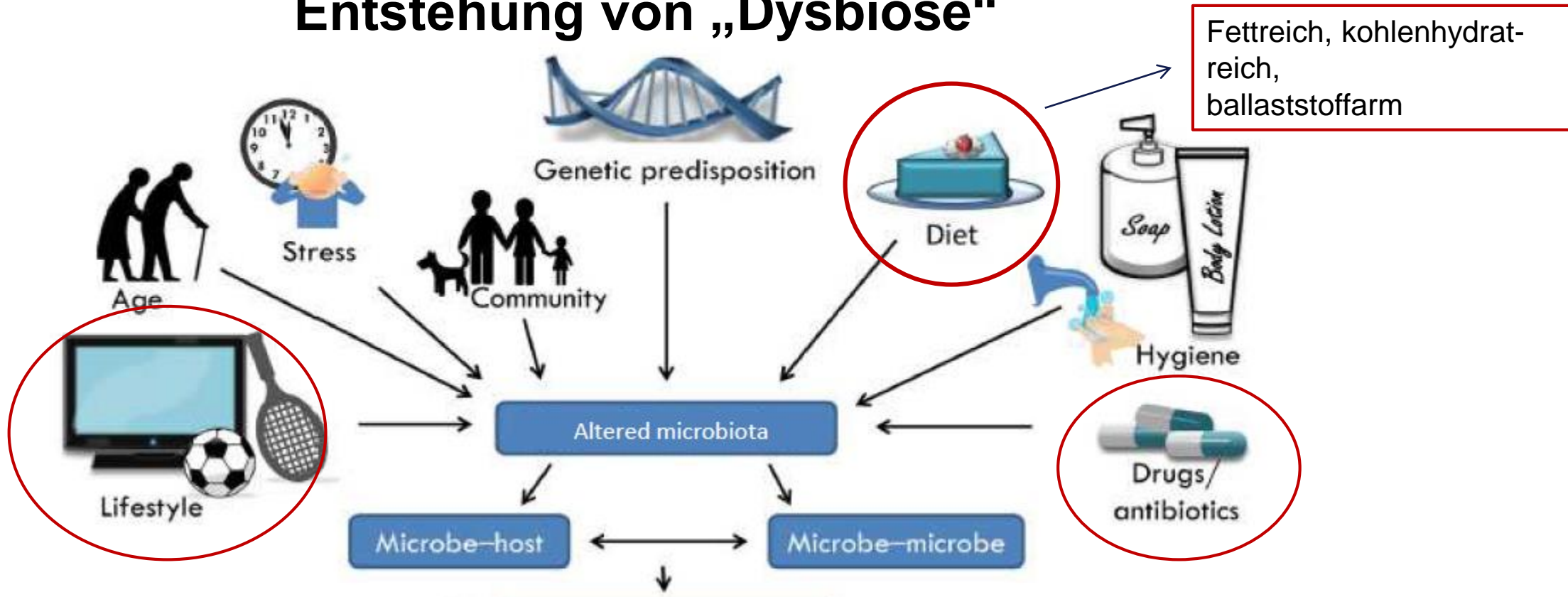
> 10^{14} Bakterien (> 100 Billionen) in unserem Körper,
i.e. > 10 x mehr als menschliche Zellen

Mikrobiom: 3.3. Mio. Genen

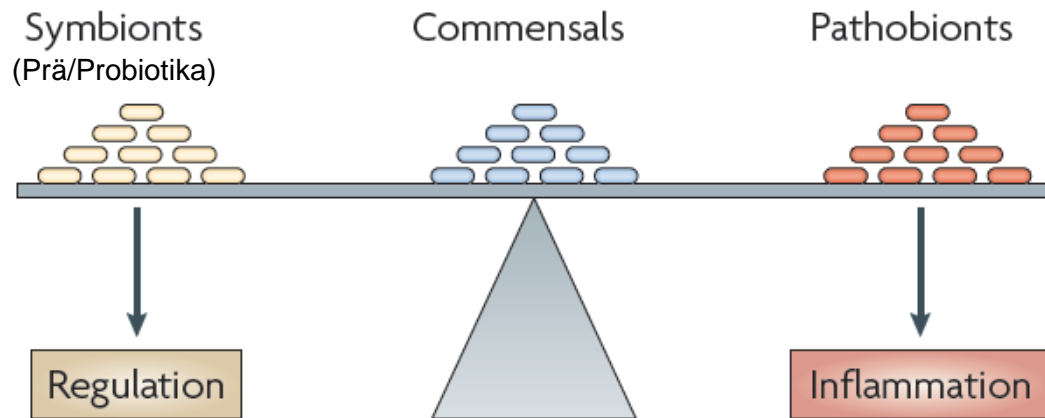
Humanes Genom: 20.000 Genen

Mikrobiom beeinflusst entscheidend Entwicklung des Immunsystems (Round J. 2009 Nat. Rev)

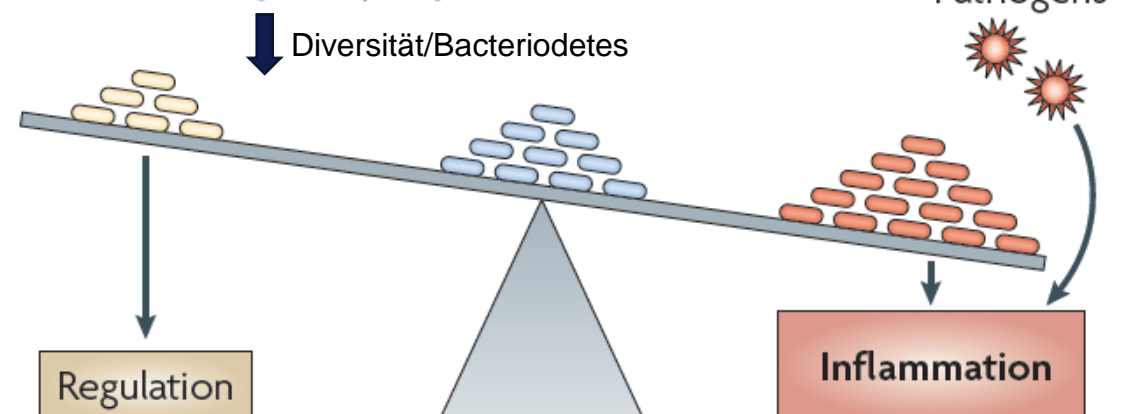
Entstehung von „Dysbiose“



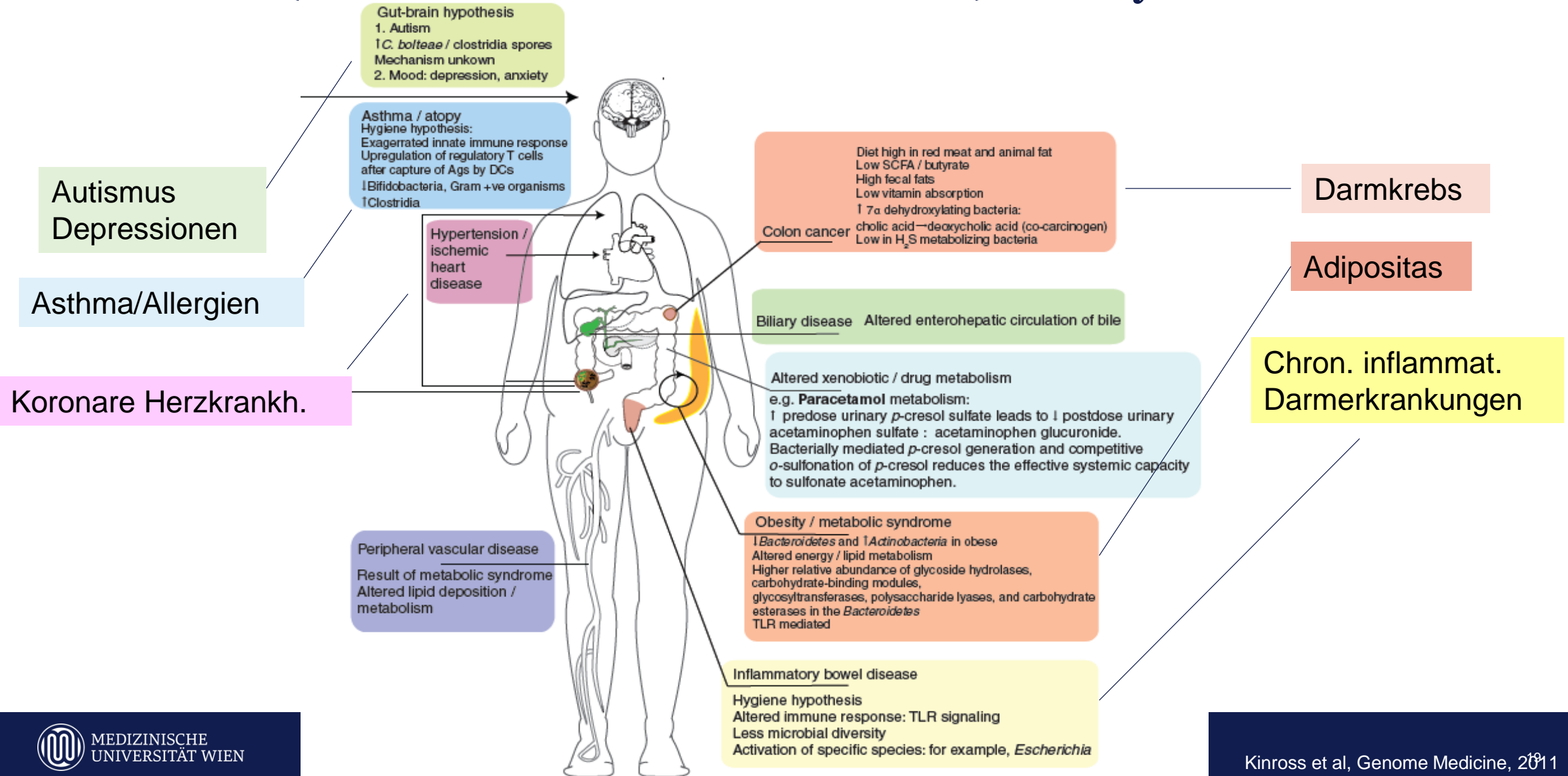
a Immunological equilibrium



b Immunological dysequilibrium



Entstehung von Krankheiten (non-communicable diseases) bei Dysbiose





Von Probiotika zu Pharmabiotika

- Non-invasive, non-pathogenic bacteria
- WHO: live organisms which when administered in adequate amounts confer health benefits on the host
- Modify the endogenous microflora








Beispiele von Probiotika, die beim Menschen eingesetzt werden

Probiotikum ≠ Probiotikum

- intrinsische Wirkungen
(immunstimulierend/Th1 fördernd versus immunsuppressiv/regulatorisch)
- Säurestabilität
- Verweildauer/Wirkungsdauer

Spezifische Selektion nötig um gewünschte Modulation zu erreichen!!!!

Klinische Studien zur Wirksamkeit von Probiotika bei intestinalen Erkrankungen

Clinical conditions		Results/Conclusions
Treatment of acute infectious diarrhoea (infants, children)		Cockrane review 2010: 63 studies with 8014 subjects: Shortened duration of diarrhea and reduced stool frequency; different endpoints, great variability, only approx. estimates
Prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhoea (AAD)		JAMA 2012: Metaanalysis of 82 RCT with 11.811 subjects: probiotics associated with reduction of AAD with a RR of 0,58
Prevention of Clostridium difficile-associated diarrhoea (CAAD)		Cockrane review 2013: 31 RCT with 4492 subjects: reduced risk of developing CDAD by 64% in adults and children
Irritabel bowel syndrome (IBS)		Gut 2010: 19RCT with 1650 patients. Some beneficial effects, but magnitude of benefit and most effective strain are uncertain
Necrotizing enterocolitis (NEC)		Pediatrics 2010: Metanalysis of 11 RCT with 2176 subjects: reduction in frequency of NEC and reduced overall mortality

...promising, BUT:



- **Optimale Dosierung**
- **Dauer der Behandlung**
- **Wirksamkeit von spezif. Probiotika in unterschiedl. Erkrankungsstadien**
- **Safety, bes. bei immun-supprimierten oder hospital. Patienten**



Frühzeitige Intervention mit Probiotika – Window of Opportunity für:

Allergieprävention?

Zahlreiche klin. Studien zur Probiotika Substitution in der
Schwangerschaft und Stillperiode zeigen:

- Verhinderung von **atopischer Dermatitis bei Kindern**
- Aber: keine Reduktion von Allergieentwicklung

POSITION ARTICLE AND GUIDELINES

World Allergy Organization
Guidelines for Allergic Disease Prevention
(GLAD-P): Probiotics

Probiotika in Schwangerschaft und Stillperiode nur bei
allergischen Müttern mit hohem Allergierisiko für Kind



Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates

Girish C Deshpande^{1,2}, Shripada C Rao^{3,4,5}, Anthony D Keil^{3,6} and Sanjay K Patole^{3,5*}

Table 3 Specific recommendations for major clinical decisions

Specific recommendations		LOE ^a [reference]
Selection of strains	Combination containing <i>Lactobacillus</i> and at least one <i>Bifidobacterium</i> species is preferable. <i>Lactobacillus</i> GG alone may not be effective	I [14]; II [55,56,60]; III-[3,15]
Dose	3×10^9 organisms per day, preferably in a single dose	I [14]; II [55,56,60]
When to start?	When the neonate is ready for enteral feeds, preferably within first 7 days of life	I [14]; II [55,56,60]; III [3,15]
How long to continue?	At least until 35 weeks corrected age, or discharge	II [55,56,60]
Supplementation during acute illness	Stopping the supplementation during an acute illness such as sepsis, NEC ^b or perinatal asphyxia may be safe	IV [94-98]

^aLevel of evidence.

^bNecrotising enterocolitis.

➡ Derzeitige Evidenz unterstützt routinemäßige Applikation von Probiotika bei Frühgeboren;
aber: „routine“ use ≠ „blind“ use

Probiotika als Ergänzung zu Impfungen?



Soh, SE et al. Effect of probiotic supplementation in the first 6 months of life on specific antibody responses to infant hepatitis B vaccination. Vaccine 2010.

Möglicher Benefit von Probiotikasubstitution für Impfungen bei:

- Personen mit instabiler Mikrobiota, z.B. Frühgeborene, Neugeborene
- Personen mit veränderter Mikrobiota: z.B. nach Antibiotikagaben
- Personen mit NCD/chron. Erkrankungen: z.B. Allergien, Adipositas, IBS
- Personen mit reduzierter Mikrobiota: z.B. Ältere



.....to be investigated!



Schabussova I et al. Perinatal probiotic treatment enhance IgG to rotavirus vaccine in offspring. 2016.

Perinatale Probiotika Substitution (L Paracasei) führt zu höheren Vakzine Antikörpern aber geringerer Zytokinproduktion (IFN-g) nach Rotavirusimpfung (präklinische Daten).

Zusammenfassung und take home message

Unspezifische Immunostimulantien

- Verwendung bei Personen mit erhöhter Infektionsneigung (ohne nachweisbaren Immundefekt)
- Mögliche Verbesserung allgemeiner Abwehrfunktionen

Probiotika

- Einsatz zur Verbesserung der Immunhomöostase
- Mögliche Verbesserung einer Dysbiose oder instabilen Mikrobiota



Kein Ersatz, aber mögliche Ergänzung, für Impfungen zur Etablierung einer spezifischen Immunität gegen impfpräventable Erkrankungen



SHAPE

Lifestyle

Mind and Body

Rechteckiges Ausschneiden

How to Boost Your Immune System

By the editors of Shape.com

Danke für Ihre
Aufmerksamkeit!

Top immunity boosters, # 1. Go out and mingle

Top immunity boosters, # 2. Listen to Beethoven (or Britney)

Top immunity boosters, # 3. Turn down the volume

Top immunity boosters, # 4. Look on the bright side

Top immunity boosters, # 5. Laugh out loud

Top immunity boosters, # 6. Use your brain