

Luivac[®]

antigenos multibacterianos lisados

Inmunoterapia Oral de las
infecciones respiratorias
recidivantes

**M
O
N
O
G
R
A
F
I
A**

Infecciones recurrentes de las vias respiratorias altas y bajas.....	3
Estructura y funcionamiento del sistema inmunitario.....	5
Administracion oral de Luivac en infecciones respiratorias.....	8
Activacion inmunitaria con Luivac [®] (resumen).....	9
Estudios experimentales y estudios farmacologicos en humanos del principio activo	10
Toxicologia	11
Luivac [®] en el uso clinico.....	12
Eficacia.....	13
Seguridad y tolerancia de Luivac [®]	25
Ventajas de Luivac [®]	26
Informacion breve.....	27
Literatura	28



**I
N
D
I
C
E**

■ Infecciones recurrentes de las vías respiratorias altas y bajas

Las infecciones respiratorias tienen gran importancia en el mundo entero. El 25 al 50 % de todas las consultas médicas son causadas por enfermedades respiratorias agudas (Lode 1990). Según Riedl-Seifert (1989) las infecciones recidivantes del tracto respiratorio son una de las consultas más frecuentes en la práctica pediátrica.

No considerando los niños, la OMS (Organización Mundial de la Salud) define infecciones recidivantes y crónicas como sigue:

Infección recidivante

Dentro de los últimos 12 meses por lo menos tres ataques

Infección crónica

Dentro de una o más de tres meses con molestias

Fig. 1: Definición de la OMS para infecciones recidivantes y crónicas en adultos (citado por Kolb/Reinhardt 1990)

Debido a las condiciones específicas en niños (inmadurez fisiológica del sistema inmunitario y particularidades anatómicas en el tracto respiratorio), se deben considerar números mayores de infecciones por año dependiendo de la edad.

Si la frecuencia de infecciones pasa de cierta medida, hay que pensar en una infección respiratoria recurrente o crónica. Factores como la gravedad de los síntomas, transcurso o duración de la enfermedad deben incluirse también en la evaluación (Friedrich/Bartmann 1988).

Los niños menores de 5 años son afectados con mayor frecuencia por enfermedades virales, más tarde las infecciones bacterianas llegan a ser más importantes (Stickl 1979).

Una serie de factores puede ocasionar una mayor susceptibilidad a las infecciones:

Factores desencadenantes más frecuentes

- Sistema bronquial hiperreactivo o lesionado con anterioridad
- Alérgenos
- Hábito de fumar - también fumar pasivamente -
- Sustancias nocivas del ambiente o trabajo
- Stress psíquico o físico
- Patógenos masivos en instituciones comunitarias o sitios muy concurridos

Fig. 2: Factores que pueden ocasionar una susceptibilidad a infecciones (relación en Belohradsky 1976, Tacke et al. 1978, Stogmann 1992)

Las deficiencias inmunitarias en el sentido de un síndrome de deficiencia inmunitaria se diagnostican raras veces como causa de infecciones respiratorias recidivantes. La falta de IgA con una frecuencia de 1:500 a 1:2000 es el síndrome de deficiencia de anticuerpos observado con más frecuencia (Bartmann 1990).

La importancia de las infecciones recidivantes de las vías respiratorias puede caracterizarse más precisamente por tres círculos de problemas:



Fig. 3: La importancia de infecciones recidivantes de las vías respiratorias

Complicaciones/agravamiento

Las infecciones pueden preparar el suelo para una hiperreactividad bronquial o favorecer una sensibilización alérgica (Lindemann 1991). Existe un elevado riesgo de que las infecciones respiratorias recurrentes se vuelvan crónicas como bronquitis crónica o asma bronquial. En una bronquitis ya existente el pronóstico es determinado decisivamente por el número y la gravedad de las recidivas infecciosas. Cada infección respiratoria grave produce una lesión de las mucosas y significa un paso más hacia la cronicidad (Wiedey 1987).

Carga para el paciente y su familia

Las infecciones frecuentes son per se \geq una gran carga para el paciente y su familia. Tampoco deberían olvidarse p.ej. las frecuentes ausencias en la escuela con el resultante déficit de aprendizaje, la cuestión de con quién estará el niño en caso de estar ambos padres ausentes durante el día, el \leq sentirse postergados \geq de los hermanos sanos en la familia debido al frecuente cuidado del niño enfermo.

Costos económicos

En un estudio realizado por Infratest Suisse, Suiza, fue comprobado que el promedio de las recidivas de pacientes ambulatorios por año pudo ser reducido de 7,2 a 2,1. De esta forma los costos médicos de los pacientes con infecciones recurrentes de las vías respiratorias pudieron ser reducidos hasta un 55 %.

Por estas razones las infecciones recidivantes de las vías respiratorias altas y bajas no deberían considerarse como inevitables o necesarias para el desarrollo de una buena inmunidad de los niños. Los antibióticos - muy importantes en el estado agudo de una infección - no pueden evitar las recidivas infecciosas (Wiedey 1987).

Al lado de la medicación clásica se ofrece, por eso, la inmunoterapia oral con Luivac en las infecciones recurrentes del tracto respiratorio.

■ Estructura y funcionamiento del sistema inmunitario

Resumen

El sistema inmunitario cumple con la importante tarea de proteger el organismo de agentes patógenos y otras influencias nocivas del ambiente. Para esto el cuerpo dispone de un sistema complejo.

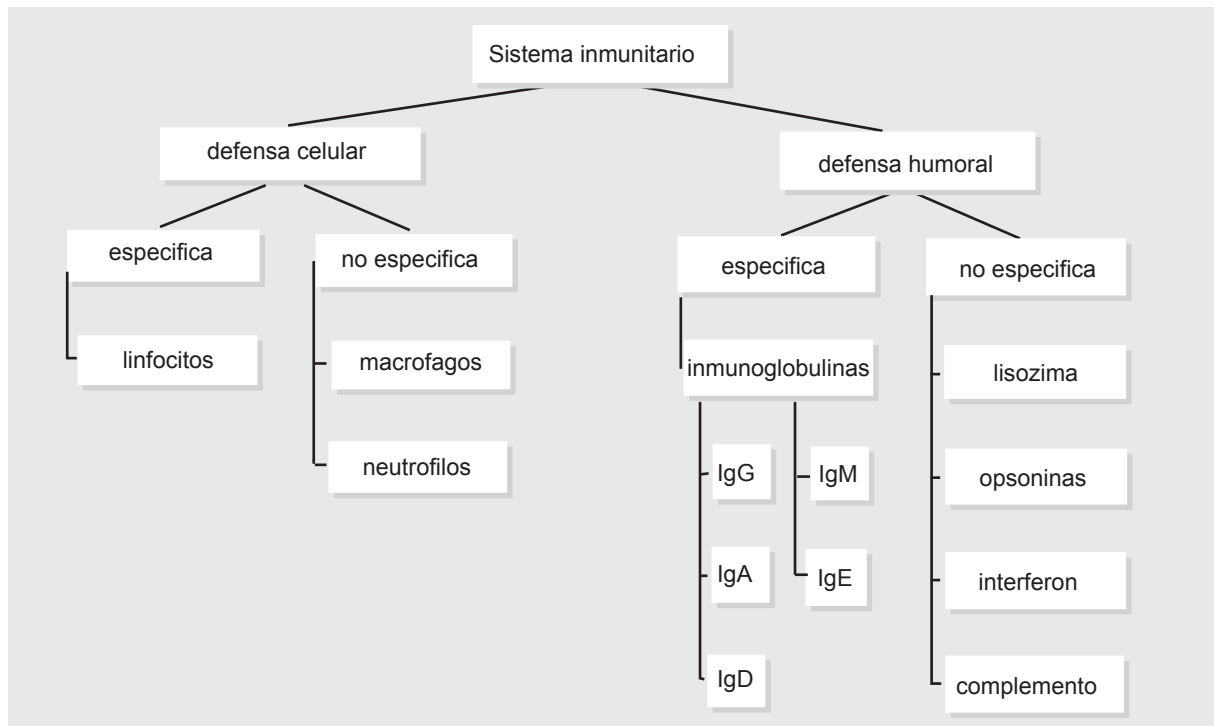


Fig 4: El sistema inmunitario del hombre

Las reacciones del sistema inmunitario específico y no específico están íntimamente relacionadas. Los mecanismos inespecíficos necesitan y actúan sobre los factores específicos para su actividad defensiva y alreves (Dumrese 1992).

Básicamente la defensa inespecífica como primer frente defensivo ofrece una protección innata que, sin embargo, no puede ser fortificada por una infección repetida. Después de penetrar un agente infeccioso a través de este primer frente - cuando amenaza pues otra multiplicación e invasión - se presenta la defensa inmunitaria específica, es decir adaptada directamente al agente patógeno respectivo, como segundo frente de defensa.

Los procesos de entrenamiento de las células competentes para la inmunidad específica les hace posible reconocer el agente infeccioso en el segundo contacto; resulta que la defensa del organismo se vuelve más fuerte y rápida.

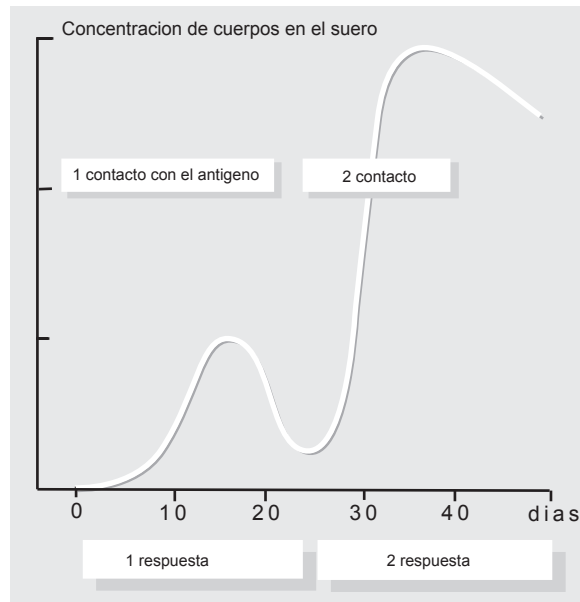


Fig. 5 Primera y segunda respuesta después del primer y segundo contacto con el antígeno (Schmolke 1989)

Este hecho que conocemos de las vacunaciones clásicas se aprovecha también en el tratamiento con el lisado bacteriano polivalente Luivac[®], continuando después de la primera fase de tratamiento y una pausa de 28 días con un segundo tratamiento (= refuerzo).

El sistema inmunitario de las mucosas

En las mucosas hay un contacto intenso entre organismo y ambiente; la mayoría de los agentes infecciosos llegan al cuerpo a través de las mucosas. Mientras que la superficie de la piel del adulto mide solamente unos 2 m², las vías respiratorias ofrecen una superficie de 80 m² para el ataque de infectantes, la superficie de estómago e intestino hasta más de 200 m²: (Kalden 1987). Por eso se comprende que era necesario desarrollar un sistema efectivo de defensa, adaptado perfectamente a las condiciones locales.

La totalidad de los sistemas inmunitarios asociados a las mucosas se llama MALT (= mucosa-associated lymphoid tissue), el sistema inmunitario local del tracto respiratorio BALM (= bronchus-associated lymphoid tissue) y del tracto intestinal GALT (= gut-associated lymphoid tissue).

GALT

(gut-associated lymphoid tissue)
tejido linfático asociado al intestino

BALM

(bronchus-associated lymphoid tissue)
tejido linfático asociado a los bronquios

MALT

(mucosa-associated lymphoid tissue)
tejido linfático asociado a las mucosas

Fig. 6: Explicación de los conceptos respecto al sistema inmunitario de las mucosas

El moco adherido a las superficies epiteliales constituye una parte esencial del sistema inmunitario de las mucosas, ocupando la IgA secretoria (IgAs) un lugar prominente. Se llama pintura antiséptica. La importancia de la IgAs se desprende del hecho de que es secretada diariamente en un volumen de 30-100 mg/kg de peso corporal y con eso supera ampliamente el volumen de todas las demás inmunoglobulinas (Russel/Mestecky 1988).

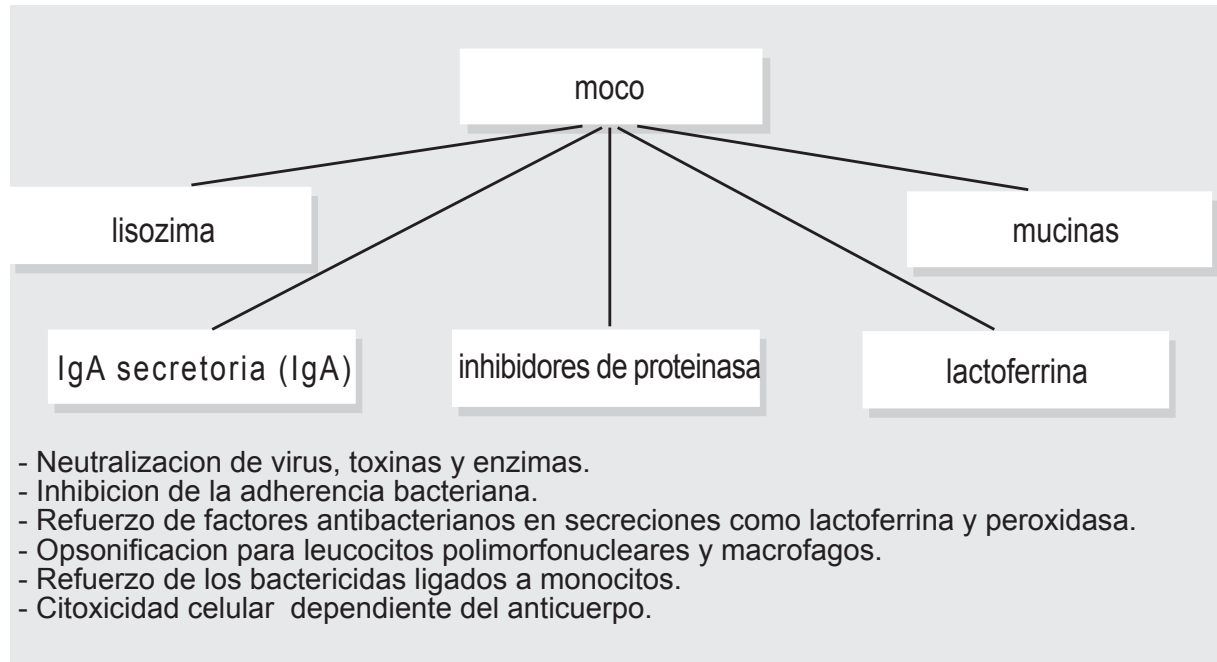


Fig. 7: Factores de defensa del moco (modificado según Riedl-Seifer/van Aubel 1990 y Mestecky et al. 1986)

Administración oral de Luivac® en infecciones respiratorias

Este modo de actuar aprovecha las posibilidades del sistema inmunitario local de las mucosas que trabaja de acuerdo con un principio muy económico:

Si un microorganismo penetra a través de una mucosa, p.ej. del tracto gastrointestinal, se transmite la información y de inmediato sigue la formación de mecanismos defensivos en todos los demás tejidos inmunitarios de las mucosas, también en el tracto respiratorio.

El tracto gastrointestinal se ofrece sobre todo por que, aparte de su elevada capacidad de absorción, posee la mayor acumulación de células inmunocompetentes (Riedl-Seifert et al. 1990).

Ingestión del antígeno (p.ej. Luivac).

Células epiteliales especializadas - células M (= microfold) - absorben los antígenos y los transmiten a los linfocitos intraepiteliales vecinos que a su vez migran a las placas de Peyer.

En las placas de Peyer (= acumulación de folículos linfáticos) se entrenan las células B inmaduras, es decir que estas células se activan para poder actuar más rápidamente después del segundo contacto.

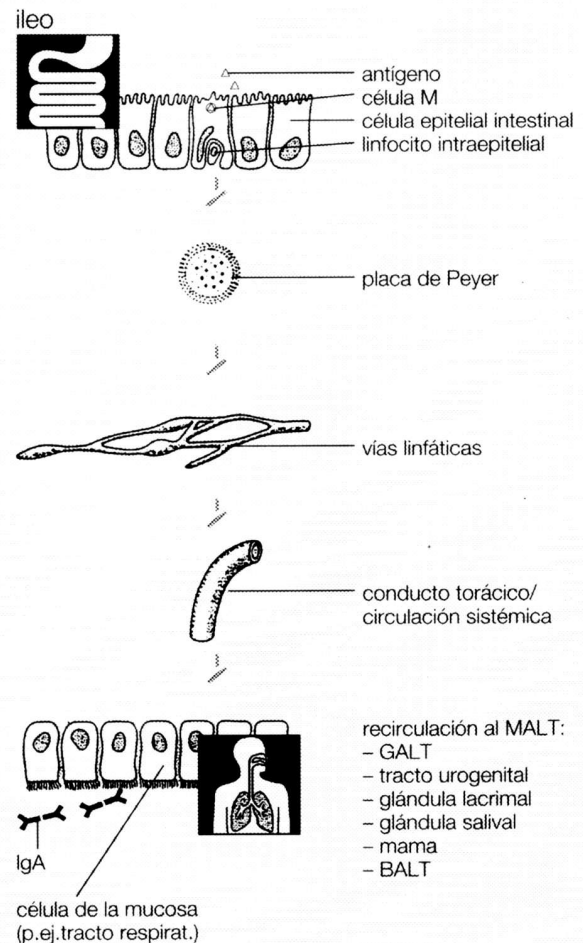
A través de las vías linfáticas aferentes estas células B inmaduras y activadas llegan a los nodulos linfáticos mesentéricos donde se diferencian más.

A través de vías linfáticas eferentes estas células llamadas ahora plasmoblastos, van a la circulación sanguínea a través del conducto torácico.

Mediante la circulación las células inmunitarias llegan a otros órganos e inmigran solamente en mucosas = recirculación al MALT = homing. Aquí se diferencian a células plasmáticas productoras de IgA. Por asociación de 2 moléculas de IgA y la formación de la llamada componente secretoria se forma la IgA secretoria que se secreta en la superficie de las mucosas.

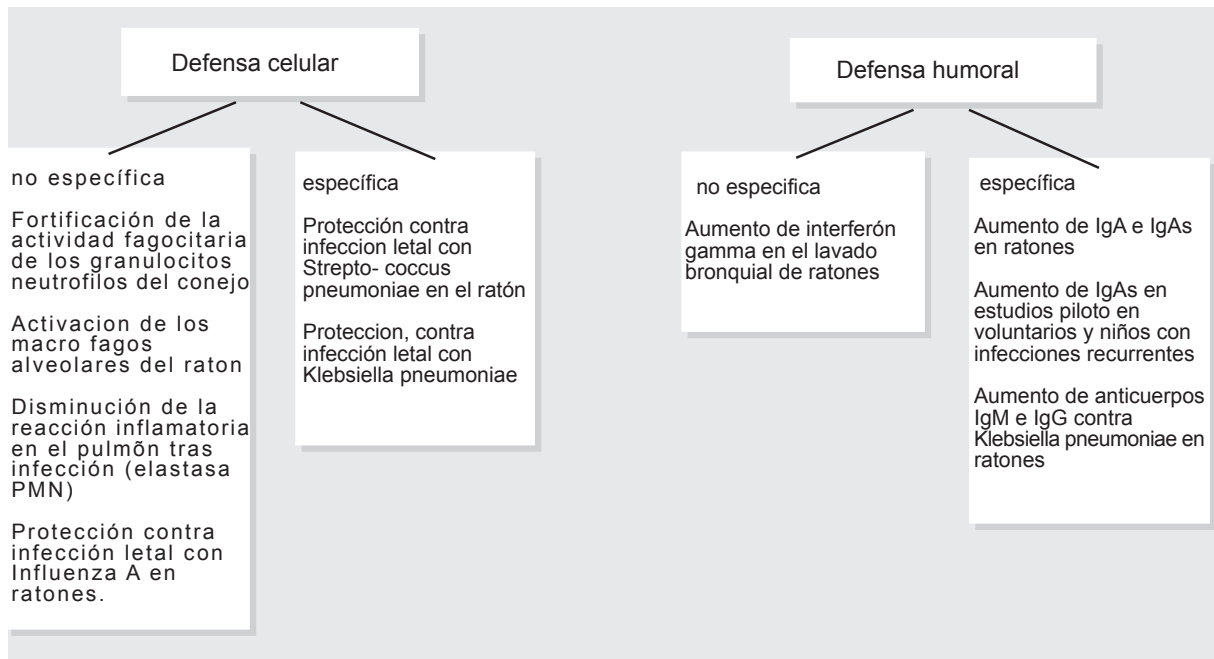
En el caso de Luivac® se ha documentado por primera vez que gracias a la preparación especial de este lisado bacteriano se logra una migración enfocada de los linfocitos entrenados hacia el tejido inmunitario de las mucosas. Es interesante que el tracto respiratorio se aprovecha en particular: De esta manera se ha probado claramente la existencia de un vínculo entre los sistemas inmunitarios del intestino y de las vías respiratorias después de la inmunización oral con este producto.

(*Ruedl et al., 1993)



■ Activación inmunitaria con Luivac®

(resumen)



¿Qué significa activación inmunitaria?

El principio activo de Luivac® se basa en un estímulo inmunitario específico como en caso de una vacunación activa y en un aumento simultáneo de la defensa no específica. Según Baenkler (1991) este aumento de una reacción inmunitaria insuficiente se describe perfectamente con el concepto de activación inmunitaria.

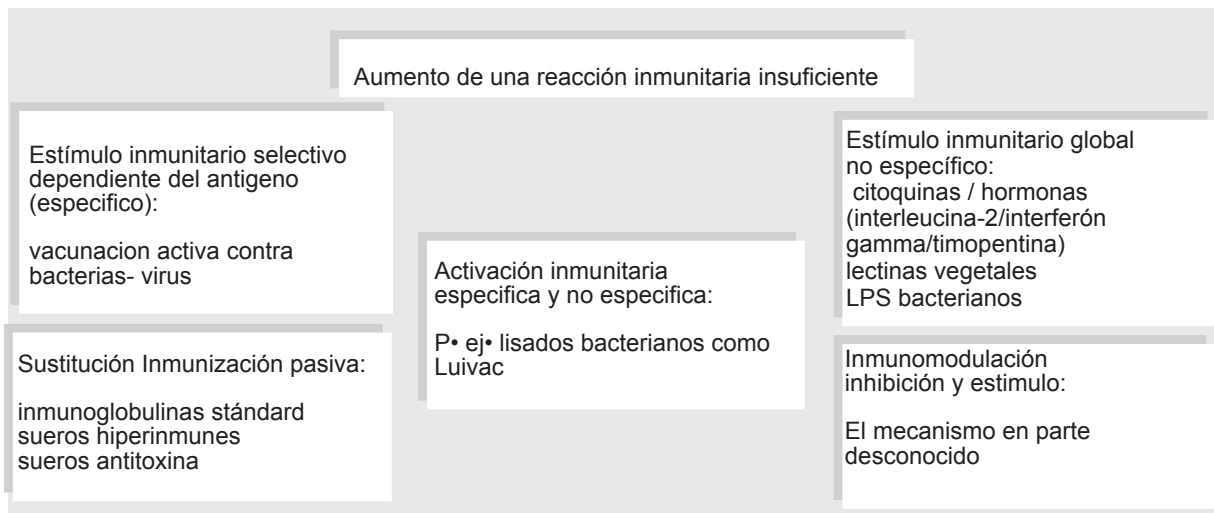


Fig 10: Inmunoterapia mediante farmacos en una reacción inmunitaria insuficiente (modificado segun Baenkler 1991)

■ Estudios experimentales y estudios farmacológicos en humanos del principio activo

Es prácticamente imposible enumerar todos los efectos del lisado bacteriano. Cuando se activa un factor inmunitario, este ejerce una influencia también en otros factores, debido a la interrelación múltiple entre las defensas específicas y no específicas. Para aclarar el principio activo se estudió por eso la influencia de Luivac[®] en mecanismos inmunitarios decisivos.

Luivac[®] activa la defensa celular

Fortificación de la actividad fagocitaria

- (Bremm/König 1988)

- Granulocitos neutrófilos

(Georgopoulos/Block 1984)

(Helmberg et al. 1989)

- Macrófagos alveolares

(Kreuzfelder et al. 1988)

(Nathan et al. 1980)

(van Daal et al. 1991)

(Ashby 1986, Beusenbergh et al. 1989)

- Disminución de la reacción inflamatoria del pulmón tras infección (elastasa PMN)

(Lafuma 1988)

(van Daal et al. 1991)

Luivac[®] activa la defensa humoral

Aumento de interferón Gamma en el lavado bronquial de ratones. El interferón Gamma es una parte integral del sistema inmunitario no específico. Posee p.ej. propiedades antivirales.

(Refaat et al. 1985)

(Kaufmann 1988)

(Engler/Kirchner 1983)

(van Daal et al. 1992)

- Aumento de IgA o IgAs por Luivac[®]

(Frühwirth et al. 1989)

(Riedl-Seifert 1991)

(van Aubel et al. 1991)

- Aumento de anticuerpos IgM e IgG contra *Klebsiella pneumoniae* en ratones

(van Dijke et al. 1991)

Efecto protector contra infecciones letales

(van Daal et al. 1990)

- Protección contra *Klebsiella pneumoniae*

(van Dijke et al. 1991).

(según van Dijke et al. 1991)

- Protección contra virus Influenza A

(van Daal et al. 1991)

■ Toxicología

Luivac® fue sometido a intensos estudios toxicológicos, todos en conformidad con las reglas de las GLP (Good Laboratory Practices) (Korte et al. 1990).

Toxicidad aguda

La administración oral de hasta 5000 mg de lisado bacteriano/kg de P.C. a ratones y ratas no resultó en indicios algunos de propiedades tóxicas de la sustancia.

Toxicidad subaguda

La administración oral del lisado bacteriano durante un periodo de 28 días a ratas y monos en dosis hasta 972 veces la dosis terapéutica no dio efecto alguno sobre parámetros clínicos, clínico-químicos, hematológicos, morfológicos e histopatológicos.

Toxicidad crónica

En estudios a largo plazo durante 6 meses en ratas y monos (dosis hasta 900 veces la dosis terapéutica) tampoco se encontraron indicios de efectos tóxicos.

Toxicidad de reproducción

De los estudios con ratas y conejos sobre la embriotoxicidad, teratogenicidad y fertilidad no resultaron anomalías. En el estudio de la toxicidad perinatal y postnatal se observó una ligera reducción del tamaño de la ventregada a dosis elevada (600 veces la dosis terapéutica).

Mutagenicidad

En tres estudios in vitro y un estudio in vivo no se pudieron demostrar propiedades mutagénicas del lisado bacteriano.

■ Luivac[®] en el uso clínico

Estudio doble ciego, controlado con placebo, sobre la prevención de recidivas infecciosas de las vías respiratorias superiores e inferiores (PIROL I)

Para investigar la eficacia y tolerancia de Luivac[®] se realizó un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo (Fischer et al. 1992). Se incluyeron a 342 pacientes ambulatorios con edades entre 18 y 50 años con por lo menos cuatro infecciones recidivantes de las vías respiratorias en el año precedente. La bronquitis fue el diagnóstico más frecuente de la anamnesis con más del 80%, seguido por rinitis, sinusitis y faringitis, siendo posible las patologías múltiples. En cuanto a sus datos anamnésicos y sociodemográficos los grupos terapéuticos fueron comparables.

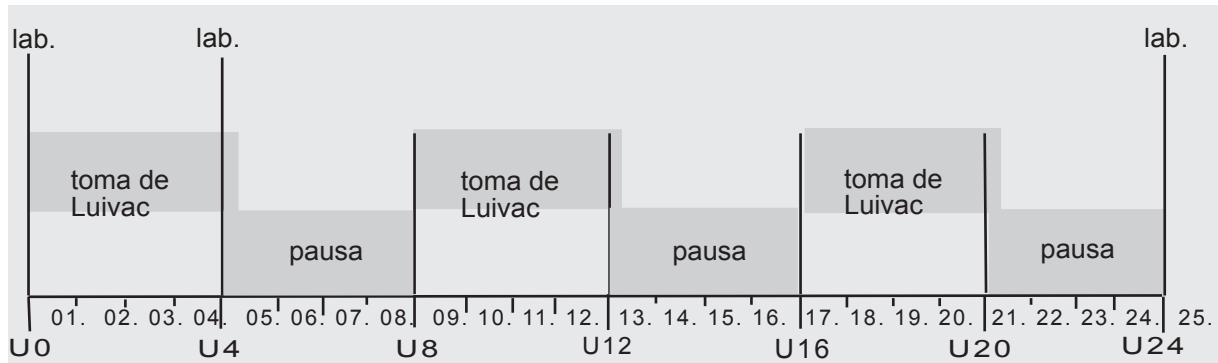


Fig. 11: Vista general del esquema de tratamiento (Fischer et al. 1992) [U = examen]

El estudio duró 6 meses; durante tres periodos de tratamiento de 28 días cada uno, separados por intervalos libres de tratamiento de 28 días, se tomó una cápsula diaria de Luivac[®].

Parámetros principales

- Gravedad máxima de los síntomas clínicos (= producto del número de infecciones y de la gravedad máxima de 5 síntomas)
- Tolerancia

Parámetros secundarios

- Frecuencia de las infecciones
- Tratamiento adicional
- Edad

Fig.12 criterios del estudio (según fischer et al. 1992)

■ Eficacia

• Sintoma

El criterio principal - gravedad máxima de los síntomas clínicos - fue definido de antemano como el producto de la gravedad máxima de cinco síntomas infecciosos y del número de infecciones. Sumar diferentes síntomas en puntuaciones se ofrece cuando un cuadro patológico no se puede describir con un síntoma principal (Gross 1989); dado que además en parte había varias infecciones entre fechas de exámenes, fue indispensable incluir el número de infecciones. En 6 fechas de exámenes se evaluaron los síntomas (secreción nasal, producción de esputo, molestias al tragar, tos y disnea) de acuerdo con una escala de 4 puntos (inexistente, leve, mediano, fuerte); la clasificación se realizó según criterios inequívocos.

En la figura 13 se ve que la gravedad máxima de los síntomas clínicos en el grupo de Luivac fue menor en todos los exámenes en comparación con el grupo de placebo; una diferencia estadísticamente significativa se vio a partir del tercer examen en la 12a semana (después de la segunda fase de tratamiento).

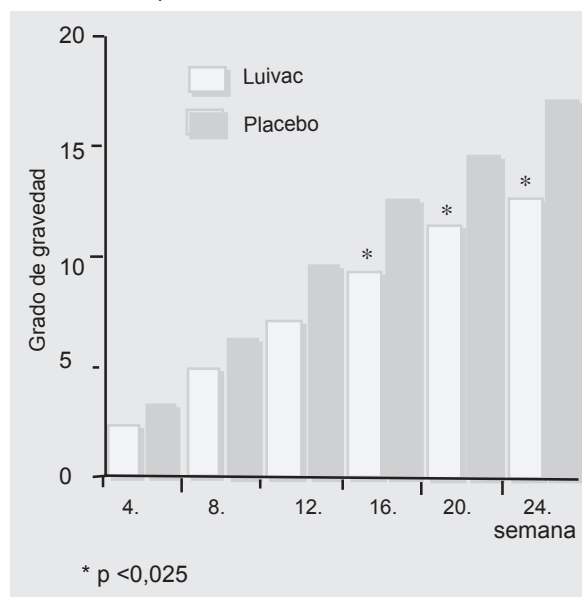


Fig. 13: Grado de la gravedad máxima de los síntomas clínicos (= producto del número de infecciones y de la gravedad máxima de 5 síntomas) (según Fischer et al. 1992)

• Número de infecciones

La reducción del número de todas las infecciones ocurridas - en comparación con las del año anterior - fue estadísticamente significativa en el grupo tratado con el producto activo. Gracias a Luivac[®] el número de infecciones disminuyó en un 39 %, en el grupo de placebo en un 25 %.

Se debe hacer notar que la comparación de los criterios de inclusión - cuatro o más infecciones recurrentes por año - con la cuota de enfermedades observadas resultó en una frecuencia mucho menor durante el tiempo de observación en el grupo de placebo. Esto se puede deber a efectos inespecíficos del estudio y a condiciones estacionales (un invierno moderado en el año del estudio).

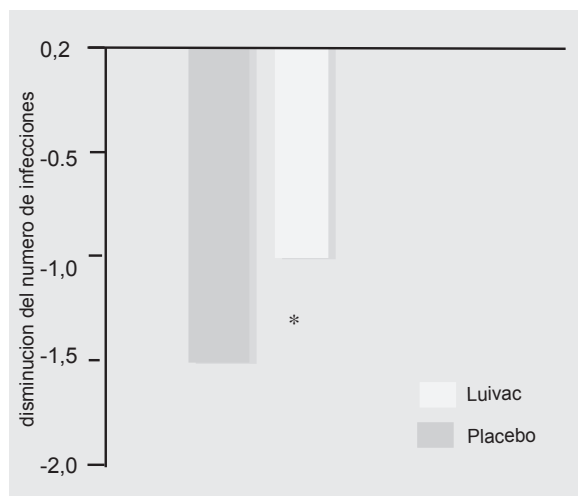


Fig. 14: Disminucion del número de infecciones durante el tratamiento con Luivac[®] y placebo en comparación con el año anterior (según Fischer et al. 1992)

• Tratamiento adicional

Aunque a excepción de inmunomoduladores, se permitió el tratamiento usual de infecciones respiratorias, se pudo asegurar con significancia estadística ($p < 0,05$) que el número de los pacientes con tratamiento adicional fue menor bajo Luivac[®] que en el grupo de placebo. Este resultado subraya la gravedad máxima significativamente menor de los síntomas clínicos bajo Luivac[®], si se considera que la administración de medicamentos sintomáticos tiene un efecto directo sobre la gravedad de los signos patológicos.

• Edad

La edad no tuvo influencia en la eficacia y tolerancia de Luivac[®]. Grupos de pacientes menores de 25 años o mayores de 45 años no diferían en su respuesta al tratamiento.

• Tolerancia

En el párrafo principal de tolerancia - determinado con reportes espontáneos y análisis de laboratorio - de acuerdo con las recomendaciones de la Sección Farmacología Clínica de la Sociedad Alemana para Farmacología y Toxicología, (Bethge et al. 1989), se distinguía entre reacciones adversas (= sin prueba de una conexión con la medicación administrada) y efectos indeseables del medicamento (= conexión con el medicamento asegurada o verificada con una probabilidad ligada a la seguridad). No se comprobó una diferencia estadísticamente significativa respecto a las reacciones adversas entre el grupo de Luivac y el grupo de placebo ($p = 0,21$). En un paciente se presentaron manifestaciones cutáneas (exantema maculopapuloso), cuya relación causal se designó como posible.

Estudio multicéntrico, prospectivo y abierto de la prevención de infecciones recidivantes de las vías respiratorias superiores e inferiores (PIROL II)

El objeto de este estudio multicéntrico era investigar la eficacia y sobre todo la tolerancia

de Luivac[®] en pacientes con infecciones recurrentes de las vías respiratorias en el ambiente del consultorio. En el estudio se incluyeron a 620 pacientes (12-89 años) con lo menos 6 infecciones recurrentes de las vías respiratorias por año. El esquema de aplicación y las fechas de los exámenes se recopilan en la figura 21 abajo; la dosificación fue 1 comprimido por día, en la mañana, en ayunas.

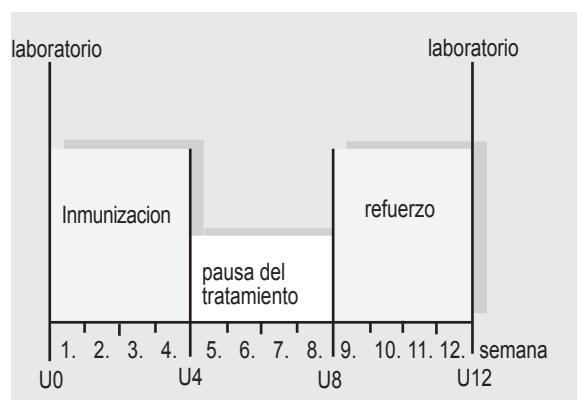


Fig. 15: Esquema de aplicación y fechas de exámenes (Debelic/Eckenberger 1992)

El diagnóstico más frecuente en la anamnesis era la bronquitis (80 %), seguida por rinitis, sinusitis y laringitis; una otitis se indicó en el 14 %. Las indicaciones múltiples eran posibles.

El día de inclusión el 78 % de los pacientes padecía de los síntomas de una infección, siendo los más importantes tos, secreción nasal y malestar general.

Concluyendo se puede afirmar que la relación del riesgo y beneficio junto al esquema de aplicación simple y fácil han llevado a una elevada aceptación de los inmunostimulantes; el 96 % de los pacientes terminó el estudio como fue previsto.

Criterios principales

- Tolerancia
- registro de sucesos indeseables
- amplios análisis de laboratorio

Criterios secundarios

- Eficacia
- gravedad de los síntomas clínicos
- duración de las infecciones
- tratamiento concomitante
- incapacidad de trabajar
- evaluación global médico/paciente

Fig. 16: Criterios del estudio (según Debelic/Eckenberger 1992)

Tolerancia

El análisis de 620 pacientes mostró una frecuencia de reacciones adversas del 1,9 % (13 casos). La reacción más frecuente fueron molestias gastrointestinales, en su mayoría leves y sin efecto sobre la continuación del tratamiento. En 4 casos se presentaron manifestaciones cutáneas, en una de las cuales una relación causal se consideró como posible. En dos casos se interrumpió el tratamiento.

Diagnostico abreviado	Relacion causal	Terminacion
meteorismo,nauseas artralgias,	no probable	no
eccema dermatosis papular, nauseas	no probable posible no probable no probable	si no no no
heces blandas,nauseas meteorismo, heces blandas	no probable no probable no probable	si no
enteritis,diarrea,vomito		
molestias gástricas llenura gástrica.,fetidez del aliento	no probable no probable	no no no
secreción nasal aumentada ,exantema	no probable no probable	no

Fig. 17: Reacciones adversas durante el tratamiento con Luivac (según Debelic/Eckenberger 1992)

Los parámetros clínico-químicos y hematológicos después del tratamiento no mostraron cambios relevantes en comparación con la situación inicial en el sentido de una influencia negativa en los sistemas orgánicos respectivos; tampoco hubo indicio de un

potencial alérgico.

El lisado bacteriano estudiado demostró de esta manera su excelente tolerancia; también en pacientes de edad más avanzada - 80 participantes tenían más de 60 años - no se observó una disminución de la tolerancia.

Eficacia

• Gravedad de los síntomas clínicos

Las molestias principales durante el tratamiento fueron secreción nasal, tos, expectoración y malestar general .

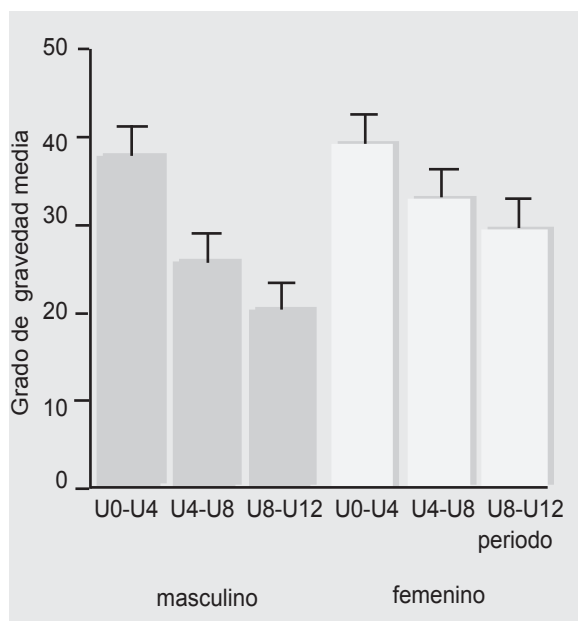


Fig. 18: Grado medio de gravedad (producto de 7 síntomas de infección y días de infección en los diferentes periodos de observación) para pacientes femeninos y masculinos (Debelic/Eckenberger 1992)

Todos los síntomas de infección fueron claramente menores en el 2 y 3 mes en comparación con el primer mes del tratamiento. El grado de gravedad mostró una disminución de 38,7 en el 1º mes a 26,1 en el último mes.

• Duración de las infecciones:

Se registro una clara disminución de la duración de las infecciones; en el grupo total esta reducción ascendió a 845 días en los tres meses de tratamiento.

	Duración media de las infecciones en días
Fase de inmunización	4,9
Fase de refuerzo	3,4

Fig. 19: Reducción de la duración de infecciones en el transcurso del tratamiento (según Debelic/Eckenberger 1992)

• Tratamiento concomitante

En el primer mes de tratamiento el 62 % de las infecciones que se presentaron fueron tratadas con medicamentos ante todo sintomáticos; durante el último mes un tratamiento adicional fue necesario solamente en el 53 % de los casos. Si al principio el 17 % de los pacientes requirió un tratamiento con antibióticos, durante el estudio esta cifra se redujo al 10 %.

• Incapacidad de trabajar

También el tiempo perdido por incapacidad de trabajar se redujo durante el tratamiento, lo que demuestra la importancia sociomédica de este concepto terapéutico.

Periodo de tiempo	Tiempos perdidos en días
1 mes	505
2 mes	333
3 mes	293

Fig. 20: Total de pacientes respecto a los tiempos perdidos durante el tratamiento (según Debelic/Eckenberger 1992)

• Juicio global del medico

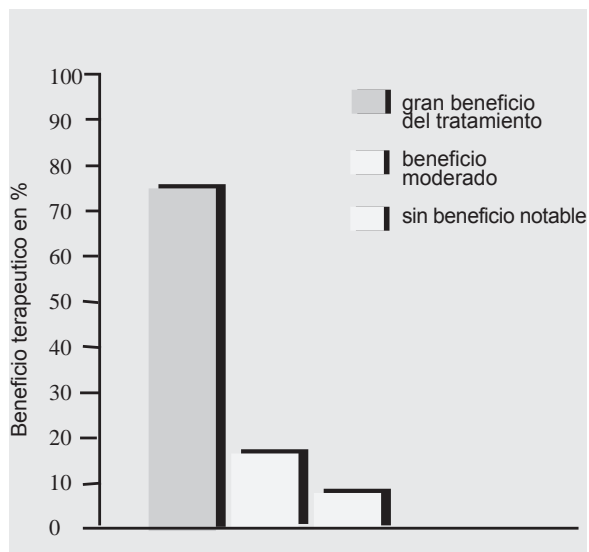


Fig 21 juicio global del medico (según Debelic/Eckenberger 1992)

De acuerdo con el juicio del médico el 75 % de los pacientes obtuvieron gran beneficio del tratamiento; se recomendó una repetición en el año siguiente

• Juicio global del paciente

Durante el tiempo de observación en comparación con el mismo tiempo del año precedente las infecciones de las vías respiratorias eran:

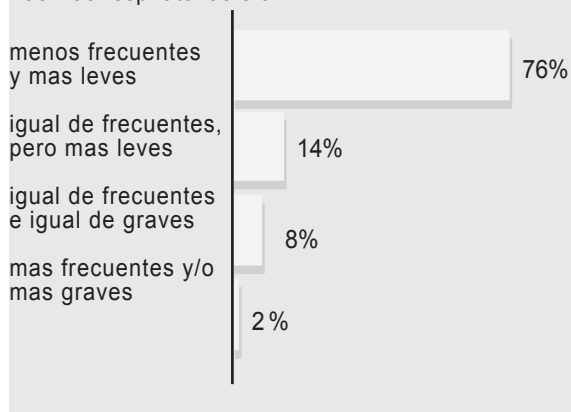


Fig. 22: Juicio global del paciente sobre la eficacia del preparado, comparando el transcurso de las infecciones de las vías respiratorias con el mismo tiempo del año anterior (según Debelic/Eckenberger 1992)

Las figuras ilustran que pacientes y médicos concuerdan en su juicio sobre el preparado estudiado. La evolución de las infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores durante el período de observación muestra una clara reducción del número, duración y gravedad de las infecciones. El análisis de subgrupos mostró que los fumadores y los pacientes de edad algo más avanzada se benefician del tratamiento.

Estudio doble ciego, controlado con placebo, en niños con infecciones recidivantes de las vías respiratorias.

En este estudio doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico durante 3 meses se incluyeron a 65 niños de edades entre 3-9 años con infecciones recidivantes de las vías respiratorias, (Riedl-Seifert 1991). Los criterios de inclusión eran más de 8 ó 10 infecciones respiratorias por año en niños menores de 7 años o cuatro infecciones graves durante dos semanas por año. El esquema de administración y la dosificación - 1 comprimido por la mañana en ayunas - son idénticos a los establecidos para adultos.

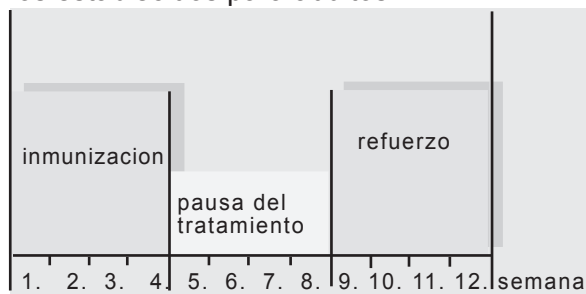


Fig. 23: Esquema de administración de Luivac® (según Riedl-Seifert 1994)

En este estudio, por primera vez se administró Luivac® a niños menores de 12 años. Se sabe que los niños y adultos difieren respecto a su susceptibilidad a infecciones y a su situación inmunológica; en vacunas la tolerancia es diferente. Por esta razón el presente estudio tenía más bien el carácter de un ensayo explorativo; aparte de los parámetros inmunológicos se eligió e investigó concienzudamente la tolerancia como criterio principal - reportes espontáneos de sucesos indeseables y análisis de laboratorio.

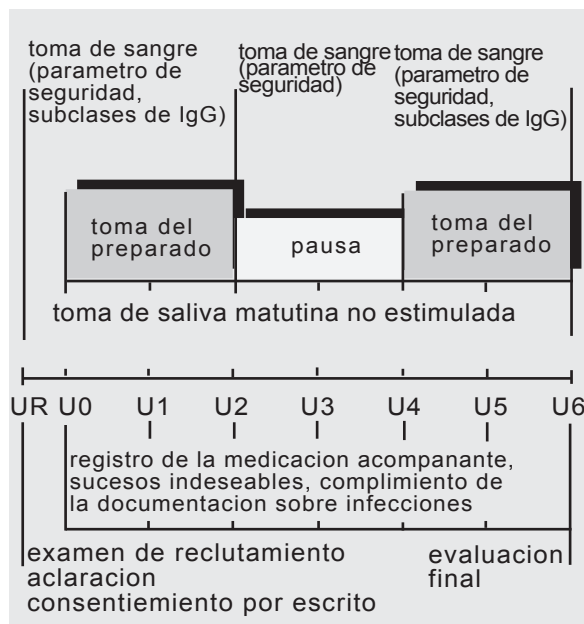


Fig. 24: Esquema del estudio de tolerancia (según Riedl-Seifert 1994)

Los resultados muestran que la tolerancia de Luivac® en niños es excelente. No se documentó suceso indeseable alguno. Los datos de laboratorio no dieron cambios patológicos debidos al medicamento; la diferencia entre los grupos de Luivac® y de placebo no fue estadísticamente significativa.

La eficacia del producto estudiado se analizó como parámetro secundario, dado que el número de pacientes con $n = 34$ para el grupo de Luivac® y $n = 31$ para el grupo placebo fue demasiado pequeño para obtener diferencias significativas en la puntuación de síntomas. Pero se observaron tendencias a favor del producto activo en la gravedad de las infecciones y en el número de días con infección.

	Luivac	placebo
Gravedad de las infecciones	46,7	52,8
Numero de días con infección		14,2

Fig. 25: Disminución de los días con infección y de la gravedad de las infecciones bajo Luivac y placebo (según Riedl-Seifert 1994)

En su sentido científico el estudio pudo mostrar aspectos importantes en la relación entre defensa inmunitaria e IgA secretoria (IgAs). Los niños con una falta de subclases IgG o fumadores pasivos tienen valores de IgAs claramente inferiores.

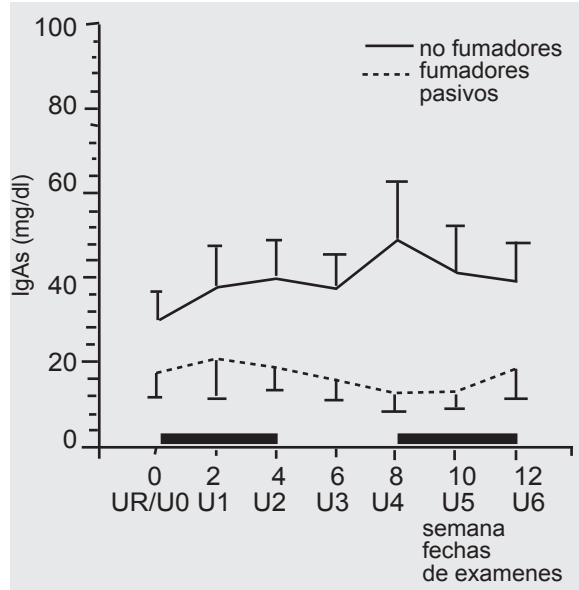


Fig. 26: IgAs: No fumadores/fumadores pasivos (según Riedl-Seifert 1994)

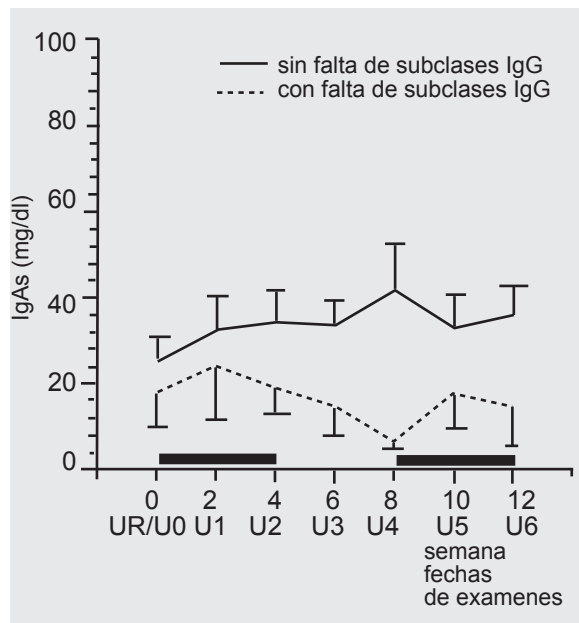


Fig. 27: IgAs: con o sin falta de subclases IgG (según Riedl-Seifert 1994)

Los resultados del estudio indican que precisamente estos niños podrían beneficiarse de una inmunoterapia. En estudios prospectivos con un gran número de casos esta cuestión podrá aclararse.

Estudio doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, en niños con infecciones recidivantes de las vías respiratorias. Prevención de infecciones respiratorias, e inmunestimulación (PAIS)

En este estudio se investigó en especial la eficacia de Luivac[®] en niños con infecciones recidivantes de las vías respiratorias (rinitis, sinusitis, otitis, faringitis, laringitis, bronquitis y formas mixtas).

Edad en años	Frecuencia de las infecciones
4-6	por lo menos 10 infecciones en el año precedente
7-9	por lo menos 8 infecciones en el año precedente o bien
4-9	por lo menos 4 infecciones graves con una duración de más de 2 semanas en el año precedente

Fig. 28: Criterios de inclusión (según Riedl-Seifert et al 1993)

Un total de 233 niños de 4-9 años de edad se incluyeron en el estudio, distribuyendo por randomización 115 al grupo de Luivac[®] y 118 al grupo de placebo.

Los grupos de Luivac[®] y de placebo eran homogéneos en cuanto a factores anamnésicos, demográficos e inmunológicos, así como factores de riesgo para una susceptibilidad a infecciones.

	Luivac	placebo	significancia
fumador pasivo	38,4	40,7	n. s.
anamnesis alergia positiva alergia asegurada	66,7	65,7	n. s.
falta de subclases IgG	10,0	16,7	n. s.
aumento de subclases IgG	43,7	38,0	n. s.
n. s = no significativo			

Fig. 29: Factores inmunológicos de riesgo para una susceptibilidad a infecciones (según Riedl-Seifert et al. 1993)

Se eligieron los siguientes parámetros para evaluar el preparado estudiado :

Parámetros principales

- grado de gravedad de infecciones (producto de la gravedad de cuatro síntomas de infección y de los días de infección)
- tolerancia
 - reportes espontáneos de reacciones adversas o efectos indeseables del medicamento
 - parámetros de laboratorio

Parámetros secundarios

- número de infecciones
- duración de las infecciones
- tratamiento concomitante con a antibióticos

Fig. 30: Parámetros del estudio (según Riedl-Seifert et al 1993)

El estudio abarcó dos fases de aplicación del preparado estudiado (1 vez/día) de 28 días y un intervalo libre del medicamento de 28 días entre los tratamientos.

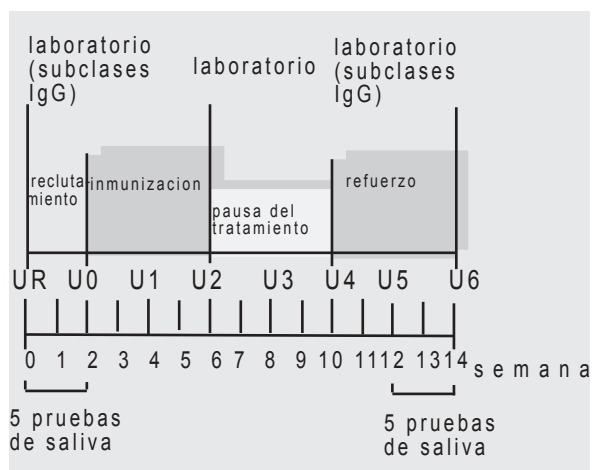


Fig. 31: Esquema de aplicación y fechas de los exámenes (según Riedl-Seifert et al. 1993)

Eficacia

• Grado de gravedad de infecciones

En el grupo de Luivac[®] existió una situación inicial desfavorable, ya que antes de comenzar el estudio algunos pacientes sufrían de infecciones graves de cierta duración.

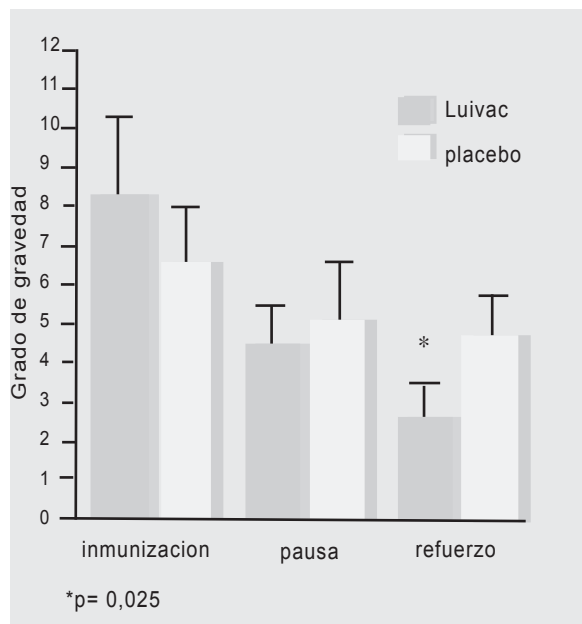


Fig. 32: Grado de gravedad de las infecciones (x+sx) durante el tratamiento con Luivac[®] y placebo (según Riedl-Seifert et al. 1993)

Aunque durante la fase de la primera inmunización se notase todavía la situación inicial desfavorable en el grupo del preparado activo, en la pausa de tratamiento ya se registró una diferencia numérica a favor del grupo de Luivac[®]. En la fase de refuerzo se produjo una clara reducción de la puntuación debida a los síntomas en comparación con el placebo; la diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,025$). Al final del estudio los pacientes del grupo de Luivac[®] tenían un grado de gravedad que era prácticamente la mitad del grado registrado en el grupo del placebo.

• Número de infecciones

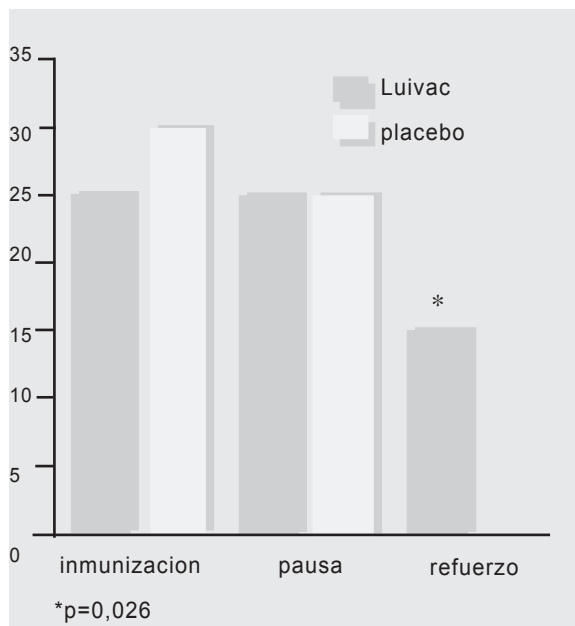
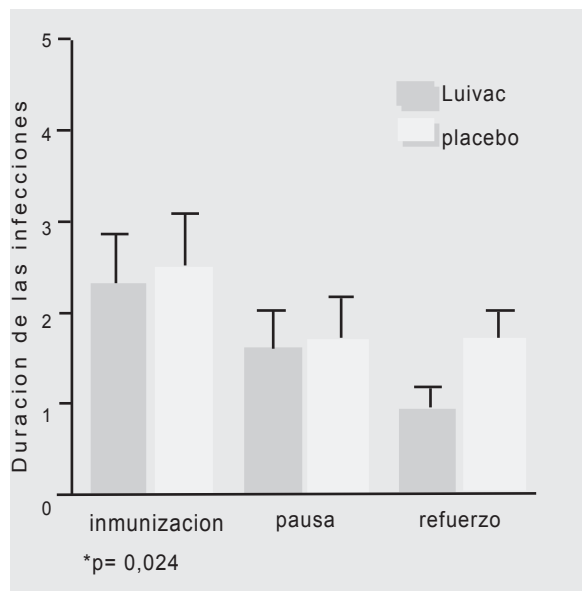


Fig. 33: Número de infecciones durante el tratamiento con Luivac[®] y placebo (según Riedl-Seifert et al. 1993)

Mientras que en el grupo de placebo la suma de las infecciones al final del estudio quedó casi igual frente a la primera y segunda fase de administración, en el grupo de Luivac se redujo al final en un 40 %.

• Duración de las infecciones



La diferencia al final de la fase de refuerzo fue estadísticamente significativa a favor del grupo de Luivac[®] ($p = 0,024$); el valor medio de los días con infección en el grupo de Luivac fue 54 % menos que el valor del grupo placebo.

• Tratamiento concomitante con antibióticos

Para excluir que la reducción significativa del grado de gravedad en el grupo de Luivac[®] se deba a una medicación concomitante aumentada, se estudió también la frecuencia de las recetas para antibióticos.

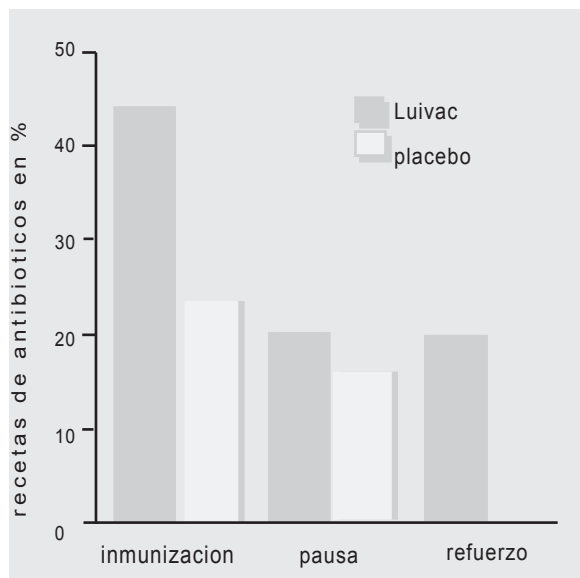


Fig. 35: Parte de las infecciones tratadas con antibióticos según Riedl-Seifert et al. 1993)

La situación inicialmente más desfavorable en el grupo de Luivac[®], que ocasionó un uso mucho mayor de antibióticos que en el grupo de placebo, cambió en el curso del tratamiento; en la fase de refuerzo el grupo de Luivac consumió claramente menos antibióticos.

Tolerancia

• Eventos no deseados

Igual que otros estudios, también este estudio documentó la buena tolerancia de Luivac[®]. La mayoría de los eventos no deseados reportados se refirió a diarrea o heces blandas, no siendo posible asegurar en ninguno de los casos una conexión con el preparado estudiado - en el sentido de un efecto indeseable del medicamento.

Evento no deseado	Duración (días)
eccema en pierna	7
gastroenteritis	1
heces líquidas, vómitos	2
gastroenteritis	2
enteritis	4
inflamación purulenta de dientes superiores	2
colicos epigástricos	5
diarrea, dolores de vientre	4
exantema viral inespecífico	4
vómito	1
gastroenteritis	3
exantema	3
n = 12 cuota = 12/115 = 10,4%	

Fig. 36: Eventos indeseables en el grupo Luivac[®] (n 115)

Evento no deseado	Duración (días)
gastroenteritis	2
exantema en cara	3
gastroenteritis	4
diarrea, dolores hipogástricos	4
gastroenteritis	2
infección gastrointestinal	6
n = 6 cuota = 6/118 = 51,1 %	

Fig. 37: Eventos no deseados en el grupo placebo (n = 118)

La diferencia respecto a la frecuencia de los eventos no deseados en el grupo de Luivac[®] y el de placebo no fue estadísticamente significativa ($p = 0,13$)

• Parámetros de laboratorio

La evaluación de los parámetros clínico-químicos tampoco resultó en indicios de una influencia negativa del preparado estudiado.

En los parámetros relacionados con infección o inflamación (velocidad de sedimentación de los glóbulos rojos, número de leucocitos se mostró una tendencia hacia la normalización

Concluyendo se puede afirmar que en este estudio doble ciego y controlado con placebo se probó inequívocamente la eficacia y tolerancia de Luivac[®] en niños susceptibles a infecciones

Estudio prospectivo, abierto y multicéntrico en pacientes con infecciones recurrentes de las vías respiratorias altas y bajas.

103 pacientes con por lo menos 6 infecciones recidivantes de las vías respiratorias al año participaron en el estudio sobre la eficacia y la tolerancia de luivac[®].

Fig. 38 muestra el esquema de aplicación y los intervalos del control médico.

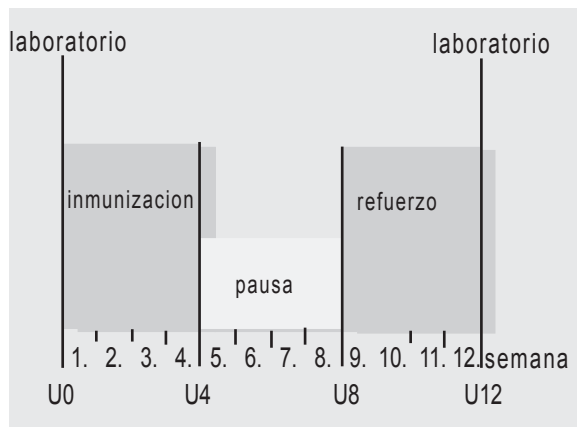


Fig. 38: Esquema de aplicación y intervalos del control médico (Montes y Montes et al. 1993)

Los criterios primarios y secundarios fueron los siguientes (Fig. 39):

Criterios primarios:

- IgA de secreción (sIgA) en la saliva.
- Suero IgA, -IgG, -IgM
- Suero - IgE

Criterios secundarios:

- Evaluación final del paciente
- Evaluación final del médico
- Tolerancia
- aparición espontánea de reacciones adversas
- parámetros clínicos
- Intensidad y frecuencia de las infecciones

Fig.39 Criterios primarios y secundarios del estudio (según Montes y Montes et al. 1993)

Suero-IgG y -IgA

Se observó un aumento significativo del suero-IgG durante el tratamiento con Luivac[®]

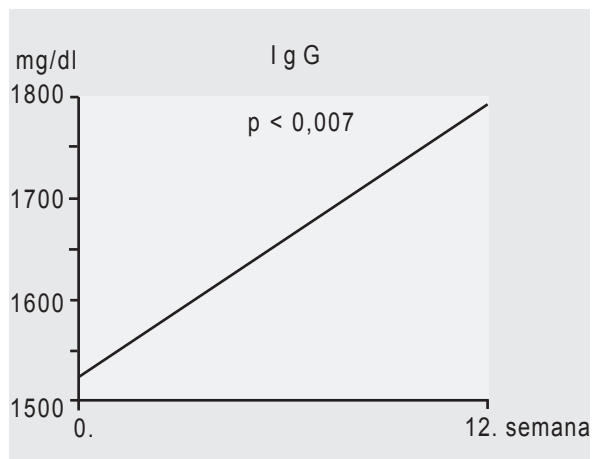


Fig. 41: Aumento significativo de IgG en el suero durante el tratamiento con Luivac[®] ($p < 0,007$) (según Montes y Montes et al. 1993)

Eficacia

sIgA

Fig. 40 muestra el desarrollo de la IgA de secreción a lo largo del tratamiento con Luivac. Después de la fase de inmunización ya se observó un aumento significativo hasta un nivel que prácticamente no cambió hasta el final de la terapia después de 3 meses.

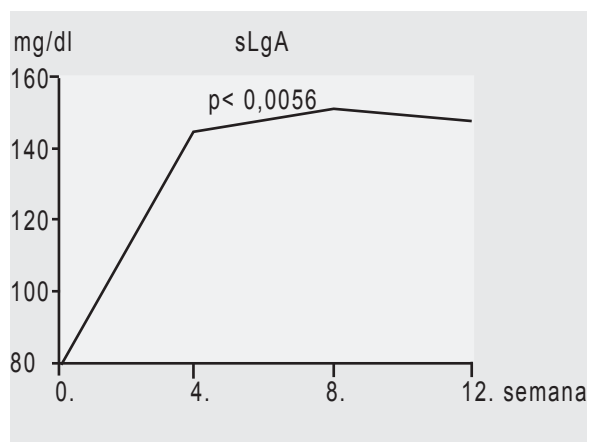


Fig. 40: Aumento significativo de sIgA a lo largo de la terapia con Luivac[®] ($p < 0.005$) (según Montes y Montes et al. 1993)

Como se demostró, el uso de Luivac[®] elevó los niveles de IgA en suero, con una diferencia altamente significativa de $p < 0,0001$.

La disminución de IgE en suero durante el tratamiento con Luivac[®] muestra que este producto no tiene un potencial alergico (Fig 42).

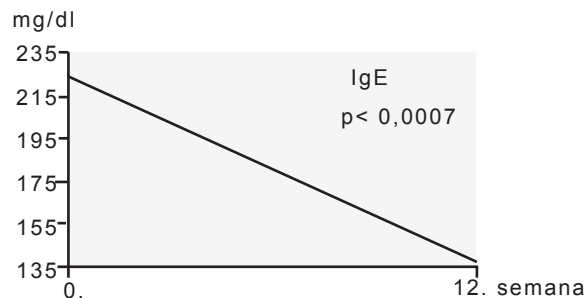


Fig.42 Disminución de suero- IgE durante el tratamiento con luivac[®] (según Montes y Montes et al. 1993)

En concordancia con el aumento de IgA en suero y las inmunoglobulinas en suero IgA y IgM, Luivac[®] redujo la intensidad y la frecuencia de las infecciones recidivantes.

La Evaluación final del paciente y del medico respectivamente fue en la mayoría de los casos positiva.

• Evaluación final del paciente

infecciones de las vias respiratorias durante el tratamiento en comparacion con el ano anterior:

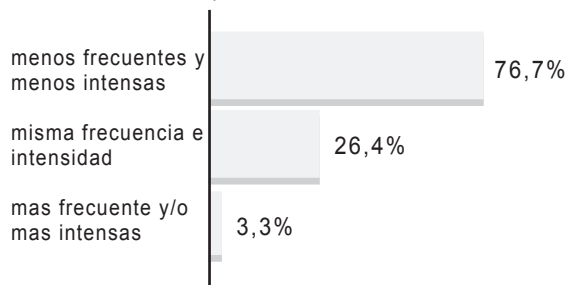


Fig. 43: Evaluacion final del paciente sobre la eficacia del preparado segun la evolución de las infecciones de las vias respiratorias comparado con el mismo periodo del ano anterior (según Montes y Montes et al. 1993)

• Evaluación final del médico

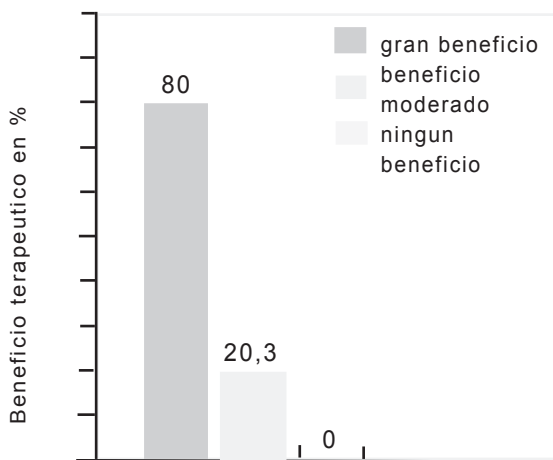


Fig 44: Evaluación final del medico (según Montes y Montes et al. 1993)

Tolerancia

Sólo uno de los 103 pacientes sufrió reacciones adversas en forma de vómitos. Como este paciente tomó al mismo tiempo Teofilina, el médico negó la relación de esta reacción con Luivac[®].

Seguridad y tolerancia de luivac

A la cuestión de la seguridad y tolerancia de Luivac[®] se ha dedicado atención especial. Aparte de los ensayos ya reflejados se han realizado estudios especiales de seguridad farmacológica en el hombre - en parte en la técnica del doble ciego - para aclarar la influencia del preparado sobre el organismo total - también en una dosis tres veces la normal (Klein et al. 1988)- o para poder contestar a cuestiones especiales (Ackermann et al. 1991 Wick).

En resumen las investigaciones se pueden considerar bajo dos aspectos

seguridad en la activación inmunitaria
seguridad en la administración clínica

Los resultados se presentan a continuación:

Seguridad en el uso clínico

Datos documentados de 1040 pacientes ambulatorios de edades entre 3 y 89 años:

- No existen pacientes de riesgo
- No hay efectos no deseados específicos del medicamento
- Datos de laboratorio: sin hallazgo

Eventos no deseados		
	(indicaciones multiples posibles)	
clasificados segun OMS		
piel y sus organos	10	0,96
sistema muscular y esquelético	2	1,19
tracto gastrointestinal	16	1,54
tracto respiratorio	3	0,29
otros	3	0,38

Solo en 2 de un total de 32 pacientes (0,2 %) una conexión con la toma de Luivac era probable.

- Frecuencia de sucesos no deseados como al usar placebo

- Ninguna interacción con otros medicamentos probada (excepción teórica: interacción con inmunosupresivos)

Seguridad en la activación inmunitaria

hallazgo	relevancia	literatura
Ninguna inducción de anticuerpos (AAC) en pacientes con riesgo durante estudio de 6 meses en adultos (analogía con experimentos con animales).	En comparación con los hombres y otros grupos de edad, mujeres de edad mediana forman anticuerpos con mayor frecuencia. No hay que esperar una inducción por Luivac en el hombre.	Wick
Reducción de IgE en niños y adultos	Elevados niveles de IgE se asocian con elevada susceptibilidad a infecciones. Reducción de IgE habla en contra de potencial alérgico del preparado.	Riedi-Seifert, 1991 Debelic/Eckenberger
Ningún cambio patológico de activación de linfocitos en voluntarios. Ninguna reacción elevada a mitógenos.	No existe indicio para reacciones inmunológicas indeseables a nivel de las células T o un riesgo elevado de sensibilización.	Ackermann et al. 1991

■ Ventajas de Luivac®

Amplia documentación científica, elevada eficacia y muy buena tolerancia

- Luivac® reduce la duración, la gravedad y el número de recaídas de infecciones - comprobado mediante estudios doble ciego, randomizados y controlados con placebo de acuerdo con las normas de GCP (Good Clinical Practice).
- Luivac® tiene una tolerancia excelente - comprobada en especial mediante estudios multicéntricos, observaciones durante la aplicación y varios estudios farmacológicos de seguridad
- La fórmula galénica de Luivac® no contiene colorantes, aromas o conservantes.
- Cada lote de producción es examinado y autorizado por el Institute Paul Ehrlich (Administración Sanitaria para el registro de sueros y vacunas)
- Luivac® tiene un esquema de aplicación muy simple.
- Luivac® es un comprimido muy pequeño que puede tomarse entero o disuelto.
- Luivac® tiene una dosificación uniforme para niños y adultos.
- Una guía del paciente está incluida en el envase.
- Los blister llevan los días impresos para asegurar una aplicación regular

Aspectos económicos y sociales

- Posibilidad de ahorrar antibióticos
- Reducción de días de trabajo perdidos
- El análisis de costo-beneficio demuestra una reducción considerable de los costos terapéuticos
- Luivac® aumenta la calidad de vida.

■ Información breve

Luivac®

inmunoestimulante

Composición

1 comprimido contiene:
3 mg de lisado de Staphylococcus aureus, Streptococcus mitis, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae, Branhamella catarrhalis y Haemophilus influenzae (de por lo menos mil millones de gérmenes Otros ingredientes: Manita, celulosa microcristalina, almidón carboximetílico - sodio, estearato de magnesio, dióxido de silicio altamente disperso.

Indicaciones

Infecciones recidivantes de las vías respiratorias.

Contraindicaciones

En caso de un tránsito intestinal acelerado, el efecto de Luivac® no queda asegurado, por lo tanto debería prescindirse del producto durante gastroenteritis aguda. Durante el embarazo los comprimidos no deberían tomarse, ya que hasta el presente no existen conocimientos seguros al respecto.

Efectos secundarios

En general Luivac® se tolera bien. En pacientes muy sensibles se observaron a veces leves molestias gastrointestinales, en casos raros se presentaron reacciones cutáneas.

Interacciones con otros medicamentos

Hasta el momento no se han observado interacciones con otros medicamentos. En un tratamiento si múltáneo con inmunosupresores es posible que disminuya el efecto de Luivac.

Dosificación simple y diaria

Adultos y niños toman un comprimido una vez al día por la mañana.

Modo y duración de la administración

Los comprimidos se toman en ayunas con un poco de líquido. Por regla general el producto se toma durante dos períodos de 28 días cada uno con una pausa de 28 días. Después de

una pausa de 28 días se puede continuar con otros ciclos de tratamiento. En general el tratamiento se comienza durante el intervalo libre de infecciones, pero también puede iniciarse durante una infección aguda. Luivac no puede sustituir una terapia con antibióticos necesaria en caso de infecciones agudas, pero puede tomarse al mismo tiempo con antibióticos.

Medidas de urgencia, en caso de sobredosis:

Hasta el momento no se han dado a conocer intoxicaciones.

Propiedades farmacológicas

El efecto de Luivac® se basa en el estímulo del sistema inmunitario común asociado a las mucosas. Después de la ingestión del comprimido se produce un aumento de la inmunidad específica en todas las mucosas a través de una primera reacción antigénica en el tejido linfático asociado al intestino. Luivac® además estimula varios mecanismos de defensa no específicos.

Los siguientes efectos sobre el sistema inmunitario específico y no específico han sido comprobados experimentos:

- Aumento del número de células productoras de IgA en las placas de Peyer
- Aumento de IgA secretoria en las mucosas
- Aumento de IgA específica en el suero
- Aumento de la actividad fagocitaria
- Estimulación de la formación de interferón gamma
- Disminución de la reacción inflamatoria de los pulmones a través de una reducción de la concentración de la elastasa polimorfonuclear

Nota

No hay inconveniente de que Luivac® se tome durante la lactancia.

Presentaciones:

Envase con 14 comprimidos
Envase con 28 comprimidos

Venta bajo receta médica

Literatura

sobre el tema

- Ashby, B.:
Kinetic evidence indicating separate stimulatory and inhibitory prostaglandin receptors on platelet membranes
J. Cycl. Nucl. Prot. Phosphor. Res. 11,291-300 (1986)

- Baenkler, H.-W:
Pharmakotherapie der Immunkrankheiten
Med. Mo. Pharm: 12, 356- 361 (1991)

- Bartmann, P.:
Primare Antikörpermangelsyndrome
Fortschr. Med. 27, 514-517 (1990)

- Belohradsky, B.H.:
Abwehrschwache als Ursache rezidivierender Erkrankungen der Atemwege
der kinderarzt 11. 1263 - 1265 (1976)

- Bethke H., B. Czechanowski, U. Gundert-Remy, J. Hasford, H. Kleinsorge, G. Kreutz, H. Letzel, A.A. Müller, HK Selbmann, E. Weber:
Eilppfehlungen zur Ermittlung, Dokumentation, Erfassung und Bewertung unerwünschter Ereignisse im Rahmen der klinischen Prüfung von Arzneimitteln
Arzneim.-Forsch./Drug Res. 39 (11), 10, 1294 -1300 (1989)

- Beusenberg, F.D., M.J.P. Adolfs, A. van Schaik, J.G.C. van Amsterdam, IL. Bonta:
Antigen challenge modifies the cyclic AMP response of inflammatory mediators and B-adrenergic drugs in alveolar macrophages
Eur. J. Pharmacol. 174. 33-41(1989)

- Bremm, K.D., W. König:
Die Rolle der neutrophilen Granulozyten bei der mikrobiellen Infektabwehr
DMW 10. 392- 402. (1988)

- Dumrese, J.:
Immundiagnostik und Immuntherapie für die Praxis
biosynthesen 1,3-5(1992)

- Engler, H., H. Kirchner:
Natürliche Killer-Zellen
Med. Mo. Pharm. 1,3-10 (1983)

- Friedrich, W., P. Bartmann:
Klinik und Diagnostik angeborener Immundefekte
padiat. prax. 37, 707-717 (1988)

- Georgopoulos, A., L.H. Bock:
Biologie und Klinik intrazellulärer Infektabwehr
Wien. klin. Wschr. 6, 209 - 19 (1984)

- Cross, R.:
Indices und Scores
Dt. Arztebl. 86, 28-29 (1989)

- Kalden, J.R.:
Immunologie des Magen-Darm- Traktes.
Z.R heumatol. 46, 10 - 13 (1987)

- Kaufmann S.T.H.:
Interleukine - lösliche Mediatoren der zellulären Immunität
Dt. Arztebl. 85, 2069 - 2072 (1988)

- Kayser, F.H., K.A. Bienz, J. Eckert, J. Lindemann:
7. Auflage 1989, Medizinische Mikrobiologie
S. 486 - 489. Thieme Verlag Stuttgart

- Kolb, H., D. Reinhardt:
Immunstimulation
medwelt 41, 176 -182 (1990)

- Kreuzfelder, E., H.U. Feldmann, R. Dermietzel:
Abwehrmechanismen und Immunabwehr im Respirationstrakt, Folge XXVIII:
physis 29 - 46, Mai 1988

- Lafuma, C.:
Elastases et pathologies pulmonaires
Pathol. Biol. 36, 1124 -1132 (1988)

- Leu, R.E., T. Schaub, R. Deutschmann:
Chronische Bronchitis: Lebensqualität der Betroffenen und volkswirtschaftliche Kosten
Prax. Klin. Pneumol. 40. 367-371 (1986)

- Lindermann, H.:
Prävention von Atemwegserkrankungen
der kinderarzt 1. 14 - 20 (1992)

- Lode, H.:
Infektionen der Atemwege - wann besteht eine Indikation zur Antibiostatherapie?
Pneumologie 44. 763 - 766 (1990)

- Lohmann-Matthes, M.-L.:
Die Rolle der Makrophagen bei der Infektabwehr in der Lunge
Atemw.-Lungenkrkh. 8. 323-327 (1990)

- Mestecky, J., M.W. Russell, S. Jackson, T.A. Brown:
The human IgA system: a reassessment.
Clin. Immunol. Immunopath. 40, 105-114 (1986)

- Nathan, C.F., H.W. Murray, Z.A. Cohn:
The macrophage as an effector cell
New Engl. J. Med. 303, 622 - 626 (1980)

- Reem, G.H., L.A. Cook, J. Vilcek:
Gamma interferon synthesis by human thymocytes and Tlymphocytes inhibited by cyclosporin A
Science, 221, 63-65 (1983)

- Refaat Shallaby M., B. Hamilton, A.H. Benninger, B.J. Marafino:
In vivo antiviral activity of recombinant murine gamma interferon
J. Interferon Res. 51 339 - 345 (1985)

• Riedl-Seifert, R.J.:
Orale Immunstimulation bei rezidivierenden Atemwegsinfekten
im Kindesalter
der kinderarzt 4. 554 - 557 (1989)

• Riedl-Seifert, R.J., A. van Aubel:
Orale Stimulation des Mukosaimmunsystems
Fortschr. Med. 3. 47-52(1990)

• Riedl-Seifert, R.J., A. van Aubel, J. Casals:
Orale Immunstimulation
Z. Allgemeinmed. 27, 717-722(1990)

• Russell, M.W., J. Mestecky:
Induction of the mucosal immune response
Reviews of infectious diseases 10, 440 - 446 (1988)

• Stickl, H.:
Immunprophylaxe bei „banalen“ Infekten der Atmungsorgane
Sozialpädiatrie 1 25-30 (1979)

• Stogmann, W.:
Das infektanfällige Kind
tagl. prax. 33, 283- 294 (1992)

• Tacke, A., I. Graupner, U. Brell, G. Gudowski, B. Wiesner:
Ursachen und Folgen rezidivierender Infektionen des
Respirationstraktes im Kindesalter
Das Deutsche Gesundheitswesen 33, 390 - 395 (1978)

• Vorlander, KO:
Immunologie: Grundlagen- Klinik- Praxis
Thieme Verlag Stuttgart New York 1983

• Wasi, S., H.Z. Movat:
Phlogistic substances in neutrophil leukocyte lysosomes:
Their possible role in vivo and their in vitro properties
S. 213-230 in: Current topics in pathology 68
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 1979

• Wiedey, K.D.:
Rezidivierende Atemwegsinfektionen
Fortschr. Med. 9, 64-72 (1987)

sobre el preparado

• Ackermann et al.:
Einfluß von Paspal oral' auf die Lymphozytenstimulation
gesunder Probanden
Forschungsbericht, iphar 1991

• Debelic, M., H.-P. Eckenberger:
Pravention von Infektrezidiven der oberen und unteren
Luftwege
Multizentrische, offene Studie über drei Monate
Fortschr. Med. 20, 565-570 (1992)

• Fischer, H., H.-P. Eckenberger, A. van Aubel, Kammereit,
U. Elsasser:
Pravention von Infektrezidiven der oberen und unteren
Luftwege. Multizentrische, randomisierte placebokontrollierte
Doppelblindstudie über 6 Monate an Erwachsenen
Atemw.-Lungenkrkh. 4. 146-155 (1992)

• Frühwirth, M., H. Wolf, G. Wick:
Orally administered bacterial vaccine induces increased slgA
levels in the human respiratory tract
International symposium on mucosal immunity of the respiratory
tract; abstract
Allergologie 7, 300 (1989)

• Frühwirth, M., H. Wolf, G. Wick:
Steigerung von spezifischen Immunabwehrmechanismen in
Versuchstieren durch orale Gabe von Paspal oral
Forschungsbericht. 1990

• Helmberg, A., G. Bock, H. Wolf, G. Wick:
An orally administered bacterial immunomodulator primes rabbit
neutrophils for increased oxidative burst in response to opsonized
zymosan
Infect.and immun.11,3576 -3580 (1989)

• Klein, G. et al.:
Ermittlung der Sicherheit und Vertraglichkeit von paspal
Kapseln unter Mehrfachdosisbedingungen
Forschungsbericht. iphar. 1988

• Korte, R., F. Vogel, U. Zühlke:
Expert opinion on the results of preclinical toxicity testing with
LW 50020
Expertengutachten Hazelton Laboratories. Oktober 1990

• Montes y Montes, J.,P. Fernandez-Bonetti, M. Dibildox,
J. Tomas-Pons, L.M. Chavez, A. Rosas, C. Pietra-Santa:
Immunoestimulacion en Pacientes Mexicanos con Infecciones
Recurrentes del Tracto Respiratorio con la Administracion de
una Mezcla de Immunogenos Bacterianos Orales
LW 50020
Otorrino 4, 92-98 (1993)

- Riedl-Seifert, R.J., A. van Aubel, A. Kammereit, U. Elsasser: Infektrezidive im Kindesalter - noch immer eine Crux medicorum? Ergebnisse einer plazebokontrollierten Doppelblindstudie mit einem oralen Bakterienlysate bei infektanfälligen Kindern Journal Pharmacol. u. Ther. 3, 108-117 (1993)
- Riedl-Seifert, R.J., A. van Aubel, C. Hofbauer, U. Elsasser, A. Kammereit: Immunoglobulins in Serum and Saliva of Children with Recurrent Infections of the Respiratory Tract During Treatment with an Oral Immunomodulator. In: Masihi, N. (Hrsg.): Immunotherapy of Infections, Marcel Dekker Inc. New York. 1994. S. 357-370
- Ruedl, Ch., B. Albin, G. Bock, G. Wick, H. Wolf: Oral administration of a bacterial immunomodulator enhances murine intestinal lamina propria and Peyer's patch lymphocyte traffic to the lung: possible implications for infectious disease prophylaxis and therapy International Immunology 1,29-36, (1993)
- Van Daal, G.J., J.W. Mouton, F. Smit, R. Tenbrinck, K. Petzoldt, K.C. Bergmann, B. Lachmann: Bacterial lysates used for oral immunization against S. pneumoniae do not need "enteric coating". International symposium on mucosal immunity of the respiratory tract, Bad Lippspringe, 26.-29.7.1989
- Van Daal, G.J., P.T. de Jong, J.W. Mouton, R. Tenbrinck, K. Petzoldt, K.C. Bergmann, B. Lachmann: Oral immunization with bacterial lysate against infection with S. pneumoniae in mice Respiration 57. 229 - 232 (1990a)
- Van Daal, G.J., K.L. So, J.W. Mouton, A. van't Veen, R. Tenbrinck, K.C. Bergmann, B. Lachmann: Oral immunization with a polyvalent bacterial lysate can reduce mortality by infection with S. pneumoniae or influenza A in mice Pneumonia 4~4~rIBO-II 82 /1990b)
- Van Daal, G.J., F.D. Beuscenberg, K.L. So, R.B.A.M. Fiévez, M.J.W. Sprenger, J.W. Mouton, A. van't Veen, B. Lachmann: Protection against influenza A virus infection in mice by oral immunization with a polyvalent bacterial lysate Int. J. Immunopharmac. 7, 831-840 (1991)
- Van Daal, G.J., A. van't Veen, K.L. So, J.W. Mouton, F. Smit, P.T.W. van Hal, K.C. Bergmann, B. Lachmann: Oral immunization with polyvalent bacterial lysate and infection with Streptococcus pneumoniae: Influence on interferon-gamma and PMN elastase concentrations in murine bronchoalveolar lavage fluid Int. Arch. Allergy Immunol. 97, 173-177 (1992)
- Van Dijke, E.M., C. Hool, H. van Dijk: Protective effects of Paspas oral' in experimental Klebsiella pneumoniae type II infection induced in mice via the peritoneal route. II. Evidence for specificity of the response and effects of two other Paspas preparations Forschungsbericht. 1991
- Wank, R.: Vergleich von Paspascharge V80038 (Kapsel) und Paspascharge V80139 (Tablette): Analyse durch in vitro Restimulation mit Lymphozyten von Paspas' behandelten Meerschweinchen Forschungsbericht 1989
- Wick, G.: Einfluß von Paspas oral' auf die Bildung von Autoantikörpern beim Menschen (Publikation in Vorbereitung)
- Luivac

