

Porovnávací studie výsledků léčby akné vakcínami a systémovými antibiotiky

1. Hodnocení léčebného účinku

Viktorinová M.¹, Koukalová D.², Karlová I.¹, Lovečková Y.², Bystroň J.³, Hejnar P.²

¹Klinika chorob kožních a pohlavních LF UP a FN Olomouc, přednosta doc. MUDr. D. Ditrichová, CSc.

²Ústav mikrobiologie LF UP a FN Olomouc, přednostka doc. MUDr. D. Koukalová, CSc.

³Odd. alergologie a klinické imunologie FN Olomouc, prim. doc. MUDr. J. Bystroň, CSc.

Souhrn

Porovnávací studie výsledků léčby akné vakcínami a systémovými antibiotiky. 1. Hodnocení léčebného účinku

V souboru 51 pacientů s těžším průběhem akné byla k léčbě použita buď tetracyklinová antibiotika – tetracyklin a doxycyklin (17 pacientů) nebo lyofilizovaná vakcína v kapslích (34 pacientů) obsahující zásobní kmeny *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus* a *Staphylococcus epidermidis*.

Porovnáním výsledků léčby perorální vakcínou a antibiotiky nebyly prokázány mezi oběma způsoby signifikantní rozdíly. Účinnost vakcinoterapie byla hodnocena jako velmi dobrá u 15 nemocných (44,1 %) a dobrá v 19 případech (55,9 %). Účinnost antibiotik byla popsána jako velmi dobrá u 8 pacientů (47 %), dobrá u 7 (41,2 %) a slabá u 2 (11,8 %). Ve skupině nemocných léčených vakcínou nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky, při aplikaci doxycyklinu byly v jednom případě pozorovány projevy intolerance. Výhodou vakcinoterapie je možnost dlouhodobého podávání, které brání recidivám zánětlivých projevů akné, běžným po ukončení léčby tetracyklinovými antibiotiky.

Klíčová slova: akné – léčba – bakteriální imunomodulátory – perorální vakcíny – antibiotika

Summary

Comparative Study of Acne Treatment with Vaccines and Systemic Antibiotics. 1. Evaluation of Therapeutic Effect

Group of 51 patients with more serious form of acne was divided in a group of 17 patients treated with tetracycline antibiotics (tetracycline or doxycycline) and in a group of 34 patients treated with freeze-dried vaccine in capsules containing strains of *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. Comparison of the results showed no significant differences between the therapy with oral vaccine and antibiotics. The effect of vaccine was very good in 15 patients (44.1 %) and good in 19 patients (55.9 %). The effect of antibiotics was very good in 8 patients (47 %), good in 7 (41.2 %) and weak in 2 (11.8 %) patients. In the group treated by vaccine no side effects were noted, during the therapy with doxycycline intolerance was observed in one case. Advantage of vaccine therapy is a possibility of long-term application that prevents the relapses of inflammatory acne symptoms which are common after cessation of antibiotic treatment.

Key words: acne – therapy – bacterial immunomodulators – oral vaccines – antibiotics

Tato dílčí studie byla finančně podporována výzkumným záměrem MSM 151100002

Předneseno na I. sjezdu českých a slovenských dermatologů, Brno 9.–11. 6. 2005

ÚVOD

Na kožní klinice v Olomouci se od r. 1973 úspěšně používají k léčbě akné mikrobiální vakcíny, připravené z vybraných zásobních kmenů druhu *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) a *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), izolovaných ze zánětlivých lézí akné. Vakcíny byly zpočátku aplikované subkutánně (10), později i perorálně v kapslích (11). Oba způsoby využívaly desenzibilizační (hyposenzibilizační) schéma dávkování, kdy v iniciální fázi byly podávány postupně se zvyšující dávky až do úrovně dávky udržovací (18×10^9 bakteriálních těl v 1 ml vakcíny), která se pak podávala dlouhodobě. Od roku 1987 byly tekuté formy postupně vytlačovány lyofilizovaným bakteriálním lyzátem tabletovým nebo kapslovým s imunizačním schématem dávkování (podávání pouze vysokých dávek bez iniciální fáze postupného zvyšování), u něhož byl prokázán podobný léčebný efekt (6, 12).

Vzhledem k tomu, že vakcinoterapie dosud představuje méně používaný způsob léčby akné, bylo snahou autorů poukázat na její srovnatelný klinický efekt v porovnání s účinností antibiotik. Dalšími vytyčenými úkoly byla dokumentace výsledků základních hematologických, biochemických a imunologických vyšetření, kožních testů s mikrobiálními antigeny, kultivačních náleží a hladin specifických protilátek proti patogeneticky významným bakteriálním druhům, získaných před léčbou, během ní a po jejím ukončení, které budou předmětem dalších odborných sdělení.

Cílem této dílčí studie bylo ověřit publikované závěry a porovnat výsledky léčby perorální vakcínou v kapslích s výsledky léčby tetracyklinovými antibiotiky.

MATERIÁL A METODIKA

Charakteristika souborů pacientů

Do studie byli vybíráni, se zřetelem na možné kontraindikace léčby, pacienti s těžším průběhem akné, u nichž nebyla dostatečně účinná samotná zevní léčba. Dalším předpokladem pro zařazení byla skutečnost, že poslední 3 měsíce u nich nebyla použita žádná systémová terapie akné. Po podepsání informovaného souhlasu byli pacienti náhodně zařazováni do skupiny léčené vakcínou nebo antibiotiky.

Celkem bylo vybráno 51 nemocných, z nichž 34 bylo léčeno vakcínou a 17 antibiotiky. V souboru 34 pacientů léčených vakcínou bylo 24 mužů a 10 žen ve věku od 11 do 32 let, průměrný věk dosáhl 19,1 roku, s trváním akné od 0,5 do 15 roků, průměrně 4 roky. Jedenáct z nich udávalo anamnesticky dřívější léčbu akné antibiotiky – dva užívali erytromycin a devět tetracyklinová antibiotika. Terapeutický efekt antibiototerapie byl však slabý nebo jen přechodný, po jejím přerušení docházelo brzy k recidivám. Jeden pacient udával intoleranci doxycyklinu.

V souboru 17 pacientů léčených antibiotiky (10 tetracyklinem, 7 doxycyklinem) bylo 8 mužů a 9 žen ve věku 14–32 let, průměrně 19,4 roku, s trváním akné od 2 do 15 roků, průměrně 4,9 roků. Jeden nemocný byl před 10 lety úspěšně léčen vakcínou, další 2 pacientky přípravkem Diane-35 bez výraznějšího efektu na průběh onemocnění.

Tab. 1. Rozdělení pacientů podle klinických forem akné a způsobu léčby

Formy akné	Vakcína		Antibiotika	
	počet	%	počet	%
A. papulopustulosa	19	55,9	9	52,9
A. indurata	12	35,3	5	29,4
A. abscedens	3	8,8	3	17,6
celkem	34	100,0	17	99,9

Rozdělení pacientů podle klinických forem akné a léčby vakcínou nebo antibiotiky je uvedeno v tab. 1. Statistická analýza provedena χ^2 -testem neprokázala signifikantní rozdíly mezi zastoupením jednotlivých klinických forem akné a způsobem jejich léčby. Výsledek χ^2 -testu [$\chi^2 = 0,87 < (0,05; 2) = 5,99$] nezamítá nulovou hypotézu o homogenitě obou souborů.

Vakcíny v kapslích

Pro vakcinoterapii byly použity kmeny *P. acnes* PA 17, *S. aureus* SA 50 a *S. epidermidis* SE 65, jejichž příprava až do formy lyofilizátu již byla detailně popsána (6, 12).

Pro kapslovou formu byl lyofilizát dále zpracován v olomoucké lékárně ESO. Bakteriální sušina byla smíchána s vehikulem obsahujícím Aerosil, Saccharum lactis a Amylum solani, přitom použité vakcinační kmeny byly v poměru 1:1:1. Finální produkt byl poté rozplněn do farmaceutických perorálních kapslí tak, aby 1 kapsle obsahovala 5 mg bakteriální směsi a 245 mg vehikula.

Spolu s vakcínou byl pacientům předáván kalendář s rozpisem termínů jejího užívání. Obvyklé schéma podávání je uvedeno na obr. 1. Nemocný užíval v označené dny 1 kapsli vždy ráno nalačno půl hodiny před jídlem a zapíjel dostatečným množstvím tekutiny. V 1. kúře bylo aplikováno 22 kapslí, po pauze tří týdnů ve 2. kúře 10 a dále po šestitýdenním intervalu ve 3. kúře 5 kapslí. Udržovací dávky, vždy 5 kapslí, byly předepisovány ve dvouměsíčních intervalech.

Během vakcinoterapie nebyly podávány žádné léky, které by mohly ovlivnit imunitní stav organismu. V případě akutního infekčního onemocnění byla vakcinoterapie dočasně přerušena. Zevní léčba nebyla během aplikace vakcíny měněna.

Systémová léčba antibiotiky

K léčbě byl použit tetracyklin (Tetracyklin nebo Tetrachel cps) ve zvyklém dávkování – první dva dny po 2 g, potom 1 g denně ve 4 dávkách až do výrazného zlepšení a dále udržovací denní dávka 2x250 mg. Po vyřazení tetracyklinu z trhu byl od ledna 2001 používán doxycyklin (Doxybene cps, Deoxymykoin tbl). První den léčby uží-

leden	únor	březen	duben	květen	červen	červenec	srpen
1	1	x	1	1	1	1	1
2	2	x	2	2	2	2	2
3	x	3	x	3	3	3	3
4	x	4	x	4	4	4	4
5	5	x	5	5	x	5	5
6	6	6	6	6	x	6	6
7	7	7	7	7	x	7	7
8	8	8	8	8	x	8	8
9	9	9	x	9	x	9	9
10	10	10	x	10	10	10	10
11	11	x	11	x	11	11	11
12	x	12	x	12	x	12	12
13	x	13	x	13	x	13	13
14	x	14	x	14	x	14	14
15	x	15	x	15	x	15	15
16	x	16	x	16	x	16	16
17	17	17	17	17	17	17	17
18	18	18	18	18	18	18	18
19	19	19	x	19	19	19	19
20	20	20	x	20	20	20	20
21	21	21	x	21	21	21	21
22	x	22	x	22	x	22	22
23	x	23	x	23	x	23	23
24	x	24	x	24	x	24	24
25	x	25	x	25	x	25	25
26	x	26	x	26	x	26	26
27	27	27	27	27	27	27	27
28	28	28	28	28	28	28	28
29	29	29	29	29	29	29	29
30	30	30	30	30	30	30	30
31	31	31	31	31	31	31	31

Obr. 1. Kalendář s rozpisem užívání vakcíny.

val pacient 200 mg ve dvou dávkách v intervalu 12 hodin, potom 1x100 mg denně až do výrazného zlepšení (obvykle po dobu 3 týdnů) a později 1x50 mg denně. Pacientům bylo doporučeno, aby léky polykali celé, zapíjeli je vodou a vyvarovali se přímého slunečního záření. Celková doba aplikace antibiotik trvala až na ojedinělé výjimky 3 měsíce. Během antibioterapie rovněž nebyla měněna zevní léčba.

Hodnocení výsledků léčby

Průběžné hodnocení bylo prováděno v obou skupinách za 6 týdnů od zahájení léčby, závěrečné pak po ukončení léčby antibiotiky nebo za 6 měsíců od zahájení vakcino-terapie. Terapeutický efekt byl porovnáván vždy s výchozím stavem. Účinnost léčby byla klasifikována podle stupnice:

Velmi dobrá – žádné zánětlivé léze akné nebo výrazné snížení jejich počtu nejméně o 80 %, při exacerbacích byly nalézány jen ojedinělé papulózní nebo papulopustulózní projevy dobře léčitelné běžnými zevními prostředky.

Dobrá – snížení počtu zánětlivých projevů akné o více než 50 %, povrchnější léze s rychlejším hojením. Vedle papulopustul se však u nemocných s nejtěžšími formami akné objevovaly také indurace i menší abscesy.

Slabá – stav stejný nebo snížení počtu zánětlivých eflorescencí do 50 % původního stavu.

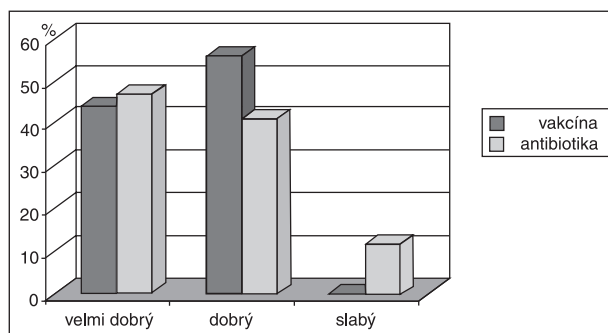
Statistické porovnání výsledků léčby vakcínou a tetra-cyklinovými antibiotiky bylo provedeno χ^2 -testem.

VÝSLEDKY

V tab. 2 a na obr. 2 je uvedeno porovnání výsledků léčby vakcínou po 6 měsících její aplikace a po ukončení antibioterapie. Velmi dobrý a dobrý terapeutický efekt (100 %) byl zaznamenán u všech pacientů léčených vakcínou. V souboru léčených antibiotiky byli dva nemocní se slabým léčebným výsledkem, u ostatních byla účinnost antibiotik hodnocena jako velmi dobrá a dobrá (88,2 %). Statistická analýza terapeutických závěrů v obou souborech však neprokázala mezi použitými léčebnými metodami signifikantní rozdíl. Výsledek χ^2 -testu [$\chi^2 = 4,50 < (0,05; 2) = 5,99$] nezamítá nulovou hypotézu o homogenitě obou souborů. Léčebný účinek vakcíny a antibiotik byl srovnatelný na 5% hladině významnosti. Přitom příznivý léčebný účinek bylo možné pozorovat již při prvním hodnocení za 6 týdnů od zahájení léčby vakcínou i antibiotiky.

Tab. 2. Porovnání výsledků léčby akné vakcínou a antibiotiky

Výsledky léčby	Vakcína		Antibiotika	
	počet	%	počet	%
Velmi dobrý	15	44,1	8	47,0
Dobry	19	55,9	7	41,2
Slabý	0	0	2	11,8
Celkem	34	100,0	17	100,0



Obr. 2. Porovnání výsledků léčby akné vakcínou a antibiotiky.

Během vakcinační léčby nebyly zaznamenány žádné vedlejší nežádoucí projevy. V souboru pacientů léčených antibiotiky byla u jednoho nemocného léčba doxycyklinem ukončena (přes dobrý léčený efekt) po 6 týdnech aplikace pro intoleranci, projevující se výraznými zažívacími potížemi.

DISKUSE

Tetracyklinová antibiotika se používají pro svůj bakte-

riostatický a protizánětlivý účinek k systémové léčbě akné již 50 let. V bakteriální buňce zasahují do syntézy bílkovin na ribosomální úrovni, redukuje tak produkci lipolytických enzymů a tedy i množství mastných kyselin v kožním mazu. Dále působí přímou inhibicí chemotaxe neutrofilních leukocytů, čímž snižují počet zánětlivých lézí, nemají však komedolytický účinek. Nevýhodou systémové léčby akné tetracyklinovými antibiotiky je možný výskyt nežádoucích účinků – senzibilizace nebo fotosenzibilizace, intolerance, popř. vznik rezistence u *P. acnes* (8). V našem souboru pacientů léčených antibiotiky došlo ke vzniku intolerance doxycyklinu u jednoho nemocného. Jiné vedlejší nežádoucí účinky zaznamenány nebyly.

Popsanou perorální vakcínu pro léčbu akné je v současné době možné zařadit mezi bakteriální imunomodulátory. Jde o skupinu látek obsahující buď definované extrakty z bakterií nebo celobuněčné bakteriální lyzáty. K dispozici jsou komerční přípravky pro perorální aplikaci, např. Biostim, Broncho-Vaxom, Luivac a Ribomunyl, které jsou indikovány k léčbě chronických a recidivujících infekcí především horních a středních cest dýchacích u Uro-Vaxom, doporučovaný k terapii chronických, případně i akutních infekcí močových cest. Podobný specifický přípravek, určený k terapii akné, farmaceutický průmysl dosud nenabízí.

V řadě experimentů na zvířatech, zejména po intraperitoneálním podání, byla působením bakteriálních imunomodulátorů prokázána aktivace makrofágů, zvýšená produkce interleukinu 1 a faktorů stimulujících kolonie. Dále je udáváno zvýšení proliferace T-lymfocytů, aktivity NK buněk, zrání B-lymfocytů in vitro, stimulace tvorby protilátek in vivo a restaurace reakce opožděné přecitlivělosti. Aplikace bakteriálních imunomodulátorů zvířatům měla protekční charakter u experimentálních infekcí různé etiologie, což dokumentuje především jejich schopnost nespecifické imunostimulace (1). Imunostimulační aktivita kmenů *P. acnes* obsažených v olomoucké vakcíně byla rovněž potvrzena experimentálně (5).

I když poprvé použil stafylokokovou autovakcínu k léčbě chronické furunkulózy Wright v roce 1902 a k léčbě akné ji doporučil Fleming (1909), nenašla zatím vakcinoterapie v dermatologii takové rozšíření, jako je tomu u infekcí respiračních. Sporadické zprávy o možnostech léčby akné perorálními mikrobiálními vakcínami pocházejí z počátku 70. let minulého století (7, 9). Stickl a kol. považují akné za infekčně alergický proces, ve kterém má významnou úlohu přecitlivělost na antigeny *P. acnes*. Velmi dobrého terapeutického efektu dosáhli u 79 % ze 112 nemocných (9). Přes tyto dobré výsledky se další práce kladně hodnotí léčbu perorálním lyzátem *P. acnes* objevují velmi sporadicky. Navíc jde o hodnocení po krátkodobé jednoměsíční aplikaci vakcíny *P. acnes* 27/76 čsl. provenience (13) nebo o hodnocení, kdy byla perorální vakcína podávána současně s erytromycinem (4).

Podle novějších poznatků spočívá mechanismus účinnosti

ku mikrobiálních imunomodulátorů v aktivaci imunitní odpovědi prostřednictvím molekulových vzorů nebo motivů, tzv. PAMPs (pathogen-associated molecular patterns). Jejich typickými představiteli jsou lipopolysacharidy, lipoproteiny a peptidoglykany, kyseliny lipoteichové, manany, mikrobiální DNA a další, které jsou rozpoznávány buňkami imunitního systému prostřednictvím různých skupin receptorů podobných Toll (TLRs – Toll-like receptors), přítomných i na lidských leukocytech, čímž se významně podílejí na aktivaci a regulaci imunitních reakcí (3). Na základě studií provedených s komerčně vyráběnými bakteriálními imunomodulátory se předpokládá, že v první fázi (během minut až hodin) se uplatňuje především aktivace nespecifických imunitních mechanismů a ve druhé (během týdnů až měsíců od zahájení léčby) může být indukována i specifická imunitní odpověď (2). V léčbě akné se zřejmě uplatňuje i prokázaný protektivní efekt, kdy profylaktické podávání bakteriálních imunomodulátorů vede k potlačení tvorby prozánětlivých cytokinů (2), což naznačují i naše zkušenosti s dlouhodobou vakcinoterapií akné (10, 11, 12).

Z vedlejších účinků je nejvíce obávaná možnost autoimunitní reaktivity. Kontrolovanými klinickými studiemi však dosud nebyla u lidí prokázána souvislost mezi autoimunitními chorobami a užíváním bakteriálních imunomodulátorů (1). Na internetových stránkách MEDLINE nejsou (již od roku 1975) žádné údaje o vztahu autoimunity k použití bakteriálních imunomodulátorů Biostimu, Broncho-Vaxomu, Luivacu nebo Ribomunylu (2).

Léčba akné vakcínami představuje racionální terapii těžších forem onemocnění. Na kožní klinice v Olomouci se používají již 30 let nejen k léčbě akné, ale také chronických stafylokokových pyodermií, mikrobiálního i atopického ekzému (6). U injekčních a kapkových vakcín bylo používáno desenzibilizační schéma aplikace, takže délka léčby akné byla limitována a v případě exacerbace musela být vakcinoterapie opakována (10, 11). Toto schéma aplikace má svůj racionální význam u pacientů, u kterých byly zjištěny kožními testy silné reakce časného typu. V takových případech lze předpokládat spoluúčast mechanismů časné přecitlivělosti na konkrétní bakteriální antigeny, takže hyposenzibilizační schéma podávání je pro ně bezpečnější. Po postupném dosažení vysokých imunizačních dávek se pak pokračuje v udržovací léčbě těmito vysokými dávkami již bez obav z případné reakce časné přecitlivělosti. Popsaný způsob aplikace je vhodný především pro injekční způsob aplikace bakteriálních lyzátů, protože vylučuje možnost silných lokálních reakcí v místě aplikace, event. přechodné zhoršení kožního onemocnění (ložiskové reakce).

Perorální vakcíny ve formě tablet nebo kapslí jsou podávány podle imunizačního schématu, umožňují tedy dlouhodobou (i několikaletou) aplikaci vakcíny v delších časových intervalech. Velmi dobrý a dobrý účinek byl prokázán u 98,7 % léčených pacientů se závažnějšími formami akné, přitom příznivý terapeutický efekt pozorovala většina nemocných již ve třetím týdnu léčby (12).

Při dlouhodobém sledování pacientů léčených vakcínami nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky, s výjimkou ojedinělých případů, kdy během léčby došlo k přechodnému mírnému oživení zánětlivých projevů akné. Za zmínku rovněž stojí skutečnost, že jen publikované práce zahrnují více než 800 vakcinovaných pacientů (6, 10, 11, 12).

Statistické porovnání výsledků léčby akné perorální vakcínou a tetracyklinovými antibiotiky neprokázalo mezi oběma způsoby signifikantní rozdíly, přestože v souboru léčeném antibiotiky byl u 2 nemocných dokumentován slabý terapeutický účinek. U nemocných, kteří byli úspěšně léčeni vakcínou, bylo v léčbě pokračováno po dobu 5 dní ve dvouměsíčních intervalech. U 11 pacientů bylo po ukončení léčby antibiotiky s dobrými výsledky navázáno podáváním vakcíny, u čtyř byl v pozdějším období aplikován izotretinoin. Výhody léčby vakcínou spočívají v možnosti dlouhodobé a bezpečné aplikace, která zabrání postupnému zhoršování onemocnění, častému po ukončení antibioterapie.

Perorální vakcíny v tabletách nebo kapslích je možno podávat ve všech případech papulopustulózní, indurativní i abscedující akné. Jejich aplikace vede ke zmírnění zánětlivých projevů, v případě lehčí papulopustulózní akné (kde nestačí jen zevní léčba) lze vakcinoterapií zabránit těžkému průběhu onemocnění a vzniku jizev.

ZÁVĚR

Porovnání léčebného účinku perorální vakcíny a tetracyklinových antibiotik u nemocných s těžšími formami akné neprokázalo mezi oběma způsoby statisticky signifikantní rozdíl. Výhody vakcinoterapie spočívají v možnosti dlouhodobého podávání, které zabraňuje častým recidivám, běžným po ukončení léčby systémovými antibiotiky.

LITERATURA

1. BARTŮŇKOVÁ, J. Bakteriální imunomodulátory. *Causa Subita*, 2003, 6, č. 10, s. 384–386.
2. BYSTROŇ, J. Perorální bakteriální imunomodulátory a medicína založená na důkazech. *Alergie*, 2003, 5, č. 4, s. 284–290.
3. FERENČÍK, M. Receptory podobné Toll (TLRs), přirozená imunita a alergický zápal. *Alergie*, 2003, 5, č. 1, s. 35–42.
4. KASPROWICZ, A., KŁOSIŃSKI, A., HECZKO, P. Leczenie zmian trądzikowych przy zastosowaniu antygenów *Propionibacterium* w formie szczepionki doustnej. *Med Dośw Microbiol*, 1986, 38, s. 73–78.
5. KOUKALOVÁ, D., KOĐOUSEK, R., HÁJEK, V., et al. Experimental nonspecific immunostimulation by the *Propionibacterium acnes* vaccine. *Acta Univ Palacki Olomuc, Fac Med*, 1992, 133, p. 19–23.
6. KOUKALOVÁ, D., VIKTORINOVÁ, M. Perorální vakcinoterapie v dermatologii. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*, 1995, 44, č. 1, s. 36–43.
7. NIKOLOWSKI, W. Die Akne-Behandlung. *Kosmetologie (Karlsruhe)*, 1972, N. 5, S. 135.
8. RULCOVÁ, J. Akné – terapeutické možnosti. *Trendy v Med*, 2001/02, 3, č. 3, s. 3–7.
9. STICKL, H., HÜLLSTRUNG, HW., GILLESBERGER, W. Über eine immunbiologische Behandlung der Akne vulgaris. *Münch Med Wschr*, 1974, 49, S. 2141–2146.
10. VIKTORINOVÁ, M., KOUKALOVÁ, D. Naše zkušenosti s vakcinační léčbou akné. I. Injekční vakcíny – dlouhodobé sledování. *Čs Derm*, 1990, 65, č. 3, s. 158–165.
11. VIKTORINOVÁ, M., KOUKALOVÁ, D. Naše zkušenosti s vakcinační léčbou akné. II. Perorální kapkové vakcíny. *Čs Derm*, 1990, 65, č. 5, s. 322–327.
12. VIKTORINOVÁ, M., KOUKALOVÁ, D. Naše zkušenosti s vakcinační léčbou akné. III. Perorální tabletové vakcíny. *Čs Derm*, 1994, 69, č. 4, s. 175–178.
13. VOHRADNÍKOVÁ, O., BEDNÁŘ, M., KRATOCHVÍLOVÁ, M., et al. Perorální vakcíny v léčbě akné. *Čs Derm*, 1991, 66, č. 2, s. 95–102.

Došlo do redakce 1. 11. 2004

Doc. MUDr. Marie Viktorinová, CSc.
Klinika chorob kožních a pohlavních
LF UP a FN
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
E-mail: viktorinova@fnol.cz