

## Primer immundefektusok terápiája

Dr. Tímár László

Budapest, Semmelweis Orvostudományi Egyetem Infektológiai Tanszék, Fővárosi Szent László Kórház

Az immundeficienciák az immunrendszer hiányos működését jelentő kóros állapotok, melyek elsősorban az infekciók elleni csökkent védekezőképességben nyilvánulnak meg. Az immundeficiens betegek haláláért leggyakrabban az akut infekciók vagy az ismétlődő, illetve krónikusan zajló fertőzések okozta maradandó szervkárosodások tehetőek felelőssé. Tartósan fennálló immundeficienciákban, amennyiben a beteg az infekciós elhalálozást elkerüli, autoimmun és tumoros betegségek léphetnek fel, melyek szintén okai lehetnek a korai halálozásnak.

**Az immundeficiens betegek terápiájának két sarkköve:**

1. Hiányos immunműködés helyreállítása. 2. Az infekciók megelőzése és célzott kezelése.

Az infekciók profilaxisának leghatékonyabb módszere és az életveszélyes infekciók gyógyításának is nélkülözhetetlen része az immunműködés helyreállítása. Ez szekunder immundefektusokban a kiváltó ártalom kiküszöbölésével, az immundefektushoz vezető betegség gyógyításával, vagy a kiváltó anyagcsere rendellenesség egyensúlyba hozásával többnyire megoldható, csak ritkán van szükség specifikus immunterápiára.

A veleszületett immundeficienciák (primer immundefektusok) genetikai ártalom következtében kialakuló, többnyire öröklődő rendellenességek. A genetikai ártalom az immunrendszer sejtjeinek számbeli és/vagy funkcionális elégtelenséghez vezet. A primer immundefektusok kezelésében a következő lehetőségek állnak rendelkezésünkre: 1. teljes immunrekonstitúció, 2. immunszubsztitúció, 3. immunstimuláció, 4. infekciók profilaxisa és hatékony kezelése.

### Immunrekonstitúció

Az immunrendszer működésének teljes helyreállítására, a primer immundefektusok végleges gyógyítására ma egyetlen terápiás lehetőség az *összejt-transzplantáció*. Lényege: a hiányzó, vagy elégtelenül működő immunsejteket egészséges donorból származó haematopoietikus őssejtekre cseréljük ki, melyek a recipiensben szaporodnak és differenciálódnak érett immunsejtekké. Őssejtek (CD 341 sejtek) nyerhetők: 1. a csontvelőből (csontvelőtranszplantáció), 2. a perifériás vérből (perifériás őssejt-transzplantáció) megfelelő sejtszeparálással, 3. a placentából nyert köldökvérből (köldökvér-transzplantáció), 4. foetalis májból, thymusból, csontvelőből (foetalisajt-transzplantáció).

### ***Az őssejttranszplantáció kockázata:***

1. rejectio (az őssejtek nem tapadnak meg, vagy kilökődnek), 2. graft versus host betegség (GVHD), 3. infekciók.

A rejectio oka: a recipiens megmaradó immunsejtjei azidegen donorsejteket felismerik. GVHD oka: az őssejtekkel együtt bejutó érett T sejtek a recipiens sejtjeit felismerik (12 gestatios hétnél fiatalabb foctalis sejtek esetén ez nem következik be és köldökvér sejtek esetén is alacsony a kockázat). Infekciók oka: a védekezőképesség átmeneti teljes hiánya. Az infekciók növelik a GVHD kockázatát, és viszont: a GVHD növeli az infekciók kockázatát.

### ***Donor lehet:***

1. HLA-genoidentikus testvér: ideális donor, 2. HLA-identikus (vagy legfeljebb egy antigénben eltérő) rokon, 3. HLA-identikus idegen donor: nagyobb kockázat, főleg GVHD. 4. Haploidentikus rokon (pl. szülő), nagy GVHD kockázat (csökkentés: csak T-sejt depletálással adható) és nagyobb a rejectio kockázata is (ha a recipiens T-sejt működése megtartott). 5. nem identikus foctus (szinte törvényszerű a késői rejectio).

A transzplantációval összefüggő halálozás ideális donor esetén is 10% körüli! Ezért csak súlyos immundefektusban indokolt a transzplantáció.

### ***Indikációk:***

Súlyos kombinált immundefektus (SCID). Leukocita adhéziós defektus (LAD). Wiskott–Aldrich szindróma (WAS). Chediak–Higashi szindróma (CHS). Griscelli szindróma. Szóba jöhet minden egyéb, konzervatív kezeléssel infekciómentesen nem tartható immundefektusban, így pl. krónikus granulomatosus betegség (CGD) és congenitalis neutropenia (Kostmann szindróma) válogatott eseteiben.

### ***Génterápia***

Az első sikeres génterápiás beavatkozást a SCID egy speciális formájában, ADA defektusban végezték. Lényege: csontvelői őssejtekbe viszik be az ADA enzim termeléséért felelős gént. A génmanipulált őssejtek élettartama nem bizonyult hosszú életűnek, ezért a beavatkozást többször meg kell ismételni. Ezzel is (meg számos ma is bizonytalan tényezővel) magyarázható, hogy ez a somatikus génterápia több mint 10 éves múltja ellenére még mindig csak kivételesen engedélyezett kísérletes gyógy mód.

### ***Immunszubsztitúció***

A legszélesebb körben alkalmazott immunterápiás beavatkozás az *intravénás immunglobulin (IVIG) szubsztitúció*.

*Indokolt* valamennyi antitesthiány szindrómában (kivételesen az izolált IgA defektus), és a kombinált immundefektusokban.

*Átlagos dózisa* 400 mg/kg/hó (200–800 mg/kg/hó). Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a beadás előtti mért IgG „völgikoncentráció” meghaladja a 3,5 g/l-t.

*Mellékhatások* ritkák, de előfordulnak, ezért rendszeres IVIG kezelést ambulánsan csak megfelelő gyakorlattal rendelkező, az esetleges szövődmények elhárításában tapasztalt immunológus végezhet.

*PEG-ADA:* ADA defektusban (amíg az őssejt-transzplantáció elvégezhető) megkísérélhető az enzim szubsztitúció. Lehetőségét korlátozza az igen magas költsége.

## **Immunstimuláció**

Granulocita koloniasztimuláló faktor (G-CSF): elősegíti a granulociták érését és fokozza funkcionális aktivitásukat. Myelopoietikus őssejtek jelenlétében áttörheti az érésátlást, ilyenkor hatása már 24 órán belül érvényesülhet, de gyorsan (egy-két hónapon belül) lecseng. Elsősorban neutropenia kezelésben kerül alkalmazásra.

### **Indikációk:**

1. Kostmann szindróma: naponta, vagy kétnaponta 3–10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  élethossziglan. 2. Ciklikus neutropenia: a ciklus előtti naptól 5–6 napig 3–5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{nap}$ . 3. Csecsemőkisdedkori idiopathiás krónikus neutropenia: extracelluláris baktériumok okozta infekciók idején 3–5 napig 4–5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{nap}$ .

### **Interferon gamma (IFN- $\gamma$ ):**

Az immunválaszt a sejtes védekezés irányába tolja el, serkenti többek között a mononucleáris fagocita sejtek killing aktivitását. Hatásos lehet IFN- $\gamma$  receptor részleges defektusában (ismételt atipusos mycobacterium fertőzések), valamint krónikus granulomatosis beteség (CGD) antibakteriális profilaxissal egyensúlyban nem tartható formáiban.

## **Infekciók profilaxisa és terápiája**

### **Infekciók kerülése:**

1. A primer immundefektusban szenvedő gyermekek 4 éves korukig ne járjanak gyermekközösségbe. Négy éves kor felett a közösségbe járás egyedileg bírálendő el (pl. IVIG szubsztitúcióval infekciómentesen tartható gyermekek G-CSF kezelt neutropeniások járhatnak közösségbe). 2. Családi infekciós kontaktus kerülése: higiénés rendszabályok betartása, akut infekcióban szenvedő családtagok elkülönítése, családtagok széleskörű védőoltása, beleértve a varicella elleni immunizációt is. 3. Kórházi kezelések minimalizálása. 4. Invazív beavatkozások lehető kerülése (akut, súlyos infekciók esetén azonban a kórokozó azonosítása igen fontos, ilyenkor a kockázat és haszon egyedi mérlegelése, antibiotikum profilaxis). T-sejt defektus esetén a beteg csak besugárzott vérkészítményt kaphat (GVHD veszély)!

### **Védőoltások:**

Élő mikroorganizmust tartalmazó vakcinák (BCG, MMR, Sabin, varicella) kontra-indikáltak. Morbilli kontaktus esetén gammaglobulin adandó, Sabin oltás helyett IPV vakcináció javasolt. Ha a családban T-sejt defektus (vagy arra gyanús csecsemőkori infekciós halál) fordul elő az újszülöttkori BCG oltás halasztandó mindaddig, amíg a T-sejt defektus biztonsággal ki nem zárható. Ellenben igazoltan ép T-sejt működéssel járó immundefektusokban (pl. btk gén defektussal összefüggő agammaglobulinaemia) a BCG oltás megadható. Egyéb vakcinák (DPT, HIB, IPV, influenza, pneumococcus) beadandók, sőt kifejezetten javasoltak. tranzitorikus hypogammaglobulinaemiában oltási ellenjavallat nincs.

### **Antibakteriális profilaxis:**

CGD-ben trimethoprim/sulfamethoxazol (TMP/SMX) adandó  $2 \times 20$   $\text{mg}/\text{kg}$  TMP dózisban heti kétszer (gyakorlatilag élethossziglan), gombafertőzés után tartósan fluconazol (candidiasis) vagy itraconazol (aspergillosis).

TMP/SMX profilaxis indokolt minden jelentős T-sejt funkció csökkenéssel járó ID-ban is.

Egyéb immundefektusokban, ahol immunterápiás lehetőség nincs, az antibiotikum profilaxis egyedileg mérlegelendő, figyelembe véve a tartós antibiotikum adás kockázatát is. Invazív beavatkozások előtt a várható kórokozóknak megfelelő egyedi profilaxis adandó.

### Infekciók terápiája

Mindig a kórokozó kimutatásán alapuló célzott terápiára kell törekedni, baktericid koncentráció biztosításával az infekció helyén. Az antibiotikum kezelés kiegészítendő immunterápiával is. (pl. a szokásos IVIG dózis ismétlése). Ilyenkor gondolni kell arra, hogy infekciók esetén az IgG katabolizmusa mindig nő, a beadott IVIG felezési ideje 21 napról akár 5-6 napra csökkenhet.

### Primer immundefektusok terápiája

Beavatkozási lehetőségek (dózis)	Indikációk
IVIG (200–800 mg/kg/hó)	Antitesthiány szindrómák Kombinált immundefektusok
G-CSF (3–10 µg/kg)	veleszületett neutropeniák
IFN-γ (50 µg/m <sup>2</sup> )	CGD részleges IFN-γR def.
PEG-ADA (30 U/kg/hét)	ADA deficiencia
Össejt transzplantáció	SCID WAS LAD Chediak–Higashi szindróma Griscelli szindróma
Antibiotikum profilaxis	CGD (TMP/SMX) Minden más súlyosabb ID-ban egyedi mérlegelés