

Immunszuppresszív kezelés

• Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium •

Az irányelvet összeállította: dr. Dérfalvi Beáta

Definíció

Olyan gyógyszerek és biológiai modulátorok alkalmazása, amelyek hatásukat az immunrendszer működésének gátlása vagy módosítása révén fejtik ki.

Indikáció

- Szervtranszplantáció;
- malignus betegségek;
- szisztémás autoimmun betegségek;
- egyes vesebetegségek (pl. nephrosis szindróma).

Leggyakoribb mellékhatás

Fokozott infekciós hajlam, különösen kombinált alkalmazásuk esetén. A fertőzőes gócokra ügyelni kell, az infekciók gyakran larváltan jelentkeznek, és opportunistá kórokozókra is gondolni kell! Különösen igaz ez, ha eleve szekunder immundeficiens állapotokban alkalmazzuk e szereket (immunsejtek daganata, fehérje-immunglobulin vesztő nephrosis szindróma, komplement deficiens SLE stb.).

Az egyes szerek további mellékhatásait és a gondozás során elengedhetetlen ellenőrző vizsgálatokat részletesen közöljük. Az onkológiai, hematológiai szereket a kemoterápia fejezetben ismertetjük.

Leggyakrabban használt immunszuppresszív szerek

1. Kortikoszteroidok
2. Antimetabolitok
 - methotrexat (MTX, folsavantagonista)
 - azathioprin (purinantagonista)
 - mycofenolat mofetil
3. Alkiláló ágensek:
 - ciklofoszfamid
 - chlorambucil
4. T-sejt-osztódást gátlók:
 - cyclosporin A
 - FK506 (tacrolimus)
 - OKT3 (ortochlon)
5. Anti-citokinterápiák
 - TNF-alfa-gátlók (etanercept, infliximab)

Immunmodulálók

1. Szulfaszalazin
2. chloroquin/hydroxichloroquin

(Továbbá plazmaferézis, intravénás immunglobulin, autológ őssejt transzplantációja)

1. Szteroidkezelés

Hatásmechanizmus: összetett.

- Gyulladásgátló: a foszfolipáz A2 gátlásán keresztül mind a ciklooxygenáz, mind a lipoxigenáz enzimek által katalizált gyulladásos mediátorok szintézisét gátolja.
- Számos citokin és citokinreceptor átíródását blokkolja.

Adagolás

Betegségtől függően különböző terápiás protokollok léteznek.

Szisztémásan tablettás formában 0,1–2 mg/kg/nap, de lehet alternálva is másnaponta. Bolussterápia 10–30 mg/kg 3–5 napon keresztül.

Adható ezen kívül intraarticularisan, intraocularisan.

Mellékhatás

A különböző kortikoszteroidkészítmények mellékhatásspektruma és hatáserőssége különböző, ez utóbbinál az ekvivalens dózisokat figyelembe kell venni!

Kortikoszteroid típusa	Ekvivalens dózis
Hidrokortizon	25
Prednison/prednizolon	5
Triamcinolon	4
Metilprednizolon	4
Dexamethason	0,5–1
Bethametason	0,5–0,75

A kortikoszteroidok legfontosabb mellékhatásai és a gondozó orvos feladatai (szisztémás mellékhatásokra 0,2 mg/kg/nap adag felett számíthatunk!):

- Iatrogén Cushing-kór – diétás tanács: só-, zsír- és szénhidrátszegény ételek, vércukorkontroll.
- Fokozott fertőzéshajlam: antibiotikum-terápiát hamarabb kezdjük láz esetén.
- Elektrolitzavarok: Na-retenció-ödéma hajlam, hypokalaemia – laborkontroll, sószegény, K-gazdag diéta!

- Hipertenzió: rendszeres vérnyomásmérés.
- Hyperlipidaemia, coronariabetegségre való hajlam – diéta.
- Ulcerogen hatás – hasfájásra, véres székletre figyelmet felhívni, hasfájásra rákérdezni, savkötők/H₂-receptor blokkolók adása. NSAID szerrel együtt lehetőleg ne adjuk! Étrendi tanácsok.
- Szteroid indukálta pancreatitis – hasfájásra figyelni, ulcust kizárni.
- Növekedési elmaradás – percentil vezetése! Az egész napi dózis nagyobb részét adjuk reggel.
- Szteroid indukálta diabétesz – rendszeresen vizeletcukor- és vércukorkontroll, diétás tanácsok, ha szükséges, inzulinterápia.
- Katarakta, glaukóma – rendszeres szemészeti kontroll (3 havonta).
- Osteoporosis, osteopenia – D₃-vitamin-, Ca-bevitel fokozása, rendszeres testmozgás, denzitometria.
- Avascularis csontfejnecrózis.
- Myopathia – izomgyengeségre, -fájdalomra rákérdezni, izomerő vizsgálata, kondicionáló gyógytorna.
- Pszichés zavarok – figyelmet felhívni hangulatzavarra, eufóriára, alvászavarra.
- Bőrgyógyászati problémák – szteroid akne, striák, lassult sebgyógyulás, hirsutismus, facialis erythema.
- Endokrin zavarok – késői pubarche, menarche, menstruációs zavarok.
- Hypothalamus–hypofízis–mellékvese tengely szabályozási zavara – hosszas terápia után a kortikoszteroidkezelést ACTH-provokációs teszt pozitivitása esetén hagyhatjuk el.

A nagy dózisu, rövid távú szteroidkezelésnek kevesebb mellékhatása van, leginkább az infekciós szövődmények jelentenek veszélyt.

Traumák, fertőzések, egyéb stressz-szituációk alkalmával a szükséges kortikoszteroidadag emelendő!
Kihagyása hypadreniás krízist eredményezhet!

Hosszas szteroidterápia elhagyása csak fokozatosan történhet, megvonási tünetként ortosztatikus hipotónia, arthralgia, myalgia, étvágytalanság, letargia jelentkezik!

A különböző immunszuppresszív terápiák esetén általánosságban elmondható, hogy élő, attenuált oltást ne adjunk, elölt kórokozókkal történő vakcinálás során a seroconversio kérdéses, de kontraindikáció nincs, sőt javasoltak az oltások. Varicellakontaktus esetén masszív immunszuppresszió esetén Zoster-Immunglobulin mérlegelendő, ha bőrjelenségek megjelennek, kezdjük acyclovirterápiát!

Az oltási rend minden esetben egyedileg tervezendő, melyben nagy segítséget nyújt a Szent László Kórház oltási ambulanciája, valamint az Egyesült Államok Oltási Program Tanácsadó Szervezete által 1993-ban összeállított oltási rend.

2. Antimetabolitok

Hatásmechanizmus: A DNS építőköveinek a purin- és/vagy pirimidinbázisok felépítését gátolják.

Gyógyszer, adagolás	Leggyakoribb mellékhatások	Teendők a gondozás során
<p><i>Methotrexat</i></p> <p>Adagia 7,5–25 mg/m²/hét per os vagy sc.</p> <p>2–3 hónap alatt alakul ki a hatása, kezdetben kombinálni kell más gyulladáscsökkentő vagy immunszuppresszív szerrel</p>	<p>Transzaminázemelkedés (dózisfüggetlen, ha <3x a normál érték, ha nem tartós, folytatható), májfibrosis, GI-panaszok (hányinger, hasfájás, ulcus) (a terápia bevezetése után néhány hónappal), nyálkahártyafekélyek, fejfájás, kiütés, alopecia, leukopénia anémia, fibroticus csomók tüdőfibrosis</p>	<p>Kezdetben 2 hetente, majd havonta, később 2 havonta vérkép, thr, GOT, SGPT kontrollja</p> <p>Évente: mellkasröntgen, légzésfunkció, máj UH</p> <p>3 év után: májbiopszia?</p>
<p><i>Azathioprin (IMURAN)</i></p> <p>2–2,5 mg/kg/nap per os</p>	<p>Myelotoxicus (ha a fvs. <3 G/l, akkor szüneteltetés!), májenzimemelkedés, hányinger, hányás alopecia, infertilitás, teratogén</p>	<p>Vérkép, májenzimek kontrollja</p>
<p><i>Mycophenolat mofetil (CELLCEPT)</i></p> <p>1–2 g/nap</p> <p>lymphocytaszelektív!</p>	<p>Gastrointestinalis és hematológiai mellékhatások (neutropenia)</p>	<p>Vérképkontroll</p>

3. Alkiláló ágensek

Hatásmechanizmus: az osztódó sejtekben gátolják a DNS megkettőződését.

Gyógyszer, adagolás	Leggyakoribb mellékhatások	Teendők a gondozás során
<p><i>Ciklofoszfamid (ENDOXAN)</i></p> <p>iv. bolusz 500–1000 mg/m²/hó vagy per os 2 mg/kg/nap</p>	<p>Csontvelő-depresszió (ha fvs. <2 G/l, felfüggesztendő!), hepatotoxicitás, alopecia, haemorrhagiás cystitis (uromitexan, Mesna kivédi), hányinger, hányás, teratogén leukémia, neoplazmák, sterilitás (max. 20 g/élet összadagban adható)!</p>	<p>Vérkép, májenzimek rendszeres kontrollja</p>
<p><i>Chlorambucil (LEUKERAN)</i></p> <p>0,2 mg/kg/nap iv.</p>		<p>Vérképkontroll</p>

4. T-sejt-osztódást gátló szerek

Hatásmechanizmus: IL-2-szintézis, a T-lymphocyta aktiváció/osztódás gátlása.

Gyógyszer, adagolás	Leggyakoribb mellékhatások	Teendők a gondozás során
<i>Cyclosporin</i> (SANDIMMUN) 2–5 mg/kg/nap	Nephrotoxicus: kreatininemelkedés, hipertónia; gingivahyperplasia; hypertrichosis Neurotoxicus: tremor, paresztézia, májenzim-emelkedés, hyperlipidaemia, hyperurikaemia, lymphomák	Vérnyomásmérés, máj-, vesefunkciók; gingivahyperplasia esetén fogápolás, szájsebészeti konzílium; szérum-cyclosporinszintet ellenőrizni! Számos gyógyszerrel interakcióba lép!

5. Anti-citokinterápiák

T-sejt-ellenes blokkoló antitest, orthochlon (OKT3) és az anti-CD25 (IL-2 Rec) ellenes antitest, daclizumab (ZENAPAX): a T-sejtek osztódását gátolják, és szervtranszplantáltak kezelésében használják. (Az előző csoportba is sorolhatók, leggyakoribb mellékhatásaik a neuro- és nephrotoxicitás.)

Az etanerceptet (ENBREL) csak centrumokban, kidolgozás alatt lévő protokollok alapján alkalmazzák, juvenilis rheumatoid arthritisben. **Hatásmechanizmus:** a gyulladáscitokin, a TNF- α gátlása.

Adagolás heti 2x0,4 mg/kg sc.

Mellékhatások: lokális reakció az injekció beadási helyén, fejfájás, infekciók, sclerosis multiplexszerű betegség, SLE-indukció, neoplazmák?

Immunmoduláló terápiák

Immunszuppresszív és gyulladásgátló hatásuk nem pontosan ismert.

A szulfaszalazin **hatásmechanizmusa:** a bélben bomlik sulfapyridinre és 5-acetilszalicilsavra, ott antibakteriális és immunmoduláns.

Gyógyszer, adagolás	Leggyakoribb mellékhatások	Teendők a gondozás során
<i>Szulfaszalazin</i> (SALAZOPYRIN) 12,5–50 mg/kg/nap per os	Cytopenia (ha fvs. <4 G/l és/vagy thr. <150 G/l, a kezelés felfüggesztendő!), májenzim-emelkedés, hányinger, hányás, hasfájás, szédülés, fejfájás, kiütés, szájnyálkahártya-fekélyek	Vérképkontroll, májenzimek
<i>Antimaláriás szerek:</i> chloroquin (DELAGIL), hydroxochloroquin (PLAQUENIL) 5–7 mg/kg/nap per os	Cytopenia, retinopathia, kiütés, alopecia, neuromuscularis zavar	Vérkép havonta, elektroretinogram 6–12 havonta!