Immunszupprimáltak infekciói

Kassa Csaba, DPC, Budapest

MOK Infektológiai továbbképzés • 2026. február 7.



Definíciók

Immunkompromittált

Csökkent védekezőképességű

Immunszupprimált

Primer immunhiány

Szekunder immunhiány

„Inborn error of immunity”

Tuano et al.: Secondary immunodeficiencies: An overview, 2021

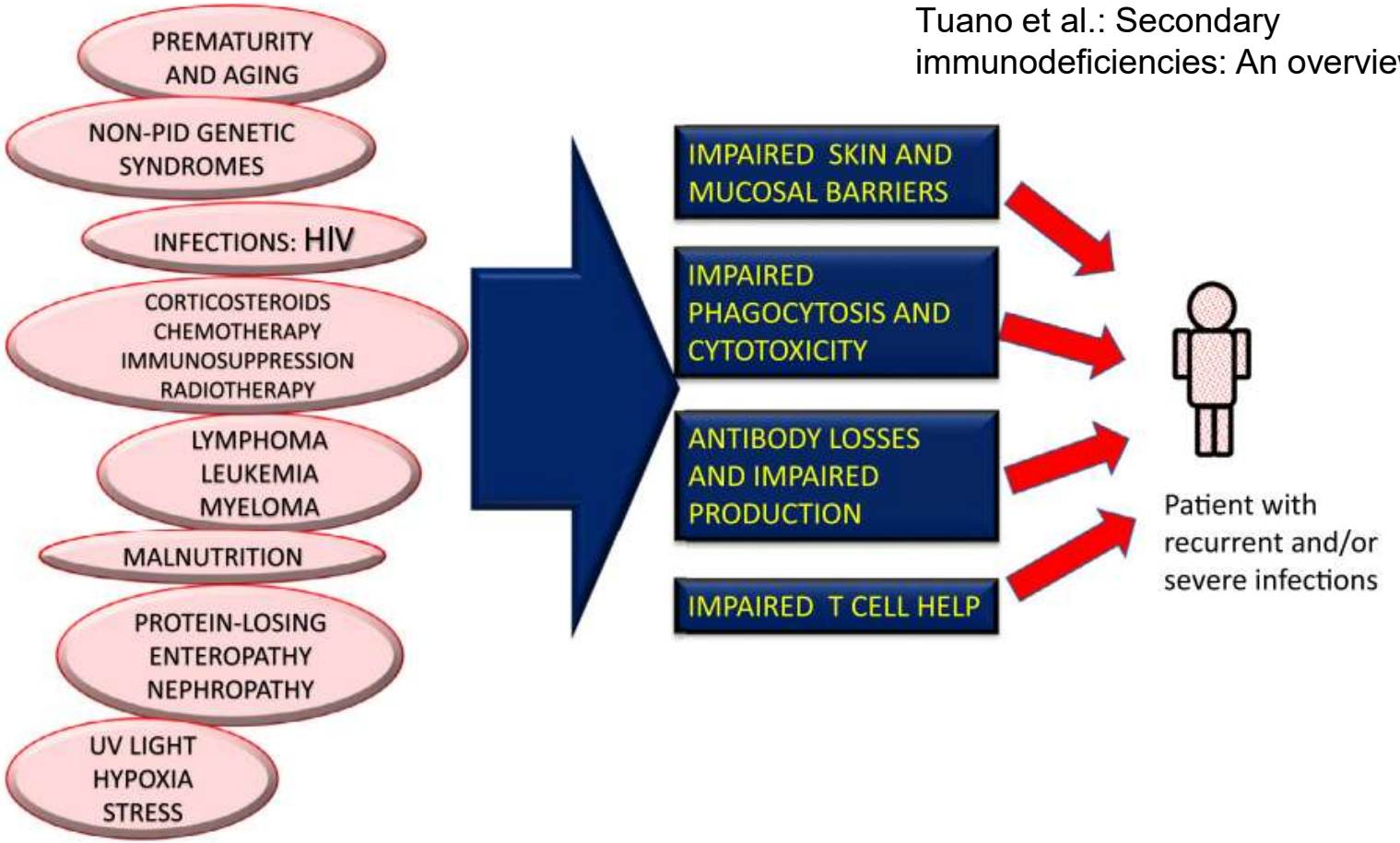


Figure 1. Secondary immunodeficiencies. Several factors and conditions may impair different components of the immune system, alone or in combination, to induce an increased susceptibility to infections. PID, primary immunodeficiency; UV, ultraviolet.

Immunszupprimált?





Fotó: Koszticsák Szilárd

Ki *mennyire* immunszupprimált?

„Net state of immunosuppression”

1. Anatómiai (mucocutan) gátak épsége
2. Neutropenia, lymphopenia, hypogammaglobulinaemia
3. Immunszuppresszió
4. Megelőző kezelések (kemoterápia, antibiotikum)
5. Metabolikus zavarok (uremia, malnutríció, diabetes, stb)
6. Immunhiányt okozó alapbetegség (malignitás, PID, mellékvese-elégtelenség)
7. Vírusfertőzések (HIV, CMV, RSV, SARS-CoV-2, stb.)

01

Az immunrendszer elemei

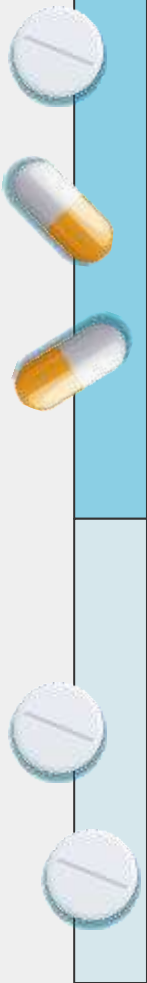


Anatómiai gátak

- Feladat, működés:
  - bőrt-nyálkahártyát kolonizáló kórokozók távol tartása
  - Fizikailag (pl. tight junction, perisztaltika, „öblítés”)
  - Kémiailag: lizozim, gyomorsav, antimikróbás peptidek

- Befolyásolja:
  - Centralis/perifériás kanül
  - Kemo/radioterápia okozta mucosa sérülés
  - Sérülés (pl. trauma, hasi sebészet)

- Fertőzések:
  - Kolonizáló flóra tagjai (baktérium, sarjadzó gomba)
  - Egyéb környezeti patogének, opportunisták



Mucormycosis



Krónikus disszeminált candidiasis

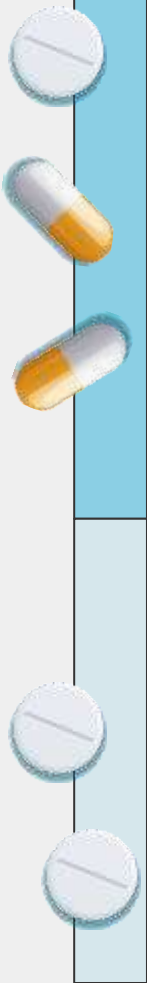


Phagocyták

- Feladata, működése:
  - Invazív baktériumok, gombák elleni védelem
  - Phagocytosis lizoszómákban a kórokozók elpusztítása

- Működészavar oka:
  - PID: congenitalis neutropenia, krónikus granulomatosus bet.
  - Kemo/radioterápia okozta neutropenia
  - Immunszuppresszív gyógyszerek (corticosteroidok, infliximab)

- Fertőzések:
  - Baktériumok, gombák
  - „fókusz” gyakran nem azonosítható
  - Véráram fertőzés, invazív/disszeminált fertőzések



Echthyma gangrenosum







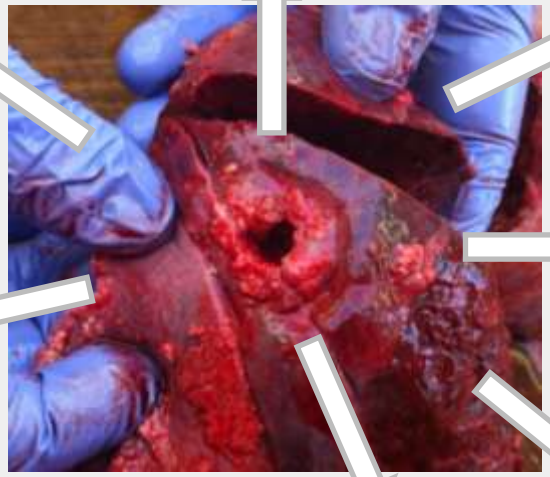
Perianalis infekciók



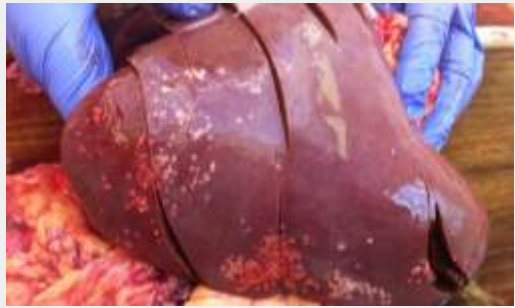


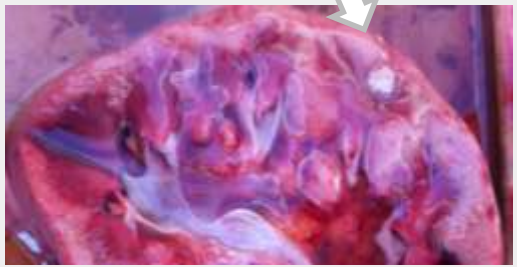












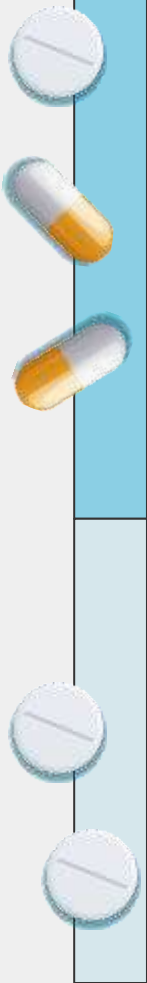


Komplementek

- Feladata, működése:
  - Klasszikus út: IgM/IgG → aktiváció
  - Alternatív út: nem emlős sejt → aktiváció
  - MBL út: mikróba+felszíni mannóz → aktiváció

- Működészavar oka:
  - Veleszületett
  - Gyógyszeres: eculizumab

- Fertőzések:
  - Tokos baktériumok (meningococcus!)

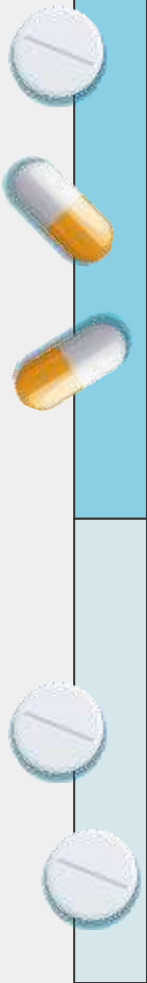


T-sejtek

- Feladata, működése:
  - Immunrendszer szabályozása (cytokinek)
  - Celluláris immunválasz, B-sejtek aktiválása
  - Vírusfertőzések, ill. egyéb baktériumok, gombák protozoonok elleni védekezés

- Működészavar oka:
  - HIV fertőzés
  - Gyógyszeres: szerv- és csontvelő transzplantáltak, autoimmun betegségek
  - Rosszindulatú hematológiai betegségek

- Fertőzések:
  - Opportunista fertőzések (herpeszvírusok, *Pneumocystis jirovecii*, toxoplasmosis, invazív gombafertőzések, TBC, stb...)



HSV stomatitis



Herpes zoster

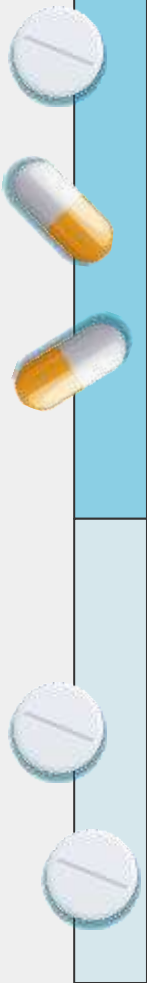


B-sejtek

- Feladata, működése:
  - Immunrendszer szabályozása (cytokinek)
  - Humorális immunválasz (antitest termelés)
  - Tokos baktériumok elleni védekezés, mucosalis immunitás

- Működészavar oka:
  - PID: közönséges kevert immunhiány (CVID)
  - Splenectomia
  - Gyógyszeres: rituximab, stb.
  - Proteinvesztő állapotok

- Fertőzések:
  - Légúti és gastrointestinalis fertőzések
  - Tokos baktériumok



02

Immunszuppresszív gyógyszerek



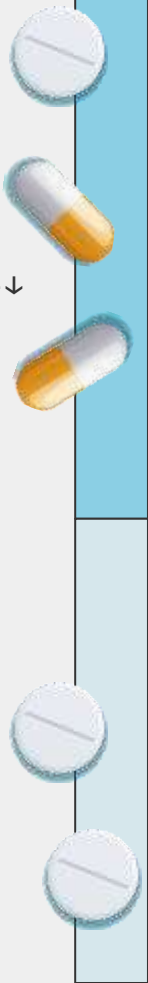
Corticoszteroidok

- Prednisolon, methylprednisolon, dexamethason
- Számos immunfunkciót blokkolnak (cytokin szekréció ↓,T-sejt funkció↓, stb)
- Tartós, kp-nagy dózis (>2 hét, >20mg/nap prednisolon) → infekciós rizikó
- Infekciós szövődmények:
  - Bakteriális (szepszis, pneumonia, cellulitis,...)
  - Gombafertőzések (candida, aspergillus,...)
  - Vírusok (HSV, VZV)



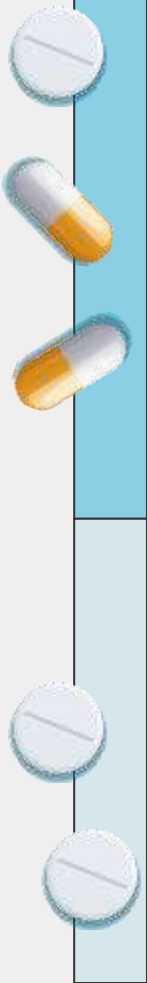
Antimetabolitok

- Azathioprin, methotrexat, micophenolat mofetil,...
- DNS szintézist gátolják, így csökkentik a lymphocyta proliferációt (CD4↓↓)
- Infekciós szövődmények:
  - Opportunista (zoster, CMV, EBV, *P. jirovecii*,...)
  - Bakteriális (*Listeria*, *Nocardia*, *Mycobacterium*, *Legionella*,...)
- **Kockázat↑:** neutropenia (mellékhatás), együtt adott szteroidok
- Megelőzés:
  - Acyclovir, trimethoprim-sulfamethoxazol
  - Védőoltások



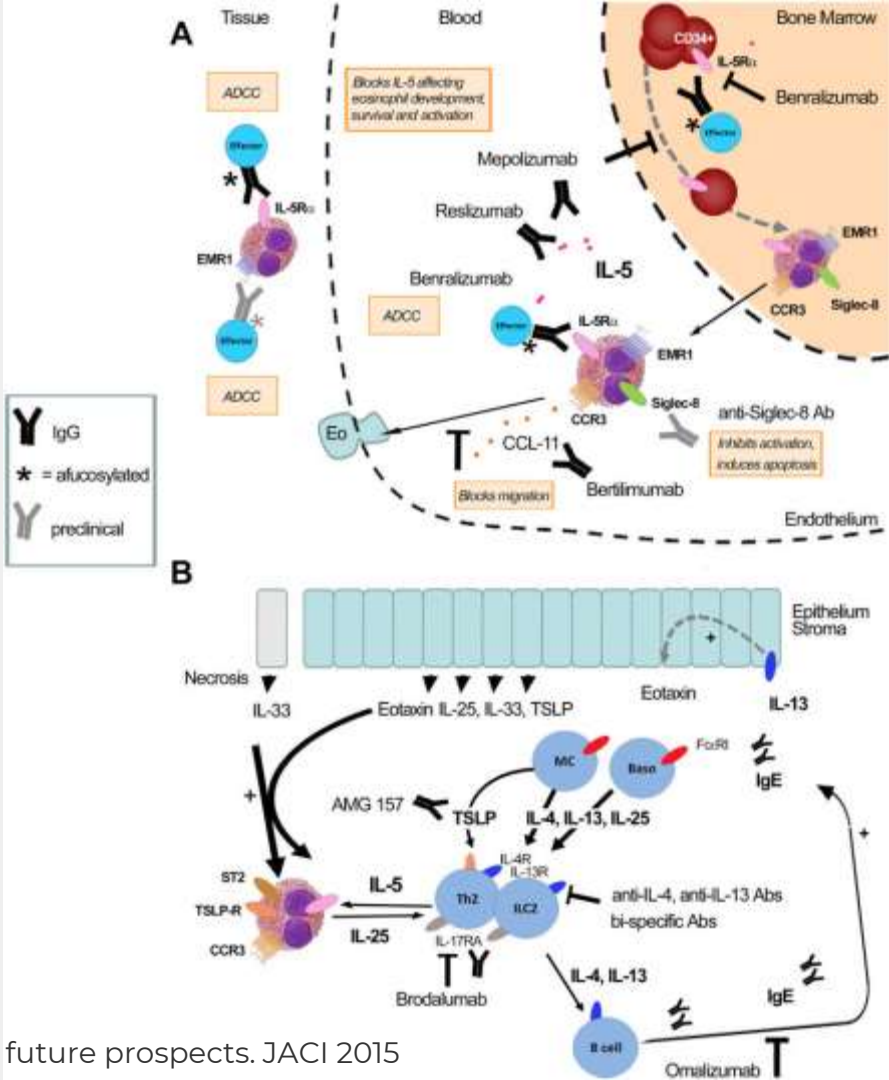
Calcineurin inhibitorok

- Cyclosporin, tacrolimus
- T-sejtek működését gátolják (Helper T-sejtek >> Cytotoxikus T-sejtek)
- Indikáció: autoimmun betegségek, szerv-és őssejt-TX
- Infekciós szövődmények:
    - Vírusfertőzések/reaktiváció (CMV, EBV, BKV)
    - Candidiasis, *P. jirovecii*, fonalasgombák



Biológiai terápia

- Az immunrendszer befolyásolása
  - Cytokinek
  - Sejtfelszíni receptorok
  - Jelátviteli utak
- Csökkent védekezőképesség
- Opportunista infekciók
  - Biológiai terápiás szer
  - Alapbetegség
  - Egyéb immunszuppresszió (CS...)



Legrand: Biologic therapies targeting eosinophils: current status and future prospects. JACI 2015

Biológiai terápia előtt

- Kockázat értékelés
- Általában javasolt szűrővizsgálatok
  - Látens TB szűrés (IGRA)
  - HBV (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc)
  - HCV (IgG+IgM)
  - (HIV)
- Ha bármelyik pozitív
  - Infekció megszüntetése vagy kontrollálása
  - Várakozni a biológiai terápiával



Irányelvek - ESCMID

Targeted and biological agents reviewed ESGICH Consensus Document

Section of document (study)	Targeted molecule	Agents reviewed
2 [1]	TNF-α	Infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, etanercept
3 [2]	IL-1	Canakinumab, anakinra, rilonacept, gevokizumab
	IL-5	Mepolizumab, reslizumab
	IL-6	Tocilizumab, siltuximab
	IL-12/23 common p40 subunit	Ustekinumab
	IL-17	Secukinumab, ixekizumab, brodalumab
	IgE	Omalizumab
	Complement factor C5	Eculizumab
4 [3]	VEGF	Bevacizumab, aflibercept
	VEFGR	Sorafenib, sunitinib, axitinib, pazopanib, regorafenib, vandetanib, cabozantinib, ramucirumab
	EGFR	Cetuximab, panitumumab
	ErbB2/HER2	Trastuzumab, pertuzumab
	ErbB receptor tyrosine kinases	Erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib, lapatinib, neratinib
5 [4]	BCR-ABL tyrosine kinase	Imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib
	BRAF/MEK kinases	Vemurafenib, dabrafenib, trametinib, cobimetinib, selumetinib, encorafenib
	Bruton tyrosine kinase	Ibrutinib, acalabrutinib
	PI3K	Idelalisib, buparlisib, rigosertib, duvelisib
	Bcl-2	venetoclax
	Janus kinases	Ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib
	mTOR	Everolimus, temsirolimus
6 [5]	CD19	Blinatumomab, inebilizumab, combotox
	CD20	Rituximab, ^{90}Y-ibritumomab tiuxetan, ofatumumab, ocrelizumab, veltuzumab, ^{131}I-tositumomab, obinutuzumab, ocaratuzumab, ublituximab
	CD52	Alemtuzumab
7 [6]	CD22	Epratuzumab, inotuzumab ozogamicin, moxetumomab pasedotox, combotox
	CD30	Brentuximab vedotin
	CD33	Gemtuzumab ozogamicin
	CD38	Daratumumab, isatuximab
	CD40	Dacetuzumab, lucatumumab
	CD319 (SLAMF7)	Elotuzumab
	CCR4	Mogamulizumab
8 [7]	CTLA-4	Ipilimumab, tremelimumab
	PD-1 and PD1L	Nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab
	LFA-3	Alefacept
	α4-Integrins, LFA-1	Natalizumab, vedolizumab, efalizumab
	Sphingosine 1—phosphate receptor	Fingolimod
	Proteosome	Bortezomib, carfilzomib, ixazomib

Fernández-Ruiz, CMI, 2018

Hatóanyag	Infekciós kockázat	Gyakoribb fertőzések	TBC és HBV szűrés a kezelés előtt	Ajánlások, megjegyzések
Tumor necrosis factor-α ellenes szerek				
Infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab, etanercept	++	-TBC -egyéb granulomatosus betegségek -intracelluláris baktériumok	Igen	-Védőoltás ajánlott (pneumococcus, influenza)
Interleukin 1-re ható szerek				
Anakinra, canakinumab, gevokizumab, rilonacept	++	-Légúti és húgyúti infekciók -HSV, VZV	Igen	-Komorbiditás esetén magas infekciós kockázat -Infekció esetén a terápia hirtelen leállítása az autoimmun betegség fellángolásához vezethet -Védőoltás ajánlott (pneumococcus, influenza)
Interleukin 5-re ható szerek				
Mepolizumab, reslizumab	-	-	Nem	-Teoretikusan növelhetik a helminthiasisok kockázatát
Interleukin 6-ra ható szerek				
Tocilizumab, siltuximab	++	-Bakteriális infekciók (pneumonia, bőr-lágyrész- és húgyúti fertőzések) -Invazív gombafertőzések	Igen	-Védőoltás ajánlott (pneumococcus, influenza)
Interleukin 12/23-ra ható szer				
Ustekinumab	-/+	-Felső légúti fertőzések -HSV, VZV	Igen	-Nem eredményez jelentős infekciós kockázatot -Védőoltás javasolt (pneumococcus, influenza)

Hatóanyag	Infekciós kockázat	Gyakoribb fertőzések	TBC és HBV szűrés a kezelés előtt	Ajánlások, megjegyzések 2
Interleukin 17-re ható szerek				
Secukinumab, ixekizumab, brodalumab	+	-Mucocutan candidiasis	Igen	- Mucocutan candidiasis miatt általában nem szükséges a terápia leállítása
IgE-re ható szer				
Omalizumab	+	-Helminthiasisok -Alsó-felső légúti infekciók	Nem	-Endémiás területről érkezők, illetve tartósan ott élők szűrése javasolt a kezelés előtt geohelminthiasisok irányában
Komplement C5-re ható szer				
Eculizumab	++	-*N. meningitidis, N. gonorrheae*	Nem	-Fokozott kockázat Neisseria infekciókra -Meningococcus vakcináció kötelező, ≥ 2 héttel a kezdés előtt -Meningococcus ellenes AB profilaxis szükséges, a vakcináció komplettálása után még legalább 4 hétig (immunkompromittálatakban akár a teljes kezelés alatt, oltástól függetlenül) -Pneumococcus vakcináció javasolt
VEGF-re ható szerek				
Bevacizumab, aflibercept	++	-bakteriális hasűri fertőzések -pneumonia	Nem	-A jelentős infekciós kockázat oka a mellékhatásként gyakran előforduló neutropenia -Colorectalis tumorok esetén növeli a bélperforáció es szekunder peritonitis előfordulását

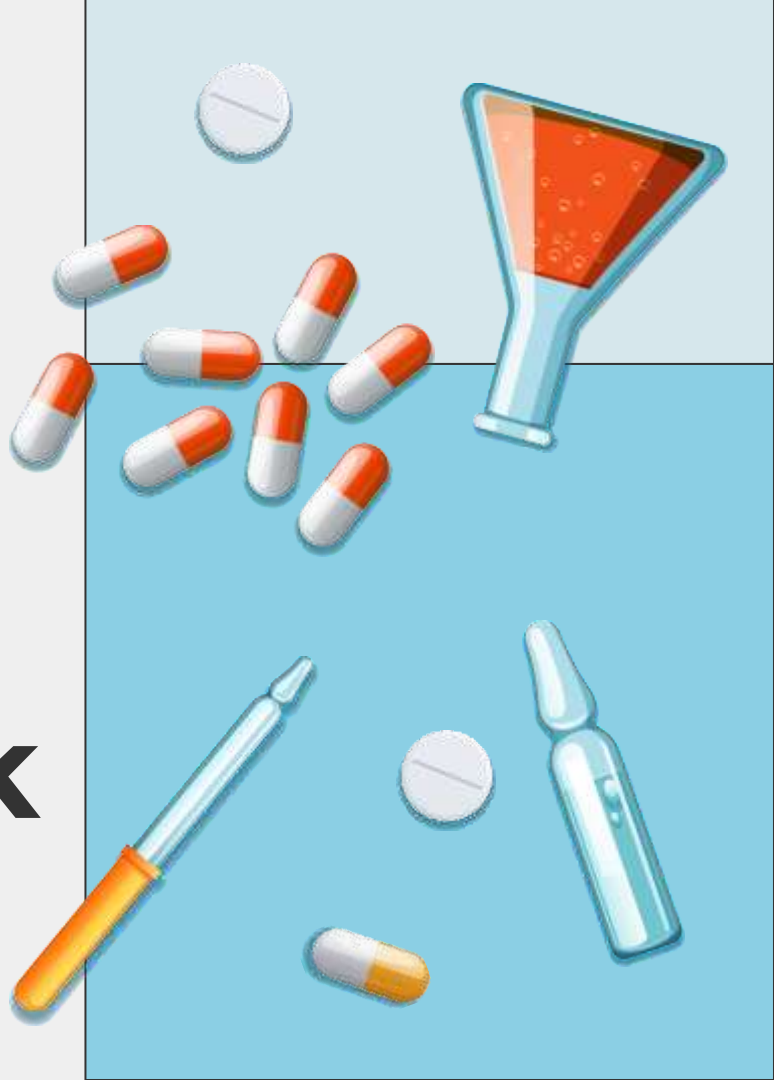
Hatóanyag	Infekciós kockázat	Gyakoribb fertőzések	TBC és HBV szűrés a kezelés előtt	Ajánlások, megjegyzések
EGFR-re ható szerek				
Cetuximab, panitumumab	++	-Bőr-lágyrész fertőzések	Nem	-A jelentős infekciós kockázat oka a mellékhatásként gyakran előforduló neutropenia
BCR-ABL tirozin kináz gátlók				
Imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib	++	-VZV, CMV -Invazív gombafertőzések	Igen	-Dasatinib mellett magasabb a fertőzéses kockázat
Bruton tirozin kináz gátlók				
Ibrutinib, acalabrutinib	++	-Pneumonia (PCP is) -Invazív gombafertőzések	Nem	-Társuló neutropenia esetén fokozott a fertőzéses kockázat -PML előfordulhat -PCP ellenes profilaxis javasolt
Foszfatidil-inozitol-3-kináz (PI3K) gátlók				
Idelalisib, buparlisib, rigosertib, duvelisib	++	-PCP -CMV -Invazív gombafertőzések	Nem	-CMV szeropozitív betegekben rendszeres szűrés javasolt (pl PCR) -PCP ellenes profilaxis javasolt (terápia leállítása után még 2-6 hónapig)
JAK gátlók				
Ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib	++	-TBC -VZV -PCP -Invazív gombafertőzések	Igen	-Antivirális (acyclovir) és PCP ellenes profilaxis mérlegelendő

Hatóanyag	Infekciós kockázat	Gyakoribb fertőzések	TBC és HBV szűrés a kezelés előtt	Ajánlások, megjegyzések 4
mTOR gátlók				
Sirolimus, temsirolimus, everolimus	++	-TBC -VZV	Igen	-
B-sejtekre ható szerek				
Blinatumomab, Inebilizumab	++	-	Igen	-A 28 napos folyamatos intravénás adagolás miatt kanül-asszociált fertőzés előfordul -Neutropenia és hypogammaglobulinaemia gyakori -Hypogammaglobulinaemia esetén IVIG pótlás
Rituximab, ofatumumab, ocrelizumab, veltuzumab, obinutuzumab	++	-Légúti fertőzések -VZV	Igen	- egyidejűleg alkalmazott ≥20mg/ nap prednisolon (vagy ezzel ekvivalens szteroid) esetén PCP ellenes profilaxis javasolt -Védőoltás javasolt (pneumococcus, influenza) -Neutropenia előfordul a kezelés alatt/után
T-sejtekre ható szer				
Alemtuzumab	+++	-HSV, VZV, CMV -PCP -Candidiasis	Igen	-Súlyos T-sejt hiány -Antivirális (acyclovir) és PCP ellenes profilaxis szükséges -Rendszeres CMV szűrés vagy profilaxis mérlegelendő
CD30 ellenes szer				
Brentuximab vedotin	+	-VZV, CMV -PCP	-	-PML előfordulhat -Antivirális (acyclovir) és PCP ellenes profilaxis javasolt autológ őssejt-transzplantáltaknak -CMV szűrés vagy profilaxis mérlegelendő

Hatóanyag	Infekciós kockázat	Gyakoribb fertőzések	TBC és HBV szűrés a kezelés előtt	Ajánlások, megjegyzések
CD38 ellenes szerek				
Daratumumab, isatuximab	-/+	-VZV	-	-Antivirális profilaxis (acyclovir) mérlegelendő -Védőoltás javasolt (influenza)
Immun-checkpoint inhibitorok				
Ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab	-/+	-	-	-Önmagukban nem fokozzák a fertőzéses kockázatot -Az immunszuppresszióval kezelt autoimmun szövődmények mellett nő a fertőzéses kockázat
α4-integrinre ható szerek				
Natalizumab, vedolizumab, efalizumab	++	-PML	-	-Natalizumab terápia előtt és alatt (6 havonta) JC vírus szerostátusz ellenőrzés javasolt -Vedolizumab mellett még nem írtak le PML-t
Proteaszóma gátlók				
Bortezomib, carfilzomib, ixazomib	++	-VZV	-	-Antivirális profilaxis (acyclovir) javasolt -Védőoltás javasolt (pneumococcus, influenza)

03

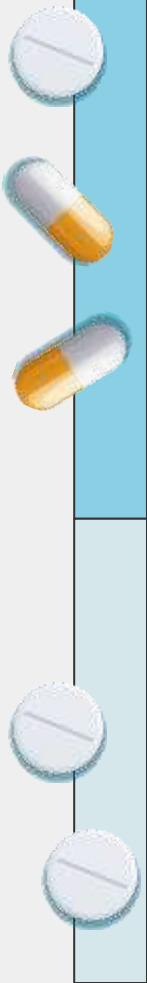
Általános megfontolások



Diagnosztika

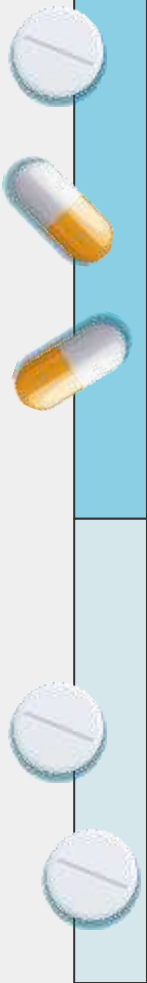
- Csökkent védekezőképességű betegekben a szerológiai diagnosztika megbízhatatlan lehet
- PCR, antigén kimutatáson alapuló gyorstesztek
- De: tartós vírusürítés lehet (→álpozitív tesztek)

- Súlyos fertőzések esetén invazív diagnosztika (endoscopia, biopszia, bronchus-mosás, stb.)



Infekciók ellátása

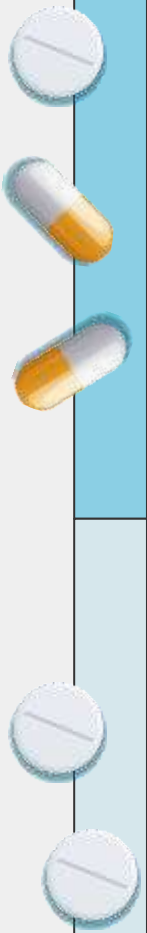
- Rizikóbecslés – „net state of immunosuppression”
  - Alap- és társbetegségek
  - Immunszuppresszió
  - Barrierek
  - Neutrofil, limfocyta, Ig
  - Egyéb (szepszis, vírusfertőzések, expozíció, stb.)
- Stratégia választása (Célzott kezelés? Szűrés? Preemptív? Profilaxis?)
- Rendszeres kontroll, edukáció (súlyos fertőzések, zoster, stb.)



Infekciók ellátása

- Gondolni kell opportunista fertőzésekre (gyógyszer-specifikus)
- Hagyományos patogének ritka lokációban, invazivitás
- Multirezisztens mikróbák
- Koinfekciók, recidiv fertőzések

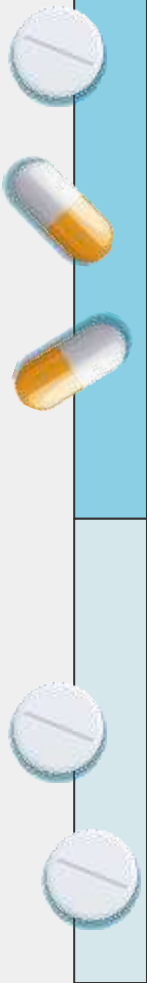
- Immunszuppresszió csökkentése?
- Hosszabb terápia?



Megelőzés

- Védőoltások
  - Élő kórokozó tartalmú oltás általában kontraindikált!
  - Pneumococcus, szerzonális influenza, SARS-CoV-2
  - BT: kezdés előtt ≥2 hét (élő: ≥4 hét); adagolási intervallum közepén

- Expozíció csökkentése
- Indokolt esetekben: IVIG, antimikróbás profilaxis



Köszönöm a figyelmet!



CREDITS: This presentation template was created by **Slidesgo**, and includes icons by **Flaticon**, and infographics & images by **Freepik**

Email: kassa.csaba@gmail.com