

# Biológiai terápia alatt jelentkező mycosisok

## Mycoses occurring during biological therapy

SAWHNEY IRINA DR., GELLÉN EMESE DR.

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Bőrgyógyászati Tanszék,  
MTA Kiváló Kutatóhely, Debrecen

### ÖSSZEFOGLALÁS

A célzott biológiai terápiák fejlesztése jelentős előrelépéshez vezetett számos immunmediált gyulladásos betegség kezelésében, mint például a pikkelysömör (PsO), arthritis psoriatica (PsA), gyulladásos bélbetegség (IBD), rheumatoid arthritis (RA), spondylitis ankylopoetika (AS). A kezelt betegség patogenezisében kulcsszerepet játszó citokinek megcélzásával a szervezet veleszületett és adaptív immunválasza megváltozik, ami a fertőzések, különösen a gombás fertőzések fokozott kockázatához és fogékonyságához vezet. A felületes gombás fertőzések és a mucocutan candidiasis a leggyakoribb állapotok, amelyek biológiai szerekkel, különösen az IL-17 inhibitorokkal vannak összefüggésben. Az egészségügyi szolgáltatóknak tudniuk kell, hogy a biológiai szerek képesek megváltoztatni a gombás fertőzések tipikus megjelenését, így az időben felismert és kezelt fertőzések csökkentik a betegek morbiditását és mortalitását.

#### Kulcsszavak:

psoriasis – candidiasis – gombás fertőzés –  
biológiai terápia

### SUMMARY

The development of targeted biologic therapies has led to significant advances in the treatment of several immune-mediated inflammatory diseases like psoriasis (PsO), psoriatic arthritis (PsA), inflammatory bowel disease (IBD), rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS). By targeting the cytokines which play crucial role in the pathogenesis of treated disease, there is disruption of hosts innate and adaptive immune response, leading to the increased risk and susceptibility to infections, especially fungal infections. Superficial fungal infections and mucocutaneous candidiasis are the most common and frequent conditions that associate with biologics, especially IL-17 inhibitors. Healthcare providers should know that biologics have an ability to alter typical presentation of fungal infections, so timely recognized and treated infection can reduce patients' morbidity and mortality.

#### Key words:

psoriasis – candidiasis – fungal infection –  
biological therapy

A biológiai terápia, mint célzott terápia megjelenésével, az elmúlt évtizedben jelentős változások történtek az immunmediált gyulladásos betegségek, mint a psoriasis (PsO), arthritis psoriatica (PsA), rheumatoid arthritis (RA), gyulladásos bélbetegség (IBD) kezelésében. A biológiai terápiák, a betegség pathomechanizmusában szerepet játszó citokin(ek)re hatva az immunrendszer modulációjához vezetnek. Azonban a hatásmechanizmusukból adódóan a szervezet kórokozókkal szembeni immunválaszát is akadályozhatják, ezáltal a bakteriális, virális, gombás fertőzések kockázatát fokozhatják.

Sok biológiai terápiában részesülő beteg esetén fennáll az immunrendszer szabályozási zavara, amely már eleve hajlamosítja őket gombás fertőzésekre. A biológiai terápiás szerek más immunszuppresszív gyógyszerekkel pl. kortikoszteroidokkal, nem biológiai betegségmódosító antireumatikus gyógyszerekkel (DMARD) kombinálva szintén hozzájárulnak a gombás fertőzések kockázatának növekedéséhez.

A gombás fertőzések, különösen az invazív gombás fertőzések, viszonylag ritkák, és a súlyos fertőzések kis részét teszik ki. Azonban a ritkaságuk ellenére előfordulhatnak biológiai terápiában részesülő betegek körében, jelentős morbiditást és mortalitást okozva, ezért fontos felismerni, kezelni és lehetőség szerint megelőzni kialakulásukat (1).

Jelen munkában a szerzők a gombás fertőzések és a psoriasis kezelésében jelenleg elérhető biológiai terápiás szerek kapcsolatát szeretnék áttekinteni.

### Mycosisok és az immunrendszer kapcsolata

A gombás fertőzések gyakorisága földrajzi régióként és a társadalmi, gazdasági helyzettől függően eltérő lehet, azonban a becsült előfordulása világszerte 20-25%.

Superficialis gombás fertőzést okoz a *Malassezia*, dermatophytonok, pl. *Micropsorum*, *Trichophyton* és a *Can-*

*dida*, melyek hypo- és hyperpigmentált, erythemás, hámló foltok, plakkok megjelenését eredményezik (2). Míg chromoblastomycosis, mycetoma és sporotrichosis esetén a gomba traumás inokulációja vezet subcutan mycosis kialakulásához, melyek közül a leggyakoribb a sporotrichosis. Immunszupprimált betegek esetén invazív fertőzést okozhatnak többek között a *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida*, *Histoplasma* és *Coccidioides* speciestek (3, 4).

A *Candida albicans* egy kommenzális élesztőgomba, amely gyakran megtelepedik az egészséges egyének szájában, a vastagbélben vagy a hüvelyben. Az immunrendszer károsodása vagy a *C. albicans* patogenitásának növekedése miatt a *C. albicans* kórokozóvá válhat (5).

A gombák elleni védekezésben az innate és adaptív immunrendszer is szerepet vállal. Az innate immunrendszer részéről a neutrophilek, monocyták, makrofágok és dendritikus sejtek a mintázatfelismerő receptorok (Toll-like, Nod-like, C-típusú lektin, retinsav-indukált gén-1) révén ismerik fel a gombák sejtfalának különböző részeit (pl.  $\beta$ -1,3-glükán,  $\beta$ -1,6-glükán, kitin, mannoproteinek), mely révén aktiválódik az NF- $\kappa$ B, MAPK és a calcineurin-NFAT útvonalak. Mindezek reaktív szabadgyökök (ROS), IL-1 $\beta$  és IL-18 citokinek felszabadulásához, inflammasoma aktivációhoz, NETosishoz, komplement aktivációhoz és az adaptív immunrendszer részéről a Th1, Th17 és CD8+ T sejtek aktivációjához vezetnek (6). A Th1 sejtek IFN- $\gamma$ -t és TNF- $\alpha$ -t szekretálnak; IFN- $\gamma$  hatására fokozódik az MHC I expresszió, antigén bemutatás, phagocytosis és az innate lymphoid sejtek szuperoxid termelése. A TNF- $\alpha$  a ROS felszabadulást, az immun sejtek infiltrációját és a regulatorikus T sejtek szuppresszióját eredményezi (4).

A Th17 sejtek fontos szerepet játszanak a mucocutan gombás fertőzések elleni védekezésben. Az IL-17 citokin családnak a neutrophil granulopoesisben, kemotaxisban, antimikrobiális peptidok expressziójában és a makrofágok aktiválásában is jelentős szerepe van. Az IL-17 citokin családon belül az IL-17A és IL-17F citokinek fontos szerepet játszanak az adaptív immunválaszban, különösen a bakteriális és gombás fertőzések ellen, míg az IL-17B, IL-17C és IL-17D funkciója kevésbé ismert. Az IL-17 fő funkciója a kemokinek és más citokinek (például a TNF- $\alpha$ ) termelődésének elősegítése, melyek neutrofileket és monocitákat toboroznak a T-sejt aktiváció helyére. Továbbá az IL-17 a bőr és a nyálkahártya szöveteinek *Candida* elleni immunitásának kulcsfontosságú citokinje (7). Emellett a Th17 sejtek elősegítik az intestinalis immunglobulin A termelést, mely a nyálkahártyák védelmét biztosítja a gombákkal szemben (3, 4, 8, 9).

Az IL-17-et a CD4+ Th17 lymphocyták, valamint a CD8+ T-sejtek és az innate immunitás sejtjei is szekretálják, beleértve a NK sejteket, a limfoidszövet-induktor sejteket is. A Th17 sejtek erős védelmet nyújtanak az extracelluláris kórokozókkal szemben, és részt vesznek az intracelluláris baktériumok és bizonyos vírusok elleni immunitás kialakításában, különösen a nyálkahártya felszínén.

Huppler és munkatársai kimutatták, hogy egerekben az IL-23/IL-17 immunitás tengely kritikus fontosságú a

*Candida* elleni immunitás szempontjából a szájgaratban olyan egerek esetében, amelyeknél hiányzott az IL-23 vagy valamelyik IL-17 receptor alegység (IL-17RA és IL-17RC). Humán egyéneknél a *Candida*-specifikus memória T-sejtek többsége IL-17-et és CCR6-ot (Th17 markert) expresszál, mely egyértelműen utal az IL-17 útvonal és a gombaellenes immunitás kapcsolatára. Genetikai eltérések vagy immunhiányos állapotok esetén a betegek hajlamosak mycotikus fertőzésekre és a betegség gyakran elhúzódó és krónikus. A fertőzésre hajlamos egyének esetén ismétlődő dermatophyton fertőzések is kialakulhatnak (10). Az IL-17 útvonal genetikai hibáival rendelkező betegek krónikus mucocutan candidiasisban (CMC) szenvednek. Emellett az IL-17 termelés vagy annak receptorához való kötődőképességében lévő mutációkat azonosítottak a STAT1 gén defektusával rendelkező krónikus mucocutan candidiasis családi formájában szenvedő betegeknél (7).

A fentiek tükrében, az IL 17 gátló biológiai terápiás szerek esetében aggodalmak merültek fel a bőr és a nyálkahártya candidiasisának megnövekedett kockázata miatt (11).

Az IL17 gátlók gyorsan fontos terápiás eszközökké váltak az immunmediált gyulladásos állapotok kezelésében, és jelenleg előrehaladott fejlesztési stádiumban vannak (5).

## Biológiai terápiák és gombás fertőzések

A psoriasis kezelésében jelenleg elfogadott biológiai terápiákat az 1. táblázat tartalmazza.

Az immunrendszer működésében szerepet játszó citokin útvonalak gátlása miatt a biológiai terápiák növelhetik a fertőzések, többek között a gombák által okozott infekciók lehetőségét, ami a beállított biológiai terápia abbahagyásához is vezethet (12).

TNF- $\alpha$ gátlók	adalimumab
	infleximab
	etanercept
	certolizumab pegol
IL12/23 gátló	ustekinumab
IL-17 A gátlók	ixekizumab
	secukinumab
IL-17 A/F gátló	bimekizumab
IL-17 R gátló	brodalumab
IL-23 gátlók	guselkumab
	risankizumab

### 1. táblázat

Psoriasis kezelésében jelenleg alkalmazható biológiai terápiák

### I. TNF- $\alpha$ Inhibitorok

Legelőször a TNF- $\alpha$  gátlók kaptak FDA engedélyt a psoriasis kezelésére (2004-ben az etanercept, 2006-ban az infliximab, 2008-ban az adalimumab és 2018-ban a certolizumab pegol). 2008-ban az FDA black box figyelmeztetést adott ki, amely felhívta a figyelmet a hisztoplazmózis kockázatára. Az irodalomban 240, feltételezetten *Histoplasma* által okozott fertőzést publikáltak, a legtöbb esetben olyan területről, ahol a *H. capsulatum* endemikus volt (13).

A TNF- $\alpha$  döntő szerepet játszik a kórokozókval szembeni immunválaszban, a gyulladáshoz vezető fertőzés helyére való toborzásában, granuloma kialakulásában és fenntartásában, amely révén megakadályozza a fertőzés további terjedését és disszeminációját. Az irodalmi adatok és a mindennapi klinikai gyakorlat alapján a TNF- $\alpha$ -gátlók kis mértékben, de szignifikánsan növelték a súlyos fertőzések kockázatát beleértve a vírusos és nem vírusos oportunist fertőzéseket. Mivel a TNF- $\alpha$  gátlók szerepet játszanak a bőrsejtek citokin-kaszkádjában és a felületes gombás fertőzésekkel szembeni védekezésben, a TNF- $\alpha$  gátlása révén Trichophytonok okozta felületes gombás fertőzések is gyakrabban előfordulhatnak (1).

### II. IL12/23-gátló

Az ustekinumab 2009-ben kapott engedélyt plakkos psoriasis, majd arthritis psoriatica, Crohn betegség kezelésére. Az eddig rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján az ustekinumabbal kezelt pikkelysömörben szenvedő betegeknél ritkábban fordultak elő súlyos fertőzések, mint az infliximabbal és más biológiai szerekekkel végzett kezelésnél. Az irodalom alapján nem bőrgyógyászati indikációban alkalmazott kezelések során, pl. Crohn betegség, spondylitis ankylopoetica, gombás fertőzések előfordulása nem volt megfigyelhető (1). ACCEPT és PHOENIX vizsgálat során 5437 beteg részesült ustekinumab kezelésben, azonban nem fordult elő invazív gombás megbetegedés, a legtöbb esetben bakteriális vagy vírusfertőzések voltak megfigyelhetőek (14).

### III. IL-23 gátlók

Legutóbb a guselkumab (2017) és a rizankizumab (2019) kapott FDA engedélyt plakkos psoriasis kezelésére. Számos klinikai vizsgálatban, több száz beteg bevonásával értékelték az IL-23 gátlók esetén a gombás fertőzések kialakulásának kockázatát. Egyik vizsgálat során sem volt megfigyelhető mély gombás betegséggel járó súlyos fertőzés és csak a betegek kis százalékánál alakult ki felületes gombás fertőzés és szájüregi candidiasis (14).

### IV. IL-17 gátlók

Az IL-17 fontos szerepet játszik számos immunológiai és gyulladáshoz vezető etiopathogenezisében, beleértve a psoriasist, arthritis psoriaticat, és spondylitis ankylopoetikát (AS). A humán interleukin 17 egy 155 amino-

savat tartalmazó, körülbelül 20 kDa tömegű glikoprotein, amelynek családja jelenleg hat ligandumot tartalmaz az IL-17A-tól az IL-17F-ig, és öt receptort az IL-17RA-tól az IL-17RE-ig. A gyulladást elősegítő tulajdonságain kívül az IL-17 felelős a neutrofilek aktiválásáért és migrációjáért, valamint részt vesz az angiogenezisben és a daganatos folyamatokban. A pikkelysömör etiopathogenezise főként az IL-17A, IL-17F és IL-17A/F altípusokat érinti, melyek a keratinocitákra hatnak (15).

A secukinumab, ixekizumab anti-IL-17A, a bimekizumab anti-IL17A/F monoklonális antitestek, míg a brodalumab egy anti-IL-17 receptor antitest, melyek 2015-ben, 2016-ban, 2023-ban és 2017-ben kaptak FDA engedélyt a plakkos psoriasis kezelésére.

A placebo és anti-IL-17 ágenseket tartalmazó 11 randomizált kontrollált tanulmány (RCT) összevont elemzése azt mutatta, hogy az anti-IL-17 szerek szignifikánsan növelték a *Candida* fertőzés kockázatát a placebóval összehasonlítva, jelentős heterogenitás nélkül. Ezenkívül azt is megfigyelték, hogy az IL-17 gátlók szignifikánsan növelték a *Candida* fertőzés kockázatát, szemben az IL-12/23 gátlóval (12).

Az ixekizumab esetén, az UNCOVER-1, UNCOVER-2 és UNCOVER-3 vizsgálatokban összesen 2334 beteget kezeltek ixekizumabbal. Az adatok elemzése során gyakoribb volt a szájüregi candidiasis előfordulása az ixekizumabbal kezelt psoriasisos betegek körében (12,15).

Több prospektív vizsgálatban és esettanulmányban is beszámoltak a secukinumab terápia alatt jelentkező orális és gastrointestinális candidiasisról (16). Több szerző, mint pl. *Komori és munkatársai*, *Mease és munkatársai* is beszámoltak candidiasis, illetve mucocutan gombás fertőzések előfordulásáról secukinumab kezelés alatt. A *Candida* fertőzések az alkalmazott secukinumab dózisától függhetnek, így a magasabb dózisú secukinumab alkalmazásánál a fertőzések gyakrabban voltak megfigyelhetőek, azonban a secukinumab kezelést nem kellett abbahagyni. A szerzők leírták, hogy bizonyos esetekben nem volt szükség antifungális kezelésre (17).

*Davidson és munkatársai* arról számoltak be, hogy a brodalumabbal kezelt betegek 6,5%-ánál, a secukinumabbal kezelt betegek 4,7%-ánál és az ixekizumabbal kezelt betegek 3,6%-ánál jelentkezett *Candida* fertőzés. A legutóbbi vizsgálatokban, a legújabb IL 17 gátló bimekizumab alkalmazása esetén a betegek 15%-ánál figyelték meg oropharyngeális candidiasis előfordulását (18).

Az IL-17 és IL-23 gátlók rövid és hosszú távú biztonsági profiljának szisztematikus áttekintése és meta-analízise során felmérték a fertőzések rövid távú kockázatát és hosszú távú előfordulási arányát, a súlyos fertőzések, rosszindulatú daganatok, nasopharyngitis, felső légúti fertőzés, *Candida* fertőzés, tuberkulózis, hepatitis és herpes zoster fertőzés előfordulását az IL-17 és IL-23 gátló kezelésben részesülő psoriasisban vagy arthritis psoriaticában szenvedő felnőtt betegek esetén. Az IL-17 vagy IL-23 gátlók esetén nasopharyngitis és felső légúti fertőzés volt a leggyakoribb mellékhatás, azonban oportunist fertőzésként tuberculosis, herpes zoster és *Candida* fertőzés is előfordult.

Kimutatták, hogy az ixekizumab növelheti a *Candida* fertőzés rövid távú kockázatát; a secukinumab növelheti a nasopharyngitis és a felső légúti fertőzések rövid távú kockázatát; a bimekizumab növelheti a nasopharyngitis és a *Candida* fertőzés rövid távú kockázatát. A guselkumab, a risankizumab és a tildrakizumab egyike sem volt képes növelni a nasopharyngitis vagy a felső légúti fertőzések rövid távú kockázatát. A *Candida* fertőzés rövid távú kockázata körülbelül 3-szor magasabb volt IL-17 antagonisták alkalmazásakor, mint a placebo csoportban. Érdeemes megjegyezni, hogy bimekizumab alkalmazása esetén a *Candida* fertőzés kockázata csaknem hatszor nagyobb volt más IL-17 gátlókkal összehasonlítva (19).

## Összefoglalás

A biológiai terápiák az immun mediált gyulladással betegségek kezelésének fontos részét képezik, mivel nagymértékben tudják javítani az adott betegségben szenvedő betegek kezelési eredményeit és életminőségét. A kezelések során ritkán, de előfordulhatnak súlyos és invazív gombás fertőzések, emiatt a mellékhatások időbeni felismerése és kezelése, vagy időnként a beállított terápia váltása fontos szerepet játszik az adott betegség kezelésében.

A legtöbb kutató egyetért abban, hogy a gombaellenes profilaktikus terápia hasznos lehet azoknál a betegeknél, akiknek a kórtörténetében visszatérő candidiasis szerepel, vagy akiknél hajlamosító tényezők (co-morbiditások) vannak, mint pl. a cukorbetegség vagy az immunszuppresszió (17).

## IRODALOM

1. Vallabhaneni S., Chiller TM.: Fungal Infections and New Biologic Therapies. *Curr Rheumatol Rep.* (2016) 18(5), 29. DOI: 10.1007/s11926-016-0572-1.
2. Burstein VL., Beccacece I., Guasconi L. és mtsai.: Skin Immunity to Dermatophytes: From Experimental Infection Models to Human Disease. *Front Immunol.* (2020) 11:605644. DOI: 10.3389/fimmu.2020.605644.
3. Bombassaro A., Figueiredo JM., Tabora CP. és mtsai.: Skin innate immune response against fungal infections and the potential role of trained immunity. *Mycoses.* (2024) 67(1). DOI: 10.1111/myc.13682.
4. Loh JT., Lam KP.: Fungal infections: Immune defense, immunotherapies and vaccines. *Adv Drug Deliv Rev.* (2023) 196, 114775. DOI: 10.1016/j.addr.2023.114775.
5. Isailovic N., Daigo K., Mantovani A. és mtsai.: Interleukin-17 and innate immunity in infections and chronic inflammation. *J Autoimmun.* (2015) 60, 1-11. DOI: 10.1016/j.jaut.2015.04.006.
6. Plato A., Hardison SE., Brown GD.: Pattern recognition receptors in antifungal immunity. *Semin Immunopathol.* (2015) 37(2), 97-106. DOI: 10.1007/s00281-014-0462-4.
7. Hay RJ.: Candida infections and interleukin-17 inhibitors used in dermatology. *Br J Dermatol.* (2017) 177(1), 10-11. DOI: 10.1111/bjd.15414.
8. Hernández-Santos N., Huppler AR., Peterson AC. és mtsai.: Th17 cells confer long-term adaptive immunity to oral mucosal *Candida albicans* infections. *Mucosal Immunol.* (2013) 6(5), 900-10. DOI: 10.1038/mi.2012.128.
9. Gaffen SL.: Recent advances in the IL-17 cytokine family. *Curr Opin Immunol.* (2011) 23(5), 613-9. DOI: 10.1016/j.coi.2011.07.006.
10. Huppler AR., Bishu S., Gaffen SL.: Mucocutaneous candidiasis: the IL-17 pathway and implications for targeted immunotherapy. *Arthritis Res Ther.* (2012) 14(4), 217. DOI: 10.1186/ar3893.
11. Bruno M., Davidson L., Koenen HJPM és mtsai.: Immunological Effects of Anti-IL-17/12/23 Therapy in Patients with Psoriasis Complicated by Candida Infections. *J Invest Dermatol.* (2022) 142(11), 2929-2939.e8. DOI: 10.1016/j.jid.2022.05.1083.
12. Feng Y., Zhou B., Wang Z. és mtsai.: Risk of Candida Infection and Serious Infections in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis Receiving Biologics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Clin Pract.* (2022) 2022:2442603. DOI: 10.1155/2022/2442603.
13. Cipolat MM., Rodrigues DRR., Brenol CV. és mtsai.: Incidence of histoplasmosis in patients receiving TNF-alpha inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* (2023) 102(49), 36450. DOI: 10.1097/MD.00000000000036450.
14. Lee MP., Wu KK., Lee EB. és mtsai.: Risk for deep fungal infections during IL-17 and IL-23 inhibitor therapy for psoriasis. *Cutis.* (2020) 106(4), 199-205. DOI: 10.12788/cutis.0088.
15. Wcislo-Dziadecka D., Kazmierczak A., Grabarek B. és mtsai.: Are new variants of psoriasis therapy (IL-17 inhibitors) safe? *Int J Dermatol.* (2019) 58(12), 1360-1365. DOI: 10.1111/ijd.14509.
16. Eshwar V., Kamath A., Shastry R. és mtsai.: A Review of the Safety of Interleukin-17A Inhibitor Secukinumab. *Pharmaceuticals (Basel).* (2022) 15(11), 1365. DOI: 10.3390/ph15111365.
17. Rodriguez-Cerdeira C., González-Cespón JL., Martínez-Herrera E. és mtsai.: Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management. *Ital J Dermatol Venerol.* (2021) 156(5), 545-557. DOI: 10.23736/S2784-8671.20.06580-3.
18. Davidson L., van den Reek JMPA., Bruno M. és mtsai.: Risk of candidiasis associated with interleukin-17 inhibitors: A real-world observational study of multiple independent sources. *Lancet Reg Health Eur.* (2021) 13:100266. DOI: 10.1016/j.lanepe.2021.100266.
19. Wu S., Xu Y., Yang L. és mtsai.: Short-term risk and long-term incidence rate of infection and malignancy with IL-17 and IL-23 inhibitors in adult patients with psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* (2023) 14:1294416. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1294416.

Érkezett: 2024.06.28.

Közlésre elfogadva: 2024.07.06.