

Effekt
Bivirkninger × pris = Rationel Farmakoterapi

Svampeinfektioner i hud, hår og negle

Af Ditte Marie Saunte* og Maiken Cavling Arendrup**

Superficielle svampeinfektioner, dermatomykoser, er hyppigt forekommende infektioner. Overordnet kan det være en hjælp at opdele hudsvampene efter årsagen til infektion i dermatofyter, gærsvampe og andre skimmelsvampe.

Dermatofyter er en gruppe af langsomt voksende skimmelsvampe, som infiltrerer keratinholdigt væv i hud, hår og negle. Infektion med dermatofyter kaldes dermatofytose, tinea eller ringorm.

Gærsvampene, *Candida* og *Malassezia*, er en del af vores normalflora. *Candida* findes på slimhinderne og i mave-tarmkanalen og kan f.eks. ved immun-suppression forårsage infektion i slimhinder og af og til i hud og negle, også kaldet candidose. Den lipofile gærsvamp *Malassezia* (tidligere kaldet *Pityrosporum*) er lokaliseret til »seboroiske områder« og kan forårsage superficielle hudinfektioner, primært pityriasis versicolor, mindre hyppigt *Malassezia* folliculitis. Den er også medvirkende til sygdommene seboroiske dermatitis og »head-and-neck« dermatitis.

Andre skimmelsvampe (eksempelvis *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scopulariopsis*) kan lejlighedsvis forårsage onykomykose.

I det følgende gennemgås diagnostik og antimykotisk behandling af superficielle svampeinfektioner. Vulvovaginal

og oral candidose vil blive behandlet i en separat artikel senere.

Diagnostik

Der anbefales mikrobiologisk diagnostik før påbegyndelse af systemisk terapi. Ved dermatofyt-diagnostik af hudskæl, hår og negle anbefales mikroskopi og dyrkning eller dermatofyt-PCR. *Malassezia* diagnosticeres ved mikroskopi af hudskæl, mens *Candida*-diagnostik udføres som podning fra fugtige områder eller mikroskopi og dyrkning af hudskæl eller neglemateriale. Ved recidiverende eller behandlingsresistente *Candida*-infektioner bør resistensundersøgelse udføres. Skimmelsvamp-diagnostik foregår ved mikroskopi og dyrkning af hudskæl eller neglevæv. Fundet bør konfirmeres for at udelukke kontaminering.

Antimykotika

Bekymring vedrørende stort forbrug af systemiske antimykotika i Danmark
Danmark har i forhold til andre Skandinaviske lande et uforholdsmæssigt stort forbrug af antimykotika. Eksempelvis er forbruget af systemiske svampemidler, når der ses bort fra terbinafin, 256 DDD/1.000 indbyggere/år, hvoraf 72% udskrives i praksissektoren, mod til sammenligning 70,6 DDD/1.000 indbyggere/år i Norge. Hovedparten af dette udgøres af fluconazol med itraconazol på andenpladsen. Der er næppe tvivl om, at dette

forbrug er medvirkende til, at der de seneste årtier er observeret et stigende antal invasive *Candida*-infektioner med nedsat følsomhed for azoler (primært fluconazol). Superficielle svampeinfektioner skal behandles, men det anbefales, at man anvender topikal behandling, når det kan lade sig gøre, samt at anvende det smalleste virkende antimykotikum (dvs. terbinafin fremfor itraconazol til dermatofyt-infektioner, og fluconazol fremfor itraconazol, når svampen er følsom). Ved recidiverende infektioner og forudgående behandling med svampemidler anbefales resistensbestemmelse, da ikke alle arter er følsomme.

Systemiske antimykotika til behandling af dermatomykoser

Terbinafin er fungicid. Det er primært et dermatofyt-middel, men kan også anvendes til enkelte andre skimmelsvampe. Det bindes til hud, hår, negle og fedtvæv og omsættes via leveren, hvorfor det har interaktion med andre lægemidler.

Griseofulvin er fungistatisk. Det anvendes primært til behandling af *Microsporum*-infektioner, når der er indikation for systemisk behandling. Det bør indtages efter et fedtrigt måltid eller sammen med et glas mælk for at øge absorptionen. Griseofulvin omsættes via leveren og interagerer med en række lægemidler inkl. p-piller. Der kræves en udleverings-tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen, hvor-

* Dermatologisk afdeling, Roskilde Hospital

** Afsnit for Mykologi, Statens Serum Institut

Tabel 1. Valg af antimykotikum.

Klinisk præsentation	Administrationsvej	Svampeart/ sværhedsgrad	1. valg	2. valg	3. valg
<i>Tinea capitis</i> *	Systemisk terapi**	<i>Trichophyton</i> sp.	Terbinafin	Griseofulvin	Fluconazol Itraconazol
		<i>Microsporum</i> sp.	Griseofulvin	Itraconazol	Terbinafin Fluconazol
<i>Tinea corporis</i> <i>Tinea pedis</i>	Topikal terapi	Mild til moderat	Terbinafin	Azol	
<i>Tinea manum</i> <i>Tinea inguinalis</i>	Systemisk terapi	Svær	Terbinafin	Itraconazol	Fluconazol
<i>Onychomykose</i>	Topikal terapi		Amorolfin Ciclopirox Mycospor-Carbamid		
	Systemisk terapi**	Dermatofyt <i>Candida</i> Skimmelsvamp*	Terbinafin Fluconazol Slægt-/artsafhængig	Itraconazol Itraconazol	Fluconazol
<i>Kutan candidose</i>	Topikal terapi	Mild til moderat	Azol		
	Systemisk terapi	Svær	Fluconazol	Itraconazol	
<i>Malassezia folliculitis</i>	Topikal terapi	Mild	Ketoconazol	Selendisulfid Propylenglycol***	
	Systemisk terapi	Moderat til svær	Itraconazol	Fluconazol	
<i>Pityriasis versicolor</i>	Topikal terapi	Mild	Ketoconazol	Andre azoler Selendisulfid Ciclopiroxamin Zinkpyrithion Propylenglycol	
	Systemisk terapi	Moderat til svær	Fluconazol	Itraconazol	

* Specialistopgave. ** Kombineret med topikal behandling (se tekst). *** Propylenglycol 50 % i vandig opløsning (magistret).

for denne behandling oftest udføres i dermatologisk speciallægepraksis eller på en hospitalsafdeling.

Azoler er fungistatiske. Fluconazol anvendes primært til *Candida*- og *Malassezia*-infektioner, mens itraconazol også er virksomt overfor dermatofyter og andre skimmelsvampe. Itraconazols absorption er ringe ved neutral pH, hvorfor samtidig indtagelse af drikke, der kan være med til at nedsætte pH i ventrikkelen, anbefales (eks. juice eller cola). Fluconazol og itraconazol omsættes via leveren og øger koncentrationen af nogle lægemidler pga. hæmning af henholdsvis CYP2C9 og CYP3A4. Man bør være opmærksom på lægemiddelinteraktioner, og eventuelle kliniske konsekvenser bør overvejes. Voriconazol og posaconazol er

forbeholdt specialtilfælde og bør ikke anvendes uden forudgående kontakt til svampespecialist.

Der henvises til relevant produktinformation angående bivirkninger, interaktioner og monitorering.

Topikale antimykotika

Generelt absorberes de topikale antimykotika i ubetydelig grad og er derfor ikke associeret med systemiske bivirkninger.

Dermatofytoser (tinea, ringorm)

Der findes 3 humanpatogene slægter (*Trichophyton*, *Microsporum* og *Epidermophyton*) og ca. 40 arter. Det er vigtigt at artsbestemme, da identifikation kan hjælpe med smitteopsporing. Antropofile dermatofyter har mennesket som vært,

zoofile findes hos specifikke dyrearter, mens geofile arter vokser på keratinholdigt materiale i jorden. Epidemiologien varierer indenfor forskellige anatomiske lokalisationer.

Tinea capitis

Infektion af hår og hårbund ses oftest hos børn. Epidemiologien har gennem de sidste årtier ændret sig i Danmark fra primært zoofile infektioner forårsaget af *M. canis* (kat, hund) til i stigende grad at skyldes de antropofile dermatofyter *T. violaceum* og *M. audouinii*, som er endemiske i Afrika, Asien og Mellemøsten. Det kliniske billede kan variere fra diskrete afknækkede hår, diffus skældannelse, skællende velafgrænsede områder til inflammation, pustler og kerion. Hår infice-

ret med *Microsporum*-arter vil fluorescere, når det belyses med Woods light. Artsdiagnostik er obligatorisk, dels for at vælge den optimale behandling og dels for at finde (og behandle) smitekilden.

Behandlingsmæssigt skelnes mellem *Microsporum*- og *Trichophyton*-infektioner, da *Microsporum* er mere følsom for griseofulvin end terbinafin, mens det modsatte er tilfældet for *Trichophyton*-arter. Systemisk behandling fortsættes til klinisk ophelelse og negativ dyrkning. Adjuverende topikal behandling med antimykotisk shampoo (f.eks. ketoconazol) og creme (f.eks. terbinafin) anbefales for at mindske risikoen for smitte, ligesom nære kontakter bør behandles forebyggende med antimykotisk shampoo 2 gange om ugen. Det anbefales, at børnene holdes hjemme fra institution, indtil de er i relevant systemisk og topikal terapi. Ved antropofile infektioner bør tætte kontakter screenes for infektion. Behandling er overvejende en specialistopgave.

Tinea corporis, *tinea manum*, *tinea inguinalis* og *tinea pedis*

Dermatofyt-infektion af huden på kroppen, hænder, lyske og fødder er almindeligt forekommende, og *T. rubrum* er den hyppigst isolerede art. På kroppen og ved lysken viser infektionen sig ofte som erytematøse perifert skællende elementer (ringorme).

Hånd- og fodsvamp kan være kronisk med diskret hyperkeratose, let rødme og klidagtig afskalning («kridtforetegnis»), men der findes også varianter med vesikuløse/bulløse forandringer eller interdigital maceration.

I milde tilfælde er topikal terapi som regel tilstrækkeligt, terbinafin foretrækkes fremfor azoler. Ved svære, meget udbredte eller kroniske infektioner er systemisk terapi indiceret.

Tinea unguium beskrives under onykomykoser.

Candidoser

Kutan candidose

Kutan candidose er en superficiel hudinfektion med gærsvampen *Candida* (C.), som oftest opstår i hud, der i forvejen er beskadiget eller fugtig. Det ses

Vigtigste budskaber

- Verificer den kliniske diagnose mykologisk før initiering af systemisk terapi
- Vælg antimykotikum afhængigt af svampeart
- Vælg dermatofyt-specifikt antimykotikum (griseofulvin/terbinafin), når der er indikation for systemisk behandling, i stedet for en azol, for at mindske risikoen for resistens af normalfloraen (*Candida*)

med øget hyppighed hos diabetikere, adipøse og immunsupprimerede. *C. albicans* er den hyppigst isolerede art (>90%). Klinisk viser infektionen sig som erytematøse, skællende elementer, evt. med randpustler eller papler. Huden kan også fremtræde macereret og eroderet primært ved de intertriginøse hudområder.

I milde tilfælde anvendes topikale antimykotika (azoler). Systemiske antimykotika kan anvendes ved udbredt infektion eller ved samtidig immunsuppression. Derudover bør man behandle grundsygdommen og udtørre området.

Malassezia relaterede dermatomykoser

Pityriasis versicolor

Pityriasis versicolor er en superficiel svampeinfektion forårsaget af den lipofile gærsvamp *Malassezia*, der under gunstige forhold kan ændre sig fra den saprofytære konidieform til at invadere stratum corneum med dannelse af hyfer. I Skandinavien anslås det, at prævalensen er 1-4 %. Risikofaktorer er bl.a. genetisk disposition, immunsuppression, hyperhidrose, brug af fedtede hudplejeprodukter og topikale steroider. Klinisk ses skællende, ovale til runde maculae, der hos lyspigmenterede individer kan være lyserøde/hyperpigmenterede, mens de hos mørkpigmenterede kan fremstå hypopigmenterede. Lokaliseringen svarer til seborøiske områder, men det kan være mere udbredt hos immunsupprimerede patienter. Infektionen kan udløse kløe.

Topikal behandling i op til 4 uger er som regel sufficient, og azoler foretrækkes fremfor terbinafin. I svære og refraktære tilfælde kan systemisk terapi være nødvendig. Effekten af fluconazol og itraconazol er ligeværdig, men pga.

stigende resistensproblematik i DK anbefales det, at fluconazol er første valg, da dette stof er det mest smalspektrerede af de to. Vedligeholdelsesbehandling kan blive nødvendig. Patienten bør informeres om, at det kan tage flere måneder, før huden genvinder sin normale farve.

Malassezia folliculitis (MF)

MF er en inflammatorisk tilstand udløst af tilstedeværelsen af *Malassezia* i talgkirtlerne. Okklusion af hårfolliklerne f.eks. med hudplejeprodukter eller fedtet (og fugtig) hud kan disponere til tilstanden. MF ses med øget hyppighed hos diabetikere, immunsupprimerede og patienter i antibiotisk behandling. Klinisk ses erytematøse monomorfe perifollikulære papulo-pustuløse forandringer lokaliseret øverst på truncus, nakke og sjældnere ansigtet. Akne er en differentialdiagnose, men komedoner ses ikke ved MF, der desuden kan være kløende.

Systemisk behandling er formentlig mere effektiv end topikal behandling. Generelt er evidensniveauet for effekt af behandling sparsomt og inkluderer relativt få patienter. Der foreligger enkelte randomiserede, kontrollerede kliniske forsøg (RCT) for behandling med itraconazol, mens fluconazols effekt kun er rapporteret i ukontrollerede undersøgelser. Recidiv er hyppigt forekommende, og topikal behandling kan med fordel anvendes som profylakse. Responsraten på topikal monoterapi er generelt lav for azoler, men kan formentlig øges ved kombination med topikalt aknemiddel, som virker komedolytisk.

Onykomykose

Onykomykose, neglesvamp, forårsages oftest af dermatofyter (primært *T. rubrum*), mindre hyppigt af gær- eller andre skimmelsvampe. I Danmark antages

Tabel 2. Doseringsanvisning for systemisk behandling.

	Terbinafin*	Fluconazol**	Itraconazol***	Griseofulvin
<i>Tinea capitis</i>	<20 kg: 62,5 mg/dag 20-40 kg: 125 mg/dag >40 kg: 250 mg/dag 1×dgl. i 4-12 uger	8 mg/kg/uge i 4-12 uger	5 mg/kg/dag 1×dgl. i 4-12 uger Maks. dosis 200 mg/dag	10-20 mg/kg/dag 1×dgl. i 6-12 uger. Maks. 500 mg ×2 dgl.
<i>Tinea ungvium</i>	Voksne: 250 mg ×1 dgl. FN: 6 uger TN: 12-16 uger	Voksne: 150-300 mg/uge Regime: 3-6 mdr.	Voksne: Pulsterapi: 200 mg ×2 i 7 dage, pause i 3 uger FN: 2 cykler. TN: 3-4 cykler eller kontinuerlig terapi: 200 mg ×1 dgl. i 3-4 mdr.	
<i>Tinea corporis</i> <i>Tinea inguinalis</i>	Voksne: 250 mg 1×dgl. i 2-4 uger	Voksne: 150-300 mg /uge i 2-4 uger	Voksne: 100 mg ×2 dgl. i 1 uge eller 100 mg ×1 i 2 uger	
<i>Tinea pedis</i> <i>Tinea manum</i>	Voksne: 250 mg ×1 dgl. i 2 uger	Voksne: 150 mg ugentligt i 2-6 uger	Voksne: 200 mg ×2 i en uge eller 100 mg ×1-2 i 2-4 uger	
<i>Malassezia</i> <i>follikulitis</i>		Voksne: Kontinuerlig terapi: 100-200 mg ×1 dgl. 1-4 uger eller ugentlig behandling: 300 mg ugentligt i 1-2 mdr.	Voksne: 200 mg 1×dgl. i op til 3 uger	
<i>Pityriasis</i> <i>versicolor</i>		Voksne: 300 mg ugentligt i 2-3 uger	Voksne: 100 mg ×2 dgl. i 1 uge eller 100 mg ×1 i 2 uger	
<i>Kutan candidose</i>		Voksne: 150 mg ugentligt i 4-6 uger eller 50 mg ×1 dgl. indtil klinisk respons (maks. 4 uger)	Voksne: 200 mg ×1 dgl. i 1 uge eller 200 mg ×2 dgl. i 1 uge	
<i>Candidosis</i> <i>ungvium</i>		Voksne: 50 mg ×1 dgl. eller 150-300 mg ugentligt FN: 6 uger. TN: 3 mdr.	Som tinea ungvium	

* Ikke godkendt til børn <2 år. ** Ikke godkendt til tinea capitis til børn i DK. *** Ikke godkendt til børn i DK. FN: Fingernegl. TN: Tånegl

det, at prævalensen er 5%, dog langt højere med stigende alder. Medvirkede faktorer er fugt, negletraumer og prædisponerende sygdomme som diabetes, psoriasis, tinea pedis, dårlig perifer blodcirkulation og immunsuppression.

Infektionen er lokaliseret til neglepladen og neglelejet og kan have mange kliniske præsentationer, hvoraf distal subungvial onykomykose er den hyppigste. Da andre neglesygdomme kan ligne neglesvamp, er mykologisk verificering obligatorisk før påbegyndelse af systemisk

behandling. Skimmel- og gærsvampe bør bekræftes, idet de kan være sekundære til andre negleforandringer.

Kombineret systemisk og topikal terapi anbefales, hvis >50% af neglepladen er involveret, ved matrix-involvering og ved involvering af >4 negle. Ved øvrige tilfælde kan topikal behandling alene forsøges. Nedfiling, kemisk eller mekanisk negleavulsion er indiceret, når lægemidlet har svært ved at penetrere neglen, eksempelvis pga. et dermatofytom (>klump« af dermatofyter). Valg af

systemisk terapi afhænger af patogen (se tabel 1). Topikal behandling fortsættes, til neglen er udskiftet, hvilket er ca. ½ år for fingernegle og ca. 1 år for tånegle. Behandlingssvigt eller recidiv af infektionen er hyppig (25-40%).

Korrespondance

Ditte Matie Saunte, disa@regionsjaelland.dk.

Litteraturreferencer og habilitet

Se artiklen med alle referencer samt forfatterens habilitetserklæringer på www.irf.dk.