

# Behandling av dermatomykoser - Bakgrundsdocumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdocumentation är författarnas enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

## Behandling av ytliga mykoser – epidemiologi och smittvägar

Björn Petrini

### Epidemiologi

#### Dermatofyter

Dermatofyter är den vanligaste orsaken till yttlig svampinfektion och hör till de relativt få infektioner som erhålles vid direkt hudkontakt från människor eller djur, eller via föremål som dessa har kontaminerat. En smittsam vektor t.ex. hårborste kan leda till upprepade utbrott av dermatofytos bland individer eller på institutioner. Dermatofytinfektioner finns runt hela världen, men är vanligare i utvecklingsländer där socioekonomiska faktorer och djurkontakter spelar stor roll för transmissionen. Vissa dermatofyter har importerats till bl.a. Sverige med invandrare från Afrika, som *T. violaceum* och *T. soudanense*, och i USA har *T. tonsurans*, som tidigare var mindre vanlig, fått stor spridning. Kunskap om artdistributionen av dermatofyter, deras ekologi och värdpreferens är av betydelse inom epidemiologi, public health och infektionskontroll. Fotsvamp har konstaterats hos 6–20 % av svenska rekryter och hos över 20 % av vuxna män som besöker simbassäng. Tånagelsvamp finns hos cirka 3 % av den vuxna befolkningen i Sverige. Det är alltså endast en del av den dermatofytexponerade populationen som har disposition för att få klinisk dermatofytos. Det finns data som visar att genetisk disposition avgör reaktionsmönstret på dermatofytexposition.

Immundefekter kan vid t.ex. aids disponera för såväl atypiska dermatofytoser eller onykomykoser, som besvärliga jästinfektioner på slemhinnorna, företrädesvis i munnen.

#### Jästsvampar

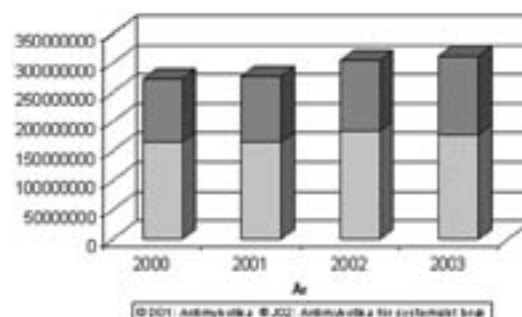
Jästsvampar, särskilt *Candida albicans*, ger upphov till endogena infektioner, då candida normalt förekommer i små mängder i vaginas och gastrointestinaltraktens floror. Vanligast är candidavaginit eller orofaryngit, som uppträder om de rätta predisponerande faktorerna föreligger. Det kan t.ex. gälla T-cellsimmundefekt, som vid aids, rubbning av normalfloras ekologi, eller genetisk disposition (t.ex. vid kronisk mukokutan candidos). Candidabalanit,

candidadermatit, candidaonykomykos m.fl. manifestationer har alla sitt ursprung i patientens endogena candidaflora.

*Candida albicans* kan även orsaka hudinfektion vid för svampen gynnsamma betingelser (fukt, maceration, diabetes). Candida kan infektera såväl hud och nagel (sällsynt) som slemhinnor. Candidainfektion i munhålan förekommer hos cirka 0,5 % av befolkningen, om protesstomatit och angulär cheilit inkluderas 3 %. Candidastomatit är vanlig vid T-cell-sbrist i samband med hiv-infektion. Cirka 500 000 kvinnor i Sverige får varje år candidavaginit.

*Candida albicans* är agens vid minst 90 % av vaginit och stomatiter. *C. glabrata* och *Saccharomyces cerevisiae* (bagerijäst) förorsakar i ökande utsträckning vaginit men är fortfarande relativt sällsynta.

Jästsvamparna *Malassezia furfur* (tidigare *Pityrosporum ovale*) och *M. sympodialis*, som normalt finns i liten mängd på huden, kan orsaka ytliga hudinfektioner och vissa allergiska reaktioner. Pityriasis versicolor, orsakad av *Malassezia* spp., förekommer hos cirka 2 % av vuxna, pityrosporumfollikulit hos 5–6 %. Den vanliga åkomman seborré orsakas till del av malassezia.



Figur 1. Apoteksförsäljning (AUP exkl moms) av antimykotika (D01 och J02) 2000-2003

## Mögelsvampar

Mögelinfectioner i huden förekommer endast sällsynt, främst vid immunsuppression eller brännskada.

Svampsjukdomarna är alltså mycket vanliga infektionssjukdomar och läkemedelskostnaderna är höga.

## Mykologi

### Dermatofyter

Ytliga svampinfektioner i huden orsakas främst av dermatofyter, klassificerade i genera *Trichophyton*, *Epidermophyton* och *Microsporum*. Dermatofyter är keratinofila och infekterar hud, hår och naglar. Dermatofyter finns inte normalt på huden. De indelas i antropofila, dvs. de som smittar direkt eller indirekt mellan människor (t.ex. *Trichophyton rubrum*), zoofila, som smittar från djur till människor (t.ex. *Microsporum canis*) och geofila, som smittar via jord (sällsynt: *Microsporum gypseum*), sannolikt de ursprungligaste dermatofyterna.

### Faktaruta 1. Exempel på indelning av dermatofyter

Antropofila	Zoofila	Geofila
<i>T. rubrum</i>	<i>M. canis</i>	<i>M. gypseum</i>
<i>T. tonsurans</i>	<i>T. mentagrophytes</i>	
<i>T. violaceum</i>	<i>T. verrucosum</i>	
<i>T. soudanense</i>		
<i>T. interdigitale</i>		
<i>T. schoenleinii</i>		
<i>M. auduonii</i>		
<i>E. floccosum</i>		

I Sverige dominerar *T. rubrum* med cirka 80 %, följd av *T. mentagrophytes*, *E. floccosum*, *M. canis* vilka tillsammans orsakar minst 90 % av dermatofytoserna i Sverige. Bilden har varit densamma i Norge och Danmark. På senare år har dock tinea capitis, skalpinfektioner hos barn med den antropofila arten *T. violaceum*, som är vanlig t.ex. i Nordafrika, Asien, Etiopien, Eritrea, Somalia, ökat kraftigt i Stockholm. Infektionerna är begränsade till invandrabarn med ursprung från Afrikas horn. I de svenska storstäderna har även tidigare ett flertal importfall av *T. violaceum* och *T. soudanense* uppträtt. Mindre, lokala utbrott av *M. canis* har också förekommit.

### Jästsavmpar

*Candida albicans* är den mest patogena jästsvampen. Den finns inte normalt på huden men ingår i liten mängd i normalfloran i munnen (positiv odling hos cirka 30 %) och i vagina (positiv odling hos 30–40 %). *C. albicans* bör betraktas som en normal beståndsdel i mag-tarmkanalens flora. Andra viktiga candidaarter som kan förekomma vid ytliga infektioner är *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*. Candidainfektioner är endogena, dvs. orsakas av individens egen jästsvampflora.

Infektioner med jästsvamp orsakas oftast av *C.*

*albicans* och består i vaginit, stomatit, mer sällsynt dermatit, paronyki och onykomykos.

*Malassezia* spp. består av åtta arter varav *M. furfur* och *M. sympodialis* är mest kända och sannolikt viktigast från patogenitetssynpunkt. De hör till normalfloran i huden men orsakar infektioner som pityriasis versicolor och *Malassezia*-follikulit. *Malassezia* spp. medverkar vid uppkomsten av seborré och kan vara en co-faktor vid allergiskt eksem. *M. pachydermatis* är känd från kateterinfektioner.

## Smittspridning

### Antropofila dermatofyter

I Skandinavien vanliga antropofila dermatofyter är *T. rubrum*, *T. interdigitale* (tidigare *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*) och *E. floccosum*. De sprids ofta indirekt via badhusgolv, bastulavar etc. Det är välkänt att antropofila dermatofyter som t.ex. *T. violaceum* också kan spridas via kammar, handdukar och sängkläder, vilket gärna sker i samhällen med mindre god hygien, där t.ex. flera barn ligger i samma säng. Det är osäkert men inte otroligt att t.ex. hudfragment på exempelvis jordgolv kan förmedla smitta med antropofil dermatofyt. *Trichophyton tonsurans* har bl.a. via direkt kroppskontakt spritt sig i vida ringar bland brottare, särskilt i USA. Den individuella mottagligheten för smitta med olika dermatofyter varierar mellan exponerade individer.

### Zoofila dermatofyter

Zoofila dermatofyter som *T. mentagrophytes*, *T. canis* och *T. verrucosum* smittar vid djurkontakt, via direkt kontakt eller indirekt via hår, hudflagor, kammar. När flera personer är smittade med samma art zoofil dermatofyt har de sannolikt en gemensam smittkälla från ett eller flera djur av samma art. Smittspårning är ett viktigt skäl till odling och artbestämning av dermatofyter.

### Geofila dermatofyter

Geofila dermatofyter, vanligast *M. gypseum*, förekommer sällsynt med smitta från kontaminerad jord, som kan innehålla keratinhaltigt material från t.ex. djur.

### Asymtomatiskt bärarskap

Asymtomatiskt bärarskap förekommer med t.ex. *M. canis* hos katt eller *T. mentagrophytes* hos marsvin, vilket kan försvåra lokalisering av smittkällan. Asymtomatiska bärare av antropofila dermatofyter kan medverka i smittspridning i familjer och skolklasser.

### Geografisk distribution av dermatofyter

Vissa dermatofyter är endemiska i vissa världsdelar, medan andra har en sporadisk distribution över hela världen. Andra, som *T. rubrum* och *T. tonsurans* är kosmopolitiska, men tycks ha haft en trängre distribution tidigare och har expanderat och transporterats vida omkring med mänsklig migration. Förändringar av prevalensen hos en viss dermatofyterart över tiden

är vanliga. I Afrika är t.ex. *T. soudanense* och *T. violaceum* vanliga, i Västafrika *M. audouinii* och *T. schoenleinii*. I Europa dominerar *T. rubrum*, som också är vanlig i USA, och har ökat i Australien. *Trichophyton tonsurans* är vanlig i Holland, England och USA samt i Kenya. Allmänt ökar antropofila arter i Europa och USA, troligen beroende på migration.

### Mögelinfektioner

Omgivningsmöglen *Fusarium* och *Alternaria* kan i vissa fall ge upphov till primära hudinfektioner, vanligen i samband med brännskada eller immundefekt. Ingen smitta sker mellan människor. Infektioner med svartmöglet *Exophiala dermatitidis* kan ge upphov till ytlig svart svampinfektion på huden. Infektioner med *Exophiala* i samband med injektion av kontaminerad vätska har nyligen rapporterats. *Scytalidium* är ett geofilt mögel som kan orsaka nagel- och fotsuleinfektion, särskilt i tropiska klimat. *Hendersonula toruloidea* kan också orsaka mykoser i hud och nagel. *Scopulariopsis brevicaulis* är en relativt vanlig nagelpatogen. *Aspergillus nidulans* och *Acremonium* kan i sällsynt fall ge nagelinfektion.

### Referenser.

- Adams BB. Tinea corporis gladiatorum. Am Acad Dermatol 2002;47:286–90.  
Aly R, Hay RJ, Del Palacio A, et al. Epidemiology of tinea capitis. Med Mycol 2000;38:183–8.
- Anonym. From the Centers for Disease Control and Prevention. Exophiala infection from contaminated injectable steroids prepared by a compounding pharmacy – United States, July–November 2002. JAMA 2003;289:291–3.
- Chryssanthou E, Torssander J, Petrini B. Oral Candida albicans isolates with reduced susceptibility to fluconazole in Swedish HIV-infected patients. Scand J Infect Dis 1995;27:391–5.
- Elewski B. Tinea capitis. Int J Dermatol 1998;37:752–8.
- Ellis C, Marriott D, Hajjeh RA, et al. Epidemiology: surveillance of fungal infections. Med Mycol 2000;38 Suppl 1:173–82.
- Ferrer J. Vaginal candidosis: epidemiological and etiological factors. Int J Obstet Gynecol 2000;71 Suppl 1:21–7.
- Geiger AM, Foxman B, Sobel JD. Chronic vulvovaginal candidiasis: characteristics of women with Candida albicans, Candida glabrata and no candida. Genitourin Med 1995;71:304–7.
- Nweze EI. Etiology of dermatophytoses amongst children in northeastern Nigeria. Med Mycol 2001;39:181–4.
- Pomeranz AJ, Sabnis SS, McGrath GJ et al. Asymptomatic dermatophyte carriers in households of children with tinea capitis. Arch Pediatr Adolesc Med 1999;153:483–6.
- Serjeantson S, Lawrence G. Autosomal recessive inheritance of susceptibility to tinea imbricata. Lancet 1977;1:13–5.

## Diagnostik av ytliga svampinfektioner

Mikael Tarstedt

Det räcker vanligtvis inte att ställa diagnosen ytlig svampinfektion enbart på klinisk grund. Ofta ter sig infektionen atypisk och kan vara svår att skilja från andra hud- och slemhinnesjukdomar. Det är därför av yttersta vikt att svampmisstanken bekräftas med direktmikroskopi och/eller odling, speciellt då systemisk behandling planeras. Dermatofytinfektioner har oftast ett kroniskt förlopp (t.ex. nagelsvamp) och i dessa fall skall odlingssvar inväntas innan eventuell terapi påbörjas. Vid vissa aggressiva svampinfektioner (t.ex. *kerion celsi* i hårbotten) bör dock systemisk behandling startas innan provsvar erhållits. Dessa patienter bör snarast remitteras till och behandlas av hudspecialist.

### Provtagning

Korrekt provtagning är nödvändig för optimal diagnostik.

#### Dermatofyter

**Hud:** Flagor och fjäll skrapas från kanten av lesionen där möjligheten till positiv direktmikroskopi/odling är som störst. Detta kan ske med kyrett, trubbig kniv eller objektglas (1). Tvätta av med 70 % alkohol om huden är smetig (2).

**Hår:** Med pincett dras angräpnade hårstrån upp med hårroten. Vid fjällning kan skrapning av hårbotten också ske (3).

**Nagel:** Skrapa material med smal kyrett från den subunguala mjöligheten långt under nageln (4). Nagelbitar kan klippas men ger oftare falskt negativt odlingssvar.

#### Candida

Vid hud- eller nagelengagemang kan material erhållas enligt ovan. *Candida*-infekterad hud är dock ofta fuktande och prov för odling kan då tas med steril bomullspinne (3). Även från slemhinnor (munhåla, vagina) kan steril bomullspinne alternativt plastögla användas.

#### Pityrosporum

För direktmikroskopisk undersökning vid pityriasis versicolor kan tejpprov tas från engagerat område (3).

### Direktmikroskopi

Direktmikroskopisk undersökning kräver gedigen erfarenhet för att med säkerhet påvisa svamp (både över- och underdiagnostik är vanlig). Metoden kan i princip inte skilja på dermatofyter, andra mögelarter och jästsvamp. Vid osäkerhet rekommenderas istället odling och många laboratorier utför då även direktmikroskopi på inskickat material varvid svar erhålles inom några dagar.

### Dermatofyter

Material från hud, hår eller nagel överföres till objektglas och några droppar 20–30 % KOH tillsättes. Om preparatet får stå i rumstemperatur cirka 20 minuter sker oftast en tillräcklig hydrolys. Tryck gärna lätt med fingret på täckglaset strax innan mikroskopin för ytterligare upplösning. Uppvärmning över låga kan påskynda upplösningen men är ofta svårhanterlig. Preparatet undersökes därefter i ljus- eller faskontrastmikroskop (1). Om hyfer påvisas talar detta för svamp, men många felkällor finns t.ex. utfällning av kolesterol längs cellernas väggar ("mosaiksvamp"), luftbubblor och textiltibrer. Fluorescensmikroskopi ökar säkerheten i diagnostiken men kräver speciell utrustning (5).

### Candida

Preparat från hud och naglar beredes på samma sätt som ovan (1). Vid direktmikroskopi kan det vara svårt att med säkerhet särskilja *Candida* från dermatofyter. Vid oralt eller vaginalt prov kan så kallad wet smear beredas då provet slammas upp i 10 % KOH (6) och undersökes i faskontrastmikroskop. Hyfförekomst talar då för infektion.

### Pityrosporum

Tejpprovot från pityriasis versicolor misstänkt område fästes och färgas med t.ex. metylenblått på objektglas. Undersökning sker i ljusmikroskop och påvisande av korta hyfer och sporer ("makaroner och köttbullar") stödjer diagnosen (7).

### Odling

Vid liten erfarenhet av direktmikroskopi är svampodling den metod som rekommenderas. Prov för svampodling bör dock alltid inskickas även vid positiv direktmikroskopi. Odling ger möjlighet till artdiagnostik till skillnad från direktmikroskopin och kan ha epidemiologisk betydelse. Speciella odlingskit (DTM) avsedda för t.ex. vårdcentralen medger ingen artdiagnostik och risken för över- och underdiagnostik är stor (8), dessa kan därför inte generellt rekommenderas. På odlingsremsen bör förutom sedvanliga data även lokalisation samt eventuell utlandsvistelse, djurkontakt och immunsuppression framgå.

### Dermatofyter

Om behandling skett med lokal antimykotika bör ett behandlingsfritt intervall på minst 10–14 dagar föreligga innan provtagning. Material från hud, hår eller nagel skickas torrt i för ändamålet särskilt mörkt vikbart papper (3). Kan också skickas torrt i sterilt plaströr, petriskål eller mellan två rena ihoptejpade objektglas i madrasserat kuvert till laboratoriet. Svar på odling erhålles inom två till fyra veckor. Vid stark misstanke på dermatofyтинfektion och negativ odling kan det löna sig att odla på nytt då falskt negativa odlingar förekommer.

Dermatofyter odlas i första hand på så kallad

Sabourauds agar (9). Förutom näringsämnen för dermatofyten finns antibiotika tillsatt för att förhindra bakterieväxt (7). Medel tillsätts för att förhindra mögelkontaminanter men i vissa sammanhang kan mögelarter vara patogena och därför sker oftast odling på inskickat material även på plattor utan mögelhämmande medel (9). Så kallat DTM (Dermatofytttestmedium) innehåller pH-indikator som ger färgomslag vid växt av alkaliproducerande dermatofyt (10). Artdiagnostik kan ofta ske på det makro- och mikroskopiska utseendet på svampkolonin (11), men ibland krävs ytterligare medier och testsubstrat för närmare artspecifikation. Exempel på dessa är risagar, corn meal agar, potatis dextros agar, ureas agar och in vitro hårperforationstest (12).

### Candida

Prov taget med steril bomullspinne skickas i särskilt transportsubstrat. *Candida* odlas på t.ex. Sabourauds agar och växer snabbt fram (3). Svar på jästsvamp kan erhållas redan efter några dagar. För närmare artdiagnostik användes bl.a. så kallat germ tube test, corn meal agar och chrom agar. Växt från hudprov talar för infektion men kom ihåg att *Candida* ofta normalt koloniserar vagina och munhåla varför odling härifrån är av mindre värde. Vid kliniskt svårbedömda fall kan dock en negativ odling vara av differentialdiagnostiskt intresse.

### Pityrosporum

Odling sker ej rutinmässigt.

### Övriga metoder

#### Histologi

Hudbiopsi kan vid histologisk undersökning med specialfärgning (t.ex. PAS) påvisa svampsporer och hyfer (8). Specialfärgning utförs bara om svampfrågeställning framgår. Specifik artdiagnostik är ej möjlig. Metoden bör ej primärt användas för svampdiagnostik men kan vara aktuell vid stark klinisk misstanke och negativ direktmikroskopi och odling (13).

#### Woods ljus

Woods lampa är en UV-lampa med filtrerat UV-ljus över 365 nm och användes i diagnostiken, framför allt på hudkliniker (3). Vissa svamparter fluorescerar i detta UV-ljus och kan utnyttjas framför allt vid diagnostik av vissa *Microsporum*infektioner som ger en klar grön fluorescens samt pityriasis versicolor där *Pityrosporum* ovale kan fluorescera i gult. *Erythrasma* ger röd fluorescens och kan därför särskiljas från t.ex. ljumsksvamp (14).

#### Serologi

Kan vara av värde vid vissa djupare svampinfektioner (t.ex. histoplasmos, coccidiomykos) men ej vid ytliga svampinfektioner (1).

**PCR, immundiagnostik m.m.**

Dessa metoder är under utveckling (15,16) men är ännu inte rutin vid diagnostik av ytliga svampinfektioner

**Referenser**

1. Richardson M, Warnock D. Laboratory diagnosis of fungal infection. In: Fungal infection, diagnosis and management. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993:8–16.
2. Kappe R, Rimek D. Diagnosis of fungal diseases. Prog Drug Res. 2003;Spec No:39–57.
3. Hay RJ, Roberts SOB, Mackenzie DWR. Mycology. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, eds. Textbook of Dermatology (Rook, Wilkinson, Ebling). Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1998:1277–376.
4. Jaffe R. Onychomycosis: recognition, diagnosis and management. Arch Fam Med 1998;7:587–92.
5. Evans EGV, Richardson MD. General guidelines on laboratory diagnosis. In: Evans EGV, Richardson MD, eds. Medical mycology, a practical approach. Oxford: Oxford University Press, 1989:1–16.
6. Martin AG, Kobayashi GS. Yeasts infections: Candidiasis, pityriasis versicolor. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff Klaus, eds. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill, 1999:2358–71.
7. Nolting S, Fegeler K. Introduction. In: Medical Mycology. Berlin: Springer-Verlag, 1987:99–103.
8. Mahoney JM, Bennet J, Olsen B. The diagnosis of onychomycosis. Dermatol Clin 2003;21:463–7.
9. Larone D. Laboratory technique. In: Medically important fungi. New York: Elsevier Science Publishing Co, 1987: 171–211.
10. Taplin D, Zaias N, Rebell G et al. Isolation and recognition of dermatophytes on a new medium (DTM). Arch Derm 1969;99:203–9.
11. Babel DE. How to identify fungi. J Am Acad Dermatol 1994;31:108–11.
12. Salkin I, Hollick G, Hurd et al. Evaluation of human hair sources for the in vitro hair perforation test. J of Clin Microbiology 1985;22:1048–9.
13. Hainer BL. Dermatophyte infections. Am Fam Physician 2003 Jan 1;67:101–8.
14. Goldstein AO, Smith KM, Ives TJ et al. Mycotic infections. Effective management of conditions involving the skin, hair and nail. Geriatrics 2000;55:40–2, 45–7, 51–2.
15. Ninet B, Jan I, Bontems O et al. Identification of dermatophyte species by 28S Ribosomal DNA Sequencing with a commercial kit. J Clin Microbiol 2003;41:826–30.
16. Costa E, Da Silva Lacaz C, Kawasaki M et al. Conventional versus molecular diagnostic tests. Medical Mycology 2000;38:139–45.

# Lokalbehandlingsmedel – en översikt

Nils Hamnerius

## Inledning

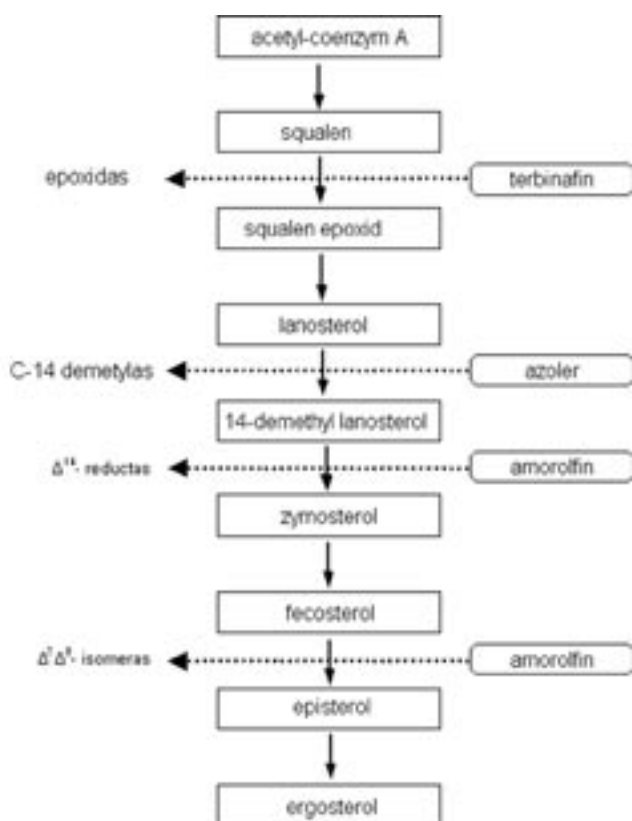
Flera olika typer av antimykotika är tillgängliga för lokalt bruk. De skiljer sig i viss mån vad gäller antimikrobiellt spektrum och farmakologi. De är, beroende på spektrum samt beredningsformer, lämpade för behandling av kutana dermatofytinfektioner (t.ex. tinea pedis, tinea corporis, tinea inguinalis), lindriga former av nagelmykos, candidaintertrigo, pityriasis versicolor samt seborroiskt eksem. Lokalbehandling är otillräckligt för behandling av dermatofytinfektioner i hår/skäggbotten och flertalet fall av nagelsvamp.

## Läkemedelsöversikt

### Azoler (imidazoler)

Flera imidazolpreparat är godkända för behandling av ytliga mykoser (econazol, mikonazol, klotrimazol, bifonazol). De hämmar ergosterolsyntesen (Figur 1) vilket skadar cellmembranets funktion.

De har en väl dokumenterad effekt såväl på dermatofyter som jästsvampar (*Candida* spp. och *Malassezia*) och kan i princip anses likvärdiga vad gäller den antimykotiska effekten (1).



Figur 1. Angreppspunkter för antimykotika i ergosterolsyntesen.

De flesta rekommenderas att appliceras två gånger per dag, men några preparat (Mycosporan kräm, Pevaryl gel) har visat god effekt även vid behandling en gång per dag. Vid tinea bör behandlingen fortsätta en till två veckor efter symtomfrihet, vilket vanligen innebär en behandlingstid på cirka tre till fyra veckor.

Ketokonazol är i Sverige enbart tillgängligt som schampo och används en till två gånger per vecka som underhållsbehandling på indikationen seborroiskt eksem.

### Terbinafin

Terbinafin skadar cellmembranets funktion genom att hindra ergosterolsyntesen (Figur 1). Effekten på dermatofyter är mycket god och väldokumenterad. Det appliceras en gång per dag och behandlingstid en (till två) veckor.

Effekten på jästsvampar såsom *Candida albicans* som *Malassezia* är svagare, men vid lokalbehandling får man tillräckligt höga koncentrationer för god behandlingseffekt. Behandlingstiden blir dock längre vid jästsvampsinfektioner än vid behandling av tinea.

Vad gäller behandling av tinea finns ett flertal jämförande studier som dokumenterar att terbinafin tillåter klart kortare behandlingstider än imidazolpreparaten (1). Det finns föga data publicerat avseende kliniska jämförelser av effekten av terbinafin och imidazoler vid behandling av kutan candida. In vitro-data avseende effekt på candidaarter indikerar dock högre MIC-värden för terbinafin jämfört med imidazoler (2).

### Amorolfin

Amorolfin verkar genom att hämma två olika steg i ergosterolsyntesen (Figur 1). Det har en god effekt såväl på dermatofyter som jästsvampar. Substansen har en tämligen god förmåga till upptag i nagel. Detta innebär till skillnad från lokalbehandling med imidazolpreparat respektive terbinafin att amorolfin har en effekt på lindriga former av tinea unguium (som ej engagerar nagelmatrix) (3). Amorolfin kan också användas som adjuvans till peroral behandling vid tinea unguium.

Någon beredning (kräm/salva) för behandling av kutana svampinfektioner finns ej tillgänglig i Sverige.

### Nystatin

Nystatin är ett antibiotikum som har funnits sedan 1950-talet och nyare dokumentation saknas i stor utsträckning. Det binder till ergosterol i cellmembranet och orsakar en ändrad permeabilitet som skadar svampcellen. Det är verksamt mot jästsvampar

(*Candida*) men ej vid dermatofytinfektioner. Appliceras två gånger per dag tills läkning uppnås.

Flera studier som jämför imidazolpreparat med nystatin finns publicerade, men flertalet gäller vaginal candida. En studie på kutan candidiasis har visat att klotrimazol är lika effektivt som nystatin (4).

### Ciklopiroxolamin

Det finns ett preparat (schampo, för behandling av seborroiskt eksem) registrerat i Sverige, men detta tillhandahålls för närvarande ej. Ciklopiroxolamin påverkar ej ergosterolsyntesen, utan tycks påverka andra delar av den cellulära metabolismen såsom DNA-replikation/reparation och transportsystem i cellen. Det har effekt mot såväl dermatofyter som jästsvampar.

### Kombinationspreparat

Lokalbehandlingsmedel som innehåller såväl en kortikosteroid som ett antimykotiskt medel är sällan indicerade vid behandling av ytliga mykoser. Däremot kan de ha en roll vid eksem med sekundär candidainfektion, t.ex. intertriginösa eksem.

### Säkerhetsaspekter

Genomgående är lokalbehandlingsmedlen säkra preparat. Biverkningarna är få och i regel i form av lokal irritation. Kontaktallergiska reaktioner kan förekomma mot t.ex. konserveringsmedel i preparaten. Kontaktallergier mot de aktiva substanserna är sällsynta.

## Resistensutveckling

Resistens hos svampar är dåligt dokumenterat och det har varit svårt att ta fram standardiserade metoder. I klinisk praxis tycks det som om dermatofyter har svårt att utveckla resistens mot de aktuella preparaten. Resistens mot azolpreparat vid jästsvampinfektioner kan däremot förekomma, framför allt vid vaginala infektioner och systemiska infektioner hos icke immunkompetenta individer (5). Den naturliga känsligheten för antimykotika skiftar också påtagligt mellan olika candidaarter. Det finns en oro att hög konsumtion av receptfria svampmedel kan bidra till resistensutvecklingen. (6).

### Referenser

1. Crawford F, Hart R, Bell-Syer S, et al. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001434.
2. Carillo-Munoz AJ, Tur-Tur C. Comparative study of antifungal activity of sertaconazole, terbinafine, and bifonazole against clinical isolates of *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans* and dermatophytes. *Chemotherapy* 1997;43:387-92.
3. Zaugg M, Bergstraesser M. Amorolfine in the treatment of onychomycosis and dermatomycoses (an overview). *Clin Exp Dermatol* 1992;17(suppl 1):61-70.
4. Clayton YM, Connor BL. Comparison of clotrimazole cream, Whitfield's ointment and Nystatin ointment for the topical treatment of ringworm infections, pityriasis versicolor, erythrasma and candidiasis. *Br J Dermatol* 1973;89:297-303.
5. Sanglard D, Odds FC. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect Dis* 2002;2:73-85.
6. Österlund A. Läkarkåren tappar kontrollen när antimykotika säljs receptfritt. *Läkartidningen* 2002;99:3868-70.

Tabell I. Lokalbehandlingsmedel med antimykotika.

Aktiv substans	Preparatnamn
klotrimazol	Canesten Klotrimazol NM Pharma
mikonazol	Daktar Mikonazol CCS Cortimyk (mikonazol + hydrokortison) Daktacort (mikonazol + hydrokortison)
ekonazol	Pevaryl Pevisone (ekonazol + triamcinolon)
bifonazol	Mycosporan
ketokonazol	Fundan Fungoral Ketoson
terbinafin	Lamisil
amorolfin	Loceryl
nystatin	Mycostatin Kenacombin (nystatin + triamcinolon)
(ciklopiroxolamin)	(Stieprox - tillhandahålls ej)

# Peroral behandling – möjligheter och begränsningar

Jan Faergemann

## Inledning

Vi har i Sverige idag fyra perorala läkemedel som är godkända för behandling av svampinfektioner i huden (1–2). Flukonazol (Diflucan) är godkänt för behandling av direktmikroskopi- och/eller odlingsverifierad svampinfektion i hud orsakad av dermatofyter, tinea cruris och tinea corporis, då systembehandling anses lämplig samt mukokutan candidiasis (Tabell 1). Ketokonazol (Fungoral) är enbart godkänt för behandling av kronisk mukokutan candidiasis. Itrakonazol (Sporanox) är godkänt för behandling av direktmikroskopi- och/eller odlingsverifierade svampinfektioner i hud och naglar, då systembehandling anses nödvändig (Tabell 1). Terbinafin (Lamisil) är godkänt för behandling av svampinfektioner i naglar och hud när utvärtes behandling ej anses lämplig eller ej givit önskvärt resultat (Tabell 1). Av specialister används dessa läkemedel även vid andra svampinfektioner i huden när standardbehandling inte har givit önskvärd effekt.

## Behandling

### Flukonazol

Flukonazol är ett bredspektrum triazolderivat med effekt på jästsvamp, dermatofyter och vissa mögel-

svampar (1–2). Det absorberas väl från mag-tarmkanalen och absorptionen minskar inte vid en ökning av pH i magsäcken. Det har en låg proteinbindning och utsöndras icke metaboliserat till cirka 80 % via njurarna. Flukonazol når snabbt ut i huden och kan upptäckas i stratum corneum redan få timmar efter peroral tillförelse. Dessutom stannar det kvar i huden i lång tid även efter enbart en dosering. Detta är bakgrunden till varför flukonazol kan doseras enbart en gång per vecka vid behandling av hudmykoser. Det kan upptäckas efter kort tid även i naglar och stannar också kvar i minst sex månader efter avslutad behandling.

Flukonazol används i första hand vid jästsvampinfektioner på slemhinnor och i inre organ. Flera studier har dock visat på en effekt vid behandling av dermatofytinfektioner och vid tinea cruris och tinea corporis ser vi en läkning runt 75 % (3). Doseringen är 150 mg en gång i veckan fyra eller sex gånger beroende på svårighetsgrad. Samma dosering och läkning är beskriven vid tinea pedis (1). Det saknas dock bra kontrollerade studier vid denna åkomma.

Vid behandling av tinea capitis finns inga kontrollerade studier. I en öppen multicenterstudie blev 61 patienter (barn) med tinea capitis behandlade med flukonazol 8 mg/kg kroppsvikt en gång i veckan i

Tabell I. Behandling av svampinfektioner i huden med flukonazol, itraconazol och terbinafin.

	Flukonazol	Itrakonazol	Terbinafin
Tinea corporis/cruris	150 mg 1 gång/v 4–6 gånger	200 mg dagligen i 1 vecka	250 mg dagligen i 2 veckor
Tinea pedis	Ej godkänt men på försök 150 mg 1 gång/v 4–6 gånger	200 mg 2 gånger dagli- gen i 1 vecka	250 mg dagligen i 2 veckor
<i>Trichophyton</i> tinea capitis	Ej godkänt men på för- sök 8 mg/kg 1 gång/v 8–12 gånger	5 mg/kg/dag i 2–12 veckor	En gång dagligen i en dos beroende på vikt i 4 veckor
<i>Microsporum</i> tinea capitis	Ej godkänt men på för- sök 8 mg/kg 1 gång/v 12–16 gånger	5 mg/kg/dag i 4–12 veckor	En gång dagligen i en dos beroende på vikt i 8–16 veckor
Tinea unguium på tånaglar	Ej godkänt och dålig effekt	200 mg 2 gånger dagli- gen i 7 dagar. Upprepas efter 3 veckors uppehåll 3 gånger	250 mg dagligen i 12 veckor
Pityriasis versicolor	Ej godkänt. Men på försök 300 mg/v 2–3 gånger	200 mg dagligen i 7 dagar	Ingen effekt

åtta veckor och sedan i ytterligare fyra eller maximalt åtta veckor om patienterna ej var läkta (4). Samtliga patienter med *Trichophyton* (*T. violaceum* och *T. tonsurans*) läkte; 35 patienter efter åtta veckor och nio patienter efter tolv veckor. Sexton av sjutton patienter med *Microsporum canis* infektioner läkte; tolv efter åtta veckor, en efter tolv veckor och tre efter 16 veckors behandling. I en tidigare studie gavs flukonazol i en dos av 6 mg/kg/dag i 20 dagar till 41 barn med *T. tonsurans* tinea capitis med en läkning i 89 % av fallen som resultat (5).

Flukonazol har också använts vid behandling av tinea unguium. I en placebokontrollerad dos-responsstudie med 150 mg, 300 mg eller 450 mg flukonazol en gång per vecka i tolv månader och med sex månaders uppföljning läkte enbart 29 till 36 % (6). Mykologisk läkning var 47 till 62 %.

Vid behandling av *Malassezia*-relaterade hudsjukdomar samt kutana candidainfektioner finns inga kontrollerade studier. Den dosering som används är oftast 300 mg en gång per vecka i två till sex veckor.

### Itrakonazol

Itrakonazol är liksom flukonazol ett bredspektrum triazolderivat med effekt på jästsvamp, dermatofyter och mögelsvampar (1–2). Det absorberas väl från mag-tarmkanalen men absorptionen är beroende av samtidigt födointag och lågt pH. Itrakonazol har en hög proteinbindning och metaboliseras högradigt i levern. Itrakonazol når också ut i stratum corneum och naglar genom direkt penetration och genom sebum (2). Koncentrationen i hud och naglar är dock lägre än för flukonazol men MIC mot dermatofyter är betydligt lägre (cirka 0,01–0,1 µg/mL jämfört med 1–4 µg/mL för flukonazol).

Itrakonazol används idag för behandling av både djupa och ytliga svampinfektioner. Vid behandling av svampinfektioner i huden är följande dosering den som ofta rekommenderas idag (7). Vid tinea cruris, tinea corporis, pityriasis versicolor samt kutan candidiasis ges 200 mg en gång dagligen i en vecka. Vid tinea pedis ges 200 mg två gånger dagligen i en vecka. Vid tinea unguium rekommenderas 200 mg två gånger dagligen i en vecka. Detta upprepas efter tre veckor utan behandling, två gånger vid fingernagelmykoser och tre gånger vid tånagelmykoser. En fullständig läkning från 23 till 80 % är beskriven i olika studier (7–8).

Vid behandling av tinea capitis hos barn har en dosering av 5 mg/kg/dag i en vecka givit en läkning på > 85 % (9). I en öppen studie med *M. canis* tinea capitis behandlades 107 barn med itrakonazol kapslar eller oral lösning i doseringen 5 mg/kg/dag i en period av två till tolv veckor (16). Man hade klinisk och mykologisk kontroll efter varje tvåveckorsperiod. Om patienten inte var mykologiskt eller kliniskt läkt fortsatte man i maximalt tolv veckor. Samtliga patienter läkte; fyra efter två veckor, 37 efter fyra veckor,

32 efter sex veckor, 28 efter åtta veckor, fem efter tio veckor och en efter tolv veckor.

### Terbinafin

Terbinafin är en allylamin med störst antimykotisk aktivitet mot dermatofyter. Peroralt tillfört terbinafin bör inte rekommenderas för behandling av jästsvampinfektioner (1–2). Det absorberas väl från mag-tarmkanalen och absorptionen påverkas inte av föda eller pH. Det har en hög proteinbindning och metaboliseras högradigt i levern. Terbinafin når snabbt stratum corneum och naglar och finns kvar i både huden och naglar i flera månader efter avslutad medicinering (2).

Vid behandling av svampinfektioner i huden ges terbinafin i en dos av 250 mg dagligen i två till fyra veckor (1–2). Vid tinea capitis kan längre behandlingstid behövas. Det finns ett flertal väldokumenterade studier som visar på en god effekt vid behandling av tinea cruris, tinea corporis och tinea pedis med en läkning runt 80 till 90 % (1).

Ett flertal studier visar att terbinafin har effekt på tinea unguium i en dosering av 250 mg dagligen i sex veckor vid angrepp på fingernaglar och tolv veckor vid angrepp på tånaglar (8). En fullständig läkning ses i cirka 46 till 80 % i olika studier (8,11).

Vid behandling av tinea capitis är doseringen vid behandling av barn 250 mg/dag vid en vikt över 40 kg, 125 mg/dag vid en vikt mellan 20 och 40 kg och 62,5 mg vid en vikt under 20 kg. Vid *Trichophyton*-infektioner är behandlingstiden cirka fyra veckor men vid *M. canis*-infektioner är behandlingen åtta till tolv veckor (12–13). I en jämförande, dubbelblind, parallellgruppstudie av behandling i en, två eller fyra veckor av barn med tinea capitis blev resultatet läkning i 74, 80 respektive 86 % av fallen (12). I en annan jämförande, dubbelblind, parallellgruppstudie av behandling i en, två eller fyra veckor av barn med *Trichophyton* tinea capitis blev resultatet läkning i 56, 69 respektive 65 % av fallen (13). Vid behandling av 81 barn med *M. canis* tinea capitis blev resultatet en läkning i 65 % av fallen vid en utvärdering åtta veckor efter fyra veckors daglig behandling (14). Andra studier har dock visat att en behandlingstid av åtta till tolv veckor behövs.

### Jämförande studier

Det finns ett flertal jämförande studier mellan flukonazol, itrakonazol och terbinafin vid behandling av ytliga svampinfektioner.

### Tinea pedis

I en dubbelblind, kontrollerad och jämförande studie mellan itrakonazol (100 patienter), 100 mg dagligen i fyra veckor, och terbinafin (88 patienter), 250 mg dagligen i två veckor blev resultatet att 71 % läkte i terbinafingruppen och 55 % i itrakonazolgruppen ( $p=0,06$ ) (15). I en annan dubbelblind, kontrollerad och jämförande studie mellan itrakonazol, 200 mg

två gånger dagligen i sju dagar, och terbinafin 250 mg dagligen i två veckor, omfattande 304 patienter, läkte 91 % i terbinafingruppen och 93 % i itrakonazolgruppen (16).

Flukonazol, 50 mg dagligen, och itrakonazol, 100 mg dagligen, i 30 dagar är jämfört i en dubbelblind, kontrollerad och jämförande studie omfattande 37 patienter (17). I flukonazolgruppen läkte 72 % och 88 % läkte i itrakonazolgruppen. Studien är från 1995 och idag vet vi att 50 mg flukonazol dagligen är en icke optimal dosering.

### Tinea capitis

I en dubbelblind, kontrollerad och jämförande studie blev 28 barn behandlade med itrakonazol och 27 barn med terbinafin i två veckor enligt rekommenderade doser (18). Alla patienter hade *Trichophyton tinea capitis*. I itrakonazolgruppen läkte 86 % och 79 % läkte i terbinafingruppen.

### Tinea unguium

Det finns ett flertal jämförande studier mellan itrakonazol och terbinafin samt en studie mellan flukonazol och terbinafin. I majoriteten av studierna är terbinafin överlägset de andra preparaten. Jag hänvisar i övrigt till avsnittet om behandling av nagelmykoser.

### Pityriasis versicolor

I en öppen studie har man jämfört flukonazol, 600 mg dagligen, med itrakonazol, 400 mg dagligen, i 15 dagar (19). I flukonazolgruppen var 88 % mykologiskt läkta jämfört med 80 % i itrakonazolgruppen.

### Biverkningar

Ett flertal biverkningar är beskrivna vid behandling med samtliga perorala antimykotika för behandling av ytliga mykoser (20–22). Det stora flertalet är dock lindriga och rör i första hand symtom från mag-tarmkanalen. Se tabell II för mer detaljerad information.

Till Läkemedelsverket har under perioden 1989–2003 inkommit 102 rapporter om biverkningar vid behandling med flukonazol omfattande 85 med troligt samband och 19 med ett ej troligt samband. Rapporterna innefattar fem dödsfall med troligt samband. Dessa rapporter omfattar all behandling med flukonazol. För itrakonazol inkom under perioden 1993–2003 totalt 25 rapporter omfattande 21 med troligt samband och därav två dödsfall. Dessa rapporter omfattar åter all behandling med itrakonazol. För terbinafin inkom under perioden 1990–2003 totalt 511 rapporter omfattande 469 med troligt samband och därav ett dödsfall. Man får alltid sätta antal biverkningar i relation till förskrivningen och denna har jag tyvärr inte tillgång till.

### Sammanfattning

Vid behandling av dermatofytinfektioner i huden är både flukonazol, itrakonazol och terbinafin effektiva. Vid behandling av tinea capitis orsakad av *Trichophyton species* gäller samma sak men vid behandling av *M. canis tinea capitis* förefaller det som om terbinafin har sämre effekt jämfört med i första hand itrakonazol. En direkt jämförande studie vid denna indikation finns dock inte. Generellt sett är det vanskeligare att behandla *M. canis tinea capitis*. Vid behandling av tinea unguium (dermatofyt nagelmykos) är terbinafin det läkemedel som är mest effektivt. Dock ser man även med detta läkemedel i vissa stora studier en total läkning på enbart 50 %. Vid behandling av jästsvampsrelaterade hudsjukdomar har peroralt terbinafin ingen eller mycket liten effekt. De flesta kontrollerade studier är gjorda med itrakonazol som har god effekt även vid kort tids behandling. Ett viktigt problem för alla dessa läkemedel är biverkningar som i vissa fall kan bli allvarliga. De flesta fall är dock lindriga och rör i första hand symtom från mag-tarmkanalen.

Tabell II. Biverkningar av flukonazol, itrakonazol och terbinafin.

	Flukonazol	Itrakonazol	Terbinafin
<b>Generellt</b>	Förekommer i 10–12 % men vid dosering med 150 mg/v är förekomsten lägre	Vid långtidsbehandling i 16 % och korttidsbehandling i 7 %	10–11 %
<b>Vanliga</b>	Gastro. (7–8 %) Huvudvärk (2 %) Exantem, urtikaria (1,5 %)	Gastro. (6 %) Huvudvärk Exantem, pruritus, ödem	Gastro. (6 %) Exantem, urtikaria (3,5 %) Smakstörningar (0,6 %)
<b>Ovanliga</b>	Erythema multiforme; TEN; levertox., trombocytopeni	Urtikaria; alopecia; fototox.; fixed exantem; pustulär dermatos; erythema multiforme; levertox.; gynecomasti	Pustulär dermatos; erythema multiforme; TEN; luktstörningar; levertox.; neutropeni

## Referenser

- Gupta AK, Sauder DN, Shear NH. Antifungal agents: An overview. Part II. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:911-33.
- Schäfer-Korting M. Pharmacokinetic optimisation of oral antifungal therapy. *Clin Pharmacokinet* 1993;25:329-41.
- Faergemann J, Mörk NJ, Haglund A, et al. A multicentre (double-blind) comparative study to assess the safety and efficacy of fluconazole and griseofulvin in the treatment of tinea corporis and tinea cruris. *Br J Dermatol* 1997;136:575-7.
- Gupta AK, Diova N, Taborda P, et al. Once weekly fluconazole is effective in children in the treatment of tinea capitis: a prospective, multicentre study.
- Collins R, Solomon BA, Sharma R, et al. Fluconazole for the treatment of tinea capitis in children. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:274-5.
- Scher RK, Breneman D, Rick P, et al. Once-weekly fluconazole (150, 300, or 450 mg) in the treatment of distal subungual onychomycosis of the toenail. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:77-86.
- Del Rosso JQ, Gupta AK. The use of intermittent itraconazole therapy for superficial mycotic infections: a review and update on the "one week" approach. *Int J Dermatol* 1999;38 (Suppl. 2):28-39.
- Evans EGV, Sigurgeirsson B. Double blind, randomised study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis. *BMJ* 1999;318:1031-5.
- Gupta AK, Nolting S, De Prost Y, et al. The use of itraconazole to treat cutaneous fungal infections in children. *Dermatol* 1999;199:248-52.
- Gupta AK, Ginter GG. Itraconazole is effective in the treatment of tinea capitis caused by *Microsporum canis*. *Ped Dermatol* 2001;18:519-22.
- Brautigam M, Nolting S, Schopf RE, et al. Randomised double blind comparison of terbinafine and itraconazole for treatment of toenail tinea infection. *BMJ* 1995;311:919-21.
- Haroon TS, Hussain I, Aman S, et al. A randomised double-blind comparative study of terbinafine for 1, 2 and 4 weeks in tinea capitis. *Br J Dermatol* 1996;135:86-8.
- Friedlander SF, Aly R, Krafchik B, et al. Terbinafine in the treatment of *Trichophyton* tinea capitis: randomized, double-blind, parallel-group, duration-finding study. *Pediatrics* 2002;109:602-7.
- Silm H, Karelson M. Terbinafine: efficacy and tolerability in young children with tinea capitis due to *Microsporum canis*. *J Eur Dermatol Venereol* 2002;16:228-30.
- Hay RJ, McGregor JM, Wuite J, et al. A comparison of 2 weeks of terbinafine 250 mg/day with 4 weeks of itraconazole 100 mg/day in plantar-type tinea pedis. *Br J Dermatol* 1995;132:604-8.
- Tausch I, Decroix J, Gwiedzinski Z, et al. Short-term itraconazole versus terbinafine in the treatment of tinea pedis or manus. *Int J Dermatol* 1998;37:128-44.
- Difonzo EM, Papini M, Cilli P. A double-blind comparison of itraconazole and fluconazole in tinea pedis and tinea manuum. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1995;4:148-52.
- Jahangir M, Hussain I, Hasan MUL, et al. A double-blind, randomized, comparative trial of itraconazole versus terbinafine for 2 weeks in tinea capitis. *Br J Dermatol* 1998;139:672-4.
- Köse O. Fluconazole versus itraconazole in the treatment of tinea versicolor. *Int J Dermatol* 1995;34:498-9.
- Gupta AK, Katz I, Shear NH. Drug interactions with itraconazole, fluconazole and terbinafine and their management. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:237-49.
- Shear N, Drake L, Gupta AK et al. The implications and management of drug interactions with itraconazole, fluconazole and terbinafine.
- Biverkningsrapport från Läkemedelsverket.

## Behandling av ytliga mykoser – interaktionsrisk

Monica Edholm

### Inledning

Systemabsorptionen från lokalt applicerade antimykotika är låg och risk för interaktioner är försumbar. Systemiskt tillförda antimykotika vid ytliga mykoser utgörs av orala beredningar av terbinafin och azolderivatet itraconazol och fluconazol. Alla dessa medel har hämmande effekt på olika isoenzym av enzymsystemet cytokrom P450. Eftersom detta enzymssystem är betydelsefullt för metabolismen av många läkemedel är risken för interaktioner stor och en översikt av dessa substansers interaktionsrisker ges nedan.

### Påverkan av antimykotika på andra läkemedels farmakokinetik

#### Terbinafin

Terbinafin är en stark hämmare av cytokrom P450 2D6 (CYP2D6), men tycks inte påverka andra isoenzym av CYP450 i kliniskt signifikant utsträckning. Samtidig administrering av terbinafin 250 mg dagligen och CYP2D6-substratet desipramin 50 mg

resulterade i en femfaldig ökning av desipramins plasmanivåer.

Terbinafin ska användas med försiktighet vid samtidig behandling med läkemedel som metaboliseras via CYP2D6 och som titreras individuellt, såsom tricykliska antidepressiva, selektiva serotoninåterupptagshämmare, monoaminoxidashämmare typ B, antiarytmika och vissa beta-blockare (t.ex. metoprolol och timolol).

#### Azolderivat

Cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) är det största isoenzymet och uppgår till 30 % av cytokrom P450 i levern. Detta isoenzym finns både i tarm och i lever och medierar både presystemisk och systemisk eliminering av ett stort antal läkemedel. Itraconazol är en stark hämmare av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Fluconazol har en mindre hämmande effekt. Som jämförelse kan anges effekten på CYP3A4 substratet midazolam. Itraconazol (200 mg dagligen i fyra da-

gar) orsakade i genomsnitt en 11-faldig ökning och flukonazol (400 mg enkeldos) en 3,7-faldig ökning av midazolams plasmanivåer vid oral administrering. Det bör noteras att de nämnda siffrorna är genomsnittliga värden och att variationen mellan individer är relativt stor. Det är därmed svårt att ge specifika doseringsrekommendationer. Flukonazol är dessutom är en hämmare av CYP2C9 (flukonazol 200 mg en gång dagligen orsakade en 2,3-faldig ökning av celecoxibs plasmanivåer).

Utöver en effekt på metaboliserande enzym, hämmar itraconazol dessutom transportprotein P-glykoprotein (P-gp). Som ett resultat av detta ses en ökning av plasmanivåerna av digoxin vid samtidig administrering av itraconazol.

Som ett resultat av den starka hämmande effekten på CYP3A4 är samtidig behandling med itraconazol och ett antal läkemedel kontraindicerade eftersom kombinationen kan leda till livshotande biverkningar; kinidin, ergotalkaloider, mizolastin, triazolam, oralt midazolam, dofetilid, samt simvastatin, atorvastatin och lovastatin.

Samtidig behandling med itraconazol och andra läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 ska ske med försiktighet. För nedanstående läkemedel ska plasmanivåer, effekt eller biverkningar följas samt dosen eventuellt reduceras:

- Orala antikoagulantia
- Hiv-proteashämmare
- Vissa antineoplastiska medel såsom vincaalkaloider, busulfan, docetaxel och trimetrexat
- Kalciumantagonister (som metaboliseras av CYP3A4) såsom dihydropyridiner och verapamil
- Vissa immunosuppressiva medel: ciklosporin, takrolimus, sirolimus

Utöver dessa listas ett antal läkemedel i FASS-text/produktinformationen. Det bör noteras att de i FASS/produktinformationen listade CYP3A4 substraten inte utgör en fullständig lista utan att itraconazol kan interagera med ytterligare läkemedel som metaboliseras via CYP3A4.

Oralt administrerat itraconazol hämmar CYP3A4 både i tarmen och i levern. För läkemedel som kan administreras antingen oralt eller intravenöst, t.ex. midazolam, är interaktionen betydligt kraftigare efter oral administrering då både biotillgänglighet (CYP3A4 i tarm) och eliminationshastighet (CYP3A4 i levern) påverkas. Vid intravenös administrering påverkas endast eliminationshastighet (CYP3A4 i levern). Därav skillnaden i rekommendation för oralt

respektive intravenöst administrerat midazolam, där oral administrering är kontraindicerat medan intravenös administrering kan ske med försiktighet.

Patienter som får samtidig behandling med flukonazol och läkemedel som har ett snävt terapeutiskt intervall (t.ex. warfarin och fenytoin) och som metaboliseras av CYP2C9 eller CYP3A4 bör monitoreras noggrant. Försiktighet ska även iakttagas vid samtidig behandling med sulfonureider då risken för hypoglykemi är ökad.

Itraconazol och flukonazol har en halveringstid på omkring 30 timmar. Hämning av levermetabolismen och därmed effekten på andra läkemedel kan kvarstå i flera dagar efter avslutad behandling.

## Påverkan av andra läkemedel på farmakokinetiken för antimykotika

### Absorption

Itraconazols systemexponering minskar vid samtidigt behandling med syrahämmande medel. Flukonazol påverkas inte av syrahämmande medel.

### Föda

Itraconazol ska intas omedelbart efter måltid för maximal absorption. Flukonazols absorption påverkas inte nämnvärt av föda och intag kan därmed ske med eller utan föda.

### Hämning

Ritonavir är en stark CYP3A4 hämmare. Samtidig administrering kan resultera i ökning av itraconazols plasmakoncentrationer.

### Induktion

Enzyminducerande läkemedel såsom rifampicin, rifabutin, karbamazepin och fenytoin m.fl. ökar mängden av olika CYP450 isoenzym vilket resulterar i minskade plasmanivåer av andra läkemedel som metaboliseras via dessa enzym. Itraconazol elimineras i hög utsträckning via metabolism. Som väntat ger samtidig administrering av enzyminducerande läkemedel en kraftig sänkning av systemexponeringen av itraconazol. Rifampicin minskar även systemexponeringen av terbinafin och flukonazol, men i en mindre utsträckning.

Kombination av enzyminducerande läkemedel och antimykotika rekommenderas således ej, eftersom risken för utebliven effekt är stor. Liknande effekt förväntas också med Johannesört, varför samtidig behandling med Johannesört bör undvikas.

# Klinik och behandling av svampinfektion hos barn

Jenny Hällgren

Ytliga svampinfektioner manifesterar sig i stort på likartat sätt hos vuxna och barn. Vissa former, t.ex. nagelsvamp (*tinea unguium*), drabbar sällan barn, medan trådsvampinfektion i hårbotten (*tinea capitis*) numera är vanligast barn och ovanlig hos vuxna. Behandlingen av svampinfektioner hos barn och vuxna är i stort sett densamma.

## Tinea capitis

*Tinea capitis* ses framförallt hos barn innan tonåren. Vuxna kan ibland vara asymtomatiska bärare, men har sällan kliniska symtom. En spontan utläkning av *tinea capitis* ses ofta kring puberteten. Orsaken till detta är oklar. Tidigare orsakades *tinea capitis* i Sverige framförallt av zoofila arter. Under senare år har en ökning av *tinea capitis* observerats, främst beroende på infektioner med antropofila dermatofyter, framförallt *Trichophyton violaceum* och *Trichophyton tonsurans*. En liknande ökning av antropofila svampinfektioner i hårbotten ses i övriga västvärlden, och antas korrelera med ökat resande och ökad immigration. Spridning av dessa infektioner tros huvudsakligen ske inom familjen. Man ser ofta att flera barn i en syskonskara är infekterade. Man antar att nära personkontakt, samt gemensamma borstar, kammar, sänglinne och handdukar har betydelse för spridning, som även kan ske på daghem och i skola. Framförallt ses dessa infektioner hos barn med invandrar- och flyktingbakgrund, ofta med afrikanskt ursprung. Varför denna överrepresentation förekommer vet man inte med säkerhet. Asymtomatiska bärare förekommer och kan spela roll för smittspridning.

### Klinik

Den kliniska bilden kan variera från beskedliga och diffusa hudsymtom till ilsket inflammatoriska. Typiskt är klåda i hårbotten, fjällning och rodnad samt

fläckvist håravfall. Den inflammatoriska bilden tenderar att vara mer uttalad vid zoofil dermatofytinfektion. Kerion är ett tillstånd med kraftig inflammation med svullnad och varbildning i hårbotten och risk för ärrbildning och permanent hårförlust. Den kliniska bilden kan lätt misstolkas som t.ex. bakteriell infektion, eksem, psoriasis eller alopecia areata. Diagnosen bekräftas genom odling samt mikroskopi av fjäll från hårbotten samt sjuka hårstrån.

### Behandling

Behandling insättes först när diagnosen är säkerställd. Infekterade barn handlägges om möjligt av hudspecialist, särskilt vad gäller kerion celsi där patienten bör remitteras akut. *Tinea capitis* kräver peroral behandling. Terbinafin (Lamisil) är ännu inte godkänt som behandling, men är i praktiken förstahandspreparat om barnet väger minst 12 kg och är minst två år i annat fall ges griseofulvin (licenspreparat). Preparaten doseras efter kroppsvikt. Som komplement kan ordineras ketokonazolschampo en gång per dag i en vecka, sedan två gånger per vecka i tre veckor, vilket anses minska smittspridningen. Kerion kan dessutom behöva peroral behandling med prednisolon för att dämpa inflammationen, och slutna vård för hjälp med lokalbehandling.

### Förhållningsråd

- Barn som fått behandling insatt kan gå till daghem eller skola.
- Kasta kammar och borstar. Om s.k. hårklippningsmaskin finnes skall denna desinficeras. Huvudbonader och sängkläder skall tvättas i minst 60 grader.
- Kontroll av övriga familjen.
- Överväg behandling med ketokonazolschampo till övriga, symtomfria familjemedlemmar.

### Faktaruta

**Terbinafin** (T. Lamisil 250 mg, tablett kan delas och krossas)

*Behandlingstid*

Vid *tinea capitis* fyra veckor

Vid *M. canis*-infektion sex veckor

*Dosering*

Barn 12–19 kg: 62,5 mg × 1

Barn 20–40 kg: 125 mg × 1

Barn > 40 kg: 250 mg × 1

**Griseofulvin** (T. Likuden 125 mg, 500 mg)

Om terbinafin av någon anledning inte kan förskrivas (t.ex. vikt < 12 kg eller ålder < 2 år) ges istället griseofulvin på licens i tre månader (dos 10–15 mg/kg/dygn)

Tas som engångsdos, t.ex. till frukosten.

### Tinea corporis

Svampinfektion på ej behårad hud orsakas av både zoofila och antropofila dermatofyter. Barn löper särskilt stor risk att smittas med zoofila arter från infekterade husdjur. Djur som är misstänkta smittkällor bör veterinärundersökas, då de kan vara asymtomatiska bärare. Smittspridning kan även ske inom familjen. Från brottarklubbar har spridning av tinea corporis rapporterats.

#### Klinik

Enstaka eller multipla rodnade och fjällande cirkulära lesioner, med randaktivitet, ibland pustler i kanten. Klåda. Kan misstolkas som t.ex. eksem, psoriasis eller pityriasis rosea.

#### Behandling

Lokalbehandling med imidazolpreparat eller terbinafin under två veckor + ytterligare någon till några veckor till dess att huden ser läkt ut. Vid mycket utbredd odlingsverifierad tinea corporis bör peroral behandling övervägas, endera med terbinafin eller med griseofulvin (licenspreparat).

### Tinea pedis

Ses sällan hos barn innan puberteten. Orsakas vanligen av *Trichophyton rubrum*. Den kliniska bilden och behandlingen är densamma som för vuxna.

### Tinea unguium

Svampinfektion av naglar kan ses hos barn, men är ovanlig innan puberteten. Prevalensen har uppskattats till cirka 0,3 %. Den vanligaste patogenen är *Trichophyton rubrum*, men andra antropofila arter t.ex. *Trichophyton violaceum* kan också förekomma. I sällsynta fall ses nagelinfektion orsakad av zoofila arter.

Ofta har nära familjemedlem fot- eller nagelsvamp.

#### Klinik

Den kliniska bilden liknar den som ses hos vuxna, men hos barn är sällan omkringliggande hud infekterad. Differentialdiagnoser är psoriasis, eksem och candidaparonychi.

#### Behandling

Behandlingen omfattar endera exspektans, alternativt amorolfinlack vid distala nagelangrepp utan matrix-engagemang. Vid uttalade besvär kan man överväga peroral behandling med terbinafin. Innan behandling insättes måste diagnosen bekräftas med odling och/eller mikroskopi.

#### Referenser

1. Clayton YM. Superficial fungal infections. In: Harper J, Oranje A, Prose N, eds. Textbook of pediatric dermatology. 1999;447-460
2. Higgins EM, Fuller LC, Smith CH. Guidelines for the management of tinea capitis. Br J Derm 2000;143:53-58.
3. Gupta AK, Summerbell RC. Tinea capitis. Medical mycology 2000;38:255-287.
4. Fuller LC, Child FJ, Midgley G et al. Diagnosis and management of scalp ringworm. Br Med J 2003;326:539-541.
5. Hällgren J, Petrini B, Wahlgren CF. Increasing tinea capitis prevalence in Stockholm reflects immigration. Medical Mycology. In press.
6. Hay RJ, Robles W, Midgley G et al. Tinea capitis in Europe: new perspective on an old problem. JEADV 2001;15: 229-233.
7. Bonifazi E, Berloco A. Antimycotic treatment in children. Eur J Pediatr Dermatol 2000;10:33-7.
8. Gupta AK, Cooper EA, Lynde CW. The efficacy and safety of terbinafine in children. Dermatol Clin 2003;21:511-20.
9. Greer DL. Successful treatment of tinea capitis with 2 % ketoconazole shampoo. Int J Dermatol 2000;39:302-304.
10. Gupta AK, Skinner AR, Baran R. Onychomycosis in children: an overview. J Drugs Dermatol 2003;2:31-4.

# Nagelmykoser

Taavi Kaaman

## Inledning

Nagelsvamp är ett vanligt förekommande tillstånd med en beräknad prevalens på upp till 8 % i populationen (1). Infektion omfattar huvudsakligen nagelplattan. Den primära infektionen hos i övrigt friska personer orsakas av så kallade trådsvampar (dermatofyter) (2). Dessa obligata parasiter destruerar nagelkeratinet med hjälp av potenta proteolytiska enzymer (keratinaser). Vanligen angriper dermatofyter den fria nagelfalsen och huden i anslutning därtill. Mer sällan ser man ett proximalt eller superficiellt angrepp. I kliniken visar sig infektionen ofta som en onykolys, d.v.s. att nagelplattan distalt lossar från nagelbädden, och därutöver uppkommer subungual fjällning. Den fortsatta processen inbegriper nagelförtjockning och dystrofi med uppsplittring och destruktion av nagelplattan.

Den i särklass vanligaste dermatofyten som förorsakar nagelsvamp är *Trichophyton rubrum* (över 90 % av fallen i Norden).

Nagelangreppet ses regelmässigt kombinerat med en kronisk fotsvamp, så kallad moccasintinea, och dessutom ses även diskreta handflateförändringar av torr fjällande typ (3).

Den kliniska bilden vid nagelsvamp är på intet sätt diagnostik för trådsvampinfektion. Flera olika hudsjukdomar kan ge upphov till liknande klinisk bild med olika nageldystrofier t.ex. psoriasis. Ett absolut krav för diagnosen är mykologisk identifiering av den patogena organismen. Direktprov från hudavskrap är ett enkelt sätt att visualisera svampfyter i laboratoriet. Specificiteten är dock låg och medelst fluorescerande blanchofor kan man öka den diagnostiska säkerheten betydligt. Sensitivitet och specificitet beträffande dermatofyter är dock otillräcklig. Man har försökt skärpa diagnostiken med att färga och snitta nagelfragment med viss framgång (4). Det måste framhållas att en mykologiskt lege artis utförd svampodling är "the golden standard" för diagnosen nagelsvamp.

Andra svampar än dermatofyter kan tidvis isoleras från nagelprov. I princip ger dessa upphov endast till sekundära nagelförändringar. Ett vanligt exempel är fynd av *Candida albicans* vid paronykier orsakade av våtarbete.

## Lokalbehandling av nagelmykoser

Utvärtes behandling av nagelsvamp har använts länge och med ganska otillfredsställande resultat. Krämer och lösningar innehållande antimykotiska medel (*azolderivat*, *terbinafin*) kan möjligen hjälpa till att kontrollera infektionen och försvåra smittspridning men sällan påverka läkningsförloppet. *Amorolfin* har ett brett antimykotiskt spektrum och har god affinitet till nagelkeratin. I form av nagellack har amorolfin en

dokumenterad effekt på lindrig nagelsvamp främst då mindre än halva nagelplattan är angripen. Behandlingen rekommenderas minst varje vecka minst sex månader (5).

Tidigare användes också en kombination av kemisk evulsio och lokala azolderivat främst på tånaglar. Preparatet har nu avregistrerats.

## Peroral behandling av nagelmykoser

*Griseofulvin* som varit standardbehandling sedan introduktionen på 50-talet har avregistrerats. Det föreligger knappast någon indikation för att licensförskriva detta preparat på diagnosen nagelsvamp för vuxna.

*Azolderivaten* som lanserades på 80-talet hade goda antimykotiska egenskaper med ett ganska brett spektrum, men de första synteserna drogs med en besvärande humantoxicitet. Man har fått mindre biverkningar på substanser som *flukonazol* och *itrakonazol* och dessa har studerats beträffande effekten på naglar. För att minimera biverkningar och reducera kostnader har man lanserat intermittent behandling och pulsbehandling. Många studier finns som visar på god effekt av dessa preparat men de är ej registrerade i Sverige på indikationen nagelsvamp (6).

I gruppen allylaminer, som har fungicid effekt främst på dermatofyter, har *terbinafin* varit registrerat i Sverige i snart tio år. Den har god affinitet till hudens keratin och terapeutiska koncentrationer har uppmätts i nagel ända upp till tre månader efter avslutad behandling. Initialt såg man en överförskrivning och ganska hög frekvens biverkningar främst av neurologisk natur. Sedan registreringen har terbinafin nu etablerats som bästa behandling för nagelsvamp (7). Vid en litteraturgenomgång av kliniska studier i ämnet och pooling av resultaten av högkvalitativa dubbelblindstudier finner man att terbinafin är bäst för behandling av tånagelsvamp men ger utläkning i endast 50 % av fallen (8). Därför är det viktigt att väga in behandlingsindikationen vid den kliniska bedömningen. Således krävs en starkt behandlingsmotiverad patient med ordentliga subjektiva besvär med tanke på behandlingens längd och kostnad. Cost-benefitaspekten har alltmer uppmärksamats och blivit föremål för utredningar (9). Då det gäller behandling av fingernaglar blir resultaten betydligt bättre än för tånaglar. Behandlingen blir i dessa fall en tremånadersperiod med terbinafin per os.

Kirurgisk behandling har på sina ställen lång klinisk tradition. Det handlar då om konventionell kirurgia-minor-evulsio av hela nagelplattan. Det finns ingen evidens på att denna behandling har någon

som helst effekt som monoterapi. Det finns anledning att tro att man istället genom ingreppet skadar nagelmatrix och ger en risk för utväxt av en dystrofisk nagel som lättare angrips av svamp.

På senare år har man funderat på mekanismer och bakgrund till de otillfredsställande terapeutiska resultaten vid nagelsvamp. Såväl immunologiska förklaringar såsom partiellt eller dermatofyt-specifikt försämrat immunologiskt svar som kvarvarande viabla dermatofytsporer i nagelplattan har föreslagits. I dagsläget finns ingen enkel och heltäckande förklaring till de modesta behandlingsresultaten främst vid tånagelsvamp. De otillfredsställande terapieresultaten har dock stimulerat till att prova nya behandlingssvägar såsom kombinationsbehandling med flera antimykotika. I vissa kroniska fall har man på detta sätt kunnat öka den terapeutiska effekten (10).

### Sammanfattning

Nagelmykos måste alltid verifieras med svampodling innan långvarig eller peroral behandling initieras. Lokal monoterapi ger sällan utläkning men kan kontrollera infektionen. Amorolfin nagellack ger god effekt på lindrig nagelsvamp där matrix ej är engagerad.

Peroral administration av terbinafin är det bästa alternativet för behandling av odlingsverifierad nagelsvamp. Det är viktigt att informera att den förväntade effekten vid tånagelsvamp som bäst ger läkning i 50 % av fallen. En tremånadersbehandling ges till patienter med ordentliga subjektiva besvär av infektionen och med stark behandlingsmotivation. Vid fingernagel-angrepp ger peroral terbinafinbehandling upp till tre månader god effekt i majoriteten av fallen och bör erbjudas alla behandlingsmotiverade patienter.

Kirurgisk evulsio som monoterapi har ingen plats i behandlingen av nagelsvamp.

### Referenser

1. Roberts DT. Br J Dermatol 1999;141(Suppl 56):1-4.
2. Clayton WM. Clin Exp Dermatol 1992;17(Suppl 1):37-40.
3. Kaaman T. Mycoses 1988;31:613-6.
4. Borkowsky P et al. J Am Podiatr Med Assoc 2001;91(7):351-5.
5. Lauharanta J. Clin Exp Dermatol 1992;17:41-3.
6. Arca E et al. J Dermatolog treat 2002;13(1):3-9.
7. Sigurgeirsson B et al. Br J Dermatol 1999;141(Suppl 56):5-14.
8. Epstein E. Arch Dermatol 1998;134:1551-4.
9. Casciano J et al. Manag Care 2003;12(3):47-54.
10. Baran R et al. Br J Dermatol 2001;144(2):448.

## Klinik och behandling av *Malassezia*-relaterade hudsjukdomar

Jan Faergemann

### Introduktion

Jästsvampen *Malassezia* (tidigare *Pityrosporum ovale*) kan idag indelas i minst sex olika lipofila species: *M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. obtusa*, *M. slooffiae* och *M. restricta*, samt ett icke lipofilt species *M. pachydermatis* (1). Både förekomsten av vissa species samt även en variation i mängden av de olika species är beskriven i olika studier omfattande både hudfriska individer samt patienter med pityriasis versicolor, seborroisk dermatit och atopisk dermatit (2-3). Om denna variation har någon klinisk betydelse är fortfarande för tidigt att uttala sig om.

*Malassezia* tillhör hudens normalflora, varför predisponerande faktorer är avgörande för de olika sjukdomarnas utveckling.

### Pityriasis versicolor

#### Klinik

Väsentliga yttre faktorer för sjukdomsutveckling utgörs av hög temperatur och hög luftfuktighet, varför sjukdomen är synnerligen vanlig i tropiska länder. Bidragande endogena faktorer är seborré och hyperhidros. Även ärftlig disposition bidrar.

Den kliniska bilden utmärks av pigmentförändringar och varierande grad av fjällning. Pigment-

förändringarna är oftast lokaliserade till bälens övre delar. Mikroskopisk undersökning av hudskrap med påvisande av sporer och hyfer, där förekomsten av hyfer är avgörande för diagnosen. Odling ger inget stöd för diagnosen och används ej i diagnostiska sammanhang. Viktiga kliniska differentialdiagnoser utgörs av vitiligo och vissa former av atopiskt eksem med depigmentering.

#### Behandling

Traditionellt används antimykotiska preparat som ej används vid andra svampinfektioner i huden (4). Detta beror på att behandling av stora kroppsytor är nödvändig. Även vid till synes mindre utbredda förändringar bör hela bälens, halsen, armarna och låren behandlas oavsett vilken lokalbehandling som används. Behandling med selendisulfidshampoo (Selsun, Selukos) och zinkpyrithionshampoo (ej registrerat läkemedel) består av applikation av shampoo efter dusch under cirka fem minuter en gång dagligen i två veckor. Ketokonazolshampoo kan appliceras efter dusch under cirka fem minuter en gång dagligen i enbart fem dagar. Andra imidazolpreparat, som kräm eller lösning för lokal applikation, är inregistrerade på denna indikation. De appliceras en till två gånger

dagligen i två veckor. Ett annat registrerat preparat är terbinafin kräm, dermgel och lösning. Klinisk erfarenhet visar att propylenglykol har effekt varför ytterligare ett behandlingsalternativ är 50 % propylenglykol i vatten, som appliceras två gånger dagligen i två veckor. Då stora områden ska behandlas är lösningar och schampo att föredra. Då flera likvärdiga behandlingsalternativ föreligger kan ekonomiska aspekter vägas in.

Patienten ska upplysas om att pigmentförändringar kvarstår flera månader efter behandlingen. Recidivfrekvensen är hög, cirka 60 % inom tolv månader. Besvärande recidiv och terapivikt bör föranleda specialistbedömning, varefter perorala antimykotika kan komma ifråga.

Indikation för specialistbedömning är terapivikt och täta recidiv. Som specialistbehandling kan perorala antimykotika komma ifråga. Itrakonazol 200 mg dagligen i sju dagar ger i flera studier en läkning runt 90 % (5). Recidivrisken är dock fortfarande hög varför en profylaxbehandling kan diskuteras. Ketokonazol 200 mg dagligen tre dagar i följd varje månad eller alternativt 400 mg en gång i månaden har en signifikant bättre effekt än placebo (5). Även itrakonazol 200 mg två gånger dagligen en dag varje månad är effektivt som förebyggande behandling (6). Lokal förebyggande behandling bör teoretiskt kunna fungera, men någon studie som har dokumenterat detta finns inte. Flukonazol har i öppna studier visat sig vara effektiv vid behandling av pityriasis versicolor t.ex. som 300 mg per vecka två eller tre gånger, men preparatet är inte godkänt i Sverige vid denna indikation.

## Pityrosporum (*Malassezia*) folliculit

### Klinik

Samma predisponerande faktorer som vid pityriasis versicolor föreligger (7). Viktiga orsaker utgörs av svettning, tät klädsel och då hudpartier är utsatta för värme och fukt, t.ex. i solariemiljö. Hudförändringarna består av folliculära papler och pustler typiskt lokaliserade till bålens övre delar. Klådan är ofta svår och utgör ett dominerande symptom. Diagnostiken är i många fall klinisk och baserad på förekomsten av hudförändringar påminnande om akne lokaliserade till bålen hos en patient med klåda. Viktiga diagnostiska hjälpmedel utgörs av direktmikroskopi av material från pustel eller biopsi för histologisk undersökning. Differentialdiagnoser utgörs av akne, bakteriella folliculiter, candidafolliculiter och andra papulösa tillstånd med klåda.

### Behandling

För närvarande finns inget läkemedel som är registrerat specifikt för denna indikation. Rekommenderad behandling överensstämmer med behandlingen av pityriasis versicolor. Behandlingstiden är dock längre, tre till fyra veckor. Om predisponerande faktorer

kvarstår kan snabbt recidiv förväntas varför man då ofta får fortsätta med behandling en till två gånger i veckan. Patient som ej svarar på behandling bör remitteras till specialist.

Som specialist får man ibland behandla dessa patienter med peroralt aktiva antimykotika. Man får dock vara observant på att det inte finns någon kontrollerad, dubbelblind studie vid denna indikation. Behandlingen är därför inte evidensbaserad utan bygger på klinisk erfarenhet. Itrakonazol 200 mg dagligen i sju dagar med upprepning efter tre veckor alternativt flukonazol 300 mg per vecka sex gånger används ibland framgångsrikt.

## Seborroiskt eksem

### Klinik

Hos disponerade individer är *Malassezia* en viktig bidragande orsak till seborroiskt eksem, bl.a. via immunologiska mekanismer (7–8). Det är en mycket vanlig hudsjukdom som förekommer hos 15–20 % av befolkningen. Det vanligaste området är hårbotten. Andra vanliga områden är centrala delar av ansiktet, bröstet och ryggen. Även genitala förändringar förekommer. I hårbotten ses varierande grad av mjällbildning. Hudförändringarna utmärks av gulbruna till erytematösa, fjällande och i svårare fall vätskande förändringar. Diagnosen är klinisk. Mykologisk undersökning ger ingen vägledning. Viktiga differentieldiagnoser är psoriasis och atopiskt eksem.

### Behandling

Vid seborroiskt eksem i hårbotten rekommenderas i första hand ketokonazolschampo två gånger per vecka i fyra veckor och därefter underhållsbehandling cirka en gång per vecka (9). Steroidlösning kan användas i hårbotten. Vid hudförändringar rekommenderas i första hand mikonazol-hydrokortisonkräm två gånger dagligen till symtomfrihet, i regel cirka tre till fyra veckor. Behandling med kombinationen mikonazol-hydrokortison medför signifikant mindre risk för recidiv än enbart hydrokortison. Flera studier har visat att imidazolpreparat utan steroidtillsats också är effektiva vid behandling av hudförändringar. Ketokonazolkräm finns att tillgå i Norge för behandling av seborroiskt eksem. När akut skov av seborroiskt eksem är över bör underhållsbehandling fortsätta, särskilt vintertid. Komplexerade fall hänvisas till specialist.

Som specialist vill man ofta kombinera antimykotisk behandling med en mera potent steroid (grupp 3) under en kortare period för att hämma inflammationen. Sedan fortsätter man behandlingen med rena antimykotika eller på huden med t.ex. mikonazol-hydrokortisonkräm. Perorala antimykotika som t.ex. ketokonazol 200 mg dagligen i fyra veckor eller itrakonazol 200 mg dagligen i en eller två veckor har i öppna studier visat på effekt, men kontrollerade studier saknas.

## Atopisk dermatit (atopiskt eksem)

### Klinik

Hos framför allt vuxna patienter med atopisk dermatit och särskilt atopisk dermatit lokaliserad till halsen, ansiktet och hårbotten, kan *Malassezia* spela en roll som försämrande faktor (10–11). Man bör tänka på detta när patienten inte längre svarar på vanlig behandling med mjukgörande krämer och t.ex. kortisonkräm. Ett flertal av dessa patienter har då en positiv pricktest i huden mot ett extrakt av *Malassezia* och/eller förekomst av IgE-antikroppar riktade mot *Malassezia*. En del patienter har också en positiv lapptest (epikutantest) mot *Malassezia*.

### Behandling

Systemisk behandling med ketokonazol har i två kontrollerade studier samt en öppen studie visat sig ha en positiv effekt på atopisk dermatit (12–13). I en öppen studie hade mikonazol-hydrokortisonkräm bättre effekt än placebo (14), men detta kunde sedan inte dokumenteras i en placebokontrollerad studie (15). För att ha effekt på *Malassezia* som finns i t.ex. hårfolliklar behövs kanske peroral behandling. *Malassezia* är inte orsaken till atopisk dermatit utan enbart en försämrande faktor varför underhållsbehandling med mjukgörande krämer och milda kortisonpreparat är grundläggande behandling.

### Referenser.

1. Gueho E, Midgley G, Guillot J. The genus *Malassezia* with description of four new species. *Antonie Leewenhoek* 1996;69:337–5.
2. Nakabayshi A, Sei Y, Guillot J. Identification of *Malassezia* species isolated from patients with seborrhoeic dermatitis, atopik dermatitis, pityriasis versicolor and normal subjects. *Med Mycol* 2000;38:337–41.
3. Gupta AK, Kohli Y, Summerbell RC, et al. Quantitative culture of *Malassezia* species from different body sites of individuals with or without dermatoses. *Med Mycol* 2001;39:243–51.
4. Faergemann J. Management of seborrhoeic dermatitis and pityriasis versicolor. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:75–80.
5. De Doncker P, Gupta AK, Marynissen G, et al. Itraconazole pulse therapy for onychomycosis and dermatomycoses: an overview. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:969–74.
6. Faergemann J, Gupta AK, Al Mofadi A, et al. Efficacy of itraconazole in the prophylactic treatment of pityriasis (tinea) versicolor. *Archiv Dermatol* 2002;138:69–73
7. Faergemann J. *Pityrosporum* species as a cause of allergy and infection. *Allergy* 1999;54:413–9.
8. Faergemann J, Bergbrant I-M, Dohsé M, et al. Seborrhoeic dermatitis and *Pityrosporum* (*Malassezia*) folliculitis: characterization of inflammatory cells and mediators in the skin by immunohistochemistry. *Br J Dermatol* 2001;144:549–56.
9. Shuttleworth D, Squire RA, Boorman GC, et al. Comparative clinical efficacy of shampoos containing ciclopirox olamine (1.5 %) or ketoconazole (2 %) for the control of dandruff/seborrhoeic dermatitis. *J Dermatol Treat* 1998;9:157–62.
10. Faergemann J. Atopic dermatitis and fungi. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:545–63.
11. Johansson C, Sandström MH, Bartosik J, et al. Atopy patch test reactions to *Malassezia* allergens differentiate subgroups of atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2003;148:479–88.
12. Clemmensen OJ, Hjorth N. Treatment of atopic dermatitis of the head and neck with ketoconazole in patients with type I sensitivity to *Pityrosporum orbiculare*. *Semin Dermatol* 1983;2:26–9.
13. Lintu P, Savolainen J, Kortekangas-Savolainen O. Systemic ketoconazole is an effective treatment of atopic dermatitis with IgE-mediated hypersensitivity to yeasts. *Allergy* 2001;56:512–7.
14. White L, Blatchford I. The treatment of secondary bacterial infections in atopic eczema with miconazole plus hydrocortisone. *Br J Clin Pract* 1983;June:215–6.
15. Broberg A, Faergemann J. Topical antimycotic treatment of atopic dermatitis in the head/neck area. *Acta Derm Venereol* 1995;75:46–9.