

Nr. 2 2000

Retningslinier for anvendelsen af antimykotika ved superficielle mykoser



Udarbejdet for Dansk Dermatologisk Selskab

Ad hoc-redaktion:
Else Lyngsøe Svejgaard
Erik K. Foged
Poul Ølholm Larsen
Jytte Roed-Petersen
Carsten Sand Petersen
Cand.scient. Jørgen Stenderup
Niels K. Veien

INDHOLDSFORTEGNELSE

Indledning	2	Pityriasis versicolor og andre Malassezia furfur-relaterede hudsygdomme	9
Epidemiologi	2	<i>Pityriasis versicolor</i>	9
Mykologi	2	<i>Dermatititis seborrhoica</i>	10
<i>Dermatofyter</i>	2	<i>Pityrosporum folliculitis</i>	10
<i>Gærsvampe</i>	2	Mykoser forårsaget af non-dermatofyt skimmelsvampe	10
Diagnostik	3	<i>Onychomycosis</i>	10
<i>Dermatofyter</i>	3	<i>Otomycosis</i>	11
<i>Gærsvampe</i>	3	Antimykotika	11
Dermatofytose	4	Antimykotika til lokal anvendelse	11
<i>Dermatophytosis capitis</i>	4	<i>Azoler</i>	11
<i>Dermatophytosis barbae</i>	5	<i>Amorolfin</i>	13
<i>Dermatophytosis corporis et faciei</i>	5	<i>Ciclopirox (olamin)</i>	13
<i>Dermatophytosis inguinalis</i>	5	<i>Nystatin</i>	13
<i>Dermatophytosis palmaris, plantaris et interdigitalis</i> ..	6	<i>Amphotericin B</i>	13
<i>Dermatophytosis unguis</i>	6	Antimykotika til systemisk anvendelse	14
Kandidose	7	<i>Griseofulvin</i>	14
<i>Candidosis oralis</i>	7	<i>Ketoconazol</i>	14
<i>Candidosis cutaneus</i>	8	<i>Itraconazol</i>	15
<i>Candidosis unguis</i>	8	<i>Fluconazol</i>	15
<i>Candidosis vulvovaginalis</i>	8	<i>Terbinafin</i>	15

INDLEDNING

Svampeinfektioner i hud, hår og negle er hyppige og incidensen er stigende (1, 2). Baggrunden herfor er bl.a. højere levealder og et øget antal personer med primære og sekundære immundefekter og med diabetes mellitus. Udbredt anvendelse af bredspektrede antibiotika, immunsuppressiva og cytostatika er også af betydning.

Gennem de sidste 20-30 år er der markedsført mange nye lægemidler inden for gruppen antimykotika. Fra at omfatte enkelte specifikke midler som griseofulvin og polyener samt en lang række uspecifikke lokale midler er markedet udvidet til at omfatte mange specifikke og særdeles aktive lægemidler, også til oralt brug. Det drejer sig især om azolerne og allylaminerne. Formålet med denne publikation er at give en oversigt over de superficielle mykoser og de aktuelle antimykotika og at give retningslinier for behandling af akutte og kroniske/recidiverende mykoser og relaterede hudlidelser. Arbejdsgruppen har fundet det væsentligt at understrege, at anvendelsen af de nye systemiske antimykotika ved overfladiske svampeinfektioner bør forudgås af relevant diagnostik. De systemiske midler er kostbare, de kan af og til give bivirkninger og flere interagerer med andre medikamenter. I kapitlet om antimykotika er alle i Danmark indregistrerede antimykotiske midler omtalt. I rekommandationerne vedrørende de enkelte sygdomsbilleder er der derimod en vis udvælgelse. Denne er foretaget på baggrund af dokumenteret effekt og konsensus i arbejdsgruppen. Hvor en række midler er fundet ligeværdige, er disse anført i alfabetisk orden. I enkelte tilfælde er sket en prioritering baseret på den foreliggende dokumentation.

EPIDEMIOLOGI

De overfladiske svampeinfektioner i hud, hår, negle og slimhinder omfatter i Danmark overvejende dermatofytose, kandidose og pityriasis versicolor. I dermatologisk speciallægepraksis udgør disse 3-4% af samtlige konsultationer og i almen praksis ca. 16% af patienter med hudlidelser. Seboroisk dermatit og pityrosporum follikulit er ikke svampeinfektioner men relaterede til svampen *Malassezia furfur*, og da de ofte behandles med svampemidler, er de medtaget i denne oversigt. Ca. 8% i dermatologisk speciallægepraksis og 3% i almen praksis har seboroisk dermatitis (3).

Den hyppigste årsag til svampeinfektioner er dermatofyter, især *Trichophyton (T.) rubrum* og *Microsporum (M.) canis*, og gærsvampe, især *Candida (C.) albicans* og *Malassezia (Mal.) furfur* (også kendt som *Pityrosporum ovale*). Skimmelsvampe som *Scopulariopsis (S.) brevicaulis*, *Aspergillus species*, *Fusarium species* og andre arter kan en sjælden gang være årsag til otitis, keratitis og onykomykose. Udbredningen af de enkelte svampespecies såvel som de kliniske manifestationer ændrer sig gradvist. Dette skyldes bl.a. ændret befolkningssammensætning, højere levealder og flere præmature. Immundefekt ved fx hiv-infektion og ved langvarig behandling med immunsuppressive og cytotoxiske midler spiller også en rolle.

Omkostningerne ved de behandlingskrævende superficielle svampeinfektioner afspejles i omsætningen af antimykotika, som i henhold til Lægemiddelstyrelsens lægemiddel-

statistikregister i 1997 udgjorde 58,6 mio. for lokale og 21,6 mio. kr. for systemiske antimykotika.

MYKOLOGI

Dermatofyter

Dermatofyter er en særlig gruppe skimmelsvampe (myceliedannende svampe), der kan invadere keratinholdigt væv (4). De findes almindeligvis ikke på normal hud. De omfatter slægterne *Microsporum*, *Trichophyton* og *Epidermophyton* med ca. 30 patogene arter. Af disse forårsager *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *E. floccosum* og *M. canis* mere end 90% af infektionerne i Danmark og i det øvrige Europa, dog med varierende fordeling (5). I det sidste tiår er set en øget hyppighed af mere eksotiske arter fx *T. violaceum* og *T. tonsurans* relateret til indvandrere fra Nordafrika, Asien og Østeuropa (**Tabel 1** og **2**).

Smitte sker hyppigst fra menneske til menneske. Dermatofyter med mennesket som naturlig vært kaldes antropofile. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* og *E. floccosum* og de ovenfor anførte eksotiske dermatofyter er antropofile. Zoofile dermatofyter har forskellige dyr som kat, hund, kalv, hest, mus, kaniner osv. som vært og er meget kontagøse, især *M. canis* og *T. verrucosum*. Endelig kan smitte med geofile dermatofyter lejlighedsvis overføres via jord og planter.

Smitte med *T. rubrum* sker for det meste via vådrum, og indgangsporten er enten fødder eller lyskere-region. I visse familier er der en genetisk disposition for udvikling af kroniske *T. rubrum*-infektioner.

Gærsvampe

Gærsvampe er encellede svampe, der formerer sig ved knopskydning (4). Gærsvampe, der er patogene for hud- og slimhinder omfatter en række *Candida*-arter og *Malassezia (Mal.) furfur*. *Candida*-species kan være en del af den naturlige mikroflora på slimhinder: I mundhule hos 14%, i tarmkanal hos 24% og i vagina hos 10%, men kun sjældent på huden. Hos 60-75% af disse bærere drejer det sig om *Candida (C.) albicans*. Denne er også den hyppigste årsag til kandidose, men andre gærarter som fx *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* og *C. tropicalis* kan også være patogene og påvises med stigende hyppighed. *C. krusei* og *C. glabrata* har en na-

Tabel 1. Antal isolerede dermatofyter 1987 og 1994. Mykologisk laboratorium, Statens Serum Institut. Fordelingen af de enkelte species er nogenlunde uændret. Den væsentligste ændring er en ti gange hyppigere forekomst af *T. violaceum*.

	1987	1994
Antal indsendte prøver	12.833	20.200
Antal isolerede dermatofyter	2.774	4.432
<i>Trichophyton rubrum</i>	59,3%	64,8%
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	22,4%	21,9%
<i>Trichophyton violaceum</i>	0,1%	1,0%
<i>Trichophyton verrucosum</i>	0,0%	0,5%
<i>Microsporum canis</i>	11,7%	9,3%
<i>Epidermophyton floccosum</i>	6,1%	2,5%
Andre	0,3%	0,0%

Tabel 2. Fordeling af dermatofytspecies på de enkelte lokalisationer 1994.

1994	<i>T. rubrum</i> n=2.871 %	<i>T. menta.</i> n=970 %	<i>T. violac</i> n=46 %	<i>T. verruc.</i> n=20 %	<i>M. canis</i> n=412 %	<i>E. flocco</i> n=113 %
Hårbund n=248	0,1	0,5	60,9	15,0	50,2	0,9
Krop+ekstremit n=520	8,6	6,8	10,9	75,0	43,2	7,1
Hænder n=295	8,3	3,9	6,5	5,0	2,4	5,3
Lyske n=323	8,8	2,4	10,9	0,0	1,5	32,7
Fødder n=2.341	49,9	86,0	10,9	5,0	1,9	54,0
Negle n=705	24,3	0,4	0,0	0,0	0,7	0,0

turlig nedsat følsomhed over for fluconazol. Dette kan være af betydning ved recidiverende infektioner og behandlingsresistens.

Candidainfektioner skyldes oftest personernes egen flora. Der er således tale om saprofytter, der pga. økologiske, immunologiske eller endokrine forstyrrelser lokalt eller universelt bliver patogene. Dette skift er morfologisk oftest karakteriseret ved hyfedannelse. Gærsvampe med denne egenskab kaldes dimorfe.

Mal. furfur er en lipofil gærsvamp, der tilhører den normale hudflora, i størst mængde på de seboroiske områder i hårbund, ansigt, bryst og ryg. Koloniseringen er især kraftig i puberteten og aftager derefter gradvis. Som *C. albicans* er denne svamp dimorf. Den mycelie-dannende form er årsag til pityriasis versicolor, som er en mykose. Ved seboroiske dermatit og visse andre inflammatoriske udslæt i hoved på hals og øverste torakalregion (psoriasis, atopisk dermatitis) spiller en ændret reaktion på svampen en rolle. I disse forandringer kan svampen kun påvises i sin gærform.

DIAGNOSTIK

Dermatofyter

Fra hudforandringer tages med en mellemstor skarpske eller lille rund skalpel (nr. 15) rigeligt med skæl fra randzonen. Er der vesikler eller pustler, kan man klippe toppen af. Der vil oftest være mange hyfer i blærelaget. Afspritning af huden før skrab kan, især på fødderne, være nødvendig for at undgå kontaminering med saprofyter svampe eller bakterier.

Fra negle tages efter afspritning materiale fra det subunguale, møre væv så tæt på den sunde negl som muligt. Afklippede, perifere neglespån er mindre værdifulde i dyrkningsmæssig henseende, da svampene her ofte ikke kan dyrkes. Fra behårede områder udtrækkes løse hår med en epilationspincet, og derefter skrubes skæl som ovenfor anført.

Mikroskopi

En del af materialet lægges på et objektglas og tilsættes 1-2 dråber 20-30% kaliumhydroxid (KOH) evt. tilsat glycerol og/eller Parkers Quinck Ink (Blue Black). Materialet dækkes med et dækglas og henstår i 15-25 minutter. Herved opløses keratinet, og præparatet bliver transparent. Præparatet trykkes omhyggeligt sammen, rengøres for overflødig KOH og mikroskoperes – bedst i et fasekontrastmikroskop med 20-40 x objektiv. Dermatofyter ses som regelmæssige, dobbeltlysbrudende tråde med skillevægge, evt. som sporekæder – artrosporer. Differentialdiagnoser er skimmelsvampe, der er mere uregelmæssige og gærmycelier, der er mere stive og som regel uden skillevægge.

Svampemikroskopi kræver nogen rutine. Til gengæld har man en relativt sikker diagnose i løbet af 20-30 minutter. Man kan også sende materiale – skæl, hår, neglevæv – mellem to objektglas pakket i rent papir til et mykologisk laboratorium, fx Statens Serum Institut. Svartiden for mikroskopi er da et par dage og for dyrkning 2-3 uger.

Diagnosen svampeinfektion kan således stilles ved mikroskopi, men artsbestemmelse kræver dyrkning.

Dyrkning

Hvis en længerevarende behandling med systemiske antimykotika overvejes, fx ved onykomykose, er artsbestemmelse ved dyrkning vigtig. Det terapeutiske spektrum varierer for de forskellige antimykotika, og det er således væsentligt at vide, ikke alene om det drejer sig om dermatofyter, gær eller skimmel, men også hvilken species. Artsbestemmelse har også en epidemiologisk betydning. Ved zoonotiske infektioner afsløres, hvilke dyr der kan være smittekilde, og om flere er smittede fra samme dyr, og ved antropofile infektioner afklares, om flere i samme familie eller miljø er smittede med den pågældende svamp. Dyrkning foregår på Sabouraud-dekstrore-agarplader ved 26-36°C, og begyndende vækst ses som regel efter 4-5 dage, sjældent efter flere uger. Det sidste gælder *Trichophyton (T.) verrucosum*.

Falsk negativ mikroskopi forekommer, hvis materialet er for sparsomt, eller hvis teknikken ikke er optimal. Falsk negativ dyrkning ses ved forudgående lokal eller systemisk antimykotisk behandling. Ved neglesvamp er dyrkningen ofte negativ og må gentages (ca. tre gange). Dette kan skyldes, at materialet er taget fra perifere forandringer, hvor svampene ikke er levedygtige. Der skal kureres dybt ind i det subunguale væv. Et rigeligt og repræsentativt materiale er i det hele taget en betingelse for et godt dyrkningsresultat.

Gærsvampe

Mikroskopi

Candida påvises fra hud og slimhinder med samme teknik som dermatofyter. I vagina tages fra fornix posterior med uretralsøger eller skarpske en dråbe sekret der udrøres i KOH eller fysiologisk saltvand (*wet smear*). Gærsporerne (blastosporerne) er vanskelige at se i et ufarvet præparat, medmindre der er knopskydning. Lange tynde hyfer uden skillerum (pseudohyfer) er derimod lette at se. De er patognomoniske for en candidainfektion.

Mal. furfur påvises med samme teknik. Der skrubes med skarpske hølvsplån lignende fine, skæl fra afficeret hud. Hvis der er sparsomt med skæl, kan man anvende »tapeaftryk«, der overføres til objektglas og behandles som ovenfor nævnt.

Der skal anvendes en kraftig, klar tape af god kvalitet. Præparatet kan farves med metylenblåt eller blæk. *Mal. furfur* ses som store runde eller ovale gærsporer og grove, korte hyfer.

Dyrkning

Dyrkning for candida har betydning, hvis der ikke er mulighed for mikroskopi. Da candida kan forekomme på slimhinder under normale forhold, vil en positiv dyrkning med mindre end ti kolonier ikke vurderes som positiv. Et fund på 50-100 kolonier eller mere er derimod relevant. Dette gælder både slimhinder, hud og negle. En nøjere artsidentifikation kan være nødvendig ved recidiverende eller behandlingsresistente infektioner. Dette foregår på de mykologiske laboratorier. Prøven tages med steril vatpodepind og indsendes i *Stewarts* transportmedium.

Dyrkning for *Mal. furfur* er ikke nødvendig. Morfologien er karakteristisk, og mikroskopi af denne svamp er meget enkel.

DERMATOPHYTOSIS

Det kliniske billede ved dermatofytose er særdeles varieret. Reaktionen afhænger dels af svampens virulens dvs. dens evne til at nedbryde hudens keratin, dels af værtens lokale og generelle immunforsvar. Alder, køn, hudens tilstand (fugtig, tør, macereret, eksematiseret), arvelig disposition, samt den immunologiske og endokrine status er alle faktorer af betydning. Et normalt fungerende T-celle-medieret immunforsvar er essentiel for afgrænsning, forløb og opheling af infektionen. Som hovedregel følges infektion med zoofile dermatofyter af et akut, inflammatorisk, spontant helende forløb, medens reaktionen på de antropofile dermatofyter er mindre inflammatorisk og med tendens til recidiv eller kronisk infektion.

Objektivt viser en dermatofytinfektion på ubehåret hud sig ved runde, velafgrænsede, erytematøse, skællende, infiltrerede elementer, der kan konfluere til polycykliske figurer. I forløbet sker en opheling centralt fra, hvilket giver billedet af en »ringorm«. Vesikopustler kan ses i randzonen. I behårede områder ses lignende forandringer og desuden follikulære papler og pustler. I alvorligere tilfælde (profund tinea, kerion Celsi) ses tumoragtig inflammation og dyb pusteldannelse. Inkubationstiden er ti dage, og varigheden af hele forløbet 2-3 måneder. Dette gælder infektioner på ubehåret hud med zoofile dermatofyter. Lokalisationen af disse er overvejende hoved, hals, overkrop, arme og ben. Forløbet af infektion med antropofile dermatofyter er mere usikkert, idet det kan være recidiverende eller kronisk. Oftest er mykosen lokaliseret til fødder eller lyske, men den kan være multifokal og omfatte fødder, negle, hænder og lyske, samt være generaliseret. Det er derfor tilrådeligt at gennemføre en omhyggelig objektiv undersøgelse.

Det karakteristiske kliniske billede kan modificeres af sekundær infektion med bakterier, især *Staphylococcus* (*Staph.*) *aureus*. Dette ses især på fødderne. Forkert behandling især med lokale steroider kan også sløre billedet og vanskeliggøre den kliniske diagnose (tinea incognito) men ikke den mikroskopiske. Dette er ikke usædvanligt, da dermatofytinfektioner kan have visse lighedspunkter med andre almindelige hudsygdomme som psoriasis, eksem og pityriasis rosea (6).

DERMATOPHYTOSIS CAPITIS (TINEA CAPITIS)

Ætiologi

Svampeinfektion i hårbunden forårsages i Danmark hyppigst af de to zoofile dermatofyter *M. canis* og *T. verrucosum* fra henholdsvis katte og kvæg. Desuden ses årligt få tilfælde af *T. mentagrophytes* (*var. mentagrophytes*) fra gnavere. Infektion i hårbunden med zoofile dermatofyter ses næsten udelukkende hos børn, sjældent hos voksne kvinder og så godt som aldrig hos voksne mænd. Dette skyldes, at sebum hos voksne indeholder en svampehæmmende, formodentlig hormonel, faktor (7).

Blandt invandrere findes nu et stigende antal infektioner med antropofile dermatofyter især *T. violaceum*. Disse svampe overføres mellem familiemedlemmer og kan også give småepidemier i børneinstitutioner (8).

Klinik

To kliniske manifestationer er typiske for infektioner med de zoofile svampe. Den ene viser sig ved én til flere cm store, bare pletter med beskeden inflammation og stubmarklignende, afknækkede hår. Der kan være fin skældannelse i de afficerede områder og beskeden rødme. Ikke sjældent er der også blegrode, velafgrænsede, fint skællende elementer på truncus og ekstremiteter (dermatophytosis corporis). Denne type ses sædvanligvis og næsten udelukkende hos børn med infektion med *M. canis* efter kontakt med især katteklinger inficeret med denne dermatofyt (9).

Den anden type er en inflammatorisk infektion med udtalt rødme, hævelse og follikulit. Denne kan blive så udtalt, at der opstår suppurerende abscesser med honninglignende sekret, hvoraf det græske navn kerion Celci (kerion = bikage). Sekundær infektion med *Staph. aureus* er ikke ualmindelig. Kerion Celci skyldes hyppigst *T. verrucosum* fra kalve og ses derfor mest på landet, men kan også forårsages af den zoofile *T. mentagrophytes* (10, 11).

Antropofile svampe kan også give varierende kliniske billeder. *T. tonsurans* kan give kroniske eksem-lignende forandringer, som minder om seborroisk dermatit. *T. violaceum*-infektioner kan vise sig ved bare pletter med afbrækkede hår, der ses som sorte punkter i follikelåbningerne (*black dot disease*). *T. violaceum* kan dog også give voldsomme inflammatoriske infektioner med follikulitter og abscesser (8).

Differentialdiagnoser er seborroisk dermatit, psoriasis, bakteriel follikulit, areat alopeci og trikotillomani.

Diagnostik

Ved infektion med *M. canis* kan der ved undersøgelse i *Wood light* ses en karakteristisk grøn fluorescens i de inficerede hår. Hår med denne fluorescens vil give det bedste diagnostiske materiale. Ved mikroskopi af hår kan man skelne mellem zoofil og antropofil infektion. Ved zoofil infektion ses svampesporer og hyferne både udvendig og indvendig på håret (ektotrix infektion) hvorimod man ved antropofil infektion kun ser sporerne liggende indvendig i håret (endotrix infektion).

Som navnet antyder, er sporerne ved *Microsporum*-infektion små og talrige, men større ved *Trichophyton*-infektionerne. Se i øvrigt afsnittet om diagnostik.

Behandling

Princip: Altid systemisk behandling pga. infektion af hårfollikler (12-14).

M. canis-infektion:

Griseofulvin 20 mg/kg dgl. som enkeltdosis i 1-3 mdr.

Øvrige dermatofytinfektioner:

Terbinafin, kropsvægt <15 kg: 62,25 mg dgl. i 1-2 mdr.

15-30 kg: 125 mg dgl. i 1-2 mdr.

>30 kg: 250 mg dgl. i 1-2 mdr.

Supplerende behandling:

Ketoconazol shampoo 2% 3 gange ugentlig (for at begrænse spredning af sporer).

Antibiotika ved sekundær bakteriel infektion.

Kommentarer

M. canis-infektioner i hårbunden kan være meget behandlingsresistente (8, 15). Griseofulvin er førstevalgspræparat ved denne lidelse i den anførte dosering. I øvrigt må hårbundsinfektioner pga. det ofte komplicerede forløb og den langvarige behandling anses for at være en specialistopgave. Itraconazol og fluconazol er også effektive ved tinea capitis. Førstnævnte er dog ikke indregistreret til behandling af børn, og erfaringen med sidstnævnte er endnu beskedent.

DERMATOPHYTOSIS BARBAE (TINEA BARBAE)**Ætiologi**

Overvejende *T. verrucosum*, sjældent *T. mentagrophytes* (var. *mentagrophytes*). Ifølge sagens natur ses infektion med denne lokalisering udelukkende hos mænd, der har haft kontakt med dyr (16).

Klinik, diagnose og behandling

Som ved inflammatorisk dermatophytosis capitis.

DERMATOPHYTOSIS CORPORIS ET FACIEI (TINEA CORPORIS ET FACIEI)**Ætiologi**

Skyldes, som ved hårbundsaffektion, oftest zoofile dermatofyter. Hyppigst er *M. canis*, mindre hyppige *T. verrucosum* og *T. mentagrophytes* (var. *mentagrophytes*). Antropofile dermatofyter, især *T. rubrum*, kan også afficere huden på krop og ekstremiteter. Dette ses især i forbindelse med en generaliseret dermatofytose hos immunsupprimerede patienter eller sjældent ved medfødt svær ichthyosis.

Klinik

Infektionen begynder med en papel på få mm. Den kan brede sig til centimeter-store solitære eller konfluerende, annulære elementer. Sidstnævnte opstår pga. central opheling og har givet anledning til den danske betegnelse ringorm. Den perifere randzone er præget af skældannelse, evt. vesiko-pustler. Da en del andre dermatoser viser sig ved annulære elementer, er fejltolkning ikke ualmindelig, hvorfor svampeundersøgelse med mikroskopi og/eller dyrkning er nødvendig. Differentialdiagnoser er psoriasis, nummulat eksem og pityriasis rosea.

Diagnostik

Se afsnit om diagnostik.

Behandling

Princip: Lokalbehandling ved få elementer, systemisk behandling ved udbredt infektion.

Lokalbehandling:

Azolderivater i creme×2 dgl. til opheling + 1 uge.

Ciclopiroxolamin creme×1-2 dgl. til opheling + 1 uge.

Terbinafin creme×1 dgl. i 1 uge.

Systemisk behandling:

Ved *M. canis*-infektioner griseofulvin 15-20 mg/kg som daglig enkeltdosis til opheling.

Ved infektion med andre dermatofyter terbinafin 250 mg dgl. i 2 uger (børnedoser se dermatophytosis capitis)

Itraconazol 200 mg×2 dgl. i 1 uge.

DERMATOPHYTOSIS INGVINALIS (TINEA CRURIS)**Ætiologi**

T. rubrum er hyppigste årsag, men andre antropofile dermatofyter som *E. floccosum* og *T. mentagrophytes* (var. *interdigitale*) kan også være årsagen. Yngre mænd inficeres hyppigst i forbindelse med sportsudøvelse eller soldater-tjeneste. Zoofile dermatofyter kan inficere i pubesbeholdningen i forbindelse med udbredt dermatophytosis corporis.

Klinik

Der ses velafgrænset, let til meget infiltrerede elementer gående fra ingvinalfolderne ned mediallyt på lårene, evt. ind på scrotum, perineum og om på nates. Der er udtalt kløe. En skællende randzone er karakteristisk, undertiden med en follikulær eller nodulær reaktion. Sidstnævnte skyldes som regel *T. rubrum* og kan ses hos immundefekte patienter.

Differentialdiagnoser er invers psoriasis, ingvinal kandidate og seborisk dermatit.

Diagnostik

Se afsnittet om diagnostik.

Behandling

Princippet er lokalbehandling i lette tilfælde og systemisk behandling ved stor udbredning, follikulær reaktion og ved multifokal dermatofytose.

Lokalbehandling:

Azolderivater i creme×2 dgl. til opheling + 1 uge.

Ciclopiroxolamin creme×1-2 dgl. til opheling + 1 uge.

Terbinafin creme eller gel×1 dgl. i 1 uge.

Systemisk behandling:

Itraconazol 200 mg×2 dgl. i 7 dage.

Terbinafin 250 mg dgl. i 2 uger.

Kommentarer

Ved udtalte subjektive gener pga. inflammation kan lokalbehandling med kombinationspræparater med antimykotikum

eller antiseptikum og gruppe 2-steroid anvendes initialt i nogle dage.

DERMATOPHYTOSIS PALMARIS ET PLANTARIS, DERMATOPHYTOSIS INTERDIGITALIS (TINEA MANUS ET PEDIS)

Ætiologi

Mere end halvdelen af alle dermatofytilinfektioner afficerer huden omkring føddernes interdigitalrum, samt fodsåler og håndflader. Den hyppigste årsag er *T. rubrum*, derefter *T. mentagrophytes* (var. *interdigitale*) og sjældnere *E. floccosum*. Infektion med zoofile dermatofyter er yderst sjælden og sporadisk. De antropofile dermatofyter *T. violaceum* og *T. tonsurans* ses af og til som importerede tilfælde.

Klinik

Interdigital fodsvamp (*athlete's foot*) er den hyppigste variant. Det kliniske billede varierer fra næsten asymptomatisk, let afskalning omkring laterale tånterstits over kløende rødme og maceration til massiv inflammatorisk, vesikuløs reaktion. Sekundær infektion med stafylokokker kan føre til udbredt pusteldannelse. I dette stadium kan der tillige, symmetrisk i håndflader og evt. tillige i fodsåler, komme akut vesikuløs idreaktion. Årsagen til denne reaktion er for det meste *T. mentagrophytes*, mindre hyppig *T. rubrum* og sjældnere *E. floccosum* (17). Interdigital fodsvamp har som regel et enten forbigående eller intermitterende forløb.

Den anden variant af fodsvamp, den såkaldte morkasinod, er næsten altid forårsaget af *T. rubrum*, sjældnere *E. floccosum*. Den omfatter som regel begge fodsåler og kan være udbredt til den ene håndflade, sjældnere begge håndflader. Klinisk er sygdommen symptomsvag med velafgrænset rødme og kridtet furetegning i fodsåler eller håndflader. Lidelsen kan dog være mere skællende og forløbet kan være årelangt, undertiden præget af voldsomme keratoser. Infektionen kan brede sig til neglene.

Differentialdiagnoser er psoriasis, pustulosis palmoplantaris, mikrobielt eksem, kronisk eksem og hos børn atopisk, plantart vintereksem (dermatitis plantaris sicca).

Behandling

Princippet er lokalbehandling ved let til moderat interdigital fodsvamp og systemisk ved inflammatorisk fodsvamp med idreaktion og ved kronisk plantar og/eller palmar dermatofytose.

Lokalbehandling:

Azolderivater i creme eller opløsning×2 dgl. til opheling + 1 uge.
Ciclopiroxolamin creme×1-2 dgl. til opheling + 1 uge.
Terbinafin creme, kutan spray eller opløsning×1 dgl. i 1 uge (18).

Systemisk behandling:

Terbinafin 250 mg dgl. i 2 uger (19).
Itraconazol 200 mg×2 dgl. i 1 uge (20).

Kommentarer

Ved inflammatorisk vesiko-pustuløs fodsvamp kan der gives

symptomatisk behandling med kaliumpermanganatbade (10 ml 3% i 1 liter vand), klorhexidinbade og evt. kombinationspræparat med gruppe 2-3 steroid og antisepticum×2 dgl. i ca. 1 uge. Samtidig svær, bakteriel infektion bør behandles systemisk med antibiotika.

Ved kroniske tørre, skællende forandringer kan salicyl- eller svovlsalicylholdig salve eller fed fugtighedscreme anvendes.

Ved affektion af håndflader behandles som anført for plantæ.

DERMATOPHYTOSIS UNGVINIS (TINEA UNGVIUM)

Ætiologi

Dermatofytilinfektion i negle optræder med stigende hyppighed og ses hos 2-5% af befolkningen i den vestlige verden, hyppigst hos midaldrende og ældre, men nu også oftere hos yngre personer (21, 22). Tå/fingernegleratio er 9:1. Den almindeligste årsag er *T. rubrum*, sjældnere *T. mentagrophytes*, *E. floccosum* og *M. canis*.

Klinik

Dermatofytilinfektion i negle er sekundær til infektion i tånterstits og/eller fodsåler. Neglesymptomerne kan dog vise sig betydeligt senere og derfor virke som eneste fokus. Infektionen viser sig ved fortykkelse af neglepladen pga. subungval keratosedannelse og misfarvning af neglepladen, evt. som sivmarvstegning (23).

I forløbet kan neglene løsnes (onykolyse) og neglepladen destrueres. Man skelner mellem fire kliniske typer, af hvilke den hyppigst forekommende er 1) den distale/laterale subungvale onykomykose, hvor neglen angribes fra den frie neglekants under- eller lateralside. Sjældnere ses 2) den proksimale subungvale onykomykose, hvor neglen er hvid pga. luft i og under neglen. Denne type er især relateret til hiv-infektion eller immunsuppression. Endvidere kan i sjældne tilfælde ses 3) en superficiel hvid type, hvor neglepladen angribes på overfladen. Årsagen er her som regel *T. mentagrophytes*. Endelig kan ses 4) en total dystrofisk form for neglesvamp. Neglesvamp giver især kosmetiske gener, men kan også medføre ømhed, når neglen er løsnet tilstrækkeligt, og der kan være trykømhed fra en fortykket negl med subungvale keratoser.

Differentialdiagnoser er onykomykose forårsaget af gær- eller skimmelsvampe, psoriasis og traumatisk betingede negleforandringer.

Diagnostik

Se afsnittet om diagnostik.

Som anført er det overordentlig væsentligt, at der stilles en korrekt diagnose ved neglesvamp, da behandlingen er langvarig og kostbar.

Behandling

Princip: Behandling er indiceret, når der er udtalte subjektive eller væsentlige kosmetiske gener. Lokalbehandling er kun undtagelsesvis effektiv ved dermatofytose i tånegle, men kan evt. anvendes ved solitær fingerneglemykose, hvor den proksimale del af neglepladen ikke er angrebet og ved hvid, superficiel onykomykose.

Systemisk behandling:

Terbinafin 250 mg dgl. i 6 uger (fingernege) og i 3-4 mdr. (tånege).

Itraconazol 200 mg×2 dgl. i 7 dage, pause 3 uger, gentaget×2 ved fingernege og ×3-4 ved tånege.

Fluconazol 300 mg i 3-6 mdr. (fingernege) og i 6-12 mdr. (tånege).

Lokalbehandling:

Amorolfin lak×1 ugtl. i 3-6 mdr. (fingernege) eller til opheling.

Ciclopirox lak×1 dgl. i 3-6 mdr. (fingernege) eller til opheling.

Kommentarer

Den kortere behandlingstid ved fingernege skyldes, at disse fornyes i løbet af fire måneder, mens tånege vokser ud på 8-12 måneder.

Til opblødning af dystrofisk neglevæv kan anvendes vaseline med 40% carbamid (urea) under okklusion i 1-2 uger.

I nyere kliniske undersøgelser er terbinafin vist at være det aktuelt mest effektive antimykotikum ved dermatofytinfektion i negle (24). Itraconazol er ligeledes særdeles effektivt og velundersøgt (25), medens erfaringerne med fluconazol endnu er begrænsede (26).

CANDIDOSIS (CANDIDIASIS)

Candida albicans er den almindeligste årsag til overfladiske candidainfektioner, men andre *Candida*-species såsom *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* og *C. krusei* m.fl. har fået tiltagende betydning, især hos immunsupprimerede patienter. Som tidligere anført er *Candida*-species almindeligt forekommende saprofytter i gastrointestinkanalen, også hos sunde voksne. De har dog et meget højere patogen potentiale end mange andre saprofytære organismer og er hyppige årsager til problemer ved immunsuppression. Disponerende lokale og systemiske faktorer til candidose af hud og slimhinder er anført i **Tabel 3** og **4**. De overfladiske candidainfektioner omfatter oral candidose, kutan candidose, neglekandidose og genital candidose (4,6).

Candidosis oralis*Ætiologi*

Den dominerende årsag er *C. albicans* medens *C. glabrata* og andre kandidaararter ses i ca. 10%. Infektion er almindelig hos nyfødte, idet mundslimhinden kontamineres via fødselsvejen og koloniseres i løbet af de første tre uger.

Klinik

Oral candidose kan være akut eller kronisk, og der ses flere kliniske varianter. Ved pseudomembranøs candidose, som bl.a. findes hos nyfødte, ses gullighvide, let afløselige membraner på højrods slimhinde (trøske). Hos steroidbehandlede og immundefekte mangler membranerne ofte, og slimhinden er blot særdeles erytematøs. Sjældnere ses en atrofisk form med blanke, røde, sviende områder, og endelig forekommer en hypertrofisk form med hypertrofi af tungens papiller. Hos protesebærere og ved atopisk dermatit ses keilit.

Ved leukoplaki og associeret dysplasi ses ofte oral candidose.

Tabel 3. *Disponerende lokale faktorer ved candidose af hud og slimhinder.*

Mundhule	Tørhed (Mb. Sjögren, sklerodermi) Protese Andre orale symptomer
Genitalregion	Tørhed (atopisk dermatit) Seksuel aktivitet IUD Tætsluttende tøj (fugtighed og varme)
Hud og negle	Maceration og fugt Dårligt perifert kredsløb

IUD = intrauterine device.

Tabel 4. *Disponerende systemiske faktorer ved candidose af hud og slimhinder.*

Iatrogene	Bredspektrede antibiotika Immunsuppressiva Cytotoksika
Immundefekter	Primære – medfødte Sekundære – hiv-infektion Leukæmier, lymfomer
Endokrine	Graviditet Diabetes mellitus Cushings syndrom Stofskiftelidelser
Mangelsygdomme	Malenutritio Zinkmangel (acrodermatitis enteropatica) Jernmangel

Diagnostik

Ved den pseudomembranøse form er klinikken typisk og svampediagnostik unødvendig. Ved de kroniske, ikke membranøse former, kan diagnosen stilles ved mikroskopi og/eller dyrkning som anført under afsnittet om diagnostik. Ved recidiverende tilfælde er artsbestemmelse indiceret mhp. relevant terapi.

Behandling

Princippet er udredning af evt. årsag og lokalt antimykotikum i akutte tilfælde, systemisk behandling i kronisk recidiverende tilfælde (27).

Lokalbehandling:

Amphotericin B i sugetabletter, 1 tabl.×4 dgl. i 1-2 uger.

Miconazol i oralgel, 1/2 måleske×4 dgl. i 2 uger, eller sugetabletter 1 tabl.×4 i 2 uger.

Mycostatin oral suspension, 1 ml×4 dgl. i 2 uger.

Systemisk behandling:

Fluconazol 50-100 mg dgl. i 1-2 uger eller 150 mg ugtl. i 2-4 uger, i sværere tilfælde 200 mg dgl. i 4 uger.

Itraconazol 200 mg dgl. i 1-2 uger eller 200 mg×2 dgl. i 1 uge.

Ketoconazol 2-400 mg dgl. i 10 dage.

Kommentarer

Protesebærere tilrådes at fjerne protesen om natten og opbevare den i en antiseptisk eller antimykotisk opløsning, fx klorhexidin eller Atamon. Ved angulær keilit anvendes lokalt antimykotikum creme evt. kombineret med hydrocortison. Behandling af den orale kandidose ved leukoplaki med systemisk antimykotikum får ofte de dysplastiske forandringer til at svinde.

Candidosis cutaneus**Ætiologi**

C. albicans i mere end 90% af tilfældene.

Disponerende faktorer

Se Tabel 3 og 4.

Klinik

Den almindeligste form for kutan kandidose er lokaliseret intertriginøst i ingven, crena ani, aksiller, abdominalfolder, under mammae og interdigitalt samt i bleregionen. Kliniske fund er rødme, fugtig macereret hud, lamelløs skældannelse i randzonerne og evt. subkorneale pustler perifert.

Sjældnere former for kutan kandidose er den kongenitte, der enten er til stede ved fødslen eller fremkommer få timer senere og viser sig ved udbredte, diskrete, gullige vesikopustler. Udslættet, som skyldes infektion fra fødselskanalen, svinder som regel spontant. Hos særligt disponerede nyfødte kan lidelsen dog dissemineres og blive livstruende.

Kronisk mukokutan kandidose (CMCC) er et sjældent syndrom, der kan debutere i barnealderen med oral-, kutan- og negleaffektion. Lidelsen ledsages ofte af bakterielle (Staph. aureus) og virale infektioner. Der findes fire typer af CMCC, af hvilke to er nedarvede, én er associeret med en polyendokrinopati og den sidste type er uden disse faktorer. CMCC kan også debutere i voksenalder i forbindelse med fx tymom og LED. Varierende defekter i den cellemedierede immunitet kan forekomme.

Diagnose

Stilles på det kliniske billede samt evt. ved mikroskopi og/eller dyrkning.

Behandling

Princippet ved ukompliceret kutan kandidose er udtørring og lokale antimykotika i creme eller gel. Ved CMCC er systemisk behandling indiceret. Behandling af dette syndrom må betragtes som en speciallægeopgave.

Lokalbehandling:

Azolderivater i creme×2 dgl. i 1-4 uger.

Ciclopiroxolamin creme×1-2 dgl. til opheling.

Nystatin creme×2 dgl. til opheling.

Terbinafin creme×1 dgl. i 1 uge.

Systemisk behandling:

Fluconazol 50-100 mg dgl. i 1-2 uger eller 150 mg i 2-4 uger.

Itraconazol 200 mg dgl. i 1-2 uger eller 200 mg×2 dgl. i 1 uge.

Ketoconazol 200 mg dgl. i 10 dage.

Kommentarer

Udtørrende behandling med en vandig opløsning af methylrosanilin 0,5% og omslag med kogt koldt vand og udkogte lærredsklude i hudfolderne er også effektive ved væskende, intertriginøs affektion.

CANDIDOSIS UNGVIS**Ætiologi**

Hyppigste årsag er *C. albicans*, men *C. krusei* og *C. parapsilosis* ses ikke sjældent. Ca. 6-8% af alle neglemykoser skyldes Candida-species. De er især hyppige i fingerneglene. Vådt arbejde og langvarig anvendelse af gummihandsker disponerer ud over tidligere nævnte faktorer (se Tabel 3 og 4).

Klinik

Den almindeligste form er paronykier omkring fingernegle, hvor negleomgivelserne primært inficeres via opblødte neglebånd. De er røde, ømme og opsvulmede, og gulligt sekret kan udpresses under neglebåndet. Proximale del af neglen bliver efterfølgende dystrofisk. Infektion i selve neglepladen (onykomykose) er usædvanlig hos i øvrigt raske personer, men ses bl.a. ved diabetes og perifer kredsløbsinsufficiens.

Diagnostik, mikroskopi og dyrkning

Se afsnittet om diagnostik.

Behandling

Princippet ved paronykier er lokalbehandling og evt. systemisk behandling i sværere tilfælde. Infektion i neglepladen behandles systemisk, dog kan lokalbehandling forsøges ved affektion af en enkelt negl.

Lokalbehandling:

Azolderivater i creme eller opløsning×2 til opheling.

Ciclopiroxolamin creme×2, eller ciclopirox lak×1 dgl. til opheling.

Systemisk behandling:

Fluconazol 150-300 mg ugtl. i 3-6 mdr.

Itraconazol 200 mg dgl. i 3-4 mdr. eller 200 mg×2 i 7 dage, 3 ugers pause, gentaget 2 gange ved fingernegle og 3-4 gange ved tånegle.

Kommentarer

Ved lokalbehandling af paronykier er det vigtigt, at behandlingsmidlet kommer så langt op under neglebåndet som muligt, og at det anvendes i mindst 3 mdr. En ændring af en våd arbejdsprocedure er også vigtig, men ofte svær at gennemføre.

CANDIDOSIS VULVOVAGINALIS**Ætiologi**

C. albicans er årsag i 80-90%, *C. glabrata* i ca. 10%, *C. tropicalis* i 5-10% og *C. parapsilosis* i ganske få procent. Hyppigheden af de enkelte Candida-species varierer fra sted til sted. Det formodes, at 50-75% af alle kvinder har haft et eller nogle få tilfælde af akut kandidose. En del, ca. 15-25%, er asymptomatiske bærere af Candida i vaginalslimhinden og udgørerved formentlig en risikogrube. Kolonisering af anal- og ge-

nitalslimhinde via tarmen er i øvrigt en almindelig smittevej. Hos et mindre antal kvinder bliver lidelsen kronisk eller recidiverende, dvs. seks eller flere episoder årligt. Årsagen hertil kan være dårligt kontrolleret sukkersyge eller immundefekt, nogle har en atopisk disposition, men de fleste er dog helt raske kvinder (28).

Klinik

Ved akut infektion ses ofte karakteristiske pseudomembraner på erytematøs slimhinde, medens slimhinden ved den kroniske recidiverende form som regel kun udviser erytem. Udflod forekommer med vekslende intensitet. Fissurer ved introitus og i vulva ses hyppigt. Kløe, som er det mest karakteristiske subjektive symptom, svie og smerte (dyspareuni) optræder med forskellig intensitet. Analregionen er også ofte inddraget, og der kan her ses rødme, fissurer, maceration og perifert skælkrave og pustler. Partneren kan blive smittet og udvikle balanitis, der som regel er forbigående. Balanitis kan i øvrigt ses ved immundefekt og især ved diabetes, undertiden som første symptom. Ligeledes kan affektion af analregionen optræde isoleret hos både mænd og kvinder.

Diagnosen

stilles ved mikroskopi med *wet smear* som ovenfor anført. Identifikation af gærarten ved dyrkning spiller en rolle i recidiverende og resistente tilfælde. Denne undersøgelse kan udføres på mykologisk laboratorium, Statens Serum Institut.

Behandling

Princippet er, at den akutte førstegangsinfektion almindeligvis behandles med lokalt antimykotikum eller nu i tiltagende grad med enkelt-dosis eller endagsbehandling med et systemisk antimykotikum. I kroniske eller recidiverende tilfælde behandles med systemiske antimykotika til symptomfrihed og »negativ mykologi«. Derefter intermitterende behandling under aftrapning i nogle måneder (6-12 mdr.) (29).

Akut vulvovaginal kandidose

Lokalbehandling:

Azolderivater som suppositorier eller vaginalcreme som enkelt-dosisbehandling eller som 3-dages behandling.

Systemisk behandling:

Fluconazol 150 mg i 1 dag.

Itraconazol 200 mg×2 i 1 dag.

Kronisk recidiverende tilfælde

Systemisk behandling:

Fluconazol 150-300 mg ugtl. til symptomfrihed og negative svampefund, derefter aftrapning.

Itraconazol 200 mg×2 i 1 dag eller 200 mg dgl. i 3 dage fulgt af 200 mg på 5. og 6. cyklusdag til symptomfrihed, derefter aftrapning.

Kommentarer

Visse Candida-species såsom *C. krusei* og *C. glabrata* har en naturlig nedsat følsomhed overfor fluconazol, hvorfor dette præparat undgås i disse tilfælde. Ved analaffektion kan det

være vanskeligt at eliminere svampene i området. Her kan anvendes mycostatintabletter 500.000 IE×3 dgl. i 2-4 uger. Endvidere kan personlig hygiejne udføres med viskøs borsyre, idet sæbe bør undgås, og man kan give almene råd om påklædning, der helst skal være løs og uden kunststoffer.

PITYRIASIS VERSICOLOR OG ANDRE MALASSEZIA FURFUR-RELATEREDE HUDSYGDOMME

Ætiologi

Mal. furfur (*Pityrosporum orbiculare/ovale*) er som *C. albicans* en dimorf gærsvamp, der indgår i hudens normale mikroflora. *Mal. furfur* er lipofil og ses derfor især, hvor der er mange talgkirtler, på skalpen, i ansigtet, på brystet, ryggen og i genitalregionen. Fra disse områder aftager koloniseringen perifert. Den saprofytære form er den runde eller ovale gærspore (blastospore), hvorimod den patogene form, som er årsag til pityriasis versicolor, er karakteristisk ved hyfedannelse. Ved seborroisk dermatit ses kun gærformen af svampen. Ved *Pityrosporum*-follikulit drejer det sig om op-hobning af *Mal. furfur*-sporer i hårsækken pga. okklusion.

Klinik

Pityriasis versicolor er en mild, overfladisk mykose primært lokaliseret til øverste del af thorax, hals og overarme, sjældent generaliseret eller på atypiske steder som lyskere-region. Elementerne kan være let erytematøse, infiltrerede, brunligt skællende eller hypopigmenterede hos patienter efter sol-eksposition. Dette skyldes, at svampen indeholder et enzym, der påvirker melaninsyntesen ved at hæmme dopareaktionen. Pityriasis versicolor kan provokeres af varme, solarium, klimatiske forhold, systemisk steroid samt muligvis af ændringer i hudens biokemi, anvendelse af sololier og andre fedtende substanser.

Diagnose

Se afsnittet om diagnostik.

Typisk er der rigelig skældannelse i de lyse eller mørke elementer. Det såkaldte høvlspånfænomen med trekantede tynde skæl kan fremkaldes med en træpind, der trækkes igennem en plet.

Behandling

Princippet er, at mindre områder behandles med lokalmidler, hvorimod udbredte tilfælde behandles systemisk evt. fulgt af en vedligeholdelsesbehandling eller profylaktisk behandling i forårs- og sommermånederne.

Lokalbehandling:

Azolderivater i creme eller opløsning×2 dgl. til opheling.

Ciclopiroxolamin creme×2 dgl. til opheling.

Ketoconazol shampoo 2% dgl. indtil opheling, derefter 2 gange ugentlig.

Selenium disulfid shampoo eller zinkpyrithionholdig shampoo.

Systemisk behandling:

Itraconazol 200 mg dgl. i 1 uge.

Fluconazol 150 mg en gang ugtl. i 2-4 uger.

Ketoconazol 200 mg dgl. i 7 dage eller 400 mg som enkelt-dosis.

Kommentarer

Ved recidiverende tilfælde kan den systemiske behandling følges af profylaktisk behandling med itraconazol 200 mg dgl. i 3 dage, 1 gang om måneden, eller ketoconazol 400 mg mdl. Desuden tilrådes supplerende behandling med ketoconazol shampoo 2%×2 ugtl. (30).

DERMATITIS SEBORRHOICA

Ætiologi

Seboroiske dermatit er ikke en mykose men et eksem lokaliseret til seboroiske områder hos genetisk disponerede og/eller immunsupprimerede (fx hiv-inficerede) personer. Eksemet forekommer fra vugge til grav, hyppigst hos mænd og ses oftest omkring 40-årsalderen. Kraftig kolonisering med *Mal. furfur* i de angrebne områder spiller en rolle, som især er påvist i kliniske undersøgelser. Store mængder svampesporer ses i de afficerede områder. I forbindelse med antimykotisk behandling forsvinder svampene, og eksemet bedres (31, 32). Rekolonisering følges af recidiv af eksemet. Det drejer sig formentlig om en inflammatorisk reaktion udløst af svampens evne til at aktivere komplement, kombineret med et specifikt immunrespons.

Klinik

Erytem og fedtede seboroiske eller tørre pityriasiforme skæl ses i de seboroiske områder.

Diagnose

Stilles klinisk, svampeundersøgelse er unødvendig.

Behandling

Princippet er lokalbehandling i form af lokale antimykotika alene eller i kombination med svage steroider.

Lokalbehandling:

Ketoconazol creme×2 dgl. til opheling.

Ciclopiroxolamin creme×1-2 dgl. til opheling

Ketoconazol shampoo 2% dgl. i 5 dage, derefter 2 gange ugtl.

Kombinationspræparat miconazol/hydrocortison creme×2 dgl.

Lokale steroider gruppe 1 og 2.

Kommentarer

Ved psoriasis vulgaris og atopisk dermatit ses også *Mal. furfur*-relaterede, kliniske varianter. Ved psoriasis i form af et seboroiske, dermatitlignende billede i ansigt og hårbund (se bopsoriasis). Ved atopisk dermatit ses den såkaldte *head-and-neck* dermatit, som er et rødt, skællende, stærkt kløende eksem i ansigt, hårbund og på hals, bryst og ryg ofte associeret med sensibilisering over for svampen. Disse tilstande kan behandles som seboroiske dermatit.

PITYROSPORUM-FOLLICULITIS

Ætiologi

Pityrosporum-folliculitis er en aknelignende lidelse, hvor hår-follikler på thorax og overarme okkluderes af talg. Det re-

sulterer i en inflammatorisk proces pga. ophobning af svampesporer. Sygdommen ses især hos unge, der sveder meget eller arbejder i et varmt klima, men også hos ældre og gamle, der opholder sig i varmt miljø og endelig hos immunsupprimerede personer.

Klinik

Diffust udbredt på overkrop og overarme ses spredte til talrige knappenålshovedstore, ensartede, follikulære papler og pustler. Udtalt kløe er, i modsætning til akne, et karakteristisk tegn. Der ses ingen komedoner. Huden er ofte diffust erytematøs.

Diagnose

Svampeundersøgelse kan foretages af pustelindhold. Pustlen punkteres med en kanyle, og det gullige indhold skræbes over på et objektglas og mikroskoperes. Det karakteristiske fund er talrige sporer i klumper, men ingen hyfer. Eventuelt udføres histologisk undersøgelse med seriesnit gennem hår-follikler og svampefarvning.

Behandling

Princip: Lokalbehandling kan forsøges, men er ofte utilfredsstillende. Systemisk behandling med antimykotika anvendes i udtalte tilfælde, og endelig kan retinoider som systemisk behandling være nødvendig hos særlig svært angrebne patienter.

Lokalbehandling:

Shampoo med ketoconazol, selenium disulfid og zinkpyrithion.

Evt. lokale aknepræparater.

Systemisk behandling:

Fluconazol 300 mg ugtl. i 1-2 mdr.

Itraconazol 200 mg dgl. i 1-2 mdr.

Kommentarer

Behandling af Pityrosporum-folliculitis kan være en vanskelig opgave. En kombination af de ovennævnte præparater kan evt. forsøges. Sværere tilfælde er en specialistopgave (30).

MYKOSER FORÅRSAGET AF NON-DERMATOFYT SKIMMELSVAMPE

Onykomykose

Ætiologi

Et stort antal skimmelsvampe, der ikke er dermatofyter, kan invadere negle, der er abnorme pga. traumer, iskæmi, alder, dermatoser eller systemiske sygdomme. De hyppigst isole-rede er *Scopulariopsis brevicaulis*, *Aspergillus sp.*, *Fusarium sp.* og *Acremonium sp.*

Almindeligvis spiller disse svampe ikke nogen rolle, da de repræsenterer sekundære organismer, der lever som saprofyter i i forvejen omdannet neglevæv. Massiv onykomykose forårsaget af disse svampe kan dog forekomme ved immun-defekt. Det er karakteristisk, at medens dermatofyter invaderer fra neglelejet op i det underst liggende lag af neglen, fo-

retrækker de øvrige skimmelsvampe den dorsale del af pladen langt væk fra levende væv og immunforsvar. Negle som primært angribes af en dermatofyt, kan også angribes af sådanne svampe. Disse forsvinder, når dermatofytosen behandles.

Scopulariopsis brevicaulis er den af ovennævnte arter, som oftest isoleres. Den synes i nogen grad at være i stand til at angribe også rask eller kun svagt skadet neglevæv. Den findes ikke sjældent i kombination med dermatofyt. Storetåneglen er hyppigst angrebet, men øvrige tånegle og fingernegle kan også være inddraget. De øvrige arter isoleres hyppigt på tånegle, hvor i reglen mange eller alle er afficerede. Onykomykose forårsaget af skimmelsvampe omfatter 1-5% af samtlige tilfælde.

Klinik

Forandringerne ved skimmelsvampeinfektion ligner meget en dermatofytinfektion eller psoriasis. Ved *S. brevicaulis*-infektion kan ses kanelfarvede forandringer, hvor der er subungual keratose. Det skyldes voldsom sporedannelse. Ofte er neglene totalt dystrofiske. I modsætning til en dermatofytose ses aldrig interdigitale eller plantare mykotiske forandringer.

Diagnostik

Mikroskopi og dyrkning som ved dermatofytinfektion. For at sikre, at en skimmelsvamp er årsag til onykomykose, skal den isoleres i renkultur i rigelig mængde ved 2-3 prøvetagninger.

Behandling

Indikationen for behandling må overvejes nøje, idet generne som regel er ganske små.

Hvis en negl i forvejen er abnorm, er der ikke nogen gevinst i at fjerne den saprofytære gæst, da neglens vækst ikke vil ændres.

Ved krav om behandling kan lokalbehandling ved enkelte afficerede negle komme på tale. Systemisk behandling er vanskelig, men enkelte af de moderne orale antimykotika dækker også skimmelsvampe i deres virkningsspektrum.

Lokalbehandling:

Amorolfin lak×1 ugentl. til opheling.

Ciclopirox lak×1 dgl. til opheling.

Systemisk behandling:

Itraconazol 200 mg×2 i 7 dage, gentaget efter 3 uger×2 ved fingernegle, ×3 ved tånegle.

Kommentarer

Itraconazol omfatter *Aspergillus sp.* i sit spektrum. Terbinafin har, i henhold til sporadiske rapporter, også vist sig effektiv ved visse skimmelsvampeinfektioner. Fodterapi med nedfilning af fortykkede negle er velindiceret sammen med ovennævnte behandling.

Kemisk negle fjernelse med carbamid 40% i vaselin under okklusion er anvendelig her, evt. kombineret med fodterapi.

OTOMYCOSIS

Ætiologi

Nogle skimmelsvampe, især *Aspergillus sp.*, kan invadere øregangen. Det drejer sig om en sekundær infektion på baggrund af seborroisk, atopisk eller kronisk irritativ dermatit i øregang og ydre øre. De hyppigst fundne svampe er *A. niger*, *C. albicans* og *S. brevicaulis*.

Klinik

Hovedsymptomet er kløe, ofte dybt i øregangen og fornemmelse af tilstopning. Som regel er der ikke smerter i modsætning til ved en bakteriel ekstern otitis. Der er beskedent sekretion. Patienten føler trang til at traumatisere øregangen pga. irritation. Dette medfører ofte bakteriel otit. Objektivt ses hvide, grå eller sortprikkede (*A. niger*), isolerede eller massive belægninger af svampemyceller i øregangen. Desuden epitellalt debris.

Behandling

Princip: Oprensning udført af otolog og behandling med lokale antimykotika. Effektive er nystatin, amfotericin B og azoler. I sværere tilfælde med cellulit i omgivelserne er der indikation for systemisk behandling med itraconazol.

ANTIMYKOTIKA

Nedenfor gives en kortfattet redegørelse for de præparater, der i Danmark anvendes lokalt og systemisk i forbindelse med svampeinfektioner i hud- og på slimhinder (Tabel 5). Der er fokuseret på præparaternes farmakodynamik (virkningsmekanisme og antimykotisk aktivitet), farmakokinetik og terapeutiske anvendelse. En nøjere beskrivelse af de enkelte præparaters plads i det terapeutiske armamentarium er i øvrigt beskrevet i detaljer under de kliniske manifestationer af svampeinfektionerne.

Azolderivater til lokal anvendelse

Imidazolderivaterne micronazol, clotrimazol, econazol, terconazol og bifonazol er bredspektrede antimykotika til lokal anvendelse. Ketoconazol er et imidazolderivat til såvel lokal som systemisk brug. Senere er udviklet triazolderivater til systemisk anvendelse i form af fluconazol og itraconazol. Disse tre sidste præparater, der kan gives som peroral behandling, er beskrevet særskilt nedenfor.

Flere antimykotika har foruden den antikmykotiske effekt antibakteriel og/eller antiinflammatorisk virkning. Dette er især undersøgt for de lokale midlers vedkommende. Således besidder miconazol og ciclopiroxolamin antibakterielle egenskaber. Antiinflammatorisk effekt har ciclopiroxolamin og terbinafin, samt i mindre grad ketoconazol og econazole (33).

Farmakodynamik

Imidazol- og triazolderivaterne har samme virkningsmekanisme, idet de hæmmer svampenes ergosterolsyntese svarende til lanosterol 14- α -demetyleringen, en proces, der er afhængig af et intakt mikrosomt cytokrom P-450 enzymesystem (Fig. 1) (34). Imidazol- og triazolderivaterne hæmmer funktionen af svampenes cytokrom P-450-system, resulte-

Tabel 5. Oversigt, der viser de i Danmark tilgængelige præparater til lokal og systemisk anvendelse ved svampeinfektion.

<i>Til lokal anvendelse</i>	
Miconazol creme 2%*	(Brenazol, Brenospor, Brentan)
Miconazol liniment 2%	(Brentan)
Miconazol opløsning til pensling 2%	(Brentan)
Miconazol pulver 2%	(Brentan)
Miconazol salve 2%	(Brentan)
Miconazol pasta 0.25%	(Brentan Baby)
Clotrimazol creme 1%*	(Canazol, Canesten)
Clotrimazol liniment 1%	(Canesten)
Terbinafin creme 1%*	(Lamisil)
Terbinafin kutan opløsning 1%	(Lamisil)
Terbinafin kutan spray 1%	(Lamisil)
Amorolfen lak til negle 5%	(Loceryl lak til negle)
Methylrosanilin liniment 0,5%	(Metylrosanilin)
Ciclopiroxolamin creme 10 mg/g	(Mycofen)
Ciclopirox lak til negle 80 mg/g	(Mycofen lak til negle)
Bifonazol creme 10 mg/g*	(Mycospor)
Bifonazol liniment 10 mg/g	(Mycospor)
Nystatin creme 100.000 IE/g	(Mycostatin)
Nystatin salve 100.000 IE/g	(Mycostatin)
Ketoconazol creme 2%	(Nizoral)
Ketoconazol shampoo 1%	(Nizoral)
Ketoconazol shampoo 2%	(Nizoral)
Econazol creme 1%*	(Pevaryl)
Econazol gel 1%	(Pevaryl)
Econazol opløsning 1%	(Pevaryl)
Econazol pulver 1%	(Pevaryl)
<i>Kombinationspræparat</i>	
Bifonazol-carbamid salve	(Mycospor-Carbamid salve til negle)
<i>Til vaginal anvendelse</i>	
Miconazol vaginalcreme 2%	(Brentan, Brenazol)
Miconazol vagitorier 100 mg	(Brentan, Brenazol)
Miconazol vaginalkapsler 400 mg	(Brentan, Brenospor)
Miconazol vaginalkapsler 1.2 g	(Brentan, Brenospor)
Clotrimazol vaginalcreme 1%*	(Canesten, Canazol)
Clotrimazol vagitorier 200 mg	(Canazol)
Clotrimazol vagitorier 500 mg	(Canesten, Canazol)
Clotrimazol vaginalcreme 10%	(Canesten)
Econazol vaginalcreme 1%	(Pevaryl)
Econazol vagitorier 50 mg	(Pevaryl)
Econazol vagitorier 150 mg	(Pevaryl)
Econazol vagitorier 150 mg (depot)	(Pevaryl depot)
Terconazol vaginalcreme 0.8%*	(Terazol)
Terconazol vagitorier 80 mg	(Terazol)
<i>Til anvendelse ved oral og gastrointestinal lidelse</i>	
Miconazol gel 2%	(Brentan, Brenazol)
Miconazol sugetabletter 250 mg	(Brentan)
Amphotericin B sugetabletter 10 mg	(Fungilin)
Nystatin mikstur 100.000 IE/ml	(Mycostatin)
Nystatin tabletter 500.000. IE	(Mycostatin)
<i>Til oral anvendelse ved svampeinfektion</i>	
Griseofulvin tabletter 125 mg	(Fulcin)
Griseofulvin tabletter 500 mg	(Fulcin)
Itraconazol kapsler 100 mg	(Sporanox)
Terbinafin tabletter 125 mg	(Lamisil)
Terbinafin tabletter 250 mg	(Lamisil)
Fluconazol kapsler 50 mg	(Diflucan)
Fluconazol kapsler 150 mg	(Diflucan)
Fluconazol kapsler 200 mg	(Diflucan)
Fluconazol mikstur 10 mg/ml	(Diflucan)
Fluconazol infusionsvæske 2 mg/ml	(Diflucan)
Ketoconazol tabletter 200 mg	(Nizoral)

*) De markerede præparater er i håndkøb. Øvrige præparater er receptpligtige.

rende i akkumulering af 14- α methylsteroler og efterfølgende hæmning af syntesen af svampenes cellevæg. Imidazol- og triazoliderivaterne er derfor alle fungistatiske. Præparaterne til lokal anvendelse har alle sammenlignelig in vitro antimykotisk aktivitet over for de i Danmark forekommende dermatofyter, gærsvampe og skimmelsvampe.

Farmakokinetik

Ved lokal applikation af imidazoliderivater på hud og slimhinder penetrerer præparaterne ned i øverste del af epidermis. En mindre del af det aktive stof vil diffundere gennem epidermis, men den systemiske biotilgængelighed er klinisk ubetydelig.

Terapeutisk anvendelse

Den terapeutiske anvendelse af de imidazolholdige præparater er stort set identisk og omfatter:

1. Dermatofytinfektioner i ikke behårede områder: Ansigt, krop, ekstremiteter, lyske og tånterstitter.
2. Infektioner forårsaget af gærsvampe i mundhule, anogenitalregion og intertriginøse områder samt hudlidelser relateret til *Mal. furfur*.

Behandlingsregimer i relation til formulering og indikation er beskrevet nøjere under de enkelte sygdomsleheder. Generelt anbefales applikation 1-2 gange dagligt. Engangsdosering er muligt ved vaginal kandidose.

Amorolfin

Farmakodynamik

Amorolfin er et morfolinderivat, som hæmmer ergosterolsyntesen i svampe på to enzymtrin (δ 14-reduktase og δ 7- δ -8-isomerase) (Fig. 1). Azolderivater og allylamin (se senere) virker på enzymtrin tidligere i ergosterolbiosyntesen. Amorolfin har fungistatisk, men også fungicid aktivitet over for visse dermatofyter (*T. mentagrophytes*) og gærsvampe (*C. albicans*). Amorolfin har i øvrigt et virkningsspektrum over for dermatofyter, gærsvampe og skimmelsvampe, der er sammenligneligt med azolderivaterne.

Farmakokinetik

Den systemiske biotilgængelighed er ubetydelig efter lokal anvendelse. Amorolfin penetrerer let gennem stratum corneum, hvor svampeinfektionerne er lokaliseret, og er i stand til at diffundere gennem neglepladen opløst i speciel neglelak. I modsætning til azolderivaterne retineres amorolfin i huden i nogle dage efter applikation, hvilket giver præparatet en vis depotvirkning.

Terapeutisk anvendelse

Den kliniske anvendelse af amorolfin er nu indskrænket til negleinfektioner, hvor det anvendes en gang ugentligt i flere måneder.

Ciclopirox/Ciclopiroxolamin

Farmakodynamik

Ciclopirox/ciclopiroxolamin er et fungistatisk hydroxyppyri-

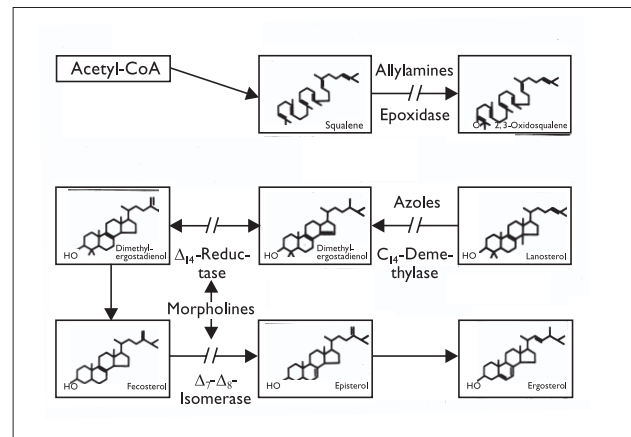


Fig. 1. Oversigt over svampenes ergosterolsyntese og angrebepunkt for allylaminer, azoler og morfoliner.

donderivat, som har en svag anti-inflammatorisk effekt og et bredt antibakterielt spektrum (35). Ciclopiroxolamin virker ved at forhindre svampenes optagelse af essentielle aminosyrer og salte som kalium og fosfat. I højere koncentrationer virker ciclopiroxolamin fungicid, idet samme stoffer diffunderer ud af mikroorganismene.

Farmakokinetik

Den systemiske biotilgængelighed er ubetydelig efter lokal anvendelse. I en neglelaksformulering kan ciclopirox penetrere ned i neglens keratin.

Terapeutisk anvendelse

Ciclopirox/ciclopiroxolamin kan anvendes ved behandling af dermatofytose og gærsvampeinfektioner inklusive hudlidelser relateret til *Mal. furfur*. I en cremeformulering på smøres præparatet 1-2 gange dgl. i ca. 4 uger. Ciclopirox-lak 8% til negle skal anvendes en gang dagligt i flere måneder.

Nystatin

Farmakodynamik

Nystatin har fungistatisk virkning over for *Candida*-species, men har ingen effekt over for dermatofyter. Som amphotericin B hører nystatin til polyenerne (se virkningsmekanisme nedenfor).

Farmakokinetik

Efter lokal anvendelse på hud samt ved peroral administration er absorptionen ubetydelig.

Terapeutisk anvendelse

Nystatincreme/salve kan anvendes lokalt ved kutane candidainfektioner og mikstur- og tabletformuleringen af nystatin ved oral og gastrointestinal kandidose.

Amphotericin B

Farmakodynamik

Amphotericin B er et polyen-macrolid udvundet fra svampen *Streptomyces nodosus*. Amphotericin B binder sig direkte til ergosterol i svampenes cellemembran, hvilket resulterer i, at denne bliver permeabel, hvorved celledød indtræder (fungi-

cid virkning). Amphotericin B har effekt over for gærsvampe, herunder *Candida-species*.

Farmakokinetik

Efter oral anvendelse (sugetabletter) er absorptionen ubetydelig. Den systemiske anvendelse (i.v.) ved svære, invasive svampeinfektioner vil ikke blive omtalt her.

Terapeutisk anvendelse

Amphotericin B formuleret i sugetablet anvendes ved oral kandidose. Anvendelse ved alvorlige, dybe mykoser er uden for denne oversigts formål.

Griseofulvin

Farmakodynamik

Griseofulvin var det første svampemiddel til peroral anvendelse ved dermatofytilinfektioner. Griseofulvin, der først blev isoleret fra skimmelsvampen *Penicillium griseofulvum* virker blandt andet ved at interferere med dermatofytens celledeling, idet microtubuli-funktionen hæmmes (36). Griseofulvin virker fungistatisk og har et relativt smalt virkningsspektrum med aktivitet over for dermatofyter (*Microsporum*, *Trichophyton* og *Epidermophyton*), men ikke over for *Candida-species* eller skimmelsvampe.

Farmakokinetik

Efter peroral anvendelse absorberes griseofulvin i varierende grad (mellem 25-70%). Absorptionen sker langsomt og strækker sig over ca. 24 timer. Samtidig indtagelse af mælk eller et fedtrigt måltid øger absorptionen. Plasmahalveringstiden er 9-24 timer. Griseofulvin koncentrerer sig i hår, negle og fedtvæv. Efter seponering af behandlingen elimineres griseofulvin hurtigt fra hud, hår og negle, hvorfor kontinuerlig behandling er nødvendig. Metabolisering af griseofulvin indtræder i leveren til 6-methylgriseofulvin, som er inaktivt og som udskilles gennem nyrerne.

Terapeutisk anvendelse

Den eneste indikation for griseofulvin er dermatofytose i hårbund og skægregion. Griseofulvin kan anvendes ved onykomykose, men i dag anbefales i stedet systemisk behandling med allylamin- eller triazolpræparater, der er mere effektive og som skal gives over kortere tid (se nedenfor).

Bivirkninger

Almindelige bivirkninger er hovedpine, kvalme, diarré, opkastning, træthed, depression og svimmelhed. Sjældnere er fototoksisk dermatit (lupus erythematosus-lignende), paræstesier, xerostomi, lingua nigra, albuminuri, perifer neuropati, toksisk hepatitis og bloddyskrasi.

Interaktioner

Griseofulvinbehandling kan nedsætte virkningen af p-piller, warfarin og ciclosporin A. Griseofulvin kan forstærke virkningen af alkohol.

Særlige advarsler

Griseofulvin er en mitosehæmmer, og der er risiko for tera-

togen effekt. Stoffet bør ikke anvendes under graviditet, og graviditet bør undgås i op til en måned efter ophør med behandlingen.

Graviditet bør undgås i op til seks måneder efter behandling af mænd, idet spermieabnormiteter og kromosomforandringer er observeret i dyreforsøg.

Griseofulvin er endvidere kontraindiceret ved kendt leverlidelse, lupus erythematosus og porfyri.

Ketoconazol

Farmakodynamik

Ketoconazol var det første azolderivat til peroral anvendelse ved svampeinfektion. Virkningsmekanismen er en hæmning af ergosterolbiosyntesen svarende til 14- α -demetyleringen (Fig. 1). Ketoconazol har således fungistatisk virkning over for dermatofyter, en række skimmelsvampe, *Candida-species* og *Mal. furfur*.

Farmakokinetik

Præparatet absorberes kun i ringe grad efter lokal anvendelse. Efter peroral administration ses varierende absorption fra gastrointestinkanalen (20-70%), med størst absorption ved samtidig indtagelse af et fedtrigt måltid (36). Ketoconazol metaboliseres ekstensivt i leveren til inaktive metabolitter. Ketoconazol transporteres til stratum corneum via svedsekretion og udskilles også via talgkirtlerne.

Terapeutisk anvendelse

Lokalt anvendes ketoconazol som de øvrige azolderivater.

Systemisk anvendes det ved sværere tilfælde af orale og anogenitale candidainfektioner og til pityriasis versicolor.

På grund af risiko for hepatotoksisk reaktion kan længevarende behandling med ketoconazol ikke anbefales. Stoffet er således uegnet til behandling af onykomykose.

Bivirkninger

Almindelige bivirkninger er dyspepsi og hudkløe. Toksisk hepatitis forekommer hos tre af 10.000 som behandles for onykomykose.

Peroralt administreret ketoconazol hæmmer cytokrom P-450-enzymssystemet og hæmmer derfor steroidsyntesen, hvilket kan resultere i gynækomasti og nedsat libido hos behandlede mænd.

Interaktioner

Ketoconazolbehandling kan øge koncentrationen af terfenadin og astemizol med risiko for udvikling af, eventuelt fatale, ventrikulære takyarytmier. Metaboliseringen af følgende medikamina hæmmes: Ciclosporin A (øget risiko for nefrotoksitet), warfarin (øget risiko for blødningsepisoder), triazolam, cicaprid, digoxin og orale antidiabetika. Behandling med rifampicin, phenytoin og isoniazid øger metaboliseringen af ketoconazol og kan nedsætte den terapeutiske effekt. Samtidig indtagelse af H₂-blokkere kan via øget gastrisk pH hæmme absorptionen af ketoconazol.

Graviditet

Bør ikke anvendes på grund af ringe klinisk erfaring.

Itraconazol

Farmakodynamik

Itraconazol er et triazolderivat til peroral anvendelse. Præparatet har overvejende fungistatisk virkning via hæmning af ergosterolsyntesen. Virkningsmekanismen er som for de øvrige azolderivater, men sammenlignet med ketoconazol har itraconazol en ti gange højere specificitet over for svampenes cytokrom P-450-enzym, men kun ringe affinitet over for det humane enzym. Itraconazol har in vitro-aktivitet over for et stort spektrum af patogene svampe, der omfatter dermatofyter, *Candida*-species, *Mal. furfur* samt *Aspergillus*-species.

Farmakokinetik

Efter peroral indtagelse er biotilgængeligheden ca. 55% med betydelig interindividuel variation (37). Absorptionen øges, når dosis indtages efter et fedtrigt måltid. Halveringstiden er lang (20-30 timer). Itraconazol metaboliseres i leveren til en række metabolitter, hvoraf hydroxy-itraconazol er aktiv. Itraconazol er lipofilt med høj affinitet til svampenes cellemembraner, hud, sebum og vaginalslimhinde. I keratiniseret hud og sebum opkoncentreres itraconazol (5-10 gange højere end plasmakonzentrationen), og der indtræder en diffusion af stoffet ud i hår og negle. Efter behandlingens ophør persisterer itraconazol i hud (4 uger), hår og negle (6-9 måneder efter 3 måneders behandling) og vaginalsekret (3-4 dage efter en-dags-behandling). Den langsomme eliminering er baggrund for intervalbehandling af onykomykose. Plasmakonzentrationen er nul 7 dage efter sidste indgift.

Terapeutisk anvendelse

Itraconazol anvendes til sværere svampeinfektioner i hud, hår og negle forårsaget af dermatofyter, skimmel- og gærsvampe.

Bivirkninger

Bivirkninger ses hos ca. 10%. Almindelige bivirkninger er dyspepsi, hovedpine og svimmelhed, men hudkløe, urticaria, andre hudmanifestationer og leverpåvirkning er sjældnere. Regelmæssig kontrol af leverenzym er ikke indiceret.

Særlige advarsler

Bør ikke anvendes i graviditet eller ved leversygdom. Begrænset erfaring med behandling af børn.

Interaktioner

Itraconazol hæmmer nedbrydningen af terfenadin og astemizol med risiko for udvikling af kardiale takyarytmier. Metaboliseringen af statiner (atorvastin, lovastatin og semvastatin) hæmmes med risiko for myopati. Statiner bør seponeres under itraconazolbehandling. Behandling med itraconazol kan også øge koncentrationen af phenytoin, triazolam, cispriid, warfarin, digoxin, perorale antidiabetika og ciclosporin, som alle omsættes af det samme mikrosomale enzymssystem i leveren.

Rifampicin og phenytoin øger omsætningen af itraconazol. H₂-receptorblokkerbehandling kan hæmme absorptionen af itraconazol.

Fluconazol

Farmakodynamik

Fluconazol er som itraconazol et bredspektret triazol til systemisk behandling af svampeinfektioner. Fluconazol virker fungistatisk via hæmning af ergosterolsyntesen. Fluconazol har speciel aktivitet over for gærsvampe, såsom *Candida*-species, men er også virksomt over for dermatofyter (se nedenfor) (38).

Farmakokinetik

Biotilgængeligheden efter peroral administration er høj (>90%) på grund af fluconazols lave molekylvægt og høje vandopløselighed. Hverken fødeindtagelse eller ventrikelpH påvirker absorptionen, som stort set er fuldstændig. Halveringstiden af fluconazol er 22-37 timer, hvilket muliggør dosering en gang daglig. Fluconazol udskilles overvejende ikke metaboliseret i urinen (91%). Der er god penetration af stoffet ud i negle, hud og vævsvæsker. Fluconazol udskilles via sved.

Efter en enkelt dosis og efter ophør med behandling persisterer fluconazol i fungistatiske koncentrationer i stratum corneum i op til ti dage. I negle persisterer fluconazol i ca. fem måneder. Dette er begrundelsen for, at det er muligt at dosere fluconazol som enkeltdosis ved vaginal kandidose (150 mg) og en gang ugentligt (150 mg i 4-6 uger) ved dermatofytinfektion.

Terapeutisk anvendelse

Fluconazol anvendes især til candidainfektioner, men er også anvendelig ved *Mal. furfur*-relaterede hudlidelser og dermatofytose.

Bivirkninger

Kvalme, opkastning, abdominalsmerter og hududslæt kan forekomme. Leverpåvirkning er sjælden. Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse er set hos enkelte aids-patienter.

Graviditet

Erfaring savnes.

Interaktioner

Bør ikke gives sammen med terfenadin og astemizol (potentielt kardiotoxiskitet). Serumkoncentrationen af følgende præparater kan øges: Warfarin, phenytoin, zidovodin, ciclosporin og perorale antidiabetika.

Terbinafin

Farmakodynamik

Terbinafin er et allylaminderivat til lokal og oral anvendelse ved svampeinfektion. Allylaminderivater hæmmer ergosterolsyntesen via en specifik hæmning af enzymet squalen epoxidase, hvilket bevirker hæmning af dannelsen af svampens membraner (fungistatisk virkning) og en ophobning af squalen i svampecellerne, medførende en fungicid virkning (Fig. 1). I modsætning til azolerne påvirker terbinafin ikke cytokrom P-450-oxydase-afhængige enzymer (39, 40).

Terbinafin er et bredspektret antimykotikum, der især er

aktivt over for dermatofyter. Ved lokal anvendelse er der desuden virkning over for *Candida*-species og *Mal. furfur*.

Farmakokinetik

Terbinafin absorberes godt efter peroral indtagelse (mere end 80%) og påvirkes ikke af fødeindtagelse. Halveringstiden er trifasisk (0,5 timer, 14 timer og 100 timer). Stoffet metaboliseres i leveren og udskilles overvejende som metabolitter i urinen. Terbinafin er lipofilt og keratofilt, og høje koncentrationer opnås specielt i hår, hud og negle, hvorfra stoffet langsomt frigives. Terbinafin diffunderer gennem neglepladen, og fungicide koncentrationer opnås efter fire ugers behandling. De korte behandlingstider af neglemykoser skyldes, at terbinafin er til stede i neglen i op til 36 uger efter behandlingsophør.

Terapeutisk anvendelse

Terbinafin anvendes først og fremmest ved dermatofytose, lokalt eller systemisk. Lokalt kan det også anvendes ved gærinfektioner, da koncentrationen af det aktive stof da bliver høj nok. Systemisk har det endvidere effekt ved onykomykose forårsaget af gærsvampen *Candida parapsilosis*.

Bivirkninger

Ved peroral anvendelse forekommer følgende bivirkninger hos ca. 10%: Gastrointestinale symptomer, eksantem (herunder morbilli-lignende) eller urticaria, kløe, træthed, reversibel smagsforstyrrelse. Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse forekommer sjældent. Leverpåvirkning er beskrevet.

Interaktioner

Halveringstiden forlænges af rifampicin.

Graviditet

Erfaring savnes for systemisk behandling. Lokal behandling kan anvendes.

Litteratur

- Pfaller MA, Wenzel R. Impact of the changing epidemiology of fungal infections in the 1990s. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 287-91.
- Richardson MD. Opportunistic and pathogenic fungi. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28 (suppl A): 1-11.
- Christophersen J. Hudsygdomme i Danmark [disp] København: Dansk Institut for Klinisk Epidemiologi, 1984.
- Stenderup A, Stenderup J, Svejgaard EL. Mykologi. I: Højby N, ed. Basal og klinisk mikrobiologi. 2. udgave, København: FADL, 1998: 425-54.
- Svejgaard EL. Epidemiology of dermatophytes in Europe. *Int J Derm* 1995; 34: 525-8.
- Svejgaard EL. Svampeinfektioner i huden. *Månedsskr Prakt Lægegern* 1994; 72: 1379-90.
- Herbert AA. Diagnosis and treatment of tinea capitis in children. *Dermatol Ther* 1997; 2: 78-83.
- Svejgaard EL, Stenderup J, Saunte DM. Tinea capitis. Øget forekomst og skift i ætiologi. *Ugeskr Læger* 1999; 161: 2097-8.
- Elewski BE. Cutaneous mycoses in children. *Br J Dermatol* 1996; 134 (suppl 46): 7-11.
- Stephens CJ, Hay RJ, Black MN. Fungal kerion – total scalp involvement due to *Microsporum canis* infection. *Clin Exp Dermatol* 1989; 14: 442-4.
- Foged EK, Voss-Jepsen L. Hair loss following kerion Celsi – a follow-up examination. *Mykosen* 1984; 27: 411-4.
- Degreef HJ, DeDoncker PR. Current therapy of dermatophytosis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31 (3 Pt 2): S25-30.
- Ginter G. *Microsporum canis* infections in children: results of a new oral antifungal therapy. *Mycoses* 1996; 39: 265-9.
- Filho ST, Cucé LC, Foss NT, Marques SA, Santamaria JR. Efficacy, safety and tolerability of terbinafine for Tinea capitis in children: Brazilian multicentric study with daily oral tablets for 1, 2 and 4 weeks. *Journal Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 11: 141-6.
- Dragos V, Lunder M. Lack of efficacy of 6-week treatment with oral terbinafine for tinea capitis due to *Microsporum canis* in children. *Pediatr Dermatol* 1997; 14: 46-8.
- Sabota J, Brodell R, Rutecki GW, Hoppes WL. Severe tinea barbae due to *Trichophyton verrucosum* infection in dairy farmers. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 1308-10.
- Veien NK, Hattel T, Laurberg G. Plantar *Trichophyton rubrum* infections may cause dermatophytids on the hands. *Acta Derm Venereol* 1994; 74: 403-4.
- Evans EG. A comparison of terbinafine (Lamisil) 1% cream given for one week with clotrimazole (Canesten) 1% cream given for four weeks, in the treatment of tinea pedis. *Br J Dermatol* 1994; 130 (suppl 43): 12-4.
- White JE, Perkins PJ, Evans EGV. Successful 2-week treatment with terbinafine (Lamisil) for moccasin tinea pedis and tinea manuum. *Br J Dermatol* 1991; 125: 260-2.
- Svejgaard E, Avnstorp C, Wanschler B, Nilsson J, Heremans A. Efficacy and safety of short-term itraconazole in tinea pedis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Dermatology* 1998; 197: 368-72.
- Roberts DT. Prevalence of dermatophyte onychomycosis in the United Kingdom: results of an omnibus survey. *Br J Dermatol* 1992; 126 (suppl 39): 23-7.
- Svejgaard EL, Baastrup N, Pierard GE, Ravnborg L, Nielsson J. Prevalence of onychomycosis in clinical practice in Denmark (in preparation).
- Zaias N. Onychomycosis. *Dermatol Clin* 1985; 3: 445-60.
- Evans EGV, Sigurgeirsson B. Double blind, randomised study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toe-nail onychomycosis. *BMJ* 1999; 318: 1031-5.
- Gupta AK, De Doncker P, Scher RK, Haneke E, Daniel CR 3rd, Andre J et al. Itraconazole for the treatment of onychomycosis. *Int J Dermatol* 1998; 37: 303-8.
- Ling MR, Swinyer LJ, Jarratt MT, Falo L, Monroe EW, Tharp M et al. Once-weekly fluconazole (450 mg) for 4, 6, or 9 months of treatment for distal subungual onychomycosis of the toenail. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38 (6 Pt 2): S95-102.
- Hay JR. Antifungal therapy of yeast infections. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31 (3 Pt 2): S6-S9.
- Sobel JD. Vaginitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 1896-962.
- Stary A. Treatment of vulvovaginal candidiasis. *Dermatol Ther* 1997; 3: 37-42.
- Færgemann J. Treatment of *Pityrosporum* infections. *Dermatol Ther* 1997; 3: 22-5.
- Skinner RB, Noah PW, Taylor RM, Zanolli MD, West S, Guin JD et al. Double-blind treatment of seborrheic dermatitis with 2% ketoconazole cream. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 852-6.
- Berger R. Double-blind, placebo-controlled trial of ketoconazole 2% shampoo in the treatment of moderate to severe dandruff. *Adv Ther* 1990; 7: 247-56.
- Rosen T, Schell BJ, Orengo I. Anti-inflammatory activity of antifungal preparations. *Int J Dermatol* 1997; 36: 788-92.
- De Bersaque J, Bjerke JR, Borelli S, Brown S, Brown AC, Cottenot F et al. Comparison of oral fluconazole and topical clotrimazole in the treatment of fungal infections of the skin. European and American experiences. *Int J Dermatol* 1992; 31(suppl 2): 21-6.
- Svejgaard EL. Ciclopiroxolamin. Et pyridionderivat til lokal anvendelse ved svampeinfektioner i hud og negle. *Ugeskr Læger* 1993; 155: 733-5.
- De Doncker P. Pharmacokinetics of oral antifungal agents. *Dermatol Ther* 1997; 3: 46-57.
- Haria M, Bryson HM, Goa KL. Itraconazole. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of superficial fungal infections. *Drugs* 1996; 51: 585-620.
- Grant SM, Clissold SP. Fluconazole. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in superficial and systemic mycoses. *Drugs* 1990; 39: 877-916.
- Ottevanger V, Petersen CS. Terbinafin. Et nyt allylaminderivat til lokal og peroral anvendelse ved svampeinfektioner. *Ugeskr Læger* 1991; 153: 3421-4.
- Terbinafine. *Rev Contemp Pharmacother* 1997; 8: 275-386.