

Hudens svampeinfektioner

Svampeinfektioner i hud, hår og negle er hyppigt forekommende, og incidensen er stigende, hvilket bl.a. hænger sammen med højere levealder og øget forekomst af diabetes mellitus, perifere kredsløbsforstyrrelser samt tilstande med nedsat immunforsvar. Udbredt anvendelse af bredspektrede antibiotika og import af mere eksotiske svampetyper er også af betydning. Dermatomykoser omfatter overvejende dermatofytose, candidose og *Malassezia furfur* (pityrosporum ovale) relaterede sygdomme. Ofte er lokale antimykotika tilstrækkelige, men systemisk behandling er indiceret ved udbredte og kroniske

tilstande samt ved tinea capitis. Denne gennemgang indeholder generelle retningslinjer for behandling og fokuserer især på de behandlingsmæssige problemer.

Dermatofytoser

Dermatofytose er en infektion i hud, hår og negle forårsaget af en gruppe keratinofile skimmelsvampe, dermatofyter. Gruppen består af 3 slægter: *Trichophyton* (T.), *Microsporum* (M.) og *Epidermophyton* (E.) med ca. 30 patogene arter. De hyppigst forekommende dermatofyter er enten antropofile (T. rubrum, E. floccosum, M. audouinii, T. tonsurans, T. violaceum) el-



Juli 2002

**Hudens svampeinfektioner
side 1**

**Lægemidler og sikkerhed under
graviditet side 4**

Tabel 1. Oversigt over antimykotika til lokal og systemisk anvendelse.

Generisk navn	Handelsnavn	Administrationsform	Spektrum
Til lokal anvendelse			
Terbinafin	Lamisil	Creme, gel, spray	D C* M*
Clotrimazol	Canesten	Creme, liniment	D C M
Econazol	Pevaryl	Creme	D C M
Miconazol	Brentan	Oralgel, sugetabl., creme,	
	Brenazol	gel, pasta, pudder,	
	Brenospor	kutanopløsning	D C M
Ketoconazol	Nizoral	Creme, shampoo	D C M
Amorolfen	Loceryl	Lak	D C M
Amphotericin B	Fungilin	Sugetabl.	C
Nystatin	Mycostatin	Mikstur, creme	C
Ciclopirox	Mycofen	Lak, creme	
	Stieprox	Shampoo	D C M
Til systemisk anvendelse			
Fluconazol	Diflucan	Kapsler, mikstur	D C M
	Flucomazol		
	»Paranova«		
	Fungustatin		
Itraconazol	Sporanox	Kapsler	D C M S
Ketoconazol	Nizoral	Tabl.	D C M S
Terbinafin	Lamisil	Tabl.	D

D= dermatofyter, C = candida, M = *Malassezia furfur*, S = skimmel.

*Overvejende virksomt som lokalbehandling.

Kombinationspræparater er ikke anført, idet indikationsområdet for disse ikke er dermatomykoser, men dermatoser med sekundær svampeinfektion.

Udgivet af
Institut for
Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Michael Dupont
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

Tabel 2. Behandling af tinea capitis.

- Overvejende en specialisopgave.
- Mykologisk diagnostik før behandling med mikroskopi, dyrkning og Woods light.
- *Trichofyton* arter behandles med systemisk terbinafin i 4-8 uger: < 20 kg: 62,5 mg dgl, 20-40 kg: 125 mg dgl, > 40 kg: 250 mg dgl. Pris voksne: 733,75 kr. - 1.392,50 kr.
- *Microsporum* arter behandles som *Trichophyton*, men i længere tid (individuelt). Ved behandlingssvigt fluconazol i 8-16 uger: 8 mg/kg ugentlig.
- Supplerende lokalbehandling med ketoconazol shampoo 2% 3×ugentligt, særlig vigtigt ved antropofile infektioner mhp. at begrænse spredning af sporer.

Tabel 3. Behandling af tinea unguium.

- Mykologisk diagnostik før behandling med mikroskopi og dyrkning.
 - Systemisk behandling, evt. i kombination med lokalbehandling.
- Systemiske behandlinger**
- Terbinafin 250 mg dgl. i 6 uger (fingernegele). Pris 1.112,50 kr.
 - Terbinafin 250 mg dgl. i 3-4 måneder (tånegele). Pris 2.453,45 kr.
 - Itraconazol 200 mg 2×dgl. i 7 dage, pause 3 uger, gives ×2 ved fingernegele, pris 1.083,40 kr. og ×3-4 ved tånegele, pris 2.166,80 kr. (3 gange).
 - Fluconazol 300 mg dgl. i 3-6 mdr. (fingernegele). Pris 16.317,10 kr. (3 mdr.).
 - Fluconazol 300 mg dgl. i 6-12 mdr. (tånegele). Pris 32.634,20 kr. (6 mdr.).
- Lokalbehandling**
- Som monoterapi kun til fingernegele.
 - Amorolfen lak 1×ugentlig i 3-6 mdr. eller til opheling. Pris 409,45 kr.
 - Ciclopirox lak 1×dgl. i 3-6 mdr. eller til opheling. Pris 281,15 kr.

ler zoofile (*M. canis*, *T. verrucosum*, *T. mentagrophytes*). Denne skelnen er vigtig af hensyn til behandlingsstrategi og smitterisiko, idet de antropofile arter kan forårsage småepidemier af tinea capitis og tinea corporis blandt børn i institutioner, og de zoofile kan involvere behandling af både patient og dyr.

Dermatofytose inddeles traditionelt i kliniske former relateret til lokalisation: *Tinea corporis*, *tinea pedis* et *manuum*, *tinea cruris*, *tinea capitis* og *tinea unguium*. Diagnosen dermatofytose stilles på anamnesen, det kliniske billede og ved mikroskopi. Dyrkning kan udføres mhp. artsbestemmelse. Mykologisk diagnostik er generelt tilrådeligt forud for opstart af behandling. Woods light er en god metode til diagnostik af *Microsporum* (grøn fluorescens af hår). Mi-

kroskopi og dyrkning er især relevant ved tinea capitis og tinea unguium samt ved behandlingssvigt.

Tinea corporis, *tinea cruris* og *interdigital tinea pedis* forløber sædvanligvis ukompliceret og behandles med lokale midler, hvor terbinafin er det mest effektive (fungicid). Kortvarig systemisk behandling (1-2 uger) er indiceret ved (tabel 1):

1. Udbredt dermatofytose
2. Inflammatorisk tinea pedis med id-reaktion
3. Kronisk palmar og plantar dermatofytose.

Tinea capitis er en infektion i hårfolliklerne og kræver derfor systemisk behandling. *Tinea capitis* forekommer overvejende hos børn og forårsages oftest af de zoofile dermatofyter *M. canis* og *T. verrucosum* fra hhv. katte, hunde og kalve,

men antropofile dermatofyter som *T. tonsurans*, *T. violaceum* og *M. audouinii* ses med stigende hyppighed. Især sidstnævnte giver anledning til smittespredning. Ved tinea capitis ses dels en inflammatorisk infektion med kerion (hyppigst *T. verrucosum*) og dels en mindre inflammatorisk infektion med eksematøse forandringer og afknækkede hår (antropofile dermatofyter og *M. canis*). Behandlingen er systemisk antimykotikum suppleret med et lokalt antimykotikum mhp. at begrænse spredning af sporer (tabel 1 og 2). Såvel terbinafin, fluconazol og itraconazol er effektive især over for *Trichofyton* arter. Det tidligere førstevalgspræparat ved *Microsporum* infektioner, griseofulvin, markedsføres ikke længere i Danmark. I valg af antimykotikum skelnes mellem *Trichofyton* og *Microsporum* infektioner (tabel 2). *Microsporum* infektioner er vanskelige at behandle pga. sporer både inden i og uden på hårene (ectothrix). Ved *trichophyton* infektioner ses kun sporer inden i hårene (endothrix).

Tinea unguium forekommer med stigende hyppighed i tånegele, især hos ældre mænd, diabetikere og kredsløbsinsufficiente. Den hyppigste årsag er *T. rubrum* (> 90%). Infektionen er lokaliseret sv.t. neglelejet, oftest distalt/lateralt, og kan minde om psoriasis. Behandlingen er systemisk og langvarig. Mykologisk diagnostik er derfor væsentlig forud for behandling (tabel 1 og 3). Indikation for behandling er relativ og indiceret, hvis der er væsentlige kosmetiske gener eller smerter pga. løsning eller fortykkelse af neglen. Kombineret systemisk behandling og lokalbehandling forbedrer formentlig behandlingseffekten. Terbinafin og itraconazol er begge særdeles effektive. I henhold til flere studier synes terbinafin

mest effektivt. Erfaringerne med fluconazol er mere begrænsede. Lokalbehandling kan forsøges som monoterapi ved solitær fingerneglemykose og ved superficiel onykomykose (tabel 1).

Candidosis

Superficielle candidoser omfatter infektion i hud, negle, mundhule og genitalregion. Her omtales de 3 førstnævnte. Candida (C.) albicans er den dominerende årsag og mindre end 10% forårsages af andre arter bl.a. C. krusei og C. glabrata, som begge har nedsat følsomhed for fluconazol. Candida-arter er gærsvampe, forekommer saprofytært (blastosporeform) på slimhinderne, men kan overgå til parasitær form (mycelieform), når disponerende faktorer er tilstede hos værten (tabel 4).

Kutan candidose optræder i intertriginøse områder. Klinisk ses rødme, maceration, lamellos skældannelse i randzonen og evt. perifere subkorneale pustler. Behandlingsprincippet ved ukompliceret kutan candidose er udtørring (fx methylosanilin 0,5%) og lokale antimykotika (tabel 1).

Candidosis unguium. Ca. 6-8% af alle neglemykoser skyldes candida infektioner. Hyppigst ses paronykier omkring fingernegle særligt hos personer med vådt arbejde. Infektion i neglepladen er sjælden hos raske personer, men ses hos patienter med diabetes og vaskulær insufficiens. Behandlingsprincippet ved paronykier er lokalbehandling i sværere tilfælde evt. systemisk behandling. Infektion i neglepladen behandles systemisk, dog kan lokalbehandling forsøges ved solitær affektion (tabel 1).

Candidosis oralis manifesterer sig ved forskellige kliniske former. Hyppigst den akutte pseudomembranøse form med hørjød slim-

Tabel 4. Behandling af kronisk oral candidiasis.

- Udredning af evt. disponerende årsag (tørhed af mundslimhinden, rygning, protese, diabetes mellitus, malnutrition, jern-/zinkmangel, immundefekt, medikamina).
- Mykologisk diagnostik ved behandlingssvigt.

Systemiske behandlinger

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

Tabel 5. Behandling af pityrosporum-follikulitis.

- Kombinationsbehandling med lokale aknemidler og lokale antimykotika.
- I svære tilfælde systemisk behandling.

Lokalbehandling

- Ketoconazol shampoo 2%.

Systemiske behandlinger

- Fluconazol 300 mg ugentlig i 1-2 mdr. Pris 784,60 kr. - 1.569,20 kr.
- Itraconazol 200 mg dgl. i 1-2 mdr. Pris 1.121,20 kr. - 2.242,40 kr.

hinde og let afløselige, hvidlige belægninger, desuden en erytematøs form uden belægninger og sjældent en atrofisk og hypertrofisk form. Akut oral candidose behandles med lokalt antimykotikum. Den kronisk recidiverende form er vanskelig at behandle, og systemisk behandling samt udredning for disponerende faktorer er indiceret (tabel 1 og 4).

Malassezia furfur relaterede hudsygdomme

Malassezia furfur er en lipofil gærsvamp, der findes saprofytært på huden særligt i de seboroiske områder. Svampen er årsag til pityriasis versicolor og en medvirkende årsag til seborisk dermatitis, seborrheoid dermatitis, atopisk dermatitis og pityrosporum follikulitis.

Pityriasis versicolor behandles med lokalmidler ved udbredt affektion dog med systemiske antimykotika (tabel 1).

Pityrosporum-folliculitis er en kløende, akne-lignende sygdom lokaliseret til hårfollikler på thorax og overarme, som forekommer

især hos unge, men også hos midaldrende og gamle. Det drejer sig om okklusion af hårfolliklerne med ophobning af sporer resulterende i en inflammatorisk reaktion. Sygdommen kan provokeres af varme, er vanskelig at behandle og har udtalt tilbøjelighed til at recidivere. Lokale antimykotika og lokale aknemidler (fx Skinoren) er første valg. I svære tilfælde kan systemiske antimykotika have effekt (tabel 1 og 5).

Mykoser forårsaget af non-dermatofyt skimmelsvampe

Det drejer sig især om Aspergillus og Fusarium arter. De er sjældent årsag til superficielle mykoser her i landet. Onykomykose kan dog være forårsaget af isoleret infektion med skimmelsvampe (1-5%), men almindeligvis optræder disse som kontaminanter.

Merete Hædersdal
Else Lyngsø Svejgaard
Dermato-Venerologisk Afdeling D
Bispebjerg Hospital

Referenceliste fås på www.irf.dk eller ved henvendelse til Institutet.

Lægemidler og sikkerhed under graviditet

Epidemiologiske undersøgelser har vist, at gravide indtager flere lægemidler end ikke-gravide. I Danmark har man fundet, at 44% af gravide kvinder har anvendt mindst ét receptpligtigt lægemiddel under graviditet.

Lægemidler er sædvanligvis vurderet på mellem 500 og 3.000 patienter før markedsføring, hvilket giver en vis sikkerhed for, at hyppige og hurtigt indsættende bivirkninger er udelukket. Imidlertid er gravide ekskluderet fra præ-marketingundersøgelser på grund af frykten for teratogene effekter. Frykten herfor opstod efter thalidomid-ulykken, hvor flere tusinde børn blev født med bl.a. svære ekstremitetsmisdannelser. Selvom misdannelserne optrådte med en prævalens på 20-30% blandt de eksponerede børn, gik der adskillige år, inden sammenhængen blev mistænkt.

Siden er der påvist teratogene virkninger af ca. 30 lægemidler (se tabel på www.irf.dk), men ofte er der ikke særlig evidens for at udelukke teratogenicitet, idet der internationalt kun er få studiematerialer med tilstrækkelig størrelse til at undersøge dette. Kravet til studiepopulationens størrelse er nemlig ganske betragteligt, idet et teratogent lægemiddel sjældent forårsager øget forekomst af alle misdannelser, men kun øget forekomst af enkelte specifikke misdannelser. De fleste teratogene lægemidler medfører i øvrigt en betydeligt lavere risiko for misdannelser end thalidomid.

Medicinsk behandling af gravide udgør således en speciel klinisk udfordring. De fleste lægemidler passerer placenta, og samtidig er fosteret specielt sårbart over for påvirkninger under organogene-

sen. Præ-marketingundersøgelser af teratogenicitet omfatter i det væsentligste dyrestudier, men de giver oftest kun mulighed for at belyse udvalgte strukturelle defekter.

Mangel på viden om risikoen for bl.a. medfødte misdannelser har medført tilbageholdenhed med ordination af lægemidler til gravide. Imidlertid bekræftes graviditeten som regel først 4-6 uger efter conceptionen, og på dette tidspunkt er organogenesen i gang.

Spontane indberetninger er et vigtigt led i overvågningen af lægemidlers bivirkninger, men de er helt utilstrækkelige, da man hverken kender rapporteringsgraden eller risikopopulationen. Disse forhold har medført, at epidemiologiske metoder har vundet udbredelse i den klinisk farmakologiske forskning vedrørende teratogenicitet. Hidtil har man overvejende været henvist til at udføre case-control studier, idet mange af de eksisterende kohorter er for små. Case-control studier er desværre behæftet med flere metodologiske problemer og herunder ikke mindst risikoen for recall bias, altså en mere komplet rapportering af lægemiddelforbruget hos kvinder, der har fået et misdannet barn end hos kontroller. Der er derfor et betydeligt behov for store kohortestudier, hvor oplysninger om lægemiddelindtagelse foretages prospektivt altså forud for eventuel diagnostik af misdannelser.

Et andet metodologisk problem er »confounding by indication«, der ofte gør det vanskeligt at afgøre, om en misdannelse skyldes modrens underliggende sygdom eller lægemidlet. Dette er i særlig grad et problem hos fertile kvinder med kroniske sygdomme som for eksempel diabetes og epilepsi. Imid-

lertid er der næppe tvivl om, at en for restriktiv holdning over for behandling af gravide til tider har en mere skadelig effekt på fosteret, end et lægemiddel ville have haft.

Der har gennem de sidste 5 år eksisteret et europæisk samarbejde med henblik på at samle de mulige studiematerialer og lave systematisk vurdering af de enkelte lægemidlers sikkerhed. Klinisk Epidemiologisk Afdeling ved Århus Universitetshospital og Aalborg Sygehus har sammen med Center for Epidemiologisk Grundforskning ved Aarhus Universitet deltaget i dette samarbejde. Et tilsvarende samarbejde findes i USA inden for organisationen Motherisk (www.motherisk.org).

Klinisk Epidemiologisk Afdeling vil i nær fremtid oprette en hjemmeside, hvor man kan se afdelingens egne forskningsresultater, ligesom afdelingen fører en database over de væsentligste resultater på området og har adgang til de større opslagsværker. Afdelingen har desværre ikke ressourcer til en egentlig rådgivning.

Evt. spørgsmål kan rettes til e-mail: drugsafety@soci.au.dk med oplysning om e-mail og fax-nummer.

Ligeledes findes der rundt om i landet 5 klinisk farmakologiske enheder på hhv. Bispebjerg Hospital, Rigshospitalet, Gentofte Hospital, Odense Universitet samt på Århus Universitet – se deres adresse på www.irf.dk. Disse enheder yder gratis rådgivning til fagpersoner om lægemiddelspørgsmål.

Henrik Toft Sørensen
Søren Paaske Johnsen
Bente Nørgård
Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Århus Universitetshospital og Aalborg Sygehus

Referenceliste fås på www.irf.dk eller ved henvendelse til Institutttet.