

Miskolc Város Önkormányzat Semmelweis Kórház - Rendelőintézet Bőrgyógyászati Osztály  
(osztályvezető főorvos: Károlyi Zsuzsanna dr.) közleménye

## A fluconazol terápia helye a bőr felületi gombás fertőzéseinek kezelésében

### Fluconazole therapy in the treatment of superficial fungal infections

KÁROLYI ZSUZSÁNNÁ DR.

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A fluconazol az 1980-as években vezették be a gyógyszeres terápiába, döntően szisztémás gombás fertőzések kezelésére. Az elmúlt évtizedben a szer indikációs köre fokozatosan bővült, napjainkban az életminőséget jelentősen befolyásoló dermatophytosisok és *Malassezia* infekciók terápiajában is egyre inkább tért hódít. A szerző ismerteti a fluconazol bőrgyógyászati szempontból lényeges farmakológiai tulajdonságait, tárgyalja a pityriasis versicolor, seborrhoeas dermatitis, *Malassezia folliculitis* klinikai jellegzetességeit, a *Malassezia* species kóroki szerepét, új klasszifikációját, részletezi a szisztémás fluconazol kezelés indikációit ezen kórképekben.

#### Kulcsszavak:

fluconazol - *Malassezia* infekciók - atopias dermatitis - „fej-nyak” variáns

#### SUMMARY

Fluconazole was introduced into the medicinal therapy in the 1980s, mainly for the treatment of systemic mycoses. During the last decade its indication spectrum progressively widened and nowadays it is increasingly gaining ground in the therapy of dermatophyton and *Malassezia* infections. In this article we summarize the most important pharmacological characteristics of fluconazole from a dermatological point of view and discuss the clinical features of pityriasis versicolor, seborrhoeic dermatitis and *Malassezia folliculitis*. We also review the etiological role and the new classification of the *Malassezia* species. In addition the indication of systemic fluconazole treatment in the disease is also discussed.

#### Key words:

fluconazole - *Malassezia* infections - „head-neck” variant of - atopic dermatitis

A fluconazol fungisztatikus triazol származék, melyet elsősorban szisztémás gombás fertőzések, valamint immunuszupprimált és AIDS betegek profilaktikus antimikotikus kezelésére vezettek be az 1980-as években. A szer hatásspektruma kiterjed a *Candida*, *Microsporum* és *Trichophyton* fajokra, valamint dimorf gombákra. A *Candida* fajok közül a *C. krusei* primeren rezisztens vele szemben, a *C. glabrata* pedig dóziszfüggő érzékenységet mutat. A fluconazol előnyös farmakológiai tulajdonságai miatt nemcsak a szisztémás mikózisok, hanem a nőgyógyászati és bőrgyógyászati gombás fertőzések terápiajára is igen jól használható. Bőrgyógyászati indikációi az elmúlt években fokozatosan bővültek, hazánkban sarjadzógombás bőr- és nyálkahártya fertőzések valamint onychomycosis mellett a bőr dermatophyton és *Malassezia* infekcióinak kezelésére is törzskönyvezésre került. A fluconazol alacsony molekulatömegű, vízoldékony vegyület, hatását a gomba sejtmembrán ergosterol szintézisének gátlása révén fejti ki. Orálisan jól felszívódik,

plazmafehérjékhez való kötődése alacsony, biohasznosulása eléri a 90%-ot. Hidrofil tulajdonsága miatt nagyon jó az eloszlása a szövetekben. A nyálban, köpetben, hüvelyváladékban mért koncentrációja megegyezik a plazmakoncentrációval, a liquorba is jól penetrál. A szérum koncentrációt meghaladó szöveti szintek érhetők el alkalmazásával a bőrben és verejtékben. Egyszeri 50 mg bevétel után 3 órával a bőrben már kimutatható, kéthetes 50 mg-os kezelést követően pedig még 10 nap múlva is detektálható. Ez a tulajdonsága teszi lehetővé intermittáló alkalmazását.

A fluconazol csak kismértékben metabolizálódik, 80%-a a vizelettel változatlan formában kiürül, májkárosító hatása minimális. A kezelés során kb. 16% gyakorisággal fordulnak elő mellékhatások, melyek elsősorban gasztrointesztinális jellegűek. Ritka mellékhatásként fejfájás, neuropathia, gyógyszer exanthema, anaphylaxias reakció, Steven-Johnson syndroma jelentkezhet. Gyógyszerinterakciók kumarin, szulfanilurea, származékokkal, pheny-



toinnal, rifampicinnel, teofilinnel, cyclosporinnal és terfenadinnal fordulhatnak elő (14, 15, 17).

### **Dermatophytosisok fluconazol kezelése**

A bőr felületen gombás fertőzéseit lokális kezelésre általában jól reagálnak, éppen ezért ez az elsőként választandó gyógymód. Bizonyos helyzetekben a helyi kezelés önmagában azonban már nem elégséges. Nagykiterjedésű mikotikus folyamatoknál, immunszupprimált betegeknel, krónikus, gyakran recidiváló fertőzéseknél, illetve ha a betegnek nem megfelelő a compliance-e feltétlenül szisztémás antimikotikus terápia beállítása indokolt. A hajás fejbőr érintettsége ugyancsak belső gyógyszeres kezelést igényel.

A fluconazol fungisztikus a dematophytonokra, folyamatos és intermittáló kezeléssel egyaránt jó eredményeket érhetünk el vele. Mycosis corporisban heti 150 mg adandó 3-4 hétig, vagy napi 50 mg 2-4 héten át. Tenyéri-talpi érintettség esetén hosszabb, legalább 6-8 hetes terápia szükséges (14, 15, 17.).

A fluconazol jó hatékonyságú tinea capitisben is, bár ebben az indikációban nincs törzskönyvezve (9). Terápiás alternatívát jelenthet azonban olyan esetekben, amikor a grizeofulvin vagy a terbinafin kezelés ellenjavallt. Napi illetve heti intermittáló adagolás is lehetséges. Gyermeknek kapszula helyett az orális szuszpenzió adható 3-8 mg/tskg dózisban.

### **Malassezia infekciók**

A *Malassezia* genus lipofil sarjadzógombái az elmúlt években ismét a bőrgyógyászok figyelmének középpontjába kerültek. A 9 ismert *Malassezia* species közül 7 a normál bőrflóra tagja, közülük 6 abszolút lipid dependens, vagyis növekedéséhez exogén lipid forrás szükséges (*M. furfur*, *M. globosa*, *M. obtusa*, *M. restricta*, *M. slooffiae*, *M. sympodialis*).

A *M. pachydermatis* növekedéséhez nem igényel lipideket, a *M. equi* lovakon él. A közelmúltban *Sugita* és mtsai. atopias dermatitisben szenvedő egyének bőréről egy új *Malassezia* speciest a *M. dermatist* izolálták (8, 16).

A *Malassezia* genusba sorolt gombák egészséges egyének bőrén is megtalálhatók, genetikai, immunológiai vagy környezeti tényezők hatására azonban patogénné válhatnak. Ilyenkor a gomba a szaprofita blasztospóra formából a patogén micélium formátumba alakul át.

A *M. specioseknek* a pityriasis versicolor, a seborrheas dermatitis, a *M. folliculitis* és az atopias dermatitis ún. „fej-nyak” variánsánál tulajdonítanak kóroki szerepet. Szórványos közlemények beszámolnak *Malassezia* fertőzéssel kapcsolatban confluáló reticularis papillomatosis, transiens acantolyticus dermatosis illetve onychomycosis kialakulásáról is.

### **Pityriasis versicolor**

A pityriasis versicolor krónikus felületen gombás fertőzés, melynek tünetei a lipidekben gazdag bőrterületekre, a törzs felső részére, nyakra és a felkarokra lokalizálódnak.

A betegség pubertás után kezdődik, általában fiatal felnőtteken fordul elő, de leírtak gyermek illetve csecsemői eseteket is. Az érintett bőrfelületen hipo- vagy hiperpigmentált, finoman hámló foltok alakulnak ki, melyek összefolyva nagy testfelszín elboríthatnak. Enyhe pruritus előfordul, de a betegség általában panaszt nem okoz, csupán kozmetikai probléma. Mérsékelt égőv alatt 1-4% gyakorisággal fordul elő, trópusi országokban gyakorisága elérheti a 30-40%-ot is. Kialakulását a magas külső hőmérséklet, nedvesség, hiperhidrózis, műszálas ruha viselése, szteroid terápia, immunszuppresszió, genetikai faktorok, tbc, hyperthyreosis és AIDS elősegítik. A pityriasis versicolor általában két *Malassezia* species a *M. globosa* vagy a *M. sympodialis* váltja ki (4, 9, 13). A pityriasis versicolor klinikai diagnózisát tanácsos mikroszkopos gomba vizsgálattal is megerősíteni (cellux módszer), mivel a betegség egyéb kórképekkel (vitiligo, tinea corporis, pityriasis rosea, erythrasma, syphilis II, postekzemas leukoderma) könnyen összetéveszthető (8).

A pityriasis versicolor lokális kezeléssel (propylen glycol, zinc pyrithion, imidazol származékok, ciclopiroxamin, terbinafin) általában jól kezelhető, kiterjedt bőrfolyamat, gyakori relapszus, immunszuppresszió vagy nem megfelelő compliance esetén azonban szisztémás antimikotikus kezeléssel tudunk csak gyógyulást elérni.

A fluconazol hatékony terápia, folyamatos és intermittáló kezelési sémával egyaránt. Az intermittáló kezelés különösen azoknál az egyéneknél kedvező, akik idegenkednek a folyamatos gyógyszereszedéstől. A következő sémák ajánlottak: 50 mg/die 2-4 hétig, 300 mg/hét 2-3 alkalommal, *Partap* egyszeri 400 mg-os dózissal is kiváló eredményeket ért el. A tünetmentesség fenntartásához profilaktikus lokális antimikotikus kezelés szükséges (1, 2, 3, 4, 5, 12, 10).

### **Malassezia folliculitis**

A tünetek folliculáris monomorf papulák vagy pustulák képében jelentkeznek a háton vagy nyakon, trópusi régiókban az arcon is előfordul. A betegség általában hosszantartó szteroid vagy antibiotikus kezelés után lép fel, napozás vagy mechanikus trauma provokáló hatású lehet. Immunszupprimált egyéneken, diabetesben, HIV fertőzésben gyakori. Szöveti vizsgálat során a tágult folliculusokban blasztospórák és fonalas gomba elemek láthatók.

Lokális kezelésként imidazol származékok vagy propylen glycol alkalmazása kísérhető meg. Terápia rezisztens folyamatoknál a szisztémás fluconazol kezelés hatékonynak bizonyult 150 mg/hét dózisban 3-4 alkalommal (18).

### **Seborrheas dermatitis**

A seborrheas dermatitis a faggyúmirigyekben gazdag bőrterületek krónikus betegsége. Az arcon, a nasolabialis redőben, szemöldökök felett, homlok-hajás fejbőr határán, retroauricularisan és a hajás fejbőrön zsíros hámlást mutató hyperaemias foltok alakulnak ki, melyek alkalmanként viszketnek. Kiterjedt esetekben a bőrtünetek a sternum feletti régióban is megfigyelhetők. A hajás fejbőr korpáso-



dást a seborrhoeas dermatitis enyhe, gyulladás nélküli formájának tartják. Szövődményként bakteriális szuperinfekció, vagy otitis externa alakulhat ki. A betegség incidenciája 1-3%, férfiaknál gyakoribb. Serdülő és fiatal felnőttkorban valamint 50 év felett magasabb az előfordulás. Seborrhoea, hideg-száraz klíma, pszichés stressz, genetikai diszpozíció hajlamosító tényezőként szerepelhet. Megfigyelték Parkinson kórban és depresszióban való gyakoribb felléptét is. AIDS betegeken észlelt magasabb incidencia (30-83%), azt sugallja, hogy az immunrendszernek fontos szerepe van a betegség kialakulásában. AIDS betegeknél a seborrhoeas dermatitis különösen súlyos lefolyású lehet, ezért kiterjedt, terápia rezisztens folyamatoknál a HIV szűrésről nem szabad megfeledezni (4, 7, 8, 13).

A *Malassezia* kóroki szerepéről a vélemények megoszlanak, mégis napjainkban úgy tűnik, hogy a *Malassezia* kolonizáció egy fontos tényező a betegség kialakulásában. Ezt a nézetet támasztja alá az antimikotikus terápia hatékonysága is. A tünetek javulása általában jól korrelál a kolonizáció csökkenésével, a recidíva pedig a rekolonizációval. Seborrhoeas dermatitises egyének bőréről leggyakrabban a *M. globosa* vagy *M. restricta* izolálták.

A betegség másik lényeges etiológiai faktora a szervezet *Malasseziával* szembeni kóros immunreakciója. Egyesek a bőrtüneteket a *Malassezia* által termelt toxinokkal, illetve a gomba lipase aktivitásával hozzák kapcsolatba, a lipase enzim ugyanis a triglycerideket irritáló zsírsavakra bontja. Az, hogy bizonyos egyének miért hajlamosak a betegségre még nem ismert.

A seborrhoeas dermatitis kezelésében rendszerint lokális keratolitikumokat, szteroidokat és azol típusú antimikotikumokat alkalmaznak. A lokális kortikoszteroidok igen hatékonyan csökkentik a gyulladást, de elhagyásuk után mindig gyors recidíva következik be, ezen kívül a betegség krónikus jellege miatt szteroid mellékhatások (bőr atrófia, értágulatok) kialakulásával is számolni kell. Ebben az indikációban csak enyhe hatású szteroidok alkalmazása megengedett.

A seborrhoeas dermatitis kezelésében elsőként választandó készítmények az azol típusú lokális antimikotikumok, melyekkel általában gyors javulás érhető el. A rendelkezésünkre álló lokális antifungális szereket érdemes azonban váltogatni, mert folyamatos használat mellett gyakran elvesztik hatékonyságukat, hozzá szokás alakul ki.

A legújabb vizsgálatok szerint a tacrolimus és pimecrolimus is igen hatékony seborrhoeas dermatitisben, a készítmények ugyanis a gyulladáscsökkentő hatás mellett *in vitro* antifungális hatással is rendelkeznek a *Malasseziák*kal szemben (4, 6, 8).

A számos, rendelkezésünkre álló gyógyszer ellenére a gyakorlatban mégis előfordulnak súlyos gyulladáshoz társuló tünetekkel járó, terápia rezisztens esetek, akiknél csak szisztémás antimikotikus kezeléssel tudunk tartós tünetmentességet elérni. Irodalmi és saját tapasztalataim alapján heti 150 mg fluconazol kezelés 3-4 hónapon át ilyen esetekben rendszerint tartós remissiót eredményez.

## Atopias dermatitis „fej-nyak” variáns

Atopias dermatitisben szenvedő egyének bőréről a közelmúltban egy új *M. speciest* izoláltak, a *M. dermatist*. Vizsgálatok szerint a *Malassezia* kolonizáció sokkal gyakoribb az atopias egyének bőrén, mint az egészségesekén, ebben minden bizonnyal a lokális szteroid kezelésnek is szerepe van. A *M. kolonizáció* az ekzemas tünetek kiváltásában aggráviáló faktor lehet, a seborrhoeas bőrterületeken - fejen, nyakon- az atopias dermatitis fellobbanást válthatja ki (11, 13). Feltételezik, hogy a gomba nem mint fertőző ágens, hanem sokkal inkább mint allergén hat. Számos tanulmány dokumentált *Malassezia* specifikus IgE ellenanyagokat felnőttkori atopias dermatitisben szenvedő betegeknél. A *Malasseziának* 3 fő allergén komponense van, egy 67 kd és 37 kd molekulatömegű protein és egy 14 kd szénhidrát komponens (8). Újabban úgy gondolják, hogy hasonló mechanizmus alapján a hajas fejbőrre és glans penisre lokalizálódó psoriasisban is kóroki szerepe van a *Malassezia* speciesteknek (8).

Azoknál a felnőttkori atopias egyéneknél, akiknél a tünetek a fej-nyak régióra lokalizálódnak, és a szokásos terápiára nem reagálnak szisztémás antimikotikus terápia beállítása indokolt lehet. A szisztémás fluconazol kezelés szignifikánsan csökkenti a pruritust a gyulladást, valamint a *Malassezia* IgE ellenanyagok titerét a vérben.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a szisztémás fluconazol kezelés bőrgyógyászati indikációi az elmúlt években jelentősen bővültek. Előnyös farmakológiai tulajdonságai miatt a fluconazol nemcsak az életet veszélyeztető, szisztémás gombás fertőzések kezelésére alkalmas, hanem az életminőséget jelentősen befolyásoló felületi gombás fertőzések terápiajában is egyre inkább tért hódít.

## IRODALOM

1. Bhogal C. S., Singal A., Baruah M. C.: Comparative efficacy of ketoconazole and fluconazole in the treatment of pityriasis versicolor: a one year follow-up study. *J Dermatol.* (2001) 10, 535-9.
2. Faergemann J., Bratel A. T.: The in vitro effect of fluconazole on the filamentous form of *Pityrosporum ovale*. *Acta Derm Venereol.* (1996) 6, 444-6.
3. Faergemann J.: Treatment of pityriasis versicolor with single dose of fluconazole. *Acta Derm Venereol.* (1992) 1, 74-5.
4. Faergemann J.: Management of seborrhoeic dermatitis and pityriasis versicolor. *Am J Clin Dermatol.* (2000) 2, 75-80.
5. Farschian M., Yaghoobi R., Samadi K.: Fluconazole versus ketoconazole in the treatment of tinea versicolor. *J Dermatolog Treat.* (2002) 2, 73-6.
6. Gupta A. K., Bluhm R.: Seborrhoeic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2004) 1, 13-26.
7. Gupta A. K., Nicol K. A.: Seborrhoeic dermatitis of the scalp: etiology and treatment. *J Drugs Dermatol.* (2004) 2, 155-158.
8. Gupta A. K., Batra A., Bluhm R. és mtsai.: Skin disease associated with *Malassezia* species. *J Am Acad Dermatol.* (2004) 51, 785-98.
9. Gupta A. K., Ryder J. E., Cooper E. A.: Superficial fungal infections: An update on pityriasis versicolor, seborrhoeic dermatitis, tinea capitis and onychomycosis. *Clinics in Dermatology.* (2003) 21, 417-425.
10. Leshner J. L. Jr.: Oral therapy of common superficial fungal infections of the skin. *J Am Acad Dermatol.* (1999) 6 Pt 2, 31-4.
11. Nikkels A. F., Piéard G. E.: Framing the future of antifungals in atopic dermatitis. *Dermatology.* (2003) 4, 398-400.
12. Partup R., Kaur I., Chakrabarti A. és mtsai.: Single-dose fluconazole versus itraconazole in pityriasis versicolor. *Dermatology.* (2004) 1, 55-9.



13. Podányi B.: Malassezia infekció megjelenési formái és terápiája. Gyógyszereink. (2001) 51, 149-150.
14. Simon Gy. Podányi B.: A bőr gombás fertőzéseinek kezelése. Orvosi Hetilap. (2004) 8, 453-454.
15. Simon Gy., Török I.: Gombás betegségek laboratóriumi diagnosztikája és terápiája. Kornétás kiadó. 1998.
16. Sugita T., Takashima M., Shinoda T. és mtsai.: New yeast species, Malassezia dermatis, isolated from patients with atopic dermatitis. J Clin Microbiol. (2002) 40, 1363-7.
17. Szalka A., Simon Gy.: Az orvosi mikológia gyakorlati kérdései. Golden Book kiadó Kft. 2000.
18. Rhie S., Turcios R., Buckley H. és mtsa.: Clinical features and treatment of Malassezia folliculitis with fluconazole in orthotopic heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. (2000) 2, 215-9.

Érkezett: 2005. II. 4

Közlésre elfogadva: 2005. III. 8.

## Hazai Hírek

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle szerkesztőbizottsága  
a lap **2004. évi Nívódíját** az alábbi közleményeknek ítélte:

### Legjobb kísérletes munka:

*Szell Márta dr., Sonkoly Enikő dr., Bata Csörgő Zsuzsanna dr., Pivarcsi Andor dr., Polyánka Hilda, Kenderessy Szabó Anna dr., Szentpáli Károly dr., Molnár Gergely dr., Kemény Lajos dr.:*

**PRINS: egy új nem kódoló RNS gén azonosítása, expressziójának vizsgálata pikkelysömörben, valamint különböző humán szervekben és szövetekben.**

(80. évf. 5. szám 251-255.)

### Legjobb összefoglaló munka:

*Soós Gyöngyvér dr., Baló-Banga J. Mátyás dr., Bata Zsuzsanna dr., Husz Sándor dr., Károlyi Zsuzsanna dr., Kis Kornélia, Kohánka Valéria dr., Nagy Gabriella dr., Nebenführer László dr., Somogyi Tihamér dr., Soós Éva dr., Török László dr., Németh ILona, Temesvári Erzsébet dr.:*

**Corticosteroid kontakt szenzibilizáció magyarországi multicentrikus vizsgálata.**

(80. évf. 4. szám 203-208.)

### Legjobb kazuisztika:

*Gódor Zsófia dr., Orosz Zsolt dr., Holló Péter dr., Kárpáti Sarolta dr., Horváth Attila dr.:*

**Gégetumorhoz társuló paraneoplasias Launois – Bensaude melanoma malignumban szenvedő betegen.**

(80. évf. 4. szám 228-231.)

### Legjobb terápiás munka:

*Scharrer Krisztina dr., Bagó Andrea dr., Vajda Adrienne dr., Baló-Banga J. Mátyás dr.:*

**A lichen planus enoxaparin kezelése.**

(80. évf. 2. szám 67-75.)