

A bőr mikotikus infekcióinak diagnosztikája és az antimikotikus terápia alapelvei

Diagnosis of mycotic skin infections and principles of antimycotic therapy

KERESZTES DOROTTYA DR.¹, MARX ESZTER DR.¹, SZEBÉNYI JÚLIA DR.¹,
HANYECZ ANITA DR.¹, GYULAI ROLLAND DR.^{1,2},
LENGYEL ZSUZSANNA DR.¹, SZLÁVICZ ESZTER DR.¹

Pécsi Tudományegyetem, ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs¹
Szegedi Tudományegyetem, ÁOK Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged²

ÖSSZEFOGLALÁS

A bőr mikotikus infekcióinak kezelésére napjainkban számos lokális és szisztémás készítmény áll rendelkezésre. A megfelelő terápia megválasztásához megbízható mikrobiológiai diagnosztika, illetve az antimikotikumok pontos hatásmechanizmusának és mellékhatásainak ismerete szükséges. Az előny-kockázat mérlegelése meghatározó a döntéshozatal során, a páciens társbetegségeit és az erre alkalmazott gyógyszereit, valamint compliance-t is számba kell vennünk. Amennyiben körültekintően járunk el a felsoroltakkal kapcsolatban, adekvát dózisban és ideig alkalmazzuk az antimikotikumokat, az infekciók kezelése számos sikerélményt tartogat magában. Ugyanakkor kihívás elé állíthatja a szakembereket a virulencia faktorok módosulása és az egyre inkább terjedő antifungális rezisztencia.

Kulcsszavak:

**antimikotikumok – bőrpatogén gombák
– virulencia faktorok – antimikotikus
rezisztencia – előny-kockázat**

SUMMARY

A wide range of topical and systemic products are now available for the treatment of mycotic skin infections. The choice of an appropriate therapy requires reliable microbiological diagnostics and knowledge of the exact mechanism of action and side effects of antimycotics. Risk-benefit considerations are important in the choice of therapy, including the patient's co-morbidities and the medication used, as well as compliance. If all these issues are carefully considered, and antimicrobials are used at the correct dose and for the proper duration, infection treatment can be successful. However, the modification of virulence factors and the increasing antifungal resistance may be a challenge for the practitioner.

Key words:

**antimycotics – cutaneous pathogenic fungi
– virulence factors – antimycotic resistance –
risk-benefit**

A bőrt érintő mikózisok kezelése számos sikerélményt tartogathat, azonban a megfelelő kezelés megválasztása céljából tisztában kell lennünk a patogének típusával, kórokozó készségük alapjaival, illetve az alkalmazott antimikotikumok támadáspontjaival, hatásmechanizmusával. A szuperficiális mikózisokat okozó fajok egy- és többsejtű formában is megjelenhetnek, hangsúlyoznunk kell, hogy valódi sejtmaggal rendelkező eukarióta szervezetekről van szó, így számos közös tulajdonságuk van az emberi sejtekkel. Ahhoz, hogy elkerüljük a súlyos mellékhatásokat, olyan targeteket kell megcéloznunk a terápia során, amelyek kizárólagosan a gombaszervezetben vannak jelen. Egyike a le-

hetséges támadáspontoknak, hogy a sejtmembránban a humán sejtektől eltérően a koleszterin funkcióját az ergosterol tölti be, így az ehhez kapcsolódó enzimikus apparátus gátlása fontos tényező az infekciók kezelésében. Emellett a gombák kitartalmú sejtfallal rendelkeznek, amely szintén szerepelhet az antimikotikus terápia célpontjaként (1).

Klinikai szempontból a patogének csoportosítása nem annyira a taxonómiai alapokra épül, inkább a morfológiai jegyek és kórokozó képesség meghatározó abban. Megjelenésük alapján penész, sarjadzó és dimorf gombákat különböztethetünk meg. A penészek többsejtű szervezetek, a gombatelepek hifák szövédékekéből épülnek fel. A számos

humán megbetegedés hátterében álló dermatofitonok valójában magas keratináz aktivitással rendelkező penészek. A sarjadzó gombák viszont egysejtű organizmusok, nevüket jellegzetes reprodukciójuk, osztódásuk alapján kapták. Létrehozhatnak viszont a dermatofitonok mikroszkópos képét utánzó megnyúlt, fonalas struktúrákat (pszeudohifák) vagy akár valódi fonalakat is, amelyek egyúttal inváziókészüléküket is megteremthetik (2). A dimorf gombák pedig a testhőmérséklettől függően fonalas vagy sarjadzó formában jelennek meg (3).

Amennyiben a kórokozó képességet vesszük figyelembe a klasszifikációnál, obligát, fakultatív és opportunistá patogénekről beszélhetünk. Az obligát patogének minden esetben megtámadják az egészséges gazdaszervezetet, a fakultatívok lehetnek a normál flóra részei is, azonban bizonyos körülmények között már megbetegedéseket okozhatnak. Az opportunisták pedig azok kórokozók, amelyek kórokozó készsége immunszuppresszió talaján érvényesül (3). Több tényező- ún. virulencia faktor- is segíti a gazdaszervezet megtámadását vagy az immunrendszer védekező mechanizmusainak kikerülését: ezek közé tartozik a morfológia megváltoztatására való készség és az egyes hidrolitikus enzimek jelenléte, amelyek elősegítik a szöveti inváziót. A biofilm képződés a gombák esetében is jól ismert jelenség (4, 5). Másik oldalról, mind a veleszületett, mind pedig a szerzett immunitás meghatározó a mikotikus infekciók elleni védekezésben. A természetes immunitás elemeit tekintve a Toll-szerű (TLR, ezek közül is a TLR2 és TLR4), a retinsav-indukálható gén (RIG)-I-szerű és C-típusú lektin receptorok a legfontosabbak. A fungális struktúrák esetén az utóbbi jelentősége merül fel, ezek egyike a dektin-1, amely a gombák sejtfalában expresszá-lódó β -D-glükánt ismeri fel. Az adaptív immunitást tekintve a T-helper-17-es (Th17-es) sejtek funkciója a meghatározó, különösen a Candidák által okozott infekciók esetén (6).

Legfontosabb kórokozók a hazai beteganyagban

A humán fertőzések jelentős csoportjáért a már említett dermatofitonok felelősek, amelyeket korábban három formanemzetségbe soroltak: Trichophytonok, Microsporiumok és Epidermophytonok, az utóbbiba valójában egyetlen faj, az *Epidermophyton floccosum* tartozik. A humán fertőzések nagyrészt a *Trichophyton rubrum* okozza, de más fajok, köztük a *T. mentagrophytes*, *T. interdigitale*, *T. tonsurans* vagy a *T. verrucosum* is kiemelt jelentőségűnek számít a hazai beteganyagban. A *Microsporium* nemzetséget tekintve változások következtek be a nomenklatúrában, amely alapján *Microsporium* és *Nannizzia* nemzetségekről beszélhetünk, a kórokozó csoport egyértelműen legelterjedtebb képviselője a *Microsporium canis*, de *Nannizzia gypsea* által okozott megbetegedések is obszerválhatóak. A dermatofiton fertőzések esetén meghatározó a fertőzés átviteli útvonala, amelynek alapján megkülönböztetünk antropofil (emberről emberre) zoophil (állatról emberre) és geophil (talajról emberre) terjedési módokat. A klini-

kumot tekintve a dermatofiton fertőzések egyik csoportját képezik az epidermomycosisok, ahol az elnevezésben az érintett anatómiai régió a meghatározó (ld. tinea corporis, tinea pedis, tinea manuum, tinea facialis, stb.). A bőr mellett azonban bőrfüggelékekre is lokalizálódhat a fertőzés: az onychomycosis, illetve a hajas fejbőrt és haját, testszőrzetet érintő infekciók sorolandók ide (3, 7).

A sarjadzók képviselői a bőr- és a bőrfüggelékek mellett nyálkahártyákat érintő fertőzéseket hoznak létre. A *Candida* és *Malassezia* nemzetség fajai a normál flóra tagjaként is megjelenhetnek, azonban bizonyos körülmények között kórokozóvá válnak. Ezt a folyamatot morfológiai változások is kísérik, erre egyik példa a *Candida parapsilosis* pszeudohifa képzése vagy akár valódi fonalas struktúrák kialakulása, amelyek a szöveti inváziót segítik elő (4). Míg régebben a *Candida albicans* számított a vezető patogénnek, az újabb kutatások már a non-albicans fajok térnyerését mutatják (8). A *Malassezia* infekciók esetében pedig elmondható, hogy a *M. furfur* mellett számos egyéb faj közreműködhet (*M. globosa*, *M. restricta*) a különböző bőrelváltozások kialakításában, és a Candidákhoz hasonlóan megjelenhet fonalas morfológia (9).

Külön figyelmet érdemelnek azok a kórokozók, amelyek a bőr mélyebb rétegeit, a szubkután szöveteket, illetve a bőrfüggelékeket érintik (mélygombás fertőzések). Amennyiben felmerül ezen fertőzések gyanúja, az anamnézis felvételénél fel kell tárnai az immunszuppresszióra utaló körülményeket, valamint tisztázni a munkavégzést és az életkörülményeket, illetve az esetleges külföldi tartózkodást is- az egzotikus utazásuk kapcsán hazánkban is egyre több példát látunk trópusi infekciókra. A hagyományos terápia mellett javulást nem mutató lágyrész folyamatok szintén utalhatnak mikotikus eredetre. Magyarországon főképpen a dimorf *Cryptococcus* fajok okoznak megbetegedéseket, de bizonyos penészek pl. *Aspergillus*, *Scedosporium*, *Alternaria* vagy *Fusarium* fajok is hozzájárulhatnak mélygombás fertőzések kialakulásához. Primer, bőrön keresztüli inokuláció vagy szekunder, szóródó tünetek képződhetnek, például a tüdő fertőzéséből (3, 7, 10). A mélygombás fertőzések terápiája során meghatározó az interdiszciplináris szemlélet, klinikai mikrobiológus, infektológus vagy szükség szerint sebész bevonása is felmerül. Nem szabad szem elől téveszteni azt sem, hogy bizonyos kórokozók szisztémás mikózisokat is okozhatnak, szepszis forrásai lehetnek, különösen igaz ez például a *Candida* fajokkal kapcsolatban. A penészfajok emellett az onychomycosis kórokozói is lehetnek, kiemelendő az *Aspergillus niger* és a *Scopulariopsis brevicaulis* jelentősége (11, 12).

Mintavétel és diagnosztika

Triviális esetekben a mikotikus infekció diagnózisa már a klinikai kép alapján felállítható. Javasolt viszont a mintavétel, amennyiben kiterjedt vagy terápia rezisztens bőrelváltozásokat látunk, illetve akkor is, ha olyan megbetegedéssel állunk szemben, amely esetén szisztémás antimikotikus kezelés jön szóba (onychomycosis, tinea

capitis). A mintavételt megelőzően bizonyos feltételeknek teljesülnie kell, például a szisztémás kezelés befejezésétől 3 hónapig, lokális antimikotikus terápia esetén pedig 4-6 hétig kevésbé javasolt a hám- vagy körömkaparek levétele. A kiterjedt, terápia rezisztensnek tűnő folyamatok azonban kivételt jelenthetnek a szabály alól. A kontamináció elkerülése kapcsán a mintavétel előtt fertőtleníteni szükséges a felületet, a körömöt pedig meg kell tisztítani a körömlakktól, a körömvágás kerülendő közvetlenül a vizsgálat előtt. Alapszabály, hogy magát a mintát bőrelváltozások esetén a lézió szélei részéből nyerjük, mivel a növekedés kapcsán itt mutathatjuk ki legnagyobb valószínűséggel a kórokozót. Köröm esetén szintén az ép-kóros határról célszerű a mintavételt végezni (3, 7).

Amennyiben a mintavétel és a vizsgálat helye fizikailag elkülönül, gondoskodnunk kell a minta megfelelő transzportjáról. Ez történhet Petri csészében és tárgylemezek között is. A feldolgozásig a hám- és körömkaparekokat szobahőmérsékleten szükséges tartani, és 24-48 órán belül el kell juttatni az anyag feldolgozását végző laboratóriumba. Releváns klinikai információnak számít a mintavétel helye, az esetleges megelőző terápia és a korábbi vizsgálatok eredményének feltüntetése. A vizsgálati anyag feldolgozása a laborba történő beérkezést követően két útvonalon történik: a kaparekokból leoltást végzünk, illetve a lúg segítségével (leggyakrabban káliumhidroxiddal történő keratolízis) elkészített natív preparátumot mikroszkóppal is elemezzük (7, 13) (1. ábra).

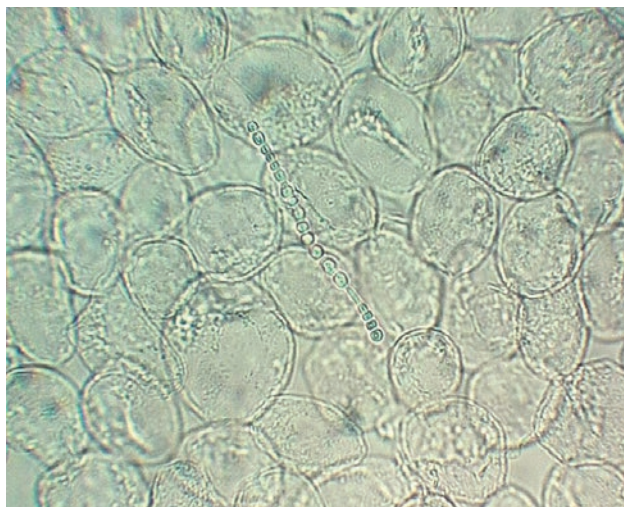
A klasszikus tenyésztési vizsgálatokhoz Sabouraud agart használunk, amely glükózt és peptont, valamint antibiotikumokat és szükség szerint a penészgátlót (pl. cycloheximid) tartalmazhat. Egyéb táptalajok alkalmazása is szóba jöhet, ezek közül az egyes *Candida* fajok identifikálására szolgáló rizsagar emelnénk ki, amellyel a *C. albicans* kettes fallal körülvett speciális struktúrája, az ún. chlamydospóra (16, 18) képződése mutatható ki (2. ábra). A *Candida* fajok identifikálása felhasználhatóak még a nitrát- és szén-

hidrát-asszimiláción alapuló táptalajok, emellett a mátrix-asszisztált lézer deszorpciós, ionizációs, repülési idő mérésén alapuló tömegspektrometria (MALDI-TOF) révén is lehetséges a fajmeghatározás, amely nem csak a *Candida* fajok, hanem penész, köztük az *Aspergillus* fajok elkülönítésére is alkalmazható. A nemzetközi gyakorlatban egyre nagyobb szerepet kapnak a molekuláris diagnosztikai módszerek: a konvencionális és a Real-Time PCR (RT-PCR), valamint az új-generációs szekvenálás (ITS analízis) (14, 15). Szisztémás érintettség kizárására szerológiai vizsgálatok állnak rendelkezésre, antitest vizsgálat érhető el *Candida albicans* és *Aspergillus* fajok esetén, az antigén kimutatások között megtalálhatjuk a gombák sejtfalában levő β -D-glükán, az *Aspergillus*oknál a galakto-mannán detektálását szolgáló vizsgálatokat, valamint a *Cryptococcus neoformans*hoz kötődően is elérhető diagnosztikai módszer (7). A tenyésztés mellett szövettani mintavétel után a Perjódsvav-Schiff (PAS)-reakcióval is kimutathatóak a mikóizisok (3, 13).

A diagnosztika részét képezi továbbá az antifungális rezisztencia elemzése, az antimikotikumok minimális inhibitoros koncentrációjának (MIC) meghatározása. Ez azt a legkisebb gyógyszerkoncentrációt jelenti, amely még gátolja a patogén növekedését. Korábban korongdiffúziós módszereket és gradiens tesztet alkalmaztak, ma már elterjedőben vannak azok az assay-k, amelyek mikrodilúciós eljárásokon és kolorimetriás mérésen alapulnak (7, 15, 16).

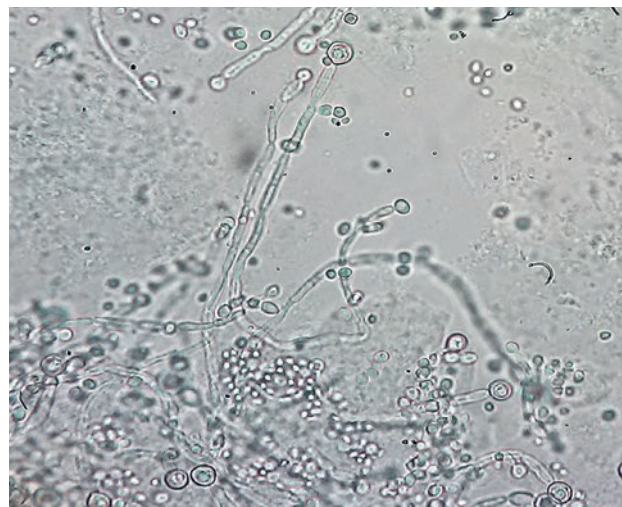
Az antimikotikumok története és a terápiás targetek

Az antimikotikumok megjelenése az 50-es évekre datálható, elsőként a sejtfal felépülését gátló nisztatin és amfotericin B vált elérhetővé (17). A grizeofulvint 1958 óta alkalmazzák a tinea capitis kezelésére (18, 19). Ezt követően a DNS és RNS szintézist gátló flucitozin, valamint az első ergoszterol bioszintézist gátló hatóanyagok, az azolok (ekonazol, mikonazol) megjelenése. Az 1980-as évektől



1. ábra

Kálium-hidroxiddal készült natív preparátum fénymikroszkópos képe 400x-os nagyításban



2. ábra

1. Chlamydospóra képzése rizsagaron (400x-os nagyítás)

kezdve számos újabb azol származékot is fejlesztettek, a legtöbb napjainkban használt antimikotikum megjelenése -flukonazol, itrakonazol- a 80-as évek végére, 90-es évek elejére tehető. A manapság talán legszélesebb körben alkalmazott szisztémás szer, a terbinafin a 90-es évek végén vált elérhetővé (17, 18). Összességében azt a tendenciát láthatjuk, hogy az idő előrehaladtával szelektívebb, biztonságosabb szerekből választhatunk, a régi magasabb toxicitású szerek alkalmazási köre viszont beszűkül, bizonyosak el is tűnnek a terápiás szinterről. Az elmúlt évek-ből kiemelendő, hogy a grizeofulvin alkalmazása visszaszorult, és a ketokonazol kizárólag helyi kezelésként alkalmazható bőrgyógyászati indikációban, hepatotoxikus mellékhatásai kapcsán (20, 21).

Ahogy a közlemény elején is összefoglaltuk, a gombák, mint eukarióta szervezetek, számos hasonlóságot mutathatnak a humán sejtekkel, így olyan támadáspontokat kell választanunk, amelyek szelektíven a gombaszervezetre hatnak. Problémát jelenthet viszont, hogy az antimikotikumok legnagyobb része a citokróm p450 enzimrendszeren keresztül metabolizálódik, emiatt számos gyógyszerrel adódhat interakció a kezelés során (7, 18). A napjainkban alkalmazott antimikotikumokat hatásmechanizmusuk alapján az alábbi csoportokba sorolhatjuk (1. táblázat):

1. Sejtmembránra ható antimikotikumok: a legismertebb hatóanyagok a szkvalén epoxidázt gátló terbinafin, naftifin, a citokróm P450 függő 14- α demetilázt gátló itrakonazol, flukonazol és ketokonazol, valamint a membrán szterinjeire ható amfotericin B és nisztatin;
2. Sejtfalszintézis inhibíciója: a β -D-glükán szintézis gátlásán keresztül érvényesül az echinokandinok hatása, és a kitinszintézis gátlásáért felelős a nikkomycin-Z;
3. Nukleinsav- és proteinszintézis gátlása: a flucitozin pirimidin analóg, mely az RNS-be épül és a timidilát szintézis inhibitora. A tavorol pedig az ún. leucil- tRNS szintetázt gátolja, mely a fungális proteinek felépülésében kulcsfontosságú.

	Target	Hatóanyag
Sejtmembrán	szkvalén-epoxidáz	terbinafin
	citokróm P450 függő 14- α demetiláz	itrakonazol
		flukonazol
	membrán szterinjei	ketokonazol
amphotericin-B		
Sejtfal	β -glikánok	echinokandinok
	kitin	nikkomycin Z
Nukleinsavak, protein szintézis	pirimidin analóg: RNS-be épül, timidilát-szintetáz gátlás	flucitozin

1. táblázat

Az antimikotikumok csoportosítása a hatásmechanizmus alapján

Szisztémás és lokális kezelés

A továbbiakban az alkalmazási módok, készítményformák és hatóanyagok ismertetésével szeretnénk segítséget nyújtani a megfelelő terápiaválasztásban.

Általánosságban elmondható, hogy a lokális kezelés limitált kiterjedésű bőrfolyamatokban, illetve az onychomycosis kezdeti fázisában alkalmazható elsősorban, emellett szisztémás kezelés kiegészítéseként is szóba jöhet. Krém, kenőcs, paszta, ecsetelő vagy oldat formájában is elérhetőek. Ezek egy része általánosabb hatással rendelkezik, alkoholtartalmú fertőtlenítők, bórsav- és jódszármazékok, pl. a povidon-jód jelentőségét nem csak az antifungális terápiában, de a mikotikus fertőzések prevenciójában is kiaknázzhatjuk. A bórsav származékoknál kiemelendő, hogy toxikus tulajdonságuk miatt kifejezett körültekintést igényel

Hatóanyagcsoport	Hatóanyag	Készítmény
Pyridon származék	ciclopirox-olamin	krém, körömlakk, oldat
Morfolin származék	amorolfin	krém, körömlakk
Azol vegyület	klotrimazol	krém, oldat, hüvelytabletta/kapszula
	bifonazol	krém, oldatos spray
	ketokonazol	krém, sampon
	izokonazol	krém (diflukortolon-valeráttal)
Allilamin származék	terbinafin	krém, körömlakk, oldatos spray
	naftifin	krém, körömlakk
Polyén vegyület	nisztatin	tabletta, hüvelykapszula/krém (nifuratellel)

2. táblázat

Gyakran alkalmazott lokális antimikotikus készítmények

Hatóanyag	Hatásspektrum	Alkalmazási mód
Terbinafin	dermatofitonok, <i>C. parapsilosis</i> , penészek	orális, helyi
Flukonazol	Candida fajok (kivéve: <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i>), dermatofitonok, penészek	orális (parenterálisan is!)
Itrakonazol	Candida fajok, dermatofitonok, penészek	orális

3. táblázat

A leggyakrabban alkalmazott szisztémás antimikotikumok, dermatológiai indikációban

használatuk, különösen gyermekeknél és nagyobb testfelületre történő alkalmazás esetén. A klinikai gyakorlatban leggyakrabban alkalmazott, célzott hatásmechanizmusú szerek a terbinafin, naftifin, ketokonazol, izokonazol, klotrimazol és a bifonazol (2. táblázat). A terbinafin és naftifin elsősorban a dermatofiton fertőzések kezelésére szolgálnak, míg az azolok inkább sarjadzók ellen használatosak, de a dermatofitonokra is hatnak. A klotrimazol fontos szerepet tölt be a vulvovaginális candidiasis kezelésében is, a ketokonazol pedig a *Malassezia* kolonizációhoz kapcsolódó kórképekben, köztük a seborrhoeás dermatitisz terépiájában indikált. Mivel a hajás fejbőr és a fül mögötti terület a *Malassezia* kolonizáció tipikus helyei, ezért minden esetben javasolt a ketokonazol tartalmú samponnal történő hajmosás. Az egyes bőrfertőzésekhez társuló bőrpír gyors csökkenése érhető el a szteroiddal kombinált antimikotikus készítményekkel, azonban ezzel párhuzamosan megnövelhetik a rezisztencia kialakulásának esélyét (3, 7, 18, 21-22).

Bizonyos hatóanyagokat a köröm mikotikus infekcióinak terépiájában alkalmaznak, például amorolfin és ciclopirox tartalmú lakkok formájában (13, 18). A tavorol hatóanyagtartalmú ecsetelők hazánkban még nem érhetőek el, azonban egyre több országban képezik a klinikai gyakorlat részét (23). Az ecsetelők alkalmazását körömpuhítókkal lehet kombinálni, illetve a körömfelszín reszelése, vékonyítása is célravezető a jobb penetráció elősegítése kapcsán (3, 24). A jövőbeli kutatások meghatározó irányvonalát jelentheti a topikális szerek fejlesztése, amelyekre növekvő igényeket láthatunk a betegek körében.

A lokális terépia elégtelensége esetén, vagy súlyos, kiterjedt fertőzésekben szisztémás antimikotikus kezelés javasolt. Ugyanakkor a szisztémás kezelés hatékonysága potencírozható a párhuzamosan alkalmazott lokális antifungális szerekkel (3). A tinea capitis és az onychomycosisok esetén a megfelelő hatóanyag koncentráció eléréséhez eleve szisztémás kezelés választandó. A hajás fejbőrt érintő *M. canis* infekció 8-12 hetes szisztémás terbinafin terépiát is igényel. Onychomycosis vonatkozásában kézköröm érintettség esetében 2-3, láböröm érintettségénél 3-6 hónapos, vagy a körömnövekedés gyorsaságától függően még hosszabb terépia válhat szükségessé a terbinafin és az itrakonazol adásakor. A flukonazol jellemzően a köröm lenövéséig alkalmazzuk (3, 7, 10). Az átláthatóság érdekében a dermatológiai indikációban leggyakrabban használt hatóanyagokat (terbinafin, flukonazol és itrakonazol) a 3. táblázatban foglaltuk össze.

Terbinafin (allilamin származék): mind szisztémás, mind helyi alkalmazásra is kiváló, széles hatásspektru-

mú szer. Dermatofiton fertőzésekben elsőként választandó, de az *Aspergillus* fajok, dimorf gombák ellen is nagy hatékonyságú. Maga a hatóanyag a stratum corneumban, bőrfüggelékben halmozódik fel. Az étkezés nem befolyásolja a felszívódását, és a májban metabolizálódik. Mellékhatásként gasztrointesztinális panaszok, hepatitisz, szisztémás gyógyszerallergiás reakció, neuropátia jelentkezhetnek (25). A terbinafin szedése mellett szubakut kután lupus erythematosus (SCLE) is kialakulhat (26). Az adverz gyógyszerreakciók közül jellemző az akut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP) (3. ábra), amely igen lassan gyógyul, mivel a terbinafin a keratinizált szövetekben dúsul, és ürülése onnan elhúzódó (3). Gyógyszerinterakciók a triciklusos antidepresszánsokkal, MAO-B-gátlókkal, béta-blokkolókkal és ciklosporinnal ismertek (7, 25). Visszatérő kérdés, hogy szükséges-e laborvizsgálat a terbinafin kezelés mellett, azonban az irodalmi adatok alapján ez kevésbé indokolt, kivéve, ha a betegnél ismert májbetegség (27).

Flukonazol (azolszármazék, triazol): kizárólag szisztémás alkalmazás lehetséges, per os és parenterálisan is jó hatékonysággal adható, a központi idegrendszerbe jól penetrál. Beszűkülte vesefunkció esetén dóziscsökkentéssel adható. Candida infekciók esetén merülhet fel főként a használata, de dermatofitonok esetén is használható. A *C. krusei* primeren rezisztens, a *C. glabrata* esetén is gyakori a rezisztencia (7, 15). Sajnálatos tendencia, hogy a *C. albicans* esetén is egyre több flukonazol rezisztens törzs (28). A flukonazol kevésbé májkárosító, mint az itrakonazol, viszont a vese funkcióját ronthatja (10, 25). Ismertebb mellékhatásai még a gyógyszerallergiás reakciók, gasztrointesztinális panaszok és fejfájás megjelenése. Interakciók a triciklusos antidepresszánsokkal, antiepileptikumokkal, ibuprofennel, fentanillal, ciklosporinnal, ciklofoszfamid, amlodipinnel, warfarinnal, teofillinnel, valamint szulfanilurea típusú orális antidiabetikumokkal ismertek. Szta-tinokkal történő együttes alkalmazás esetén rabdomiolízis előfordulhat (7, 25).

Itrakonazol (azolszármazék, triazol): alapvetően fungisztatikus, esetenként fungicid hatású, legszélesebb hatásspektrumú, de több mellékhatással járó antimikotikum. Candidiasis és *Aspergillus* fajok által okozott mikózisok esetén is alkalmazható, azonban a *C. glabrata* rezisztens lehet. Az *Aspergillus*oknál is egyre növekvő itrakonazol rezisztencia figyelhető meg. Lökésterépiában is használható, felszívódása kedvezőbb az étkezés során. A bőrben és a genitáliák nyálkahártyájában dúsul, a központi idegrendszerbe a flukonazzal ellentétben kevésbé jut be. Metabolizációja a májban történik, mellékhatásként gaszt-



3. ábra

Akut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP) a PTE ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika képanyagából

rointesztinális panaszok, májenzim eltérések, neuropátia, gyógyszerallergiás reakciók jelentkeznek. Interakciókat szildenafilfillal, sztatinokkal, buspironnal, aripiprazollal, karbamazepinnel, midazolammal, fentanillal, ciklosporinnal, everolimusszal, ivabradinnal, dabrafenibbel, apixabannal, digoxinnal, kumarin típusú antikoagulánsokkal és antivirális szerekkel írtak le (7, 10, 25).

További szisztémás kezelések: az alábbi hatóanyagok alkalmazása a rutin bőrgyógyászati praxisban ritkábban fordul elő, súlyosabb bőr- és légyszervi infekciók, mélygombás fertőzések kezelése esetén merülhet fel applikációjuk. Az azol csoportba sorolható hatóanyagok a vorikonazol, pozakonazol, és izovukonazol. Leginkább rezisztens *C. glabrata/krusei*, emellett *Aspergillus* fertőzésekben és mucormycosis esetén javasoltak. Ezeknél a szereknél gasztrointesztinális mellékhatásokkal, fotoszenzitivitással, arci és tüdőödémával számolhatunk mellékhatásként (3, 7, 25).

Az amfotericin B makrolid vázú antimikotikum, a sejtmembránba való beépülésével fejti ki hatását, jelenleg is elterjedt hatóanyagoknak számít, profilaxisban és széles spektrumú terápiákban, rezisztens infekciókban indítható (29). Candidiasis, aspergillosis, mucormycosis és cryptococcosis képezhetik az indikációs körét. Legsúlyosabb mellékhatásai a vese- és májtoxicitás, valamint szívelégtelenség és malignus ritmuszavarok előidézése. A rezisztencia elkerülése érdekében a flucitozin hatóanyagot minden esetben az amfotericin B-vel kombinációban adjuk (3, 7, 25).

Növekvő jelentőségű gyógyszercsoportnak számítanak az echinokandinok, amelyek a sejfal β -D-glükán komponensére hatnak. A legfontosabb hatóanyagok a kaszopofungin, mikafungin, anidulafungin, elsősorban *Aspergillus* és rezisztens *Candida* infekciók (köztük *C. glabrata*) esetén használhatóak (15, 25). Mellékhatásként láz, arcödéma, vénás gyulladások, anémia, hipokalémia, kipirulás, máj-

enzimszint emelkedés, beszűkült vesefunkciók jelentkezhetnek (7, 25).

Antimikotikumok és terhesség, szoptatás

A terhesség egész ideje alatt javasolhatóak a lokális antifungális szerek, beleértve az azolszármazékokat is. Szisztémás antimikotikumok alkalmazását illetően az irodalom ellentmondásos adatokról számol be. Amennyiben szisztémás kezelés elkerülhetetlen, úgy a terbinafint, amfotericin B-t és lipidszármazékait tekinti a magzat szempontjából legbiztonságosabbnak (25, 30). Egyes szakértők a flukonazol alkalmazását is javasolják (31). Elsődleges szempont az előny-kockázat mérlegelése, a terhesség és szoptatás ideje alatt a szisztémás terápia bevezetése súlyos infekció esetén merülhet fel. Az onychomycosis szisztémás kezelése a terhességet és szoptatást követő időszakra halasztandó, lokális kezeléssel megakadályozható a folyamat további terjedése, a tünetek egyensúlyban tarthatóak.

Antimikotikus rezisztencia

A rezisztencia kialakulásának veszélye nem csak az antibiotikumokhoz kapcsolódik, hanem a gombafajok esetén is egyre számottevőbb tényező, különösen a non-albicans Candidák esetén. Erre mutat rá az is, hogy manapság már dominálnak a non-albicans fajok az egyes infekciók hátterében. Évekkel ezelőtt figyelemfelkeltő volt a polirezisztens *C. auris* megjelenése, ugyanakkor a *C. albicans*-hoz mérten gyengébb virulencia faktoraik révén nem terjedt el. A helyzetet viszont megnehezíti, hogy viszonylag kevés szert hagytak jóvá a gombás fertőzések kezelésére az elmúlt tíz évben (15).

Alapvetően mikológiai és klinikai rezisztenciát különböztethetünk el. Az elsődleges rezisztencia a gyógyszerrel való érintkezéstől függetlenül fennáll, a másodlagos a gyógyszerrel való érintkezés eredményeként jön létre (15, 22). A mikrobiológiai rezisztencia mechanizmusai jellemzően a gombafajok génmutációin vagy a génexpresszió változásain alapulnak, amelyek az antimikotikumok felvételének csökkenését, illetve a gyógyszer támadáspontjaként szolgáló sejtalkotók strukturális változásait eredményezik. Ezáltal nő a hatóanyagok lebomlásának sebessége, és a fungális sejtekből az antimikotikumok kiáramlása (efflux) (32, 33). Az azol származékok rezisztenciáját például a megnövekedett efflux, az allilaminok (pl.: terbinafin) rezisztenciáját főként a szkvalén-epoxidáz gén aminosavszubsztitúciói okozzák, amelyek csökkentik a hatóanyag kötődési kapacitását. A gyógyszer lebomlásáról és az efflux transzporter expressziójának növekedéséről is van irodalmi adat (15, 34). A gombaellenes rezisztencia további mechanizmusa a poliszacharidokból vagy más polimerekből álló extracelluláris biofilm képzése, amely hatékonyan védi a patogén gombát mind a gazdaszervezet immunrendszerét, mind az antimikotikumok ellen (22).

Bizonyos esetekben a mikotikus fertőzések a megfelelő terápiás szer adekvát koncentrációban való alkalmazása

esetén is perzisztálhatnak. Ilyen esetekben beszélhetünk úgynevezett klinikai rezisztenciáról, amely a páciens szerkezete, az adott kórokozó és az alkalmazott gyógyszer között kialakuló kölcsönhatásokat eredményez (19, 22, 33, 34). A mikózisok esetében is igaz, hogy a kombinációban történő alkalmazás csökkenti a rezisztenciára való hajlámot (22, 35). Ugyanakkor az újabb antimikotikus szerek fejlesztése mindenképpen kulcsfontosságú a rezisztencia problémájával kapcsolatos versenyfutásban.

Összefoglalás

Összegzőként elmondhatjuk, hogy a bőr mikózisainak kezelésében meghatározóak a körültekintően elvégzett mikrobiológiai vizsgálatok, a terápia választás során az előny-kockázat mérlegelése, valamint az adekvát dózis és időtartam alkalmazása. A megoldandó problémák között szerepel a diagnosztikai eljárások fejlesztése és a klinikai gyakorlatba történő bevezetésük, valamint az antifungális rezisztenciához kapcsolódó problémakörök fel-tárása. A jövőben még az új hatóanyagok elterjedésével, és a kombinációk alkalmazásával várható nagyobb terápiás siker. A terület szépségét adja, hogy szorosan összekapcsolódik az elméleti területen dolgozó szakemberek és a klinikusok munkája. A mikózisok kezelésében meghatározó az interdiszciplináris szemlélet.

IRODALOM

1. Gow NAR., Latge JP., Munro CA.: The Fungal Cell Wall: Structure, Biosynthesis, and Function. *Microbiol Spectr.* (2017) 5(3). DOI: 10.1128/microbiolspec.FUNK-0035-2016
2. Thompson DS., Carlisle PL., Kadosh D.: Coevolution of morphology and virulence in *Candida* species. *Eukaryot Cell.* (2011) 10(9), 1173-82. DOI: 10.1128/EC.05085-11.
3. Kárpáti S., Gyulai R., Kemény L. és mtsai.: Bőrgyógyászat és venerológia. Medicina Könyvkiadó. (2019), 129-151, 330.
4. Trofa D, Gácsér A, Nosanchuk JD.: *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Rev.* (2008) 21(4), 606-25. DOI: 10.1128/CMR.00013-08.
5. Gácsér A.: Rejtőzködő gyilkosok: A candida gombák. *Természet Világa.* (2015) 146(10), 443-446.
6. Hon-Balla B., Erdős M.: Krónikus mucocutan candidiasis. *Orv Hetil.* (2022) 163(5), 171-180. DOI: 10.1556/650.2022.32409.
7. Simon Gy., Török I.: Gombás betegségek laboratóriumi diagnosztikája és terápiája. Kornétás kiadó, (1998) 21-26, 29-31, 41-44, 45-70, 71-77, 106-110.
8. Ruhnke M.: Epidemiology of *Candida albicans* infections and role of non-*Candida albicans* yeasts. *Curr Drug Targets.* (2006) 7(4), 495-504. DOI: 10.2174/138945006776359421.
9. Hamdino M., Saudy AA., El-Shahed LH., és mtsai.: Identification of *Malassezia* species isolated from some *Malassezia* associated skin diseases. *J Mycol Med.* (2022) 32(4), 101301. DOI: 10.1016/j.mycmed.2022.101301.
10. Németh Cs., Horváth Zs., Szlávicz E. és mtsai.: *Scedosporium apiospermum* fertőzés kezelése vesetranszplantált betegen. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle.* (2020) 96(2) 98-102. DOI: 10.7188/bvsz.2020.96.2.6
11. Gupta AK., Stec N., Summerbell RC. és mtsai.: Onychomycosis: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) 34(9), 1972-1990. DOI: 10.1111/jdv.16394.
12. Faergemann J., Baran R.: Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. *Br J Dermatol.* (2003) 149 Suppl 65, 1-4. DOI: 10.1046/j.1365-2133.149.s65.4.x.

13. *Yadav S., Saxena AK., Capoor MR. és mtsai.*: Comparison of direct microscopic methods using potassium hydroxide, periodic acid Schiff, and calcofluor white with culture in the diagnosis of onychomycosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* (2013) 79(2), 242-3. DOI: 10.4103/0378-6323.107649.
14. *Trave I., Cozzani E., Canepa P. és mtsai.*: Real-life applicability of the Euroarray dermatomycosis kit in the diagnosis of onychomycosis. *Mycoses*. (2022) 65(3), 317-322. DOI: 10.1111/myc.13405.
15. *Gupta AK., Talukder M., Carviel JL. és mtsai.*: Combatting antifungal resistance: Paradigm shift in the diagnosis and management of onychomycosis and dermatomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2023) 37(9), 1706-1717. DOI: 10.1111/jdv.19217.
16. *Bila NM., Costa-Orlandi CB., Vaso CO. és mtsai.*: 2-Hydroxychalcone as a Potent Compound and Photosensitizer Against Dermatophyte Biofilms. *Front Cell Infect Microbiol*. (2021) 11, 679470. DOI: 10.3389/fcimb.2021.679470.
17. *Houš' J., Spížek J., Havlíček V.*: Antifungal Drugs. *Metabolites*. (2020) 10(3), 106. DOI: 10.3390/metabo10030106.
18. *Elewski, BE.*: Onychomycosis: Pathogenesis, Diagnosis, and Management *Clin Microbiol Rev*. (1998) 11(3), 415–429. DOI: 10.1128/CMR.11.3.415.
19. *John AM., Schwartz RA., Janniger CK.*: The kerion: an angry tinea capitis. *Int J Dermatol*. (2018) 57(1), 3-9. DOI: 10.1111/ijd.13423.
20. *Maysner P., Nenoff P., Reinel D. és mtsai.*: S1 guidelines: Tinea capitis. *J Dtsch Dermatol Ges*. (2020) 18(2), 161-179. DOI: 10.1111/ddg.14026.
21. *Greenblatt DJ., Mikus G.*: Ketoconazole and Liver Injury: A Five-Year Update. *Clin Pharmacol Drug Dev*. (2019) 8(1), 6-8. DOI: 10.1002/cpdd.652.
22. *Gupta AK., Venkataraman M.*: Antifungal resistance in superficial mycoses. *J Dermatolog Treat*. (2022) 33(4), 1888-1895. DOI: 10.1080/09546634.2021.194242.
23. *Gupta AK., Versteeg SG.*: Tavaborole – a treatment for onychomycosis of the toenails. *Expert Rev Clin Pharmacol*. (2016) 9(9), 1145-52. DOI: 10.1080/17512433.2016.1206467.
24. *Gupta AK., Hal DC.*: Diagnosing onychomycosis: A step forward? *J Cosmet Dermatol*. (2022) 21(2), 530-535. DOI: 10.1111/jocd.14681.
25. *Gyires K., Fürst Zs.*: *Farmakológia. Medicina Könyvkiadó* (2007), 869-880.
26. *Lukács P., Károlyi Zs., Barna T. és mtsai.*: Terbinafin indukálta SCLE két eset kapcsán. *Bőrgyógyászai és Venereológiai Szemle*. (2015) 91(5), 174-177. DOI 10.7188/bvsz.2015.91.5.2.
27. *Stolmeier DA., Stratman HB., McIntee TJ és mtsai.*: Utility of Laboratory Test Result Monitoring in Patients Taking Oral Terbinafine or Griseofulvin for Dermatophyte Infections. (2018) *I54(12)*, 1409-1416. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3578.
28. *Gong Y., Yin S., Sun S. és mtsai.*: Chelerythrine reverses the drug resistance of resistant *Candida albicans* and the biofilm to fluconazole. *Future Microbiol*. (2022) 17, 1325-1333. DOI: 10.2217/fmb-2021-0203.
29. *Sinkó J.*: Az amfotericin B napjaink gombainfekcióinak kezelésében: meghaladott vagy korszerű terápiás lehetőség? *Hematológia–Transzfuziológia*. (2018) 51(3), 134-140. DOI: 10.1556/2068.2018.51.3.4.
30. *Patel MA., Aliporewala VM., Patel DA.*: Common Antifungal Drugs in Pregnancy: Risks and Precautions. *J Obstet Gynaecol India*. (2021) 71(6), 577-582. DOI: 10.1007/s13224-021-01586-8.
31. *Pilmis B., Jullien V., Sobel J., és mtsai.*: Antifungal drugs during pregnancy: an updated review. *J Antimicrob Chemother*. (2015) 70(1), 14-22. DOI: 10.1093/jac/dku355.
32. *Martins MP., Franceschini ACC., Jacob TR. és mtsai.*: Compensatory expression of multidrug-resistance genes encoding ABC transporters in dermatophytes. *J Med Microbiol*. (2016) 65(7), 605-610. DOI: 10.1099/jmm.0.000268.
33. *Fachin AL., Ferreira-Nozawa MS., Maccheroni W. és mtsai.*: Role of the ABC transporter TruMDR2 in terbinafine, 4-nitroquinoline N-oxide and ethidium bromide susceptibility in *Trichophyton rubrum*. *J Med Microbiol*. (2006) 55(Pt 8), 1093-1099. DOI: 10.1099/jmm.0.46522-0.
34. *Kano R.*: ATP-binding Cassette (ABC) Transporter Proteins in Highly Terbinafine-resistant Strains of *Trichophyton indotineae* (Former Species Name: *Trichophyton interdigitale*). *Med Mycol J*. (2021) 62(1), 21-25. DOI: 10.3314/mmj.20-00014.
35. *Mijaljica, D., Spada F., Harrison IP.*: Emerging Trends in the Use of Topical Antifungal-Corticosteroid Combinations. *J Fungi (Basel)*. (2022) 8(8), 812. DOI: 10.3390/jof8080812.

Érkezett: 2024.07.04.

Közlésre elfogadva: 2024.07.08.