

Novinky v epidemiologii a léčbě dermatofytóz

doc. MUDr. Ivana Kuklová, CSc., Jiřina Stará, Kateřina Sedláková

Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN

V roce 2015 jsme provedli v mykologické laboratoři Dermatovenerologické kliniky 1. LF UK a VFN celkem 3 654 mykologických odběrů. Dermatofyty byly vykultivovány v 807 případech. Nejčastěji diagnostikovaným dermatofytem bylo *T. rubrum* (91,5 %), následovalo *T. interdigitalie* (4,5 %) a *M. canis* (1,8 %). Ostatní dermatofyty jako *A. benhamiae*, *T. tonsurans*, *E. floccosum* a *M. gypseum* byly vzácnější. Spektrum dermatofytů je podobné jako v minulých letech, vysoký podíl antropofilních druhů odpovídá městské populaci. Cílem práce je podat přehled současných a budoucích možností antimykotické léčby dermatofytóz.

Klíčová slova: dermatofyty, epidemiologie, léčba.

Current epidemiology and the treatment options of dermatophyte infection

A total of 3 654 samples were collected in the Mycological Laboratory of the Department of Dermatovenology, 1st Faculty of Medicine, Prague in 2015. *T. rubrum* was the most frequent dermatophyte isolated (91,5%), followed by *T. interdigitalie* (4,5%) and *M. canis* (1,8%). Less frequently isolated were *A. benhamiae*, *T. tonsurans*, *E. floccosum* a *M. gypseum*. The spectrum of dermatophytes is similar to previous years, there is a high proportion of anthropophilic species, which corresponds to the composition of the urban population. This review discusses the current and future treatment options of dermatophytoses.

Key words: dermatophytes, epidemiology, treatment.

Epidemiologie dermatofytóz v materiálu Dermatovenerologické kliniky 1. LF UK

V roce 2015 jsme provedli celkem 3 654 mykologických odběrů. Nejčastěji vyšetřujeme nehty nohou (2 015 odběrů), plosky a mezprsty (417 odběrů), kůži trupu (402 odběrů), nehty rukou (392 odběrů), kštici (59 odběrů). Dermatofyty byly vykultivovány v 807 případech. Nejčastěji diagnostikovaným dermatofytem bylo *T. rubrum* (91,5 %), *T. interdigitalie* (4,5 %) a *M. canis* (1,8 %), ostatní dermatofyty jako *A. benhamiae*, *T. tonsurans*, *E. floccosum* a *M. gypseum* byly vykultivovány v méně než 2 % případů. (Tab. 1). Spektrum dermatofytů je podobné jako v minulých letech, vysoký podíl antropofilních druhů odpovídá městské populaci a vysokému podílu mykologických odběrů z nehtů.

Epidemiologie dermatofytóz v Evropě

V rozvinutých evropských zemích je nejčastějším původcem tinea pedis, onychomykózy, tinea corporis a inguinalis dermatofyt *T. rubrum*. K jeho rozšíření přispěly podmínky druhé světové války, hromadné ubytování a špatná hygiena. Dalším známým momentem, který přispěl k šíření *T. rubrum*, je cestování a zvýšení aktivity v oblasti sportu. *T. rubrum* má navíc nepatrné antigenní vlastnosti a lidský imunitní systém na něj jen slabě reaguje. Pacienti, kterým *T. rubrum* nepůsobí žádné obtíže, jsou zvláště disponováni k tomu, aby dlouhodobě sloužili jako zdroj infekce. Dalšími častými dermatofyty jsou *M. canis*, *T. mentagrophytes* var. *granulosum* (nově *T. interdigitale*) a *T. verrucosum*, část z nich se rozšířila ze Středomoří. Ostatní dermatofyty jako *M. audouinii*, *T. soudanense* a *T. violaceum* (tvořící takzvané imigrační mykózy) jsou

Tab. 1. Dermatofyty v materiálu DV kliniky 1. LF UK v r. 2015, N = 807

	Abs.	%
<i>T. rubrum</i>	739	91,5
<i>T. interdigitalie</i>	36	4,5
<i>M. canis</i>	15	1,8
<i>A. benhamiae</i>	6	≤ 1
<i>E. floccosum</i>	5	≤ 1
<i>T. tonsurans</i>	4	≤ 1
<i>M. gypseum</i>	2	≤ 1

endemické v Africe a v některých částech Asie. V Evropě jsou izolovány jen zřídka, ale díky migraci a turistice se předpokládá jejich nárůst. Trendem v evropských velkoměstech je nárůst počtu případů tinea capitis vyvolaných antropofilními dermatofyty. Nejvyšší vzestup infekcí *T. tonsurans* byl zaznamenán ve Velké Británii, ve Francii vzrostl počet infekcí *M. audouinii*, *T. soudanense*. Tento trend je přisuzován migraci ze Subsaharské Afriky a Karibiku (2).

Léčba dermatofytóz

Výběr antimykotika je ovlivněn etiologickým agens, rozsahem, lokalizací (hladká kůže, intertriginózní plochy, kštice, nehty), charakterem postižení (suchá, mokvající ložiska), snášenlivostí a cenou (3). Na snášenlivosti a compliance se může podílet i délka a frekvence podávání daného preparátu, tady získávají výhodu léky s ověřenou aplikací jednou denně, např. naftifin krém, bifonazol, ekonazol nebo oxikonazol. Projevy tinea pedum lze většinou zvládnout lokálními antimykotiky, naproti tomu projevy tinea capitis, barbae a rozsáhlejší formy onychomýkóz (více než 25 % plochy postižení) je nutno léčit systémově. Případy tinea capitis vyvolané původci rodu *Microsporum* vyžadují navíc dlouhodobější terapii a vyšší dávkování (až dvojnásobné) než infekce vyvolané rodem *Trichophyton*.

Mezi dvě hlavní skupiny patří azoly (ekonazol, bifonazol, klotrimazol aj.) a allylaminy (terbinafin a naftifin).

Azolová antimykotika

Jedná se o syntetické azolové deriváty se širokým spektrem účinku. Skupina se dělí podle počtu atomů dusíku na heterocykly na imidazolové (se dvěma dusíky), převážně topické, a novější, triazolové (se třemi dusíky), většinou systémové látky. Převládající fungistatický účinek vyplývá z inhibice biosyntézy ergosterolu – klíčové komponenty buněčné membrány hub – na úrovni 24 α -demethylázy, v důsledku čehož dochází k poruchám tvorby buněčné membrány a následně k zástavě růstu. Azoly patří mezi léčiva metabolizovaná prostřednictvím cytochromu P450, zejména subtypu 3A4. Z toho vyplývá interakce s řadou léčiv. V současnosti je známo více než deset imidazolových antimykotik pro lokální aplikaci. Triazolové deriváty itraconazol, flukonazol, vorikonazol, posakonazol a ravukonazol se aplikují naproti tomu systémově. Itraconazol se používá především k léčbě onychomýkóz, je podáván v pulzním režimu v dávce 400 mg denně (2 \times 200 mg) vždy jeden týden v měsíci s následnou třítydenní pauzou. Pro léčbu nehtů nohou jsou doporučovány tři pulzy, pro nehty rukou dva pulzy. K nežádoucím účinkům patří GIT obtíže, bolesti hlavy a exantémy. Intenzita reakcí je nižší při pulzním než při kontinuálním dávkování. Je nutno monitorovat jaterní funkce. Nesmí být podávány pacientům s ventrikulární dysfunkcí a městnavým srdečním selháním

v anamnéze. S itraconazolem jsou absolutně kontraindikovány: terfenadin, astemizol, cisaprid a chinidin pro možný rozvoj maligních komorových dysrytmí, statinová hypolipidemika pro riziko rhabdomyolýzy a benzodiazepiny (midazolam, triazolam) pro riziko intoxikace těmito preparáty (4).

Allylaminy

Jsou reprezentovány terbinafinem a naftifinem. Podobně jako azoly interferují s biosyntézou ergosterolu, ale v jiném kroku, působí inhibici skvalénové epoxidázy. Protože tento enzym není cytochrom P-450 dependentní, mají allylaminy méně vedlejších účinků a lékových interakcí. Podstatným rozdílem jsou však jejich farmakodynamické vlastnosti. Působí fungicidně na řadu druhů dermatofytů rodu *Trichophyton*, avšak fungistaticky na zástupce rodu *Microsporum*. K léčbě nehtů nohou se podává terbinafin v dávce 250 mg denně obvykle po dobu 12 týdnů (výjimečně lze léčbu prodloužit na 16 týdnů), nehty rukou jsou léčeny po dobu 8 týdnů. K vyléčení dochází u 70 % pacientů s dermatofytózou. K léčbě tinea capitis je terbinafin podáván jednou denně v závislosti na věku dítěte. Při věku méně než 20 kg je podáváno 62,5 mg; 20–40 kg = 125 mg; vyšší než 40 kg = 250 mg. K nežádoucím účinkům (NÚ) patří bolesti hlavy, snížená chuť k jídlu, abdominální distenze, nauzea, bolest břicha, průjem, artralgie a myalgie, alergické kožní reakce. K méně častým NÚ patří poruchy chuti (dysgeuzie) ve smyslu hypogeuzie (snížené vnímání chuti) a ageuzie (ztráta chuti). Z kožních příznaků byla vzácně popsána generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), psoriaziformní exantém nebo exacerbace psoriázy, alopecie, exacerbace kožního a systémového lupus erythematoses (5).

I když jsou azoly a allylaminy klinicky účinné jak na dermatofyty, tak na kvasinky, obecně platí, že allylaminy vykazují lepší účinky na infekce vyvolané dermatofyty, azoly jsou naopak efektivnější v léčbě pityriasis versicolor a infekcí vyvolaných kvasinkami (6, 7). Na našem pracovišti se naftifin uplatnil také v léčbě infekcí vyvolaných relativně nově popsaným zoofilním dermatofytem *Arthroderma benhamiae* (teleomorfa od *Trichophyton* sp). Zdrojem infekce diagnostikované u 25 pacientů bylo v devíti případech morče, ve dvou případech jiní hlodavci a ve třech případech pes. V lokální léčbě se nejlépe uplatnil naftifin a ciklopiroxolamin (8). Obě antimykotika vy-

Přehled antimykotik k terapii dermatofytóz

ALLYLAMINOVÉ DERIVÁTY
naftifin crm, sol – Exoderil
terbinafin crm, spr, gel, tbl – Lamisil, Terfimed, Terbistad a dal.
AZOLOVÁ CHEMOTERAPEUTIKA
Imidazolové deriváty
bifonazol crm, sol, sada na nehty, ung – Canespor, Mycospor
ekonazol sup. vag, crm, sol, spr, pst, lot – Pevaryl, Gyno-Pevaryl
fentikonazol vag. cps, vag. crm – Lomexin
flutrimazol crm, gel, spr – Micetal
ketokonazol crm, shp, plv, sol tbl – Nizoral
klotrimazol crm, spr, pasta – Canesten, Clotrimazol AL, Candibene, Canifug, Imazol a dal.
mikonazol vag. tab – Klion-Dz
oxikonazol crm, plv – Myfungar
Triazolové deriváty
flukonazol plv, cps, i. v. – Diflucan, Mycomax a dal.
itraconazol sol cps, i. v. – Sporanox, Prokanazol a dal.
MORFOLINOVÉ DERIVÁTY
amorolfín crm, lac – Loceryl
PYRIDINOVÉ DERIVÁTY
ciklopiroxolamin crm, lot, lac – Batrafen, Polinail a dal.

kazují vedle antimykotického účinku také účinek protizánětlivý. Mechanismus účinku není přesně znám, ale předpokládá se, že naftifin inhibuje funkci neutrofilů (včetně chemotaxe) při vazbě na steroly buněčné membrány, ciklopiroxolamin inhibuje syntézu leukotrienů a prostaglandinů (9).

Nová antimykotika

Výzkum nových antimykotik je zaměřen především na řešení systémových infekcí, ale hledají se i účinnější látky především na léčbu onychomýkóz. K novým širokospektrým perorálně podávaným azolům testovaným v léčbě onychomýkóz patří např. ravukonazol. V jedné klinické studii se 151 účastníků s distální onychomýkózou vykazoval při dávkování 200 mg denně po dobu 12 týdnů 95% klinickou a 59% mykologickou účinnost. K nejčastějším vedlejším účinkům patřila bolest hlavy (10). K dalším azolům, jejichž účinnost je testována v druhé fázi klinických studií, patří pramikonazol, isavukonazol a albakonazol, který vykazuje při perorálním podávání vysokou biologickou dostupnost (11). Z místně podávaných preparátů je ve studiích in vitro vysoce účinný nedávno syntetizovaný **tavaborol** ve formě 5% laku, který interferuje se syntézou proteinů hub působením na cytoplazmické aminoacyl-transfer RNA (tRNA) syntetázy (11, 12). Vyznačuje se nižší molekulo-

vou hmotností než ostatní antimykotika, a tím i lepší penetrací. Dalším nově syntetizovaným lokálním antimykotikem testovaným v USA, Kanadě a Japonsku je **efinakonazol**, inhibitor sterol 14 α -demetylázy. Ve studiích in vitro je účinnější než terbinafin, ciclopirox, itraconazol a amorolfín. Novinkou je preparát označovaný jako **NB-002**, nanoemulze „olej ve vodě“ obsahující cetylpyridiniumchlorid. In vitro působí

fungicidně na dermatofyty, non-dermatofyty a kvasinky. Výhodou je působení na houby, které nevykazují aktivní růst a dobře proniká do nehtů bez systémového vstřebávání (11, 13). Dalším testovaným antimykotikem je **TDT 067**, jedná se o nový nosič na bázi kapalného spreje, obsahuje 15 mg / ml terbinafinu v transfersomu. Byl vyvinut k lepší penetraci terbinafinu do nehtové ploténky, nehtového lůžka a okolní tkáně

k léčbě onychomykózy. V transfersomu jsou obsaženy kompozitní lipidové agregáty, které jsou snadno deformovatelné a mají vysokou povrchovou hydrofilnost. Tím je zaručena vysoká a dostatečně hluboká akumulace léčiva (14). V poslední době se objevují práce využívající termální a netermální laserterapii a fotodynamickou léčbu. Jedná se spíše o jednotlivé kazuistiky než komparativní studie (15, 16).

LITERATURA

1. Kuklová I, Kučerová H. Fungal infections in Prague, Czech Republic, between 1987 and 1998. *Mycoses* 2000; 44: 493–496.
2. Havlickova B, et al. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses*, 2008; 51: 2–15.
3. Buchta V, et al. Současné možnosti léčby kožních a slizničních mykóz. *Prakt. lékařn.* 2009; 5(6): 279–288.
4. Janssen Pharma. SPORANOX® (itraconazole) Capsules. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020083s048s049s050lbl.pdf.
5. Souhrn údajů o přípravku. Terbinafin Actavis 250 mg (Actavis Group Hf., Hafnarfjörður, Island), 2015 (www.sukl.cz).
6. Crawford F, Hollis S. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3): CD001434.
7. Del Rosso JQ, Kircik LH. Optimizing topical antifungal therapy for superficial cutaneous fungal infections: focus on topical naftifine for cutaneous dermatophytosis. *J Drugs Dermatol* 2013; 12(11 Suppl): 165–171.
8. Škofepová M, Hubka V, Polášková S, Stará J, Čmoková A. Naše první zkušenosti s infekcemi vyvolanými *Arthroderma benhamiae* (Trichophyton sp.). *Čes-slov Derm*, 2014; 89(4): 192–198.
9. Tronnier H. Entzündliche Dermatomykosen-Therapie. Vergleich zwischen Naftifin und einem corticosteroidhaltigen Imidazol-Derivat. *Mykosen* 1985; 28(Suppl 1): 98–108.
10. Girmenia, C. New generation azole antifungals in clinical investigation. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18: 1279–1295.
11. Gupta AK 1, Simpson FC. Investigational drugs for onychomycosis. *Expert Opin Investig Drugs*, 2014; 23(1): 97–106.
12. Kumar S, Kimball AB. New antifungal therapies for the treatment of onychomycosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18: 727–734.
13. Voleková A. Antimykotiká v dermatologii. *Dermatol. prax*, 2012; 6(4): 152–157.
14. Ghannoum M, Isham N, Herbert J, et al. Activity of TDT 067 (Terbinafine in Transfersome) against Agents of Onychomycosis, as Determined by Minimum Inhibitory and Fungicidal Concentrations. *J Clin Microbio* 2011; 49: 1716–1720.
15. Smijs TG, Pavel S. The susceptibility of dermatophytes to photodynamic treatment with special focus on *Trichophyton rubrum*. *Photochem Photobiol* 2011; 87(1): 2–13.
16. Galvan Garcia HR. Onychomycosis: 1064-nm Nd:YAG q-switch laser treatment. *J Cosmet Dermatol.* 2014; 13(3): 232–235.