

*Hajdú-Bihar Megyei Kórház-rendelőintézet Mikológiai Laboratórium*  
(kórházigazgató: dr. G. Kiss Gyula)

## Vulvovaginalis candidosisok kezelése omoconazol-nitrát hüvelykúppal

### Therapy of vulvovaginal candidosis with omoconazole-nitrate vaginal-suppository

HALMY KLÁRA DR.

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A 43 vaginalis mycosis nőbetegnél alkalmazott egyszeri 900 mg-os omoconazol-nitrát hüvelykúp a betegség klinikai tüneteit minimálisra csökkentette. A pozitív gombakultúrák az esetek 73-75%-ában negatívvá váltak. A kezelések folyamán mellékhatások nem mutatkoztak. In vitro vizsgálatokban rezisztens törzsek az omoconazol-nitráttal szemben nem fordultak elő. A kezelés sem az adherenciát, sem a szekretorikus immunglobulinok (IgG, IgA) szintjét nem befolyásolta.

#### Kulcsszavak:

vulvovaginalis candidosis - 900 mg-os omoconazol-nitrát hüvelykúp - candida speciestek

#### SUMMARY

Application of single dose of 900 mg omoconazole-nitrate vaginal suppository in 43 patients of vaginal candidosis, decreased the clinical symptoms of the disease to minimal level. Positive fungi cultures became negative in 73-75% of cases. Treatments did not cause side effects. In vitro resistant cases against omoconazole-nitrate were not detected. Therapy had no influence on either adherence or the level secretory immunoglobulins (IgG, IgA).

#### Key words:

vulvovaginal candidosis - 900 mg omoconazole-nitrate - vaginal suppository - candida species

A vulvovaginalis mycosis egy interdiszciplinárisan jelentkező kórkép. A betegségben szenvedő nőbetegek a bőrgyógyászati, nőgyógyászati és urológiai szakrendeléseket egyaránt felkeresik. A mikológiai kórképeken belül a betegség előfordulása mintegy 30%-os gyakorisággal prognosztizálható. Életük folyamán a nők 75%-a legalább egyszer átesik ezen a betegségen. A fluoros megbetegedéseket 20-25%-ban candida speciestek okozzák (12, 18). Az akut esetek mellett (10-30%), mintegy 5-10%-ban krónikus, visszatérő esetek is előfordulhatnak, amelyek terápiásan nehezen befolyásolhatók (20, 21). Annak ellenére, hogy a vaginalis mycosisok mind külső, mind belső terápiája sokrétű, a gyógyeredmények nem minden esetben kedvezőek. A kezeléseknél előnyben részesítendő a szélesspektrumú, jól tolerálható, a gomba törzsekkel szemben rezisztenciát nem mutató gyógyszerek. Ezeknek a kritériumoknak az omoconazol-nitrát megfelel, mert in vivo és in vitro hatásos a sarjadzógombákkal szemben és mellékhatásai nem számottevőek.

Vaginalis mycosis betegeink kezelésére az omoconazol-nitrát 900 mg-os hüvelykúpját alkalmaztuk, megvizsgálva a klinikai és mikológiai gyógyulásra kifejtett hatosságát.

#### Betegek és módszerek

43 akut, nem recidíváló vaginalis mycosis nőbeteget egyszeri 900 mg-os omoconazol-nitrát hüvelykúppal kezeltünk. A betegek átlagos életkora 29 (20-40) év, betegségük fennállási ideje átlagban 14 nap volt. Vaginalis mycosisra hajlamosító tényező a betegek anamnézisében nem szerepelt. A betegek klinikai tüneteit a kezelés előtt, ezt követően 1 hét, majd 1 hónap múlva regisztráltuk. A mikológiai vizsgálatokat (mikroszkópos és tenyésztéses) hasonló időpontokban végeztük. A mikroszkópos preparátumokat Löffler-metilénkék oldattal készítettük el. A Sabouraud glucose agaron kitenyésztett ötnél nagyobb számú teleppel bíró, vagy diffúzan növekvő kultúrákat értékeltünk pozitívan. A mikológiai vizsgálatokat 32 partnernél is elvégeztük. A kórokozókkal Fungitest kittel és koronglemez módszerrel omoconazol-nitráttal rezisztencia vizsgálatokat végeztünk. A székettenyésztések a Hajdú-Bihar Megyei ANTSZ laboratóriumában történtek. Intrakután próbákra az Epipharm által forgalmazott Pangramin *Candida albicans* (*C. albicans*) antigént alkalmaztuk a kezelés előtt és a kontroll vizsgálatoknál. A 8,0 mm-nél nagyobb kiterjedésű reakciókat pozitívnak értékeltük. A candida adherencia vizsgálatokra Aly és munkatársai szerint (1) Faergemann módosításával (4) ajánlott módszert alkalmaztuk a kezelés előtt és a kontroll vizsgálatok alkalmával. Az eredményeket egyéb vaginitises betegeknek kapott értékekkel hasonlítottuk össze. A vaginalis szekrénum IgG, IgA szintjeit Honbo (7) eljárása szerint ELISA módszerrel határoztuk meg. Kontrollként egyéb vaginosisban szenvedő betegek eredményeit alkalmaztuk. A reakcióhoz candida mannan antigént használtunk. A szekrétumokat Schneider (19) eljárása szerint a posterior fornix physiologiás NaCl oldattal való átöblítésével nyertük, liofilizálás után PBS-be vettük fel és ennek a hígításait használtuk az ELISA reakciónál.



Statistikai elemzésre a Student féle 1 és 2 mintás „t” próbát alkalmaztuk.

## Eredmények és megbeszélés

Az akut vaginalis mycosisok jellegzetes klinikai tünetegyüttese szinte valamennyi betegnél jelentkezett. 43 nőbetegnél: fluor 40, pruritus 43, hyperaemia 43, oedema 3 betegnél mutatkozott. A mikroszkópos gombavizsgálat a kezelés előtt valamennyi esetben pozitív volt. A leletek az 1 hetes kontroll vizsgálatnál 5, az 1 hónapos kontrollnál 4 betegnél mikroszkóposan még pozitívak voltak. A *kitegyesztett kórokozókat az 1. táblázatban* foglaltuk össze. A kórokozók közül a leggyakrabban a *C. albicans* (74%), majd a *C. parapsilosis* (11,6%), egy-egy esetben a *C. tropicalis*, *C. glabrata* és *C. krusei* fordult elő. A sarjadzógombák a vaginalis váladékban – az irodalmi adatok szerint – (15, 22) – a következőképpen oszlanak meg: *C. albicans* 70-90%, *C. glabrata*: 2-10%, *C. krusei*: 1-3%. Gombatenyészteteinkben is a *C. albicans* volt a leggyakoribb, de a *C. parapsilosis* mind a vaginalis váladékban, mind a köröm kaparékokban egyre gyakrabban mutatható ki. A széklettenyésztésekben az esetek legnagyobb részé-

Törzsek	vaginalis mycosis (n=43)	faeces $\geq 10^4$ cs/g (n=40)	partnerek (n=32)
<i>C. albicans</i>	32	6	17
<i>C. krusei</i>	1	–	2
<i>C. parapsilosis</i>	5	1	1
<i>C. tropicalis</i>	2	2	–
<i>C. glabrata</i>	2	–	8
<i>C. kefyr</i>	1	–	–
negatív	–	31	4
Faeces pozitív $\geq 10^4$ csíraszám/g			

1. táblázat

Mikológiai tenyésztések a vaginalis candidosisos betegeknél és partnereiknél a kezelés előtt

ben (31 eset) a csíraszám alacsony ( $<10^4/g^{-1}$ ) volt, míg 9 esetben emelkedett értékű. A székletvizsgálat elsősorban a krónikus esetekben javasolt, mert itt a csíraszám várhatóan magasabb értéket mutat (13, 14, 15). A fertőzések eredetének igazolására a törzsek genotipizálását is elvégzik. Ilyen esetekben lényeges a partnerek vizsgálata, ahol a kórokozók kimutatása nemcsak a glans penisről vett mintákból, hanem a spermiumból is történik. A krónikus esetekben a partnerek kezelése a vulvovaginalis mycosisos nőbetegek gyógyulása szempontjából elengedhetetlen (13, 14, 20, 21). A 32 férfitornernél a glans penisről végzett gombatenyésztés 17 esetben *C. albicans*t igazolt, 8 esetben *C. glabrata* fordult elő. A nő és

Törzsek	<i>C. albicans</i> n=28 rezisztens	<i>C. glabrata</i> n=2 rezisztens
Preparátumok		
5FC 2	–	–
5FC 32	–	–
Ab 2	1	–
Ab 8	–	–
McZ 0,5	1	–
McZ 8	1	–
Keto 0,5	3	–
Keto 4	3	–
Itra 0,5	2	–
Itra 4	2	–
Fluc 8	2	1
Fluc 64	1	–

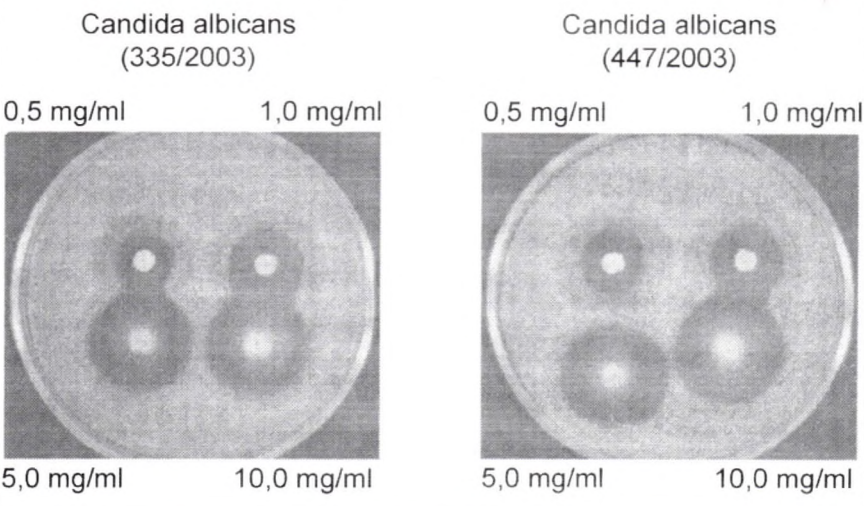
2. táblázat

Rezisztencia vizsgálatok Fungitesztzel

férfi partnereknél nem minden esetben azonosak a törzsek. A vaginalis váladék tenyésztetei inkább a saját száj és bélflóra törzseivel egyeznek, mint a férfi partnerek törzseivel (13, 14).

28 *C. albicans* és 2 *C. glabrata* törzsnél rezisztencia vizsgálatot végeztünk (2. táblázat). 16 *C. albicans* rezisztens volt a ketoconazol, itraconazol vagy fluconazol egyes koncentrációira. Egy *C. glabrata* a fluconazolra volt rezisztens. A *C. glabrata* fluconazolra és itraconazolra de még voriconazolra is rezisztens lehet (3). A *C. krusei* *intrinsic* rezisztens a fluconazolra (8, 9, 11). Az omoconazol-nitráttal végzett vizsgálatokban egy esetben sem lehetett rezisztens sarjadzógombát kimutatni (1. ábra). *Mosse* és *Santoni* (17) megfigyelései is erre utalnak,

Geometriai MIC = 5,0 mg/ml



1. ábra

Resztencia meghatározások omoconazol nitráttal



Reakciók	Kezelés előtt	Kezelés után 1 hét múlva	Kezelés után 1 hónap múlva
Azonnali	14	6	2
Késői	5	9	9
negatív	24	28	32
pozitív reakció: $\geq 8,0$ mm			

### 3. táblázat

Intrakután candidin próba változása a kezelés hatására (n=43)

ugyanis 20 sarjadzógombánál szubinhibítoros omoconazol-nitrát koncentráció mellett sem találtak rezisztens gomba törzseket.

A Pangramin *C. albicans* antigénnel végzett intrakután allergiás bőrpróbák 33%-ban azonnali típusú reakciót mutattak, a késői reakciók előfordulása kisebb mértékű (11,6%). A bőrpróbák az esetek többségében (56%) negatívak voltak (3. táblázat). Az egészséges populáció 10-60%-ára – a népesség candida colonizációja miatt – pozitív reakció jellemző. A betegségben alkalmazott gyógykezelés hatására az azonnali típusú reakciók száma csökkent, a késői reakciók előfordulása mérséklődött, a negatív bőrpróbák pedig gyakoribbá váltak. Az egy hónapos utánvizsgálatnál a szóbanforgó változások még inkább szembetűnők voltak.

Az omoconazol-nitrát imidazol származék, amely hasonlóan az azol típusú antimycoticumokhoz (miconazol, econazol, tioconazol és ketoconazol) az ergosterin bioszintézist a 14  $\alpha$  lanosterin blokkolása révén gátolja. Szélesspektrumú gyógyszer, amely a sarjadzógombákra a tioconazol után a legnagyobb fokú gátlást gyakorolja in vitro. Hatása az econazzal azonos, a többi imidazol vegyületnél a gátlása erőteljesebb (16). A dermatophytonokkal szemben hatásosabb, mint a ketoco-

Tünetek	Kezelés előtt	Kezelés után 1 hét múlva	Kezelés után 1 hónap múlva
Fluor	40	3	3
Pruritus	43	8	3
Hyperaemia	43	7	4
Oedema	3	–	–

### 4. táblázat

A klinikai tünetek változása a kezelés hatására (n=43)

Törzsek	Kezelés előtt	Kezelés után 1 hét múlva	Kezelés után 1 hónap múlva
<i>C. albicans</i>	32	7	4
<i>C. krusei</i>	1	–	–
<i>C. parapsilosis</i>	5	2	–
<i>C. tropicalis</i>	2	–	2
<i>C. glabrata</i>	2	–	1
<i>C. kefyr</i>	1	1	1
negatív	–	33	35

### 5. táblázat

Mikológiai tenyésztések eredményeinek változása a kezelés hatására (n=43)

nazol, vagy a griseofulvin. A penészek közül elsősorban az aspergillusra hat. Jó hatásfokkal alkalmazható a pityrosporum specíesek okozta kórképekben is (5, 10, 16, 17).

Az omoconazol-nitrát a vulvavaginalis candidosis mind akut, mind krónikus formájában – egyéb lokális szerek mellett – előnyös hatásfokkal alkalmazható. A készítmény 150-300-900 mg-os hüvelykúp-

pok formájában van forgalomban (17). A vaginalis nyálkahártyáról minimális a felszívódása, de még 84 óra múlva is fejt ki antimycoticus hatást (23). A 900 mg-os koncentrációjú hüvelykúp hatásossága a tioconazzal azonos (89%-os, 17, 23). A vaginalis mycosisok klinikai szimptomáit minimálisra csökkenti. Vizsgálataink szerint a fluort figyelemre méltóan csökkentette, 43 betegből csak 3-nál (7,5%) maradtak fenn a fluoros tünetek az egy hetes és egy hónapos utánvizsgálatoknál (4. táblázat). A gyógyszer mind a viszketésre, mind a hyperaemiás beszűrődésre is előnyösen hatott. Az oedemás tünetek a kontroll vizsgálatoknál már nem állottak fenn. Mellékhatások: pruritus, égő érzés az esetek 1,7%-ban előfordulhatnak (17). Vizsgálataink során betegeink a kezeléseket mellékhatások nélkül túrték.

Az omoconazol-nitrát mikológiai gyógyulásra való hatása a klinikaihoz hasonlóan eredményes. Az egy hetes kontroll vizsgálatnál (5. táblázat) 33 beteg gombatenyésztése vált negatívvá (76,7%). Az egy hónapos utánvizsgálat alkalmával a betegeink az esetek 82%-ában mikológiaiailag gyógyultak. Mosse (17) betegeinél a 900 mg-os hüvelykúp alkalmazása mellett 89%-os gomba-mentességet ért el. A recidívák esetlegesek, az irodalmi hivatkozások 2-5%-os kiújulásról számolnak be (17, 23).

A candida specíesek vaginalis epithel sejtekhez való adherenciája elősegíti a kolonizációt, ezt követően megnő az invázió lehetősége, amely által a kórokozó behatol a szövetek mélyebb rétegeibe megteremtve az infekció kialakulásának feltételeit (2). Az adherenciát és a penetrációt a candidák extracelluláris enzimei elősegítik, de ez a folyamat az invázióra is hatással van. A savi proteinázok a szekretum immunglobulinjait (IgG, IgA) károsítják és alacsony pH mellett a candidák elszaporodását is beindítják. Az adherencia 25-28 °C-on nagyobb mérvű, mint 37 °C mellett. A hidrofobicitás és a sejtek stacioner állapota növeli az adherencia készségét. A sarjadzógombák közül a *C. albicans* és a *C. tropicalis* rendelkezik a legnagyobb adherencia kapacitással (2). Az akut vaginalis mycosis esetek vizsgálatából kiderült, hogy az adherencia mértékében nem volt különbség az egyéb



vaginosisos esetekhez képest. A kezelés nem változtatta meg a candidák adherenciájának mértékét (6. táblázat).

Az IgG, IgA típusú szekretorikus immunglobulinoknak az infekcióval szemben védőszerepet tulajdonítanak. A szekretorikus immunglobulinok a sarjadzógomba adherenciát gátolják (24). Az akut vaginalis mycosisokban a kontrollhoz képest mind a szekretorikus IgG, mind az IgA szintje fokozottabb. Az omoconazol-nitrát kezelés az egy hónapos kontroll vizsgálatoknál kapott értékeket figyelembe véve, a kiindulási értékeket nem változtatta meg (2. ábra). A szekretorikus IgA a fokozottabb védekezőképesség részejelenségként a krónikus esetekben emelkedik meg (6).

Figyelembe véve az omoconazol-nitrát kedvező hatását a vaginalis mycosisok kezelésében, ezt a terápiás lehetőséget a jövőben a betegek szélesebb körében szeretnénk bevezetni. A krónikus esetekben a belső terápiák (fluconazol, itraconazol) mellett az omoconazol-nitrát mint jó hatásfokú lokál terapeutikum kerülhet alkalmazásra.

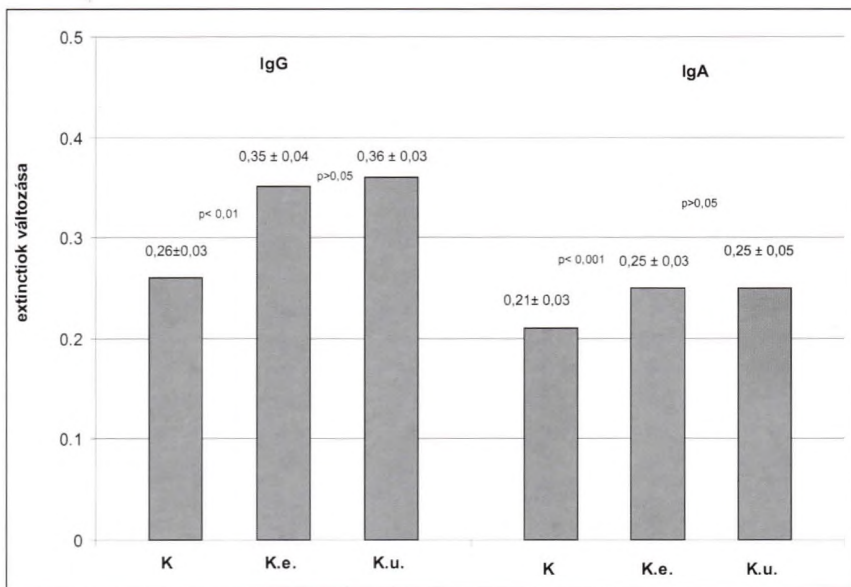
## IRODALOM

- Aly, R., Shinefield, H. R., Strauss, W. G., Maibach, H. I.: Bacterial adherence to nasal cells. *Infect. Immun.* (1977) 17, 546-549.
- Cotter, G. and Kavanagh, K.: Adherence mechanisms of *Candida albicans*. *Br. J. Biomet. Science* (2000) 57, 241-249.
- Czaike, V., Tietz, H. J., Schmalreck, A., Sterry, W. and Schultze, W.: Resistenzbestimmungen bei Erregern chronisch rezidivierender vaginal Candidosen als Voraussetzung für eine effektive Therapie. *Mycoses* (2000) 43, (Suppl. 2) 45-50.
- Faergemann, J., Aly, R., and Maibach, H. I.: Adherence of *Pityrosporum orbiculare* to human stratum corneum cells. *Arch. Dermat. Res.* (1983) 275, 246-250.
- Guilhous, J. J., Labadie, F. and Santoni, A.: Omoconazole 1% cream in the treatment of superficial mycoses with single daily application. *Curr. Ther. Res.* (1992) 51, 396-401.
- Halmi, K.: Összehasonlító vizsgálatok és kezelési eredmények akut és krónikus vulvovaginalis candidiasisban *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (2001) 1, 27-31.
- Honbo, S., Jones, H. E. and Artis, W. M.: Chronic dermatophyte infection evaluation of the Ig class-specific antibody response reactive with polysaccharid and peptide antigens derived from *Trichophyton mentagrophytes*. *J. Invest. Dermatol.* (1984) 82, 287-290.
- Hurley, R. and De Louvois, J.: *Candida* vaginitis. *Postgrad. Med. J.* (1979) 55, 645-647.
- Inci, R.: Antifungal ilaclar. In: Topa Wilke A. Söyletir, G Doganay, M. (eds.) *Infeksiyon Hastahklan ve Mikrobiyolojisi Z. Baski Istanbul: Nobel Tip Kitabevleri* 2002, 296-308.
- Itoyama, T.: In vitro antifungal activity of omoconazole nitrate, a new imidazole antimycotic. *Jap. J. Antibiotics.* (1993) 46, 1-12.
- Johnson, E. M., Warnock, D.W., Lucker, J., Poster, S. R., Sally, C.: Emergence of azole drug resistance in candida from HIV infected patients receiving prolonged fluconazole therapy for oral candidosis. *J. Antimicrob. Chemother.* (1995) 35, 103-114.
- Mending, W.: *Vulvovaginal Candidosis*. Berlin: Springer 1987.
- Mending, W., Gutschmidt, J., Gatenberg, R., Andrade, M. P and Schönian G.: Vergleich der Stammspezifität von Hefepilzen verschiedener Lokalisation bei Frauen mit Vaginal Candidosen. *Mycoses* (1998) 41, (Suppl. 2) 23,25.
- Mending W., Pinto, M., De Andrade, J., Gutschmidt, R. et al.: Strain specificity of yeasts isolated from different locations of women suffering from vaginal candidosis and their partners. *Mycoses* (2000) 43, 387-392.
- Mending, W., and Seebacher, C.: Guideline vulvovaginal candidosis: guideline of the german dermatological society the german speaking mycological society and the working group for infections and infectimmunology of the german society for gynecology and obstetrics. *Mycoses* (2003) 46, 365-369.
- Mosse, M., Alric, M. P., Berceaux, M., Fourcine, N. and Salhi, A.: Vergleichende Studie über die fungistatische in vitro Wirkung von Omoconazol und sechs weiteren Imidazolverbindungen auf Hefepilze. *Path. Biol.* (1986) 34, 684-687.
- Mosse, M. and Santoni, A.: Omoconazole nitrate. *Drugs of today* (1989) 25, 453-457.
- Richardson, M. D. and Warnock, D. W.: *Fungal Infection – diagnosis and management*. 2 nd. edn. Oxford: Blackwell Science 1997, 78-93, 131-148.
- Schneider, J., Vicondi, J., Reguler, P., Quindos, G. et al.: Different antibody response against *Candida albicans* cell wall antigens in cervicovaginal secretions of patients with vulvovaginal candidiasis. *Gynecol Obstet. Invest.* (1990) 30, 174-177.

	Kontroll (n=17)		Betegek (n=43)	
		Kezelés előtt	Kezelés után	Kezelés után 1 hónap múlva
Adherencia átlag	4,5 ± 0,5	4,3 ± 1,6	4,0 ± 0,7	3,6 ± 0,5
Szignifikancia	p>0,05	p>0,05	p>0,05	

6. táblázat

Blastoconidiumok adherenciája a vaginális nyálkahártya epitel sejtjeihez



2. ábra

A szektoros IgG és IgA szintek változása a kezelésre ELISA módszerrel

20. Sobel, J. D.: Epidemiology and pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* (1985) 152, 924-935.
21. Sobel, J. D., Faro, S., Force, R.W. et al.: Vulvovaginal candidiasis epidemiologic, diagnostic and therapeutic considerations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* (1998) 178, 203-211.
22. Urünsak, M., Ilkit, M., Evrüke, C. and Urünsak, I.: Clinical and mycological efficacy of single-day oral treatment with itraconazole (400 mg) in acut vulvovaginal candidosis. *Mycoses* (2004) 47, 422-427.
23. Vekemans, M., Combes, T. and Broekhuysen, J.: Persistence of omoconazole in human vaginal fluid. *Arzneim. Forsch. Drug. Res.* (1990) 40, 1263-1264.
24. Vudhieamnong, K., Walker, D. M. and Ryley, H. G.: The effect of secretory immunoglobulin A on the in vitro adherence of the yeast *Candida albicans* to human oral epithelial cells. *Arch. Oral. Biol.* (1982) 27, 617-621.
- Érkezett: 2005- VII. 1.  
Közlésre elfogadva: 2005. VIII. 29.

## Hazai Hírek

A Magyar Dermatológiai Társulat Kontakt Dermatitis Munkacsoportja 2005. november 18-án a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika tárgyalótermében ez évi ülését megtartotta.

A munkacsoport ülésén az alábbi előadások hangzottak el:

- „Természetes anyagok szenzibilizációs hatásai” (*Temesvári E.*).
- „Tetoválás bőrgyógyászai vonatkozásai” (*Kohánka V.*).

A munkacsoport a fenti program szerint áttekintette és megtárgyalta a növényi és egyéb ún. természetes anyagok túlérzékenyítő allergénjeinek jellemző klinikai tüneteit, ezen allergének tesztelésekor felmerülő metodikai kérdéseit (tesztelésre használható anyag, koncentráció, bőrtesztek értékelése stb.). A tetováló anyagok mellékhatásainak ismertetése során a túlérzékenyítő hatás mellett a kivitelezés szabályozatlansága, a beavatkozások során jelentkező infekciók, valamint a már kora gyermekkorban alkalmazott tapaszok, matricák divatjának következményei és ezek szabályozására irányuló intézkedések tervezete is megbeszélésre került.

Budapest, 2005. november 20.

*Dr. Temesvári Erzsébet*  
*Kontakt Dermatitis Munkacsoport elnöke*