

## ***Demodex* speciesek kimutatása papulo-pustulosus rosaceában**

### **II. A demodicosis kezelése**

## **Demonstration of *Demodex* species in papulopustular rosacea**

### **II. Treatment of demodicosis**

VERES GÁBOR DR.<sup>1</sup>, HORVÁTH ATTILA DR.<sup>2</sup>

Magánpraxis, Budaörs<sup>1</sup>  
Simmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,  
Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest<sup>2</sup>

#### **ÖSSZEFOGLALÁS**

A szerzők papulopustulosus rosacea tüneteivel jelentkező betegeknél, fél éves időtartamban vizsgálták a *Demodex* fajok előfordulását. Ehhez azonnal elvégezhető, natív mikroszkópos módszert alkalmaztak.

A kórisme felállítása a demodicosis nemzetközileg elfogadott diagnosztikus kritériumai alapján történt. A betegeket egy hónapig kezelték a szakirodalom által acaricidnek véleményezett, 5%-os permethrin krémmel. Ezután ismételt mikroszkópos vizsgálat alapján véleményezték az atkaölő hatást.

A vizsgálatok arra utalnak, hogy a permethrin krém acaricid hatása viszonylag csekély, jóllehet, a kis elemszám, valamint a viszonylag rövid kezelési idő, messzemenő következtetések levonását nem teszi lehetővé.

A demodicosis terápiás nehézségei további, esetleg csak külföldről beszerezhető szerekkel végzendő vizsgálatokat tesznek szükségessé.

A szerzők a második részben a demodicosis kezelési lehetőségeit tárgyalják, saját beteganyagán végzett vizsgálatok és irodalmi adatok alapján.

#### **Kulcsszavak:**

**demodicosis - direct mikroszkópos vizsgálat - kezelés**

#### **SUMMARY**

The authors tried to detect *Demodex* spp. in all patients presented with papulopustular rosacea during a half year. They used simple, immediately available native microscopic examination.

The internationally accepted diagnostic criteria of demodicosis were adopted. The patients were treated with permethrin 5% cream, which regarded as acaricidal according to the literature. After one month, the insecticide activity of the treatment was measured by microscopic examination.

It was concluded, that permethrin cream has a weak acaricidal activity for demodex mites, but considering the relatively small size of the patient group and short treatment period, far-reaching conclusions were not made.

The therapeutic difficulties of demodicosis make further investigations necessary with treatments possibly only available from abroad.

In the second part, the authors discuss the treatment options of demodicosis based on the observations on their own patients and findings in the literature.

#### **Key words:**

**demodicosis - direct microscopic examination - treatment**

#### **A demodicosis kezelése**

Ha sikerült kimutatni az atkát, a beteget kezelni kell. Megkülönböztetünk specifikus – acaricid – és nem specifikus – tüneti – kezelést. Utóbbira nem térünk ki, lényegében a rosaceában használt kezelések alkalmasak ez esetben is (retinoidok, antibiotikumok, hidratálás, nagyobb gyulladásos elemi jelenségekre enyhe cryotherapy stb.).

Az atkák eltüntetése a bőrből véleményünk szerint illúzió – mintha coli baktérium-mentessé szeretnénk tenni a vastagbelet. Ugyanakkor hosszú távú eredmény feltehetően csak insecticid (acaricid) szerekkel érhető el, melyekből többfelét említ a szakirodalom.

#### **Szisztémás acaricid kezelés**

*Metronidazol*

Direkt acaricid hatása nincs – feltételezések szerint a

Levelező szerző: Dr. Veres Gábor  
e-mail: nagyveres@gmail.com

metabolitjai acaricidek. E mellett vazóaktív, gyulladás-csökkentő és gyenge fényvédő hatása teszi alkalmassá a rosacea és rokon kórképek kezelésére (23).

#### *Ivermectin*

„Off-label” indikációban, külföldről megrendelhető. Franciaországból származó Stromectol® hatását vizsgáltuk demodicosisban. Alkalmazását kevés irodalmi adat támasztja alá.

A szisztémás szerek előnye, hogy a szőrtüsző mélyebb részén is hatnak. Mivel az atkák populációja az infundibulumban zajlik (23), lokális kezeléssel is csökkenthetjük számukat.

#### **Lokális kezelés**

##### *Metronidazol*

Rosacea-ban lokális kezelésként alkalmazva is ismert jó hatása. 0.75% gél, krém, emulzio formájában forgalmazzák (24).

##### *Permethrin*

5% koncentrációjú krémben, Infectoscab® néven hazánkban is forgalomban van. Általános insecticid szer: atka, tetű, kullancs, bolha irtására egyaránt alkalmas (24).

##### *Crotamiton*

Külföldön, így Németországban Crotamitex® gyári néven 10% gél és testápoló (scabiesre) formájában elérhető. Mint ismert, acaricid hatása a scabies kezelésében viszonylag gyenge – bár jól csillapítja a viszketést – ugyanakkor kiemelkedő hatékonyságúnak írják le demodicosisban (22).

##### *Benzil-benzoát*

A szakirodalom szerint scabies kezelésére az egyik leg-hatékonyabb szer, linimentum formájában, 10%-os koncentrációban. Erősen irritáló hatása miatt arcon kevés beteg tolerálja. Ugyanakkor demodicosisban elsősorban az arcot kell kezelni.

Forton vizsgálatai szerint a naponta kétszer alkalmazott 10%-os töménységű benzil-benzoát a legkiválóbb demodex-irtó szer (23). A betegek-nél tapasztalható elégtelen compliance és irritatív dermatitis kialakulása miatt kevés esetben válik be. Betegeink-nél általában 5%-os hígításban alkalmaz-zuk. Kérdés, ezzel elérhető-e megfelelő acaricid hatás.

##### *Hexachlor-benzol (lindane)*

Korábban 1%-os oldatát rühesség kezelésére használták (Jacutine®). Mérsékelt acaricid hatású és toxikus, ezért ma már nem elérhető.

##### *Precipitált kén*

10%-os töménységben hatásos, de ugyancsak irritáló. Jobban tolerálható a szelén-nel alkotott sója (selenium sulphide; Selsun®).

Bár az orális tetraciklin, lokális retinoidok, azelainsav és hidratálók klinikailag hatékonyak demodicosisban, acaricid hatásuk nincs (25).

## **Vizsgálataink demodicosisban Anyag és módszer**

1. A **Demodex** hatékony – és lehetőleg egyszerű – **ki-mutatása** a **klinikailag demodicosisra gyanús** bete-geknél, valamint **Dd mérése**.

2. Az irodalmi adatok szerint hatékony Infectoscab® acaricid hatásának vizsgálata.

*Nem volt célunk a klinikai tünetek javulásának felmérése. Nem foglaltunk állást az atka patogén voltát illetően sem. Nem volt cél a demodicosis gyakoriságának vizsgálata. A rendelőnkben jelentkező, demodicosisra gyanús betegek száma alapján szereztünk benyomást az egy pra-xisban lehetséges esetszámról.*

A mikroszkópos vizsgálatot a fent részletezett DME mód-szerrel végeztük, mely betegenként átlagosan 3 percet vett igénybe. A módszert annyiban módosítottuk, hogy a kapa-rékot cellul segítségével juttattuk tárgylemezre és nem cse-pegtettünk rá glicerint. A folyékony közeg hiánya és a ra-gasztó miatt az atkák tömegmozgást ugyan nem tudtak vé-gezni, de lábuk mozgása így is jól megfigyelhető volt.

A mintavételhez érzéstelenítés nem szükséges, szenzitív betegek bőrét kevés klóretillal kezelhetjük, de vigyáz-zunk, mert a túlzott hűtés az atkát bénítja vagy elpusztítja, így annak mozgása nem értékelhető. Egyébként a minta-vétel a beteg számára minimális kellemetlenséggel jár.

**Beválasztási kritérium:**  $Dd > 5 \text{ D/cm}^2$

#### **Kizárási kritériumok:**

- $Dd < 5 \text{ D/cm}^2$
- túlságosan száraz, viszkető, irritált bőr
- terhesség
- helyi kezelés a megelőző két hétben
- szisztémás kezelés a megelőző egy hónapban
- a kezelés elmaradása vagy nem megfelelő alkalmazása
- egyéb acaricid szer használata
- a kontroll vizsgálat elmaradása (leggyakoribb kizá-rási ok)

A kezelés elhúzódó és irritáló, ezért a compliance a be-tegek részéről különösen fontos.

#### **A kezelés hatékonyságának megítélése**

Véleményünk szerint, ha kontroll során az atka kimutat-ható, még nem jelenti az acaricid szer hatástalanságát. Bár erre irodalmi adatot nem találtunk, feltételezésünk szerint az elpusztult atka is megtalálható egy ideig a bőrben, léte-zik úgynevezett atka-clearance. Feltevésünk szerint a már kapaszkodásra képtelen atka a bőr természetes megújulása során tűnik el a bőrből. Az is elképzelhető, hogy kitinpán-célja a dezintegrálódás után in situ lebomlik. Erre vonat-kozáon sem találtunk irodalmi adatot.

Fentiek miatt, a beteg első megjelenésekor magát az at-kát igyekeztünk kimutatni, de a kontroll vizsgálatok során látott atka már lehetett élettelen is. Ezért csak a mozgási vagy szaporodási képességet vizsgálva kaphatunk képet a populáció állapotáról. Az atka fejlődési alakjait kell keres-ni, és tekintve, hogy az életciklus 15 napos, élő lárvák je-lenléte a szaporodó képességet igazolja.

#### **A betegek kezelése**

A kezelést lokálisan, az acaricid Infectoscab®-bal, és egy nem acaricid hámlasztó szerrel végeztük.

Az Infectoscab® krémet 4 hétig, minden este, az egész arcra alkalmazták a betegek. Mellette, a hipotetikus demodex-clearance fokozása céljából, használtak olyan hámlasztó szert, mely a szövettani képen látott szőrtüszői hiperkeratózis oldása révén fejti ki hatását, direkt acaricid hatása nincs. E célból **retinoid** vagy **azelainsav** tartalmú helyi kezelést javasoltunk, egyéni mérlegelés alapján (a bőr érzékenysége, napfénynek való kitettség stb.). Hidratáló és fényvédő krémet igény szerint javasoltunk.

Szisztémás acaricid kezelést, vagy más acaricid hatású lokális kezelést nem adtunk.

**A vizsgálat időtartama:** 6 hónap  
(2010. 10. 14 – 2011. 04. 14)

**A vizsgálatba bevont**

**betegek diagnózisa:** rosacea papulopustulosa

**A vizsgálatba beválasztott**

**betegek száma:** 19

**Vizsgálatból kiesett**

**betegek száma:** 8

**A vizsgálatban résztvevő,**

**értékelhető betegszám:** 11

**Betegek neme:** 5 férfi és 6 nő

**Életkor:** 42-83 év (átlag: 62 év).

Az anamnesisben 9 betegnél szerepelt elhúzódó szteroid kezelés.

**Mellékhatást** az irritáción kívül nem észleltünk.

## Eredmények

Az **Infectoscab®** **hatékony acaricidnek minősíthető**, amennyiben négyhetes kezelés után élő atka nem mutatható ki:

1. a betegek 100%-ánál
2. a betegek több mint 50%-nál.

A *Demodex folliculorum* és *brevis* megkülönböztetésére nem vállalkoztunk.

Fotódokumentáció valamennyi betegről és mintáról készült.

**A kezelés hatékonysága:**

1. kritérium szerint: az Infectoscab® a fenti kezelési sémában alkalmazva hatástalan.
2. kritérium szerint: 2 betegnél volt eredményes (18%), vagyis a második kritérium szerint sem hatékony a kezelés.

A továbbiakban a két eredményes kezelésről számolunk be.

### 1. beteg

Az 54 éves férfi tünetei fél éve kezdődtek tünetei az arcon, melyre folyamatosan „kevert” lokális szteroid kezelést kapott. Első viziténél az orcákon, valamint bitemporálisan papulákat, pustulákat láttunk. A mikroszkópos készítmény zsúfolva volt demodex atkák kifejtett alakjaival.

Kezelése este Infectoscab®, reggel azelainsav (Finacea®) volt.

Négy hetes kontroll vizsgálatnál papulák, pustulák már

nem láthatók, mikroszkóposan *Demodex* nem volt kimutatható. A vizsgálatot két területről, kétszer ismételtük meg, összesen négy mintát vizsgáltunk.

### 2. beteg

Az 56 éves férfi három éve fennálló tünetek miatt, évekig szisztémás limeciklin, lokális szteroid, és metronidazol kezelést kapott. Első vizsgálatnál papulákat, pustulákat észleltünk az orron és az orcákon, az orrháton összefolyó abscessusokat. A mikroszkópos vizsgálat pozitív: a gennytöcsában mozgó kifejtett atka a kitinpáncél hatékony védelmét mutatja szélsőséges körülmények között is.

Kezelése a súlyos tünetek miatt szisztémás Doxycyclin® (1/d) és este alkalmazott Infectoscab® volt.

4 hetes kontrollvizsgálatkor a papulák, pustulák eltűntek, *Demodex* nem volt kimutatható.

## Megbeszélés

Papulopustulosus rosacea esetén gondolni kell demodicosis lehetőségére! Különösen aszimmetrikus, pustulosus tünetek, terápia-rezisztencia vagy elhúzódó helyi szteroid kezelés után érdemes az atkát keresni. A klinikai diagnózis nem elégséges, javasoljuk az azonnali mikroszkópos vizsgálat elvégzését. Ha már a kórismét felállítottuk, fontos, hogy ne csak tüneti, hanem acaricid kezelést (is) kapjon a beteg.

Vizsgálataink arra utalnak, hogy a 28 napos Infectoscab® kezelés acaricid hatása kérdéses. A betegek kis száma ugyanakkor nem teszi lehetővé ennek biztos megítélését. *Forton* (23) helyi kezeléseket összehasonlító vizsgálata szerint az 1%-os permethrin gél acaricid hatással nem rendelkezik. A kezelés 45 napig, naponta kétszer történt. *Koçak* 60 napig kezelt betegeket naponta kétszer 5% permethrin krémmel, és mind a klinikai, mind az acaricid hatást kielégítőnek értékelte (24).

Nagyszámú betegnél végzett hosszú követéses vizsgálatok szükségesek a permethrin acaricid hatékonyságának bizonyítására, vagy elvetésére. Ugyanakkor elgondolkodtató, hogy a scabiesben egyszeri kezeléssel csaknem 100%-ban hatékony acaricid demodicosisban még négy hetes kezelés után sem közelíti meg ezt az eredményt.

Szükséges ezért nemcsak a permethrin, hanem más, acaricidnak gondolt szisztémás és lokális szerek hatékonysági vizsgálata is. Papulopustulosus rosaceában hosszú távon sikeres kezelés csak hatékony acaricid szerrel érhető el.

Fontos hangsúlyozni, hogy a permethrin klinikai tünetekre gyakorolt hatását nem értékeltük, mivel a betegek kiegészítő kezelést is kaptak. Csaknem az összes beteg tünetei javultak, ami a hámlasztó kezelés érdeme is lehet. Érdekes lenne klinikai tünetek vonatkozásában is értékelni a monoterápiás permethrin kezelést.

Fontos annak nyomatékos kihangsúlyozása, hogy a rutin fotódokumentációnak nagy a jelentősége egyrészt a kezelés hatékonyságának dokumentálásában, másrészt a tudományos feldolgozás céljából és ugyanakkor jogi szempontból is jelentőséggel bírna.

## IRODALOM

1. Elston D. M.: Demodex mites: facts and controversies. Clin in Dermatol (2010) 28, 502-504.
2. Simon G.: Über eine in den kranken und normalen Haarsacken des Menschen lebende Milbe. Arch Anat Physiol Wissensch Med (1842) 218-237.
3. Spickett S. G.: Studies on Demodex folliculorum Simon (1942). Life history. Parasitology. (1961) 51, 181-192.
4. Karıncaoglu Y., Tepe B., Kalayci M. és mtsai.: Is Demodex folliculorum an aetiological factor in seborrhoeic dermatitis? Clin Exp Dermatol (2009) 34, 516-e520.
5. Forton F. M. N.: Papulopustular rosacea, skin immunity and Demodex: pityriasis folliculorum as a missing link. JEADV (2012) 26, 19-28.
6. Forton F. M. N.: Standardized skin surface biopsy: method to estimate the Demodex folliculorum density, not to study the Demodex folliculorum prevalence. JEADV (2007) 21, 1301-1302.
7. Hsu C-K, Hsu M. M-L and Lee J Y-Y.: Demodicosis: A clinicopathological study. J Am Acad Dermatol (2009) 60, 453-462.
8. Zhao Y. E., Wu L. Peng Y. and Cheng H.: Retrospective analysis of the association between Demodex infestation and rosacea. Arch Dermatol (2010) 146(8), 896-902.
9. Georgala S., Katoulis A. C., Kylafis G. D. és mtsai.: Increased density of Demodex folliculorum and evidence of delayed hypersensitivity reaction in subjects with papulopustular rosacea. JEADV (2011) 15, 441-444.
10. Karıncaoglu Y., Tepe B., Kalayci B. and Seyhan M.: Pseudozoster clinical presentation of Demodex infestation after prolonged topical steroid use. Clin Exp Dermatol (2008) 33, 740-742.
11. Kulac M., Ciftci I. H., Karaca S. and Cetinkaya Z.: Clinical importance of Demodex folliculorum in patients receiving phototherapy. Int J Dermatol (2008) 47, 72-77.
12. Nara T., Katoh N., Inoue K. és mtsai.: Eosinophilic folliculitis with a Demodex folliculorum infestation successfully treated with ivermectin in a man infected with human immunodeficiency virus. Clin Exp Dermatol (2009) 34(8), 981-983.
13. Forton F., Germaux M. A., Brasseur T. és mtsai.: Demodicosis and rosacea: epidemiology and significance in daily dermatological practice. J Am Acad Dermatol (2005) 52, 74-87.
14. Ayres S. Jr, Ayres S. III.: Demodectic eruptions (demodicidosis) in the human. 30 years' experience with two commonly unrecognized entities: Pityriasis folliculorum (Demodex) and acne rosacea (Demodex type) Arch Dermatol (1961) 83, 816-827.
15. Akilov O. E., Mumcuoglu K. Y.: Association between human demodicosis and HLA class I. Clin Exp Dermatol (2003) 28(1), 70-73.
16. Klemm E., Haroske G. and Wollina U.: Otitis externa and myringitis due to demodicidosis. Acta Dermatoven APA (2009) 18(2), 73-76.
17. Garcia-Vargas A., Mayorga-Rodríguez J. A. and Sandoval-Tress C.: Scalp demodicosis mimicking favus in a 6-year-old boy. J Am Acad Dermatol (2007) 57(2), S19-21.
18. Schaller M., Sander C. A. and Plewig G.: Demodex abscesses: Clinical and therapeutic challenges. J Am Acad Dermatol (2003) 49(5), S272-274.
19. Segal R., Mimouni D., Feuerman H. és mtsai.: Dermoscopy as a diagnostic tool in demodicosis. Int J Dermatol (2010) 49(9), 1018-1023.
20. Aşkin Ü. and Seçkin D.: Comparison of the two techniques for measurement of density of Demodex folliculorum: standardized skin surface biopsy and direct microscopic examination. Br J Dermatol (2010) 162, 1124-1126.
21. Canti G.: Demonstration of Demodex folliculorum. Citopathol (2010) 21, 347.
22. Bikowski J. B. and Del Rosso J.: Demodex dermatitis. A retrospective analysis of clinical diagnosis and successful treatment with topical crotamiton. J Clin Aesth Dermatol (2009) 2(1), 20-25.
23. Forton F. M. N., Seys B., Marchal J-L. and Song M.: Demodex folliculorum and topical treatment: acaricidal action evaluated by standardized skin surface biopsy. Br J Dermatol (1998) 138, 461-466.
24. Koçak M., Yağlı S., Vahapoğlu G. and Ekşioğlu M.: Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. A randomized double-blind placebo-controlled study. Dermatology (2002) 205, 265-270.
25. Hay R. Demodex and skin infection: fact or fiction. Curr Op Inf Dis (2010) 23, 103-105.

Érkezett: 2013. 01. 26.

Közlésre elfogadva: 2013. 02. 11.

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztősége fenntartja magának a jogot  
a hirdetések elfogadására,  
de a hirdetések tartalmáért nem vállal felelősséget.