

# Antimykotica

## Præparater, virkningsmåde og håndtering

Ejvind Budtz-Jørgensen og Jens Kølsten Petersen

Behandling af oral kandidose omfatter lokal og systemisk behandling med antimykotica, kontrol af prædisponerende faktorer og iværksættelse af omhyggelig mundhygiejne. Lokal behandling med nystatin, amphotericin B, clotrimazol eller miconazol er primært indiceret til patienter med akut eller kronisk oral kandidose uden særlige prædisponerende faktorer. Systemisk behandling med fluconazol, ketoconazol eller itraconazol bør reserveres til individer som er særligt prædisponerede, fx som følge af HIV, AIDS, alvorlig immunsuppression eller granulocytopeni i forbindelse med cytotoxisk behandling og stråleterapi. Nyere undersøgelser har vist at der er begyndende resistensudvikling af svampeorganismer mod systemisk anvendte antimykotica, specielt hos AIDS-patienter.

Behandling af oral kandidose omfatter lokal og systemisk behandling med antimykotica, kontrol af prædisponerende faktorer og iværksættelse af omhyggelig mundhygiejne. Oral kandidose kan inddeles i (1):

- Kategori I: Primær oral kandidose, dvs. *Candida*-infektioner som er begrænsede til mundhulen og de periorale væv.
- Kategori II: Sekundær oral kandidose, dvs. tilstande hvor den orale kandidose skyldes generaliseret mukokutan *Candida*-infektion.

Førstevalget ved behandling af primær oral kandidose er antimykotica til lokalt brug, hvorimod systemiske antimykotica, ofte i kombination med antimykotica til lokalt brug, især anvendes til behandling af sekundær oral kandidose.

Inden behandlingen indledes, bør den kliniske diagnose verificeres ved en dyrkning eller mikroskopisk undersøgelse af et udstrygningspræparat. Tilstedeværelse af hyfer eller pseudohyfer i udstrygningspræparater og påvisning af store mængder *Candida* ved dyrkning fra suspekte områder er normalt et sikkert infektionskriterium. Forekomsten af gærsvampe ved dyrkning eller i udstrygningspræparater er normalt mindre udtalt ved de erytematøse eller atrofiske former for kandidose end ved de pseudomembranøse eller hyperplastiske *Candida*-typer (2). En biopsi eller histologisk undersøgelse er især indiceret ved den kroniske plakkignende eller nodulære type for at kunne opdage begyndende maligne transformationer forbundet med *Candida*-infektion.

Ideelt set bør diagnosen: oral kandidose – baseret på et klinisk billede foreneligt med oral kandidose og en mykologisk undersøgelse – bekræftes før en antimykotisk behandling. Resultatet af behandlingen bør kontrolleres på samme måde. Hos immunsupprimerede patienter bør man undersøge gærsvampenes følsomhed over for antimykotica, før behandling indledes.

### Antimykotica

De polyene makrolider: nystatin og amphotericin B, imidazolderivaterne: clotrimazol, ketoconazol, itraconazol og fluconazol, samt det antiseptiske chlorhexidin udgør en række lægemidler som kan anvendes lokalt eller systemisk. Følgende forhold bør altid vurderes når antimykotisk behandling påtænkes: indikationer, virkningsmåde, varighed af behandling, patientens Kooperation (komplians), bivirkninger og risikoen for udvikling af resistens. Det sidstnævnte punkt omtales andetsteds i temanummeret (se *Sandven*: »Gjærsopp. Resistensbestemmelse og resistensudvikling«).

#### *Polyenerne*

Polyenerne påvirker gærsvampenes plasmamembran, såle-

des at der opstår større cellulær permeabilitet (3). Nystatin (Mycostatin®) anvendes kun lokalt som mikstur, salve eller creme. Den største ulempe ved Mycostatin® er dets ubehagelige smag som kan føre til reduceret patientaccept. Mange gange er det vanskeligt at få patienterne til at gennemføre en hel behandlingsperiode.

Amphotericin B (Fungilin®) absorberes ikke fra mave-tarm-kanalen, men det kan administreres intravenøst til behandling af systemisk kandidose og lokalt ved overfladisk oral kandidose. Fungilin® findes som sugetabletter a 10 mg og har med succes været anvendt til behandling af oral kandidose. Problemet er bare at patienterne har svært ved at acceptere præparatet, især i høje doser, pga. kvalme og forstyrrelser i mave-tarm-kanalen (4).

#### Azolerne

Den principielle virkningsmekanisme af azolerne er hæmning af cytokrom P-450-enzymene i svampeorganismene, hvorved steroidsyntesen i cellemembranen blokeres (5). Det resulterer i en defekt cellemembran med øget permeabilitet. Clotrimazol (Canesten®) er aktiv, ikke kun mod gærsvampe, men også mod visse stafylokokarter (3). Clotrimazol anvendes lokalt i form af en creme eller et liniment til behandling af kutane kandidosetilstande og som vagitorier til behandling af vulvovaginal kandidose. Bivirkninger som opkastning og lejlighedsvis tilfælde af hudirritation er blevet rapporteret. I en undersøgelse (6) er påvist langtids suppression af svampevækst efter inkorporation af clotrimazol i protetisk silikone-elastomer.

Miconazol (Brenazol®, Brentan®) bruges hovedsageligt lokalt, da det indgivet parenteralt er ganske toksisk (5). Foruden dets antisvampevirkning er miconazol også aktivt mod grampositive bakterier. Miconazol administreres lokalt som en oral gel eller creme der tolereres godt. Fornylig har man introduceret tyggegummi med miconazol (Fertin A/S, Vejle) og en miconazol-holdig proteselak (Dumicoat®), som bruges til behandling af *Candida*-associeret protese-stomatitis (7,8).

Ketoconazol (Nizoral®) er et effektivt antimykoticum uden antibakteriel aktivitet. Hovedindikationerne for ketoconazol er *Candida*-onychomycosis (neglelidelse), kronisk mukokutan kandidose eller gastrointestinal kandidose (3). Eftersom ketoconazol kan medføre kvalme og hududslæt og kan have hepatotoksiske eller nefrotoksiske virkninger, er dets brug til behandling af oral kandidose begrænset. Anvendt i en suspension kan det være et alternativ til nystatin ved behandling af spædbørn med oral kandidose (trøske) (9).

Fluconazol (Diflucan®) er en bis-triazol med en udtalt *in*

*vitro*-aktivitet mod *C. albicans*. Fluconazol administreres oralt og absorberes let fra mave-tarm-kanalen (3). Plasmahalveringstiden er 36 timer. Fluconazol har lille eller ingen virkning på *C. krusei*, *C. glabrata*, og *Aspergillus* spp. Behandling med fluconazol tolereres godt uden negative indvirkninger på leverfunktionen (10). Fluconazol er lige så effektiv som lokal behandling med amphotericin B eller clotrimazol ved behandling af oral kandidose (11). Fluconazol er blevet et værdifuldt antimykoticum til langvarig svampebehandling eller til profylaksebehandling hos AIDS- og leukæmipatienter.

Itraconazol (Sporanox®) har en bredere virkningsprofil end fluconazol og er indiceret til brug i behandlingen af aspergilliose, kandidose, kryptokokkose, histoplasmose og blastomykose (12). Itraconazol administreres som kapsler og er ligeså effektivt som ketoconazol og clotrimazol i behandlingen af HIV-relateret oral eller øsofageal kandidose (13).

Chlorhexidin er blevet introduceret som et antimykoticum til behandling og forebyggelse af *Candida*-associeret protese-stomatitis (14,15). Til det formål bruges chlorhexidin som mundskyllemiddel og til desinfektion af proteser. Virkningen af chlorhexidin på gærsvampe ligger sikkert i at det forhindrer adhæsion af *Candida* til proteseakrylmaterialet og til mundslimhinden. En 0,2% opløsning af chlorhexidin har desuden vist sig at have en udmærket effekt hos leukæmibørn med pseudomembranøs kandidose eller som forebyggelse mod bakterielle infektioner efter strålebehandling eller immunsupprimerende terapi.

#### Terapi af orale gærsvampeinfektioner

Flere forfattere har givet retningslinier for antimykotisk behandling i henhold til de kliniske manifestationer af oral kandidose (3,16,17). Disse retningslinier vil blive gennemgået i det følgende.

Akut pseudomembranøs kandidose (Fig. 1) observeres hos op til 5% af nyfødte og hos 10% af ældre debile patienter. Den anbefalede dosis af nystatin (Mycostatin®) er 100.000 enheder seks gange dagligt indgivet som mikstur. Amphotericin B (Fungilin®) kan udskrives som sugetabletter a 10 mg, som indtages 3-4 gange om dagen. Den anbefalede dosis af ketoconazol (Diflucan®) er én tablet a 200 mg dagligt i 14 dage. Ketoconazol er lige så effektivt som lokal anvendelse af nystatin. Patienter som ikke responderer på lokal behandling, bør indlægges og behandles systemisk med fluconazol, ketoconazol eller amphotericin B. Som tidligere nævnt er en 0,2% opløsning af chlorhexidin, brugt som mundskyllemiddel, eller til påpensling, et værdifuldt supplement til de specifikke antimykotica.

Akut erytematøs kandidose (Fig. 2) er relativt sjælden,



Fig. 1. Akut pseudomembranøs kandidose på tungen hos ældre patient med xerostomi.

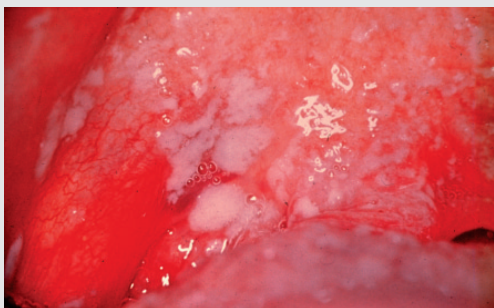


Fig. 2. Akut erytematøs kandidose i ganen efter behandling med et antibiotikum med bredt spektrum (ampicillin).



Fig. 3. Granulom i tungen fremkaldt af infektion med *Candida albicans* efter stik med fiskeben.



Fig. 6. Svampebetinget protese-stomatitis under partiel overkæbeprotese.

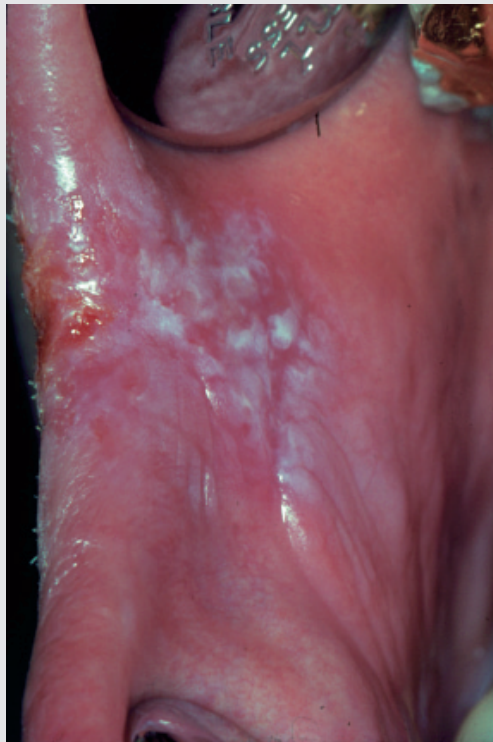


Fig. 4. Spættet (nodulær) leukoplaki i højre kommissur med vækst af *Candida*.



Fig. 5. AIDS-patient i terminalt stadium med generaliseret *Candida*-infektion.



Fig. 7. Angulær cheilitis fremkaldt af protese med for lav bidhøjde.

men er som regel meget smertefuld; den opstår ofte når pseudomembranen afstødes i en pseudomembranøs kandidose.

Opstår kandidose efter antibiotikabehandling, vil den som regel forsvinde spontant når antibiotica seponeres. Patienter kan dog hjælpes ved at følge de samme retningslinier som angivet for pseudomembranøs kandidose.

Når de akutte typer af oral kandidose er korrekt behandlet, vil mundslimhinden præsentere sig med et normalt udseende.

Kroniske typer af oral kandidose opfører sig forskelligt efter antimykotisk behandling. Plaklignende eller nodulære tilstande viser ofte residuale ændringer, selvom den inflammatoriske respons er væk (Fig. 3). Selv efter antimykotisk behandling i op til 6-7 uger kan der optræde recidiv i op til 50% af tilfældene. Recidivhyppigheden er særlig høj for nodulære forandringer i læbekommissuren (Fig. 4) eller i ganen hos ikke-protesebærere. Tobaksrygning er en vigtig prædisponerende faktor for den initiale *Candida*-infektion og den høje recidivtendens. Kroniske svampeinfektioner er sandsynligvis vanskelige at behandle, fordi lægemidlet fortyndes af saliva og fjernes af tungen og salivens rensende funktion. Anvendelse af miconazol-tyggegummi er en mulighed ved lokal behandling af kronisk oral kandidose, eftersom denne applikationsmetode kan vedligeholde en hæmmende koncentration af miconazol i mundhulen over en længere periode (8). Systemisk behandling med fluconazol, ketoconazol eller itraconazol kan komme på tale hvis virkning med lokal behandling ikke er effektiv.

Behandling af kronisk mukokutan kandidose (Fig. 5) omfatter immunologisk terapi, fx thymus-transplantation, injektion af ekstrakter fra thymus, infusion af lymfocytter fra immunkompetente donorer og indgift af *transfer factor* isoleret fra T-celler hos *Candida*-sensitive donorer. Systemisk terapi med fluconazol, ketoconazol eller itraconazol i doser på 200-300 mg per dag har givet gode resultater, og der er ikke observeret bivirkninger selv efter 4-6 mdr.s kontinuerlig terapi. Recidiv ses imidlertid ofte efter ophør af aktiv behandling. Denne type af patienter behandles bedst med en kombination af antimykotisk kemoterapi og T-celle-*transfer factor*.

Hos patienter med *Candida*-associeret protesestomatit er de vigtigste terapeutiske forholdsregler at instituere en effektiv mund- og protesehygiejne og korrekte protesevaner (Fig. 6). Protoser bør, hvis muligt, ikke anvendes om natten, men efterlades ude af munden i tør tilstand, hvorved gærsvampe og bakterier kontrolleres effektivt (18). Antimykotisk behandling er hovedsageligt indiceret til immunkompromitterede patienter med udtalt infektion i mundslimhinden og patienter med dårlig respons på hygiejniske tiltag.

Den antimykotiske behandling inkluderer lokal behandling med nystatin (mikstur eller creme), amphotericin B (sugetabletter), miconazol-gel eller lak i 2-4 uger. Det er vigtigt at anbringe protesen i en 0,1% chlorhexidin-opløsning under den antimykotiske behandling. Dette behandlingsregime vil normalt kunne eliminere infektionen med forsvinden af de orale symptomer, angulær cheilitis og glossitis. I nogle tilfælde kan infektionen imidlertid recidivere nogle uger efter seponering af den antimykotiske behandling, hvis mundhygiejnen ikke er optimal. En vigtig grund til dette er at hele fordøjelseskanaalen hos nogle mennesker er koloniseret med *Candida* som er en del af den normale økologiske flora. Protesebelægninger kan tjene som et reservoir for *Candida*. Protoser kan dog også rekoloniseres med *Candida* fra halsen eller mave-tarm-kanalen, hvis passende hygiejne ikke oprettholdes. En anden grund til tidlig reinfektion efter antimykotisk behandling kan være at gærsvampene er i stand til at overleve i protesebelægningen efter en langvarig lokal antimykotisk behandling. En *sustained-release*-anordning, en miconazol-lak (Dumicoat®), appliceret på slimhidesiden af protoser var mere effektiv end en placebolak og lige så effektiv som en miconazol-gel til behandling af *Candida*-associeret protese-stomatitis. Lakken har den farmakologiske fordel at den totale dosis af miconazol i en tougers behandlingsperiode er minimal, men giver en høj koncentration tæt på de inficerede slimhindepartier sammenlignet med den klassiske behandling med miconazol-gel.

Angulær cheilitis (Fig. 7) er ofte forbundet med *Candida*-associeret protesestomatit, og den vil normalt respondere på en behandling af infektionen under protesen. En angulær cheilitis kan imidlertid også skyldes en *Staphylococcus aureus*-infektion. Hvis det er tilfældet, vil tilstanden ikke reagere på behandling med antimykotica, hvorimod et antibakterielt middel som fusidinsyre (Fucidin® creme 2%) sandsynligvis vil være effektivt i behandlingen af den bakterielle infektion. Et dårligt eller sent behandlingsresultat kan forventes i tilfælde af lange angulære hudfolder og tør hud.

### AIDS-relateret oral kandidose

Oral slimhindekandidose (Fig. 5) er hyppigt forekommende hos HIV-inficerede patienter pga. den udtalte immundeficiens som især angriber T-hjælper-cellerne. Koncentrationen af gærsvampe i spyt er således betydeligt forhøjet hos HIV-patienter, som i øvrigt ikke fremviser symptomer på tydelig kandidose. Forekomst af oral kandidose forbindes med en fuldt udviklet HIV-infektion, og alvorligheden af den orale kandidose forværres i takt med udviklingen af AIDS.

Behandling med lokale antimykotica er sædvanligvis ineffektiv hos HIV-inficerede patienter pga. den underliggende

immundeficiens. En langvarig behandling med miconazol-holdigt tyggegummi kan tilsyneladende give gode resultater (8). I almindelighed giver systemisk antimykotisk terapi de mest forudsigelige resultater hos HIV-inficerede patienter.

I en randomiseret, dobbeltblind undersøgelse gav 50 mg fluconazol/dag bedre heling og færre leverbivirkninger end 200 mg ketoconazol/dag (19). Recidivtendensen var dog stor med begge behandlinger. Der er to muligheder for at forebygge candidose hos HIV-patienter: Enten kontinuerlig behandling med fluconazol eller intermitterende behandling hver 2.-4. uge, når der er recidiv, med 150 mg fluconazol som en éngangsdosis (20,21). Intermitterende behandling har den fordel at den reducerer risikoen for udvikling af azolresistente *Candida*-stammer. Hos alvorligt immunkompromitterede patienter (leukæmi, cytotoxisk behandling eller stråleterapi) kan candidose i mund-svælg-området være indgangsport for en systemisk invasion med *Candida* (22). Hos disse patienter bør man introducere lokal behandling med antimykotica og grundig instruktion i mundhygiejne, samtidig med at systemiske antimykotica administreres profylaktisk.

### Håndtering af oral candidose

Håndteringen af oral candidose (Tabel 1) er fornylig blevet publiceret (17). Behandlingen af den akutte pseudomembranøse candidose, den akutte erytematøse candidose og den *Candida*-associerede protese-stomatitis baseres primært på lokal behandling med nystatin, amphotericin B, miconazol eller chlorhexidin i 2-4 uger. Behandling af kronisk erytematøs eller hyperplastisk candidose bør normalt udstrækkes til 6-7 uger eller mere med de anførte lægemidler. Systemisk behandling med fluconazol, ketoconazol eller itraconazol vil imidlertid føre til en hurtigere opløsning af infektionen, og patienterne kan lettere acceptere denne behandling. Behandling af HIV-associeret oral candidose bør gøres systemisk, da responsen på lokal behandling er kortvarig.

Der foreligger imidlertid en risiko for at *Candida* bliver resistent over for azolerne. Hvis man overvejer en kombinationsbehandling med systemiske og lokalt applicerede antimykotica, bør man foretrække at bruge azoler sammen med miconazol eller clotrimazol, eftersom azolerne formindsker cellemembran-ergosterol, hvorved binding af polyener (nystatin og amphotericin B) reduceres. Amphotericin B eller azolerne er indicerede til immunkompromitterede patienter for at kontrollere orofaryngeal kolonisering med *Candida* og deraf følgende invasiv candidose. Proteser bør desinficeres med chlorhexidin. Proteser bør helst ikke anvendes om natten, men efterlades tørre; det betyder et mindre antal gærsvampe på proteseoverfladen.

### Konklusion

*Candida*-organismer optræder i og udgør en del af den normale flora i mundhulen. Orale candidoser opstår som følge af nedsat immunforsvar, endokrine forstyrrelser, ernæringsmæssige mangler, behandling med antibiotica eller steroider, stråleterapi, brug af proteser med dårlig pasform og dårlig mundhygiejne. Variationerne i det kliniske billede af oral candidose afspejler således mangfoldigheden i ætiologien.

De fleste typer af oral candidose behandles nemt ved lokal applikation af nystatin, amphotericin B eller miconazol. Behandlingen bør udstrækkes i varighed hos patienter med kronisk nodulær eller plaklignende candidose. Hos patienter med *Candida*-associeret protese-stomatitis omfatter behandlingen hygiejniske tiltag, at undlade at bruge proteserne om natten, og at rense proteserne i en chlorhexidin-opløsning og lokal antimykotisk behandling. Hvis de prædisponerende faktorer ikke kan kontrolleres, eller mundhygiejnen ikke kan holdes på et acceptabelt niveau, vil infektionen ofte recidivere. Hos patienter med kompromitteret immunforsvar er institution af omhyggelig mundhygiejne sikkert det vigtigste forebyggende tiltag. Hos disse patienter må man opfatte den orale svampeinfektion som en mulig indgangsport for systemiske *Candida*-infektioner. Systemisk antimykotisk behandling er vigtig for at forhindre fatale tilfælde af systemisk candidose.

### English summary

*Antimycotics. Agents, mode of action and management*

*Candida* organisms occur as commensal organisms constituting part of the normal oral microflora. Oral candidoses develop as a consequence of depressed host defences, endocrine disorders, nutritional deficiencies, antibiotic, corticosteroid or radiation therapy, the wearing of ill-fitting dentures and poor oral hygiene. Thus, the variety of the clinical manifestations of oral candidosis reflects the diversity of the predisposing conditions.

Most types of oral candidosis are easily treated by topical application of nystatin, amphotericin B or miconazole. This treatment should be sustained for a long time in patients with chronic nodular or plaque-like candidosis. In patients with *Candida*-associated denture stomatitis, the treatment involves denture hygiene measures, not wearing the dentures during the night, soaking the dentures in chlorhexidine and topical antifungal therapy. If it is not possible to control the predisposing conditions or if the oral hygiene remains poor, the infection often recurs. In compromised patients, the institution of meticulous oral hygiene measures is probably the single most important preventive measure.

In severely immunocompromised patients, an oral candi-

Tabel 1. Behandling af oral kandidose.

### Akut pseudomembranøs kandidose (APK)

#### Primær lokal behandling

Nystatin	Mikstur 100.000 IU/ml	x 4 dagligt i 2-4 uger
	Salve 100.000 IU/g	x 4 dagligt i 2-4 uger
Amphotericin B	Sugetabletter 10 mg	x 4 dagligt i 2-4 uger
Miconazol	Oral gel 20 mg/g	x 4 dagligt i 2-4 uger
	Tyggegummi 50 mg/stk	x 4 dagligt i 2-4 uger
Clotrimazol	Creme 1%	x 5 dagligt i 2-4 uger

### Akut erytematøs kandidose (AEK)

#### Primær lokalbehandling

#### Seponering af antibiotica

Nystatin	Som ved APK	Daglige doser som ved APK
Amphotericin B	Som ved APK	Daglige doser som ved APK
Miconazol	Som ved APK	Daglige doser som ved APK
Clotrimazol	Som ved APK	Daglige doser som ved APK

### Candida-associeret protese-stomatitis

#### Primær lokalbehandling

Mundhygiejne		
Nystatin	Som ved APK	Daglige doser som ved APK
Amphotericin B	Som ved APK	Daglige doser som ved APK
Miconazol	Som ved APK	Daglige doser som ved APK
Miconazol	Lak til tandproteser 50 mg/ml	En gang per uge i 2-4 uger
Chlorhexidin	Opløsning for mundskyl 0,1%	Proteser opbevares natten over i 2-4 uger
Chlorhexidin	Gel 1%	x 2 dagligt i 2-4 uger

### Angulær cheilitis

#### Primær lokalbehandling

Nystatin	Salve 100.000 IU/g	x 4 dagligt i 2-4 uger
Miconazol	Gel 20 mg/g	x 4 dagligt i 2-4 uger

### Kronisk oral kandidose (KOK)

#### Lokal behandling

Miconazol	Som ved APK	x 4 dagligt i 4-8 uger
<i>og/eller systemisk behandling</i>		
Fluconazol	Tabletter 50 mg eller 100 mg	x 1 dagligt i 2-4 uger
Ketoconazol	Tabletter 200 mg eller 400 mg	x 1 dagligt i 2-4 uger
Itraconazol	Tabletter 100 mg	x 2 dagligt i 2-4 uger

### HIV-relateret kandidose

#### Lokal behandling (behandlingsperiode variabel)

Miconazol	Som ved APK	Daglige doser som ved APK
<i>og/eller systemisk behandling (behandlingsperiode variabel)</i>		
Fluconazol	Som ved KOK	Daglige doser som ved KOK
Ketoconazol	Som ved KOK	Daglige doser som ved KOK
Itraconazol	Som ved KOK	Daglige doser som ved KOK

### Kandidose hos immunkompromitterede

#### Orale kandidoser

Fluconazol	Som ved KOK	Daglige doser som ved KOK
Ketoconazol	Som ved KOK	Daglige doser som ved KOK
Itraconazol	Som ved KOK	Daglige doser som ved KOK
Nystatin	Mikstur 100.000 IU/ml	og/eller chlorhexidin mundskyl 0,2%

#### Systemiske kandidoser

Amphotericin B	Infusionssubstans	Intravenøs terapi i høje doser
Azoler	Infusionssubstans	Intravenøs terapi i høje doser

dal lesion should be considered a possible spearhead for systemic candidal infections. In these patients, antifungal therapy is important to prevent fatal systemic candidosis.

### Litteratur

1. Samaranayake LP, Yaacob HB. Classification of oral candidosis. In: Samaranayake LP, MacFarlane TW, editors. Oral candidosis. London: John Wright; 1990. p. 124-32.
2. Budtz-Jørgensen E. Histopathology, immunology, and serology of oral yeast infections. *Acta Odontol Scand* 1990; 48: 37-43.
3. Odds FC. *Candida* and candidosis. A review and bibliography. 2nd ed. London: Baillière Tindall; 1988. p. 468.
4. Maddux MS, Barrière SL. A review of complications of amphotericin B therapy: recommendations for prevention and management. *DICP* 1980; 14: 177-81.
5. Bodey GP. Azole antifungal agents. *Clin Infect Dis* 1992; 14 (Suppl 1): S161-9.
6. Pigno MA, Goldschmidt MC, Lemon JC. The efficacy of antifungal agents incorporated into a facial prosthetic silicone elastomer. *J Prosthet Dent* 1994; 71: 295-300.
7. Budtz-Jørgensen E, Carlino P. A miconazole lacquer in the treatment of *Candida*-associated denture stomatitis. *Mycoses* 1994; 37: 131-5.
8. Rindum JL, Holmstrup P, Pedersen M, Rassing MR, Stoltze K. Miconazole chewing gum for treatment of chronic oral candidosis. *Scand J Dent Res* 1993; 101: 386-90.
9. Boon JM, Laféber HN, 't Mannetje AH, Van Olphen AHE, Smeets HLP, Toorman J, et al. Comparison of ketoconazole suspension and nystatin in the treatment of newborns and infants with oral candidosis. *Mycoses* 1989; 32: 312-5.
10. Budtz-Jørgensen E, Holmstrup P, Krogh P. Fluconazole in the treatment of *Candida*-associated denture stomatitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1859-63.
11. Koletar SI, Russell JA, Fass RJ, Plouffe JE. Comparison of oral fluconazole and clotrimazole troches as treatment for oral candidosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 2267-8.
12. Van Cutsem J. Oral, topical and parenteral antifungal treatment with itraconazole in normal and in immunocompromised animals. *Mycoses* 1989; 32 Suppl. 1: 14-34.
13. Smith DE, Midgley J, Allan M, Connolly GM, Gazzard BG. Itraconazole versus ketoconazole in the treatment of oral and oesophageal candidosis in patient infected with HIV. *AIDS* 1991; 5: 1367-71.
14. Budtz-Jørgensen E, Løe H. Chlorhexidine as a denture disinfectant in the treatment of denture stomatitis. *Scand J Dent Res* 1972; 80: 457-64.
15. Olsen I. Denture stomatitis. Effects of chlorhexidine and amphotericin B on the mycotic flora. *Acta Odontol Scand* 1975; 33: 41-6.
16. Dreizen S. Oral candidosis. *Am J Med* 1984; 77: 28-33.
17. Budtz-Jørgensen E, Lombardi T. Antifungal therapy in the oral cavity. *Periodontology* 2000 1996; 10: 89-106.
18. Stafford GD, Arendorf TM, Huggett R. The effect of overnight drying and water immersion on candidal colonization and properties of complete dentures. *J Dent* 1986; 42: 619-23.
19. De Wit S, Weerts D, Goossens H, Clumeck N. Comparison of fluconazole and ketoconazole for oropharyngeal candidiasis in AIDS. *Lancet* 1989; 1: 746-7.
20. Esposito R, Castagna A, Foppa CU. Maintenance therapy of oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients with fluconazole. *AIDS* 1990; 4: 1033-4.
21. Chave JP, Francioli P, Hirschel B, Glauser MP. Single-dose therapy for esophageal candidiasis with fluconazole. *AIDS* 1990; 4: 1034-5.
22. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Chemoprophylaxis for candidosis and aspergillosis in neutropenia and transplantation: a review and recommendations. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32: 5-21.

### Forfattere

Ejvind Budtz-Jørgensen, professor, dr. odont.

Division of Gerodontology and Removable Prosthodontics, University of Geneva, Section of Dental Medicine, Geneva, Schweiz

Jens Kølsen Petersen, lektor, specialtandlæge, M.S.

Afdeling for Kæbekirurgi og Oral Patologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedvidenskabelige Fakultet, Aarhus Universitet, Århus, Danmark

Korrespondance:

Jens Kølsen Petersen, Afdeling for Kæbekirurgi og Oral Patologi, Tandlægeskolen, Vennelyst Boulevard, DK-8000 Århus C, Danmark. E-post: jkoelsen@odont.au.dk