

ABSTRACT

Tandlægens rolle ved alvorlige candidainfektioner

Profund candidiasis og candidæmi er de alvorligste former for candidainfektion, og behandling af disse sker i hospitalsregi. Incidensen af candidæmi er væsentligt højere i Danmark end i de øvrige nordiske lande. Beregning af forekomsten af svampeinfektioner i Danmark har vist, at omkring 900.000 danskere har svampeinfektion årligt, og heraf udgør hudinfektioner 800.000. I 2013 fik omkring 53.000 patienter ordineret lokale antimykotika til brug i mundhulen, hvilket svarer til ca. 1 % af befolkningen. Omkring halvdelen af befolkningen bærer *Candida albicans*, og det er bærerne, der udvikler oral candidiasis. Tandlægen kan varetage behandling af ukomplicerede tilfælde af oral candidiasis, dvs. i de tilfælde hvor årsagen er umiddelbar, fx bredspektret antibiotikabehandling, insuffICIENT mund- og/eller protesehygiejne, nedsat spyttsekretion og rygning. Behandlingen er imidlertid mere kompliceret, når underliggende sygdom er årsag til recidiverende og ofte behandlingsrefraktær oral candidiasis. Her kan multidisciplinært samarbejde være nødvendigt. For at opnå et optimalt behandlingsrespons er det vigtigt at identificere faktorer, der har betydning for terapivalg og behandlingsvarighed. Det drejer sig om patient- og infektionsrelaterede parametre, da det er af central betydning at adressere prædisponerende faktorer og intervenere samtidigt med antimykotisk behandling. Efterfølgende kontrol af behandlingsresultatet påkræves for bl.a. at minimere resistensudvikling. Denne artikel omhandler de alvorlige og svært behandlelige recidiverende candidainfektioner.



Henvendelse til forfatter:
Jesper Reibel, e-mail: jrei@sund.ku.dk

Alvorlige candidainfektioner – invasiv candidiasis og behandlingsrefraktær, recidiverende oral candidiasis

Jesper Reibel, professor, tandlæge, dr. et lic.odont., Oral Patologi & Medicin, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Anne Marie Lynge Pedersen, lektor, tandlæge, ph.d., Oral Patologi & Medicin, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Camilla Kragelund, lektor, tandlæge, ph.d., Oral Patologi & Medicin, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

C*andida albicans* er en del af mundhulens normale mikrobiota hos omkring halvdelen af befolkningen, og andelen af bærere stiger med alderen. Andelen af bærere er højere hos protesebrugere, rygere, personer med insuffICIENT mundhygiejne, nedsat spyttsekretion og/eller mundslimhindesygdomme (1). Andelen af bærere er også højere blandt patienter med kompromitteret immunstatus (1). Andre *Candida*-arter er isoleret fra mundhulen hos såvel raske bærere som syge med candidiasis. Det er primært *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. krusei* og *C. tropicalis*, der er isoleret fra mundhulen (2,3). Det er bærerne, der kan udvikle oral candidiasis og ligeledes oftest bærere, som får systemisk invasiv candidiasis (4).

Candidiasis kræver behandling med antimykotika. Disse omfatter lokale midler som azoler (miconazol, clotrimazol, ketoconazol, fluconazol) og polyener (nystatin, amphotericin B) og systemiske midler som azoler (fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), echinocandiner (caspofungin, anidulafungin, mycamine) og polyener (amphotericin B, lipidformuleringer af amphotericin B) (5). *Candida*-arten er afgørende for valg af farmakologisk behandling, da *C. glabrata*, *C. krusei* og til dels *C. dubliniensis* mangler eller har reduceret sensitivitet for azol-præparater, og *C. parapsilosis*, der primært koloniserer huden, har mindre følsomhed for echinocandiner (5,6).

EMNEORD

Candidiasis;
recurrence;
invasive;
Nordic countries

Denne artikel omhandler de alvorlige og svært behandlelige recidiverende candidainfektioner. For en mere generel gennemgang af klinik, patologi, diagnostik og behandling af oral candidiasis henvises til tidligere artikler om emnet (5,7).

Omfanget af svampeinfektioner og brug af antimykotika i Danmark

Der er for nylig foretaget en beregning af, hvor stor forekomsten af svampeinfektioner er i Danmark, baseret på internationale publikationer omhandlende omfanget af svampeinfektioner i Danmark, antallet af danskere med særlig risiko for svampeinfektion (indlagt på intensivafdeling, HIV/AIDS, luftvejssygdom og cancer) og kendskab til prævalensen af svampeinfektion hos disse grupper (superficielle, profunde og svampe-associerede allergiske sygdomme). Ifølge denne beregning rammes omtrentlig 900.000 danskere af svampeinfektion hvert år, og heraf udgør hudinfektioner 800.000. Oral candidiasis udgør kun 775 af tilfældene i denne beregning, men anføres kun som forekommende hos HIV-/AIDS-patienter (8). Det er indlysende, at incidensen af oral candidiasis er væsentlig højere, såfremt alle patientgrupper medregnes og ikke udelukkende HIV-/AIDS-patienter.

Ifølge de nyeste tal fra Statens Serum Institut vedrørende medicinsalget i Danmark, medstat.dk, fik mere end 140.000 danskere ordineret systemiske antimykotika (ATC-kode J02A) i primærsektoren i 2013. Der er sket en markant stigning på 40 % fra 2000 til 2013. Det skal nævnes, at der i tallene fra medstat.dk indgår patienter, der har fået behandling for svampeinfektion flere gange.

Antallet af patienter, der blev lokalt behandlet med nystatin (Mycostatin, ATC-kode A07AA02) og miconazol (Brentan, ATC-kode A01AB09), er steget fra hhv. godt 17.500 og 23.000 til næsten 25.000 og 33.000. Det vil sige en stigning på hhv. 43 % og 29 % på 14 år. Omkring 53.000 patienter har fået ordineret lokale antimykotika for oral candidiasis i 2013. I 2000 udgjorde ordination af den sukkerfri variant af nystatin 2.400 pakninger og blot 400 i 2013, dvs. kun 1,7 % af det samlede salg af nystatinpræparater, hvilket formodes at skyldes ændrede tilskudsregler i Danmark.

Invasiv candidiasis

De alvorligste candidainfektioner er de systemiske invasive, der omfatter candidæmi og profunde infektioner fx Candida-peritonitis, endocarditis og encephalitis. Disse er vanskelige at behandle og har høj mortalitet (9). Candidæmi er den hyppigst forekommende invasive candidiasis (8). Det er især ældre, for tidligt fødte, alvorligt syge og immunsvækkede patienter, patienter med centralt venekateter, patienter i behandling med parenteral ernæring, bredspektret antibiotika, systemisk glukokortikoid eller i hæmodialyse, der har høj risiko for candidæmi (10-12). Mænd generelt, men især ældre mænd > 65 år, er i særlig risiko i disse grupper (9,10,13). For nylig viste et genetisk studie, at personer med candidæmi havde genvariationer

i områder, der har betydning for det mukosale antifungale immunforsvar, herunder epitelbarrierefunktionen, fagocyttering af *Candida*-arter og det inflammatoriske respons, og desuden at personer, der havde to eller flere genvariationer, havde mere end 19 gange forøget risiko for candidæmi (14). Således antages forringet mukosal barrierefunktion og immunitet at have betydning for risikoen for at udvikle candidæmi (14). Denne opdagelse forventes at muliggøre identifikation af risikopatienter og derved reducere deres mortalitet (15). Et brasiliansk studie viste, at kolonisation af orale gærsvampe hos for tidligt fødte kunne associeres til samtlige fungæmier, der blev registreret blandt 125 for tidligt fødte. Hos 50 % af de 12 patienter med candidæmi påvises de samme svampeisolater i mundhulen og i blodbanen (16).

Candidæmi i Norden

I 2011 var den årlige incidens af fungæmi i Danmark 10,05/100.000 indbyggere, dvs. ca. 560 tilfælde (9). I en *semi-national* undersøgelse af danske fungæmier i perioden 2004-09 var incidensen 8,6/100.000 indbyggere, hvilket var markant højere end i Sverige (4,2/100.000), i Norge (3,6/100.000) og i Finland (2,86/100.000). Opgørelserne fra Sverige, Norge og Finland omfatter specifikt candidæmi-tilfælde, men disse udgør også 98 % af fungæmier i Danmark (10,13,17,18). Udover at forekomsten af candidæmi er højere i Danmark end i de andre nordiske lande, så er incidensen også stigende, mens den er relativt stabil i de øvrige nordiske lande (6) (Fig. 1).

Opgørelse over udviklingen i fungæmier i Danmark har vist, at *Candida*-arter udgjorde 98 % af isolaterne i 2010-11, heraf *C. albicans* i 52 % af tilfældene, hvilket var et fald ift. 2004-09, hvor den blev isoleret i 57 % af tilfældene (9). I studier fra Norge (2004-12), Sverige (2005-06) og Finland (2004-07) udgjorde *C. albicans* hhv. 68 %, 61 % og 67 % af isolaterne fra candidæmi

Incidensen af fungæmier i Danmark, Norge og Finland

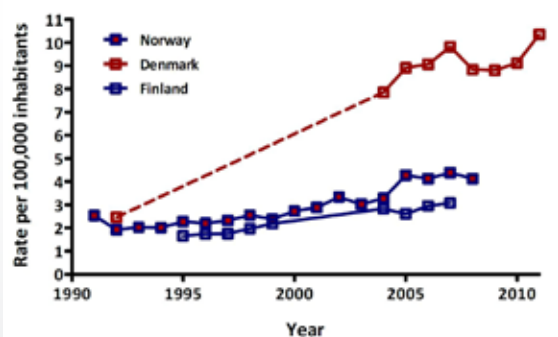


Fig. 1. Incidensen af fungæmier i Danmark, Norge og Finland. Figur fra Arendrup 2013 (6).

Fig. 1. Incidence of fungaemia in Denmark, Norway and Finland. Figure from Arendrup 2013 (6).

Forbruget af fluconazol i den danske hospitalssektor, danske primære sektor sammenlignet med samlede forbrug i Norge

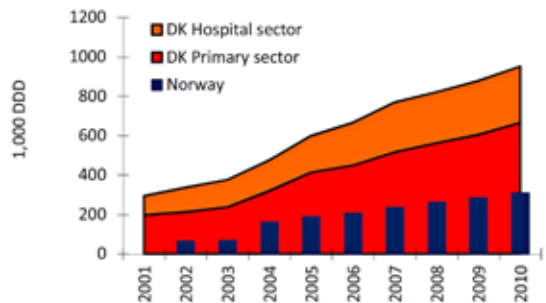


Fig. 2. Forbruget af fluconazol i den danske hospitalssektor (orange), danske primære sektor (rød) sammenlignet med samlede forbrug i Norge (blå) fra 2001-2010. Figur fra Arendrup 2013 (6).

Fig. 2. The use of fluconazole in the Danish hospital sector (orange) and the Danish primary care (red) compared with the total use in Norway (blue). Figure from Arendrup 2013 (6).

(10,13,17). I Danmark steg antallet af isolater med *C. glabrata* og *C. krusei* fra 25 % i 2004-09 til næsten 33 % i 2010-11 og 80 % af polyfungale infektioner inkluderede *Candida*-arter med nedsat fluconazolfølsomhed (9). *C. glabrata* og *C. krusei* isoleredes i 33 % af tilfældene i Danmark, hvilket er væsentligt hyppigere end i de øvrige nordiske lande, hvor de udgjorde 16 % i den norske og 21 % i både den svenske og finske undersøgelse (10,13,17). Den høje andel af de azol-resistente *Candida*-arter i Danmark kan skyldes iatrogen selektion, idet anvendelsen af især azol-præparater er markant højere i Danmark end i Norge (6,17) (Fig. 2). Visse *Candida*-arter isoleredes primært hos specielle aldersgrupper med candidæmi fx *C. parapsilosis* fra børn under 10 år og *C. glabrata* hos ældre (9,10,17).

Behandling af de invasive candidainfektioner er selvsagt en hospitalsopgave.

Recidiverende oral candidiasis

Tandlægen forventes at kunne behandle patienter med ukompliceret oral candidiasis, dvs. tilfælde hvor årsagen er umiddelbar og bl.a. omfatter behandling med bredspektrede antibiotika, insufficient mund- og/eller protesehygiejne, nedsat spytssekretion, rygning og/eller en diagnosticeret mundslimhindeledelse, der prædisponerer for oral candidiasis. Det er således oplagt og mest hensigtsmæssigt, at oral candidiasis behandles i tandlægeregi (jf. i øvrigt 1,7).

Behandlingen er imidlertid mere kompliceret, når det er en underliggende sygdom eller tilstand, der er årsag til recidiverende og ofte behandlingsrefraktær oral candidiasis. Her er korrekt

diagnostik og adækvat behandling særligt afgørende, og multi-disciplinært samarbejde kan være påkrævet (1,5). I det følgende gennemgås kort, hvilke tilstande der kan være tale om.

Immundefekter

Udtalt candidiasis i mund, oropharynx og oesofagus var, tillige med lungeinfektionen pneumocystis carinii og Kaposi sarkom, et af de centrale sygdomstegn, der førte til opdagelsen af AIDS (19), og mukosale candidainfektioner blev foreslået, og senere inkluderet som en af de AIDS-definerende opportunistiske infektioner (20,21). Efter introduktionen af "highly active anti-retroviral therapy" (HAART) er forekomsten af candidainfektioner hos HIV-smittede patienter faldet markant (22), men oral candidiasis er stadig den hyppigste orale HIV-relaterede sygdom (23). Hos patienter i behandling med HAART varierer forekomsten af oral candidiasis mellem 4 og 40 % (23). Tilstedeværelsen af candidainfektion kan til en vis grad være udtryk for manglende effekt af den antivirale terapi, men kan også skyldes manglende compliance (22). Således finder de fleste undersøgelser en sammenhæng mellem CD4-T-lymfocytallet og candidainfektioner, især den pseudomembranøse type, om end erytematøs candidiasis også ses som HIV-relateret candidainfektion (24). Der er indikationer for, at høj bærerstatus hos HIV-positive har større betydning for udvikling af oral candidiasis end virulensen af de tilstedeværende *Candida*-arter (25), hvorfor profylaktisk behandling er vigtigt med henblik på at bibringe HIV-smittede patienter lav bærerstatus. *C. albicans* er den *Candida*-art, der hyppigst påvises hos HIV-smittede patienter, men også *C. dubliniensis*, *C. glabrata* og *C. krusei*, og for nylig *C. famata*, er blevet isoleret fra mundhulen (26-28).

Candidainfektioner hos patienter med ukendt HIV-status og uden andre erkendte årsager til immundefekt/immunsvækkelse eller oplagte prædisponerende faktorer i øvrigt bør føre til mistanke om HIV-infektion.

Flere andre sjældne sygdomme med immundefekt prædisponerer ligeledes for candidainfektioner, fx DiGeorge syndrom og kronisk granulomatøs sygdom (29).

Sygdomme, der påvirker det mukosale immunforsvar

Infektion kræver primært, at svampen adhærer til slimhindens epitelceller og derefter multipliceres og danner en ekstracellulær matrix, hvorved der dannes en biofilm på slimhindeoverfladen (30). Efterfølgende dannes specifikke enzymer, der muliggør penetration af slimhindeoverfladen, og hermed opstår en infektion. Komponenter i saliva, herunder sekretorisk IgA, er væsentlige for at undgå kolonisationen af slimhindeoverfladen. Sygdomme og tilstande, der nedsætter muligheden for at hindre kolonisation og penetration af mundslimhinden og/eller hæmmer evnen til at uskadeliggøre svampen, når den har penetreret slimhinden, vil forventeligt føre til øget forekomst af oral candidiasis.

Nedsat mukosalt og kutant antifungalt forsvar er årsag til kronisk mukokutan candidiasis (KMC). Det er en sjælden sygdom



KLINISK RELEVANS

dom, der kan nedarves, men som primært opstår spontant (31). KMC debuterer i de tidlige børneår, og bagvedliggende immun-dysfunktion skal mistænkes hos unge patienter uden prædisponerende faktorer. KMC manifesterer sig som recidiverende multifokal superficiel candidiasis med affektion af hud og slimhinder i mund, oesophagus, øvrige mave-tarm-kanal, kønsorganer og/eller negle (32). Nedsat interleukin-(IL)-17-immunitet, som er vigtigt for den mukosale immunitet, menes at være årsag, da der hos patienter med KMC er fundet nedsat andel af IL-17-producerende T-lymfocytter, autoantistoffer mod IL-17 og genmutationer i IL-17-relaterede gener (31). KMC kan også forekomme i forbindelse med tre syndromer: autosomt recessivt autoimmunt polyendokrinopatisyndrom 1, hyper-IgE-syndrom og CARD9 (caspase-associated recruitment domain9)-mangel, men her er der også andre sygdomsmanifestationer end KMC (33). Hyppigheden af KMC i Danmark er ukendt.

Hos patienter med såvel type 1- som type 2-diabetes findes højere hyppighed af bærere samt øget forekomst af infektioner med *Candida*-arter, primært *C. albicans*, men også *C. dubliniensis*, *C. glabrata* og *C. tropicalis* (34-36). Infektionerne er endvidere ofte alvorligere og mere behandlingsresistente end infektioner hos ikke-diabetikere (34). Den øgede risiko for candidainfektioner anses for relateret til øget koncentration af glukose i blod og saliva, hvilket fremmer svampens adhærens til slimhindeoverflader (37). Ikke alle undersøgelser finder dog denne sammenhæng (38). Også den forringede funktion af polymorfkernede leukocytter er sat i forbindelse med den øgede risiko for candidainfektioner (39,40). Ved begge diabetestyper kan øvrige velkendte prædisponerende faktorer for oral candidiasis desuden være til stede, bl.a. hyposalivation, rygning og protesebrug, og således forøge dispositionen for candidainfektioner (38).

Betydningen af normal spyttsekretion for opretholdelse af sunde forhold i mundslimhinden kommer til udtryk i forbindelse med hyposalivation, fx i forbindelse med Sjögrens syndrom, hvor såvel bærer- som infektionsfrekvens er højere end ved normal spyttsekretion, hvilket også er tilfældet ved andre årsager til hyposalivation (41-44).

Immunsuppressiv behandling

Organ- og knoglemarvstransplantation samt cancerbehandling medfører høj risiko for candidainfektioner dels forårsaget af den tilgrundliggende sygdom, fx hæmatologiske sygdomme med bl.a. neutropeni, dels forårsaget af immunsuppressiv/modulerende terapi og antibiotikabehandling (45-47). Prævalensen af oral candidiasis hos nyre- og levertransplanterede patienter er hhv. 9-47 % og 40-50 % (48-51). Hos patienter i kemo- og/eller stråleterapi for varierende typer af cancer er prævalensen for oral candidiasis 30-40 % (52) og hos brystcancerpatienter i kemoterapi 11 % (53).

Hos patienter i cancerbehandling er *C. albicans* ikke uventet den hyppigst isolerede art, men *C. glabrata*, *C. krusei* og *C. tropicalis* kan også isoleres fra disse patienter (52).

Patienter med invasiv candidiasis ses sjældent i tandlægeregi, men tandlægen skal kunne behandle patienter med oral candidiasis, herunder patienter med recidiverende orale svampeinfektioner. Behandlingsstrategien kompliceres ofte, når en underliggende sygdom/tilstand er årsag til recidiverende candidiasis. I disse tilfælde er korrekt diagnostik og adækvat behandling særlig afgørende, og multidisciplinært samarbejde kan

være påkrævet. Tandlægen kan adressere eventuelle lokale prædisponerende faktorer, hvilket er nødvendigt samtidig med antimykotisk behandling for at opnå det bedste behandlingsresultat. Det er vigtigt at kontrollere behandlingsresultatet efter endt behandling for at sikre tilstrækkelig behandlingsvarighed, candidafølsomhed over for det anvendte antimykotikum, og for at minimere risikoen for resistensudvikling.

Tandlægens behandlingsstrategi for patienter med recidiverende behandlingsrefraktær oral candidiasis

For at få et optimalt behandlingsrespons er det vigtigt at identificere faktorer, der har betydning for terapivalg og behandlingsvarighed. Det drejer sig dels om patientrelaterede parametre:

Væsentlige faktorer for optimal behandling af patienter med oral candidiasis

Patientrelaterede parametre:	
1. Prædispositioner for oral candidiasis	<ul style="list-style-type: none"> • Lokale • Systemiske
2. Helbreds- og medicinfaktorer, der påvirker lægemiddeldnedbryning	<ul style="list-style-type: none"> • Kroniske sygdomme • Dagligt medicinforbrug
Infektionsrelaterede parametre:	
1. Infektionsklassifikation	<ul style="list-style-type: none"> • Infektionsvarighed (akut/kronisk) • Primær/sekundær/tertiær infektion • Sporadisk/recidiverende infektion • Kliniske manifestationer
2. <i>Candida</i> -arter	<ul style="list-style-type: none"> • Følsomhed for antimykotika • Resistens overfor antimykotika

Tabel 1. Identifikation af patientrelaterede og infektionsrelaterede parametre er vigtigt før valg af behandlingsstrategi, da der ofte er behov for at adressere lokale prædisponerende faktorer samtidig med antimykotisk behandling for at opnå det bedste behandlingsresultat (5).

Table 1. Identification of patient and infection sensitive parameters is important before decision of treatment strategy, as it is often important to address local predispositions in combination with antifungal treatment (5).

tre som compliance, prædisponerende faktorer, helbreds- og medicinforhold, der påvirker nedbrydning og elimination af antimykotika, dels om infektionsrelaterede parametre som infektionsvarighed, -udbredelse, -lokalisering, samt følsomhed og resistens for antimykotika (Tabel 1). Det er af central betydning at adressere prædisponerende faktorer og intervenere, hvad angår insuffICIENT mund- og/eller protesehygiejne, rygning og nedsat spytksekretion samtidigt med antimykotisk behandling.

Den specifikke antimykotiske behandling af oral candidiasis er tidligere beskrevet i detaljer (5,7). Det er vigtigt at kontrollere behandlingseffekten med en opfølgende undersøgelse (typisk mundslimhindeskrab) efter endt antimykotisk behandling. Herved sikres, at behandlingsvarigheden og følsomhed af *Candida* over for det anvendte antimykotikum har været tilstrækkelig, og resistensudviklingen minimeres. Det er således ikke usædvanligt, at der viser sig behov for forlængelse af behand-

lingsperioden. Ved recidiverende oral candidiasis anbefales det at skifte mellem præparater med forskellige virkningsmekanismer for at minimere risikoen for resistensudvikling.

Hos patienter med recidiverende oral candidiasis pga. lokale prædisponerende faktorer som mundslimhindelidelser eller hyposalivation kan kortvarig behandling med klorhexidin mundskyl 0,12 % 2 x dagligt i maksimalt 2 uger være virkningsfuld, hvis behandlingen påbegyndes ved initiale symptomer på oral candidiasis (svage symptomer). Det kan ikke sjældent tage op til en uge, før patienten oplever et behandlingsrespons i form af symptomreduktion (54,55). Hvis patienten ikke kan opretholde sufficient mundhygiejne, kan højfluorid tandpasta ordineres samtidig med grundig reinstruktion i mundhygiejneprocedurer. Dette skal også kontrolleres, og gentagen instruktion er ofte nødvendigt eventuelt suppleret med hyppigere professionelle tandrensninger i forbindelse med insuffICIENT mundhygiejneformåen (56,57).

ABSTRACT (ENGLISH)

Serious forms of candida infections - invasive candidiasis and recurrent oral candidiasis refractory for therapy

*Invasive candidiasis and candidaemia are the most serious forms of candidiasis, and the treatment of these infections is handled in hospitals. The incidence of candidaemia is significantly higher in Denmark than in the other Nordic countries. Calculation of the burden of fungal infections in Denmark has shown that about 900,000 Danes have a fungal infection per year, of which 800,000 are skin infections. In 2013, about 53,000 patients received prescribed antifungal agents for use in the oral cavity, which corresponds to approximately 1% of the population. About half the population is carrier of *Candida albicans*, and it is the carriers who develop oral candidiasis. The dentist can carry out the treatment of uncomplicated cases of oral candidiasis, i.e. cases where the cause*

is evident, for example, broad-spectrum antibiotic treatment, insufficient oral and/or denture hygiene, reduced salivary secretion, and smoking. Treatment becomes more complicated in cases when an underlying disease or condition causes recurrent and often refractory oral candidiasis. In such cases a multidisciplinary approach and cooperation is necessary. In order to achieve an optimal response to therapy, it is important to identify factors that are important for therapy selection and duration of treatment. These factors include patient sensitive and infection sensitive parameters as it is important to address the predisposing factors and intervention approaches that are needed concurrently with antifungal therapy. Follow up on the therapeutic response is required to minimize resistance development. This article deals with the serious and intractable recurrent candida infections.

Litteratur

1. Kragelund C, Reibel J, Pedersen AML. Oral Candidiasis and the Medically Compromised Patient. In: Pedersen AML, ed. Oral Infections and General Health. From Molecule to Chairside. Heidelberg: Springer International Publishing 2016;65-78.
2. Zaremba ML, Daniluk T, Rozkiewicz D et al. Incidence rate of *Candida* species in the oral cavity of middle-aged and elderly subjects. *Adv Med Sci* 2006;51 (Suppl 1):233-6.
3. Kragelund C, Kieffer-Kristensen L, Reibel J et al. Oral candidosis

- in lichen planus: the diagnostic approach is of major therapeutic importance. *Clin Oral Investig* 2013;17:957-65.
4. Pinhat EC, Borba MG, Ferreira ML et al. Fungal colonization in newborn babies of very low birth weight: a cohort study. *J Pediatr (Rio J)* 2012;88:211-6.
 5. Kragelund C, Reibel J, Pedersen AML. Management of Oral Candidiasis. In: Pedersen AML, ed. *Oral Infections and General Health. From Molecule to Chairside*. Heidelberg: Springer International Publishing 2016;137-44.
 6. Arendrup MC. Candida and candidaemia. Susceptibility and epidemiology. *Dan Med J* 2013;60:B4698.
 7. Kragelund C, Larsen HL, Futtrup TB. Anvendelsen af antimykotika i tandlægepraksis. *Tandlægebladet* 2013;117:730-9.
 8. Mortensen KL, Denning DW, Arendrup MC. The burden of fungal disease in Denmark. *Mycoses* 2015;58 (Supp 5):15-21.
 9. Arendrup MC, Dzajic E, Jensen RH et al. Epidemiological changes with potential implication for antifungal prescription recommendations for fungaemia: data from a nationwide fungaemia surveillance programme. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:E343-53.
 10. Ericsson J, Chryssanthou E, Klingspor L et al. Candidaemia in Sweden: a nationwide prospective observational survey. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:E218-21.
 11. Berdal JE, Haagensen R, Ranheim T et al. Nosocomial candidemia; risk factors and prognosis revisited; 11 years experience from a Norwegian secondary hospital. *PLoS One* 2014;9:e103916.
 12. Arendrup MC, Sulim S, Holm A et al. Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia. *J Clin Microbiol* 2011;49:3300-8.
 13. Poikonen E, Lyytikäinen O, Anttila VJ et al. Secular trend in candidemia and the use of fluconazole in Finland, 2004-2007. *BMC Infect Dis* 2010;10:312.
 14. Kumar V, Cheng SC, Johnson MD et al. Immunochip SNP array identifies novel genetic variants conferring susceptibility to candidaemia. *Nat Commun* 2014;5:4675.
 15. Kullberg BJ, van de Veerdonk F, Netea MG. Immunotherapy: a potential adjunctive treatment for fungal infection. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27:511-6.
 16. Batista GC, Krebs VL, Ruiz LS et al. Oral colonization: a possible source for candidemia in low-weight neonates. *J Mycol Med* 2014;24:81-6.
 17. Hesstvedt L, Gaustad P, Andersen CT et al. Twenty-two years of candidaemia surveillance: results from a Norwegian national study. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:938-45.
 18. Arendrup MC, Bruun B, Christensen JJ et al. National surveillance of fungemia in Denmark (2004 to 2009). *J Clin Microbiol* 2011;49:325-34.
 19. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981;305:1425-31.
 20. Klein RS, Harris CA, Small CB et al. Oral candidiasis in high-risk patients as the initial manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984;311:354-8.
 21. Katz MH, Greenspan D, Westenhoe J et al. Progression to AIDS in HIV-infected homosexual and bisexual men with hairy leukoplakia and oral candidiasis. *AIDS* 1992;6:95-100.
 22. Patuwu C, Young K, Lin M et al. The changing role of HIV-associated oral candidiasis in the era of HAART. *J Calif Dent Assoc* 2015;43:87-92.
 23. Patton LL, Ramirez-Amador V, Anaya-Saavedra G et al. Urban legends series: oral manifestations of HIV infection. *Oral Dis* 2013;19:533-50.
 24. Nielsen H, Bentsen KD, Højtved L et al. Oral candidiasis and immune status of HIV-infected patients. *J Oral Pathol Med* 1994;23:140-3.
 25. Owotade FJ, Patel M. Virulence of oral Candida isolated from HIV-positive women with oral candidiasis and asymptomatic carriers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014;118:455-60.
 26. Sullivan DJ, Westerneng TJ, Haynes KA et al. Candida dubliniensis sp. nov.: phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in HIV-infected individuals. *Microbiology* 1995;141 (Pt 7):1507-21.
 27. Samaranyake YH, Samaranyake LP. Candida krusei: biology, epidemiology, pathogenicity and clinical manifestations of an emerging pathogen. *J Med Microbiol* 1994;41:295-310.
 28. Ribeiro AL, de Alencar Menezes TO, de Melo-Alves-Junior S et al. Oral carriage of Candida species in HIV-infected patients during highly active antiretroviral therapy (HAART) in Belem, Brazil. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015;120:29-33.
 29. Antachopoulos C, Walsh TJ, Roilides E. Fungal infections in primary immunodeficiencies. *Eur J Pediatr* 2007;166:1099-117.
 30. Cannon RD, Holmes AR, Mason AB et al. Oral Candida: clearance, colonization, or candidiasis? *J Dent Res* 1995;74:1152-61.
 31. Puel A, Cypowyj S, Maródi L et al. Inborn errors of human IL-17 immunity underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:616-22.
 32. Lantermier F, Cypowyj S, Picard C et al. Primary immunodeficiencies underlying fungal infections. *Curr Opin Pediatr* 2013;25:736-47.
 33. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2011;2:54.
 34. Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K et al. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies: II. Prevalence and characteristics of Candida and Candidal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;89:570-6.
 35. Jurevic RJ, Bai M, Chadwick RB et al. Single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in human beta-defensin 1: high-throughput SNP assays and association with Candida carriage in type I diabetics and nondiabetic controls. *J Clin Microbiol* 2003;41:90-6.
 36. Shenoy MP, Puranik RS, Vanaki SS et al. A comparative study of oral candidal species carriage in patients with type1 and type2 diabetes mellitus. *J Oral Maxillofac Pathol* 2014;18 (Supp 1):S60-5.
 37. Samaranyake LP. Oral candidosis: an old disease in new guises. *Dent Update* 1990;17:36-8.
 38. Willis AM, Coulter WA, Fulton CR et al. Oral candidal carriage and infection in insulin-treated diabetic patients. *Diabet Med* 1999;16:675-9.
 39. Ueta E, Osaki T, Yoneda K et al. Prevalence of diabetes mellitus in odontogenic infections and oral candidiasis: an analysis of neutrophil suppression. *J Oral Pathol Med* 1993;22:168-74.
 40. Vazquez JA, Sobel JD. Fungal infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9:97-116.
 41. Lyng Pedersen AM, Nauntofte B, Smidt D et al. Oral mucosal lesions in older people: relation to salivary secretion, systemic diseases and medications. *Oral Dis* 2015;21:721-9.
 42. Yan Z, Young AL, Hua H et al. Multiple oral Candida infections in patients with Sjogren's syndrome – prevalence and clinical and drug susceptibility profiles. *J Rheumatol* 2011;38:2428-31.
 43. Radfar L, Shea Y, Fischer SH et al. Fungal load and candidiasis in Sjogren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;96:283-7.
 44. Shinozaki S, Moriyama M, Hayashida JN et al. Close association between oral Candida species and oral mucosal disorders in patients with xerostomia. *Oral Dis* 2012;18:667-72.
 45. Walsh TJ, Gamaletsou MN. Treatment of fungal disease in the setting of neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:423-7.
 46. Pagano L, Caira M, Valentini CG et al. Current therapeutic approaches to fungal infections in immunocompromised hematological patients. *Blood Rev* 2010;24:51-61.
 47. Trenchel R, Peceny R, Runde V et al. Fungal colonization and invasive fungal infections following allogeneic BMT using metronidazole, ciprofloxacin and fluconazole or ciprofloxacin and fluconazole as intestinal decontamination. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:993-7.
 48. Al-Mohaya MA, Darwazeh A, Al-Khudair W. Oral fungal colonization and oral candidiasis in renal transplant patients: the relationship to Miswak use. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;93:455-60.
 49. de la Rosa-García E, Mondragón-Padilla A, Irigoyen-Camacho ME et al. Oral lesions in a group of kidney transplant patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10:196-204.
 50. Gülec AT, Demirbilek M, Seckin D et al. Superficial fungal infections in 102 renal transplant recipients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:187-92.
 51. Helenius-Hietala J, Ruokonen H, Grönroos L et al. Oral mucosal health in liver transplant recipients and controls. *Liver Transpl* 2014;20:72-80.
 52. Lalla RV, Latortue MC, Hong CH et al. A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer* 2010;18:985-92.
 53. Jensen SB, Mouridsen HT, Bergmann OJ et al. Oral mucosal lesions, microbial changes, and taste disturbances induced by adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106:217-26.
 54. Ellepola AN, Samaranyake LP. Adjunctive use of chlorhexidine in oral candidoses: a review. *Oral Dis* 2001;7:11-7.
 55. Lam OL, Bandara HM, Samaranyake LP et al. Oral health promotion interventions on oral yeast in hospitalised and medically compromised patients: a systematic review. *Mycoses* 2012;55:123-42.
 56. Flisfisch S, Meyer J, Meurman JH et al. Effects of fluorides on Candida albicans. *Oral Dis* 2008;14:296-301.
 57. Williams DW, Kuriyama T, Silva S et al. Candida biofilms and oral candidosis: treatment and prevention. *Periodontol* 2000 2011;55:250-65.