

ABSTRACT

Antimykotisk behandling af oral candidose

I denne artikel gennemgås udredning og behandling af oral candidose. Der er fokus på kliniske karakteristika, diagnostik, differentialdiagnostik, antimykotika på det danske marked, lægemiddelinteraktioner og forsigtighedsregler ved anvendelse af disse. Identificering af lokale og generelle prædisponerende faktorer er vigtigt for at opnå det bedste behandlingsresultat.



Anvendelse af antimykotika i tandlægepraksis

Camilla Kragelund, adjunkt, tandlæge, ph.d., Afdelingen for Oral Medicin, Klinisk Oral Fysiologi, Oral Patologi & Anatomi, Sektion for Oral Patologi & Medicin, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Hanne Lomholt Larsen, 1. reservelæge, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

Tina Bergmann Futtrup, reservelæge, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

Oral candidose, gærsvampeinfektioner i mundhulen, forårsages primært af *Candida albicans* (*C. albicans*), men andre *Candida*-arter som *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* og *C. dubliniensis* kan også inficere mundslimhinden. Omkring 50 % af befolkningen er bærere af *C. albicans* som en del af normalfloraen (1), hvor forstyrrelse i den orale balance kan medføre oral candidose som fx ved antibiotikumterapi.

Klinik

Der er tre kliniske manifestationer i forbindelse med oral candidose, som tandlægen kan erkende. Der skelnes mellem akut candidose, der er opstået indenfor en kort tidsramme, og kronisk candidose, der har persisteret i en længere periode (2).

- Den pseudomembranøse type, hvor der på mundslimhinden ses hvide afskrabelige belægninger. Denne type ses i akut form bl.a. som trøske hos nyfødte, der er blevet inficeret af moderen. Den kroniske form ses primært hos patienter med nedsat immunforsvar, fx AIDS-syge.
- Den erytematøse type kendetegnes ved større eller mindre områder med slimhinderødme, hvor den akutte oftest manifesterer sig som diffus rødme, og den kroniske mere lokaliseret fx til tungeryggen og ganeslimhinden. Den akutte erytematøse type er ofte associeret med sviende og brændende symptomer modsat de andre typer, der ofte er asymptomatiske (2).
- Den sidste type er den hyperplastiske med hvide uafskrabelige belægninger, der enten kan fremstå som spættede inhomogene nodulære læsioner eller som kraftige homogene plakker, der ofte er lokaliserede til kindslimhinden bag kommissurerne eller på tungen.

EMNEORD

Mycoses;
oral candidosis;
diagnosis,
differential;
antimycotics;
drug interactions

Stomatitis prothetica, cheilitis angularis, glossitis rhombica mediana og lineært gingivalt erytem er alle læsioner, der kan skyldes *Candida*-infektion og er såkaldte *Candida*-associerede læsioner (2). Ydermere kan der opstå sekundære gærsvampeinfektioner i slimhindelidelser fx oral lichen planus (3).

Candida og mundhulen

Vækstbetingelserne i mundhulen er gode for flere *Candida*-arter, der vokser godt i 37 graders varme, har gode pH-betingelser og lettilgængelig næring. *C. albicans* kan manifestere sig som to fænotyper; blastosporer og hyfer, hvor sidstnævnte er den patogene form, der dog også forekommer hos raske ikke-rygende bærere (1). Gærsvampene adhærer til overflader: epitel, tand og akryl, med hydrofobe og covalente bindinger vha. overfladeadhesiner. Hyferne kan producere lipaser og proteaser, der muliggør nedvækst i de yderste lag af epitelet, hvilket er en vigtig virulensfaktor (4).

Generelt minder gærsvampceller om de humane celler i deres generelle opbygning, dvs. de består af cellemembran, cytoplasma, cellekerne m.m. Dog består gærsvampes cellemembran i højere grad af ergosterol, hvilket er målet for mange antimykotika. Fx hæmmer stofgruppen azoler et essentielt trin i gærsvampenes ergosterolbiosyntese ved at hæmme (ERG11), et fungalt cytochrome P450 enzym, hvilket medfører ændringer i gærsvampens cellemembran, der fører til celledød, altså en fungicid virkning (5).

Udredning af oral candidose

Når tandlægen skal udrede patienter med slimhindeforandringer, er det vigtigt, at diagnostiske testresultater sammenholdes med de kliniske tegn og symptombilledet. Ved oral candidose vil den pseudomembranøse type kunne diagnosticeres på det kliniske billede alene, mens de erytematøse og hyperplastiske former samt de *Candida*-associerede lidelser alle kræver parakliniske undersøgelser for at sikre den optimale behandling.

Diagnostik

Standard diagnostisk analyse for candidose på afdelingen for Oral Medicin på Tandlægeskolen i København er cytosmears (skrab) fra områder, hvor der er mistanke om oral candidose. Dette farves efterfølgende med PAS (periodic acid shiff), hvorefter patologen kvantiterer antallet af blastosporer og hyfer samt deskvamerede epitelceller. På den baggrund diagnosticerer klinikerens ud fra både subjektive og objektive fund. Andre diagnosticerer på baggrund af vækstkultur enten ved podning fra læsionen, spytpøve eller mundskyl (4). Den diagnostiske metode, der anvendes, kan være afgørende for behandlingsvalget. I en helt ny undersøgelse af oral candidose hos patienter med oral lichen planus-patienter fandt vi, at 27 % af patienterne ville have modtaget en anden behandling end den, vi tilbød baseret på cytosmear med efterfølgende PAS-farvning, hvis vi havde suppleret med genetisk bestemmelse af *Candida*-arterne fra læsionsområdet. Tillige fandt vi vigtige forskelle

mellem de *Candida*-arter, der fandtes generelt i mundhulen, og dem, der var lokaliseret i slimhindelæsioner med sekundær candidose (3). Abstractet findes i dette nummer af Tandlægebladet side 710.

Prædisponerende faktorer

Der er flere lokale faktorer, der prædisponerer for oral candidose. Dårlig mundhygiejne, sukkerholdig diæt, nedsat spytssekretion (som følge af sygdom, medicin eller stråleterapi), slimhindsår/traumer, slimhindelidelser med hyperkeratose, fx oral lichen planus og oral leukoplaki samt lokal steroidbehandling er alle lokale faktorer, som øger risikoen for gærsvampeinfektion. Ældre patienter, rygere og protesebærere har en højere bærerhyppighed af *Candida*, hvorfor disse alt andet lige også er i øget risiko for infektion. Generelle helbreds faktorer, der prædisponerer for oral candidose, er systemiske sygdomme som immundefekter, endokrine lidelser, mangellidelser og maligne lidelser samt antibiotikumbehandling og medicinsk immunsupprimering fx som ved inflammatoriske tarmlidelser og

Prædisponerende faktorer

Faktorer	Årsag	Interventionsmuligheder
Lokale	Dårlig mundhygiejne	Instruktion, motivation og opfølgning evt. klorhexidin og højfluorid tandpasta
	Sukkerholdig diæt	Information, motivation og opfølgning
	Hyposalivation: Sjögrens syndrom, medicin- eller stråleterapi-associeret	Stimulering af fungerende spytkirtelvæv med sukkerfrie pastiller eller tyggegummi, evt. lægemiddelskifte
	Slimhindetraumer	Identifikation og eliminering af udløsende faktor(er)
Slimhindelidelser	Slimhindelidelser	Diagnostik, information, behandling og varig kontrol
	Lokal steroidbehandling	Instruktion i optimal adfærd
	Tobak	Rygestop
Generelle	Immundefekter; arvelige, erhvervede og iatrogene	Diagnostik og intervention Ofte behov for multidisciplinært samarbejde
	Systemiske sygdomme, inkl. infektioner	
	Mangellidelser	

Table 1. Ofte vil der være flere faktorer til stede hos den enkelte patient, der således kræver, at flere interventionsmuligheder iværksættes af tandlægen.

Table 1. Often the patient will present several predisposing factors at the same time why multiple interventions must be initiated by the dentist. ➔

organtransplantation (4). Identifikation af lokale og generelle prædisponerende forhold er essentielt for behandlingssucces, da bedst effekt opnås ved ændring af disse (Tabel 1).

Intervention inden eller i forbindelse med antimykotisk behandling

Dårlig mundhygiejne kræver motivation, reinstruktion og opfølgning af såvel mund- som evt. protesehygiejne og evt. ordineret tandpasta med højt fluorindhold (6), da reinfektion er sædvanlig efter antimykotisk behandling, hvis mundhygiejnen ikke er god. Det kan være en god idé, at patienten sover uden protese og evt. lægger denne i klorhexidin natten over, hvilket dog giver misfarvninger af protesen. Nedsat spytmængde kan påvirkes, hvis patienten har fungerende kirtelvæv, som kan stimuleres, hvilket dog ikke altid hindrer infektion. Ved traume-associerede ulcerationer, der ikke heler som forventet, og hvor der ikke er malignitetstegn, skal udløsende årsager identificeres og elimineres. Det skal altid overvejes, om der er sekundær gærsvampeinfektion ved symptomer i forbindelse med slimhindelidelser (3). Eksposering af mundslimhinden med steroider, enten i form af astmainhalatorer eller med lokal behandling af symptomgivende slimhindelidelse, skal identificeres, og forholdsregler som fx skylning med vand efter inhalation iværksættes. Det er dog i flere undersøgelser vist, at dette ikke altid beskytter mod gærsvampeinfektion. Rygere skal motiveres til rygestop og informeres om øget risiko for cancerudvikling. Ved recidiverende candidose informeres ydermere om sammenhæng med gærsvampeinfektion med tobaksmisbrug. Ofte er rygestop påkrævet, for at behandlingssucces kan opnås.

Generelle helbreds faktorer, der prædisponerer for oral candidose, skal identificeres fx antibiotikumbehandling, immunsupprimerende behandling og dårligt reguleret diabetes. Immundefekter, mangellidelser og maligne tilstande skal overvejes, når der ikke kan identificeres andre lokale eller generelle prædisponerende faktorer, hvorfor egen læge må involveres. Det er dog ikke altid muligt at identificere den eller de prædisponerende forhold.

Differentialdiagnostik

Gærsvampeinfektion kan være forbundet med symptomer som svie og brænden, og nogle patienter beretter om smagsforstyrrelser som salt- eller metalsmag. Mange rød-hvide slimhindeforandringer/læsioner har kliniske ligheder med oral candidose, hvorfor det ofte er relevant at undersøge for oral candidose (Tabel 2).

Sviende og brændende symptomer forekommer også hos patienter med slimhindelidelser, og her er den erytematøse form af oral lichen planus specielt relevant. Oral lichen planus har en hyppighed på 2 % i den skandinaviske befolkning (7) og kan være symptomgivende i sig selv. En sekundær candidose ses hyppigt ved oral lichen planus, og derfor vil det være indiceret at undersøge for infektion ved erytematøse eller symptomgivende læsioner (3). Ved burning mouth syndrom (BMS) er der

ikke kliniske forandringer af mundslimhinden, men tilsvarende sviende og brændende symptomer som ved oral candidose. Her indebærer første udredning at udelukke oral candidose evt. efterfulgt af udredning for mangeltilstand (8).

Smagsforstyrrelser opleves i forbindelse med en del lægemidler, og det er derfor nødvendigt at have kendskab til patientens medicinforbrug (9).

Andre rød-hvide slimhindeforandringer kan have kliniske ligheder med oral candidose fx leukoplaki, erytroplaki og oral cancer, og her er det særlig vigtigt, at den rigtige diagnose stilles vha. biopsi. Hvis der er mistanke om malignitet, skal der altid henvises hurtigst muligt for biopsi efter gældende retningslinjer. Medmindre der er malignitetstegn som ulceration, elevation og induration, skal en sekundær gærsvampeinfektion behandles, inden der tages biopsi, da infektionen slører det histologiske billede. Hvis der forekommer non-homogene leukoplakier med sekundær candidose, skal patienten informeres om øget risiko for cancerudvikling, og prædisponerende faktorer forsøges elimineret (10).

De *Candida*-associerede lidelser kan have anden ætiologi end *Candida*-infektion, hvilket naturligvis skal udredes, før behandlingen iværksættes. Stomatitis prothetica kan skyldes ustabile og dårligt retinerede proteser. Såfremt der er dårlig protesehygiejne, vil det oftest være kombineret bakteriel og fungal infektion, der er årsagen. Her er behandlingen naturligvis tilpasning af proteser og optimering af proteserenhold. Hvis der er udviklet slimhindehyperplasier i ganen som reaktion på infektionen, skal disse fjernes kirurgisk, for at tilfredsstillende behandlingsresultat kan opnås (4).

Differentialdiagnostiske overvejelser

Oral candidose	Ikke oral candidose
Pseudomembranøs Erytematøs	Ligner ikke andet Erytematøs oral lichen planus, erytroplaki, oral cancer
Hyperplastisk - Nodulære	Non-homogen leukoplaki, oral cancer
- Plakagtige	Homogen leukoplaki
Stomatitis prothetica	Ustabil og dårligt retineret protese, dårlig protesehygiejne
Cheilitis angularis	Bakteriel infektion, mangellidelse
Glossitis rhombica medicana	Lingua geographica, mangellidelse
Lineært gingivalt erytem	Bakterielt induceret gingivitis

Tabel 2. Grundig udredning er påkrævet, for at adækvat behandling kan initieres.

Table 2. Thorough investigation is mandatory before adequate treatment can be initiated.



KLINISK RELEVANS

Cheilitis angularis (rhagader) kan også have bakteriel årsag (*Staphylococcus aureus*), og her er behandlingen antibiotikum. Tillige kan mangeltilstande som jern-, B12-vitamin- og folatmangel også medføre cheilitis angularis-lignende forandringer og depapillering af tungeryggen, som ligner glossitis rhombica mediana.

Det er vigtigt, at tandlæger kan differentiere glossitis rhombica mediana fra lingua geographica. Lingua geographica har en prævalens på 8 % i den skandinaviske befolkning og kan være associeret med sviende og brændende fornemmelse (7). Hvis der er symptomer fra tungen, er det indiceret at undersøge for sekundær candidose (8).

På Klinikken for Oral Medicin på Tandlægeskolen i København ser vi jævnligt eksempler på, at leukødem klinisk fejldiagnosticeres og behandles som pseudomembranøs candidose. Der er ikke symptomer i forbindelse med leukødem, ligesom der ikke vil være afskrabelige membraner eller materiale ud over mucin fra spyttet.

Kronisk pseudomembranøs candidose og lineært gingival erytem, hvor der ses *Candida* hyfer langs den marginale gingiva, er tæt associeret med HIV-infektion. Sådanne kliniske fund bør således vække mistanke om, at patienten kan være HIV-smittet, og evt. udredning via egen læge initieres. I 2011 blev der i Danmark diagnosticeret 60 patienter med AIDS og 283 individer med HIV, og disse tal har ligget rimeligt stabilt igennem de sidste 10 år. Det er værd at bemærke, at andelen, der får HIV-diagnose samtidig med AIDS-diagnose, har været kraftigt stigende de sidste 15 år og udgør 50-80 % af de anmeldte AIDS-tilfælde (11).

Antimykotiske medikamenter i Danmark

Der findes en lang række antimykotika markedsført i Danmark med forskellige indikationsområder.

Ved lokalbehandling af oral, faryngeal og øsofageal candidose anvendes miconazol og nystatin. Disse virker lokalt og optages kun i ringe grad fra mave-tarm-kanalen. Miconazol og nystatin virker derfor ikke ved systemiske gærsvampeinfektioner (mykoser). Amphotericin B var tidligere registreret som sugetablet til lokalbehandling, men fås nu kun til intravenøs behandling af systemiske mykoser. Ved behov for systemisk behandling af oral, faryngeal og øsofageal candidose findes der en række gærsvampemidler af typen azoler: fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol og posaconazol.

Til lokal behandling af hud og negle anvendes miconazol, clotrimazol, terbinafin, ketoconazol, amorolfen, ciclopirox og ciclopiroxolamin. Miconazol og clotrimazol kan også benyttes ved behandling af cheilitis angularis.

Til systemisk behandling af hud- og neglesvamp kan terbinafin, itraconazol, ketoconazol og voriconazol anvendes. Terbinafin er dog primært virksomt ved superficielle mykoser.

Til intravenøs behandling anvendes amphotericin B, anidulafungin, caspofungin, micafungin (echinocandiner) og flucytosin, men en gennemgang af disse ligger udenfor denne artikels område (5,12).

Oral candidose kan være svær at skelne fra andre mundslimhindsygdomme, og det er derfor vigtigt, at tandlægen sikrer sig korrekt diagnose, inden behandling iværksættes. Oral candidose forekommer hyppigt hos patienter med lokale faktorer, der prædisponerer for candidose, men kan også indikere, at patienten har en bagvedliggende systemisk lidelse. Det er vigtigt, at tandlægen identificerer prædisponerende faktorer og reagerer på disse, inden tandlægen begynder en antimykotisk behandling.

Fleere antimykotiske præparater kan interagere med den medicin, som patienten tager på daglig basis: Derfor er det ligeledes nødvendigt at undersøge for lægemiddelinteraktioner, inden tandlægen påbegynder behandlingen. Visse *Candida*-arter har ingen eller nedsat følsomhed for azol-holdige præparater, og de er derfor vigtige at identificere, således at behandlingen kan målrettes evt. med resistensbestemmelsen.

Lokalbehandling af perioral og oral candidose

- Nystatin virker fungistatisk (hæmmer væksten) og fungicid (svampedræbende) overfor forskellige gærsvampetyper og gærsvampelignende fungi, specielt *C. albicans*. Lægemidlet bruges kun til lokalbehandling, absorberes kun i ringe grad fra mave-tarm-kanalen og udskilles hovedsageligt uændret i fæces. Der er ingen kendte lægemiddelinteraktioner med nystatin, hvorfor den multimedicerede patient med fordel kan behandles med nystatin. Bivirkninger i forbindelse med behandlingen er sjældne, men kan omfatte kvalme, opkastninger, dyspepsi, diarré og udslæt. Vanlig dosering er 1 ml 4 x dagligt i 4-6 uger (13). Det er vigtigt at udskrive sukkerfrit præparat for at undgå sekundær caries.
- Miconazol er et syntetisk fremstillet derivat af imidazol, som virker fungicid på en lang række gærsvampe, herunder de fleste *Candida*-arter. Der er kun få bivirkninger til stoffet, da kun ca. 25 % absorberes fra mave-tarm-kanalen. Bivirkninger er sjældne og omfatter kvalme, opkastninger, mundtørhed og smagsforstyrrelser. Dosering er 2,5 ml 4 x dagligt i 4 uger til behandling af oral candidose og creme 2 x dagligt i 4 uger ved cheilitis angularis (14).
- Clotrimazol fås som creme, der kan anvendes til lokalbehandling af cheilitis angularis. Påsmøres 2-3 x dagligt, og behandlingen fortsættes i 1-2 uger, efter at symptomer på gærsvampeinfektion er forsvundet. Bivirkninger er sjældne og er primært af lokal karakter, dvs. hudreaktioner med udslæt, kløe og ubehag (15).



Systemisk behandling af perioral og oral candidose

- Fluconazol er et syntetisk derivat af triazol. Som det eneste stof fra azolgruppen udskilles fluconazol i høj grad uomdannet renalt, hvorfor man skal være opmærksom på dosisreduktion til patienter med nedsat nyrefunktion. Almindelige bivirkninger er kvalme, opkastninger, mavesmerter, diarré, hovedpine, udslæt og forhøjede levertal. I lave doser og kortere behandling tåles lægemidlet generelt godt. Dosering ved oral candidose er 50-100 mg 1 x dagligt i 7-21 dage (16).
- Itraconazol er et syntetisk derivat af triazol, og det metaboliseres i leveren. Lægemidlet kan, som andre azoler, give leverpåvirkning, og man bør udvise stor forsigtighed ved behandling af patienter med tidligere eller nuværende leversygdom.

Endvidere er der set forværring af hjertesvigt, hvorfor itraconazol ikke bør gives til patienter med kendt hjertesvigt. Øvrige almindelige bivirkninger er mavesmerter, kvalme og udslæt. Vanlig dosering er 100 mg 1 x dagligt i 14 dage (17).

- Ketoconazol, der er et derivat af imidazol, var det første bredspektrede antimykotikum til oral behandling. Absorptionen nedsættes ved neutralt pH i ventriklen, som det ses hos patienter i behandling med protonpump hæmmer (medicin, der nedsætter mængden af mavesyre), da stoffet er let basisk og derfor kræver syre for at blive opløst og optaget. Der er risiko for alvorlig leverpåvirkning, og patienten skal have kontrolleret levertal før, under og efter behandlingen. Pga. denne risiko anvendes lægemidlet kun til specielt udvalgte

Antimykotika i Danmark

Præparater	Administrationsform	Pris pr. dag	Dosering ved oral/perioral candidose	Forhold ved specielle patientgrupper	Specielle bivirkninger	Gravid/ amning
Brentan (miconazol)	Mundhulegel Creme	22 kr.	62,5 mg x 4 i 4 uger Appl. 2 x dgl. i 4 uger	Kan anvendes til alle	Nej	+/+
Mycostatin (nystatin)	Oral suspension	5 kr.	100.000 I.E. x 4 i 4-6 uger	Kan anvendes til alle	Nej	+/+
Canesten (clotrimazol)	Crème	Ikke fast	Appl. 2-3 x dgl. i 1-2 uger	Kan anvendes til alle	Nej	+/+
Fluconazol "KRKA" (fluconazol)	Tablet (oral suspension og inf. væske)	2 kr.	50-100 mg x 1 i 1-3 uger	Dosis reduceres ved nedsat nyrefunktion	Leverpåvirkning EKG-forandringer (forlænget QT-interval)	+/+ (ved lave doser og kortvarig behandling)
Itraconazol "Sandoz" (itraconazol)	Tablet	6 kr.	100 mg x 1 i 2 uger	Kontraindiceret ved hjerteinsufficiens Udvis stor forsigtighed ved tidl. el. nuværende leversygdom	Leverpåvirkning	-/-
Nizoral (ketoconazol)	Tablet (creme og shampoo)	15 kr.	200 mg x 1 i 5 dage	Levertal skal monitoreres under behandlingen Absorption nedsættes ved neutral pH i ventriklen	Alvorlig leverpåvirkning	-/-
Vfend (voriconazol)	Tablet (oral suspension og inf. væske)	812 kr.	200 mg x 2 i kortest mulig tid	Gives ved potentielt livstruende infektioner	Talrige og udtalt! Leverpåvirkning EKG forandringer (forlænget QT-interval)	-/-
Noxafil (posaconazol)	Oral suspension	155 kr.	100 mg x 1 i 13 dage	Kun indiceret til bestemte grupper, fx patienter med nedsat immunforsvar	Leverpåvirkning EKG-forandringer (forlænget QT-interval)	-/-

Tablet 3. Oversigt over antimykotika til behandling af oral og perioral candidose i Danmark. Prisen er for den angivne dosis i tabellen med det billigste synonyme præparat afrundet til hele kroner. Eksempel: tbl. Nizoral 200 mg 30 stk., pris kr. 456,45, dosering 200 mg x 1 dagligt dvs. 456,45 kr./30 stk. = 15,22 kr./stk., afrundet til 15 kr. Kilder: (13-20;30;40).

Tablet 3. Overview of marketed antimycotics in Denmark for treatment of oral and perioral candidosis. The listed price (in DKK) is for the cheapest available product.

patientgrupper. Øvrige almindelige bivirkninger er mavesmerter, kvalme, opkastninger, hudkløe, udslæt og gynækomasti. Dosering er 200 mg 1 x dagligt i 5 dage (18).

- Voriconazol og posaconazol er derivater af triazol. Behandling med disse præparater bør reserveres til udvalgte patientgrupper og er en specialisopgave (19,20). Se i øvrigt Tabel 3 for oversigt over de tilgængelige gærsvampemidler med relevans for tandlægepraksis.

Behandlingsvejledning

Når det er muligt, bør lokalbehandling være førstevalg til behandling af oral candidose. Ved systemisk behandling er fluconazol førstevalg. Itraconazol er også registreret til behandling af oral candidose og kan benyttes ved behandlingssvigt af lokalbehandling og/eller ved systemisk fluconazolbehandling (21). I særligt sjældne tilfælde kan ketoconazol anvendes. Behandling med ketoconazol, voriconazol, og posaconazol er en specialisopgave, fx benyttes posaconazol til forebyggelse og behandling af gærsvampeinfektioner hos visse hæmatologiske patienter (20).

Resistens

Følgende resistensmekanismer for *Candida*-arter er beskrevet:

- Opregulering af det transportprotein, som sørger for transport af azoler ud af gærsvampecellen, dvs. der kommer mindre svampemiddel ind i gærsvampecellen.
- Punktmutation i cytochrom P450-enzymet, *ERG11*, som azolerne binder sig til i gærsvampecellen. Denne ændring kan betyde, at azolerne ikke kan binde sig og dermed har nedsat/ingen virkning.
- Muligvis hæmning af genet *ERG3*, som kan medføre nedsat virkning af azolerne (22).

I en opgørelse fra Danmark fra 2004-2006 om fungæmi (svampeinfektion i blodet) var *Candida*-arter det infektiøse agens i de fleste tilfælde. Af *Candida*-arterne var *C. albicans* den hyppigste (59,8 %) efterfulgt af *C. glabrata* (20,5 %). Resten fordelte sig på *C. dubliniensis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* m.fl. Resistens for azoler sås primært for *C. glabrata* og *C. krusei*, hvor op til 35 % af tilfældene var resistente overfor fluconazol og/eller itraconazol (23).

Almindeligvis er *C. albicans* følsom for de forskellige gærsvampemidler, herunder azoler. Resistensbestemmelse er især relevant for patienter, der tidligere har fået gærsvampebehandling, ved behandlingssvigt, eller hvor der har været påvist en art, som ikke er *C. albicans*. Dette er vigtigt, da *C. krusei*, *C. glabrata* og *C. dubliniensis* har nedsat eller ingen følsomhed for azoler, og behandling med azoler forudsætter derfor resistensbestemmelse (24).

Interaktioner

Lokale antimykotika

Det antikoagulerende lægemiddel warfarin har mulighed for interaktion med miconazol, hvilket kan føre til en forøget effekt

af warfarin og dermed større blødningsrisiko (14). Ellers har de lokalt virkende midler: miconazol, nystatin og clotrimazol alle et meget beskedent systemisk optag. Som hovedregel er der derfor ikke klinisk betydende interaktioner med systemisk virkende medicin. Dog bør interaktionsdatabasen konsulteres, da mange lægemidler omsættes/nedbrydes i leveren via humane cytochrom P450-enzymet (CYP), der katalyserer lægemiddeloxideringen. Alle azoler hæmmer cytochrom P450-systemet i varierende grad, og derfor vil andre lægemidler, som omsættes af samme enzym, typisk blive omsat langsommere, og dermed er der risiko for at få en forhøjet koncentration med øget risiko for bivirkninger af de enkelte lægemidler.

Systemiske antimykotika

Fluconazol hæmmer CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4, og itraconazol og ketoconazol er begge potente hæmmere af CYP3A4 (16-18). I Tabel 4 ses en oversigt over de hyppigst anvendte lægemidler, der har en væsentlig klinisk relevant interaktion med enten fluconazol, itraconazol og ketoconazol. I langt de fleste tilfælde øges koncentrationen af lægemidlet ved samtidig behandling med det nævnte azol.

Nogle kombinationer af lægemidler har dog en anden effekt, fx nedsættes effekten af itraconazol ved samtidig behandling med ciprofloxacin (antibiotikum), Tabel 4 (25). Desuden skal man være opmærksom på, at ved brug af lægemidler mod ulcus ventriculi (protonpumpehæmmere, syreneutraliserende midler) øges pH-værdien i ventriklen, hvorved optagelsen af ketoconazol nedsættes. Azoler er generelt svage baser og har derfor brug for et surt miljø for at blive optaget optimalt (5).

En lang række immunsupprimerende (ciclosporin, tacrolimus og methylprednisolon) og antivirale lægemidler (HIV-protasehæmmere) interagerer også med azolerne (25). Patienter, som er i behandling med immunsupprimerende lægemidler samt HIV-patienter, kan have øget tilbøjelighed til at få oral candidose. Behandling af oral candidose hos disse patientgrupper bør være en specialisopgave.

Faktaboks 1

Man kan ikke huske alle interaktioner – slå derfor op på:

- www.pro.medicin.dk
- www.interaktionsdatabasen.dk
- www.produktresume.dk

Lægemiddelgrupper, der kræver særlig opmærksomhed Antikoagulerende (AK) behandling

Der er mange interaktioner mellem warfarin (Marevan) og lægemidler, naturmedicin, kosttilskud og fødevarer. Der kan både ses øget og nedsat effekt af lægemidlet. Patienter i warfarinbehandling følges med måling af INR (International Normalized →

Vigtige lægemiddelinteraktioner med azoler

	Fluconazol	Itraconazol	Ketoconazol
Blodtrykssænkende	Amlodipin † Felodipin † Isradipin †	Losartan † Nifedipin † Verapamil †	Felodipin †
Blodfortyndende	Warfarin †	Apixaban † (K) Dabigatran † (K) Rivaroxaban † (K) Warfarin †	Apixaban † (K) Dabigatran † (K) Rivaroxaban † (K) Warfarin †
Kolesterolssænkende/ Statiner	Atorvastatin † Fluvastatin † (K)	Atorvastatin † (K) Fluvastatin † Lovastatin † (K) Simvastatin † (K)	Simvastatin † (K)
Antiaritmika		Digoxin † Quinidin †	
Smertestillende	Celecoxib † Fentanyl † Ibuprofen † Metadon †	Fentanyl † Morfine †	
Antibiotika	Clarytromycin (K) ♥ Erytromycin (K) ♥	Ciprofloxacin * Clarytromycin * Erytromycin (K) ♥ *	Clarytromycin (K) ♥ Erytromycin † (K) ♥ *
Midler mod mavesår	Omeprazol †	Omeprazol †	Alle – obs. pH ændring
Beroligende / Benzodiazepiner	Diazepam † Midazolam † Triazolam †	Alprazolam † Buspiron † Diazepam †	Midazolam † Triazolam † (K) Zopiclon †
Antidepressiva	Amitriptylin † Citalopram † Nortriptylin †	Fluoxetin † Paroxetin †	Reboxetin † Venlafaxin †
Antipsykotika	Pimozid † ♥	Pimozid † ♥ Risperidon † Sertindol † ♥	Aripiprazol † Quetiapin † (K) Ziprasidon †
Antihistaminer		Ebastin † (K) ♥	Ebastin † (K) ♥ Loratidin † (K) ♥
Diabetesmedicin	Gliclazid † Glimiperid † Glipizid †		Rosiglitazon † Tolbutamid †
Glukokortikoider/Hormoner		Dexamethason † Methylprednisolon †	Methylprednisolon †
Antiepileptika	Carbamazepin † Fenytoin †	Carbamazepin * Fenytoin * Phenobarbital *	Carbamazepin † Fenytoin * Phenobarbital *
Astma/KOL		Budesonid † Fluticason †	Budesonid †
Andet		Tadalafil † Eletriptan †	Tadalafil †

Tabel 4. Klinisk vigtige lægemiddelinteraktioner mellem azoler og hyppigt anvendte lægemidler.

Table 4. Clinical important drug-drug interaction with azoles and frequently used drugs.

Fodnoter (Footnotes):

† Koncentrationen af lægemidlet øges (Increased concentration of the drug).

(K) = Kontraindiceret eller kombination bør ikke anvendes (contraindicated or combination should be avoided).

♥ = EKG-forandringer, forlænget QT-interval (Changes in ECG, prolonged QT-interval).

* = Nævnte lægemiddel øger koncentration af azolet (This drug increases the concentration of the azole).

Kilder: (16-18;25).

Ratio), og for de fleste indikationer er målet INR-værdi mellem 2,0 og 3,0. Dysreguleret AK-behandling med warfarin kan øge risiko for trombose (ved INR under det terapeutiske mål) eller kraftigt øge blødningsrisikoen (ved INR over terapeutisk mål), herunder risikoen for fatale blødninger (26).

Alle antimykotika af typen azolderivater, også til lokal anvendelse, kan øge effekten af warfarin, hvilket fører til dysreguleret AK-behandling med forhøjet INR og forhøjet blødningsrisiko, hvorfor INR bør måles hyppigt. Selv ved lokalbehandling med azoler bør man have øget opmærksomhed på monitorering af patientens warfarinbehandling, da der i disse situationer også er mulighed for interaktion. Der er ingen kendte interaktioner mellem warfarin og nystatin, terbinafin og amphotericin B (25).

Dabigatran, apixaban og rivaroxaban er nye orale lægemidler med antikoagulerende effekt. De anvendes til mange af de samme indikationer som warfarin. Det er kontraindiceret at anvende itraconazol og ketoconazol ved samtidig behandling med enten dabigatran, apixaban eller rivaroxaban, da den antikoagulerende effekt vil øges (27-29).

Azoler og makrolider

Erytromycin og claritromycin er potente hæmmere af CYP3A4, som også azoler er hæmmere af. Derfor kan der forventes en farmakokinetisk interaktion mellem disse. Det er kontraindiceret at kombinere disse stoffer, da det i nogle tilfælde kan medføre forlænget QT-interval (EKG-forandringer og dermed risiko for arytmi). Det er usikkert, om der her er tale om en klasseeffekt, dvs. om der generelt er interaktion mellem alle systemisk virkende azoler og makrolider, hvorfor kombinationen af lægemidler fra de to klasser generelt må frarådes (25).

Graviditet og amning

Ved medicinering af gravide og ammende kvinder bør man altid være særligt opmærksom på de potentielt skadelige effekter for barnet. Disse skal holdes op mod den forventede gavnlige effekt for moderen. Generelt kan det anbefales at holde sig til velafprøvede medikamenter, og hvis muligt foretrækkes lokalbehandling. Se i øvrigt Tabel 3, hvor anbefalingerne fra www.pro.medicin.dk er vist i kort form.

Lokal anvendelse:

- Miconazol anvendes ofte lokalt til behandling af vaginal candidose hos gravide, og der findes data for flere tusinde 1. trimester-eksponerede uden tegn på overhyppighed af misdannelser (30).
- Nystatin, som ligeledes anvendes lokalt, har en ringe systemisk absorption, og der findes data for ca. 1.000 1. trimester-eksponerede uden tegn på overhyppighed af misdannelser (30).

Systemisk anvendelse:

- Brug af fluconazol i gentagne høje doseringer (400-800 mg) under graviditeten har været associeret med et bestemt mønster af alvorlige misdannelser bl.a. for tidlig sammenvoks-

ning af kraniets suturer, exophthalmus, ledkontrakturer og ledsammenvoksninger. Der er data for ca. 1.100 1. trimester-eksponerede, der fik 200 mg pr. dag eller mindre. Her var der ingen tegn på øget risiko for uønsket fosterpåvirkning (30).

- For de øvrige gærsvampemidler gælder det, at erfaringer med stofferne er begrænsede, og brug under graviditet og amning frarådes derfor efter forsigtighedsprincippet. Da der er set overhyppighed af misdannelser ved brug af fluconazol i høje doser, frarådes brug af de nyere azoler, da der kunne være tale om en klasseeffekt (30).

Andre orale produkter med antimykotisk virkning

Klorhexidin

Klorhexidin er antiseptisk og påvirker såvel bakterier som svampe. Det binder sig til akryl-, epitel- og tandoverflader og retineres længe i munden. Klorhexidin er såvel fungistatisk som fungicid (afhænger af koncentrationen), da det ødelægger candidacellens cellemembran og medfører tab og koagulation af nukleære og cellulære proteiner og lipider. Ydermere hæmmes celledelingens hyfedannelse. Klorhexidin påvirker overflademolekylerne, så gærcellens adhærencemuligheder kompromiteres. Det påvirker gærcellerne selv ved meget lave koncentrationer i flere timer efter administration; såkaldt post-antimykotisk effekt. Der er bivirkninger som smagsforandringer, misfarvninger og epiteldeskvamering i forbindelse med klorhexidin, hvilket er begrænsende for længere tids behandling (31). Dog kan det med fordel anvendes til behandling af proteser og i kortere perioder af mundslimhinden. Behandling med 0,12 % frem for stærkere opløsninger reducerer bivirkningerne (32). *In vitro*-forsøg har vist, at klorhexidin og nystatin gensidigt hæmmer hinandens virkning, hvorfor samtidig behandling bør undgås, og hvis dette ikke er muligt, skal behandlingen monitoreres nøje (33).

Tandpasta med 5.000 ppm

Siden 2006 har det været muligt at udskrive tandpasta med 5.000 ppm natriumfluorid (NaF) til patienter med øget cariesrisiko (6). Dette omfatter patienter med hyposalivation, men patienter, der ikke kan opretholde en tilstrækkelig mundhygiejne pga. gingivale slimhindelidelser eller nedsat motorik, kan også have stor glæde af denne tandpasta. Det skal dog pointeres, at det er vigtigt, at tandlægen følger op på mundhygiejneinstruktion for at sikre sig, at patienten følger og kan følge denne. *In vitro*-forsøg peger på, at fluor, specielt i aminfluorid og stannofluorid (SnF₂) kan have antimykotiske egenskaber, der nærmer sig klorhexidins (34), og at fluorid (NaF) fremmer den cellemembrandestabiliserende virkning af amphotericin B (35). *Candida*-arter indgår i den orale biofilm, og samlet set vil reduceret biofilmtykelse også reducere *Candida*-belastningen (36).

Probiotika

Probiotika er midler, hvor levende bakterier, typisk mælkesyrebakterier, tilføres kroppen for gavnlig virkning, og i Danmark →

har det længe været muligt at anvende probiotika i håndkøb til behandling af diarré og vaginitis, ligesom mange fødevarer indeholder probiotiske bakterier (37). Der er flere studier, der viser, at den orale mikroflora kan forskydes vha. probiotiske stammer, og probiotika hæmmer *C. albicans in vitro* (38). Et finsk dobbelt-blindet placebo-kontrolleret studie viste en reduceret *Candida*-forekomst og øget spytssekretion hos ældre, der i 16 uger

havde indtaget probiotika via føden (39). Endnu mangler større undersøgelser, der kan bekræfte probiotikas virkning i behandling af bl.a. candidose. I et igangværende forskningssamarbejde mellem Afdelingen for Cariologi & Endodonti og Afdelingen for Oral Medicin, Klinisk Oral Fysiologi, Oral Patologi & Anatomi på Tandlægeskolen i København undersøges virkningen af probiotika hos patienter med symptomgivende oral lichen planus.

ABSTRACT (ENGLISH)

Use of antimycotics in dental practice

This paper covers the assessment and treatment of oral candidosis with special attention to the clinical manifestations, the differential diagnosis and paraclinical tests. The antimycotics avail-

able in Denmark and their drug-drug interaction including special warnings and precautions for use are presented. It is important to identify the local and systemic predisposing factors in order to achieve the best treatment results.

Litteratur

- Rindum JL, Stenderup A, Holmstrup P. Identification of *Candida albicans* types related to healthy and pathological oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 1994;23:406-12.
- Holmstrup P, Axéll T. Classification and clinical manifestations of oral yeast infections. *Acta Odontol Scand* 1990;48:57-9.
- 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.
- Sitheeque MA, Samaranyake LP. Chronic hyperplastic candidosis/candidiasis (candidal leukoplakia). *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14:253-67.
- Kampmann JP, Brøsen K, Simonsen U. Basal og klinisk farmakologi. 4th ed. København: FADL's forslag A/S, 2010.
- Ekstrand K. Tandpasta med 5.000 ppm fluorid. *Tandlægebladet* 2006;110:230-3.
- Axéll T. A prevalence study of oral mucosal lesions in an adult Swedish population. *Odontol Revy Suppl* 1976;36:1-103.
- Pedersen AML, Jørgensen MR. Burning Mouth Syndrome. *Tandlægebladet* 2010;114:322-8.
- Doty RL, Shah M, Bromley SM. Drug-induced taste disorders. *Drug Saf* 2008;31:199-215.
- Reibel J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14:47-62.
- HIV OG AIDS ÅRSOPGØRELSE 2010. EPI-NYT, Statens Serum Institut 2011;Uge 45.
- pro.medicin.dk. Antimykotika. (Set 2012 juli). Tilgængelig fra: URL: <http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/1024>
- Produktresuméer [Internet]. Mycostatin, oral suspension. (Set 2012 Juli). Tilgængelig fra: URL: <http://www.produktresume.dk/docushare/dsweb/View/Collection-10>
- Produktresuméer [Internet]. Brentan mundhulegel 2%. (Set 2012 Juli). Tilgængelig fra: URL: <http://www.produktresume.dk/docushare/dsweb/View/Collection-10>
- Produktresuméer [Internet]. Canesten, creme 1%. (Set 2012 Juli). Tilgængelig fra: URL: <http://www.produktresume.dk/docushare/dsweb/View/Collection-10>
- Produktresuméer [Internet]. Fluconazol "KRKA", hårde kapsler. (Set 2012 Juli). Tilgængelig fra: URL: <http://www.produktresume.dk/docushare/dsweb/View/Collection-10>
- Produktresuméer [Internet]. Itraconazol "Sandoz", hårde kapsler. (Set 2012 Juli). Tilgængelig fra: URL: <http://www.produktresume.dk/docushare/dsweb/View/Collection-10>
- Produktresuméer [Internet]. Nizoral, tabletter. (Set 2012 Juli). Tilgængelig fra: URL: <http://www.produktresume.dk/docushare/dsweb/View/Collection-10>
- European Medicines Agency. Find medicine. Vfend. (Set 2012 december). Tilgængelig fra: URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000387/human_med_001135.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- European Medicines Agency. Find medicine. Noxafil. (Set 2012 december). Tilgængelig fra: URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000610/human_med_000937.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35.
- Pfaller MA. Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. *Am J Med* 2012;125(Suppl 1):S3-13.
- Arendrup MC, Fuursted K, Gahrn-Hansen B et al. Semi-national surveillance of fungaemia in Denmark 2004-2006: increasing incidence of fungaemia and numbers of isolates with reduced azole susceptibility. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:487-94.
- Statens Serum Institut. Candidiasis. (Set 2012 december). Tilgængelig fra: URL: <http://www.ssi.dk/Service/Sygdomsleksikon/C/Candidiasis.aspx>
- Interaktionsdatabasen.dk. (Set 2012 december) Tilgængelig fra: URL: <http://www.interaktionsdatabasen.dk/>
- pro.medicin.dk. Vitamin K-antagonister. (Set 2012 december). Tilgængelig fra: URL: <http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/63010>
- European Medicines Agency - Find medicine - Pradaxa. Available from: URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- European Medicines Agency. Find medicine. Eliquis. Tilgængelig fra: URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human_med_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- European Medicines Agency. Find medicine. Xarelto. (Set 2012 december) Tilgængelig fra: URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human_med_001155.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- Brentan mundhulegel, Mycostatin, Canesten, Fluconazol, Itraconazol, Nizoral tabletter, Vfend, Noxafil. (Set 2012 december) Tilgængelig fra: URL: <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/3805>
- Ellepolo AN, Samaranyake LP. Adjunctive use of chlorhexidine in oral candidoses: a review. *Oral Dis* 2001;7:11-7.
- Flotra L. Different modes of chlorhexidine application and related local side effects. *J Periodontol Res Suppl* 1973;12:41-4.
- Barkvold P, Attramadal A. Effect of nystatin and chlorhexidine digluconate on *Candida albicans*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;67:279-81.
- Flisfisch S, Meyer J, Meurman JH et al. Effects of fluorides on *Candida albicans*. *Oral Dis* 2008;14:296-301.
- Li S, Breaker RR. Fluoride enhances the activity of fungicides that destabilize cell membranes. *Bioorg Med*

Chem Lett 2012;22:3317-22.

36. Williams DW, Kuriyama T, Silva S et al. Candida biofilms and oral candidosis: treatment and prevention. *Periodontol 2000* 2011;55:250-65.
37. Falagas ME, Betsi GI, Athanasiou

S. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:266-72.

38. Hasslöf P, Hedberg M, Twetman S et al. Growth inhibition of oral

mutans streptococci and candida by commercial probiotic lactobacilli – an in vitro study. *BMC Oral Health* 2010;10:18.

39. Hatakka K, Ahola AJ, Yli-Knuutila H et al. Probiotics reduce the preva-

lence of oral candida in the elderly – a randomized controlled trial. *J Dent Res* 2007;86:125-30.

40. medicinpriser.dk. (Set 2012 december) Tilgængelig fra: URL: <http://medicinpriser.dk/>

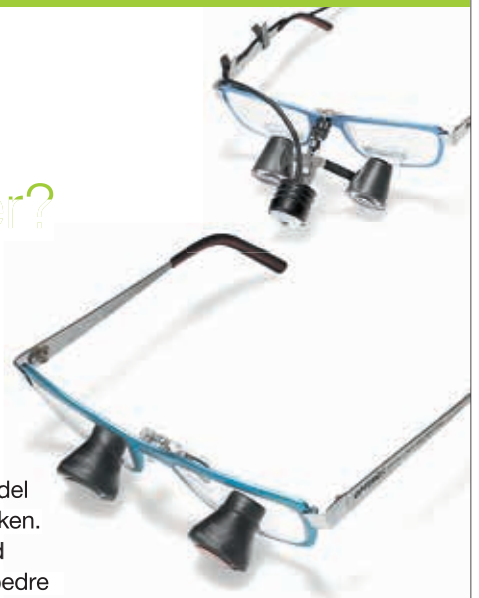
Passer du lige så godt på din egen krop - som på patienternes tænder?

Ønsker du at forebygge dårlige arbejdsstillinger eller rette op på gamle vaner som giver gener? Med MeridentOptergo's optiske produkter får du en gennemtænkt løsning, hvor du som behandler er i centrum. Du kommer både til at se og sidde bedre.



Ergonomi og personlig vejledning er en central del af konceptet. Derfor kommer jeg til dig på klinikken. Jeg analyserer din siddestilling og kommer med professionel vejledning, som hjælper dig til en bedre arbejdsdag. Ring og aftal tid til et gratis besøg, hvor jeg afdækker dit behov.

 **Krebs Ergonomi**



**MERIDENT
OPTERGO** 
OPTICAL ERGONOMIC SOLUTIONS

- mette@krebsergonomi.dk
- telefon 40 92 21 42
- www.krebsergonomi.dk