

$$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$$

Antimykotisk behandling af oral og vulvovaginal candidose

Af Ditte Marie Saunte*, Christina Damsted Petersen** og Maiken Cavling Arendrup***

Candida (C.) er en gærsvamp, der findes som en naturlig del af vores slimhinde flora i mund, svælg, gastro-intestinalkanal og vagina. Den mest almindelige art er *C. albicans*, men andre *Candida*-arter som *C. glabrata*, *C. krusei* og *Saccharomyces cerevisiae* isoleres lejlighedsvist, især hos patienter, der tidligere er blevet behandlet med azol-midler.

I mikroskopet ses *Candida* som ovale gærceller af varierende størrelse, og ofte dannes pseudohyfer under slimhindeinfektion. Pseudohyfer har tidligere været opfattet som et tegn, der kunne bruges til at adskille behandlingskrævende infektion fra apatogen tilstedeværelse af gær i slimhinde floraen. Dog kan visse gærsvampe ikke danne pseudohyfer (f.eks. *C. glabrata* og *S. cerevisiae*), hvorfor man ved infektion med disse arter kun vil se gærceller.

Diagnostik inkl. prøvetagning

Positiv diagnostik bør sammenholdes med det kliniske billede, da *Candida* kan isoleres i mundhulen hos ca. 50%

* Dermatologisk afdeling, Roskilde Hospital
 ** Vulvaklinikken, Herlev Hospital og praktiserende gynækolog, København S
 *** Afsnit for Mykologi, Statens Serum Institut

Mykologisk verifikation af den kliniske diagnose før initiering af systemisk terapi

Vælg antimykotikum afhængigt af svampeart
 Topikal behandling mindsker risikoen for bivirkninger og lægemiddelinteraktioner
 Vælg topikal behandling, når det er muligt, for at mindske risiko for selektion/resistens af normalfloraen andre steder i kroppen

af normalbefolkningen og i vagina hos ca. 20% af kvinderne.

Direkte mikroskopi (fx wet smear), dyrkning, slimhindekrab til PAS-farvning eller biopsi anbefales før initiering af systemisk terapi. Serologiske antistoftest anbefales ikke.

Antimykotika

Der findes 2 stofgrupper til behandling af superficiel candidose: azoler og polyener. Polyener (nystatin) bindes til svampens cellemembran og skaber porer i denne, så svampen dør. Resistensudvikling imod denne stofgruppe er sjælden. Azoler hæmmer et enzym, der indgår i dannelsen af svampens cellemembran, hvorved væksten bremses. *Candida*-isolater kan udvikle resistens ved længere tids brug af antimykotika. Derfor bør resistensundersøgelse foretages ved gentagne eller behandlingsrefraktære tilfælde. Risiko for resistensudvikling afhænger

af behandlingsvarighed og af, om der anvendes topikale eller systemiske midler. Systemiske midler vil påvirke *Candida*-floraen på alle slimhinder inklusive de, der ikke er inficerede, og dermed medføre et reservoir for senere behandlingsrefraktære infektioner. Igennem den seneste dekade har vi set en betydelig stigning i antallet af alvorlige infektioner forårsaget af azol-resistente *Candida*-arter i Danmark. Kvinder får mere fluconazol end mænd og har signifikant hyppigere *C. glabrata*-infektion end mænd. Dette skyldes delvist en stigning i forbruget af fluconazol i praksis, som i år 2000 var 187.000 DDD, og i år 2013 var 765.000 DDD. Derfor bør topikale midler vælges, når det er muligt, også selvom disse er mindre attraktive set fra patientens synspunkt. Ved brug af systemiske azoler er der desuden risiko for bivirkninger og interaktioner med andre lægemidler.

Tabel 1. Midler til *Candida*-infektioner*.

	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i> <i>S. cerevisiae</i>	<i>C. krusei</i> <i>C. norvegensis</i>	<i>C. parapsilosis</i> <i>C. tropicalis</i>
<i>Topikale midler</i>				
Nystatin	+++	+++	+++	+++
Miconazol	+++	++	0	++
Econazol	+++	++	0	++
Clotrimazol	+++	+0	++	+++
<i>Systemiske midler</i>				
Fluconazol	+++	+0	0	+++
Itraconazol	+++	+	+0	+++

* modificeret efter Dansk Dermatologisk Selskabs retningslinjer
0: ingen effekt. +: lille effekt. ++: nogen effekt. +++: god effekt

Oral candidose (OC)

Disponerende faktorer til OC er immundefekt, anæmi, diabetes, tandprotese og antibiotika- eller steroidbehandling. OC ses endvidere hos nyfødte (trøske) eller opstår sekundært til andre mundhulelidelser. Der findes flere kliniske varianter bl.a. trøskeligende, erytematøs og hyperplastisk OC. De kliniske tegn er smerter, tørhed og brænden i mundhulen.

Behandling af OC

Der foretrækkes topikal behandling af akutte milde/moderate infektioner og til gravide (Tabel 2). Præparatet holdes i munden så længe som muligt, før det synkes. Ved behandling af non-*albicans* *Candida*-arter vælges antimykotika ud fra følsomhed (Tabel 1). Ved

manglende respons foreslås resistensundersøgelse, ligesom man bør overveje, om diagnosen er korrekt, idet *Candida*-kolonisation kan være sekundær til andre slimhidelidelser. En biopsi udført eksempelvis af tandlæge, øre-næse-hals-læge eller dermatolog kan hjælpe med at afklare dette. Man bør også overveje, om patienten har andre prædisponerende faktorer, som kan medvirke til fortsatte symptomer, og som er behandlingskrævende. Behandling af immunsupprimerende patienter anses som en specialopgave. Trøske hos spædbørn er som oftest ikke behandlingskrævende, men kan fjernes med fugtet gaze. Der er rapporteret tilfælde med luftvejsobstruktion hos spædbørn i forbindelse med miconazol-behandling,

hvorfor det frarådes til spædbørn < 4 måneder.

Vulvovaginal candidose (VVC)

Candida-infektion i vulva og labia rammer 70-75% af alle kvinder på et eller andet tidspunkt i deres liv. Omtrent halvdelen af kvinderne vil få et tilbagefald mindst én gang. *Candida* koloniserer skeden hos ca. 20% af alle kvinder, og ved graviditet ses en stigning til ca. 30%. *C. albicans* er årsag til infektion i ca. 90% af tilfældene, mens de øvrige 10% skyldes *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* og i sjældne tilfælde *Saccharomyces cerevisiae*.

Akut VVC

Selvom vulvovaginal kløe og ændret vaginalt udflåd normalt er de dominerende symptomer på en *Candida*-infektion, er de ikke ensbetydende med VVC. Udflåd kan være til stede i vekslende mængder, lige fra det hvide og klumpede til tyndt vandigt. Irritation, brændende fornemmelse, smerter ved coitus og penetration kan også være til stede. En objektiv undersøgelse afslører rødme og hævelse af vulva og labia, til tider med fissurer og papulopustuløse læsioner. Cervix ser ofte normal ud, og vagina præsenterer sig ofte med hvidligt flour.

Hos gravide kvinder kan VVC forekomme både symptomatisk og asymptomatisk, med øget incidens i 2. og 3. trimester. Den øgede forekomst er

Tabel 2. Behandling af oral candidose (voksne).

Sværhedsgrad	Administration	Antimykotikum	Formulering	Regime
Mild til moderat	Topikal	Nystatin	Oral suspension	100.000 IE ×4 dgl. i 1-2 uger
	Topikal	Miconazol	Mundhulegel	62,5 mg ×4 dgl. i 1-2 uger (akut infektion) eller 4-6 uger (kronisk infektion)
Svær/ recidiverende	Systemisk	Fluconazol	Kapsel	<i>Kontinuerlig terapi:</i> 50-200 mg ×1 dgl. i 2-3-uger
	Systemisk	Itraconazol*	Kapsel	100-200 mg ×1 dgl. i 2 uger

*Bør reserveres til fluconazolresistente, men itraconazolfølsomme *Candida* sp.

Tabel 3. Behandling af *Candida*-vulvovaginose.

Sværhedsgrad	Administration	Antimykotikum	Formulering	Regime
Akut VVC	Topikal	Clotrimazol	Vaginaltablet	500 mg som engangsdosering eller 200 mg ×1 i 3 dage eller 100 mg ×1 i 6 dage
			Vaginalcreme	50 mg ×1 i 6 dage eller 100 mg ×1 i 3 dage
	Topikal	Miconazol	Vaginalkapsel	400 mg ×1 i 3 dage eller 1,2 g som engangsdosering
			Vaginalcreme	100 mg ×1 i 14 dage eller 100 mg ×2 i 7 dage
	Topikal	Nystatin*	Vaginalcreme	100.000 IE/5 g En gang dagligt i 2 uger
	Systemisk	Fluconazol	Kapsel	150 mg som engangsdosering eller 50 mg ×1 i 3 eller 6 dage
Itraconazol			Kapsel	200 mg ×2 i en dag eller 200 mg ×1 i 3 dage
Kronisk RVVC (<i>C. albicans</i>)	Topikal	Clotriamazol	Vaginaltablet	200 mg ×1 i 5 dage, efterfulgt af ×2 ugentligt i 6 måneder
	Systemisk	Fluconazol	Kapsel	150 mg ugentligt i 6 måneder eller individualiseret nedtrapning (se tekst)
		Itraconazol	Kapsel	Induktionsbehandling som akut ukompliceret <i>Candida</i> -vaginose efterfulgt af 200 mg ×2 månedligt i 6 måneder

*magistrelt præparat

formentlig associeret med graviditetsrelaterede faktorer som immunologiske ændringer, højt østrogenniveau og en øgning i den vaginale glykogenproduktion.

Recidiverende vulvovaginal candidose (RVVC)

Cirka 5-8% af kvinder får tilbagevendende infektioner, der ved mere end 4 tilfælde årligt defineres som RVVC. Udløsende faktorer kan være graviditet, immunsuppression, antibiotika, genetisk disposition, kontrceptiva og diabetes.

Symptomerne er som ved akut VVC, nogle gange i en mildere grad og cyklisk med forværring i ugen før hver menstruation.

Behandling

Ved den akutte VVC anbefales topikal

behandling, idet der ikke er fundet signifikant forskel på effekten af systemisk og topikal antimykotisk behandling (Tabel 3). Ved topikal behandling bør patienten informeres om, at miconazol og clotrimazol indeholder stoffer, der kan mindske effekten af pessar eller kondom.

Der anbefales mykologisk verificering før systemisk terapi. Førstevalg til systemisk behandling af en *C. albicans*-vaginose er fluconazol, da det er det smalleste virkende antimykotikum, og da en metaanalyse har vist, at behandling med fluconazol som engangsdosering og itraconazol er ligeværdige. Ved graviditet anbefales topikal azolbehandling i 7 dage.

Ved kronisk RVVC suppleres en af de nævnte »akutte« topikale eller systemiske behandlinger med efterfølgende vedligeholdelsesbehandling.

Det vigtige er således den højere dosering, ikke administrationsformen. Ugentlig behandling med 150 mg fluconazol i 6 måneder medførte 90% og 40% symptomfrihed ved henholdsvis behandlingsophør og efter yderligere 6 måneder. Ved gradvis nedtrapning af fluconazol fra 200 mg ×3 ugentligt til 200 mg månedligt i 12 måneder var 90% recidivfri efter 6 måneder og 70% efter 12 måneder. Der findes ingen sammenlignende studier mellem forebyggende behandling af RVVC med fluconazol og itraconazol. Behandling af RVVC forårsaget af non-*C. albicans* er en specialisopgave.

Korrespondance

Ditte Marie Saunte, disa@regionsjaelland.dk.

Litteraturreferencer og habilitet

Se artiklen med alle referencer samt forfatterens habilitetserklæringer på www.irf.dk.

Off-label brug, magistrelle lægemidler og lægemidler på udleveringstilladelser

Af Ivar Gøthgen, Anne Husted og Jette Schmidt, Sundhedsstyrelsen

Læger står nogle gange i en situation, hvor der er behov for at anvende lægemidler, der ikke er markedsført i Danmark, eller hvor anvendelsen falder udenfor den godkendte indikation.

I sådanne tilfælde gør særlige forhold sig gældende. Som hjælp til at skabe et overblik over disse præsen- teres her gældende forhold for *off-label* brug, magistrelle lægemidler og udle- veringstilladelser. For mere detaljeret artikel henvises til www.irf.dk.

Off label brug af lægemidler

- Er anvendelse af medicin udenfor godkendt produktresumé
- Gælder både, når lægemidlet an- vendes til andet indikationsområde, anden patientgruppe, anden dose- ring eller anden administrationsvej
- Lægen har en skærpet informa- tionspligt over for patienten, her- under at ordinationen er udenfor godkendt indikation
- Lægen skal journalføre indikation, begrundelse for terapivalg og in- formeret samtykke

Magistrelle lægemidler

- Magistrelle lægemidler er læge-

midler, der tilberedes på et apotek til den enkelte patient efter recept fra en læge

- Skal sikre specielle terapeutiske behov, som ikke kan tilgodeses gennem anvendelse af markeds- førte lægemidler
- Magistrelle lægemidler er – i mod- sætning til lægemidler, der har en markedsføringstilladelse – ikke vurderet af myndighederne med hensyn til kvalitet, sikkerhed og effekt, og der foreligger derfor ikke godkendte data som fx do- sering og bivirkninger
- Der findes ikke produktresumé og indlægsseddel for magistrelle lægemidler
- Ved ordination af et magistrelt lægemiddel skal lægen sikre sig, at der ikke findes et tilsvarende markedsført lægemiddel med samme terapeutiske virkning. Eksisterer der et tilsvarende markedsført lægemiddel, skal læ- gen søge Sundhedsstyrelsen om tilladelse til magistrel fremstilling. Henvendelse kan ske via mail til apotek@dkma.dk. Der findes ikke ansøgningskema hertil

- Der er skærpet informationspligt overfor patienten
- *Alle* formodede bivirkninger, også udover to år, skal indberettes på www.meldenbivirkning.dk

Udleveringstilladelser

- Skal søges hos Sundhedsstyrelsen, hvis en læge ønsker at anvende et lægemiddel, der ikke er markeds- ført i Danmark
- Gives kun, hvis ikke der findes et markedsført alternativ, eller der foreligger speciel indikation for at anvende et ikke dansk markeds- ført lægemiddel. Bortfalder, hvis lægemidlet eller tilsvarende senere markedsføres
- Gives til et specifikt lægemiddel og et specifikt indikationsområde (uddybet nærmere i fulde artikel)
- Er altid tidsbegrænset
- Kan gives som enkelt udleverings- tilladelse til behandling af en kon- kret patient eller generel udleve- ringstilladelse til behandling af en gruppe patienter
- Lægen har en skærpet informa- tionspligt over for patienten
- *Alle* formodede bivirkninger, også udover to år, skal indberettes på www.meldenbivirkning.dk
- Søges via [https://sundhedsstyrelsen.dk/da/ medicin/regulering/ udleveringstilladelser](https://sundhedsstyrelsen.dk/da/medicin/regulering/udleveringstilladelser)

Kurser efteråret 2015

Urinveje – behandling af urinvejssymptomer hos både kvinder og mænd
Antitrombotika – junglen

Angst og depression – rationel diagnostik og behandling
Geriatrici – hvordan håndteres medicinsk behandling af ældre
Asthma og KOL i almen praksis
Pædiatri – rationel farmakoterapi hos børn
ADHD og psykoser hos voksne – opgaver for almen praksis

Medicinalgennemgang i almen praksis – tag praksispersonalet med
Gynækologi-Obstetrik
Antibiotika – behandling af infektioner af almen praksis

1. september	Aarhus
3. september	Aarhus
20. oktober	Ringsted
7. september	Aarhus
29. september	Aarhus
8. oktober	Vejle
8. oktober	Aarhus
29. oktober	Helsingør
19. november	Herning
29. oktober	Silkeborg
30. oktober	Aarhus
3. november	Odense
17. november	København

Deltagergebyr 900 kr. – for uddannelsessøgende læger 500 kr

Tilmelding på www.cok.dk. Se mere på http://www.irf.dk/download/irfs_kursuskatalog_2015.pdf