

# Guidelines for superficielle svampeinfektioner

**Udarbejdet for Dansk Dermatologisk Selskab**

**Forfattere:**

Ditte Marie L. Saunte  
Marianne Hald  
Rune Lindskov  
Erik K. Foged  
Else L. Svejgaard  
Maiken C. Arendrup

**Korrespondance:**

Ditte Marie L. Saunte

Udgave 2  
September 2012

## Indholdsfortegnelse

Guidelines for superficielle svampeinfektioner.....	1
Guidelines begrænsning .....	3
Evidens- og rekommendationsniveau .....	3
Basal mykologi.....	4
Epidemiologi.....	5
Diagnostik.....	6
Laboratoriediagnostik af svampeinfektioner .....	6
Antimykotika .....	7
Generelle retningslinjer for monitorering af peroral behandling .....	10
<i>Dermatofytose</i> .....	10
Dermatophytosis (tinea) capitis, faciei og barbae .....	11
Dermatophytosis (tinea) corporis .....	14
Dermatophytosis inguinalis (tinea cruris) .....	15
Dermatophytosis (tinea) manuum et pedis.....	17
<i>Onykomykose</i> .....	19
<i>Malassezia relaterede hudsygdomme</i> .....	23
Pityriasis versicolor.....	23
Seborroisk dermatitis.....	25
Malassezia follikulitis .....	28
<i>Candidose</i> .....	31
Vulvovaginal candidose.....	31
Candida balanitis.....	34
Kutan candidose.....	35
Oral candidose .....	37
Web-adresser .....	39
Mulige interessekonflikter .....	39
Referenceliste .....	39

## **Guidelines begrænsning**

Denne guideline er skrevet på vegne af Dansk Dermatologisk Selskab. Data er baseret på de publikationer, som var tilgængelig ved tilblivelsen af denne guideline. Fremtidige studier kan nødvendiggøre en revision af rekommandationerne. Under særlige omstændigheder kan det være nødvendigt at afvige fra disse retningslinjer.

## **Evidens- og rekommandationsniveau**

I denne guideline bruges følgende definition på evidensniveau:

---

### **Evidensniveau**

---

- I-i Evidens fra meta-analyse af randomiserede kontrollerede studier
  - I-ii Evidens fra mindst et randomiseret kontrolleret studie
  - II-i Evidens fra mindst et kontrolleret studie uden randomisering
  - II-ii Evidens fra mindst et quasi-eksperimentalt studie
  - III Evidens fra deskriptive studier som f.eks. komparative, korrelations, eller case-kontrol
  - IV Evidens fra ekspert kommitteer i form af rapporter eller holdninger eller klinisk erfaring af respekterede autoriteter eller begge dele.
- 

---

### **Rekommandationsniveau**

---

- A DSS anbefaler brug af præparatet i til den angivne indikation
  - B DDS anbefaler til dels brug af præparatet i til den angivne indikation
  - C DDS anbefaler eventuel brug af præparatet i til den angivne indikation
  - D DDS fraråder anvendelse
-

## **Basal mykologi**

Der er påvist over en kvart million forskellige svampearter, hvoraf ca. 500 er beskrevet som patogene for dyr og/eller mennesker. Det er dog kun et fåtal af disse, der jævnligt giver anledning til infektioner i hud, hår, negle og slimhinder. Svampe inddeles praktisk i gærsvampe, skimmelsvampe, dimorfe svampe og dermatofyter (en keratinofil undergruppe af skimmelsvampe).

**Gærsvampe** består af celler (2-12  $\mu\text{m}$ ), der ved knopskydning danner datterceller (blastoconidia). Hos de fleste arter forlænges dattercellen under vækst, men vedbliver at være tilhæftet modercellen, hvorved der dannes lange, trådformede sammenhængende strukturer med en indkærvning svarende til hver sammenhæftning. Sådanne celler kaldes pseudohyfer i modsætning til ægte hyfer, der har parallelle vægge og celler adskilt af et tværgående septum. Makroskopisk ligner gærsvampe ved dyrkning bakteriekolonier. Farven er oftest flødefarvet og overfladen glat eventuelt frynset i cirkumferensen, men variationer forekommer og kolonierne kan også være gulligbrune eller laksefarvede og overfladen ru og rynket, hvis der er udtalt hyfedannelse.

**Skimmelsvampe** danner under vækst ægte hyfer, hvilket giver anledning til at kolonien ved dyrkning ikke er glat som en gærkoloni, men håret, uldent eller granuleret. Hyferne kan være aseptate (uden tværvægge, som i mucormycetes (tidligere benævnt zygomyceter)), eller opdelt af tværvægge (septa, ental: septum). Farven på kolonierne er højst variabel og er ikke nødvendigvis ens på for og bagside. Væksthastighed og koloniens udseende er afhængig af bl.a. næringssubstratets sammensætning og temperatur, hvilket betyder, at valg af næringssubstrater har stor indflydelse på skimmelsvampekoloniers udseende. Skimmelsvampe findes vidt udbredt i naturen og kan give anledning til forurening på dyrkningsmedier, hvis der ikke anvendes selektive medier eksempelvis ved dyrkning af hudsvampe (dermatofyter).

**Dermatofyter** er keratinofile skimmelsvampe, der, på grund af deres særlige evne til at vokse i keratinholdigt væv, kan forårsage infektioner i hud, hår og negle. De vokser væsentligt langsommere end de fleste almindelige skimmelsvampe (uger kontra dage), men danner som disse et mycelium bestående af ægte hyfer, samt encellede mikroconidier og flercellede makroconidier af forskellig størrelse og udseende. Disse morfologiske karakteristika indgår i den klassiske diagnostik og identifikation af svampens art.

**Dimorfe svampe** er svampe med temperaturafhængig vækstform. De vokser som skimmelsvampe ved stuetemperatur og findes derfor i naturen som skimmelsvampe, men som gærsvampe ved 37°C. Denne evne til at ændre form betyder at disse svampe ligesom gærsvampe lettere dissemineres via blodbanen.

## Epidemiologi

I nedenstående tabel er vist de hyppigste svampearter, der giver anledning til superficielle infektioner hos mennesker.

**Tabel 1: Lokalisation og hyppighed af de forskellige genus**

	Del af normalflora		Årsag til infektion		
	Hud/slimhinder	Slimhinde	Hud	Hår	Negl
<i>Candida</i>	+ / ++	+++	++	-	(+) <sup>***</sup>
<i>Malassezia</i>	+++* / -	-	+++**	-	-
<i>Trichosporon</i>	+ / (+)	-	++	(+)	-
<i>Aspergillus</i>	- / -	-	-	-	(+)
<i>Fusarium</i>	- / -	-	-	-	(+)
<i>Trichophyton</i>	- / -	-	+++	+++	+++
<i>Microsporum</i>	- / -	-	+++	+++	+
<i>Epidermophyton</i>	- / -	-	++	-	(+)

-: ikke til stede, +: kan forekomme, ++: almindelig, +++: hyppig

\* som gærceller uden hyfedannelse, \*\* med hyfedannelse, \*\*\* hos personer der har hænderne meget i vand eller har underliggende systemsygdom som mucocutan candidiasis eller betydeligt nedsat immunsystem.

**Candida (C.)** findes som en normal del af vores mikrobielle flora på slimhinder, i mund, svælg og tarmkanal samt i mindre grad på huden. De almindeligst forekommende arter er *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* og *C. krusei*. Hvis den normale flora forskydes, som følge af eksempelvis antibiotisk behandling, kan mængden af gærsvamp øges til abnorm kolonisation eller infektion. Under infektion dannes hyppigt såvel runde gærceller samt pseudohyfer, der kan påvises ved mikroskopi. En væsentlig undtagelse er imidlertid *C. glabrata*, og fravær af pseudohyfer udelukker derfor ikke klinisk betydning. **Malassezia (M.)** omfatter mindst 14 forskellige lipofile og/eller lipid afhængige arter: *M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. obtusa*, *M. restricta*, *M. slooffiae*, *M. dermatitis*, *M. japonica*, *M. nana*, *M. yamatoensis*, *M. equina*, *M. caprae*, *M. cuniculi* og *M. pachydermatis*. De 13 førstnævnte er lipidafhængige svampe, der ikke kan vokse på medier uden lipid, medens den sidstnævnte ikke er og derfor er i stand til at vokse på rutine medier som Sabouraud agar. De lipofile arter er årsag til overfladiske mykoser hos

mennesker og findes især i de seboroiske områder i ansigt, hårbund, på bryst og ryg og i intertriginøse områder.

**Trichosporon (T.)** findes i jord, vand og plantemateriale (træ) samt lejlighedsvis i menneskets normalflora, bl.a. i gastrointestinalkanalen og på huden. Der er fundet en større bærerhyppighed i genital- og analregionen hos homoseksuelle mænd. Slægten omfatter 19 arter. Morfologisk er den kendetegnet ved, at der altid dannes arthroconidier og ægte mycelium, sommetider også pseudomycelium. *T. asteroides*, *T. cutaneum*, *T. ovoides* og *T. inkin* giver anledning til superficielle infektioner. Hvid piedra, viser sig ved ret bløde mikroskopiske til få mm store noduli på hårene. Intertrigo i genital-analregionen kan ses hos immundefekte patienter.

**Dermatofyterne** (hudsvampe) omfatter tre slægter: *Trichophyton*, *Microsporum* og *Epidermophyton*, der med undtagelse af sidstnævnte omfatter en række underarter (species). De tre slægter har forskellig antimykotika følsomhed og derfor er slægts (genus) identifikation væsentlig for valg af svampemiddel. Hudsvampene inddeles i 1) antropofile arter, der har mennesket som primær vært, og smitter mellem mennesker, 2) zoofile arter, der har dyr som primær vært, hvor der lejlighedsvis ses smitte fra dyr til menneske, men almindeligvis ikke mellem mennesker, samt 3) geofile arter, der findes i keratinholdigt plante og dyremateriale i naturen (jorden), og som derfor lejlighedsvis optræder i dyrkninger fra humant materiale, men yderst sjældent er årsag til infektion. Arts (species) identifikation er derfor væsentlig for at opspore smitekilder og -veje.

## Diagnostik

Laboratoriediagnostik af svampeinfektioner

Som for alle andre mikrobielle infektioner er en vellykket laboratoriediagnose helt afhængig af relevant og korrekt prøvetagning, hensigtsmæssig transport og relevant undersøgelse af prøvematerialet. Prøvetagning ved svampeinfektioner afhænger derfor af klinikken og kan ved superficielle infektioner omfatte skrab eller podninger fra hud, negle og slimhinder, ekstraktion af hår, samt hudbiopsi.

Prøvemateriale til undersøgelse for hudsvampe tåler udtørring og opbevaring ved stuetemperatur. Prøvemateriale til undersøgelse for gær og non-dermatofyt skimmelsvampe bør derimod undersøges hurtigst muligt, da gær- og skimmelsvampe ikke tåler udtørring eller opbevaring ved stuetemperatur i samme grad som hudsvampe. Såvel svampe som bakterier formerer sig under transporten, medmindre der anvendes vækstbremsende transportmedium (f. eks. Stuarts transport medium) eller prøven opbevares og transporteres ved 4°C.

### Diagnostik af dermatofytingfektioner i hud, hår og negle

Dermatofytingfektioner i negle, hud og hårbund påvises traditionelt ved mikroskopi og dyrkning. Mikroskopisk undersøgelse giver foreløbigt svar på, om der er svamp i prøvematerialet, og den efterfølgende dyrkning giver mulighed for slægts- og artsidentifikation. Mikroskopi foretages af skæl, hår eller neglemateriale tilsat KOH i fasekontrastmikroskop eller mere optimalt i fluouescensmikroskop efter farvning med uspecifikke fluorochromer, "optisk hvidt", der binder sig til chitin og cellulose i svampenes cellevæg og derved fremhæver svampestrukturer. Dyrkning tager 2 - 4 uger og er specielt for negle ofte falsk negativ (20 - 30 %) [1]. PCR kan påvise dermatofyter i prøvemateriale inden for 2 - 3 arbejdsdage, uanset om svampen er levedygtig eller ej. PCR er specielt for negle mere følsom end dyrkning [2].

### Diagnostik af Malassezia infektioner:

Ved mistanke om *Malassezia* infektioner tages afskrab eller tapeaftryk fra hud til direkte mikroskopi i KOH. Ved direkte mikroskopi af fugtigt præparat ses klynger af runde gærceller (4-8 µm), med unipolar knopskydning i en blanding med korte septate og af og til forgrenede hyfer ("spaghetti og kødboller"). Dyrkning er almindeligvis ikke relevant, da mikroskopien er enkel og sikker, og da der ved dyrkning ikke kan skelnes mellem benign kolonisation og infektion. Se endvidere afsnittet om *Malassezia* relaterede hudlidelser.

#### Diagnostik af Candida infektioner eller infektioner af ukendt genese

Mikroskopi kan udføres på forskellige måder. Dels kan fasekontrastmikroskopi af et fugtigt udstrygningspræparat på objektglas med eller uden KOH anvendes gerne efter farvning med lactophenolblåt, der farver svampene blå eller ved fluorescensmikroskopi efter farvning med uspecifikke fluorochromer, som fremhæver svampestrukturer klart og derfor bør foretrækkes. Ved undersøgelse af et fikseret præparat anvendes almindeligvis Gram-farvning (svampe er Gram-positive) eller PAS-farvning, hvor svampe farves dybrøde. Ved podning er det ikke muligt at foretage en direkte mikroskopi.

Med få undtagelser kan patogene svampe dyrkes på kunstigt næringssubstrat. Det klassiske og mest anvendte er Sabouraud agar med tilsætning af antibiotika eller med lav pH for at hindre vækst af bakterier og som selektivt medium til påvisning af hudsvampe med yderligere tilsætning af cycloheximid for at hindre vækst af skimmelsvampe.

Derudover er CHROMagar særdeles velegnet til dyrkning af *Candida* arter, idet dette medium indeholder et "kromogent farve mix", der giver de enkelte arter forskellig farve (f. eks. har *C. albicans* grønne kolonier og *C. glabrata* lyserøde kolonier). Herved lettes artsidentifikation og påvisning af blandingsinfektion med flere *Candida* arter. Alternativt anvendes en speciel dyrkningsmetode hvor svampen udsås på pladesubstrat og inkuberes med pålagt dækglas, således at mikromorfologien kan observeres ved direkte mikroskopi gennem agarpladen (Dalmau teknik).

Vækst af de fleste humanpatogene gærarter og skimmelsvampe observeres i løbet af 1-3 dage (v. 37 °C), mens hudsvampe er langsomt voksende og kræver 2-4 ugers inkubation (24-28 °C). Substratet inkuberes under fugtige forhold for at undgå udtørring.

Ved undersøgelse af svampekoloniers mikromorfologi anvendes for gærsvampe opslemning i destilleret vand og fasekontrastmikroskopi. Artsidentifikation af gærsvampe sker klassisk ved en undersøgelse af hvilke kulhydratkilder svampen kan udnytte, men i dag findes en række hurtige tests (få minutter) til identifikation af de mest almindelige gærsvampe (Latex agglutinations tests for *C. albicans*, *C. dubliniensis* og *C. krusei* eller rapid trehalose test for *C. glabrata*) eller ved automatiseret massespektrometri (MALDI-TOF MS).

For skimmelsvampe og dermatofyter anvendes et tape aftryk af kolonien, der anbringes i en dråbe lactophenolblåt på et objektglas (og efterfølgende dækglas), for bedst muligt at bevare svampens morfologiske karakteristika.

## **Antimykotika**

I tabellen nedenfor er de enkelte svampemidler og deres aktivitet overfor hver svampeart angivet. Generelt gælder at de lokale midler kun i ubetydelig grad absorberes og derfor ikke er associeret med systemiske bivirkninger.

De systemiske midler omfatter terbinafin, azoler (fluconazol, itraconazol, voriconazol og posaconazol) samt griseofulvin. Sidstnævnte kræver udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen. Ketoconazol kan anvendes peroralt, men betragtes som obsolet pga. en høj bivirkningsprofil og da der er andre alternativer med færre bivirkninger.

**Terbinafin** bindes til hud, hår, negle og fedtvæv. Stoffet metaboliseres i udstrakt grad i leveren til inaktive metabolitter via leverens cytokrom P450 system og har interaktion med andre lægemidler, der omsættes via CYP2D6 (eksempelvis tricykliske antidepressiva). Almindelige bivirkninger er gastrointestinale gener, hududslæt og urticaria (>10%). Stoffet synes at kunne provokere såvel kutan som systemisk lupus erythematosus og er relativt kontraindiceret hos denne patientkategori. I meget sjældne tilfælde kan ses forværring af psoriasis og smagsforstyrrelser.

**Azoler** omsættes ligeledes via leverens cytokrom enzym system og har derfor i varierende grad potentielt lever og gastrointestinale bivirkninger samt interaktion med andre lægemidler f.eks. perorale antidiabetica, statiner og visse antibiotika og hypotensiva. Fluconazol optages almindeligvis godt fra tarmkanalen, hvorimod itraconazol absorptionen er variabel og påvirkelig af gastrisk pH (ringe optag ved neutralt pH). Det kan derfor anbefales at tage kapslen sammen med juice eller cola og det kan være relevant at undersøge serum koncentration af itraconazol ved utilfredsstillende behandlingsrespons. Vori- og posaconazol er nye og kostbare svampemidler, der har et bredt antimikrobielt spektrum, men som på grund af den høje pris bør forbeholdes specialtilfælde og efter forudgående kontakt med speciallæge/mikrobiolog. Det er kontraindiceret at anvende itraconazol, voriconazol og posaconazol under graviditet eller amning.

**Griseofulvin** anvendes primært til behandling af *Microsporum* infektioner, når der er indikation for systemisk peroral behandling. Griseofulvin er kontraindiceret til patienter med alvorlig leverinsufficiens og kan forværre eksisterende mildere leverinsufficiens, hvorfor forsigtighed og monitorering af leverfunktion anbefales. Griseofulvin er i øvrigt kontraindiceret ved porfyri, systemisk lupus erythematosus, graviditet og under amning, desuden tilrådes forsigtighed ved knoglemarvssygdomme og penicillin allergi (krydsallergi). Da griseofulvin nedsætter effekten af p-piller anbefales barriere kontraception under behandlingen ligesom det anbefales i 4 uger (kvinder) og 6 måneder (mænd) efter ophør af behandlingen. Kan have anabatus virkning ved alkohol indtagelse. Bivirkningerne så som hovedpine, kvalme, diaré, opkastning, træthed, depression, uro, søvnløshed og svimmelhed er almindelige. Døsighed og nedsat koncentrationsevne kan forekomme, hvorfor forsigtighed ved kørsel og betjening af maskiner tilrådes. Øget lysfølsomhed ses. Sjældnere er fototoksisk dermatit, paræstesier, xerostomi, lingua nigra, albuminuri, allergiske reaktioner, perifer neuropati, toksisk hepatitis og bloddyskrasi. Leukopeni og proteinuri er sjældent forekomne bivirkninger. Griseofulvin omsættes via leveren og har interaktion med en række lægemidler inkl. p-piller. Der henvises til relevant produktinformation. Hyppigste bivirkninger er gastrointestinale gener samt hovedpine, der oftest mindskes under fortsat behandling. Bør indtages efter et måltid eller sammen med et glas mælk for at øge absorptionen. Der findes to forskellige formuleringer af griseofulvin henholdsvis 'microsize' og 'ultramicrosize'. I Danmark anvendes hovedsagligt 'microsize' formulering. Ved 'ultramicrosize' er dosis lavere.



**Tabel 2: 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>
<b>Topikale midler</b>				
Nystatin	+++	+++	+++	+++
Miconazol	+++	++	0	++
Econazol	+++	++	0	++
Clotrimazol	+++	+0	++	+++
<b>Systemiske midler</b>				
Fluconazol	+++	+0	0	+++
Itraconazol	+++	+	+0	+++
Voriconazol	+++	++	+++	+++
Posaconazol	+++	++	+++	+++

0: ingen effekt +: lille effekt ++:nogen effekt +++: god effekt

**Tabel 3: Midler til *Malassezia* og dermatofyt infektioner**

	<i>Malassezia</i>	<i>Microsporum</i>	<i>Trichophyton</i> <i>Epidermophyton</i>
<b>Topikale midler</b>			
Miconazol	++	++	++
Econazol	++	+	+
Clotrimazol	++	+	+
Ketoconazol	+++	++	++
Terbinafin	+	++	+++
Amorolfin	ir	+	+++
Ciclopirox (-amin)*	++	+	+++
<b>Systemiske midler</b>			
Terbinafin	ir	+	+++
Griseofulvin	ir	+++	++
Fluconazol	++	+	+
Itraconazol	++	++	++
Voriconazol	ir	(+++)**	(+++)**
Posaconazol	ir	(+++)**	(+++)**

Ir: ikke rekomenderet +: lille effekt ++:nogen effekt +++: god effekt

\*Ciclopirox har tillige en vis antibakteriel effekt og anvendes derfor til erytrasma

\*\* vori- og posaconazol har *in vitro* effekt overfor dermatofyter, men er ikke registreret til denne indikation. Almindeligvis er billigere og effektive alternativer tilgængelige.

Der henvises i øvrigt til pro.medicin.dk samt produktinformation på EMAs hjemmeside.

## Lægemiddel interaktion

Lægemiddel interaktioner er hyppig mellem antimykotika og andre farmaka. Det anbefales, at man undersøger dette f.eks. via [www.interaktionsdatabasen.dk](http://www.interaktionsdatabasen.dk) eller [www.medicin.dk](http://www.medicin.dk) før opstart af behandling.

## Generelle retningslinjer for monitorering af peroral behandling

### Terbinafin, itraconazol, fluconazol og griseofulvin

Inden opstart af peroral behandling tages levertal

Hvis normale levertal:	Terbinafin kontrol efter 4-6 uger Itraconazol og fluconazol efter 2-3 uger ved længerevarende behandling
Hvis unormale levertal:	Kan anvendes med forsigtighed under monitorering. Evt. konference med en mediciner

Hvis kronisk aktiv leversygdom : Ej behandle uden konference med en mediciner

Patienten informeres om at stoppe behandlingen ved bivirkninger f.eks. gradvist eller akut opstået svær træthed, sygdomsforfølelse, feber, mundsår, udslæt eller kløe.  
[3-5]

## Dermatofytose

Dermatofytose også kaldet tinea eller ringorm er en række overfladiske hud, hår og negleinfektioner forårsaget af dermatofytarterne *Trichophyton*, *Microsporum* og *Epidermophyton* (se indledningsafsnittet om epidemiologi).

### Epidemiologi

Nogle antropofile dermatofyter er endemiske i bestemte geografiske områder, mens andre forekommer universelt. Den geografiske fordeling ændres over tid i forbindelse med krige og folkevandringer. Ifølge danske epidemiologiske studier var *T. tonsurans* og *T. violaceum* de hyppigst isolerede arter i begyndelsen af 1900-tallet [6]. I årene 1930-50 forårsagede *T. interdigitale* (tidligere kaldet *T. mentagrophytes*) en epidemi af tinea pedis hos brugere af badeanstalter, mens *T. rubrum* efter 2. verdenskrig blev den dominerende species i den vestlige verden inkl. Danmark som årsag til fod- og neglesvamp [7-10]. Smitte med de zoofile arter kommer hyppigst fra katte, kvæg og gnavere. Ved zoofile dermatofytingektioner bør det inficerede dyr findes og behandles, idet smitterisikoen fra dyr til menneske er høj. Da de forskellige zoofile dermatofyter har forskellige dyrevært præferencer er species diagnostik til stor hjælp, når man skal finde smitekilden (tabel 4). Infektioner med geofile arter er sjældne.

**Tabel 4: Klassifikation af de hyppigst forekommende dermatofyter i Danmark [8, 11, 12].**

	<b>GEOFILE</b>	<b>ZOOFIL (vært)</b>	<b>ANTROPOFILE</b>
<b>ARTER:</b>	<i>M. gypseum</i>	<i>M. canis</i> (kat og hund) <i>T. verrucosum</i> (kvæg) <i>T. mentagrophytes</i> (gnavere) <i>T. erinacei</i> (pindsvin)	<u>Universelle:</u> <i>T. rubrum</i> <i>T. interdigitale</i> *  <u>Endemiske :</u> <i>T. violaceum</i> <i>T. tonsurans</i> <i>M. audouinii</i>
<b>SMITTE ISÆR HOS:</b>	Voksne, der arbejder med landbrug	Børn	Voksne/børn
<b>HYPPIGSTE LOKALISATIONER:</b>	Hænder	Kontaktsteder: Hårbund/ansigt/hals/overkrop og ekstremiteter	<u>Universelle:</u> Hænder, fødder og negle <u>Endemiske:</u> hår og hårbund

\*tidligere kaldet *T. mentagrophytes var. interdigitale*

## ***Dermatophytosis (tinea) capitis, faciei og barbae***

### **Definition**

Dermatophytosis (*tinea*) *capitis*, *faciei* et *barbae* er infektioner forårsaget af dermatofyter lokaliseret til henholdsvis hår og hårbund, ansigt og skægregion.

### **Baggrund og epidemiologi**

*Tinea capitis* forårsagedes tidligere oftest af de zoofile dermatofyter: *M. canis*, *T. verrucosum* og i mindre grad *T. mentagrophytes*. Gennem de sidste årtier er disse blevet delvist fortrængt af endemiske antropofile dermatofyter: *T. violaceum* og i mindre grad *T. tonsurans* og *M. audouinii*. De sidstnævnte er endemiske i Afrika og Østen og er kommet til landet i forbindelse med indvandring [8]. *Tinea capitis* ses næsten udelukkende hos børn. *Tinea faciei* hos børn skyldes hyppigst zoofile dermatofyter, mens det hos voksne kan være led i en udbredt infektion med *T. rubrum*. *Tinea barbae* kan være forårsaget af både zoofile, især *T. verrucosum*, og antropofile dermatofyter, hyppigst *T. rubrum*.

### **Klinik**

De kliniske manifestationer af ***tinea capitis*** kan variere afhængig af vært og species.

Overordnet kan man opdele de kliniske varianter i:

Ikke-inflammeret, velafgrænset type: Velafgrænset ovalt eller cirkulært område på få til flere centimeter med let rødme, fin afskalning og afknækkede hår (stubmark). Ses i praksis kun hos børn. Årsag: *M. canis* / *M. audouinii*.

Inflammeret type: Inflammation, infiltration og rødme, som kan progrediere til kerion (bikage) Celsi, en absceslignende affektion. Sekundær infektion med *S. aureus*, kan

forkomme. Årsag: *T. verrucosum* eller *T. mentagrophytes*, sjældnere antropofile dermatofyter.

Ikke-inflammeret diffus type: Seboroisk dermatit lignende med diffus afskalning og hårtab. Årsag: endemiske antropofile dermatofyter *T. violaceum*, *M. audouinii* og *T. tonsurans*.

Favus er sjælden og karakteriseret ved tørre 'bikage-agtig' krustøse forandringer. Årsag: *T. schoenleinii*.

**Tinea faciei** ses hos børn hyppigt sammen med tinea capitis forårsaget af *M. canis* / *T. violaceum*.

**Tinea barbae** er en inflammatorisk affektion forårsaget af *T. verrucosum* hos personer, der arbejder med kvæg. En ikke-inflammeret type i skæg og ubehåret hud i ansigtet kan ses sekundært til infektion i håndflader, fodsåler og negle med *T. rubrum*.

### Diagnostik

**Woods light** er ultraviolet lys med bølgelængde 365 nm. anvendes til bestråling af hår mistænkt for infektion med *Microsporum* species, idet disse vil fluorescere med en lys grøn farve. Er værdifuld metode, når hår skal epileres til diagnostik. Dog bør man være opmærksom på, at også hudskæl og debris kan fluorescere, men med gullig farve.

*Trichophyton* species vil som regel ikke fluorescere. Undtagelsen er *T. schoenleini*, som er meget sjælden.

**Direkte mikroskopi** af epilerede hår kan afsløre, om det drejer sig om *Microsporum* species eller *Trichophyton* species. Den endelige arts-diagnostik foregår ved dyrkning eller PCR diagnostik.

Mykologisk diagnostik er obligatorisk, hvis systemisk behandling påtænkes.

Placering	Mikroskopiske karakteristika	Species
<b>Ectothrix (små conidier)</b>	Små conidier arrangeret både på inder- og ydersiden af håret	<i>M. canis</i> <i>M. audouinii</i>
<b>Ectothrix (store conidier)</b>	Store conidier arrangeret både på inder- og ydersiden af håret	<i>T. verrucosum</i> <i>T. mentagrophytes</i> <i>T. violaceum</i> ,
<b>Endothrix</b>	Hyfer og conidier er kun placeret inde i hårskaftet	<i>T. tonsurans</i> , <i>T. rubrum</i> (sjælden) <i>T. soudanense</i>
<b>Favus type</b>	Store hyfer og luft i hårskaftet, ingen arthroconidier	<i>T. schoenleinii</i> (sjælden)

### Behandling

Til tinea capitis et barbae anvendes systemisk behandling. Supplerende lokalbehandling anbefales, idet risikoen for spredning af svampesporer og dermed sekundær smitte nedsættes.

**Tinea capitis forårsaget af *Microsporum* arter**

Præparat	Formulering	Dosis	Behandlingsregime	Rekommendations- og Evidens niveau	Ref.
Griseofulvin	Tabletter	Microsized 20mg/kg/dag Ultramicrosized 10- mg/kg/dag Maximal 500 mg x 2 dagl.	1 x dagl. i 6-12 uger Der skal søges om udleveringstilladelse til anvendelse	A I-i	[13-16]
Itraconazol	Kapsler à 100 mg	5 mg/kg/dag Max. dosis 200 mg/dag	1 x dagl. i 6-12 uger Ikke registreret til børn i DK	B I-ii	[18-20, 22-24]
Terbinafin	Tabletter	-20 kg: 62,5 mg/dag 20-40 kg: 125 mg/dag >40 kg: 250 mg/dag	1 x dagl. i 8-12 uger Ikke registreret til børn <2 år	C I-i	[13-15, 17]
Fluconazol	Kapsler à 50 eller 150 mg	(3)-6mg/kg/dag eller 8mg/kg/uge Max. dosis 150mg/ dag	1 x dagl. i 6-12 uger Ikke registreret til tinea capitis	C I-ii	[18-21]

**Tinea capitis forårsaget af *Trichophyton* arter**

Præparat	Formulering	Dosis	Behandlingsregime	Rekommendations- og evidens niveau	Ref.
Terbinafin	Tabletter	-20 kg: 62,5 mg/dag 20-40 kg: 125 mg/dag >40 kg: 250 mg/dag	1 x dagl. i (2) 4 (6)-12 uger Ikke registreret til børn <2 år	A I-i	[13- 15, 17]
Griseofulvin	Tabletter	Microsized 20- 25mg/kg/dag Ultramicrosized 10- 15mg/kg/dag Max dosis 500 mg x 2 dagl.	1 x dagl. i 6-12 uger Der skal søges om tilladelse til anvendelse	B I-i	[13, 14]
Fluconazol	Kapsler Oral susp.	(3)-6mg/kg/dag eller 8mg/kg/uge Max. dosis 150 mg/dag	1 x dagl. i 4-12 uger Ikke registreret til tinea capitis til børn i DK	C I-ii	[17]
Itraconazol	Kapsler à 100 mg	5 mg/kg/dag Max. dosis 200 mg/dag	1 x dagl. i 4-12 uger Ikke registreret til børn i DK	C I-ii	[17]

## Supplerende lokalbehandling:

Præparat	Formulering	Dosis	Behandlingsregime	Rekommendations- og evidensniveau	Ref.
Ketoconazol	Shampoo creme	2%. Afvask efter 5 min.	2 gange pr. uge	A III	[20]
Selendisulfid	Shampoo	25 mg/ml	2 gange pr. uge	C II-i	[20]
Ciclopiroxolamine	Shampoo	1,5%	2 gange pr. uge	C IV	[16]
Terbinafin	Creme	10 mg/g	X1 dagl i en uge	A IV	[16]

Ved sekundær infektion behandles med antibiotika efter dyrkning og resistensbestemmelse. Ved udtalt inflammation og keriondannelse kan der suppleres med peroral systemisk steroid, men effekten heraf er tvivlsom. Der foreligger ingen kliniske kontrollerede undersøgelser til dokumentation heraf [25, 26]

**Behandlingslængde og monitorering:** Til klinisk og mykologisk ophealing. *Microsporum* infektioner i hårbunden kontrolleres ved Wood-light undersøgelse og behandlingen ophører, når fluorescensen er svundet og ved negativ mykologi.

**Sygemelding:** Det anbefales at børnene holdes hjemme fra institution, indtil de er i relevant systemisk og topikal terapi [19].

**Profylakse:** De antropofile species kan give anledning til smitte af nære relationer, og studier har vist 50% af børn med tinea capitis har et familiemedlem, som er asymptomatisk bærer [27]. Asymptomatiske bærere bør behandles med lokale antimykotika, ligesom nære kontakter kan behandles profylaktisk med f.eks. ketoconazol shampoo.

**Andre behandlingstiltag:** Kortklipning eller barbering af det afficerede område giver et signifikant hurtigere behandlingsrespons [28].

For at forhindre yderligere smitte, bør patienten ikke dele hovedbeklædning, hårbørster, håndklæder og lignende med andre. Må ikke gå til frisør. De anbefales, at genstande og tekstiler rengøres ved at koge dem i 5 min. eller vaskes ved mindst 60°C eller desinfektion (evidens niveau IV [16]). Hvis smitekilden er et dyr, bør dette behandles hos dyrlæge [16].

### Prognose

Ikke-inflammatoriske forandringer ophæler uden ardannelse. Ubehandlet tinea capitis forårsaget af *M. canis* persisterer til puberteten, hvor talgproduktionen øges og hæmmer dermatofytvæksten, hvorimod den svære inflammatoriske keriondannende forandring er langsomt selvhelbredende. Selv efter korrekt behandling vil der efter keriondannelse i næsten alle tilfælde bestå en større eller mindre blivende cikatriciell alopeci [26].

## Dermatophytosis (tinea) corporis

### Definition

Dermatophytosis (tinea) corporis også kaldet 'ringorm' er dermatofyтинfectioner på kroppens ubehårede hud eksklusiv lyske, håndflader og fodsåler.

## Baggrund

Årsagen er oftest zoofile dermatofyter på områder, hvor man har været i kontakt med dyr. Infektioner med *T. rubrum* i fodsåler, tåinterstitser og negle kan undertiden sprede sig til ansigt, krop og ekstremiteter som autoinokulation.

## Epidemiologi

De epidemiologiske forhold, hvad angår de zoofile infektioner er som ved tinea capitis.

## Klinik

Tinea corporis viser sig klinisk som en velafgrænset "ringorm", med annulære skællende elementer infiltrerede i periferien og med central opheling. Dette gælder zoofile dermatofytoser som *M. canis* og *T. mentagrophytes*, mens *T. verrucosum* ofte er årsag til kraftig inflammation, vesikler, krustae og pusdannelse. Ved *T. rubrum* infektion er klinikken præget af follikulær reaktion med beskeden inflammation og let perifer skældannelse. Plaque typen, som er velafgrænset erythematøs med skældannelse forveksles ofte med eksem eller psoriasis [29]. Der er ofte kløe. Tinea corporis gladiatorum "Wrestlers ringworm" er betegnelsen for tinea corporis hos brydere ofte forårsaget af *T. tonsurans*.

## Behandling

Se under dermatophytosis inguinalis.

## ***Dermatophytosis inguinalis (tinea cruris)***

### Definition

Dermatophytosis inguinalis (tinea cruris) også kaldet lyskesvamp er en infektion med dermatofyter i ingvinalregion undertiden progredierende til at inddrage perineum og nates også.

### Baggrund og epidemiologi

Inden for de sidste decennier er der gradvist sket et skifte fra *E. floccosum* til *T. rubrum*, der nu er den hyppigst diagnosticerede antropofile svamp i den vestlige verden. Også *T. interdigitale* kan være årsag til tinea cruris.

### Klinik

De kliniske tegn er erytem, skældannelse og kløe. *E. floccosum* og *T. interdigitale* giver en velafgrænset rød infektion med perifer skælkrave. Denne infektion er oftest primær og solitær og uden inddragelse af hårfollikler. I modsætning hertil kan *T. rubrum* give anledning til dybe og ømme follikulitter og ses sammen med forandringer i tåinterstitser og fodsåler. Denne dybe dermatofytose kan provokeres af lokal eller systemisk steroid behandling (tinea incognito). *T. rubrum* infektionen kan brede sig fra lyske til perineum og nates. Undertiden er der kun forandringer der. Inspektion af hænder, fødder og tåinterstitser kan give en prædiktiv orientering angående diagnosen.

## Diagnostik

Wood-light undersøgelse til differentialdiagnosen erythrasma, der giver teglstensrød eller orange fluorescens. Svampeskrab og mykologisk undersøgelse (mikroskopi, dyrkning eller PCR).

## Behandling af tinea corporis/inguinalis

Lokalbehandling er førstevalg, men ved follikulær affektion gives systemisk terapi. Ved *T. rubrum* infektion, bør man undersøge, om der er forandringer i tåinterstitser og fodsåler. Råd om vask, hygiejne og andre tiltag er uden nogen form for dokumentation.

Terbinafin er signifikant bedre end azoler til lokal behandling af dermatofytilinfektioner [30, 31]. Lokal behandling anvendes ved begrænsede eller milde infektioner, mens systemisk behandling er indiceret ved behandlingssvigt, udbredte, dybe eller kroniske infektioner.

Terbinafin er mere virksomt end griseofulvin [32]. Griseofulvin er ikke rekommanderet til behandling af tinea corporis/cruris, da det hurtigt forsvinder fra stratum corneum pga svag binding til keratin og derfor har reduceret effekt (level IV) [33].

### Lokal behandling af tinea corporis/inguinalis

Præparat	Formulering	Dosis	Behandlingsregime	Rekommandations- og evidensniveau	Ref.
Terbinafin	Creme	1 x dagl.	1(-4) uger	A I-ii	[31, 34-36]
Azol	Creme	2 x dagl.	Til opheling + 1-2 uger (sædvanligvis 4 uger)	B I-ii	[31, 37]

### Systemisk behandling af tinea corporis/inguinalis

Præparat	Formulering	Dosis	Behandlingsregime	Rekommandations- og evidensniveau	Ref.
Terbinafin	Tabletter	-20 kg: 62,5mg/dag 20-40 kg: 125 mg/dag >40 kg: 250 mg/dag	1 x dagl. i 2-4 uger Ikke registreret til børn <2 år	A I-ii	[32, 38]
Fluconazol	Kapsler 150 mg	Voksne 150-300 mg/uge	1 x dagl. i 2-4 uger	C II-i	[37, 39, 40]
Itraconazol	Kapsler 100 mg	5 mg/kg/dag Max. dosis 100 mg/dag	1 x 2 dagl. i 1 uge Ikke registreret til børn i DK	B III	[41]
Itraconazol	Kapsler 100 mg	5 mg/kg/dag Max. dosis 100 mg/dag	1 x dagl. i 2 uge Ikke registreret til børn i DK	B II-i	[42, 43]



## ***Dermatophytosis (tinea) manuum et pedis***

### **Definition**

Dermatophytosis (tinea) manuum et pedis er infektioner med dermatofyter i henholdsvis håndflader eller fodsåler/tåinterstits.

### **Baggrund og epidemiologi**

Årsagen til svamp i håndflader og fodsåler samt i føddernes interdigitalrum er næsten udelukkende *T. rubrum*, i mindre grad *E. floccosum* og *T. interdigitale*.

### **Klinik**

Der er to kliniske varianter af hånd- og fodsvamp:

Interdigital fodsvamp (undertiden også benævnt "Athlete's foot"). Denne type kan forårsages af både *T. interdigitale* og *T. rubrum*. Det kliniske billede varierer fra fuldstændig asymptomatisk fodsvamp, over periodisk let kløende, minimalt skællende forandringer til udtalte eksematiserede i periferien vesikuløse, undertiden bulløse, forandringer, der kan inddrage hele fodsålen. Sekundært hertil kan komme bakteriel infektion og sekundære id-reaktioner i håndflader af karakter som vesikuløst, endogent håndeksem.

Kronisk diffus affektion af håndflade(r) samt fodsåle(r), på fødder ofte kaldet "Mokkasinsvamp". Tilstanden kan være asymptomatisk i årevis eventuelt kun med let rødme og fin klidagtig afskalning såkaldt "kridtfuretegning". Med tiden præges affektionen af hyperkeratose. "En-håndflade-to-fodsåler syndromet" er næsten patognomonisk for kronisk *T. rubrum* infektion, hvor der hyppigt er der en ledsagende infektion i én eller flere negle.

### **Diagnostik**

Svampeskrab mhp. mikroskopi og dyrkning eller PCR. Dette er obligatorisk, hvis systemisk behandling påtænkes.

### **Behandling**

Der er ingen kliniske studier for tinea manuum alene. Behandlingsregimerne nedenfor omfatter tinea pedis, men er også effektive for tinea manuum. Lokalhandling vælges ved begrænsede eller milde infektioner, mens systemisk behandling er reserveret til behandlingssvigt, svære, udbredte eller kroniske infektioner. Mokkasin infektion kan kræve længerevarende behandling.

### Lokal behandling af dermatophytosis (tinea) manuum et pedis

Præparat	Formulering	Dosis	Behandlingsregime	Rekommendati ons- og evidensniveau	Ref.
Terbinafin	Creme	1 gang dagl.	I 1-2 uger	A I-i	[44, 45]
Terbinafin Once	Creme	1 gang		A I-ii	[46]
Azol	Creme	1-2 x dagl.	I 2 uger til klinisk helbredelse	B I-i	[44, 45]

### Systemisk behandling af dermatophytosis (tinea) manuum et pedis

Præparat	Formulering	Dosis	Behandlingsregime	Rekommendati ons- og evidensniveau	Ref.
Terbinafin	Tabletter	250 mg	1 gang dagl i 2 uger Ikke registreret til børn <2 år	A I-i	[47]
Itraconazol	Tabletter	200 mg	2 x dagl 1 uge Ikke registreret til børn i DK	B I-ii	[48]
Itraconazol	Tabletter	100 mg	1 x dagl i 2-4 uger Ikke registreret til børn i DK	B I-i	[47]
Fluconazol	Tabletter	150 mg	x1/uge i 2-6 uger Ikke registreret til børn i DK	C II-ii	[39, 49, 50]

Topikal terbinafin er (lidt) bedre end azol lokalmidler [45].

#### Andre behandlingstiltag

Ved den interdigitale fodsvamp er de sekundære symptomer i form af kløe, eksematisering, blæredannelse og infektion de mest generende. Initialt kan behandling med kaliumpermanganat-bade derfor være velindiceret. Eksemreaktionen kan behandles med lokal steroid og sekundær infektion med antibiotika.

#### Profylakse og prognose

God fodhygiejne inkluderende anvendelse af badesko ved offentlige badesteder, og grundig aftørring af fødder og tæer efter bad kan måske mindske risikoen for recidiv eller reinfektion (evidenslevel IV) [25]. Det anbefales at vaske sokker ved mere end 60 °C og rengøre/udskifte fodtøj som man har anvendt barfodet (evidenslevel IV).

Terbinafin once cure rate er 63% [46]. Den er ifgl. metaanalyse ligeværdig med andre terbinafin formulering [44]. Ifgl. Cochrane review er systemisk terbinafin bedre end griseofulvin, mens terbinafin og itraconazol er bedre end placebo [47]. Mykologisk cure rate ved systemisk fluconazol behandling er ca. 70-76% [39, 49].

# Onykomykose

## Definition

'Onykomykose' er den overordnede betegnelse for svampeinfektion i neglepladen forårsaget primært af dermatofyter, sekundært af non-dermatofyt skimmelsvampe eller gærsvampe. *Tinea unguis* (dermatophytosis unguium) er neglesvamp forårsaget af dermatofyter, mens *Candidosis unguium* er neglesvamp forårsaget af *Candida* species.

## Baggrund og epidemiologi

Onykomykose optræder med stor hyppighed i den vestlige verden. I almen praksis i Danmark fandtes en prævalens af onykomykose på 4,9% [51], mens studier i Finland og i USA indikerer en prævalens på 7-10% [52, 53]. Tånegle/fingernegratio er 9/1. Dermatofyter, primært *T. rubrum*, udgør næsten 90% af tånegleinfektionerne og mindst 50% af fingernegleinfektionerne [54]. *Candidosis unguium* er hyppigere i fingernegle end i tånegle [55].

Tinea unguis, er neglesvamp forårsaget af dermatofyter, hvor *T. rubrum* er den hyppigst isolerede species (87%) efterfulgt af *T. interdigitale* (11%). De øvrige dermatofyter er yderst sjældne [8]. *Tinea unguium* optræder ofte sammen med infektion i tåinterstitier og/eller fodsåler, men neglesymptomerne kan dog vise sig betydeligt senere og derfor virke som eneste fokus.

Non-dermatofyt skimmelsvamp onykomykose forekommer overvejende i traumatiserede negle, der udgør et substrat for flere af de skimmelsvampe, der findes i vore omgivelser. Fund af skimmelsvamp kan derfor blot dreje sig om en kontamination. For at afgøre om en skimmelsvamp er årsag til onykomykosen skal følgende kriterier være opfyldt: Positiv mikroskopi, monokultur (kun én svampespecies) og mere end 5 kolonier med samme svamp i to uafhængige negleskrab [56]. De hyppigst fundne non-dermatofyt skimmelsvampe er: *Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium sp.* eller *Aspergillus sp.*. Sjældnere *Acremonium* eller *Scytalidium*. [57, 58].

Candida onykomykoser er sjældne og ses hos immunsvækkede individer. Disse inkluderer patienter med kronisk mucokutan candidiasis, patienter med HIV-infektion eller patienter i immunosuppressiv behandling. Selvom *Candida* kun sjældent invaderer neglepladen kan der ofte isoleres *Candida* fra kroniske paronykier, men dette anses for at være en sekundær infektion. Systemisk antimykotisk behandling alene vil ikke lede til helbredelse, men kan forsøges som supplerende behandling. Kroniske paronykier ses ofte hos personer med vådt arbejde og anses for at være fremkaldt eller forværret af irriteranter eller allergener og skal primært behandles som kronisk eksem. Ligeledes kan *Candida* ofte isoleres fra det subunguale område ved onkolytiske negle. Også her drejer det sig om en sekundær kontamination.

Risikofaktorer Højrisiko-grupper for neglesvamp udgøres af immunsupprimerede patienter, høj alder, diabetes mellitus, genetiske faktorer (*T. rubrum*), psoriasis, perifer arteriosclerotisk sygdom, visse sportsaktiviteter især svømning, og tobaksrygning [51, 59-64].

## Klinik

### Onykomykose:

Der skelnes mellem 5 kliniske typer: Distal, lateral subungvial onykomykose (DLSO), proximal subungvial onykomykose (PSO), endonyx onykomykose (EO) og superficial

(white) onykomykose (SO). Alle kliniske typer kan progrediere til total destruktion af neglen.

DLSO er den hyppigste type, hvor neglen angribes fra den frie neglekants under- eller laterale side. Denne skyldes næsen altid dermatofyter. Den spreder sig proximalt langs neglelejet resulterende i misfarvning og fortykkelse af neglen pga subungval hyperkeratose evt. ledsaget af onykolyse [65]. Ved tånegleaffektion, vil man ofte finde tegn på tinea pedis i tåinterstitser og/eller fodsåler. Ved SO angribes neglepladen på overfladen. Årsagen er som regel *T. interdigitale*. Ved den proksimale og subungvale onykomykose kan neglen være hvid pga luft i og under neglen. Denne type er især relateret til HIV-infektion eller anden immunosuppression. Ved den sjældne tilstand endonyx onykomykose vokser svampen midt i neglepladen, hvorfor neglens overflade er uforandret, denne kliniske variant er ofte forårsaget af *T. violaceum* eller *T. soudanense*. Negleforandringer, der skyldes infektion med non-dermatofyt skimmelsvamp, er som regel af typen DLSO, men herudover ses ofte periungval inflammation. Total dystrofi kan ses især i forbindelse med tidligere traume af neglen. Som anført er gærsvampe ofte relateret til kroniske paronychier, karakteriseret ved et læderet neglebånd, dystrofi af proximale del af neglen og ømme, røde hævede omgivelser, hvorfra der kan exprimeres pus. Infektion med gærsvampe i selve neglepladen fører oftest til total dystrofi.

### Diagnostik:

Svampeskrab mhp. mikroskopi og dyrkning eller PCR. Dette er obligatorisk, hvis systemisk behandling påtænkes.

### Behandling

Systemisk behandling forudsætter mykologisk verificering af infektion.

I en konsensusrapport fra 2005 [66] anbefales **topikal monoterapi** (lak) hvis nedenstående punkter er opfyldt:

1. Max 50% af neglepladen må være involveret
2. Matrix må ikke være angrebet
3. Max 3-4 negle må være involveret
4. Til patienter, hvor oral behandling ikke er tilrådeligt (synkeproblemer, interaktionsproblematik o.l.)

### Topikal behandling af onykomykosis

Præparat	Behandlingsregime	Varighed	Rekommendations- og evidensniveau	Ref.
Amorolfine (neglelak)	1-2x/uge	FN: 6 mdr TN: 12 mdr	A III	[67, 68]
Ciclopirox (neglelak)	1xdaglig	FN: 6 mdr TN: 12 mdr	B III	[68, 69]

Topikal behandlingen skal forsætte til neglen er udvokset, hvilket svarer til ca. 9-12 mdr for en tånegl og ca. 6 mdr. for en fingernegl [70].

## Systemisk behandling

Der anbefales kombinationsbehandling med topikal behandling pga. additiv effekt (level I-ii)[71].

## Dermatofytosis ungvium (tinea ungvium)

Terbinafin foretrækkes frem for itraconazol for at undgå selektion og resistens af kroppens øvrige mikroflora.

Præparat	Formulering	Behandlings-regime*	Varighed	Rekommendati ons- og evidensniveau	Ref.
Terbinafin**	Tablet	250 mg x 1 dagl.	FN: 6 uger TN: 12-16 uger	A I-i	[72-74]
Itraconazol***	Kapsel	200 mg x 2 i 7 dg pause i 3 uger	FN: 2 cykler TN: 3-4 cykler	B I-i	[72, 74]
Itraconazol***	Kapsel	200mg x 1 dagl.	3-4 mdr	B I-i	[74, 75]
Fluconazol	Kapsel	150-300 mg/uge	3-6 mdr	C I-i	[72]
Terbinafin**	Tablet	250 mg x 1 dagl. i 4 uger, herefter pause i 4 uger	2 cykler	B II-i	[76]
Terbinafin**	Tablet	250 mg x 2 i 7 dage pr måned	3 cykler	B I-ii	[77]

FN: fingernegl; TN: tånegl; \* Voksen dosis \*\* Ikke registreret til børn <2 år \*\*\* Ikke registreret til børn i DK

## Candidosis ungvium

Præparat	Formulering	Behandlings-Regime*	Varighed	Rekommendati ons- og evidensniveau	Ref.
Fluconazol ( <i>C. albicans</i> )	Kapsel	50 mg/dg eller 150-300 mg X1/uge	FN: 6 uger TN: 3 mdr	A III	[78, 79]
Itraconazol**	Kapsel	200 mg x 2 i 7 dg pause i 3 uger	FN: 2 cykler TN: 3-4 cykler	B III	[78]
Itraconazol**	Kapsel	200mg x 1 dagl.	FN 6 uger TN: 12 uger	B III	[70]

FN: fingernegl TN: tånegl \* Voksen dosis \*\* Ikke registreret til børn i DK

## Onykomykosis forårsaget af nondermatofyt-skimmelsvampe

Der er ikke foretaget rekommendation, da præparatvalg er genus og species afhængig (se under prognose)

Præparat	Formulering	Behandlings-regime*	Varighed	Evidensniveau	Ref.
Itraconazol** <sup>a</sup>	Kapsel	200mg x 2 7 dg pause i 3 uger	FN: 2 cykler TN: 3-4 cykler	III	[78, 80]
Itraconazol**	Kapsel	200mg x 1 dagl.	3-4 mdr	III	[81]
Terbinafin***	Tablet	250 mg x 1		IV	[58]
Terbinafin***	Tablet	500 mgx1 dagl. 7 dg pause i 3 uger	Gentages 2-3 gange	IV	[58]

FN: fingernegl TN: tånegl \* Voksen dosis \*\*Ikke registreret til børn i DK\*\*\* Ikke registreret til børn <2 år  
<sup>a</sup>Scopulariopsis brevicaulis. Posaconazol kan også anvendes afhængig af ætiologiske agens eller efter resistensbestemmelse.

**Andre behandlingstiltag:** Hvor penetrationen af neglen er dårlig kan mekanisk fjernelse /kemisk/avulsio af neglen overvejes. Ved samtidig paronychia kan der anvendes topikal behandling i form af cremer.

### Prognose:

Behandlingsrespons i form af klinisk normalisering af neglen er ofte mindre end 50%, mens den mykologiske 'cure rate' som regl er ca. 30% højere [82].

*Tinea unguium* Terbinafin er bedre end azolerne (level I-i)[73, 74, 83], kontinuerlig terbinafin behandling er bedre end puls (level I-i)[84] og kombinationsbehandling med terbinafin og amorolfin lak bedre end terbinafin monoterapi (level I-ii) [85].

Behandlingsrespons (cure rate) for terbinafin er 76-78%, itraconazol puls behandling 38-75%, itraconazol kontinuerlig 46-84% og fluconazol 48-53% [72, 75].

*Candidosis unguium* Kombinationsbehandling af itraconazol og amorolfin neglelak sammenlignet med itraconazol alene har en højere mykologisk cure rate (ns, level I-ii)[86].

*Non-dermatofyt skimmelsvampe* Itraconazol er effektiv ved infektioner forårsaget af *Aspergillus* sp. og *Scopulariopsis brevicaulis*, mens effekten er varierende for *Fusarium* sp.. Følgende arter responderer dårligt/ikke på itraconazol behandling: *Scytalidium* sp., *Onychocola canadensis* og *Alternaria alternate* [78]. Terbinafin er effektiv ved behandling af *Scopulariopsis brevicaulis* (kontinuerlig behandling), *Aspergillus* infektion (pulsbehandling) [58]. Det anbefales, at man kombinerer systemisk og/eller topikalbehandling med kemisk eller mekanisk fjernelse af neglevæv[58].

**Negative prognostiske faktorer:**

Patienter med matrix involvering, langsom neglevækst, lateral involvering, dermatofytom, tidligere infektion eller høj alder[87].

## ***Malassezia* relaterede hudsygdomme**

Den lipofile gærsvamp *Malassezia* er en del af den normale hudflora og forekommer især i de sebaceøse områder. Hudlidelser relateret til *Malassezia sp.* omfatter pityriasis versicolor, der er en overfladisk mykose, *Malassezia* follikulitis, der er en inflammatorisk tilstand i talgkirtler og seborroisk dermatitis, der er et eksem. Derudover spiller *Malassezia* svampen en ætiologisk rolle ved head and neck dermatitis (en variant af atopisk dermatitis) og psoriasis i seborroiske områder (sebopsoriasis).

### ***Pityriasis versicolor***

#### **Definition**

Pityriasis versicolor er en superficiel mykose forårsaget af gærsvampen *Malassezia sp.*, som under særlige forhold danner korte septate hyfer.

#### **Baggrund og epidemiologi**

I Skandinavien er prævalensen omkring 1- 4 %, og højest i sommerhalvåret. Sygdommen er relateret til et varmt og fugtigt klima og i tropiske dele af verden er prævalensen rapporteret helt op til 30- 40 % [88, 89]. Sygdommen er sjælden før puberteten, men er beskrevet hos børn. Blandt ældre er prævalensen lav. Ætiologien er multifaktoriel og genetisk følsomhed synes at spille en rolle, mens andre kendte risikofaktorer er malnutrition, orale antikonceptiva, immunsuppression, hyperhidrose og anvendelse af olie / olieholdige cremer på huden eller topikal cortikosteroid [90-92].

#### **Klinik**

Pityriasis versicolor er lokaliseret til bryst, ryg og overarme, men kan også findes i ansigtet, intertriginøst og universelt, specielt i troperne. Sygdommen er karakteriseret ved runde/ ovale makulære forandringer med fine skæl. Ved større forandringer findes skællene ofte perifert. Elementerne kan være erythematøse, hypopigmenterede (specielt hos personerne med en mørkere hudtype) eller hyperpigmenterede. Kløe kan forekomme [91, 93, 94].

#### **Diagnostik**

Diagnosen stilles på baggrund af de kliniske forandringer og svampemikroskopi. Ved skrab med skarpske eller skalpel kan høvlspån lignende skæl observeres. Mikroskopi af skællene er en enkel og sikker undersøgelse. Woods light kan anvendes som diagnostisk værktøj til at afklare udbredningen af mykosen. Ved belysning kan ses en gul farve af læsionerne. Woods light vil være positiv i ca. 1/3 af tilfældene, og synes specielt relateret til infektion med *M. furfur* [88].

#### **Behandling**

Der findes flere effektive topikale- og systemiske midler til behandlingen af pityriasis versicolor. Trods virksom behandling kan huden være måneder om at genvinde sit normale udseende, specielt når det drejer sig om hypopigmenterede forandringer [95]. Lokalbehandlingsmidler er baseret på en antimykotisk virkning og/ eller en keratinolytisk effekt. Topikal behandling vil som regel være tilstrækkelig, mens systemisk behandling alene eller i kombination med lokalbehandlingsmidler forbeholdes svære tilfælde eller ved

utilstrækkelig effekt af lokalbehandling[96]. Ved systemisk antimykotisk behandling bør den kliniske diagnose være bekræftet med en positiv mikroskopisk undersøgelse.

### Topikal behandling af pityriasis versicolor

Præparat	Formulering	Anvendelse	Rekommendati ons- og evidensniveau	Ref.
<b>Antimykotika</b>				
Ketoconazol	2 % shampoo	De angrebne steder vaskes med shampooen 1 gang dagligt i 5 dage.	A I-i	[95]
	2 % creme	1-2 gange dagligt	B I-i	[95]
Ciclopiroxamin	1,5 % shampoo	2 gange ugentlig i 2 uger	B I-ii	[97]
Miconazol	Creme	2 gange dagligt	B I-ii	[98]
Clotrimazol	Creme	2-3 gange dagligt i 3 uger	B I-ii	[99]
Terbinafin	Creme, gel	2 gange daglig i 1 uge	C I-i	[95]
<b>Andre midler</b>				
Selendisulfid	2,5 % shampoo	Afvask efter 5-10 min. Anvendes 3 dage i træk, gentages efter 1 uge. Profylaktisk anvendes én gang hver 3. måned	B I-ii	[100, 101]
Zinc pyrithione	1 % shampoo	2-3 gange ugentlig	B II-i	[102]
Propylen glycol	50 % vandig opløsning	2 gange dagligt i 2 uger	B II-ii	[103]

### Systemisk behandling af pityriasis versicolor

Præparat	Formulering	Anvendelse	Rekommendati ons- og evidensniveau	Ref.
Fluconazol	Kapsel	300 mg ugentligt i 2-3 uger	A I-ii	[104, 105]
Fluconazol	Kapsel	400 mg engangsdosering	B I-ii	[99, 106]
Itraconazol	Kapsel	200 mg dagligt i 1 uge eller 100 mg dagligt i 2 uger. Profylaktisk anvendes én gang månedligt 200 mg 2 gange dagligt	B I-i	[95]
Itraconazol*	Kapsel	400 mg engangsdosering	B I-ii	[107]

\* Ikke registreret til børn



## **Prognose**

### **Topikal behandling:**

Virkningen af ketoconazol er bedst dokumenteret og er i en metaanalyse vist at kunne eliminere *Malassezia* hos 67 % af de behandlede. I samme metaanalyse kunne negativ mykologi påvises hos 45 % af patienter behandlet med terbinafin [95]. Zinc pyrithione shampoo og selendisulfid shampoo (respons rate 76%) [88, 108, 109] samt propylene glycol i vandig opløsning er alle vist at have god effekt [91, 93, 101].

### **Systemisk behandling:**

Kliniske studier afviser ikke, at itraconazol og fluconazol er ligeværdige, men pga. risiko for selektion af kroppens øvrige mikroflora vælger vi fluconazol som førstevalg. Begge antimykotika er effektive ved systemisk behandling af pityriasis versicolor [95, 104] med en reinfektionsrate på henholdsvis 4 % og 20 % to måneder efter behandlingsophør [110]. Itraconazol har en responsrate på 92% [111]. Engangsdosering af fluconazol 400 mg har vist responsrate på 65- 92% [99, 106], men en metaanalyse viser modstridende resultater, når engangsdoseringen sammenlignes med flergangsdosering [95].

### **Vedligeholdelsesbehandling:**

Få studier omhandler vedligeholdelsesbehandling. Anvendelse af systemisk itraconazol månedligt har vist at reducere recidivraten med 31 % i forhold til placebo (mykologisk respons 88 % vs 57 %) [111].

## **Seborroisk dermatitis**

### **Definition**

Seborroisk dermatit (SD), også kaldet skæleksem, er en inflammatorisk hudsygdom, lokaliseret til de seborroiske områder.

### **Baggrund**

SD er en multifaktoriel sygdom, som forårsages af et samspil mellem endogene (genetiske) og eksogene faktorer, hvor den lipofile svamp *Malassezia* spiller en ætiologisk rolle. *Malassezia* er en del af den normale hudflora, og forekommer især i de sebaceøse områder. Koloniseringen er ringe i barnealderen, men øges kraftigt i puberteten. Den antages at have en væsentlig patogenetisk betydning for SD, da behandling af SD med antimykotika afhjælper symptomerne samtidig med at mængden af *Malassezia* reduceres, mens en rekolonisering følges af symptomrecidiv [91, 94, 112, 113]. Formentlig drejer det sig om en inflammatorisk proces, der hos prædisponerede individer udløses af svampens nedbrydningsprodukter.

*Malassezias* rolle i patogenesen af infantil seborroisk dermatit (ISD) er mindre velundersøgt. Studier har demonstreret, at *Malassezia* hyppigere kan isoleres hos spædbørn med ISD i forhold til børn med rask hud eller andre hudsygdomme [114, 115].

### **Epidemiologi**

Prævalensen hos immunkompetente voksne er 1-3 % [116]. Incidensen er højest omkring puberteten og i tidlig voksenalder, hvorefter den falder for atter at stige igen hos personer omkring 50 år [116]. Risikofaktorer er immunsuppression som f.eks. HIV infektion (prævalens 34 -83 %), Parkinsons sygdom [113, 117], og trisomi 21 [118].

ISD ses hos op til 70 % inden for de 3 første levemåneder, hvorefter forandringerne svinder spontant omkring 8 -12 måneders alderen [119].

## **Klinik**

SD er karakteriseret ved diffust afgrænsede erythematøse, skællende og fedtede forandringer, som kan være let kløende. Hudforandringerne forekommer typisk ved næsefløjene, nasolabialfurene, øjenbrynene, glabella, i hårbunden og på sternum. Blepharitis, genital affektion og generalisering til truncus og ekstremiteter kan forekomme. Hos immunsupprimerede patienter med HIV er affektionen ofte svær og udbredt [113]. Psoriasispatienter kan have en klinisk variant lokaliseret til ansigt og hårbund (sebopsoriasis). SD bedres af sol og forværres i vinterperioden [113], men kan modsætningsvis fremprovokeres af en kombinationen af psoralen og UVA lys (PUVA) [120].

Infantil seboroisk dermatitis er kendetegnet ved arp og bledermatit. Arp i hårbunden ses ofte sammen med affektion af øjenbrynene, næsefløjene og hudfolder.

## **Diagnostik**

Diagnosen stilles på baggrund af anamnesen og de kliniske forandringer. Der kan foretages svampeskrab med fund af de for *Malassezia* karakteristiske conidier med unipolær knopskydning. En positiv mikroskopi supplerer diagnosen, men en negativ udelukker den ikke. Påvisning af forskellig subspecies af *Malassezia* har ingen klinisk rolle eller betydning for valg af behandling.

## **Behandling**

Topikal behandling vil være tilstrækkelig i de fleste tilfælde. Systemisk behandling kan overvejes ved udtalte forandringer eller ved utilstrækkelig effekt af topikal behandling. Traditionelt har behandlingen af seboroisk dermatit været baseret på keratolytisk virkende midler eller lokalsteroid. Baseret på relationen mellem *Malassezia* og SD er behandlingen i dag primært baseret på topikale antimykotiske midler evt. i kombination med lokalsteroid (adjuverende behandling). På grund af sygdommens kronicitet vil der ofte være behov for vedligeholdelsesbehandling.

## Lokal behandling af seboroisk dermatitis

Præparat	Formulering (område)	Behandlingsregime	Rekommendations- og evidensniveau	Ref.
<b>Antimykotika</b>				
Ketoconazol	2 % creme 2 % shampoo (Hårbund og hud)	Creme: 1-2 gange dagligt i 4 uger. Profylaktisk 2 gange ugentligt eller sjældnere. Shampoo: De angrebne steder vaskes 2 gange ugentlig i 2-4 uger. Profylaktisk anvendes shampooen 1 gang hver eller hver anden uge	A I-ii	[118, 121-123]
Ciclopiroxolamin	1,5 % shampoo (Hårbund)	2-3 gange ugentlig i 4 uger. Profylaktisk anvendes shampooen én gang ugentligt	B I-ii	[124-126]
Miconazol*	creme	2 gange dagligt indtil effekt	B I-ii	[127]
<b>Andre præparater</b>				
Selendisulfid	2,5 % shampoo (Hårbund)	2 gange ugentlig i 2 uger, derefter 1 gang ugentlig i 2 uger. Efter 4-6 uger gentages behandlingen.	B I-ii	[118, 128]
Zinkpyrithion	1 % shampoo (Hårbund)	2-3 gange ugentlig	B I-ii	[118, 128-130]
Propylenglycol	Kutanopløsning (Hårbund)	Hver aften i 5 dage med efterfølgende vask om morgenen	B I-ii	[116, 131, 132]
Skiffertjære	2 % Shampoo (Hårbund)	1-2 gange ugentlig	C IV	[113, 118]

\*findes i kombination med lokalsteroid

## Adjuverende behandling af seboroisk dermatitis

Præparat	Formulering (område)	Behandlingsregime	Rekommendations- og evidensniveau	Ref.
<b>Kortikosteroid</b>				
Lokalsteroid gruppe I og II	Creme Kutanopløsning (Hårbund og hud)	1-2 gange dagligt indtil effekt, derefter aftrapning	A I-ii	[116, 118, 133, 134]
<b>Calcineurin inhibitorer</b>				
Pimecrolimus	1 % creme (Hud)	1-2 gange dagligt	A I-ii	[118, 135, 136]
Tacrolimus	0,1 % salve (Hud)	1-2 gange dagligt	A I-ii	[133]

### Systemisk behandling af seboroisk dermatitis

Præparat	Formulering (område)	Behandlingsregime	Rekommendations- og evidensniveau	Ref.
Itraconazol*	Tablet (Hårbund og hud)	200 mg dagligt i 7 dage Profylaktiskbehandling med 200mg 2 dage pr. måned	A II-ii	[116, 118, 137-139]

\* Ikke registreret til børn

### Behandling af infantil seboroisk dermatitis

Arp i spædbaralderen kan smøres med uparfumeret badeolie eller fede fugtighedscremer efterfulgt af mekanisk fjernelse med tættekam. Topikalt anvendte kortikosteroider er ofte effektive, men man bør udvise forsigtighed. Gruppe I kortikosteroider foretrækkes, evt. som et antimykotisk kombinationspræparat. Ketoconazol 2 % creme er vist at være en effektiv behandling [140, 141].

### Prognose

#### Lokalbehandling:

Shampoo med 2 % ketoconazol mere effektivt end 1 % formuleringen [121]. Topikal ketoconazol, kortikosteroid og calcineurininhibitorer er ligeværdige behandlingsvalg, og bedre end zinc pyrithione [118, 128, 134, 140, 142-148]. Responsrate ca. 80-90 % ved 4 ugers behandling, recidivraten er ca. 50%, hvilket kan reduceres til hhv. 31 % og 19 % ved forebyggende behandling med ketoconazol shampoo 2 % hver anden uge eller hver uge [122, 128, 134]. Ved valg af topikal kortikosteroid bør mindre potente formuleringer anvendes og behandlingsvarigheden begrænses for at mindske kutane bivirkninger. Fordelen ved calcineurininhibitorerne er, at de ikke har lokalsteroidernes velkendte bivirkninger som hudatrofi og teleangiektasier. Der foreligger ingen studier af effekten ved langtidsbehandling med calcineurininhibitorer. Sammenlignende studie af hydrokortison, miconazol og kombination af begge i 3 uger viste ligeværdig effekt, mens profylakse med behandling 2 gange månedligt favoriserede miconazol holdige præparater [131].

#### Systemisk behandling:

Itraconazol kan anvendes ved udbredt seborisk dermatit eller ved manglende effekt af topikale behandlingsmidler [113, 116]. Responsrate ca. 80% [137, 139]. Systemisk anvendelse af ketoconazol er obsolet pga. risiko for levertoksicitet.

### *Malassezia* folliculitis

#### Definition

*Malassezia* (pityrosporum) folliculit er en inflammatorisk tilstand i talgkirtlerne forårsaget af gærsvampen *Malassezia*.

## Baggrund

Tilstanden skyldes en okklusion af talgkirtler indeholdende *Malassezia*, der udløser inflammatorisk reaktion. *Malassezia* kan påvises i talgkirtlerne histologisk eller ved mikroskopi [94]. Fedtet hud og okklusion af huden og hårfolliklerne med hudplejeprodukter og andre kosmetiske produkter kan disponere til *Malassezia* follikulit. Tilstanden er også fugtafhængig dvs. risikoen øges, når man sveder [149]. Der ses ofte en forværring ved soleksponering [150].

## Epidemiologi

Den typiske patient er en yngre kvinde [93, 149]. Sygdommen er hyppigst i tropiske dele af verdenen, formentlig pga. kombinationen af fugt og varme. Den ses ikke sjældent hos immunsupprimerede patienter, diabetikere samt hos patienter i bredspektret antibiotisk behandling [94].

## Klinik

På ryggen, brystet, overarmene, nakken og i sjældnere tilfælde ansigtet (specielt i tropiske lande med stor luftfugtighed) [93, 94] ses et karakteristisk diffust udslæt af ensartede, 2-3 mm store papuløse eller pustuløse forandringer med perifollikulært erythem [149]. Forandringerne ligner acne, men i modsætning hertil er der udtalt kløe og der ses ikke komedoner. Hos immunsupprimerede patienter er kløen dog mindre udtalt [151].

## Diagnose

Stilles på de kliniske forandringer, som kan suppleres med en svampeundersøgelse. Pustlen punkteres med en kanyle og indholdet kommes på et objektglas og mikroskoperes. Man kan også lave et tapeaftryk, hvor toppen af folliklen fjernes og der påsættes tape over folliklen. Tapen fjernes og placeres derefter på et objektglas og mikroskoperes. Det typiske fund er multiple conidier med unipolær knopkydning og lejlighedsvis også hyfer [149]. Ved en histologisk undersøgelse udføres seriesnit gennem en hårfollikel og svampefarvning. En biopsi eller mikroskopi samt en mikrobiologisk undersøgelse kan sikkert skelne diagnosen fra en bakteriel follikulit.

## Behandling

Generelt er dokumentationen for behandling af *Malassezia* follikulitis sparsomme og studierne inkluderer få patienter. Peroral behandling er formentlig mere effektiv end topikal behandling, da det eliminerer *Malassezia* som er lokaliseret dybt nede i hårfolliklen (evidens level II-ii)[94, 152, 153]. Kombination af systemisk og topikal behandling kan eventuelt anvendes.

Vedligeholdelsesbehandling vil ofte være nødvendigt for at undgå tilbagefald. Det kan være en fordel at kombinere topikal antimykotika med et topikalt acnemiddel, som har effekt på de okkluderede talgkirtler (evidenslevel II-ii) [154].

### Lokal behandling *Malassezia* follikulit

Præparat	Formulering	Anvendelse	Rekommendations- og evidens niveau	Ref.
<b>Antimykotika</b>				
Ketoconazol kombineret med lokal acnemiddel	2 % shampoo	De angrebne steder vaskes med shampooen 2 gange ugentlig i 2-4 uger	A IV	
Ketoconazol	2 % shampoo	De angrebne steder vaskes med shampooen 2 gange ugentlig i 2-4 uger	B IV	[93, 155]
Miconazol	Creme	2 gange dagligt i 4 uger	C II-ii	[153]
<b>Andre midler</b>				
Selendisulfid	2,5 % shampoo	De angrebne steder vaskes 1 gang dagligt i 3 dage. Profylaktisk anvendes shampooen 1 gang ugentligt	B II-ii	[149]
Propylenglycol	Kutanopløsning	2 gange dagligt i 3 uger. Profylaktisk 2 gange ugentligt	B II-ii	[149]
Propylene glycol 50 % i vandig opløsning kan ordineres magistralt				

### Systemisk behandling af *Malassezia* follikulit

Præparat	Formulering	Anvendelse	Rekommendations- og evidens niveau	Ref.
Itraconazol*	Kapsel	200 mg dagligt i op til 3 uger	A I-ii	[156, 157]
Fluconazol	Tablet	100-200 mg dagligt i 1-4 uger	B III	[158, 159]
Fluconazol	Tablet	300 mg ugtl. i 1-2 mdr.	B IV	[155]
Isotretinoin*	Kapsel	Doseres som ved behandling af acne	C III	[160]

\* Ikke registreret til børn

### Prognose

**Topikal behandling:** Selendisulfid og propylenglycol er to produkter, der begge har en antibakteriel virkning kombineret med en keratinolytisk effekt. Responsrate på henholdsvis 92 % og 100% [149]. Monoterapi med miconazol og ketoconazol har responsrate på 10-12 % [152, 153]. Econazol som monoterapi har responsrate på 10-80% [149, 153].

**Peroral behandling:** Behandling med 200 mg itraconazol dagligt i 3 uger medfører klinisk bedring hos 93 % [157], mens 84 % responderer ved behandling med itraconazol 200 mg i én uge [161]. Systemisk behandling med isotretinoin kan anvendes i svære tilfælde, evidensen er dog begrænset til en kasuistisk meddelelse [160].

## Candidose

*Candida* species, specielt *C. albicans*, indgår hyppigt i den normale mikrobielle flora. En *Candida* infektion opstår ved ændrede lokale forhold (f. eks. protese eller fugt) eller ændringer i værtens hormonelle eller immunologiske tilstand. Det kliniske billede og de enkelte svampearters følsomhed varierer betydeligt. Derfor bør man altid have patientens helbredstilstand og gærsvampens art med i sine overvejelser ved behandlingsvalg [162].

### Diagnostik

Materiale fra slimhinde eller hud kan undersøges ved mikroskopi og/eller dyrkning og diagnosen stilles ved påvisning af *Candida*. Det er vigtigt, at man skelner mellem asymptomatisk kolonisation, hvor *Candida* spp. isoleres hos en immunkompetent person uden kliniske symptomer og en manifest infektion. Dyrkning og resistensbestemmelse anbefales hos patienter med manglende respons på lokal/systemisk behandling eller med recidiv af symptomer med henblik på at konfirmere infektionen og sikre relevant svampebehandling. Se endvidere indledende kapitel om diagnostik.

### Behandling

Man bør forsøge at behandle med lokale midler ved ukomplicerede tilfælde, da systemisk behandling også påvirker den gastro-intestinale flora.

## Vulvovaginal candidose

### Definition

Vulvovaginal candidose er en infektion med gærsvampen *Candida* i vulva og/eller vagina.

### Baggrund

De fleste kvinder oplever enkelte tilfælde af vulvo-vaginal candidose (VVC). VVC er den næst hyppigste årsag til vaginitis og diagnosticeres hos op til 40 % af kvinder med vaginale symptomer i almen praksis [163]. VVC er karakteriseret ved inflammation, tilstedeværelse af *Candida* uden fund af andre relevante infektiøse agentia. Man skelner mellem **ukompliceret VVC**, karakteriseret ved milde til moderate ikke-recidiverende tilfælde forårsaget af *C. albicans* hos immunkompetente kvinder og **kompliceret VVC**, som er svære tilfælde, tilfælde forårsaget af andre *Candida* species, associeret med graviditet, diabetes eller immunosuppression eller er recidiverende tilfælde. Recidiverende VVC (RVVC) er defineret som mindst 4 mykologisk verificerede VVC indenfor et år [162].

### Epidemiologi

*C. albicans* er langt den hyppigst isolerede *Candida* sp. Andre arter udgør ca. 10-20%, hvoraf flere har nedsat følsomhed overfor azol midler (se Tabel 2), hvorfor species identifikation bør udføres ved recidiv eller manglende respons. Kendte risikofaktorer er diabetes, immunosuppression og antibiotika behandling. VVC er desuden associeret med hyppig seksuel aktivitet (primært oral sex) samt anvendelse af kondomer, spermicider og indtagelse af højdosis østrogen [162]. Der er rapporteret et øget antal tilfælde af VVC i ugen før menstruation [164] og ved graviditet [165]. RVVC er associeret med polymorfisme af mannose-bindende lectin (MBL) genet, da MBL er en komponent i det innate immunforsvar, som udgør den første barriere mod invaderende infektiøse mikroorganismer [166, 167].

## Klinik

Hyppigste men ikke patognomiske symptomer er kløe og brænden fra vulva ofte ledsaget af irritation, smerter og dyspareunia. Objektivt ses erythem, ødem og fissurer ofte ledsaget af hvidt flødeskindslignende udflåd [162, 168].

## Diagnostik

Podning/svampeskrab til mikroskopi og/eller dyrkning. Ved manglende respons species diagnostik evt. resistensbestemmelse.

## Behandling

### Ukompliceret VVC - Lokal behandling

Præparat	Formulering	Dosis	Behandlings regime	Rekommendations- og evidensniveau	Ref.
Clotrimazol 1% <sup>a</sup>	vaginalcreme	50 mg eller	x 1 i 6 dage	A I-ii	[169]
Clotrimazol 1% <sup>a</sup>	vaginalcreme	100mg	x1 i 3dage	A I-ii	[169]
Clotrimazol <sup>a</sup>	vaginal tablet	500 mg	x1	A I-ii	[169]
Clotrimazol <sup>a</sup>	vaginal tablet	100 mg	x 1 i 6-7 dage	A I-ii	[169]
Clotrimazol <sup>a</sup>	vaginal tablet	100 mg	x2 i 3dage	A I-ii	[169]
Miconazol <sup>a</sup>	vaginalcreme eller vagitorier	100 mg	x1 dgl i 2 uger	A I-ii	[169]
Miconazol <sup>a</sup>	vaginalcreme	100 mg	x 2 dgl. i 1 uge	A I-ii	[169]
Miconazol <sup>a</sup>	vaginalkapsel	400 mg	x1 i 3dage	A I-ii	[169]
Miconazol <sup>a</sup>	vaginalkapsel	1200 mg	x1	A I-ii	[169]
Nystatin*	vagitorier	100,000 IU nystatin/5 g x 1	x 1 i 2 uger	A I-ii	[170]

<sup>a</sup> Indeholder hjælpestoffer, der kan mindske den beskyttende effekt af kondom og pessar.

\*Nystatin vagitorier kan skaffes som magistrelt præparat.

### Ukompliceret VVC - Systemisk behandling

Forbeholdes patienter med gentagne episode og mykologisk diagnose

Præparat	Formulering	Dosis	Behandlings regime	Rekommendations- og evidensniveau	Reference
Fluconazol	kapsler	150 mg	x1	A I-i	[171]
Fluconazol	kapsler	50 mg	x1 i 3 eller 6 dage	B I-ii	[172]
Itraconazol*	kapsler	200 mg	x 2	B I-i	[171]
Itraconazol*	kapsler	200 mg	x1 i 3 dage	B I-i	[171]

\* Ikke registreret til børn



## Kompliceret VVC og RVVC

Generelt bør man starte med en induktionsbehandling i 10-14 dage efterfulgt af intervalbehandling enten ugentligt eller månedlig dosering afhængig af respons [170, 173]. **Valg af behandling afhængig af species og resistensforhold (Tabel 2).**

### Behandling af RVVC forårsaget af *C. albicans*

Præparat	Formulering	Dosis	Behandlings regime	Rekommendations- og evidensniveau	Ref.
<b>Topikal</b>					
Clotrimazol <sup>a</sup>	vagitorier	200 mg	Akut behandling x 1 dgl i 5 dage, derefter x 2 pr. uge i 6 mdr.	A I ii	[174]
Nystatin*	creme	100,00 0 IU nystatin /5 g x 1	Induktion x 1 dgl. til remission af symptomer. Herefter x1 pr. uge	B IV	[173]
<b>Systemisk</b>					
Fluconazol	kapsler	150 mg	1-4 ugers interval i op til 6 mdr.	A I-ii	[173, 175]
Fluconazol	kapsler	200 mg	Induktion 200 mg x 3/uge i en uge** Herefter 200 mg/uge i 2 mdr** Herefter 200 mg/2. uger i 4 mdr.** Herefter 200 mg/mdr. i 6 mdr.	B III	[176]
Fluconazol	kapsler	150- 300 mg	1-4 ugers interval indtil symptomfri eller negativ mykologi	B IV	[155, 173]
Itraconazol***	kapsler	200 mg	Akut behandling efterfulgt af x1 5. og 6. dag i cyklus	B IV	[155]
Itraconazol***	kapsler	200 mg	Akut behandling efterfulgt af x1-2 dagl i 2 dage pr. uge/eller hver 2-4 uge i op til 6 mdr.	B IV	[177]
Itraconazol***	kapsler	200 mg x 2/mdr.	Akut behandling efterfulgt af 200 mg x 2/mdr. i 6 mdr.	B I- ii	[178]

<sup>a</sup> Indeholder hjælpestoffer, der kan mindske den beskyttende effekt af kondom og pessar \*Nystatin kan skaffes som magistrelt præparat. \*\*ved fortsatte symptomer og positiv mykologi.\*\*\* Ikke registreret til børn <2 år

## Gravide

Der anbefales lokal azolbehandling af gravide [179]. Ved 7 dages behandling er succesraten er >90 % mod kun 50% ved 4 dages behandling.

## Kontrol og partner behandling

Ved fortsatte symptomer eller recidiv af symptomer indenfor 2 mdr. bør ætiologien verificeres ved vaginalsekret undersøgelse (dyrkning og resistensundersøgelse).

VVC er som regel endogen, men i tilfælde, hvor partneren har balanitis kan partnerbehandling være indiceret.

### **Prognose**

**Ukompliceret VVC:** Der er ingen signifikant effektforskel på oral eller intravaginal azolbehandling ved ukompliceret VVC (Level I-i) [169]. Klinisk symptomfrihed og negativ mykologi forventes hos 70-80 % [169, 171, 172]. Der er ingen forskel på effekt, sikkerhed mellem itraconazol (200 mg x 2 i en dag og 200 mg x1 i 3 dage) og fluconazol (150 mg engangsdosering) af ukompliceret VVC hos ikke gravide [171](Level I-i).

**RVVC:** Ved profylaktisk behandling med fluconazol 150 mg pr uge i 6 mdr. forventes symptomfrihed hos ca. 90 % ved behandlingsophør men recidiv hos ca. 60 % indenfor 6 mdr. [175]. Mykologisk effekt ved profylaktisk behandling med itraconazol 200 mg x 2 pr mdr. i 6 mdr. er ca. 40-77 % [174, 178]. Recidiv frekvensen ved profylaktisk behandling med topikal clotrimazol og oral itraconazol er ens [174]. RVVC med *C. albicans* behandlet med fluconazol efter individualiseret nedtrapning medførte 90 % symptomfri efter 6 mdr og 77 % efter 1 år [176].

## ***Candida balanitis***

### **Definition**

*Candida* balanitis er defineret som en inflammation af glans penis ofte også involverende præputium (balanoposthitis) samtidig med tilstedeværelse af *Candida* og uden fund af andre patogene mikroorganismer [180]. Der skelnes mellem asymptomatisk kolonisation og symptomgivende infektion.

### **Baggrund og epidemiologi**

*Candida* og *Malassezia* er en del af den normale hudflora på penis og preputium [181, 182], og 15-20 % af alle mænd er asymptomatiske bærere [183]. Hos patienter med balanoposthitis er *C. albicans* den tredje hyppigst isolerede infektiøse agens efter *Malassezia* sp. og *S. aureus* [184]. *C. albicans* er den hyppigst isolerede *Candida* species [183-185]. Prædisponerende faktorer er diabetes mellitus og immunosuppression. Dårlig hygiejne med sekret bag preputium, incontines og anvendelse af ble øger risikoen [162, 183, 185]. Mænd, hvis kvindelige partner har *Candida* vaginit, kan få symptomer på balanoposthitis allerede 6-24 timer efter samleje [183].

### **Klinik**

Kløe og brænden på glans og preputium. Objektivt ses erythem evt. papler med eller uden pustler og/eller fissurer på preputium [162, 186]. Patienter med immundefekt eller diabetes kan få en svær infektion med ødemer og ulcerationer [185].

### **Diagnostik**

Podning/svampeskrab til mikroskopi og/eller dyrkning. Ved manglende respons species diagnostik evt. resistensbestemmelse.

### **Behandling**

Lokalbehandling er første valg, mens systemisk behandling er forbeholdt patienter med svære symptomer, behandlingsresistente tilfælde eller patienter med immunsuppression. Patienten bør samtidig instrueres i god hygiejne. Ved recidiverende tilfælde kan man evt.

screenne patienten for diabetes, HIV eller immundefekt, undersøge partner for *Candida* vaginit og evt. overveje omskæring [183]. Valg af behandling afhængig af species (Tabel 2).

### Lokal behandling af *Candida* balanitis

Præparat	Formulering	Dosis	Behandlings regime	Rekommendati ons- og evidensniveau	Ref.
Clotrimazol 1% <sup>a</sup>	creme	Påføres det angrebne område	X 2 dgl i 7 dage	A I-ii	[187]
Miconazol <sup>a</sup>	creme	Påføres det angrebne område	X 2 dgl forsæt 10 dage efter klinisk respons	B IV	[188]
Ketoconazol	creme	Påføres det angrebne område	X 1-2 dgl forsæt nogle dage efter klinisk respons	B IV	[177]
Econazol kombineret med steroid gr. 2	creme	Kun ved svær inflammation	X1-2 dgl i få dage pga. risiko for bivirkninger	B IV	[188]

<sup>a</sup> Indeholder hjælpestoffer, der kan mindske den beskyttende effekt af kondom og pessar.

### Systemisk behandling af *Candida* balanitis

Præparat	Formulering	Dosis	Behandlings regime	Rekommendations- og evidensniveau	Ref.
Fluconazol	kapsler	150 mg	x1 engangs dosering	A I-ii	[187]
Itraconazol*	kapsler	200 mg	x2 i en dag	B IV	[185]

\* Ikke registreret til børn

### Prognose

Er afhængig af patients co-morbiditet. Behandlingsrespons ca. 78-98 % 1 uge til 1 mdr. efter behandling [187, 189]. Der er ingen forskel i respons mellem clotrimazol og fluconazol behandling [187].

## Kutan candidose

### Definition

Kutan candidose er en superficiel infektion med *Candida* i huden.

### Baggrund

*C. albicans* er sjældent på normal hud, hvorimod den ofte koloniserer og inficerer fugtig og beskadiget hud primært i intertriginøse områder, hvor okklusion og fugt giver gode vækst betingelser [190]. Diabetikere, overvægtige og kroniske alkoholikere er prædisponerede [12].

### Epidemiologi

*C. albicans* er den hyppigst isolerede *Candida* species (>90 %).

## Klinik

Infektionen ses primært ved intertrigiøse hudområder som erythematøse skællende elementer evt. med randpustler eller vesikler. Huden kan være macereret og til tider eroderet. Kliniske varianter med tørre og skællende papulopustolære elementer kan forekomme. Hos immunsupprimerede, kan infektionen være vanskelig at behandle og kræver ofte en længerevarende behandling.

## Behandling

Lokale antimykotika er første valg, og systemiske midler forbeholdt udbredt infektion eller ved samtidig immunsuppression. Det er vigtigt at holde det behandlede område tørt. Valg af behandling afhængig af species (Tabel 2).

### Lokal behandling af kutan candidose

Præparat	Formulering	Dosis	Behandlings regime	Rekommendations- og evidensniveau	Reference
Clotrimazol 1%	creme	Påføres det angrebne område	X 2-3 dgl forsæt 14 dage efter klinisk respons	A I-ii	[191-193]
Miconazol	creme	Påføres det angrebne område	X 2 dgl forsæt 10 dage efter klinisk respons	A I-ii	[194, 195]
Ketoconazol	creme	Påføres det angrebne område	X 1-2 dgl forsæt nogle dage klinisk respons	B II-ii	[196]

### Systemisk behandling af kutan candidose

Præparat	Formulering	Dosis	Behandlings regime	Rekommendations- og evidensniveau	Reference
Fluconazol	kapsler	150 mg	Ugentligt 4-6 uger	C I-ii	[39]
Fluconazol	kapsler	50 mg	x 1 dagligt indtil klinisk respons max. 4 uger	C I-ii	[39, 197]
Itraconazol*	kapsler	200 mg	x 1 dagligt i 1 uge	C IV	[177]
Itraconazol*	kapsler	200 mg	x 2 dagligt i 1 uge	C IV	[155]

\* Ikke registreret til børn

## Prognose

Behandlingsresponsen er afhængigt af patientens co-morbiditet og immunstatus. Ved miconazol behandling forventes klinisk og mykologisk respons hos 23-87 % [194, 195] og ved clotrimazol behandling 73 % [191], klinisk respons hos op til 97% [192].

Behandlingsrespons for fluconazol 50 mg dagligt er 92 % vs. fluconazol 150 mg en gang ugentligt 100% [39, 197]

## Oral candidose

### Definition

Infektion med *Candida* i mundhulen.

### Baggrund

*Candida* er en del af mundhulefloraen og kan påvises hos op til 68 % af raske personer [198]. Infektion er hyppig specielt hos immundefekte individer (HIV, diabetes, neutropeni, anæmi, cancer patienter i kemoterapi), protese bærere, xerostomi patienter (Mb. Sjögren, sclerodermi), tobaks rygere og hos patienter, som anvender inhalation af corticosteroider, antibiotika eller har reflux. Det kan også ses hos nyfødte som trøske [170, 198].

### Epidemiologi

*C. albicans* er hyppigst, men også non-*albicans* species så som *C. glabrata*, *C. krusei* m.fl. kan forårsage infektion [170]. Hos patienter med immunsuppression eller cancer er andelen af non-*albicans* species større (HIV patienter 15 %, cancer patienter ca. 45 %), formentlig fordi de tidligere er blevet behandlet med antimykotika [199].

### Klinik

Klinisk findes der flere former for primær oral candidose: Pseudomembranøs (trøske), erythematøs, candida leukoplakia (hyperplastisk candidose) [200]. Andre *Candida* associerede sygdomme er angulær cheilitis, median rhomboid glossitis og infektion i forbindelse med tandproteser [198]. Oral candidose kan også ses som sekundær infektion ved eksempelvis leukoplakia, lichen planus, lupus erythematosus eller systemiske sygdomme som f.eks. mucokutan candidose, thymus aplasia og diabetes [198]. Patienterne klager over brænden og smerter fra mundhulen samt synkesmerter, hvilket ofte fører til vægttab og symptomer på insuffient ernæring[199].

### Behandling

Behandling af børn med trøske er ofte ikke nødvendig. Der skelnes mellem immunkompetente patienter og immunsupprimerede patienter.

Milde symptomer: Der anbefales lokal behandling med miconazol eller nystatin i 1-2 uger [170].

Ved moderate eller svære symptomer: Der anbefales fluconazol behandling i 1-2 uger [170]. Ved behandlingsrefraktær infektion anvendes itraconazol. Voriconazol, posaconazol, amfotericin, micafungin, og caspofungin kan også anvendes, men disse præparater reserveres til specielle tilfælde og bør konfereres med specialist.

Ved recidiv: Der anbefales species diagnostik og/eller resistens undersøgelse, da der er en risiko for, at *Candida* svampen udvikler resistens eller at der sker en selektion af *Candida* species med mindre følsomhed overfor tidligere anvendte antimykotika.

## Lokal behandling af oral candidose

Præparat	Formulering	Dosis	Behandlings regime	Rekommendati ons- og evidensniveau	Ref.
Nystatin	suspension	100.000 ie	x 4 dgl*	A II-i	[79, 170, 201]
Miconazol				A II-i	[201, 202]
Voksne & børn > 2år	Mundhule gel	62,5 mg	X 4 dgl*.		
Børn < 2år	Mundhule gel	31,25 mg	X 4 dgl*		
Methylrosanilin (0,5%)	Vandig opløsning	Pensle på området	X 3 dgl.	C II-i	[201]

\*i 7 dage eller indtil klinisk effekt

## Systemisk behandling af oral candidose

Præparat	Formulering	Dosis	Behandlings regime	Rekommendati ons- og evidensniveau	Ref.
Fluconazol	kapsler	50-200mg	x 1 dagligt 2-3-uger	A I-i	[79, 170, 201, 202]
Fluconazol	kapsler	150 mg	engangsdosering**	B II-i	[203]
Fluconazol	kapsler	750 mg	engangsdosering**	B I-ii	[204]
Fluconazol	kapsler	150 mg	x 1 pr. uge	B IV	[155, 177]
Itraconazol	kapsler	100-200 mg	x 1 dagligt i 2 uger	B II-i***	[79, 170, 202]

[201]\*HIV patienter \*\*Kontinuerlig fluconazol behandling er bedre end intermitterende [201].

\*\*\*Studie på mixtur og ikke kapsler. Itraconazol mixtur optages markant bedre, hvorfor man må forvente at effekten er mindre for kapsler. Itraconazol er ikke registreret til børn

## Andre tiltag

Hygiejne inklusiv desinfektion af tandprotese (II-ii)[170]. Hos patienter med tør mund er det vigtigt at anvende sialillogues for at opnå en beskyttelse af slimhinderne [198]. Nogle topikale antimykotika kan indeholde sukker, hvilket man bør være opmærksom på hos diabetiske patienter [198].

## Immunsupprimerede patienter

Patienter, som får kemoterapi, er organtransplanterede eller har AIDS, har en øget risiko for svampeinfektioner. Fluconazol profylakse er mere effektiv i forebyggelsen af invasiv svampeinfektion og kolonisation end nystatin profylakse [205] og bedre til behandling af oral candidose hos cancer patienter, som får kemoterapi, og hos HIV patienter [201, 206, 207]. Ved recidiv eller manglende respons anbefales dyrkning og resistensundersøgelse.

## Prognose

De fleste patienter responderer godt på behandling, men recidiv ses ofte hos patienter med dårlig mundhygiejne, xerostomi (Mb. Sjögren, sclerodermi) eller immunsuppression. Hos de sidstnævnte er der en risiko for, at infektionen kan progrediere til en invasiv infektion, hvorfor det er vigtigt at behandle denne patient gruppe.

## Web-adresser

[www.produktresume.dk](http://www.produktresume.dk)

[www.medicin.dk](http://www.medicin.dk)

[www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)

[www.cks.nhs.uk](http://www.cks.nhs.uk)

[www.interaktionsdatabasen.dk](http://www.interaktionsdatabasen.dk)

[www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)

[www.doctorfungus.org](http://www.doctorfungus.org)

## Mulige interessekonflikter

Ditte Marie Saunte har været foredragsholder for Galderma, Medinor A/S, Schering-Plough. Sponsoreret kongresrejse af Swedish Orphan, Pfizer og Galderma.

Maiken Cavling Arendrup har over de seneste 5 år modtaget forskningsmidler og foredragshonorarer fra Astellas, Gilead, MSD og Pfizer, samt dækning af kongresrejse udgifter fra Astellas, MSD, Pfizer og Swedish Orphan.

## Referenceliste

1. Petrini, B. & von Rosen, M. L. (2002) [Optimal dermatophyte diagnosis requires both microscopy and culture]. *Lakartidningen* **99**, 4084.
2. Brillowska-Dabrowska, A., Saunte, D. M., & Arendrup, M. C. (2007) Five-Hour Diagnosis of Dermatophyte Nail Infections with Specific Detection of *Trichophyton rubrum*. *J. Clin. Microbiol.* **45**, 1200-1204.
3. Pillans, P. I. & Boyd, I. W. (2007) Toenails and agranulocytosis. *Intern. Med. J.* **37**, 572-575.
4. Elewski, B. & Tavakkol, A. (2005) Safety and tolerability of oral antifungal agents in the treatment of fungal nail disease: a proven reality. *Ther. Clin. Risk Manag.* **1**, 299-306.
5. Chang, C. H., Young-Xu, Y., Kurth, T., Orav, J. E., & Chan, A. K. (2007) The safety of oral antifungal treatments for superficial dermatophytosis and onychomycosis: a meta-analysis. *Am. J. Med.* **120**, 791-798.
6. Bang H. Favus, trichophyti, microspori. 2007. Ref Type: Unpublished Work
7. Foged, E. K. & Nielsen, T. (1982) Etiology of dermatophytoses in Denmark based on a material of 1070 cases. *Mykosen* **25**, 121-125.
8. Saunte, D. M., Svejgaard, E. L., Haedersdal, M., Frimodt-Moller, N., Jensen, A. M., & Arendrup, M. C. (2008) Laboratory-based survey of dermatophyte infections in Denmark over a 10-year period. *Acta Derm. Venereol.* **88**, 614-616.
9. Svejgaard, E., Onsberg, P., Rosman, N., Stenderup, A., & Sylvest, B. (1982) Dermatophytes and dermatophytosis in Denmark 1979. *Mykosen* **25**, 263-269.
10. Veien, N. K., Hattel, T., Justesen, O., & Norholm, A. (1982) [Superficial fungal infections of the skin]. *Ugeskr. Laeger* **144**, 2706-2708.
11. Elewski BE (1998) *Cutaneous Fungal Infections*. Malden, Massachusetts, USA.
12. Rippon JW (1988) *Medical mycology. The Pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes*. Chicago, Illinois: pp 119-276.
13. Tey, H. L., Tan, A. S., & Chan, Y. C. (2011) Meta-analysis of randomized, controlled trials comparing griseofulvin and terbinafine in the

- treatment of tinea capitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **64**, 663-670.
14. Fleece, D., Gaughan, J. P., & Aronoff, S. C. (2004) Griseofulvin versus terbinafine in the treatment of tinea capitis: a meta-analysis of randomized, clinical trials. *Pediatrics* **114**, 1312-1315.
  15. Elewski, B. E., Caceres, H. W., DeLeon, L. *et al.* (2008) Terbinafine hydrochloride oral granules versus oral griseofulvin suspension in children with tinea capitis: results of two randomized, investigator-blinded, multicenter, international, controlled trials. *J. Am. Acad. Dermatol.* **59**, 41-54.
  16. Seebacher, C., Abeck, D., Brasch, J. *et al.* (2007) Tinea capitis: ringworm of the scalp. *Mycoses* **50**, 218-226.
  17. Gonzalez, U., Seaton, T., Bergus, G., Jacobson, J., & Martinez-Monzon, C. (2007) Systemic antifungal therapy for tinea capitis in children. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD004685.
  18. Ginter-Hanselmayer, G. & Seebacher, C. (2011) Treatment of tinea capitis - a critical appraisal. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* **9**, 109-114.
  19. Higgins, E. M., Fuller, L. C., & Smith, C. H. (2000) Guidelines for the management of tinea capitis. British Association of Dermatologists. *Br. J. Dermatol.* **143**, 53-58.
  20. Kakourou, T. & Uksal, U. (2010) Guidelines for the management of tinea capitis in children. *Pediatr. Dermatol.* **27**, 226-228.
  21. Gupta, A. K., Dlova, N., Taborda, P. *et al.* (2000) Once weekly fluconazole is effective in children in the treatment of tinea capitis: a prospective, multicentre study. *Br. J. Dermatol.* **142**, 965-968.
  22. Lopez-Gomez, S., Del, P. A., Van, C. J., Soledad, C. M., Iglesias, L., & Rodriguez-Noriega, A. (1994) Itraconazole versus griseofulvin in the treatment of tinea capitis: a double-blind randomized study in children. *Int. J. Dermatol.* **33**, 743-747.
  23. Gupta, A. K. & Ginter, G. (2001) Itraconazole is effective in the treatment of tinea capitis caused by *Microsporum canis*. *Pediatr. Dermatol.* **18**, 519-522.
  24. Ginter-Hanselmayer, G., Smolle, J., & Gupta, A. (2004) Itraconazole in the treatment of tinea capitis caused by *Microsporum canis*: experience in a large cohort. *Pediatr. Dermatol.* **21**, 499-502.
  25. Gupta, A. K. & Cooper, E. A. (2008) Update in antifungal therapy of dermatophytosis. *Mycopathologia* **166**, 353-367.
  26. Honig, P. J., Caputo, G. L., Leyden, J. J., McGinley, K., Selbst, S. M., & McGravey, A. R. (1994) Treatment of kerions. *Pediatr. Dermatol.* **11**, 69-71.
  27. Chan, Y. C. & Friedlander, S. F. (2004) New treatments for tinea capitis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **17**, 97-103.
  28. Aste, N., Pau, M., & Biggio, P. (1997) Tinea capitis in children in the district of Cagliari, Italy. *Mycoses* **40**, 231-233.
  29. Kane, J., Summerbell, R., Sigler, L., Kraiden, S., & Land, G. (1997) *Laboratory Handbook of Dermatophytes: A Clinical Guide and Laboratory Manual of Dermatophytes and Other Filamentous Fungi from Skin, Hair and Nails*. Belmont: Star Publishing Company.
  30. Crawford, F., Hart, R., Bell-Syer, S., Torgerson, D., Young, P., & Russell, I. (2000) Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD001434.
  31. Bonifaz, A. & Saul, A. (2000) Comparative study between terbinafine 1% emulsion-gel versus ketoconazole 2% cream in tinea cruris and tinea corporis. *Eur. J. Dermatol.* **10**, 107-109.
  32. Voravutinon, V. (1993) Oral treatment of tinea corporis and tinea cruris with terbinafine and griseofulvin: a randomized double blind comparative study. *J. Med. Assoc. Thai.* **76**, 388-393.
  33. Gupta, A. K., Chaudhry, M., & Elewski, B. (2003) Tinea corporis, tinea cruris, tinea nigra, and piedra. *Dermatol. Clin.* **21**, 395-400, v.
  34. Budimulja, U., Bramono, K., Urip, K. S. *et al.* (2001) Once daily treatment with terbinafine 1% cream (Lamisil) for one week is effective in the treatment of tinea corporis and cruris. A placebo-controlled study. *Mycoses* **44**, 300-306.
  35. van Heerden, J. S. & Vismer, H. F. (1997) Tinea corporis/cruris: new treatment options. *Dermatology* **194** Suppl 1, 14-18.
  36. Lebwohl, M., Elewski, B., Eisen, D., & Savin, R. C. (2001) Efficacy and safety of terbinafine 1% solution in the treatment of interdigital tinea



- pedis and tinea corporis or tinea cruris. *Cutis* **67**, 261-266.
37. Crevits, B., Picoto, A., Staberg, B., Urbanowski, S., & Silny, S. (1998) Comparison of efficacy and safety of oral fluconazole and topical clotrimazole in the treatment of tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis, and cutaneous candidiasis. *CURRENT THERAPEUTIC RESEARCH* **59**, 503-510.
  38. del Palacio, H. A., Lopez, G. S., Gonzalez, L. F., Moreno, P. P., & Iglesias, D. L. (1990) A comparative double-blind study of terbinafine (Lamisil) and griseofulvin in tinea corporis and tinea cruris. *Clin. Exp. Dermatol.* **15**, 210-216.
  39. Nozickova, M., Koudelkova, V., Kulikova, Z., Malina, L., Urbanowski, S., & Silny, W. (1998) A comparison of the efficacy of oral fluconazole, 150 mg/week versus 50 mg/day, in the treatment of tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis, and cutaneous candidosis. *Int. J. Dermatol.* **37**, 703-705.
  40. Faergemann, J., Mork, N. J., Haglund, A., & Odegard, T. (1997) A multicentre (double-blind) comparative study to assess the safety and efficacy of fluconazole and griseofulvin in the treatment of tinea corporis and tinea cruris. *Br. J. Dermatol.* **136**, 575-577.
  41. Doncker, P. D., Gupta, A. K., Marynissen, G., Stoffels, P., & Heremans, A. (1997) Itraconazole pulse therapy for onychomycosis and dermatomycoses: an overview. *J. Am. Acad. Dermatol.* **37**, 969-974.
  42. Lachapelle, J. M., De, D. P., Tennstedt, D., Cauwenbergh, G., & Janssen, P. A. (1992) Itraconazole compared with griseofulvin in the treatment of tinea corporis/cruris and tinea pedis/manus: an interpretation of the clinical results of all completed double-blind studies with respect to the pharmacokinetic profile. *Dermatology* **184**, 45-50.
  43. Pariser, D. M., Pariser, R. J., Ruoff, G., & Ray, T. L. (1994) Double-blind comparison of itraconazole and placebo in the treatment of tinea corporis and tinea cruris. *J. Am. Acad. Dermatol.* **31**, 232-234.
  44. Korting, H. C., Kiencke, P., Nelles, S., & Rychlik, R. (2007) Comparable efficacy and safety of various topical formulations of terbinafine in tinea pedis irrespective of the treatment regimen: results of a meta-analysis. *Am. J. Clin. Dermatol.* **8**, 357-364.
  45. Crawford, F. & Hollis, S. (2009) Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD001434.
  46. Ortonne, J. P., Korting, H. C., Viguie-Vallanet, C., Larnier, C., & Savaluny, E. (2006) Efficacy and safety of a new single-dose terbinafine 1% formulation in patients with tinea pedis (athlete's foot): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **20**, 1307-1313.
  47. Bell-Syer, S. E., Hart, R., Crawford, F., Torgerson, D. J., Tyrrell, W., & Russell, I. (2009) Oral treatments for fungal infections of the skin of the foot. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD003584.
  48. Svejgaard, E., Avnstorp, C., Wanscher, B., Nilsson, J., & Heremans, A. (1998) Efficacy and safety of short-term itraconazole in tinea pedis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Dermatology* **197**, 368-372.
  49. Montero-Gei, F. & Perera, A. (1992) Therapy with fluconazole for tinea corporis, tinea cruris, and tinea pedis. *Clin. Infect. Dis.* **14 Suppl 1**, S77-S81.
  50. Del, A. R., Gei, F. M., Robles, M., Perera-Ramirez, A., & Male, O. (1992) Once-weekly oral doses of fluconazole 150 mg in the treatment of tinea pedis. *Clin. Exp. Dermatol.* **17**, 402-406.
  51. Svejgaard, E. L. & Nilsson, J. (2003) Onychomycosis in Denmark: prevalence of fungal nail infection in general practice. *Mycoses* **47**, 131-135.
  52. Elewski, B. E. & Charif, M. A. (1997) Prevalence of onychomycosis in patients attending a dermatology clinic in northeastern Ohio for other conditions. *Arch. Dermatol.* **133**, 1172-1173.
  53. Heikkila, H. & Stubb, S. (1995) The prevalence of onychomycosis in Finland. *Br. J. Dermatol.* **133**, 699-703.
  54. Kaur, R., Kashyap, B., & Bhalla, P. (2008) Onychomycosis--epidemiology, diagnosis and management. *Indian J. Med. Microbiol.* **26**, 108-116.
  55. Mugge, C., Hausteiner, U. F., & Nenoff, P. (2006) [Causative agents of onychomycosis--a retrospective study]. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* **4**, 218-228.
  56. English, M. P. (1976) Nails and fungi. *Br. J. Dermatol.* **94**, 697-701.

57. Tosti, A., Piraccini, B. M., & Lorenzi, S. (2000) Onychomycosis caused by nondermatophytic molds: clinical features and response to treatment of 59 cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* **42**, 217-224.
58. Gupta, A. K., Drummond-Main, C., Cooper, E. A., Brintnell, W., Piraccini, B. M., & Tosti, A. (2012) Systematic review of nondermatophyte mold onychomycosis: diagnosis, clinical types, epidemiology, and treatment. *J. Am. Acad. Dermatol.* **66**, 494-502.
59. Faergemann, J. & Baran, R. (2003) Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. *Br. J. Dermatol.* **149 Suppl 65**, 1-4.
60. Gupta, A. K., Lynde, C. W., Jain, H. C. *et al.* (1997) A higher prevalence of onychomycosis in psoriatics compared with non-psoriatics: a multicentre study. *Br. J. Dermatol.* **136**, 786-789.
61. Gupta, A. K., Konnikov, N., Macdonald, P. *et al.* (1998) Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: a multicentre survey. *Br. J. Dermatol.* **139**, 665-671.
62. Gupta, A. K., Gupta, M. A., Summerbell, R. C. *et al.* (2000) The epidemiology of onychomycosis: possible role of smoking and peripheral arterial disease. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **14**, 466-469.
63. Levy, L. A. (1997) Epidemiology of onychomycosis in special-risk populations. *J. Am. Podiatr. Med Assoc.* **87**, 546-550.
64. Scher, R. K. & Baran, R. (2003) Onychomycosis in clinical practice: factors contributing to recurrence. *Br. J. Dermatol.* **149 Suppl 65**, 5-9.
65. Zaias, N. (1985) Onychomycosis. *Dermatol. Clin.* **3**, 445-460.
66. Lecha, M., Effendy, I., Feuilhade de, C. M., Di, C. N., & Baran, R. (2005) Treatment options--development of consensus guidelines. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **19 Suppl 1**, 25-33.
67. Reinel, D. (1992) Topical treatment of onychomycosis with amorolfine 5% nail lacquer: comparative efficacy and tolerability of once and twice weekly use. *Dermatology* **184 Suppl 1**, 21-24.
68. Gupta, A. K., Einarson, T. R., Summerbell, R. C., & Shear, N. H. (1998) An overview of topical antifungal therapy in dermatomycoses. A North American perspective. *Drugs* **55**, 645-674.
69. Ulbricht, H. & Worz, K. (1994) [Therapy with ciclopirox lacquer of onychomycoses caused by molds]. *Mycoses* **37 Suppl 1**, 97-100.
70. Welsh, O., Vera-Cabrera, L., & Welsh, E. (2010) Onychomycosis. *Clin. Dermatol.* **28**, 151-159.
71. Baran, R. (2001) Topical amorolfine for 15 months combined with 12 weeks of oral terbinafine, a cost-effective treatment for onychomycosis. *Br. J. Dermatol.* **145 Suppl 60**, 15-19.
72. Gupta, A. K., Ryder, J. E., & Johnson, A. M. (2004) Cumulative meta-analysis of systemic antifungal agents for the treatment of onychomycosis. *Br. J. Dermatol.* **150**, 537-544.
73. Krob, A. H., Fleischer, A. B., Jr., D'Agostino, R., Jr., & Feldman, S. R. (2003) Terbinafine is more effective than itraconazole in treating toenail onychomycosis: results from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Cutan. Med. Surg.* **7**, 306-311.
74. Yin, Z., Xu, J., & Luo, D. (2011) A meta-analysis comparing long-term recurrences of toenail onychomycosis after successful treatment with terbinafine versus itraconazole. *J. Dermatolog. Treat.*
75. Haugh, M., Helou, S., Boissel, J. P., & Cribier, B. J. (2002) Terbinafine in fungal infections of the nails: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Br. J. Dermatol.* **147**, 118-121.
76. Gupta, A. K., Lynch, L. E., Kogan, N., & Cooper, E. A. (2009) The use of an intermittent terbinafine regimen for the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **23**, 256-262.
77. Warshaw, E. M., Fett, D. D., Bloomfield, H. E. *et al.* (2005) Pulse versus continuous terbinafine for onychomycosis: a randomized, double-blind, controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* **53**, 578-584.
78. Tosti, A., Piraccini, B. M., Lorenzi, S., & Iorizzo, M. (2003) Treatment of nondermatophyte mold and *Candida* onychomycosis. *Dermatol. Clin.* **21**, 491-7, vii.
79. Ruhnke, M., Rickerts, V., Cornely, O. A. *et al.* (2011) Diagnosis and therapy of *Candida* infections: joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Mycoses* **54**, 279-310.

80. Gupta, A. K., Gregurek-Novak, T., Konnikov, N., Lynde, C. W., Hofstader, S., & Summerbell, R. C. (2001) Itraconazole and terbinafine treatment of some nondermatophyte molds causing onychomycosis of the toes and a review of the literature. *J. Cutan. Med. Surg.* **5**, 206-210.
81. De Doncker, P. R., Scher, R. K., Baran, R. L. *et al.* (1997) Itraconazole therapy is effective for pedal onychomycosis caused by some nondermatophyte molds and in mixed infection with dermatophytes and molds: a multicenter study with 36 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* **36**, 173-177.
82. Roberts, D. T., Taylor, W. D., & Boyle, J. (2003) Guidelines for treatment of onychomycosis. *Br. J. Dermatol.* **148**, 402-410.
83. Trivedi, N. A. & Shah, P. C. (2010) A meta-analysis comparing efficacy of continuous terbinafine with intermittent itraconazole for toenail onychomycosis. *Indian J. Dermatol.* **55**, 198-199.
84. Gupta, A. K., Paquet, M., Simpson, F., & Tavakkol, A. (2012) Terbinafine in the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis: a meta-analysis of efficacy for continuous and intermittent regimens. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*
85. Baran, R., Sigurgeirsson, B., de, B. D. *et al.* (2007) A multicentre, randomized, controlled study of the efficacy, safety and cost-effectiveness of a combination therapy with amorolfine nail lacquer and oral terbinafine compared with oral terbinafine alone for the treatment of onychomycosis with matrix involvement. *Br. J. Dermatol.* **157**, 149-157.
86. Rigopoulos, D., Katoulis, A. C., Ioannides, D. *et al.* (2003) A randomized trial of amorolfine 5% solution nail lacquer in association with itraconazole pulse therapy compared with itraconazole alone in the treatment of *Candida* fingernail onychomycosis. *Br. J. Dermatol.* **149**, 151-156.
87. Sigurgeirsson, B., Paul, C., Curran, D., & Evans, E. G. (2002) Prognostic factors of mycological cure following treatment of onychomycosis with oral antifungal agents. *Br. J. Dermatol.* **147**, 1241-1243.
88. Gupta, A. K., Bluhm, R., & Summerbell, R. (2002) Pityriasis versicolor. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **16**, 19-33.
89. Gupta, A. K., Ryder, J. E., Nicol, K., & Cooper, E. A. (2003) Superficial fungal infections: an update on pityriasis versicolor, seborrheic dermatitis, tinea capitis, and onychomycosis. *Clin. Dermatol.* **21**, 417-425.
90. Hafez, M. & el-Shamy, S. (1985) Genetic susceptibility in pityriasis versicolor. *Dermatologica* **171**, 86-88.
91. Faergemann, J. (2000) Management of seborrheic dermatitis and pityriasis versicolor. *Am. J. Clin. Dermatol.* **1**, 75-80.
92. Mendez-Tovar, L. J. (2010) Pathogenesis of dermatophytosis and tinea versicolor. *Clin. Dermatol.* **28**, 185-189.
93. Faergemann, J. (1993) *Pityrosporum ovale* and skin diseases. *Keio J. Med.* **42**, 91-94.
94. Gupta, A. K., Batra, R., Bluhm, R., Boekhout, T., & Dawson, T. L., Jr. (2004) Skin diseases associated with *Malassezia* species. *J. Am. Acad. Dermatol.* **51**, 785-798.
95. Hu, S. W. & Bigby, M. (2010) Pityriasis versicolor: a systematic review of interventions. *Arch. Dermatol.* **146**, 1132-1140.
96. Drake, L. A., Dinehart, S. M., Farmer, E. R. *et al.* (1996) Guidelines of care for superficial mycotic infections of the skin: Pityriasis (tinea) versicolor. Guidelines/Outcomes Committee. American Academy of Dermatology. *J. Am. Acad. Dermatol.* **34**, 287-289.
97. (1985) Treatment of tinea versicolor with a new antifungal agent, ciclopirox olamine cream 1%. *Clin. Ther.* **7**, 574-583.
98. Tanenbaum, L., Anderson, C., Rosenberg, M. J., & Akers, W. (1984) 1% sulconazole cream v 2% miconazole cream in the treatment of tinea versicolor. A double-blind, multicenter study. *Arch. Dermatol.* **120**, 216-219.
99. Dehghan, M., Akbari, N., Alborzi, N., Sadani, S., & Keshtkar, A. A. (2010) Single-dose oral fluconazole versus topical clotrimazole in patients with pityriasis versicolor: A double-blind randomized controlled trial. *J. Dermatol.* **37**, 699-702.
100. Sanchez, J. L. & Torres, V. M. (1984) Double-blind efficacy study of selenium sulfide in tinea versicolor. *J. Am. Acad. Dermatol.* **11**, 235-238.
101. Gupta, A. K., Batra, R., Bluhm, R., & Faergemann, J. (2003) Pityriasis versicolor. *Dermatol. Clin.* **21**, 413-4vi.
102. Fredriksson, T. & Faergemann, J. (1983) Double-blind comparison of a zinc pyrithione shampoo and its shampoo base in the

- treatment of tinea versicolor. *Cutis* **31**, 436-437.
103. Faergemann, J. & Fredriksson, T. (1980) Propylene glycol in the treatment of tinea versicolor. *Acta Derm. Venereol.* **60**, 92-93.
  104. Yazdanpanah, M. J., Azizi, H., & Suizi, B. (2007) Comparison between fluconazole and ketoconazole effectivity in the treatment of pityriasis versicolor. *Mycoses* **50**, 311-313.
  105. Farschian, M., Yaghoobi, R., & Samadi, K. (2002) Fluconazole versus ketoconazole in the treatment of tinea versicolor. *J. Dermatolog. Treat.* **13**, 73-76.
  106. Partap, R., Kaur, I., Chakrabarti, A., & Kumar, B. (2004) Single-dose fluconazole versus itraconazole in pityriasis versicolor. *Dermatology* **208**, 55-59.
  107. Kose, O., Bulent, T. H., Riza, G. A., & Kurumlu, Z. (2002) Comparison of a single 400 mg dose versus a 7-day 200 mg daily dose of itraconazole in the treatment of tinea versicolor. *J. Dermatolog. Treat.* **13**, 77-79.
  108. Hull, C. A. & Johnson, S. M. (2004) A double-blind comparative study of sodium sulfacetamide lotion 10% versus selenium sulfide lotion 2.5% in the treatment of pityriasis (tinea) versicolor. *Cutis* **73**, 425-429.
  109. Hersle, K. (1971) Selenium sulphide treatment of tinea versicolor. *Acta Derm. Venereol.* **51**, 476-478.
  110. Montero-Gei, F., Robles, M. E., & Suchil, P. (1999) Fluconazole vs. itraconazole in the treatment of tinea versicolor. *Int. J. Dermatol.* **38**, 601-603.
  111. Faergemann, J., Gupta, A. K., Al, M. A., Abanami, A., Shareeah, A. A., & Marynissen, G. (2002) Efficacy of itraconazole in the prophylactic treatment of pityriasis (tinea) versicolor. *Arch. Dermatol.* **138**, 69-73.
  112. Crespo, E., V & Delgado, F., V (2002) *Malassezia* species in skin diseases. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **15**, 133-142.
  113. Gupta, A. K. & Bluhm, R. (2004) Seborrheic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **18**, 13-26.
  114. Ruiz-Maldonado, R., Lopez-Matinez, R., Perez Chavarria, E. L., Rocio, C. L., & Tamayo, L. (1989) *Pityrosporum ovale* in infantile seborrheic dermatitis. *Pediatr. Dermatol.* **6**, 16-20.
  115. Broberg, A. & Faergemann, J. (1989) Infantile seborrheic dermatitis and *Pityrosporum ovale*. *Br. J. Dermatol.* **120**, 359-362.
  116. Gupta, A. K., Bluhm, R., Cooper, E. A., Summerbell, R. C., & Batra, R. (2003) Seborrheic dermatitis. *Dermatol. Clin.* **21**, 401-412.
  117. Binder, R. L. & Jonelis, F. J. (1983) Seborrheic dermatitis in neuroleptic-induced parkinsonism. *Arch. Dermatol.* **119**, 473-475.
  118. Naldi, L. & Rebora, A. (2009) Clinical practice. Seborrheic dermatitis. *N. Engl. J. Med.* **360**, 387-396.
  119. Berk, T. & Scheinfeld, N. (2010) Seborrheic dermatitis. *P. T.* **35**, 348-352.
  120. Tegner, E. (1983) Seborrheic dermatitis of the face induced by PUVA treatment. *Acta Derm. Venereol.* **63**, 335-339.
  121. Pierard-Franchimont, C., Pierard, G. E., Arrese, J. E., & De, D. P. (2001) Effect of ketoconazole 1% and 2% shampoos on severe dandruff and seborrheic dermatitis: clinical, squamometric and mycological assessments. *Dermatology* **202**, 171-176.
  122. Peter, R. U. & Richarz-Barthauer, U. (1995) Successful treatment and prophylaxis of scalp seborrheic dermatitis and dandruff with 2% ketoconazole shampoo: results of a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Br. J. Dermatol.* **132**, 441-445.
  123. Faergemann, J. (1990) Treatment of seborrheic dermatitis of the scalp with ketoconazole shampoo. A double-blind study. *Acta Derm. Venereol.* **70**, 171-172.
  124. Ratnavel, R. C., Squire, R. A., & Boorman, G. C. (2007) Clinical efficacies of shampoos containing ciclopirox olamine (1.5%) and ketoconazole (2.0%) in the treatment of seborrheic dermatitis. *J. Dermatolog. Treat.* **18**, 88-96.
  125. Squire, R. A. & Goode, K. (2002) A randomised, single-blind, single-centre clinical trial to evaluate comparative clinical efficacy of shampoos containing ciclopirox olamine (1.5%) and salicylic acid (3%), or ketoconazole (2%, Nizoral) for the treatment of dandruff/seborrheic dermatitis. *J. Dermatolog. Treat.* **13**, 51-60.
  126. Shuster, S., Meynadier, J., Kerl, H., & Nolting, S. (2005) Treatment and prophylaxis of seborrheic dermatitis of the scalp with

- antipityrosporal 1% ciclopirox shampoo. *Arch. Dermatol.* **141**, 47-52.
127. Faergemann, J. (1986) Seborrheic dermatitis and *Pityrosporum orbiculare*: treatment of seborrheic dermatitis of the scalp with miconazole-hydrocortisone (Daktacort), miconazole and hydrocortisone. *Br. J. Dermatol.* **114**, 695-700.
  128. Pierard-Franchimont, C., Goffin, V., Decroix, J., & Pierard, G. E. (2002) A multicenter randomized trial of ketoconazole 2% and zinc pyrithione 1% shampoos in severe dandruff and seborrheic dermatitis. *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol* **15**, 434-441.
  129. Bailey, P., Arrowsmith, C., Darling, K. *et al.* (2003) A double-blind randomized vehicle-controlled clinical trial investigating the effect of ZnPTO dose on the scalp vs. antidandruff efficacy and antimycotic activity. *Int. J. Cosmet. Sci.* **25**, 183-188.
  130. Shin, H., Kwon, O. S., Won, C. H. *et al.* (2009) Clinical efficacies of topical agents for the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp: a comparative study. *J. Dermatol.* **36**, 131-137.
  131. Faergemann, J. (1988) Propylene glycol in the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp: a double-blind study. *Cutis* **42**, 69-71.
  132. Emtestam, L., Svensson, A., & Rensfeldt, K. (2011) Treatment of seborrheic dermatitis of the scalp with a topical solution of urea, lactic acid, and propylene glycol (K301): results of two double-blind, randomised, placebo-controlled studies. *Mycoses*.
  133. Papp, K. A., Papp, A., Dahmer, B., & Clark, C. S. (2011) Single-blind, randomized controlled trial evaluating the treatment of facial seborrheic dermatitis with hydrocortisone 1% ointment compared with tacrolimus 0.1% ointment in adults. *J. Am. Acad. Dermatol.*
  134. Stratigos, J. D., Antoniou, C., Katsambas, A. *et al.* (1988) Ketoconazole 2% cream versus hydrocortisone 1% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. A double-blind comparative study. *J. Am. Acad. Dermatol.* **19**, 850-853.
  135. Warshaw, E. M., Wohlhuter, R. J., Liu, A. *et al.* (2007) Results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled efficacy trial of pimecrolimus cream 1% for the treatment of moderate to severe facial seborrheic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **57**, 257-264.
  136. ng-Tiu, C. U., Meghrajani, C. F., & Maano, C. C. (2012) Pimecrolimus 1% cream for the treatment of seborrheic dermatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* **5**, 91-97.
  137. Das, J., Majumdar, M., Chakraborty, U., Majumdar, V., Mazumdar, G., & Nath, J. (2011) Oral itraconazole for the treatment of severe seborrheic dermatitis. *Indian J. Dermatol.* **56**, 515-516.
  138. Shemer, A., Kaplan, B., Nathansohn, N., Grunwald, M. H., Amichai, B., & Trau, H. (2008) Treatment of moderate to severe facial seborrheic dermatitis with itraconazole: an open non-comparative study. *Isr. Med. Assoc. J.* **10**, 417-418.
  139. Kose, O., Erbil, H., & Gur, A. R. (2005) Oral itraconazole for the treatment of seborrheic dermatitis: an open, noncomparative trial. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **19**, 172-175.
  140. Cook, B. A. & Warshaw, E. M. (2009) Role of topical calcineurin inhibitors in the treatment of seborrheic dermatitis: a review of pathophysiology, safety, and efficacy. *Am. J. Clin. Dermatol.* **10**, 103-118.
  141. Taieb, A., Legrain, V., Palmier, C., Lejean, S., Six, M., & Maleville, J. (1990) Topical ketoconazole for infantile seborrheic dermatitis. *Dermatologica* **181**, 26-32.
  142. Firooz, A., Solhpour, A., Gorouhi, F. *et al.* (2006) Pimecrolimus cream, 1%, vs hydrocortisone acetate cream, 1%, in the treatment of facial seborrheic dermatitis: a randomized, investigator-blind, clinical trial. *Arch. Dermatol.* **142**, 1066-1067.
  143. Rigopoulos, D., Ioannides, D., Kalogeromitros, D., Gregoriou, S., & Katsambas, A. (2004) Pimecrolimus cream 1% vs. betamethasone 17-valerate 0.1% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. A randomized open-label clinical trial. *Br. J. Dermatol.* **151**, 1071-1075.
  144. Warshaw, E. M., Wohlhuter, R. J., Liu, A. *et al.* (2007) Results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled efficacy trial of pimecrolimus cream 1% for the treatment of moderate to severe facial seborrheic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **57**, 257-264.
  145. Wollina, U. (2007) The role of topical calcineurin inhibitors for skin diseases other than atopic dermatitis. *Am. J. Clin. Dermatol.* **8**, 157-173.
  146. Braza, T. J., DiCarlo, J. B., Soon, S. L., & McCall, C. O. (2003) Tacrolimus 0.1% ointment for seborrheic dermatitis: an open-

- label pilot study. *Br. J. Dermatol.* **148**, 1242-1244.
147. Meshkinpour, A., Sun, J., & Weinstein, G. (2003) An open pilot study using tacrolimus ointment in the treatment of seborrheic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **49**, 145-147.
  148. Koc, E., Arca, E., Kose, O., & Akar, A. (2009) An open, randomized, prospective, comparative study of topical pimecrolimus 1% cream and topical ketoconazole 2% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. *J. Dermatolog. Treat.* **20**, 4-9.
  149. Back, O., Faergemann, J., & Hornqvist, R. (1985) Pityrosporum folliculitis: a common disease of the young and middle-aged. *J. Am. Acad. Dermatol.* **12**, 56-61.
  150. Hay, R. J. (1995) *Superficial Mycoses Fungi and Skin Disease*. London: Mosby-Wolfe Medical Communications, pp 13-51.
  151. Gaitanis, G., Magiatis, P., Hantschke, M., Bassukas, I. D., & Velegraki, A. (2012) The Malassezia genus in skin and systemic diseases. *Clin. Microbiol. Rev.* **25**, 106-141.
  152. Levy, A., Feuilhade de, C. M., Dubertret, L., Morel, P., & Flageul, B. (2007) [Malassezia folliculitis: characteristics and therapeutic response in 26 patients]. *Ann. Dermatol. Venereol.* **134**, 823-828.
  153. Abdel-Razek, M., Fadaly, G., Abdel-Raheim, M., & al-Morsy, F. (1995) Pityrosporum (Malassezia) folliculitis in Saudi Arabia--diagnosis and therapeutic trials. *Clin. Exp. Dermatol.* **20**, 406-409.
  154. Jacinto-Jamora, S., Tamesis, J., & Katigbak, M. L. (1991) Pityrosporum folliculitis in the Philippines: diagnosis, prevalence, and management. *J. Am. Acad. Dermatol.* **24**, 693-696.
  155. Svejgaard, E. L., Foged, E. K., Larsen, P. Ø., Roed-Petersen, J., Petersen, C. S., Stenderup, J., and Veien N. K. Retningslinier for anvendelsen af antimykotika ved superficiele mykoser. Dansk Dermatologisk Selskab. 2000. Ugeskr.Laeger. Ref Type: Report
  156. Parsad, D., Saini, R., & Negi, K. S. (1998) Short-term treatment of pityrosporum folliculitis: a double blind placebo-controlled study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **11**, 188-190.
  157. Yu, H. J., Lee, S. K., Son, S. J., Kim, Y. S., Yang, H. Y., & Kim, J. H. (1998) Steroid acne vs. Pityrosporum folliculitis: the incidence of Pityrosporum ovale and the effect of antifungal drugs in steroid acne. *Int. J. Dermatol.* **37**, 772-777.
  158. Rhie, S., Turcios, R., Buckley, H., & Suh, B. (2000) Clinical features and treatment of Malassezia folliculitis with fluconazole in orthotopic heart transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* **19**, 215-219.
  159. Ayers, K., Sweeney, S. M., & Wiss, K. (2005) Pityrosporum folliculitis: diagnosis and management in 6 female adolescents with acne vulgaris. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* **159**, 64-67.
  160. Friedman, S. J. (1987) Pityrosporum folliculitis: treatment with isotretinoin. *J. Am. Acad. Dermatol.* **16**, 632-633.
  161. Parsad, D., Saini, R., & Negi, K. S. (1999) Short term treatment of pityrosporum folliculitis with itraconazole. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* **65**, 122-123.
  162. Achkar, J. M. & Fries, B. C. (2010) Candida infections of the genitourinary tract. *Clin. Microbiol. Rev.* **23**, 253-273.
  163. Anderson, M. R., Klink, K., & Cochrissen, A. (2004) Evaluation of vaginal complaints. *JAMA* **291**, 1368-1379.
  164. Eckert, L. O., Hawes, S. E., Stevens, C. E., Koutsky, L. A., Eschenbach, D. A., & Holmes, K. K. (1998) Vulvovaginal candidiasis: clinical manifestations, risk factors, management algorithm. *Obstet. Gynecol.* **92**, 757-765.
  165. Cotch, M. F., Hillier, S. L., Gibbs, R. S., & Eschenbach, D. A. (1998) Epidemiology and outcomes associated with moderate to heavy Candida colonization during pregnancy. Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **178**, 374-380.
  166. Giraldo, P. C., Babula, O., Goncalves, A. K. et al. (2007) Mannose-binding lectin gene polymorphism, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. *Obstet. Gynecol.* **109**, 1123-1128.
  167. Babula, O., Lazdane, G., Kroica, J., Ledger, W. J., & Witkin, S. S. (2003) Relation between recurrent vulvovaginal candidiasis, vaginal concentrations of mannose-binding lectin, and a mannose-binding lectin gene polymorphism in Latvian women. *Clin. Infect. Dis.* **37**, 733-737.

168. Owen, M. K. & Clenney, T. L. (2004) Management of vaginitis. *Am. Fam. Physician* **70**, 2125-2132.
169. Nurbhai, M., Grimshaw, J., Watson, M., Bond, C., Mollison, J., & Ludbrook, A. (2007) Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD002845.
170. Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D. *et al.* (2009) Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* **48**, 503-535.
171. Pitsouni, E., Iavazzo, C., & Falagas, M. E. (2008) Itraconazole vs fluconazole for the treatment of uncomplicated acute vaginal and vulvovaginal candidiasis in nonpregnant women: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **198**, 153-160.
172. Watson, M. C., Grimshaw, J. M., Bond, C. M., Mollison, J., & Ludbrook, A. (2002) Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal agents for the treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush): a systematic review. *BJOG.* **109**, 85-95.
173. Watson, C. & Pirotta, M. (2011) Recurrent vulvovaginal candidiasis - current management. *Aust. Fam. Physician* **40**, 149-151.
174. Fong, I. W. (1992) The value of chronic suppressive therapy with itraconazole versus clotrimazole in women with recurrent vaginal candidiasis. *Genitourin. Med.* **68**, 374-377.
175. Sobel, J. D., Wiesenfeld, H. C., Martens, M. *et al.* (2004) Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N. Engl. J. Med.* **351**, 876-883.
176. Donders, G., Bellen, G., Byttebier, G. *et al.* (2008) Individualized decreasing-dose maintenance fluconazole regimen for recurrent vulvovaginal candidiasis (ReCiDiF trial). *Am. J. Obstet. Gynecol.* **199**, 613-619.
177. medicin.dk. 2012.  
Ref Type: Internet Communication
178. Witt, A., Kaufmann, U., Bitschnau, M. *et al.* (2009) Monthly itraconazole versus classic homeopathy for the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis: a randomised trial. *BJOG.* **116**, 1499-1505.
179. Young, G. L. & Jewell, D. (2001) Topical treatment for vaginal candidiasis (thrush) in pregnancy. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD000225.
180. Edwards, S. (1996) Balanitis and balanoposthitis: a review. *Genitourin. Med.* **72**, 155-159.
181. Iskit, S., Ilkit, M., Turc-Bicer, A., Demirhindi, H., & Turker, M. (2006) Effect of circumcision on genital colonization of *Malassezia* spp. in a pediatric population. *Med. Mycol.* **44**, 113-117.
182. Aridogan, I. A., Ilkit, M., Izol, V., Ates, A., & Demirhindi, H. (2009) Glans penis and prepuce colonisation of yeast fungi in a paediatric population: pre- and postcircumcision results. *Mycoses* **52**, 49-52.
183. Mayer, P. (1999) Mycotic infections of the penis. *Andrologia* **31 Suppl 1**, 13-16.
184. Alsterholm, M., Flytstrom, I., Leifsdottir, R., Faergemann, J., & Bergbrant, I. M. (2008) Frequency of bacteria, *Candida* and *malassezia* species in balanoposthitis. *Acta Derm. Venereol.* **88**, 331-336.
185. Lisboa, C., Ferreira, A., Resende, C., & Rodrigues, A. G. (2009) Infectious balanoposthitis: management, clinical and laboratory features. *Int. J. Dermatol.* **48**, 121-124.
186. (1995) Management of genital candidiasis. Working Group of the British Society for Medical Mycology. *BMJ* **310**, 1241-1244.
187. Stary, A., Soeltz-Szoets, J., Ziegler, C., Kinghorn, G. R., & Roy, R. B. (1996) Comparison of the efficacy and safety of oral fluconazole and topical clotrimazole in patients with candida balanitis. *Genitourin. Med.* **72**, 98-102.
188. Edwards, S. K. (2001) European guideline for the management of balanoposthitis. *Int. J. STD AIDS* **12 Suppl 3**, 68-72.
189. Waugh, M. A., Evans, E. G., Nayyar, K. C., & Fong, R. (1978) Clotrimazole (Canesten) in the treatment of candidal balanitis in men. With incidental observations on diabetic candidal balanoposthitis. *Br. J. Vener. Dis.* **54**, 184-186.
190. Richardson MD & Warnock DW (2004) *Fungal Infection. Diagnosis and Management*. Malden: Blackwell Publishing Ltd.
191. Del, P. A., Ortiz, F. J., Perez, A., Pazos, C., Garau, M., & Font, E. (2001) A double-blind randomized comparative trial: eberconazole

- 1% cream versus clotrimazole 1% cream twice daily in *Candida* and dermatophyte skin infections. *Mycoses* **44**, 173-180.
192. Spiekermann, P. H. & Young, M. D. (1976) Clinical evaluation of clotrimazole. A broad-spectrum antifungal agent. *Arch. Dermatol.* **112**, 350-352.
  193. Clayton, Y. M. & Connor, B. L. (1973) Comparison of clotrimazole cream, Whitfield's ointment and Nystatin ointment for the topical treatment of ringworm infections, pityriasis versicolor, erythrasma and candidiasis. *Br. J. Dermatol.* **89**, 297-303.
  194. Spraker, M. K., Gisoldi, E. M., Siegfried, E. C. *et al.* (2006) Topical miconazole nitrate ointment in the treatment of diaper dermatitis complicated by candidiasis. *Cutis* **77**, 113-120.
  195. Cullin, S. I. (1977) Cutaneous candidiasis: treatment with miconazole nitrate. *Cutis* **19**, 126-129.
  196. Greer, D. & Jolly, H. W. (1988) Topical ketoconazole treatment of cutaneous candidiasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **18**, 748-750.
  197. Stengel, F., Robles-Soto, M., Galimberti, R., & Suchil, P. (1994) Fluconazole versus ketoconazole in the treatment of dermatophytoses and cutaneous candidiasis. *Int. J. Dermatol.* **33**, 726-729.
  198. Laudenbach, J. M. & Epstein, J. B. (2009) Treatment strategies for oropharyngeal candidiasis. *Expert. Opin. Pharmacother.* **10**, 1413-1421.
  199. Sharon, V. & Fazel, N. (2010) Oral candidiasis and angular cheilitis. *Dermatol. Ther.* **23**, 230-242.
  200. Reichart, P. A., Samaranayake, L. P., & Philipsen, H. P. (2000) Pathology and clinical correlates in oral candidiasis and its variants: a review. *Oral Dis.* **6**, 85-91.
  201. Pienaar, E. D., Young, T., & Holmes, H. (2010) Interventions for the prevention and management of oropharyngeal candidiasis associated with HIV infection in adults and children. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD003940.
  202. Ellepola, A. N. & Samaranayake, L. P. (2000) Oral candidal infections and antimycotics. *Crit Rev. Oral Biol. Med.* **11**, 172-198.
  203. De, W. S., O'Doherty, E., De, V. C., & Clumeck, N. (1998) Safety and efficacy of single-dose fluconazole compared with a 7-day regimen of itraconazole in the treatment of AIDS-related oropharyngeal candidiasis. *J. Int. Med. Res.* **26**, 159-170.
  204. Hamza, O. J., Matee, M. I., Bruggemann, R. J. *et al.* (2008) Single-dose fluconazole versus standard 2-week therapy for oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients: a randomized, double-blind, double-dummy trial. *Clin. Infect. Dis.* **47**, 1270-1276.
  205. Gotzsche, P. C. & Johansen, H. K. (2009) Nystatin prophylaxis and treatment in severely immunodepressed patients. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD002033.
  206. Worthington, H. V., Clarkson, J. E., Khalid, T., Meyer, S., & McCabe, M. (2010) Interventions for treating oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD001972.
  207. Clarkson, J. E., Worthington, H. V., & Eden, O. B. (2009) Interventions for preventing oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD003807.