

Kliniske guidelines for superficielle svampeinfektioner



Udarbejdet for Dansk Dermatologisk Selskab

Forfattere:

Pernille Lindsø Andersen
Stine Maria Lund Andersen
Karen Marie Thyssen Astvad
Maria Blomberg
Marianne Hald
Mattias Arvid Simon Henning
Morten Bue Svendsen
Ditte Marie L. Saunte

Korrespondance:

Ditte Marie L. Saunte

Udgave 3
November 2024

Indholdsfortegnelse

Kliniske guidelines for superficielle svampeinfektioner	1
Forord	3
Guidelines' begrænsning	4
Evidens- og rekommendationsniveau	4
Basal mykologi.....	5
Epidemiologi.....	5
Diagnostik.....	7
Antimykotika	9
Dermatofytose.....	13
Dermatophytosis (tinea) capitis, faciei og barbae	14
Dermatophytosis (tinea) corporis	18
Dermatophytosis corporis og inguinalis (tinea cruris).....	19
Dermatophytosis (tinea) manuum et pedis.....	21
Behandling af antimykotikaresistent dermatofytose	23
<i>Malassezia</i> relaterede hudsygdomme	29
Pityriasis versicolor.....	30
Seboroisk dermatitis.....	32
Malassezia follikulitis	35
Candidose.....	38
Candida balanitis.....	38
Kutan candidose.....	40
Oral candidose	41
Vulvovaginal candidose.....	43
Appendix	48
Web-adresser	48
Mulige interessekonflikter	49
Taksigelser.....	49
Referenceliste	50

Forord

Den 3. udgave af "Kliniske guidelines for superficielle svampeinfektioner" foreligger nu. Siden den tidligere version fra 2012 er der sket en udvikling inden for nomenklatur, diagnostik og behandling. Der er inden for de seneste år blevet påvist flere behandlingsresistente dermatofyтинfektioner, bl.a. forårsaget af *T. indotineae*, som formentligt er kommet til Europa fra Asien. Denne udvikling understreger, hvorfor diagnostik og brugen af antimykotika bør udføres med omhu. Den nye guideline indeholder et afsnit om påvisning og behandling af resistente dermatofyтинfektioner

Det tidligere meget anvendte middel i skælshampoo, zinc pyrithione, er ikke længere tilladt at bruge i kosmetiske produkter i EU. Propylenglykol 50 % i vandig opløsning er virksomt mod *Malassezia* relaterede hudsygdomme. Det er ikke længere på markedet, men kan fortsat rekvireres vha. en magistrel recept. Den nye guideline indeholder et appendix med magistrelle opskrifter på forskellige lokalbehandlinger, herunder propylenglykol.

For at øge brugbarheden i den kliniske hverdag er der i den nye version en figur, der beskriver hvordan man indsamler og fremsender prøvemateriale. Der er desuden en tabel, der beskriver, hvilke test der bør anvendes til at vurdere effekten af behandling af tinea capitis.

Behandling til særlige patientgrupper har været i fokus i den nye version. I tabelform angives, om en behandling kan benyttes ved graviditet eller amning. Børn med neglesvamp kan være en udfordring. En vejledning til behandling af børn er derfor tilføjet.

Monitorering i form af blodprøver af patienter anbefales fortsat. Dvs. inden systemisk behandling påbegyndes. Blodprøvekontrol i løbet af behandlingen kan evt. undlades hos personer med normale udgangsværdier.

Guidelines' begrænsning

Denne guideline er skrevet på vegne af Dansk Dermatologisk Selskab. Data er baseret på de publikationer, der var tilgængelige ved tilblivelsen af denne guideline. Fremtidige studier kan nødvendiggøre en revision af rekommandationerne. Der kan være tilfælde, hvor det kan 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 ekspertkomitéer i form af rapporter eller holdninger eller klinisk erfaring af respekterede autoriteter eller begge dele.

I denne guideline bruges følgende definition på rekommandationsniveau:

Rekommandationsniveau	
A	DSS anbefaler brug af præparatet til den angivne indikation
B	DDS anbefaler til dels brug af præparatet til den angivne indikation
C	DDS anbefaler eventuelt brug af præparatet 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 patogener 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 dermatofytter (en keratinofil undergruppe af skimmelsvampe).

Gærsvampe består af celler (2-12 μm), der ved knopskydning danner datterceller (blastoconidia). Hos de fleste arter forlænges dattercellen under vækst, men fortsætter med 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, ulden 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 er vidt udbredt i naturen og kan forurene dyrkningsmedier, hvis der ikke anvendes selektive medier – for eksempel ved dyrkning af hudsvampe (dermatofytter).

Dermatofytter 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. De dimorfe svampe (ex. *Coccidioides*, *Histoplasma* og *Blastomyces*) er endemiske, hvilket vil sige, at de primært er lokaliseret til bestemte geografiske områder og derfor ses som importerede svampeinfektioner. Der er en risiko for, at laboratoriepersonale kan blive smittet med svampen, når de håndterer svampekulturene, hvorfor det er vigtigt, mistanken anføres mhp korrekt håndtering i specielt sikkert laboratorium. Alternativt kan ikke-dyrkningsbaseret diagnostik (antistof- eller antigenundersøgelse eller påvisning af DNA) overvejes.

Epidemiologi

I nedenstående Tabel 1 er vist de hyppigste svampearter, der giver anledning til superficielle infektioner hos mennesker.

Tabel 1. Lokalisation og hyppighed af de forskellige genera

	Del af normalflora		Årsag til infektion		
	Hud/slimhinde	Slimhinde	Hud	Hår	Negle
<i>Candida</i>	+/++	+++	++	-	(+) ^{***}
<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* (aktuelle navn: *Nakaseomyces glabrata*), *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* og *C. krusei* (aktuelle navn: *Pichia kudriavzevii*). 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. Taxonomiske reklassifikationer og fylogenetiske studier indenfor gærarterne incl. *Candida* har medført, at enkelte tidligere *Candida* arter nu er reklassificeret under andre slægter, og navnene er derfor ændret (ex *Nakaseomyces*, *Pichia*, *Yarrowia*, *Wickerhamomyces*, *Clavispora* mfl). Disse navne kan derfor mødes i litteraturen og kan forventes i tiltagende omfang at blive anvendt i mikrobiologiske svar. Det diskuteres, om man ved prøvesvarafgivelse skal anføre, at *Candida* er synonym, da *Candida* er mere velkendt i klinikken. Vi har i denne guideline valgt at beholde navnet '*Candida*', idet nomenklaturændringen ikke er færdig [1].

***Malassezia* (M.)** omfatter mindst 21 forskellige 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*, *M. arunalokei*, *M. brasiliensis*, *M. psittaci*, *M. vespertilionis*, *M. auris*, *M. palmae*, *M. rara* og *M. pachydermatis* [2-6]. De 20 førstnævnte er lipidaafhængige svampe, der ikke kan vokse på medier uden lipid, medens den sidstnævnte ikke er og derfor både kan vokse på medier med lipid og på rutinemedier 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. Omfattende reklassifikationer baseret på phylogeniske studier har medført, at *Trichosporon* slægten nu kun indeholder 12 arter (bl.a. *T. asahii*, *T. inkin*, *T. faecale*, *T. asteroides*, *T. ovoides* samt *T. coremiiforme*), hvorimod andre arter nu er reklassificeret under andre slægter (*Cutaneotrichosporon* og *Apiotrichum*) [7, 8]. Af klinisk betydning er specielt førstnævnte, der bl.a. indeholder *Cutaneotrichosporon dermatis*, *C. mucoides* og *C. cutaneum*. Morfologisk er *Trichosporon* og *Cutaneotrichosporon* arter kendetegnet ved, at der dannes arthroconidier og ægte mycelium, sommetider også pseudomycelium. *T. asteroides*, *C. 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 anogenitalregionen kan ses hos immundefekte patienter ([7, 9].

Dermatofytter (hudsvampe) har ligesom de øvrige svampe gennemgået en reklassifikation og består nu af 9 arter i stedet for de tidligere 3 [10, 11]. I denne guideline har vi valgt kun at medtage de 3 klassiske slægter, da de er dem, der hyppigst forårsager infektioner hos mennesket [12]. De 3 slægter omfatter *Trichophyton*, *Microsporum* og *Epidermophyton*. De 3 slægter har forskellig antimykotikafølsomhed, og derfor er slægtsidentifikation (genus-identifikation) væsentlig for valg af svampemiddel. Ydermere har reklassifikationer medført, at nogle kliniske kendte arter har skiftet navn. Eksempelvis har *Microsporum gypseum*, *Microsporum nanum* og *Arthroderma persicolor* skiftet navn til *Nannizia* [10].

Hudsvampe 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. Artsidentifikation (species-identifikation) er derfor væsentlig for at opspore smitekilder og -veje.

Der har de seneste få år været særligt fokus på terbinafinresistens indenfor *Trichophyton* arter. Dette kan ses for isolater af *T. rubrum* arten, men er særligt udbredt hos den nye underart indenfor *T. mentagrophytes*/*T. interdigitale* komplekset kaldet *T. indotineae* (*T. mentagrophytes* ITS genotype VIII) [13, 14]. *T. indotineae* er kendt for at kunne give meget udbredt tinea corporis, der grundet terbinafin- og lejlighedsvis azolresistens er problematisk at behandle. Den har gennem de sidste få år bredt sig i Asien og særligt Indien, drevet af et stort forbrug af håndkøbscremer med kombination af topikal steroid og svampemidler. Den er også blevet fundet i flere lande i Europa inklusiv Danmark, hvor den nu lader til at være etableret. De færreste diagnostiske laboratorier kan på nuværende tidspunkt endegyldigt identificere arten alene ved dyrkning eller PCR, hvorfor infektion med denne art bør mistænkes ved infektioner med *T. mentagrophytes*/*T. interdigitale* med behandlingssvigt på primært terbinafin [15, 16].

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. Dog er podning ikke velegnet til at undersøge for hudsvampe (dermatofytter), se i øvrigt nedenfor. Prøvemateriale til undersøgelse for hudsvampe tåler udtørring og opbevaring ved stuetemperatur. Prøvemateriale til undersøgelse for gær og non-dermatofyt skimmel-svampe bør derimod undersøges hurtigst muligt, da gær- og skimmelsvampe ikke tåler udtørring eller opbevaring ved stuetemperatur i samme grad som hudsvampe efter prøvetagning. Såvel svampe som bakterier formerer sig under transporten, medmindre der anvendes vækstbremsende transportmedium (f.eks. Stuarts transportmedium) eller prøven opbevares og transporteres ved 4°C.

Diagnostik og resistenstestning af dermatofyтинфекtioner i hud, hår og negle: Dermatofyтинфекtioner 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 %) [17, 18]. Dyrkning er egnet til behandlingskontrol, da vækst af dermatofyt er tegn på, at svampen er levedygtig. PCR kan påvise dermatofytter i prøvemateriale inden for 2 - 3 arbejdsdage, uanset om svampen er levedygtig eller ej. PCR anvendes ofte som første diagnostiske undersøgelse og specielt for negle er den mere følsom end dyrkning [19]. Resistenstest med bestemmelse af MIC kan udføres vha. en nyudviklet European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) metode og er særligt indiceret ved behandlingssvigt eller mistanke om resistens (og har for isolater af foreløbigt *T. rubrum* og *T. indotinea* også en følsomhedstolkning for bl.a. terbinafin og itraconazol) [20-24]. Supplerende molekyldiagnostisk undersøgelse med sekventering af squalene epoxidase (SQLE) genet kan påvise mutationer i dette, som kan medføre terbinafin-resistens. Kommercielle molekyldiagnostiske PCR assays, der kan teste for de hyppigste mutationer (nogle KMA'er anvender disse istedet for sekventering) findes også. PCR kan være positiv, idet den påviser både vitale og avitale svampe, hvorfor dyrkning anbefales som kontrol af behandlingseffekt (Se endvidere Tabel 10).

Diagnostik af *Malassezia* infektioner: Ved mistanke om *Malassezia* infektion 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 vanskelig og almindeligvis ikke relevant, da mikroskopien er enkel og sikker, og da der ved dyrkning ikke kan skelnes mellem benign kolonisation og infektion. Der udføres aktuelt ikke resistensbestemmelse af *Malassezia* rutinemæssigt. 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 udstrykningspræparat på objektglas med eller uden KOH anvendes - gerne efter farvning med lactophenolblåt, som farver svampene blå. Alternativt kan fluouescensmikroskopi anvendes efter farvning med uspecifikke fluorochromer, der fremhæver svampestrukturer tydeligt 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. Såfremt non-dermatofyt hudsvamp mistænkes - f.eks. på baggrund af gentagen positiv mikroskopi, men negativ hudsvampedyrkning eller PCR - kan det være en fordel at anvende et medie uden cycloheximid for ikke at hæmme væksten af non-dermatofyt 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. Herved lettes artsidentifikation og påvisning af blandingsinfektion med flere *Candida* arter. 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 opslemning i destilleret vand og fasekontrastmikroskopi til gærsvampe. For skimmelsvampe og dermatofytter anvendes et tapeaftryk af kolonien, der anbringes i en dråbe lactophenolblåt på et objektglas (og efterfølgende dækglas), for bedst muligt at bevare svampens morfologiske karakteristika. Mange af de klassiske identifikationsmetoder er på større laboratorier udfaset til fordel for automatiseret massespektrometri (MALDI-TOF MS), hvor der findes gode databaser til identifikation af langt de fleste gærsvampe og tiltagende også for skimmelsvampene. Underartsidentifikation samt identifikation af sjældne skimmelsvampe eller hudsvampe kræver dog særligt for dermatofytterne ofte supplerende molekylær sekventering for at opnå en sikker diagnose. Fænotypisk resistenstest kan udføres ved behov og ved behandlings-svigt ift. forventet følsomhed for arten.

Antimykotika

I Tabel 2 og 3 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, isavuconazol 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.

Tabel 2. Behandlingsmidler mod *Malassezia*- og dermatofyтинfectioner

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

Ir: ikke rekommanderet +: 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 dermatofytter, men er ikke registreret til denne indikation.

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

Tabel 3. Behandlingsmidler mod *Candida* infektioner

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

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

Terbinafin

Generelt: Bindes til hud, hår, negle og fedtvæv. Stoffet metaboliseres i udstrakt grad i leveren til inaktive metabolitter via leverens cytokrom P450 system.

Bivirkninger: Gastrointestinale gener, hududslæt og urtikaria forekommer med en hyppighed på >10 %. Smagsforstyrrelser kan forekomme, men er sjældene.

Kontraindikationer: Moderat til stærkt nedsat leverfunktion.

Relative kontraindikationer: Kutan såvel som systemisk lupus erythematosus kan provokeres. Sjældent ses forværring af psoriasis.

Graviditet og amning: Terbinafin under graviditet anbefales ikke, grundet manglende evidens, men kan om nødvendigt anvendes under amning (Tabel 4) [25, 26].

Interaktioner: Interaktion med andre lægemidler, der omsættes via CYP2D6 (eksempelvis tricykliske antidepressiva, SSRI, MAO hæmmere og beta-blokkere).

Formulering: Creme 10 mg/ml, Kutanolopløsning 10 mg/ml, Tabletter 250 mg, magistrel oral opløsning (se opskrift i Appendix).

Azoler

Generelt: Omsættes via leverens cytokrom P450 enzym system. Fluconazol optages godt fra tarmen, mens absorptionen af itraconazol er variabel og påvirkelig af gastrisk pH (ringe optag ved neutralt pH). Det kan anbefales at tage kapslen med juice eller cola, og det kan være relevant at måle serumkoncentrationen af itraconazol ved utilfredsstillende behandlingsrespons. Voriconazol, posaconazol og isavuconazol er kostbare svampemidler med et bredt antimikrobielt spektrum, men bør på grund af den høje pris forbeholdes specialtilfælde og anvendes efter forudgående kontakt med speciallæge eller mikrobiolog.

Bivirkninger: Levertoksisitet og gastrointestinale gener

Kontraindikationer: Ved fluconazol, voriconazol, posaconazol og isavuconazol opmærksomhed på interaktioner med anden medicin. Itraconazol må ikke anvendes ved hjertesvigt og leversvigt [27].

Graviditet og amning: Itraconazol, isavuconazol, voriconazol og posaconazol kan ikke anvendes ved graviditet og amning. Fluconazol kan anvendes under visse forudsætninger, og bør ikke overstige 150 mg som engangsdosis, medmindre der er tungtvejende indikation (Tabel 4) [28-32].

Interaktioner: Der ses interaktion med flere lægemidler, herunder perorale antidiabetika, statiner og visse antibiotika og hypotensiva. Der skal henledes særlig opmærksomhed på

medicininteraktioner, især medicin som omsættes via CYP3A4 samt warfarin, hvilket også gælder oral topikal applikation af miconazol [33].

Formulering:

Fluconazol: pulver til oral opløsning 10 mg/ml, kapsler 50 mg, 100 mg, 150 mg og 200 mg, iv 2 mg/ml

Itraconazol: kapsler 100 mg

Miconazol: creme 20 mg/g, mundhulegel 20 mg/g, vaginalkapsler 400 mg

Clotrimazol: creme 10 mg/ml, vaginaltabletter 100 mg og 500 mg

Griseofulvin

Generelt: Anvendes primært til behandling af *Microsporum* infektioner, når der er indikation for systemisk peroral behandling. Griseofulvin omsættes via leveren og har interaktioner med en lang række lægemidler inkl. P-piller.

Bør indtages med et måltid eller sammen med et glas mælk for at øge absorptionen. Der findes to forskellige formuleringer af griseofulvin (Fulcin®) henholdsvis 'microsize' og 'ultramicrosize'. I Danmark anvendes hovedsageligt 'microsize' formulering. Ved 'ultramicrosize' er dosis lavere.

Bivirkninger: Hovedpine, kvalme, diarre, opkastning er hyppigt, men bedres ofte under behandlingen. Træthed, depression, uro, søvnløshed og svimmelhed er ligeledes almindeligt. Døsighed og nedsat koncentrationsevne kan forekomme, hvorfor forsigtighed ved kørsel og betjening af maskiner tilrådes. Øget lysfølsomhed ses. Sjældnere bivirkninger omfatter fototoksisk dermatitis, paræstesier, xerostomi, lingua nigra, albuminuri og proteinuri.

Kontraindikationer: Alvorlig leverinsufficiens, kan forværre eksisterende mildere leverinsufficiens, hvorfor forsigtighed og monitorering af leverfunktion anbefales. Porfyri og systemisk lupus erytematosus.

Relative kontraindikationer: Forsigtighed ved knoglemarvssygdomme og penicillinallergi (krydsallergi). Griseofulvin nedsætter effekten af p-piller og der anbefales barrierekontraception under behandlingen ligesom det anbefales i 4 uger (kvinder) og 6 måneder (mænd) efter ophør af behandlingen. Kan have Antabusvirkning ved alkoholindtagelse.

Graviditet og amning: Kontraindiceret da griseofulvin er teratogent og amning frarådes ved samtidig behandling med griseofulvin (Tabel 4).

Interaktioner: Mindsker effekten af orale antikonceptiva og warfarin. Antacida og H₂-antagonister skal tages minimum 2 timer forskudt, da de kan hæmme optaget [34].

Formulering: Microsize (fx Fulcin) og ultramicrosize begge som tabletter. Der kan via sygehusapotek skaffes oral suspension. Til alle formuleringer kræves der udleveringstilladelse.

Tabel 4. Graviditet og amning

Topikale midler	Graviditet	Amning
Nystatin		
Miconazol		
Econazol*		
Clotrimazol		
Terbinafin		
Systemiske midler		
Terbinafin		
Fluconazol**		
Itraconazol		
Voriconazol		
Griseofulvin		

● Må ikke anvendes ● Bør generelt ikke anvendes ● Kan om nødvendigt anvendes

* Findes kun i kombination med lokalsteroid.

**Må kun anvendes under visse forudsætninger. Der henvises til pro.medicin.dk.

Lægemiddelinteraktion

Lægemiddelinteraktioner er hyppige mellem antimykotika og andre farmaka. Det anbefales, at man undersøger dette f.eks. via www.interaktionsdatabasen.dk eller www.medicin.dk før behandling iværksættes.

Generelle retningslinjer for monitorering af peroral behandling

Terbinafin, itraconazol, fluconazol og griseofulvin

Før længerevarende peroral behandling anbefales levertal og evt. hæmatologi

Hvis normale levertal: Terbinafin kontrol overvejes efter 4-6 ugers behandling.*

Itraconazol og fluconazol kontrolleres efter 2-3 ugers behandling samt ved længerevarende kontinuerlig behandling kontrol hver 2.- 4. uge [35-43].

Griseofulvin kontrol efter 4-8 ugers behandling og ved længerevarende behandling hver 8.-12. uge.

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, kvalme og gulfarvning af huden, mørkfarvet urin, feber, mundsår, udslæt eller kløe [44-47].

* Iflg. produktresumé anbefales kontrol af levertal efter 4-6 uger pga. risiko for levertoxicitet hos også raske. Påvirkning af levertal ses dog i større opgørelser meget sjældent hos raske. Der er i udlandske guidelines på nuværende tidspunkt ingen konsensus omkring blodprøvekontrol/ tidspunkt under terbinafin behandling, hvorfor det beror på et individuelt klinisk skøn. Patienter bør uanset strategi informeres om risikoen for bivirkninger og instrueres i ophør af behandling og henvendelse til læge ved tegn på dette.

Dermatofytose

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

Epidemiologi

Nogle antropofile dermatofytter 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 [48]. 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 [49-52]. Siden 2017 er terbinafinresistente stammer inkl. en ny antropofil stamme *T. indotineae* begyndt at sprede sig i verden og i Danmark. Dette fænomen har potentiale til at ændre epidemiologien markant i den nærmeste fremtid [53, 23].

Smitte med de zoofile arter kommer hyppigst fra katte, kvæg og gnavere. Ved zoofile dermatofytinfektioner bør det inficerede dyr findes og behandles, idet smitterisikoen fra dyr til menneske er høj. Da de forskellige zoofile dermatofytter har forskellige dyrevært-præferencer, er artsdiagnostik til stor hjælp, når man skal finde smitekilden (Tabel 5). Infektioner med geofile arter er sjældne.

Tabel 5. Klassifikation af de hyppigst forekommende dermatofytter i Danmark [52]

	GEOFILE	ZOOFIL (vært)	ANTROPOFILE
ARTER	<i>N. gypsea</i>	<i>M. canis</i> (kat og hund) <i>T. verrucosum</i> (kvæg) <i>T. mentagrophytes</i> (gnavere) <i>T. erinacei</i> (pindsvin) <i>T. benhaminae</i> (gnavere)	<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> <i>T. indotineae</i>
SMITTE ISÆR HOS	Voksne der arbejder med landbrug	Børn	
HYPPIGSTE LOKALISATIONER	Hænder	Kontaktsteder: Hårbund/ansigt/hals/overkrop og ekstremiteter	<u>Universelle</u> Hænder, fødder og negle <u>Endemiske</u> Krop, 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 dermatofytter lokaliseret til henholdsvis hår og hårbund, ansigt og skægreger.

Baggrund og epidemiologi

Tinea capitis forårsagedes tidligere oftest af de zoofile dermatofytter: *M. canis*, *T. verrucosum* og i mindre grad *T. mentagrophytes*. Gennem de sidste årtier er disse blevet delvist fortrængt af endemiske antropofile dermatofytter: *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 [52]. Tinea capitis ses næsten udelukkende hos børn. Tinea faciei hos børn skyldes hyppigst zoofile dermatofytter, mens det hos voksne kan være led i en udbredt infektion med *T. rubrum* [54, 55]. Tinea barbae kan være forårsaget af både zoofile, især *T. verrucosum*, og antropofile dermatofytter, 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 [56]:

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 progredierte til kerion (bikage) Celsi, en absceslignende affektion. Sekundær infektion med *S. aureus*, kan forekomme. Årsag: *T. verrucosum* eller *T. mentagrophytes*, sjældnere antropofile dermatofytter.

Ikke-inflammeret diffus type: Seborroisk dermatit lignende med diffus afskalning og hårtab. Årsag: endemiske antropofile dermatofytter *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 en bølgelængde på 365 nm, som anvendes til bestråling af hår mistænkt for infektion med *Microsporum* arter, idet disse vil fluorescere med en lysegrøn farve. Er en værdifuld metode, når hår skal epilere 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. schoenleinii*, som er meget sjælden [57].

Direkte mikroskopi af epilerede hår kan afsløre, om det drejer sig om *Microsporum* species eller *Trichophyton* species (Tabel 6). Den endelige arts-diagnostik foregår ved dyrkning eller PCR-diagnostik.

Mykologisk diagnostik er obligatorisk, hvis systemisk behandling påtænkes.

Tabel 6. Direkte mikroskopi af hår

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

Behandling

Til tinea capitis et barbae anvendes systemisk behandling (Tabel 7&8). Supplerende lokalbehandling anbefales, idet risikoen for spredning af svampesporer og dermed sekundær smitte nedsættes (Tabel 9). Tinea faciei behandles som tinea corporis, men ved manglende behandlingsrespons kan man overveje systemisk behandling, idet sporer i hårfolliklerne kan persistere efter topikal behandling alene (evidensniveau III) [58].

Tabel 7. Tinea capitis forårsaget af *Microsporum* arter

Præparat	Formulering	Dosis	Behandlings- regime	Rekom- mendations- og evidens- niveau	Ref.
Griseofulvin	Tabletter Oral suspension	Microsized 20 mg/kg/dag Ultramicrosized 10 mg/kg/dag Maximal 1000 mg dgl.	1-2 x dgl. i sædvanligvis 8-12 uger Der skal søges om udleveringstilladelse til anvendelse	A I-i	[59-64, 41]
Itraconazol	Kapsler à 100 mg Oral suspension	5 mg/kg/dag Max. dosis for voksne 200 mg/dag	1 x dgl. i sædvanligvis 6-12 uger Ikke registreret til børn i DK	B I-ii	[65-70, 41]

Terbinafin	Tabletter Oral opløsning	<20 kg: 62,5 mg/dag 20-40 kg: 125 mg/dag >40 kg: 250 mg/dag	1 x dgl. i sædvanligvis 8-12 uger Ikke registreret til børn <2 år	C I-i	[60, 71, 62- 64]
Fluconazol	Kapsler à 50 eller 150 mg	(3)-6 mg/kg/dag eller 8 mg/kg/uge Max. dosis 150 mg/ dag	1 x dgl. i 6-8-12 uger Ikke registreret til tinea capitis	C I-ii	[72, 66, 69, 70, 64, 41]

Tabel 8. Tinea capitis forårsaget af *Trichophyton* arter

Præparat	Formulering	Dosis	Behandlings- regime	Rekommen- dations- og evidens niveau	Ref.
Terbinafin*	Tabletter Oral opløsning	<20 kg: 62,5 mg/dag 20-40 kg: 125 mg/dag >40 kg: 250 mg/dag	1 x dgl. i 4 (-12) uger Ikke registreret til børn <2 år	A I-i	[60, 71, 62- 64, 41]
Griseofulvin *	Tabletter Oral suspension	Microsized 20-25 mg/kg/dag Ultramicrosized 10-15 mg/kg/dag Max dosis 1000 mg dgl.	1 x dgl. i 6-8 uger Der skal søges om tilladelse til anvendelse	B I-i	[60, 63, 41]
Fluconazol **	Kapsler Opløsning	(3)-6 mg/kg/dag eller 8 mg/kg/ uge Max. dosis 150 mg/dag	1 x dgl. 3-8 uger Ikke registreret til tinea capitis til børn i DK	C I-ii	[71, 41]
Itraconazol	Kapsler à 100 mg Oral suspension	5 mg/kg/dag Max. dosis for voksne 200 mg/dag	1 x dgl. i 4 uger Ikke registreret til børn i DK	C I-ii	[71, 41]

**T. violaceum* ligeværdig behandlingsrespons ved terbinafin og griseofulvin [62]. ** Kan bruges 'off-label' i tilfælde af behandlingssvigt eller hvis pt'en ikke kan synke tabletter eller kapsler.

Tabel 9. Supplerende lokalbehandling indtil patienten er rask

Præparat	Formulering	Behandlingsregime	Rekommen- dations- og evidens- niveau	Ref.
Ketoconazol	Shampoo 2 %/ Creme 2 %	2 gange pr. uge. Afvask efter 5 min.	A III	[69]
Selendisulfid	Shampoo 25 mg/ml	2 gange pr. uge	C II-i	[69, 73]
Ciclopiroxola mine	Shampoo 1,5 %	2 gange pr. uge	C IV II-i	[71, 74]
Terbinafin	Creme 10 mg/g	X1 dgl. i en uge	A IV	[71]

Ved sekundær bakteriel infektion behandles med antibiotika efter dyrkning og resistensbestemmelse.

Behandlingslængde og monitorering: Til klinisk og mykologisk opfølging. Ved *Microsporum* infektioner i hårbunden kan suppleres med Wood-light undersøgelse, idet fluorescensen indikerer aktivitet [71]. Rutinemæssig mykologisk testning hver 4. - 8. uge under behandling er ofte hensigtsmæssig. Se Tabel 10 for tolkning af den mykologiske testning.

Tabel 10. Guide i tolkning af mykologisk testning

Direkte mikroskopi	Dyrkning	PCR	Tolkning
+	+	+	Vital
-	-	-	Negativ
+	+	-	Vital
-	-	+	Avital
+	-	+	Avital
-	+	+	Vital

+: positiv (detektion) -: negativ

Sygemelding: Det anbefales, at børnene holdes hjemme fra institution, indtil de er i relevant systemisk og lokalbehandling [66, 75].

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 [76]. Det anbefales at screene nære relationer mhp. bæretilstand f.eks. ved at børste håret og sætte aftryk af børste i agarplade. Asymptomatiske bærere bør behandles med lokale antimykotika, ligesom nære kontakter kan behandles profylaktisk med f.eks. ketoconazol shampoo [77].

Andre behandlingstiltag: Kortklipping eller barbering af det afficerede område giver en signifikant hurtigere behandlingsrespons, men eftersom behandling også involverer topikale fungicider, er kortklipping ikke obligatorisk [78, 41].

For at forhindre yderligere smitte, bør patienten ikke dele hovedbeklædning (eks. huer, hatte, cykelhjelme), hårbørster, håndklæder og lignende med andre eller gå til frisør. Det anbefales, at genstande og tekstiler rengøres ved at koge dem i 5 min. eller vaskes ved mindst 60°C eller desinfektion med 70 % ethanol (evidensniveau IV). Tøj, der ikke kan vaskes ved 60°C, kan evt. lægges et døgn i blød i Rodalon® [61, 41, 79]. Hvis smittekilden er et dyr, bør dette behandles hos dyrlæge [61].

Prognose

Ikke-inflammatoriske forandringer opheler uden ardannelse [56]. 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 cikatriciel alopeci [80].

Behandlingssvigt

Der kan være mange årsager til behandlingssvigt, såsom nedsat compliance til den ofte langvarige behandling, nedsat dosering/tid på infektionsstedet f.eks. pga. konkomittant medicinering eller kort behandlingsvarighed, antimykotikaresistens, reinfektion eller nedsat immunrespons pga. konkurrerende sygdomme [81, 41]. I disse situationer må man overveje forlængelse af behandlingen eller skift til andet antimykotisk regime [41].

Dermatophytosis (tinea) corporis

Definition

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

Baggrund

Årsagen er oftest zoofile dermatofytter på områder, hvor man har været i kontakt med dyr. Infektioner med *T. rubrum* i fodsåler, tåinterstitier og negle kan undertiden sprede sig til ansigt, krop og ekstremiteter som autoinokulation. *T. indotinae* (ny underart af *T. mentagrophytes*/*T. interdigitale* komplekset) er en ny terbinafinresistent dermatofyt, som har spredt sig i Asien (særligt i Indien) og som også er rapporteret i Europa og Danmark. Kan give udbredt tinea corporis og være vanskelig at behandle [82, 14, 83].

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 [84]. Der er ofte kløe. Tinea corporis gladiatorum "Wrestlers ringworm" er betegnelsen for tinea corporis hos brydere ofte forårsaget af *T. tonsurans* [85]. Tinea corporis kan udvikle sig til en mere udbredt generaliseret infektion, ofte hos prædisponerede individer (diabetes, immunsupprimerede, cushing syndrom og høj alder) også kaldet widespread tinea corporis [86]. Majocchi's granuloma er en dybereliggende infektionen med follikulær affektion ofte udløst af traumer som f.eks. barbering og ses hyppigere hos immunsupprimerede [87]. Tinea imbricata er betegnelsen for en overfladisk kronisk dermatofytose forårsaget af *T. concentricum*, som ofte begynder med små rød-brunlige kløende papler, som spreder sig centrifugalt og danner større annulære og/eller koncentriske ringe. Ender ofte med et udbredt overlappende lamellært mønster (fiskeskællignende) [88]. Tinea pseudoimbricata er en dermatofyтинfection, som klinisk ligner tinea imbricata og som typisk præsenterer sig med 2-3 koncentriske skællende ringe (Ring-within-a-ring). Forårsages af andre dermatofytter end *T. concentricum* (eksempelvis *T. indotineae*) og ses hos personer med overforbrug af topikale steroider og hos immunsupprimerede patienter [89, 90]. Tinea incognito er en klinisk præsentation hvor dermatofyтинfectionen har mistet sine klassiske kendetegn grundet anvendelse af topikale steroider eller calcineurinhæmmere. Fremstår ofte mindre kløende, skællende, erythematøst, mindre velafgrænset og ofte mere udbredt. Kan imitere andre hudsygdomme som f.eks. eksem [88].

Diagnostik

Svampeskrab til PCR mhp. diagnostik er obligatorisk, hvis systemisk behandling påtænkes. Svampeskrab til mikroskopi og dyrkning udføres efterfølgende mhp. behandlingskontrol (vitalitet) [91].

Behandling

Se under dermatophytosis inguinalis.

Dermatophytosis corporis og inguinalis (tinea cruris)

Definition

Dermatophytosis inguinalis (tinea cruris) også kaldet lyskesvamp er en infektion med dermatofytter i inguinalregion 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. Der er de sidste år rapporteret om seksuelt overført *T. mentagrophytes* genotype VII, som kun kan identificeres molekylær-diagnostisk [92].

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. Derimod 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). 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). PCR vælges ofte initialt pga. hurtig species diagnostik.

Behandling af tinea corporis/inguinalis

Lokalbehandling er førstevalg, men ved follikulær affektion (Majocchi's granulom) gives systemisk terapi. Ved *T. rubrum* infektion, bør man undersøge, om der er forandringer i tåinterstitser og fodsåler. Terbinafin er en effektiv lokal behandling med få bivirkninger. Azoler kan også anvendes [93-95]. Lokalbehandling anvendes ved begrænsede eller milde infektioner, mens systemisk behandling er indiceret ved behandlingssvigt, udbredte, dybe eller kroniske infektioner (Tabel 11&12).

Terbinafin er mere virksomt end griseofulvin [96]. 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) [97]. Behandlingsvarigheden kan forlænges afhængig af klinisk respons [88].

Råd om vask, hygiejne og andre tiltag er ikke systematisk undersøgt for tinea corporis og tinea inguinalis, men vask ved minimum 60 grader og desinfektion (Rodalon® og ethanol > 70 %) er effektivt til at fjerne svamp fra tekstiler og må således overvejes [98, 79].

Tabel 11. Lokal behandling af tinea corporis/inguinalis

Præparat	Formulering	Dosis	Behandlings-regime	Rekommen-dations- og evidens-niveau	Ref.
Terbinafin	Creme	1 x dgl.	1(-4) uger	A I-ii	[99-101, 93-95, 88]
Azol	Creme	2 x dgl.	Til opheling + 1-2 uger (sædvanligvis 4 uger)	B I-ii	[102, 99, 93-95, 88]

Tabel 12. Systemisk behandling af tinea corporis/inguinalis

Præparat	Formulering	Dosis	Behandlings-regime	Rekommen-dations- 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 dgl. i 2-4 uger Ikke registreret til børn <2 år	A I-ii	[103, 96, 88]

Itraconazol	Kapsler 100 mg	5 mg/kg/dag Max. dosis 200 mg/dag	1 x 2 dgl. i 1-2 uger, ikke registreret til børn i DK	B-I i	[104, 105, 88]
Fluconazol	Kapsler 150 mg	Voksne 150- 200 mg/ uge	1 x ugtl. i 4-6 uger 1 x dgl. i 4-6 uger	C I-ii	[106, 102, 107, 88]
Fluconazol	Kapsler 50 mg	Voksne 50 mg dgl.		C I-ii	[106, 102, 107]

Dermatophytosis (tinea) manuum et pedis

Definition

Dermatophytosis (tinea) manuum et pedis er infektioner med dermatofytter i henholdsvis håndflader og fodsåler/tåinterstitser. Der estimeres at være en livstidsrisiko på 70 % for tinea pedis [108].

Baggrund og epidemiologi

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

Klinik

Der er tre primære kliniske varianter af hånd- og fodsvamp:

- 1) Interdigital fodsvamp er den hyppigste variant. Den debuterer ofte mellem 4. og 5. tå, og præsenterer sig med erythem, hvide skæl, maceration og fissurering. Der kan være kløe, brænden eller smerte fra fissurer.
- 2) Kronisk diffus affektion af håndflade(r) samt fodsåle(r), på fødder ofte kaldet "Mokkasinsvamp", da udbredningen svarer til der, hvor skotypen mokkasiner dækker huden. Tilstanden kan være asymptomatisk i årevis, eventuelt kun med let rødme og fin klidagtig afskalning såkaldt "kridtfuretegnings". Med tiden præges affektionen af hyperkeratose.
- 3) Vesikulobulløs tinea ses som vesikler og/eller bullae på erythematøs baggrund, typisk lokaliseret på vrysten eller mediale planta pedis. Denne type er ofte svært kløende, evt. smertefuld og udvikler sig relativt hurtigt.

Mindre hyppigt ses tinea incognito, som fremkommer ved fejlagtig behandling af hånd- eller fodsvamp med lokale immunosuppressiva. Denne type er mere papulopustuløs, mindre skællende og med mindre tydelig/manglende accentueret randzone.

Sekundært til fodsvamp kan komme bakteriel infektion og sekundære id-reaktioner i håndflader med karakter af vesikuløst, endogent håndeksem. "En-håndflade-to-fodsåler syndromet" er næsten patognomonisk for kronisk *T. rubrum* infektion.

Diagnostik

Svampeskrab til PCR mhp. diagnostik er obligatorisk, hvis systemisk behandling påtænkes. Svampeskrab til mikroskopi og dyrkning udføres efterfølgende mhp. behandlingskontrol (vitalitet) [91].

Behandling

Der er ingen kliniske studier for tinea manuum alene. Behandlingsregimerne nedenfor omfatter tinea pedis, men erfaring fra klinisk praksis viser, at de også er effektive for tinea manuum. Lokalbehandling vælges ved begrænsede eller milde infektioner, mens systemisk behandling er reserveret til behandlingssvigt, svære, udbredte eller kroniske infektioner (Tabel 13&14). Morkasinfektion kan kræve længerevarende behandling og evt. kombination med salicylsyreholdige cremer ved hyperkeratoser.

Tabel 13. Lokal behandling af dermatophytosis (tinea) manuum et pedis

Præparat	Formulering	Dosis	Behandlings-regime	Rekommendations- og evidensniveau	Ref.
Terbinafin	Cremer	1 x dgl.	1-2 uger	A-I i	[109-111]
Terbinafin	Cremer	1 gang		A-I ii	[112]
Once					
Azol*	Cremer	1-2 x dgl.	2 uger til klinisk helbredelse	B-I i	[109-111]

Topikal terbinafin ser ud til at være lidt bedre end azol lokalmidler (*eks. ketoconazol, miconazol, clotrimazol) [109, 93].

Tabel 14. Systemisk behandling af dermatophytosis (tinea) anuum et pedis. Børnedoser kan ses af Tabel 7&8

Præparat	Formulering	Dosis	Behandlings-regime	Rekommendations- og evidensniveau	Ref.
Terbinafin	Tabletter	250 mg	1 x dgl. i 2 uger. Ikke registreret til børn <2 år	A-I i	[111]
Itraconazol	Tabletter	200 mg	2 x dgl. i 1 uge. Ikke registreret til børn i DK	B-I ii	[113]
Itraconazol	Tabletter	100 mg	1 x dgl. i 2-4 uger. Ikke registreret til børn i DK	B-I i	[114, 111]
Itraconazol	Tabletter	200 mg	1 x dgl. i 1 uge, gentaget hver måned i op til 4 mdr.	C-III	[114]
Fluconazol	Tabletter	150 mg	1 x ugtl. i 2-6 uger. Ikke registreret til børn i DK	C-II ii	[115, 116, 107]

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 velindicerede. ID-reaktionen kan behandles med lokalsteroid og ved sekundær infektion kan man behandle med antibiotika.

Profylakse

God fodhygiejne inkluderende anvendelse af badesko ved offentlige badesteder og grundig aftørring af fødder og tæer efter bad mindsker formentlig risikoen for recidiv eller reinfektion (evidensniveau IV) [117]. Det anbefales at vaske sokker ved mindst 60°C og rengøre/udskifte fodtøj som man har anvendt barfodet (evidensniveau IV) [79]. Vær opmærksom på at behandle symptomatiske familiemedlemmer, da smitte hyppigt sker i hjemmet [88].

Behandling af antimykotikaresistent dermatofytose

Terbinafin er førstevalg til behandling af *Trichophyton* arter og indtil 2017 fandtes næsten ingen rapporter om terbinafinresistens. Siden da er det rapporteret med tiltagende hyppighed, startende med et klonalt udbrud af terbinafinresistent tinea corporis og cruris i Indien, som menes at være et resultat af ukritisk salg af topikal håndkøbsmedicin indeholdende kombinationer af lokalsteroid, antibiotika og antimykotika [118-120]. En ny antropofil art *T. indotineae* (underart indenfor *T. mentagrophytes/T. interdigitale* komplekset) menes at være den primære årsag til udbruddet, om end der også er rapporter om bl.a. terbinafinresistente *T. interdigitale* og *T. rubrum* infektioner. En stigning i terbinafinresistente *Trichophyton* isolater ses nu flere steder i Europa inkl. i Danmark [53, 23]. Selvom denne stigning kan være delvist forårsaget af øget opmærksomhed og testning, mistænkes stigningen i specielt terbinafin resistente *T. indotineae* isolater at være reel, og har formentlig potentiale til at blive endemisk. Man bør derfor være opmærksom på at sende materiale fra dårligt/ikke-responderende svampeinfektioner til dyrkning med ønske om resistensbestemmelse [121]. De færreste diagnostiske laboratorier kan formodentligt på nuværende tidspunkt endegyldigt identificere arten alene ved dyrkning eller PCR, hvorfor infektion med denne art bør mistænkes ved infektioner med *T. mentagrophytes/T. interdigitale* med behandlingssvigt på primært terbinafin.

Klinisk bør man mistænke antimykotisk resistens ved udbredte infektioner, der ikke reagerer på standard førstelinjes antimykotikabehandlinger (standarddosis og varighed, der typisk ville fjerne infektionen) eller en længere behandlingsperiode, dvs. mere end en måned, ved brug af en topikal svampedræbende creme eller salve. Man bør også overveje resistens ved recidiv indenfor 4 uger efter ophørt behandling eller ved tinea corporis med mange koncentriske ringe (pseudombricata).

Behandlingen af resistente svampe bør fortsættes indtil klinisk og mykologisk helbredelse fremfor at følge faste behandlingsregimer. Overvej smittespredning indenfor familien. Generelt, kan følgende behandlingsstrategier (sammenholdt med resistensprofil) overvejes ved behandling af resistente svampe:

- 1) Højere dosering
- 2) Længere behandlingsvarighed
- 3) Skift af antimykotikum til anden klasse
- 4) Kombination af flere antimykotika (topikal og systemisk) [122]

Da terbinafin har en bedre sikkerhedsprofil og færre interaktioner end azoler, og da højere dosering og/eller længere behandlingsvarighed har vist øget effekt, har lægemidlet stadig en plads i behandlingen af terbinafin resistente svampe (Tabel 15) [123]. Dog er Itraconazol formentlig det mest effektive lægemiddel mod *T. indotineae* aktuelt, men det kræver ofte også forlænget behandlingsvarighed og er på trods af dette forbundet med en vis recidivrisiko (Tabel 15) [123]. Kombinationsbehandlinger af to systemiske antimykotika har været rapporteret [124], men der foreligger på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkelig litteratur på området til, at det kan anbefales. Fluconazol, griseofulvin og voriconazol (specialistbehandling) har ligeledes været benyttet til *T. indotineae*-infektioner, men data er utilstrækkelige til at understøtte rutinemæssig brug af disse [125]. Nye antimykotika er på vej, de kan få stor betydning, hvis resistente stammer fortsætter med at sprede sig.

Tabel 15. Behandling af terbinafinresistent dermatofytose

Behandlings-række	Behandling	Dosis	Behandlings-regime	Rekommen-dations- og evidensniveau	Ref.
1)	Kapsler Itraconazol*	200-400 mg/dag (5 mg/kg/dag)	(2)-8-(20) uger*	A II-i	[126, 125, 123]
2)	Tabletter Terbinafin	250 mg x 2/dag	4-8 uger*	A II-i	[126, 123]

*Itraconazol absorberes ikke altid optimalt. Ved manglende effekt kan det anbefales at måle s-itraconazol. Et mindre studie har fundet flere tilfælde af behandlingssvigt ved s-itraconazol < 0.2 mg/L ([127]) ** Indtil mykologisk og klinisk rask.

Onykomykose

Definition 'Onykomykose' er den overordnede betegnelse for svampeinfektion i neglepladen forårsaget primært af dermatofytter. Infektionen forårsager en kronisk destruktion af neglen og har ikke tendens til spontan heling. Sekundært til neglesygdomme, fugt eller traumer kan der komme infektion med non-dermatofyt skimmelsvampe eller gærsvampe. Tinea unguis (dermatophytosis unguium) er neglesvamp forårsaget af dermatofytter, 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 % [128]. Dermatofytter er årsag til størstedelen af negleinfektionerne og hyppigheden stiger med alderen. Tå/fingernegleratio er 11/1 for dermatofytter, hvorimod candidosis unguium er hyppigere i fingernegle end i tånegle [129, 130].

Tinea unguis er neglesvamp forårsaget af dermatofytter, hvor *T. rubrum* er den absolut hyppigst isolerede species efterfulgt af *T. interdigitale*. De øvrige dermatofytter er yderst sjældne [52]. Tinea unguium optræder ofte sammen med infektion i tåinterstitier og/eller fodsåler.

Non-dermatofyt skimmelsvamp onykomykose forekommer overvejende i traumatiserede negle, der udgør et substrat for flere af de skimmelsvampe, der findes i vores omgivelser. Fund af skimmelsvamp kan derfor blot dreje sig om en kontamination. For at afgøre, om en non-dermatofyt skimmelsvamp er årsag til onykomykosen, skal følgende kriterier være opfyldt: Positiv mikroskopi, monokultur (kun én svampespecies) som skal kunne genfindes i to tidsmæssigt adskilte negleskrab. De hyppigst fundne non-dermatofyt skimmelsvampe i Europa er: *Scopulariopsis brevicaulis*, *Acremonium*, *Fusarium* sp. og *Aspergillus* sp. [131].

Candida onykomykoser er sjældne og ses hos immunsvækkede individer. 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 onykolytiske negle. Også her drejer det sig om en sekundær kontamination.

Risikofaktorer: Højriskogrupper for neglesvamp udgøres af immunsupprimerede patienter, høj alder, diabetes mellitus, genetiske faktorer (*T. rubrum*), psoriasis, perifer arteriosklerotisk sygdom, kronisk venøs insufficiens, visse sportsaktiviteter især svømning, og tobaksrygning [132-137, 128, 138].

Klinik

Onykomykose

Der skelnes mellem 5 kliniske typer: 1) Distal, lateral subungvial onykomykose (hyppigst), 2) proximal subungvial onykomykose, 3) endonyx onykomykose (sjældent, svampen vokser midt i neglepladen og overfladen er uforandret) og 4) superficial (white) onykomykose (relateret til immunsuppression). Alle kliniske typer kan progredierte til 5) total destruktion af neglen.

Diagnostik

Svampeskrab mhp. PCR eller mikroskopi og dyrkning. PCR har en højere sensitivitet end mikroskopi og dyrkning, når det gælder dermatofytter, men den detekterer ikke *Candida* eller non-dermatofyt skimmelsvampe. Ved mistanke om non-dermatofyt infektion, bør man oplyse dette til laboratoriet mhp. korrekt valg af dyrkningsmedie.

Behandling

Topikal behandling (Tabel 16)

I en konsensusrapport fra 2005 anbefales topikal monoterapi (lak), hvis nedenstående punkter er opfyldt [139]:

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.)

Tabel 16. Topikal behandling af onykomykose

Præparat	Behandlingsregime	Varighed	Rekommandations- og evidensniveau	Ref.
Amorolfine (neglelak)	1-2x/uge	FN: 6 mdr. TN: 12 mdr.	A III	[140, 141]
Ciclopirox (neglelak)	1x/dag	FN: 6 mdr. TN: 12 mdr.	B III	[142, 141]

Amorolfine og ciclopirox er både effektive mod dermatofytter og gærsvampe. Topikal behandling skal fortsætte til neglen er udvokset, hvilket svarer til ca. 9-12 mdr. for en tånegl, og ca. 6 mdr. for en fingernegl [143].

Prognose ved topikal behandling

Mycologisk cure rates efter 6-11 måneders behandling af onykomykose er 60-82 % for amorolfine, 29-36 % for ciclopirox og 100 % for ciclopirox med hydroxypropyl chitosan (HPCH) teknologi (transungual medicinleveringssystem til bedre penetration af neglen), mens complete cure rates er 12-54 % for amorolfine, 6-9 % for ciclopirox og 35 % for ciclopirox med HPCH-teknologi [140, 144, 145].

Systemisk behandling (Tabel 17&18&19)

Systemisk behandling forudsætter mykologisk verificering af infektion. Der anbefales kombinationsbehandling med topikal behandling pga. additiv effekt (level iii) [146].

Ved dermatofytosis ungvium (tinea ungvium) (Tabel 17) foretrækkes terbinafin fremfor itraconazol for at undgå selektion og resistens af kroppens øvrige mikroflora. Griseofulvin benyttes kun, hvis de øvrige præparater ikke er tilgængelige eller er kontraindiceret, da det kræver længere behandlingsvarighed, har lavere effektivitet og hyppigere bivirkninger [147, 148]. Voriconazol og posaconazol bør kun sjældent benyttes til onykomykose, da de er vigtige lægemidler til livstruende invasive mykoser. Brugen af disse kan overvejes i resistente tilfælde, og patienten henvises da til behandling på dermatologisk afdeling.

Tabel 17. Systemisk behandling af onykomykose forårsaget af dermatofytter hos voksne

Præparat	Formulering	Behandlingsregime *	Varighed	Rekomman- dations- og evidensniveau	Ref.
Terbinafin**	Tablet	250 mg x1	FN: 6 uger TN: 12-16 uger	A I-i	[149 - 152]
Itraconazol ***	Kapsel	200 mg x (1-)2 i 7 dg, pause i 3 uger	FN: 2 cykler TN: 3-6 cykler	B I-i	[150, 151, 153]
Itraconazol ***	Kapsel	200 mg x1 dgl.	3-4 mdr.	B I-i	[154, 151]
Fluconazol	Kapsel	150-300 mg/uge	3-6 mdr.	C I-i	[150]
Terbinafin**	Tablet	250 mg x1 dgl. i 4 uger, pause i 4 uger	2 cykler	B II-i	[155]
Terbinafin**	Tablet	250 mg x2 i 7 dg/md	3 cykler	C I-ii	[156]

FN: fingernegl; TN: tånegl; *voksendosis **ikke registreret til børn <2 år ***ikke registreret til børn i DK

Tabel 18. Systemisk behandling af candidosis ungvium hos voksne

Præparat	Formulering	Behandlingsregime *	Varighed	Rekomman- dations- og evidensniveau	Ref.
Fluconazol (<i>C. albicans</i>)	Kapsel	50 mg/dag eller 150- 300 mg x1/uge	FN: 6 uger TN: 3 mdr.	A III	[157, 158]
Itraconazol **	Kapsel	200 mg x2 i 7 dg, pause i 3 uger	FN: 2 cykler TN: 3-4 cykler	B III	[157]
Itraconazol **	Kapsel	200 mg x1 dgl.	FN: 6 uger TN: 12 uger	B III	[143]

FN: fingernegl; TN: tånegl; *voksendosis **ikke registreret til børn i DK

Tabel 19. Systemisk behandling af onykomykose forårsaget af non-dermatofyt skimmelsvampe hos voksne

Præparat	Formulering	Behandlingsregime *	Varighed	Evidens-niveau	Ref.
Itraconazol*	Kapsel	200 mg x2 i 7 dg, pause i 3 uger	FN: 2 cykler TN: 2-6 cykler	III	[159, 157, 160]
Itraconazol*	Kapsel	200 mg x1 dgl.	3-4 mdr.	III	[161]
Terbinafin***	Tablet	250 mg x1 dgl.	3-6 mdr.	IV	[162, 131]

Der er ikke foretaget rekommandation, da præparatvalg er afhængigt af genus og species (se under prognose) FN: fingernegl; TN: tånegl; *voksendosis **ikke registreret til børn i DK ***ikke registreret til børn <2 år

Onykomykose hos børn (al behandling er off-label)

Børn responderer generelt bedre på behandling end voksne, da deres negle er tyndere og vokser hurtigere. Børn kan således oftere behandles med lokalbehandling alene [163].

Ciclopirox og amorfin neglelak er ikke godkendt til børn i DK, men benyttes off-label. Ciclopirox er i et mindre prospektivt, randomiseret, dobbeltblindet studie (n=40) fundet sikkert og effektivt blandt 2-16-årige børn, hvor cure rate lå på 77 % (vs. 22 % i kontrolgruppen) [163]. Der foreligger endnu ikke studier på amorfin brug blandt børn, men det vides at have lav absorption og der har ikke været tegn til systemisk akkumulering.

Vores viden om systemisk behandling af onykomykose hos børn (Tabel 20) bygger primært på open-label, ikke-randomiserede, mindre studier, men tyder på, at behandling af børn er både sikkert og effektivt [164]. Vi har længe benyttet systemisk behandling til tinea capitis hos børn, som tolererer det godt med ingen eller få bivirkninger [165]. Itraconazol er ikke registreret til børn i DK.

Tabel 20. Systemisk behandling af onykomykose hos børn

Præparat	Formulering	Dosis	Behandlingsregime	Varighed	Rekommendations- og evidensniveau	Ref.
Terbinafin	Tabletter	125 mg* 250 mg	<20kg: 62,5 mg/dag 20-40kg: 125 mg/dag >40kg: 250 mg/dag	FN: 6 uger TN: 12 uger	A – III	[164]
Fluconazol	Pulver til oral susp. Kapsler**	10 mg/ml 50 mg 100 mg	6 mg/kg/uge	FN: 12-16 uger TN: 18-26 uger***	A – III	[164]

* Kræver udleveringstilladelse ** Kan åbnes og opslæmmes i lidt vand eller hældes på f.eks. yoghurt *** Behandling indtil den påvirkede negleplade er vokset ud

Andre behandlingstiltag

Hvor penetrationen af neglen er dårlig, kan mekanisk eller kemisk (urea 40 % under okklusion x 2-3 ugentligt + nedfiling hver 2.-3. dag) fjernelse af neglen overvejes [166]. Dog er dette kontraindiceret ved diabetes.

Prognose ved systemisk behandling

Behandlingsrespons i form af klinisk normalisering af neglen er ofte mindre end 50 %, mens den mykologiske 'cure rate' som regel er ca. 30 % højere [167]. Mykologisk cure rate for terbinafin ved neglesvamp hos børn er 83 % [164].

Tinea unguium

Terbinafin er bedre end azolerne til tinea unguium (level I-i) [149, 168, 151, 152], kontinuerlig terbinafin behandling er bedre end puls (level I-i) [169] og kombinationsbehandling med terbinafin og amorolfen lak bedre end terbinafin monoterapi (level I-ii) [170].

Behandlingsrespons (cure rate) for terbinafin er 76-78 %, itraconazol puls behandling 38-75 %, itraconazol kontinuerlig 46-84 % og fluconazol 48-53 % [154, 150]. Terbinafin resistens er lav, men har været stigende de seneste år [23].

Hos patienter med langsom neglevækst, tyk negl >2 mm, lateral involvering, immun-suppression eller mere end 75 % negleaffectation kan forsøges med ny behandlingspuls (4 uger med terbinafin eller ny puls med itraconazol) 6-9 måneder efter afsluttet behandling [171, 172].

Candidosis unguium

Kombinationsbehandling af itraconazol og amorolfen neglelak sammenlignet med itraconazol alene har en højere mykologisk cure rate (ns, level I-ii) [173].

Non-dermatofyt skimmelsvampe

Non-dermatofyt skimmelsvampe responderer generelt mindre godt på behandling. Itraconazol er effektiv ved infektioner forårsaget af *Aspergillus sp.* (cure rate 62,5 %) og *Scopulariopsis brevicaulis* (cure rate 75 %), mens effekten er varierende for *Fusarium sp.* Følgende arter responderer dårligt/ikke på itraconazol behandling: *Scytalidium sp.*, *Onychocola canadensis* og *Alternaria alternata* [157]. Terbinafin er effektiv ved behandling af *Scopulariopsis brevicaulis* (cure rate 85,7 %) og *Aspergillus* infektion (cure rate 66,7 %) [162, 160]. Man kan evt. bede om en resistensbestemmelse mhp. valg af antimykotika.

Negative prognostiske faktorer: Patienter med matrix involvering, langsom neglevækst, lateral involvering, dermatofytom, tidligere infektion eller høj alder [174, 160].

Malassezia relaterede hudsygdomme

Den lipofile gærsvamp *Malassezia* er en del af den normale hudflora og forekommer især i de sebaceøse områder og med tiltagende hyppighed med stigende alder [175]. Hudlidelser relateret til *Malassezia sp.* omfatter pityriasis versicolor, der er en overfladisk mykose, *Malassezia* follikulitis, der er en inflammatorisk tilstand i talgkirtler og seborisk 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 seboriske områder (sebopsoriasis) [176].

Pityriasis versicolor

Definition

Pityriasis versicolor er en superficiel mykose forårsaget af gærsvampen *Malassezia sp.*, som under særlige forhold danner korte septate hyfer [175].

Baggrund og epidemiologi

I Skandinavien er prævalensen omkring 0,5-4 %; højest i sommerhalvåret. Sygdommen er relateret til et varmt og fugtigt klima og i tropiske dele af verden er prævalensen rapporteret helt op til 30-50 % [177, 178, 175]. 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, graviditet, immunsuppression, diabetes, hyperhidrose, og anvendelse af olie /olieholdige cremer på huden eller topikal eller systemisk kortikosteroid [179, 180, 175].

Klinik

Pityriasis versicolor er lokaliseret til de sebaceøse områder som 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, som bliver tydeligere, hvis læsionen strækkes eller skræbes [175]. Ved større forandringer findes skællene ofte perifert. Elementerne kan være erythematøse, hypopigmenterede (specielt hos personer med en mørkere hudtype) eller hyperpigmenterede. Kløe kan forekomme [181, 180, 182]. Man mener, at hypopigmenteringen skyldes skade på melanocytter samt mindre og færre melanosomer, mens de erythematøse og hyperpigmenterede forandringer illustrerer inflammation og abnormt store melanosomer. Skældannelsen menes at skyldes keratinase, som produceres af *Malassezia*-svampene, som resulterer i et løsere bundet stratum corneum [175].

Diagnostik

Diagnosen stilles på baggrund af de kliniske forandringer og svampemikroskopi. Ved skrab med skarpske eller skalpel kan høvlspånlignende skæl observeres. Mikroskopi af skællene er en enkel og sikker undersøgelse og vil vise et "spaghetti med kødboller"-lignende mønster. Dermatoskopi har ingen diagnostisk værdi. 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* [177, 176].

Behandling

Der findes flere effektive topikale- og systemiske midler til behandlingen af pityriasis versicolor. Trods virksom behandling, der typisk har effekt efter 2-3 uger, kan huden være måneder om at genvinde sit normale udseende, specielt når det drejer sig om hypopigmenterede forandringer [183, 176]. Lokalbehandlingsmidler er baseret på en antimykotisk virkning og/eller en keratolytisk effekt. Topikal behandling (Tabel 21) vil som regel være tilstrækkelig, mens systemisk behandling (Tabel 22) alene eller i kombination med lokalbehandlingsmidler forbeholdes svære tilfælde eller ved utilstrækkelig effekt af lokalbehandling [184, 185]. Ved systemisk antimykotisk behandling bør den kliniske diagnose være bekræftet med en positiv mikroskopisk undersøgelse.

Tabel 21. Topikal behandling af pityriasis versicolor

Præparat	Formulering	Behandlingsregime	Rekommen- dations- og evidensniveau	Ref.
Antimykotika				
Ketoconazol	2 % shampoo	De angrebne steder vaskes med shampooen 1 gang dgl. i 5 dage. Shampooen skal sidde i 3-5 min før afvaskning.	A I-i	[183, 176]
	2 % creme	1-2 gange dgl. i 2-4 uger	A I-i	[183, 186-188]
Ciclopiroxamin	1,5 % shampoo	2 gange ugtl. i 2 uger	B I-ii	[189]
Miconazol	Creme	2 gange dgl.	B I-ii	[190]
Clotrimazol	Creme	2-3 gange dgl. i 3 uger	B I-ii	[191, 192]
Terbinafin	Creme, gel	2 gange dgl. i 1-2 uge ¹	C I-i	[183, 193]
Andre midler				
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	[194, 195]
Propylenglykol	50 % vandig opløsning	2 gange dgl. i 2 uger	B II-ii	[196]

Tabel 22. Systemisk behandling af pityriasis versicolor

Præparat	Formulering	Behandlingsregime	Rekommen- dations- og evidensniveau	Ref.
Fluconazol	Kapsel	300 mg ugtl. i 2-3 uger	A I-ii	[197-199, 185]
Itraconazol*	Kapsel	200 mg dgl. i 1 uge eller 100 mg dgl. i 2 uger. Profylaktisk anvendes én gang månedligt 200 mg 2 gange dgl.	A I-i	[183, 199, 200]
Fluconazol	Kapsel	400 mg engangsdosering	B I-ii	[201, 191, 199]
Itraconazol*	Kapsel	400 mg engangsdosering	B I-ii	[202, 199]

* 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 [183]. Selendisulfid shampoo (respons rate 76 %) [203, 177, 204] samt propylenglykol i vandig opløsning er alle vist at have god effekt [181, 180, 195].

Systemisk behandling

Kliniske studier afviser ikke, at itraconazol og fluconazol er ligeværdige, men pga. risiko for selektion af kroppens øvrige mikroflora vælges fluconazol som førstevalg. Begge antimykotika er effektive ved systemisk behandling af pityriasis versicolor med en reinfektionsrate på henholdsvis 4 % og 20 % to måneder efter behandlingsophør [205, 198, 183]. Itraconazol har en responsrate på 92 % [206]. Engangsdosering af fluconazol 400 mg har vist responsrate på 65-92 % [201, 191], men en metaanalyse viser modstridende resultater, når engangsdoseringen sammenlignes med flergangsdosering [183].

Et nyere studie har vist en bedre effekt af systemisk behandling med 300 mg fluconazol/uge kombineret med topikal ketoconazol 2 gange per uge med en behandlingsvarighed på 2 uger sammenlignet med topikal ketoconazol alene, klinisk respons i 62.4 % vs. 37.5 % [185].

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 %) [206].

Seboroisk dermatitis

Definition

Seboroisk dermatit (SD), også kaldet skæleksem, er en inflammatorisk hudsygdom, lokaliseret til de seboroiske områder [176].

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 sebaseøse 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 [180, 182, 207, 208]. Formentlig drejer det sig om en inflammatorisk proces, der hos prædisponerede individer udløses af svampens nedbrydningsprodukter.

Malassezias rolle i patogenesen af infantil seboroisk 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 [209, 210].

Epidemiologi

Prævalensen hos immunkompetente voksne er 1-3 % [211]. Incidensen er højest omkring puberteten og i tidlig voksenalder, hvorefter den falder for atter at stige igen hos personer

omkring 50 år [211]. Risikofaktorer er immunsuppression som f.eks. HIV-infektion (prævalens 34 -83 %), Parkinsons sygdom [212, 207], og trisomi 21 [213]. ISD ses hos op til 70 % inden for de 3 første levemåned, hvorefter forandringerne svinder spontant omkring 8 -12 måneders alderen [214].

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 [207]. Psoriasispatienter kan have en klinisk variant lokaliseret til ansigt og hårbund (sebopsoriasis). SD bedres af sol og forværres i vinterperioden [207], men kan modsætningsvis fremprovokeres af en kombinationen af psoralen og UVA lys (PUVA) [147]. Infantil seboroisk dermatitis er kendetegnet ved arp og bleadermatit. 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 understøtter diagnosen, men en negativ udelukker den ikke. Påvisning af forskellig subspecies af *Malassezia* har ingen klinisk rolle eller betydning for valg af behandling [176].

Behandling

Topikal behandling (Tabel 23) vil være tilstrækkelig i de fleste tilfælde. Systemisk behandling (Tabel 25) 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 – Tabel 24). På grund af sygdommens kronicitet vil der ofte være behov for vedligeholdelsesbehandling [176].

Tabel 23. Lokal behandling af seboroisk dermatitis

Præparat	Formulering (område)	Behandlingsregime	Rekommen- dations- og evidensniveau	Ref.
Antimykotika				
Ketoconazol	2 % creme 2 % shampoo (Hårbund og hud)	Creme: 1-2 gange dgl. i 4 uger. Profylaktisk 1-2 gange ugtl. Shampoo: De angrebne steder vaskes 2 gange ugtl. i 2-4 uger. Profylaktisk anvendes shampooen 1 gang hver eller hver anden uge	A I-ii	[215-217, 213]
Ketoconazol	1 % shampoo (Hårbund)	3 gange ugtl. i 8 uger. Se nr. 1 (profylaktisk)	B I-ii	[218]

Ciclopiroxolamin	1–1,5 % shampoo (Hårbund) 1 % creme (Hud)	Shampoo: 2-3 gange ugtl. i 4–12 uger. Profylaktisk avendes shampooen én gang ugtl. Creme: 2 gange ugtl.	B I-ii	[219-223]
Miconazol	creme	2 gange dgl. indtil effekt	B I-ii	[224]
Selendisulfid	2,5 % shampoo (Hårbund)	2 gange ugtl. i 2 uger, derefter 1 gang ugtl. i 2 uger. Efter 4-6 uger gentages behandlingen.	B I-ii	[225, 213]
Selendisulfid 1% salicylsyre	Shampoo (Hårbund)	3 gange ugtl. i 8 uger	C I-ii	[226]
Propylenglykol*	Kutanopløsning (Hårbund)	Hver aften i 5 dage med efterfølgende vask om morgenen	B I-ii	[227, 211, 228]
Skiffertjære	2 % Shampoo (Hårbund)	1-2 gange ugtl.	C IV	[207, 213]

*Se venligst magistrel afsnit

Tabel 24. Adjuverende behandling af seboroisk dermatitis

Præparat	Formulering (område)	Behandlingsregime	Rekommandations- og evidensniveau	Ref.
Kortikosteroid				
Lokalsteroid gruppe I og II	Creme Kutanopløsning (Hårbund og hud)	1-2 gange dgl. indtil effekt, derefter aftrapning	A I-ii	[229, 211, 213, 230]
Calcineurin inhibitorer				
Pimecrolimus	1 % creme (Hud)	1-2 gange dgl. indtil effekt, derefter aftrapning	A I-ii	[231, 213, 232-234]
Tacrolimus	0,1 % salve (Hud)	1-2 gange dgl. indtil effekt, derefter aftrapning, herefter x 2 ugtl.	A I-ii	[230, 235, 236]

Tabel 25. Systemisk behandling af seboroisk dermatitis hos voksne

Præparat	Formulering (område)	Behandlingsregime	Rekommandations- og evidensniveau	Ref.
Itraconazol*	Tablet (Hårbund og hud)	200 mg dgl. i 7-14 dage. Profylaktiskbehandling med 200 mg 2-4 dage pr. måned	A I-ii	[211, 237, 238, 213, 239-243]
Fluconazol	Tablet (Hårbund og hud)	300 mg 1 gange ugtl. i 4 uger	B I-ii	[244]
Isotretinoin	Tablet (Hårbund og hud)	10-20 mg dgl. evt hver 2. dag	C I-ii	[245]

* Ikke registreret til børn

Behandling af infantil seboroisk dermatitis

Arp forekommer hos 10% i spædbarnealderen og kan smøres med uparfumeret badeolie eller fede fugtighedscremer efterfulgt af mekanisk fjernelse med tættekam [246]. Uparfumeret badeolie kan også fungere som forebyggende behandling. 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 [247, 248].

Prognose

Lokalbehandling

Shampoo med 2 % ketoconazol mere effektivt end 1 % formuleringen [217]. Topikal ketoconazol, kortikosteroid og calcineurininhibitorer er ligeværdige behandlingsvalg [229, 225, 249-252, 231, 253, 248, 254, 213]. 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 [229, 216, 225]. 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 [227]. Rofimulast-creme er ny topikal behandling, som har vist lovende resultat ved behandling af SD. Dog er den ikke tilgængelig på det danske marked endnu [255].

Systemisk behandling

Itraconazol kan anvendes ved udbredt seboroisk dermatit eller ved manglende effekt af topikale behandlingsmidler [211, 207]. Responsrate ca. 80 % [237, 239]. Under vedligeholdelsesbehandling med itraconazol 200 mg, to dage per måned, recidiverede ca. 14 % af patienterne efter 1 måned. Af dem som anvendte topikal profylakse, recidiverede hhv. 14 og 15 % på ciclopirox en eller to gange om ugen, og 31 % på ketoconazol shampoo to gange om ugen indenfor 1–4 måneder [213, 240]. Ubehandlet recidiverede ca. 18–51 % indenfor 4 uger [225, 234]. Andre systemiske behandlinger, herunder fluconazol, terbinafin og isotretinoin, kan eventuelt reducere sværhedsgraden af SD, evidensen er dog begrænset [244, 245, 256]. 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* [176].

Baggrund

Tilstanden skyldes en okklusion af talgkirtler indeholdende *Malassezia*, der udløser inflammatorisk reaktion. *Malassezia* kan påvises i talgkirtlerne histologisk eller ved mikroskopi [182]. Fedtet hud og okklusion af huden og hårfolliklerne med hudplejeprodukter og andre kosmetiske produkter kan disponere til *Malassezia* folliculit. Tilstanden er også

fugtafhængig dvs. risikoen øges, når man sveder [257]. Der ses ofte en forværring ved soleksponering [176].

Epidemiologi

Den typiske patient er en yngre kvinde [257, 181]. Sygdommen er hyppigst i tropiske dele af verdenen, formentlig pga. kombinationen af fugt og varme. Opgørelser har vist, at forekomsten af MF hos ambulante patienter i Europa, Kina og Saudi Arabien er 1-4 % og op til 16 % i tropiske lande, såsom Filippinerne [258, 259]. Den ses ikke sjældent hos immunsupprimerede patienter, diabetikere samt hos patienter i bredspektret antibiotisk behandling [182].

Klinik

På ryggen, brystet, overarmene, nakken og - i sjældnere tilfælde – i ansigtet (især i tropiske egne med høj luftfugtighed) ses et karakteristisk diffust udslæt bestående af ensartede, 2-3 mm store papuløse eller pustuløse forandringer med perifollikulært erytem [257, 181, 182]. Forandringerne ligner akne, men i modsætning hertil er der udtalt kløe og der ses ikke komedoner. Hos immunsupprimerede patienter er kløen dog mindre udtalt [260].

Diagnose

Stilles på de kliniske forandringer, som kan suppleres med en svampeundersøgelse [261]. 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 knopskydning og lejlighedsvis også hyfer [257]. Ved en histologisk undersøgelse udføres seriesnit gennem en hårfollikel og svampefarvning [261]. En biopsi eller mikroskopi samt en mikrobiologisk undersøgelse kan sikkert skelne diagnosen fra en bakteriel follikulit [261]. Differentialdiagnostisk kan klinisk undersøgelse og mikroskopi suppleres med en podning fra pustlen til almindelig bakteriel dyrkning og resistensbestemmelse. Wood's lys med bølgelængde 320-400 nm, der har en gul-grøn fluorescens, kan supplere den kliniske undersøgelse, men er ikke diagnostisk.

Behandling

Generelt er dokumentationen for behandling af *Malassezia* follikulitis sparsomme og studierne inkluderer få patienter. Peroral behandling (Tabel 27) er formentlig mere effektiv end topikal behandling (Tabel 26), da det eliminerer *Malassezia*, som er lokaliseret dybt nede i hårfolliklen (evidens level II-ii) [262, 182, 263]. 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 aknemiddel, som har effekt på de okkluderede talgkirtler (evidenslevel II-ii) [264].

Tabel 26. Lokal behandling *Malassezia* follikulit

Præparat	Formulering	Anvendelse	Rekommen- dations- og evidens niveau	Ref.
Antimykotika				
Ketoconazol kombineret med lokal aknemiddel	2 % shampoo	De angrebne steder vaskes med shampooen 2 gange ugtl. i 2-4 uger	A IV	Expert opinion
Ketoconazol	2 % shampoo	De angrebne steder vaskes med shampooen 2 gange ugtl. i 2-4 uger. Behandlingen kan forlænges i op til 12 uger	B III	[181, 265] [266]
Ketoconazol	2 % creme	2 gange dgl. i 4 uger	B III	[267, 268]
Miconazol	2 % creme	2 gange dgl. i 4 uger	C II-ii	[262]
Andre midler Selendisulfid	2,5 % shampoo	De angrebne steder vaskes 1 gang dgl. i 3 dage. Profylaktisk anvendes shampooen 1 gang ugtl.	B II-ii	[257]
Propylenglycol*	Kutan- opløsning	2 gange dgl. i 3 uger. Profylaktisk 2 gange ugtl.	B II-ii	[257]

*Propylenglykol 50 % i vandig opløsning kan ordineres magistralt

Tabel 27. Systemisk behandling af *Malassezia* follikulit

Præparat	Formulering	Anvendelse	Rekommen- dations- og evidens niveau	Ref.
Itraconazol*	Kapsel	100-200 mg dgl. i op til 2-3 uger	A I-ii	[269-271]
Fluconazol*	Tablet	100-200 mg dgl. i 1-4 uger	B III	[272, 273, 266]
Isotretinoin	Kapsel	Doseres som ved behandling af akne	C III	[274]

* Ikke registreret til børn

Prognose

Topikal behandling: Selendisulfid og propylenglykol er to produkter, der begge har en antibakteriel virkning kombineret med en keratinolytisk effekt. Responsrate på henholdsvis 92 % og 100 % [257]. Monoterapi med ketoconazol har en responsrate på 89-100 % i studier på immunokompetente patienter [267, 268, 266]. Et studie har undersøgt effekten af monoterapi miconazol, og ingen af de 10 inkluderede patienter responderede på behandlingen [262] Econazol, som monoterapi, har en responsrate på 10-80 % [257, 262]. I Danmark findes econazol kun tilgængeligt i kombinationsterapi med topikale glukokortikoder.

Peroral behandling: Behandling med 100-200 mg itraconazol dagligt i 1-4 uger medfører klinisk bedring hos 69-100 %, [269-271, 259, 268, 275]. Behandling med 100-200 mg fluconazol dagligt i op til 4 uger medfører klinisk bedring hos 80-100 % [272, 266]. Systemisk

behandling med isotretinoin kan anvendes i svære tilfælde, evidensen er dog yderst begrænset [274, 276].

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 [277].

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 confirmere infektionen og sikre relevant svampebehandling. Se desuden 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.

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 [278]. 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 og 15-20 % af alle mænd er asymptomatiske bærere [279-281]. Hos patienter med balanoposthitis er *C. albicans* den tredje hyppigst isolerede infektiøse agens efter *Malassezia* sp. og *S. aureus* [282]. *C. albicans* er den hyppigst isolerede *Candida* species [279, 282, 283]. Prædisponerende faktorer er diabetes mellitus og immunosuppression. Dårlig hygiejne med sekret bag preputium, incontinen og anvendelse af ble øger risikoen [279, 283, 277]. Mænd, hvis kvindelige partner har *Candida* vaginit, kan få symptomer på balanoposthitis allerede 6-24 timer efter samleje [279].

Klinik

Kløe og brænden på glans og preputium. Objektivt ses erythem evt. papler med eller uden pustler og/eller fissurer på preputium [284, 277]. Patienter med immundefekt eller diabetes kan få en svær infektion med ødemer og ulcerationer [283].

Diagnostik

Podning til dyrkning for gær. Ved manglende respons anbefales speciesdiagnostik og evt. resistensbestemmelse

Behandling

Lokalbehandling (Tabel 28) er første valg, mens systemisk behandling (Tabel 29) 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. screene patienten for diabetes, HIV eller immundefekt, undersøge partner for *Candida* vaginit og evt. overveje omskæring [279]. Valg af behandling afhængig af species (Tabel 2).

Tabel 28. Lokal behandling af *Candida* balanitis

Præparat	Formulering	Dosis	Behandlings regime	Rekommen- dations- og evidensniveau	Ref.
Clotrimazol 1%*	Creme	Påføres det angrebne område	X 2 dgl. i 7 dage	A I-ii	[285, 286]
Miconazol*	Creme	Påføres det angrebne område	X 2 dgl. fortsæt 10 dage efter klinisk respons	B IV	[287, 286]
Ketoconazol	Creme	Påføres det angrebne område	X 1-2 dgl. fortsæt nogle dage efter klinisk respons	B IV	[288]
Econazol kombineret med steroid gr. 2	Creme	Kun ved svær inflammation	X 1-2 dgl. i få dage pga. risiko for bivirkninger	B IV	[287]

* Indeholder hjælpestoffer, der kan mindske den beskyttende effekt af kondom og pessar.

Tabel 29. Systemisk behandling af *Candida* balanitis

Præparat	Formulering	Dosis	Behandlings regime	Rekommendations- og evidensniveau	Ref.
Fluconazol	Kapsler	150 mg	x1 engangs dosering	A I-ii	[285, 286]
Itraconazol*	Kapsler	200 mg	x2 i en dag	B IV	[283]

* Ikke registreret til børn

Prognose

Er afhængig af patientens komorbiditet. Behandlingsrespons ca. 78-98 % 1 uge til 1 mdr. efter behandling [289, 285]. Der er ingen forskel i respons mellem clotrimazol og fluconazol behandling [285].

Kutan candidose

Definition

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

Baggrund

C. albicans er sjælden 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 [290]. Diabetikere, overvægtige og kroniske alkoholikere er prædisponerede [291].

Epidemiologi

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

Klinik

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

Behandling

Lokale antimykotika (Tabel 30) er første valg, og systemiske midler (Tabel 31) forbeholdt udbredt infektion eller ved samtidig immunsuppression. Det er vigtigt at holde det behandlede område tørt og evt. anvende barriere creme [292, 293]. Valg af behandling afhængig af species (Tabel 3).

Tabel 30. Lokal behandling af kutan candidose

Præparat	Formulering	Dosis	Behandlingsregime	Rekommen- dations- og evidensnive au	Ref.
Clotrimazol 1 %	Creme	Påføres det angrebne område	X 2-3 dgl. forsæt 14 dage efter klinisk respons	A I-ii	[294-296]
Miconazol	Creme	Påføres det angrebne område	X 2 dgl. forsæt 10 dage efter klinisk respons	A I-ii	[297, 298]
Ketoconazol	Creme	Påføres det angrebne område	X 1-2 dgl. forsæt nogle dage klinisk respons	B II-ii	[299]

Table 31. Systemisk behandling af kutan candidose

Præparat	Formulering	Dosis	Behandlings-regime	Rekommen-dations- og evidensniveau	Ref.
Fluconazol	Kapsler	150 mg	Ugtl. 4-6 uger	C I-ii	[107]
Fluconazol	Kapsler	50 mg	x 1 dgl. indtil klinisk respons max. 4 uger	C I-ii	[300, 107]
Itraconazol*	Kapsler	200 mg	x 1 dgl. i 1 uge	C IV	[288]
Itraconazol*	Kapsler	200 mg	x 2 dgl. i 1 uge	C IV	[265]

* Ikke registreret til børn

Prognose

Behandlingsresponset er afhængigt af patientens komorbiditet og immunstatus. Ved behandling med miconazol forventes klinisk og mykologisk respons hos 23-87 % [297, 298] og ved clotrimazol behandling 73 % [296], klinisk respons hos op til 97 % [295].

Behandlingsrespons for fluconazol 50 mg dagligt er 92 % vs. fluconazol 150 mg en gang ugentligt 100 % [300, 107].

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. [301]. Infektion er hyppig specielt hos immundefekte individer (HIV, diabetes, neutropeni, anæmi, cancerpatienter i kemo- og stråleterapi), protesebærere, xerostomi patienter (Mb. Sjögren, sclerodermi), tobaksrygere og hos patienter, som anvender inhalation af kortikosteroider, antibiotika eller har reflux samt patienter i immunsupprimerede behandling (særligt Interleukin-17-hæmmere) [302-307]. Det kan også ses hos nyfødte som trøske [301, 304].

Epidemiologi

C. albicans er hyppigst, men også non-*albicans* species så som *C. glabrata*, *C. krusei* m.fl. kan forårsage infektion [304]. Hos patienter med immunsuppression eller cancer er andelen af non-*albicans* species større (HIV-patienter 15 %, cancerpatienter ca. 45 %), formentlig fordi de tidligere er blevet behandlet med antimykotika [302, 308-310].

Klinik

Klinisk findes der flere former for primær oral candidose: pseudomembranøs (trøske), erytematøs og candida-leukoplaki (hyperplastisk candidose) [311].

Andre *Candida*-associerede sygdomme omfatter angulær cheilitis, median rhomboid glossitis, akut atrofisk candidiasis, kronisk atrofisk candidiasis, lineært gingivalt erytem og infektion i forbindelse med tandproteser [301, 303, 307].

Ved kroniske tilstande må biopsi overvejes af differentialdiagnostiske hensyn [307]. 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 [301]. Patienterne klager over brænden og smerter fra

mundhulen samt synkesmerter, hvilket ofte fører til vægttab og symptomer på insufficient ernæring [308].

Behandling (Tabel 32&33)

Behandling af børn med trøske er ofte ikke nødvendig.

Vurderes der at være tale om betydende infektion, anvendes nystatin eller miconazol oral gel til barnet. Hvis barnet ammes, må behov for behandling af mater bero på en klinisk vurdering, idet evidensen er mangelfuld. Miconazol- og clotrimazolcreme kan anvendes på papilla mammae.

Der skelnes mellem immunkompetente patienter og immunsupprimerede patienter.

Milde symptomer: Der anbefales lokal behandling med miconazol eller nystatin i 1-2 uger (Tabel 32) [312]. Hos børn vurderes miconazol og nystatinbehandling som ligeværdige.

Ved moderate eller svære symptomer: Der anbefales fluconazol behandling i 1-2 uger (Tabel 33) [313, 307].

Ved utilstrækkelig behandlingseffekt: Ved utilstrækkelig effekt af fluconazol 100 mg dagligt kan behandling med fluconazol 200 mg dagligt forsøges (Tabel 33). Ved fortsat insufficient effekt anbefales fornyet species diagnostisk og/eller resistensundersøgelse som ved recidiv.

Ved behandlingsrefraktær infektion: Anvendes itraconazol voriconazol, posaconazol, amfotericin B, anidulafungin, og caspofungin, 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 [310].

Tabel 32. Lokal behandling af oral candidose

Præparat	Formulering	Dosis	Behandlings- regime	Rekommen- dations- og evidens- niveau	Ref.
Nystatin	Suspension	100.000 IE	x 4 dgl.*	A II-i	[314, 158, 312]
Miconazol**				A II-i	[315, 314, 304]
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	[314, 316, 312]

*i 7 dage eller indtil klinisk effekt ** interaktion med marevan

Tabel 33. Systemisk behandling af oral candidose til voksne

Præparat	Formulering	Dosis	Behandlingsregime	Rekommen- dations- og evidensnive au	Ref.
Fluconazol	Kapsler	50-200 mg	x 1 dgl. 2-3-uger	A I-i	[315, 314, 158]
Fluconazol	Kapsler	150 mg	engangsdosering*	B I-i	[317]
Fluconazol	Kapsler	150 mg	x 1 pr. uge	B I-i	[265]
Itraconazol	Kapsler	100-200 mg	x 1 dgl. i 2 (-4) uger**	B I-i	[315, 158, 304, 307]
Fluconazol	Kapsler	750 mg	engangsdosering***	C I-i	[318]

*Kontinuerlig fluconazol behandling er bedre end intermitterende [314].

Studie på oral suspension og ikke kapsler. Itraconazol oral suspension optages markant bedre, hvorfor man må forvente, at effekten er mindre for kapsler. Itraconazol er ikke registreret til børn. *HIV-patienter

Andre tiltag

Hygiejne, inklusive desinfektion af tandprotese (II-ii) [304, 307], er vigtig. Hos patienter med tør mund er det vigtigt at anvende sialagoger for at opnå en beskyttelse af slimhinderne [301]. Nogle topikale antimykotika kan indeholde sukker, hvilket man bør være opmærksom på hos diabetiske patienter [301, 307].

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 og bedre til behandling af oral candidose hos cancerpatienter, som får kemoterapi, og hos HIV-patienter [319, 320, 302, 314, 321, 303, 310]. 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. Sjøgren, sclerodermi) eller immunsuppression. Hos de sidstnævnte er der en risiko for, at infektionen kan progredierte til en invasiv infektion, hvorfor det er vigtigt at behandle denne patientgruppe.

Vulvovaginal candidose

Definition

Vulvovaginal candidose (VVC) er en infektion med gærsvampen *Candida* i vulva og/eller vagina [322].

Baggrund

De fleste kvinder oplever enkelte tilfælde af vulvo-vaginal candidose [323]. VVC er den næsthøypigste årsag til vaginitis og diagnosticeres hos op til 40 % af kvinder med vaginale symptomer i almen praksis [323]. 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 immunsuppression eller er recidiverende tilfælde [277]. Recidiverende VVC (RVVC) er defineret som mindst 4 mykologisk verificerede tilfælde af VVC indenfor et år [277].

Epidemiologi

C. albicans er langt den hyppigst isolerede *Candida* sp. Andre arter udgør ca. 10-20 % [277], 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, immunsuppression og antibiotikabehandling [277]. VVC er desuden associeret med hyppig seksuel aktivitet (primært oral sex) samt anvendelse af kondomer, spermicider og indtagelse af højdosis østrogen [277]. Der er rapporteret et øget antal tilfælde af VVC i ugen før menstruation og ved graviditet [324, 325]. 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 [326, 327].

Klinik

De hyppigste, men ikke patognomoniske, symptomer er kløe og brænden fra vulva, ofte ledsaget af irritation, smerter og dyspareuni [277]. Objektivt ses erythem, ødem og fissurer, ofte ledsaget af hvidt flødeskindslignende udflåd [328, 277].

Diagnostik

Vaginal podning/svampeskrap til mikroskopi og/eller dyrkning [277]. Ved manglende respons kan udføres speciesdiagnostik evt. resistensbestemmelse ved dyrkning [277].

Behandling (Tabel 34&35)

Tabel 34. Ukompliceret VVC - Lokal behandling

Præparat	Formulering	Dosis	Behandlings-regime	Rekommen-dations- og evidensniveau	Ref.
Clotrimazol*	Vaginalcreme	10mg/ml	x 1 i 5-6 dage	A I-ii	[329, 330]
Clotrimazol*	Vaginaltablet	500 mg	x1	A I-ii	[329]
Clotrimazol*	Vaginaltablet	100 mg	x 1 i 6 dage	A I-ii	[329]
Nystatin**	Creme	100,000 IU nystatin/5 g x 1	x 1 i 2 uger	B I-ii	[313, 331]

* Indeholder hjælpestoffer, der kan mindske den beskyttende effekt af kondom og pessar.

**Nystatin kan skaffes som magistrelt præparat (se appendix).

Tabel 35. Ukompliceret VVC - Systemisk behandling

Forbeholdes patienter med gentagne episoder og mykologisk diagnose

Præparat	Formulering	Dosis	Behandlings- regime	Rekommen- dations- og evidensniveau	Ref.
Fluconazol*	Kapsler	150 mg	x1	A I-i	[332, 333]
Fluconazol	Kapsler	50 mg	x1 i 3 eller 6 dage	B I-ii	[334]
Itraconazol*	Kapsler	200 mg	x 2 i 1 dag	B I-i	[332]
Itraconazol*	Kapsler	200 mg	x1 i 3 dage	B I-i	[332]

* På grund af prishensyn anbefales 200 mg tabletter.

** Ikke registreret til børn

Kompliceret VVC og RVVC (Tabel 36)

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).

Tabel 36. Behandling af RVVC forårsaget af *C. albicans*

Præparat	Formulering	Dosis	Behandlingsregime	Rekommen- dations- og evidens- niveau	Ref.
Topikal					
Clotrimazol ^a	Vagitorier	200 mg	Akut behandling x 1 dgl. i 5 dage, derefter x 2 pr. uge i 6 mdr.	A I ii	[335]
Nystatin ^b	Creme	100,000 IU nystatin/ 5 g x 1	Induktion x 1 dgl. til remission af symptomer. Herefter x1 pr. uge	B IV	[336]
Borsyre ^c	Vagitorier	600 mg	1 gang dgl. i 21 dage	C III	[322]
Systemisk					
Fluconazol	Kapsler	150 mg	1-4 ugers interval i op til 6 mdr.	A I-ii	[337, 336]
Fluconazol	Kapsler	200 mg	Induktion 200 mg x 3/uge i en uge ^d Herefter 200 mg/uge i 2 mdr. ^d Herefter 200 mg/2. uger i 4 mdr. ^d Herefter 200 mg/mdr. i 6 mdr.	B III	[338]
Fluconazol	Kapsler	150 mg	1 gang ugtl. i 6 mdr.	B I-i	[331]
Itraconazol ^e	Kapsler	200 mg	Akut behandling efterfulgt af x1 5. og 6. dag i cyklus	C IV	[265]
Itraconazol ^e	Kapsler	200 mg	Akut behandling efterfulgt af x1-2 dgl. i 2 dage pr. uge/eller hver 2.-4. uge i op til 6 mdr.	B IV	[335, 339]
Voriconazol	Tablet	400 mg	400 mg x 2 dag 1, derefter 200 mg x2 dag 2 til 14 + topikal antimykotika	C III	[340]

^a Indeholder hjælpestoffer, der kan mindske den beskyttende effekt af kondom og pessar ^bNystatin kan skaffes som magistrelt præparat (se appendix). ^c Borsyre vagitorier kan bl.a. købes i håndkøb i USA, men i Danmark kun skaffes magistrelt produceret. Det har været brugt i mange år til behandling af azolresistent og behandlingsrefraktær RVVC, hvor alternative muligheder er stærkt begrænsede [341]. Borsyre og borater er angivet som reproduktionstoksisk [342], og EMA har for medicinsk brug anbefalet varsomhed med større doser til især børn og gravide [343]. Absorptionen fra vagitorierne er ukendt (hos én rask kvinde 6 %), og de er ud fra publicerede data generelt veltolerede og uden rapporterede skadelige følger [344, 341]. De nyere tyske, østrigske og schweiziske VVC guideline anbefaler alene borsyre til off-label brug i særlige behandlingsrefraktære tilfælde og hos post-menopausale kvinder [345, 346]. Indtil rollen af borsyre vagitorier er nærmere afklaret, bør brug til kvinder, der er (eller påtænker graviditet) og evt. med nedsat nyrefunktion (udskilles renalt) formodentligt undgås. ^dVed fortsatte symptomer og positiv mykologi ^e Ikke registreret til børn <2 år.

Gravide

Der anbefales lokal azolbehandling af gravide [347]. Ved 7 dages behandling er succesraten >90 % mod kun 50 % ved 4 dages behandling [347].

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) [329]. Klinisk symptomfrihed og negativ mykologi forventes hos 70-80 % [334, 329, 332]. Der er ingen forskel på effekt og 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 (Level I-i) [332].

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. [337]. Mykologisk effekt ved profylaktisk behandling med itraconazol 200 mg x 2 pr mdr. i 6 mdr. er ca. 40-77 % [335, 339]. Recidiv frekvensen ved profylaktisk behandling med topikal clotrimazol og oral itraconazol er ens [335]. RVVC med *C. albicans* behandlet med fluconazol efter individualiseret nedtrapning medførte 90 % symptomfri efter 6 mdr. og 77 % efter 1 år [338]. Behandlingsrefraktær VVC kan eventuelt behandles med voriconazol eller borsyre, men evidensen er sparsom og baseret på observationelle studier (level III) [340, 322].

Appendix

Terbinafin oral opløsning

Opskrift:

Terbinafin tabl 250 mg	5 stk
Glycerol 85 %	40 g
Solbærsyrup SA	67 g
Vand, renses til	100 ml

Koncentrationen på oral opløsning Terbinafin er: 12,5 mg/ml. (1250 mg terbinafin i 100 ml opløsning)

Dvs. 8 ml = 100 mg

10 ml = 125 mg

20 ml = 250 mg

Propylenglykol kutanopløsning til pityriasis versicolor og seborrhoisk dermatit

50 % vandig opløsning

Borsyre vagitorier

Kan ordineres via Glostrup Apotek.

Varenummer: 696005 Borsyre vagitorier 300 mg 10 stk

Varenummer: 694077 Borsyre vagitorier 600 mg 10 stk

Negle fjerner m/40% urea

Opskrift:

Urea	40 g
Lanolin, vandfrit	20 g
Bivoks, hvid	5 g
Parrafin, hvid blød	35 g

Nystatin creme

Opskrift:

Nystatin	2 g
Basiscreme til	100g

Web-adresser

www.produktresume.dk

www.pro.medicin.dk

www.guideline.gov

www.cks.nhs.uk

www.interaktionsdatabasen.dk

www.cdc.gov

www.doctorfungus.org

Mulige interessekonflikter

Navn	Virksomhed	Tilknytning
Ditte Marie L. Saunte	Novartis UCB Nordic Novartis Moberg Leo Pharma Pfizer Galderma	Advisory board, undervisning Advisory board, undervisning, faglig information Rejselegat, advisory board, undervisning Klinisk forskning Undervisning Rejselegat Undervisning
Karen MT Astvad	-	-
Morten Bue Svendsen	UCB Pfizer	Advisory Board Rejselegat
Marianne Hald	LeoPharma	Advisory Board
Mattias Henning	Rejselegater	Pfizer
	PhD-funding	LEO Foundation
Pernille Lindsø Andersen	Rejselegater	AbbVie og Allmirall
	PhD-funding	LEO Foundation
Maria Blomberg	Novartis	Advisory Board

Taksigelser

Forfatterne vil gerne takke forfatterne af de foregående versioner Rune Lindskov, Erik K. Foged, Else L. Svejgaard og Maiken C. Arendrup. Annett Finken takkes for sekretærbistand. Vi takker også de medlemmer fra Dansk Dermatologisk Selskab og Mikrobiologisk Selskab, der har kommenteret guideline i forbindelse med høringen.

Referenceliste

1. de Hoog S, Walsh TJ, Ahmed SA, et al. A conceptual framework for nomenclatural stability and validity of medically important fungi: a proposed global consensus guideline for fungal name changes supported by ABP, ASM, CLSI, ECMM, ESCMID-EFISG, EUCAST-AFST, FDLC, IDSA, ISHAM, MMSA, and MSGERC. *J Clin Microbiol.* 2023;61:e0087323.
2. Guillot J, Bond R. *Malassezia* Yeasts in Veterinary Dermatology: An Updated Overview. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:79.
3. Vijaya Chandra SH, Srinivas R, Dawson TL, Jr., Common JE. Cutaneous *Malassezia*: Commensal, Pathogen, or Protector? *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:614446.
4. Park M, Park S, Jung WH. Skin Commensal Fungus *Malassezia* and Its Lipases. *J Microbiol Biotechnol.* 2021;31:637-44.
5. Ehemann K, Mantilla MJ, Mora-Restrepo F, et al. Many ways, one microorganism: Several approaches to study *Malassezia* in interactions with model hosts. *PLoS Pathog.* 2022;18:e1010784.
6. Naik B, Sasikumar J, Das SP. From Skin and Gut to the Brain: The Infectious Journey of the Human Commensal Fungus *Malassezia* and Its Neurological Consequences. *Mol Neurobiol.* 2025 Jan;62(1):533-56.
7. de Hoog GSG, J.; Gené, J.; Ahmed, S.A.; Al-Hatmi, A.M.S.; Figueras, M.J.; Vitale, R.G. Atlas of Clinical Fungi The ultimate benchtool for diagnostics. In Part α: Introductions, Lower Fungui, Basidiomycetes, Yeasts, Filamentous Ascomycetes A-B,. Foundation Atlas of Clinical Fungi: Hilversum, The Netherlands; 2000.
8. Liu XZ, Wang QM, Göker M, et al. Towards an integrated phylogenetic classification of the Tremellomycetes. *Stud Mycol.* 2015;81:85-147.
9. Colombo AL, Padovan AC, Chaves GM. Current knowledge of *Trichosporon* spp. and *Trichosporonosis*. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24:682-700.
10. de Hoog GS, Dukik K, Monod M, et al. Toward a Novel Multilocus Phylogenetic Taxonomy for the Dermatophytes. *Mycopathologia.* 2017;182:5-31.
11. Gräser Y, Saunte DML. A Hundred Years of Diagnosing Superficial Fungal Infections: Where Do We Come From, Where Are We Now and Where Would We Like To Go? *Acta Derm Venereol.* 2020;100:adv00111.
12. de Hoog GS, Dukik K, Monod M, et al. Toward a Novel Multilocus Phylogenetic Taxonomy for the Dermatophytes. *Mycopathologia.* 2017;182:5-31.
13. Nenoff P, Verma SB, Uhrlaß S, et al. A clarion call for preventing taxonomical errors of dermatophytes using the example of the novel *Trichophyton mentagrophytes* genotype VIII uniformly isolated in the Indian epidemic of superficial dermatophytosis. *Mycoses.* 2019;62:6-10.
14. Kano R, Kimura U, Kakurai M, et al. *Trichophyton indotineae* sp. nov.: A New Highly Terbinafine-Resistant Anthropophilic Dermatophyte Species. *Mycopathologia.* 2020;185:947-58.
15. Tang C, Ahmed SA, Deng S, et al. Detection of emerging genotypes in *Trichophyton mentagrophytes* species complex: A proposal for handling biodiversity in dermatophytes. *Front Microbiol.* 2022;13:960190.
16. Duus L, Schachsen PK, Gertsen JB, et al. Terbinafine Resistance in *Trichophyton* Species From Patients With Recalcitrant Infections Detected by the EUCAST Broth Microdilution Method and DermaGenius Resistance Multiplex PCR Kit. *Mycoses.* 2025;68:e70011.
17. Petrini B, von Rosen ML. [Optimal dermatophyte diagnosis requires both microscopy and culture]. *Lakartidningen.* 2002;99:4084.

18. Begum J, Mir NA, Lingaraju MC, et al. Recent advances in the diagnosis of dermatophytosis. *J Basic Microbiol.* 2020;60:293-303.
19. Brillowska-Dabrowska A, Saunte DM, Arendrup MC. Five-hour diagnosis of dermatophyte nail infections with specific detection of *Trichophyton rubrum*. *J Clin Microbiol.* 2007;45:1200-4.
20. Arendrup MC, Jørgensen KM, Guinea J, et al. Multicentre validation of a EUCAST method for the antifungal susceptibility testing of microconidia-forming dermatophytes. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75:1807-19.
21. Arendrup MC, Kahlmeter G, Guinea J, Meletiadis J. How to: perform antifungal susceptibility testing of microconidia-forming dermatophytes following the new reference EUCAST method E.Def 11.0, exemplified by *Trichophyton*. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:55-60.
22. Singh A, Singh P, Dingemans G, et al. Evaluation of DermaGenius® resistance real-time polymerase chain reaction for rapid detection of terbinafine-resistant *Trichophyton* species. *Mycoses.* 2021;64:721-26.
23. Astvad KMT, Hare RK, Jørgensen KM, et al. Increasing Terbinafine Resistance in Danish *Trichophyton* Isolates 2019–2020. *J Fungi.* 2022;8:150.
24. Tang C AS, Deng S, et al. . Detection of emerging genotypes in *Trichophyton mentagrophytes* species complex: A proposal for handling biodiversity in dermatophytes. *Front Microbiol.* 2022;13:960190.
25. Abel MK, Murase JE. Oral and Topical Terbinafine for Fungal Infections in Pregnancy. *JAMA Dermatol.* 2020;156:371-72.
26. Foessleitner P, Farr A, Deinsberger J. Risk of fetal malformation, spontaneous abortion, and adverse pregnancy outcomes after gestational terbinafine exposure: a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2022;33:3073-79.
27. Olum R, Baluku JB, Kazibwe A, et al. Tolerability of oral itraconazole and voriconazole for the treatment of chronic pulmonary aspergillosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15:e0240374.
28. Mølgaard-Nielsen D, Pasternak B, Hviid A. Use of oral fluconazole during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2013;369:830-9.
29. Mølgaard-Nielsen D, Svanström H, Melbye M, et al. Association Between Use of Oral Fluconazole During Pregnancy and Risk of Spontaneous Abortion and Stillbirth. *JAMA.* 2016;315:58-67.
30. Pasternak B, Wintzell V, Furu K, et al. Oral Fluconazole in Pregnancy and Risk of Stillbirth and Neonatal Death. *JAMA.* 2018;319:2333-35.
31. Bérard A, Sheehy O, Zhao JP, et al. Associations between low- and high-dose oral fluconazole and pregnancy outcomes: 3 nested case-control studies. *CMAJ.* 2019;191:E179-E87.
32. Budani MC, Fensore S, Di Marzio M, Tiboni GM. Maternal use of fluconazole and congenital malformations in the progeny: A meta-analysis of the literature. *Reprod Toxicol.* 2021;100:42-51.
33. Hellfritsch M, Pottegård A, Pedersen AJ, et al. Topical Antimycotics for Oral Candidiasis in Warfarin Users. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2017;120:368-72.
34. Olson JM, Troxell T. Griseofulvin. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Todd Troxell declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
35. O'Sullivan DP, Needham CA, Bangs A, et al. Postmarketing surveillance of oral terbinafine in the UK: report of a large cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 1996;42:559-65.
36. Ameen M, Lear JT, Madan V, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of

- onychomycosis 2014. *Br J Dermatol*. 2014;171:937-58.
37. Kramer ON, Albrecht J. Clinical presentation of terbinafine-induced severe liver injury and the value of laboratory monitoring: a Critically Appraised Topic. *Br J Dermatol*. 2017;177:1279-84.
38. Patel D, Castelo-Soccio LA, Rubin AI, Streicher JL. Laboratory Monitoring During Systemic Terbinafine Therapy for Pediatric Onychomycosis. *JAMA Dermatol*. 2017;153:1326-27.
39. Stolmeier DA, Stratman HB, McIntee TJ, Stratman EJ. Utility of Laboratory Test Result Monitoring in Patients Taking Oral Terbinafine or Griseofulvin for Dermatophyte Infections. *JAMA Dermatol*. 2018;154:1409-16.
40. Stolmeier DA, Stratman EJ, McIntee TJ. Methodology of Evaluating the Laboratory Monitoring of Terbinafine Therapy-Reply. *JAMA Dermatol*. 2019;155:756-57.
41. Mayser P, Nenoff P, Reinell D, et al. S1 guidelines: Tinea capitis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18:161-79.
42. Nenoff P, Reinell D, Mayser P, et al. S1 Guideline onychomycosis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2023;21:678-92.
43. Brown A, Potesta M, Hameed A. Drug-Induced Liver Injury Secondary to Terbinafine Use. *Cureus*. 2024;16:e54453.
44. URL <https://pro.medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/318178> [accessed on 20.10 2024]
45. Elewski B, Tavakkol A. Safety and tolerability of oral antifungal agents in the treatment of fungal nail disease: a proven reality. *Ther Clin Risk Manag*. 2005;1:299-306.
46. Chang CH, Young-Xu Y, Kurth T, et al. The safety of oral antifungal treatments for superficial dermatophytosis and onychomycosis: a meta-analysis. *Am J Med*. 2007;120:791-8.
47. Pillans PI, Boyd IW. Toenails and agranulocytosis. *Intern Med J*. 2007;37:572-5.
48. Favus BH. 2007]
49. Foged EK, Nielsen T. Etiology of Dermatophytoses in Denmark Based on a Material of 1070 Cases: Die Ätiologie der Dermatophytosen in Dänemark nach einem Material von 1070 Fällen. *Mycoses*. 1982;25:121-25.
50. Svejgaard E, Onsberg P, Rosman N, et al. Dermatophytes and Dermatophytosis in Denmark 1979: Dermatophyten und Dermatophytosis in Dänemark 1979. *Mycoses*. 1982;25:263-69.
51. Veien NK, Hattel T, Justesen O, Nørholm A. [Superficial fungal infections of the skin]. *Ugeskr Laeger*. 1982;144:2706-8.
52. Saunte DM, Svejgaard EL, Haedersdal M, et al. Laboratory-based survey of dermatophyte infections in Denmark over a 10-year period. *Acta Derm Venereol*. 2008;88:614-6.
53. Saunte DML, Pereiro-Ferreirós M, Rodríguez-Cerdeira C, et al. Emerging antifungal treatment failure of dermatophytosis in Europe: take care or it may become endemic. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:1582-86.
54. Takenaka M, Murota H, Nishimoto K. Epidemiological survey of 42 403 dermatophytosis cases examined at Nagasaki University Hospital from 1966 to 2015. *J Dermatol*. 2020;47:615-21.
55. Zhang F, Feng Y, Wang S, et al. Case Report and Literature Review of Impetigo-Like Tinea Faciei. *Infect Drug Resist*. 2022;15:2513-21.
56. Leung KCA, Hon LK, Leong FK, et al. Tinea Capitis: An Updated Review. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*. 2020;14:58-68.
57. Gupta AK, Mays RR, Versteeg SG, et al. Tinea capitis in children: a systematic review of management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:2264-74.
58. Gómez-Moyano E, Crespo-Erchiga V. Tinea of vellus hair: an indication for

- systemic antifungal therapy. *Br J Dermatol.* 2010;163:603-06.
59. URL <https://www.drugs.com/dosage/griseofulvin.html> [accessed on 01.11 2024]
60. Fleece D, Gaughan JP, Aronoff SC. Griseofulvin Versus Terbinafine in the Treatment of Tinea Capitis: A Meta-analysis of Randomized, Clinical Trials. *Pediatrics.* 2004;114:1312-15.
61. Seebacher C, Abeck D, Brasch J, et al. Tinea capitis: ringworm of the scalp. *Mycoses.* 2007;50:218-26.
62. Elewski BE, Cáceres HW, DeLeon L, et al. 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.* 2008;59:41-54.
63. Tey HL, Tan ASL, Chan YC. Meta-analysis of randomized, controlled trials comparing griseofulvin and terbinafine in the treatment of tinea capitis. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:663-70.
64. Chen X, Jiang X, Yang M, et al. Systemic antifungal therapy for tinea capitis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016:Cd004685.
65. López-Gómez S, Del Palacio A, Van Cutsem J, et al. Itraconazole versus griseofulvin in the treatment of tinea capitis: a double-blind randomized study in children. *Int J Dermatol.* 1994;33:743-47.
66. Higgins EM, Fuller LC, Smith CH. Guidelines for the management of tinea capitis. *Br J Dermatol.* 2000;143:53-58.
67. Gupta AK, Ginter G. Itraconazole is Effective in the Treatment of Tinea Capitis Caused by *Microsporum Canis*. *Pediatr Dermatol.* 2001;18:519-22.
68. Ginter-Hanselmayer G, Smolle J, Gupta A. Itraconazole in the Treatment of Tinea Capitis Caused by *Microsporum canis*: Experience in a Large Cohort. *Pediatr Dermatol.* 2004;21:499-502.
69. Kakourou T, Uksal U. Guidelines for the Management of Tinea Capitis in Children. *Pediatr Dermatol.* 2010;27:226-28.
70. Ginter-Hanselmayer G, Seebacher C. Treatment of tinea capitis – a critical appraisal. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9:109-14.
71. González U, Seaton T, Bergus G, et al. Systemic antifungal therapy for tinea capitis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007:Cd004685.
72. Gupta AK, Dlova N, Taborda P, et al. Once weekly fluconazole is effective in children in the treatment of tinea capitis: a prospective, multicentre study. *Br J Dermatol.* 2000;142:965-68.
73. Fuller LC, Barton RC, Mohd Mustapa MF, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of tinea capitis 2014. *Br J Dermatol.* 2014;171:454-63.
74. Chen C, Koch LH, Dice JE, et al. A Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy of Selenium Sulfide Shampoo 1% and Ciclopirox Shampoo 1% as Adjunctive Treatments for Tinea Capitis in Children. *Pediatr Dermatol.* 2010;27:459-62.
75. Gupta AK, Friedlander SF, Simkovich AJ. Tinea capitis: An update. *Pediatr Dermatol.* 2022;39:167-72.
76. Chan Y-C, Friedlander SF. New treatments for tinea capitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2004;17:97-103.
77. Aharaz A, Jemec GBE, Hay RJ, Saunte DML. Tinea capitis asymptomatic carriers: what is the evidence behind treatment? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35:2199-207.
78. Aste N, Pau M, Biggio P. Tinea capitis in children in the district of Cagliari, Italy. *Mycoses.* 1997;40:231-33.
79. Skaastrop KN, Astvad KMT, Arendrup MC, et al. Disinfection trials with terbinafine-susceptible and terbinafine-resistant dermatophytes. *Mycoses.* 2022;65:741-46.

80. Honig PJ, Caputo GL, Leyden JJ, et al. Treatment of Kerions. *Pediatr Dermatol*. 1994;11:69-71.
81. Lindsø Andersen P, Jemec GB, Saunte DML. Treatment adherence and psychosocial impact of tinea capitis in families: Qualitative pilot study. *Dermatol Ther*. 2020;33:e13570.
82. Nenoff P, Verma SB, Vasani R, et al. The current Indian epidemic of superficial dermatophytosis due to *Trichophyton mentagrophytes*—A molecular study. *Mycoses*. 2019;62:336-56.
83. Uhrlaß S, Verma SB, Gräser Y, et al. *Trichophyton indotineae*—An Emerging Pathogen Causing Recalcitrant Dermatophytoses in India and Worldwide—A Multidimensional Perspective. *J Fungi*. 2022;8:757.
84. Kane MJ, Summerbell RC. Laboratory handbook of dermatophytes. A clinical guide and laboratory manual of dermatophytes and other filamentous fungi from skin, hair and nails. 1997.
85. Kermani F, Moosazadeh M, Hosseini SA, et al. Tinea *Gladiatorum* and Dermatophyte Contamination Among Wrestlers and in Wrestling Halls: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Microbiol*. 2020;77:602-11.
86. Sahoo AK, Mahajan R. Management of tinea corporis, tinea cruris, and tinea pedis: A comprehensive review. *Indian Dermatol Online J*. 2016;7:77-86.
87. Elgart ML. TINEA INCOGNITO: An Update on Majocchi Granuloma. *Dermatol Clin*. 1996;14:51-55.
88. Leung AK, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Tinea corporis: an updated review. *Drugs Context*. 2020;9:2020-5-6.
89. Kansal NK. Tinea *Pseudoimbricata*: A Striking "Ring-Within-a-Ring" Form of Corticosteroid-Modified Dermatophytosis. *Indian Dermatol Online J*. 2019;10:354-55.
90. Singal A, Jakhar D, Kaur I, et al. Tinea *Pseudoimbricata* as a Unique Manifestation of Steroid Abuse: A Clinico-Mycological and Dermoscopic Study from a Tertiary Care Hospital. *Indian Dermatol Online J*. 2019;10:422-25.
91. Saunte DML, Piraccini BM, Sergeev AY, et al. A survey among dermatologists: diagnostics of superficial fungal infections – what is used and what is needed to initiate therapy and assess efficacy? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:421-27.
92. Müller VL, Kreuter A, Uhrlaß S, Nenoff P. [*Trichophyton mentagrophytes* genotype VII increasingly causes anogenital infections]. *Dermatologie (Heidelb)*. 2024;75:48-54.
93. Rotta I, Ziegelmann PK, Otuki MF, et al. Efficacy of Topical Antifungals in the Treatment of Dermatophytosis: A Mixed-Treatment Comparison Meta-analysis Involving 14 Treatments. *JAMA Dermatol*. 2013;149:341-49.
94. El-Gohary M, van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, et al. Topical antifungal treatments for tinea cruris and tinea corporis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014:Cd009992.
95. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, El-Gohary M. Evidence-based topical treatments for tinea cruris and tinea corporis: a summary of a Cochrane systematic review. *Br J Dermatol*. 2015;172:616-41.
96. Voravutinon V. Oral treatment of tinea corporis and tinea cruris with terbinafine and griseofulvin: a randomized double blind comparative study. *J Med Assoc Thai*. 1993;76:388-93.
97. Gupta AK, Chaudhry M, Elewski B. Tinea corporis, tinea cruris, tinea nigra, and piedra. *Dermatol Clin*. 2003;21:395-400.
98. Amichai B, Grunwald MH, Davidovici B, et al. The effect of domestic laundry processes on fungal contamination of socks. *Int J Dermatol*. 2013;52:1392-94.
99. Bonifaz A, Saúl A. Comparative study between terbinafine 1% emulsion-gel versus ketoconazole 2% cream in

- tinea cruris and tinea corporis. *Eur J Dermatol.* 2000;10:107-9.
100. Budimulja U, Bramono K, Urip KS, et al. 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.* 2001;44:300-06.
 101. Lebwohl M, Elewski B, Eisen D, Savin RC. Efficacy and safety of terbinafine 1% solution in the treatment of interdigital tinea pedis and tinea corporis or tinea cruris. *Cutis.* 2001;67:261-6.
 102. Crevits B, Picoto A, Staberg B, et al. Comparison of efficacy and safety of oral fluconazole and topical clotrimazole in the treatment of tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis, and cutaneous candidiasis. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1998;59:503-10.
 103. Del Palacio Hernanz A, López Gómez S, González Lastra F, et al. A comparative double-blind study of terbinafine (Lamisil) and griseofulvin in tinea corporis and tinea cruris. *Clin Exp Dermatol.* 1990;15:210-16.
 104. Lachapelle JM, De Doncker P, Tennstedt D, et al. 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.* 1992;184:45-50.
 105. Panzer DM, Pariser RJ, Ruoff G, Ray TL. Double-blind comparison of itraconazole and placebo in the treatment of tinea corporis and tinea cruris. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31:232-34.
 106. Faergemann J, Mörk NJ, Haglund A, Odegård T. 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.* 1997;136:575-7.
 107. Nozickova M, Koudelkova V, Kulikova Z, et al. 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.* 1998;37:703-05.
 108. Brooks KE, Bender JF. Tinea pedis: diagnosis and treatment. *Clin Podiatr Med Surg.* 1996;13:31-46.
 109. Crawford F, Hollis S. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2007:Cd001434.
 110. Korting HC, Kiencke P, Nelles S, Rychlik R. Comparable Efficacy and Safety of Various Topical Formulations of Terbinafine in Tinea Pedis Irrespective of the Treatment Regimen. *Am J Clin Dermatol.* 2007;8:357-64.
 111. Ward H, Parkes N, Smith C, et al. Consensus for the Treatment of Tinea Pedis: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *J Fungi (Basel).* 2022;8:351.
 112. Ortonne J, Korting H, Viguié-Vallanet C, et al. 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.* 2006;20:1307-13.
 113. Svejgaard E, Avnstorp C, Wanscher B, et al. Efficacy and Safety of Short-Term Itraconazole in Tinea pedis: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Dermatology.* 1998;197:368-72.
 114. Kobayashi H, Mizuno N, Nakanishi T, et al. [Monthly cycles of 1-week therapy with itraconazole for patients with Tinea pedis]. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi.* 2002;43:73-7.
 115. Del Aguila R, Montero Gei F, Robles M, et al. Once-weekly oral doses of fluconazole 150 mg in the treatment of tinea pedis. *Clin Exp Dermatol.* 1992;17:402-06.
 116. Montero-Gei F, Perera A. Therapy with Fluconazole for Tinea Corporis, Tinea Cruris, and Tinea Pedis. *Clin Infect Dis.* 1992;14:S77-S81.
 117. Gupta AK, Cooper EA. Update in Antifungal Therapy of

- Dermatophytosis. *Mycopathologia*. 2008;166:353-67.
118. Bishnoi A, Vinay K, Dogra S. Emergence of recalcitrant dermatophytosis in India. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:250-51.
 119. Sonthalia S, Agrawal M, Goldust M, et al. Antifungal therapeutic failures in India: an important issue being overlooked. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:1181-82.
 120. Verma SB. Emergence of recalcitrant dermatophytosis in India. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018;18:718-19.
 121. Shen JJ, Arendrup MC, Verma S, Saunte DML. The Emerging Terbinafine-Resistant Trichophyton Epidemic: What Is the Role of Antifungal Susceptibility Testing? *Dermatology*. 2021;238:60-79.
 122. Rengasamy M, Shenoy MM, Dogra S, et al. Indian Association of Dermatologists, Venereologists and Leprologists (IADVL) Task Force against Recalcitrant Tinea (ITART) Consensus on the Management of Glabrous Tinea (INTACT). *Indian Dermatol Online J*. 2020;11:502-19.
 123. Khurana A, Sharath S, Sardana K, et al. Therapeutic Updates on the Management of Tinea Corporis or Cruris in the Era of Trichophyton Indotineae: Separating Evidence from Hype-A Narrative Review. *Indian J Dermatol*. 2023;68:525-40.
 124. Sharma P, Bhalla M, Thami GP, Chander J. Evaluation of efficacy and safety of oral terbinafine and itraconazole combination therapy in the management of dermatophytosis. *J Dermatolog Treat*. 2020;31:749-53.
 125. Singh S, Chandra U, Anchan VN, et al. Limited effectiveness of four oral antifungal drugs (fluconazole, griseofulvin, itraconazole and terbinafine) in the current epidemic of altered dermatophytosis in India: results of a randomized pragmatic trial*. *Br J Dermatol*. 2020;183:840-46.
 126. Khurana A, Masih A, Chowdhary A, et al. Correlation of *In Vitro* Susceptibility Based on MICs and Squalene Epoxidase Mutations with Clinical Response to Terbinafine in Patients with Tinea Corporis/Cruris. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62:e01038-18.
 127. Khurana A, Agarwal A, Singh A, et al. Predicting a therapeutic cut-off serum level of itraconazole in recalcitrant tinea corporis and cruris-A prospective trial. *Mycoses*. 2021;64:1480-88.
 128. Svejgaard EL, Nilsson J. Onychomycosis in Denmark: prevalence of fungal nail infection in general practice. *Mycoses*. 2004;47:131-35.
 129. Mügge C, Haustein U-F, Nenoff P. Causative agents of onychomycosis — a retrospective study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006;4:218-28.
 130. Sigurgeirsson B, Baran R. The prevalence of onychomycosis in the global population – A literature study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:1480-91.
 131. Gupta AK, Summerbell RC, Venkataraman M, Quinlan EM. Nondermatophyte mould onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:1628-41.
 132. Gupta AK, Lynde CW, Jain HC, et al. A higher prevalence of onychomycosis in psoriatics compared with non-psoriatics: a multicentre study. *Br J Dermatol*. 1997;136:786-9.
 133. Levy LA. Epidemiology of onychomycosis in special-risk populations. *J Am Podiatr Med Assoc*. 1997;87:546-50.
 134. Gupta AK, Konnikov N, Macdonald P, et al. Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: a multicentre survey. *Br J Dermatol*. 1998;139:665-71.
 135. Gupta AK, Gupta MA, Summerbell RC, et al. The epidemiology of onychomycosis: possible role of smoking and peripheral arterial disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000;14:466-69.
 136. Faergemann J, Baran R. Epidemiology, clinical presentation

- and diagnosis of onychomycosis. *Br J Dermatol.* 2003;149 (Suppl. 65):1-4.
137. Scher RK, Baran R. Onychomycosis in clinical practice: factors contributing to recurrence. *Br J Dermatol.* 2003;149:5-9.
138. Kulac M, Acar M, Karaca S, et al. Venous Insufficiency in Patients With Toenail Onychomycosis. *J Ultrasound Med.* 2005;24:1085-89.
139. Lecha M, Effendy I, Feuilhade de Chauvin M, et al. Treatment options – development of consensus guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19:25-33.
140. Reinell D. Topical treatment of onychomycosis with amorolfine 5% nail lacquer: comparative efficacy and tolerability of once and twice weekly use. *Dermatology.* 1992;184 Suppl 1:21-4.
141. Gupta AK, Einarson TR, Summerbell RC, Shear NH. An Overview of Topical Antifungal Therapy in Dermatomycoses. *Drugs.* 1998;55:645-74.
142. Ulbricht H, Wörz K. [Therapy with ciclopirox lacquer of onychomycoses caused by molds]. *Mycoses.* 1994;37 Suppl 1:97-100.
143. Welsh O, Vera-Cabrera L, Welsh E. Onychomycosis. *Clin Dermatol.* 2010;28:151-59.
144. Schalka S, Nunes S, Gomes Neto A. Comparative clinical evaluation of efficacy and safety of a formulation containing ciclopirox 8% in the form of a therapeutic nail lacquer in two different posologies for the treatment of onychomycosis of the toes. *An Bras Dermatol.* 2012;87:19-25.
145. Gupta AK, Stec N, Summerbell RC, et al. Onychomycosis: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:1972-90.
146. Baran R. Topical amorolfine for 15 months combined with 12 weeks of oral terbinafine, a cost-effective treatment for onychomycosis. *Br J Dermatol.* 2001;145 Suppl 60:15-9.
147. Tegner E. Seborrheic dermatitis of the face induced by PUVA treatment. *Acta Derm Venereol.* 1983;63:335-9.
148. Ameen M, Lear JT, Madan V, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014. *Br J Dermatol.* 2014;171:937-58.
149. Krob HA, Fleischer AB, D'Agostino R, Feldman SR. Terbinafine is More Effective Than Itraconazole in Treating Toenail Onychomycosis: Results from a Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cutan Med Surg.* 2003;7:306-11.
150. Gupta AK, Ryder JE, Johnson AM. Cumulative meta-analysis of systemic antifungal agents for the treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol.* 2004;150:537-44.
151. Yin Z, Xu J, Luo D. A meta-analysis comparing long-term recurrences of toenail onychomycosis after successful treatment with terbinafine versus itraconazole. *J Dermatolog Treat.* 2012;23:449-52.
152. Kreijkamp-Kaspers S, Hawke K, Guo L, et al. Oral antifungal medication for toenail onychomycosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7:Cd010031.
153. Zhang L, Xu H, Shi Y, et al. An exploration of the optimum dosage and number of cycles of itraconazole pulse therapy for severe onychomycosis. *Mycoses.* 2018;61:736-42.
154. Haugh M, Helou S, Boissel JP, Cribier BJ. Terbinafine in fungal infections of the nails: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Dermatol.* 2002;147:118-21.
155. Gupta A, Lynch L, Kogan N, Cooper E. The use of an intermittent terbinafine regimen for the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:256-62.
156. Warshaw EM, Fett DD, Bloomfield HE, et al. Pulse versus continuous terbinafine for onychomycosis: A randomized, double-blind, controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:578-84.
157. Tosti A, Piraccini BM, Lorenzi S, Iorizzo M. Treatment of

- nondermatophyte mold and *Candida* onychomycosis. *Dermatol Clin*. 2003;21:491-97.
158. Ruhnke M, Rickerts V, Cornely OA, et al. Diagnosis and therapy of *Candida* infections: joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Mycoses*. 2011;54:279-310.
 159. Gupta AK, Gregurek-Novak T, Konnikov N, et al. Itraconazole and terbinafine treatment of some nondermatophyte molds causing onychomycosis of the toes and a review of the literature. *J Cutan Med Surg*. 2001;5:206-10.
 160. Gupta AK, Wang T, Cooper EA, et al. A comprehensive review of nondermatophyte mould onychomycosis: Epidemiology, diagnosis and management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38:480-95.
 161. De Doncker PRG, Scher RK, Baran RL, et al. 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*. 1997;36:173-77.
 162. Gupta AK, Drummond-Main C, Cooper EA, et al. Systematic review of nondermatophyte mold onychomycosis: Diagnosis, clinical types, epidemiology, and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:494-502.
 163. Friedlander SF, Chan YC, Chan YH, Eichenfield LF. Onychomycosis Does Not Always Require Systemic Treatment for Cure: A Trial Using Topical Therapy. *Pediatr Dermatol*. 2013;30:316-22.
 164. Gupta AK, Venkataraman M, Shear NH, Piguet V. Onychomycosis in children - review on treatment and management strategies. *J Dermatolog Treat*. 2022;33:1213-24.
 165. Chen X, Jiang X, Yang M, et al. Systemic antifungal therapy for tinea capitis in children: An abridged Cochrane Review. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:368-74.
 166. Pandhi D, Verma P. Nail avulsion: indications and methods (surgical nail avulsion). *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78:299-308.
 167. Roberts DT, Taylor WD, Boyle J. Guidelines for treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol*. 2003;148:402-10.
 168. Trivedi NA, Shah PC. A meta-analysis comparing efficacy of continuous terbinafine with intermittent itraconazole for toenail onychomycosis. *Indian J Dermatol*. 2010;55:198-9.
 169. Gupta AK, Paquet M, Simpson F, Tavakkol A. Terbinafine in the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis: a meta-analysis of efficacy for continuous and intermittent regimens. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:267-72.
 170. Baran R, Sigurgeirsson B, de Berker D, et al. 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*. 2007;157:149-57.
 171. Gupta AK, Del Rosso JQ. An evaluation of intermittent therapies used to treat onychomycosis and other dermatomycoses with the oral antifungal agents. *Int J Dermatol*. 2000;39:401-11.
 172. Gupta AK, Konnikov N, Lynde CW. Single-blind, randomized, prospective study on terbinafine and itraconazole for treatment of dermatophyte toenail onychomycosis in the elderly. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:479-84.
 173. Rigopoulos D, Katoulis AC, Ioannides D, et al. 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*. 2003;149:151-56.

174. Sigurgeirsson B, Paul C, Curran D, Evans EGV. Prognostic factors of mycological cure following treatment of onychomycosis with oral antifungal agents. *Br J Dermatol*. 2002;147:1241-43.
175. Leung AK, Barankin B, Lam JM, et al. Tinea versicolor: an updated review. *Drugs Context*. 2022;11:2022-9-2.
176. Saunte DML, Gaitanis G, Hay RJ. Malassezia-Associated Skin Diseases, the Use of Diagnostics and Treatment. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:112.
177. Gupta A, Bluhm R, Summerbell R. Pityriasis versicolor. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16:19-33.
178. Gupta AK, Ryder JE, Nicol K, Cooper EA. Superficial fungal infections: an update on pityriasis versicolor, seborrheic dermatitis, tinea capitis, and onychomycosis. *Clin Dermatol*. 2003;21:417-25.
179. Hafez M, el-Shamy S. Genetic susceptibility in pityriasis versicolor. *Dermatologica*. 1985;171:86-8.
180. Faergemann J. Management of Seborrheic Dermatitis and Pityriasis Versicolor. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1:75-80.
181. Faergemann J. Pityrosporum ovale and skin diseases. *Keio J Med*. 1993;42:91-4.
182. Gupta AK, Batra R, Bluhm R, et al. Skin diseases associated with Malassezia species. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:785-98.
183. Hu SW, Bigby M. Pityriasis Versicolor: A Systematic Review of Interventions. *Arch Dermatol*. 2010;146:1132-40.
184. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, et al. Guidelines of care for superficial mycotic infections of the skin: Pityriasis (tinea) versicolor. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34:287-89.
185. Cam VT, Van TN, Hau KT, et al. Efficacy of Azole Antifungal in Treatment of Pityriasis Versicolor. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7:272-74.
186. Gobbato AA, Babadópulos T, Gobbato CA, et al. A randomized double-blind, non-inferiority Phase II trial, comparing dapaconazole tosylate 2% cream with ketoconazole 2% cream in the treatment of Pityriasis versicolor. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015;24:1399-407.
187. Shi TW, Zhang JA, Tang YB, et al. A randomized controlled trial of combination treatment with ketoconazole 2% cream and adapalene 0.1% gel in pityriasis versicolor. *J Dermatolog Treat*. 2015;26:143-6.
188. Sarkar S, Sengupta D, Basak S, et al. Comparative assessment of the efficacy of topical ketoconazole and topical luliconazole in cases of pityriasis versicolor at a tertiary care hospital in eastern India: A prospective, open, randomized controlled trial. *Indian Dermatol Online J*. 2016;7:335-6.
189. Treatment of tinea versicolor with a new antifungal agent, ciclopirox olamine cream 1%. *Clin Ther*. 1985;7:574-83.
190. Tanenbaum L, Anderson C, Rosenberg MJ, Akers W. 1% Sulconazole Cream v 2% Miconazole Cream in the Treatment of Tinea Versicolor: A Double-blind, Multicenter Study. *Arch Dermatol*. 1984;120:216-19.
191. Dehghan M, Akbari N, Alborzi N, et al. Single-dose oral fluconazole versus topical clotrimazole in patients with pityriasis versicolor: A double-blind randomized controlled trial. *The Journal of Dermatology*. 2010;37:699-702.
192. El-Housiny S, Shams Eldeen MA, El-Attar YA, et al. Fluconazole-loaded solid lipid nanoparticles topical gel for treatment of pityriasis versicolor: formulation and clinical study. *Drug Deliv*. 2018;25:78-90.
193. Sharma J, Kaushal J, Aggarwal K. A Comparative Study of Efficacy and Safety of Eberconazole versus Terbinafine in Patients of Tinea Versicolor. *Indian J Dermatol*. 2018;63:53-56.
194. Sánchez JL, Torres VM. Double-blind efficacy study of selenium sulfide in

- tinea versicolor. *J Am Acad Dermatol*. 1984;11:235-38.
195. Gupta AK, Batra R, Bluhm R, Faergemann J. Pityriasis versicolor. *Dermatol Clin*. 2003;21:413-29.
196. Faergemann J, Fredriksson T. Propylene glycol in the treatment of tinea versicolor. *Acta Derm Venereol*. 1980;60:92-3.
197. Farschian M, Yaghoobi R, Samadi K. Fluconazole versus ketoconazole in the treatment of tinea versicolor. *J Dermatolog Treat*. 2002;13:73-6.
198. Yazdanpanah MJ, Azizi H, Suizi B. Comparison between fluconazole and ketoconazole effectivity in the treatment of pityriasis versicolor. *Mycoses*. 2007;50:311-13.
199. Gupta AK, Lane D, Paquet M. Systematic review of systemic treatments for tinea versicolor and evidence-based dosing regimen recommendations. *J Cutan Med Surg*. 2014;18:79-90.
200. Wahab MA, Kamal SB, Shahin MR, et al. Efficacy of Itraconazole in the Prevention of Recurrence of Tinea Versicolor: A Three Year Follow Up. *Mymensingh Med J*. 2020;29:351-56.
201. Partap R, Kaur I, Chakrabarti A, Kumar B. Single-Dose Fluconazole versus Itraconazole in Pityriasis versicolor. *Dermatology*. 2004;208:55-59.
202. Köse O, Bülent Taştan H, Riza Gür A, Kurumlu Z. 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*. 2002;13:77-9.
203. Hersle K. Selenium sulphide treatment of tinea versicolor. *Acta Derm Venereol*. 1971;51:476-8.
204. Hull CA, Johnson SM. A double-blind comparative study of sodium sulfacetamide lotion 10% versus selenium sulfide lotion 2.5% in the treatment of pityriasis (tinea) versicolor. *Cutis*. 2004;73:425-9.
205. Montero-Gei F, Robles ME, Suchil P. Fluconazole vs. Itraconazole in the treatment of tinea versicolor. *Int J Dermatol*. 1999;38:601-03.
206. Faergemann J, Gupta AK, Al Mofadi A, et al. Efficacy of Itraconazole in the Prophylactic Treatment of Pityriasis (Tinea) Versicolor. *Arch Dermatol*. 2002;138:69-73.
207. Gupta AK, Bluhm R. Seborrheic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18:13-26; quiz 19-20.
208. Crespo-Erchiga V, Florencio VD. Malassezia yeasts and pityriasis versicolor. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19:139-47.
209. Broberg A, Faergemann J. Infantile seborrheic dermatitis and *Pityrosporum ovale*. *Br J Dermatol*. 1989;120:359-62.
210. Ruiz-Maldonado R, López-Matínez R, Pérez Chavarría EL, et al. *Pityrosporum ovale* in Infantile Seborrheic Dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 1989;6:16-20.
211. Gupta AK, Bluhm R, Cooper EA, et al. Seborrheic dermatitis. *Dermatol Clin*. 2003;21:401-12.
212. Binder RL, Jonelis FJ. Seborrheic Dermatitis in Neuroleptic-Induced Parkinsonism. *Arch Dermatol*. 1983;119:473-75.
213. Naldi L, Rebora A. Clinical practice. Seborrheic dermatitis. *N Engl J Med*. 2009;360:387-96.
214. Berk T, Scheinfeld N. Seborrheic dermatitis. *P t*. 2010;35:348-52.
215. Faergemann J. Treatment of seborrheic dermatitis of the scalp with ketoconazole shampoo. A double-blind study. *Acta Derm Venereol*. 1990;70:171-2.
216. Peter RU, Richarz-Barthauer U. 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*. 1995;132:441-45.
217. Piérard-Franchimont C, Piérard GE, Arrese JE, De Doncker P. Effect of Ketoconazole 1% and 2% Shampoos on Severe Dandruff and Seborrheic Dermatitis: Clinical, Squamometric and Mycological Assessments. *Dermatology*. 2001;202:171-76.

218. Dall'Oglio F, Lacarrubba F, Verzi AE, Micali G. Noncorticosteroid Combination Shampoo versus 1% Ketoconazole Shampoo for the Management of Mild-to-Moderate Seborrheic Dermatitis of the Scalp: Results from a Randomized, Investigator-Single-Blind Trial Using Clinical and Trichoscopic Evaluation. *Skin Appendage Disord.* 2016;1:126-30.
219. Squire RA, Goode K. 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.* 2002;13:51-60.
220. Shuster S, Meynadier J, Kerl H, Nolting S. Treatment and Prophylaxis of Seborrheic Dermatitis of the Scalp With Antipityrosporal 1% Ciclopirox Shampoo. *Arch Dermatol.* 2005;141:47-52.
221. Ratnavel RC, Squire RA, Boorman GC. Clinical efficacies of shampoos containing ciclopirox olamine (1.5%) and ketoconazole (2.0%) in the treatment of seborrheic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2007;18:88-96.
222. Veraldi S, Barbareschi M, Martella A, Milani M. Efficacy and tolerability of 1% ciclopirox shampoo in the treatment of moderate-to-severe scalp seborrheic dermatitis: a multicenter, prospective, assessor-blinded trial. *G Ital Dermatol Venereol.* 2019;154:342-46.
223. Joly P, Tejedor I, Tetart F, et al. Tacrolimus 0.1% versus ciclopiroxolamine 1% for maintenance therapy in patients with severe facial seborrheic dermatitis: A multicenter, double-blind, randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84:1278-84.
224. Faergemann J. Pharmacology and Treatment Seborrheic dermatitis and Pityrosporum orbiculare: treatment of seborrheic dermatitis of the scalp with miconazole-hydrocortisone (Daktacort), miconazole and hydrocortisone. *Br J Dermatol.* 1986;114:695-700.
225. Piérard-Franchimont C, Goffin V, Decroix J, Piérard GE. A multicenter randomized trial of ketoconazole 2% and zinc pyrithione 1% shampoos in severe dandruff and seborrheic dermatitis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2002;15:434-41.
226. Massiot P, Clavaud C, Thomas M, et al. Continuous clinical improvement of mild-to-moderate seborrheic dermatitis and rebalancing of the scalp microbiome using a selenium disulfide-based shampoo after an initial treatment with ketoconazole. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21:2215-25.
227. Faergemann J. Propylene glycol in the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp: a double-blind study. *Cutis.* 1988;42:69-71.
228. Emtestam L, Svensson Å, Rensfeldt K. 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.* 2012;55:393-403.
229. Stratigos JD, Antoniou C, Katsambas A, et al. Ketoconazole 2% cream versus hydrocortisone 1% cream in the treatment of seborrheic dermatitis: A double-blind comparative study. *J Am Acad Dermatol.* 1988;19:850-53.
230. Papp KA, Papp A, Dahmer B, Clark CS. 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.* 2012;67:e11-e15.
231. Warshaw EM, Wohlhuter RJ, Liu A, et al. 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.* 2007;57:257-64.
232. Ang-Tiu CU, Meghrajani CF, Maano CC. Pimecrolimus 1% cream for the treatment of seborrheic dermatitis: a

- systematic review of randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2012;5:91-7.
233. Zhao J, Sun W, Zhang C, et al. Comparison of different regimens of pimecrolimus 1% cream in the treatment of facial seborrheic dermatitis. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17:90-94.
 234. Aizzadeh M, Pahlevan D, Bagheri B. The efficacy and safety of pimecrolimus 1% cream vs. sertaconazole 2% cream in the treatment of patients with facial seborrheic dermatitis: a randomized blinded trial. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47:926-31.
 235. Kim HO, Yang YS, Ko HC, et al. Maintenance Therapy of Facial Seborrheic Dermatitis with 0.1% Tacrolimus Ointment. *Ann Dermatol*. 2015;27:523-30.
 236. Liu J, Han C, Feng X, et al. Effective Picosecond Nd:YAG laser on seborrheic dermatitis and its mechanism. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21:2449-57.
 237. Kose O, Erbil H, Gur A. Oral itraconazole for the treatment of seborrheic dermatitis: an open, noncomparative trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19:172-75.
 238. Shemer A, Kaplan B, Nathansohn N, et al. Treatment of moderate to severe facial seborrheic dermatitis with itraconazole: an open non-comparative study. *Isr Med Assoc J*. 2008;10:417-8.
 239. Das J, Majumdar M, Chakraborty U, et al. Oral itraconazole for the treatment of severe seborrheic dermatitis. *Indian J Dermatol*. 2011;56:515-6.
 240. Ghodsi SZ, Abbas Z, Abedeni R. Efficacy of Oral Itraconazole in the Treatment and Relapse Prevention of Moderate to Severe Seborrheic Dermatitis: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16:431-7.
 241. Abbas Z, Ghodsi SZ, Abedeni R. Effect of itraconazole on the quality of life in patients with moderate to severe seborrheic dermatitis: a randomized, placebo-controlled trial. *Dermatol Pract Concept*. 2016;6:11-6.
 242. Van TN, Thi NH, Van TH, et al. Efficacy of Oral Itraconazole in the Treatment of Seborrheic Dermatitis in Vietnamese Adults Patients. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7:224-26.
 243. Thi Thu Do H, Van Le T, Kanekura T. Comparison of oral itraconazole given for two days plus topical tacrolimus versus topical tacrolimus for maintenance treatment of seborrheic dermatitis in Vietnam. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2023;89:748-50.
 244. Alizadeh N, Monadi Nori H, Golchi J, et al. Comparison the efficacy of fluconazole and terbinafine in patients with moderate to severe seborrheic dermatitis. *Dermatol Res Pract*. 2014;2014:705402.
 245. de Souza Leão Kamamoto C, Sanudo A, Hassun KM, Bagatin E. Low-dose oral isotretinoin for moderate to severe seborrhea and seborrheic dermatitis: a randomized comparative trial. *Int J Dermatol*. 2017;56:80-85.
 246. Foley P, Zuo Y, Plunkett A, et al. The Frequency of Common Skin Conditions in Preschool-aged Children in Australia: Seborrheic Dermatitis and Pityriasis Capitis (Cradle Cap). *Arch Dermatol*. 2003;139:318-22.
 247. Taieb A, Legrain V, Palmier C, et al. Topical ketoconazole for infantile seborrheic dermatitis. *Dermatologica*. 1990;181:26-32.
 248. Cook BA, Warshaw EM. Role of Topical Calcineurin Inhibitors in the Treatment of Seborrheic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10:103-18.
 249. Braza TJ, DiCarlo JB, Soon SL, McCall CO. Tacrolimus 0.1% ointment for seborrheic dermatitis: an open-label pilot study. *Br J Dermatol*. 2003;148:1242-44.
 250. Meshkinpour A, Sun J, Weinstein G. An open pilot study using tacrolimus ointment in the treatment of

- seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:145-47.
251. Rigopoulos D, Ioannides D, Kalogeromitros D, et al. 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.* 2004;151:1071-75.
 252. Firooz A, Solhpour A, Gorouhi F, et al. Pimecrolimus Cream, 1%, vs Hydrocortisone Acetate Cream, 1%, in the Treatment of Facial Seborrheic Dermatitis: A Randomized, Investigator-Blind, Clinical Trial. *Arch Dermatol.* 2006;142:1065-86.
 253. Wollina U. The Role of Topical Calcineurin Inhibitors for Skin Diseases Other Than Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2007;8:157-73.
 254. Koc E, Arca E, Kose O, Akar A. 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.* 2009;20:4-9.
 255. Zirwas MJ, Draelos ZD, DuBois J, et al. Efficacy of Roflumilast Foam, 0.3%, in Patients With Seborrheic Dermatitis: A Double-blind, Vehicle-Controlled Phase 2a Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2023;159:613-20.
 256. Yanfei Z, Xiaoying N, Dingwei Z, et al. Efficacy and safety of oral isotretinoin in the treatment of moderate to severe seborrheic dermatitis: a retrospective study. *Int J Dermatol.* 2023;62:759-63.
 257. Back O, Faergemann J, Hornqvist R. Pityrosporum folliculitis: a common disease of the young and middle-aged. *J Am Acad Dermatol.* 1985;12:56-61.
 258. Bulmer GS, Pu XM, Yi LXT. Malassezia Folliculitis in China. *Mycopathologia.* 2008;165:411-12.
 259. Durdu M, Guran M, Ilkit M. Epidemiological characteristics of Malassezia folliculitis and use of the May-Grunwald-Giemsa stain to diagnose the infection. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;76:450-7.
 260. Gaitanis G, Magiatis P, Hantschke M, et al. The Malassezia genus in skin and systemic diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25:106-41.
 261. Henning MAS, Hay R, Rodriguez-Cerdeira C, et al. Position statement: Recommendations on the diagnosis and treatment of Malassezia folliculitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37:1268-75.
 262. Abdel-Razek M, Fadaly G, Abdel-Raheim M, al-Morsy F. Pityrosporum (Malassezia) folliculitis in Saudi Arabia--diagnosis and therapeutic trials. *Clin Exp Dermatol.* 1995;20:406-9.
 263. Levy A, Feuilhade de Chauvin M, Dubertret L, et al. [Malassezia folliculitis: characteristics and therapeutic response in 26 patients]. *Ann Dermatol Venereol.* 2007;134:823-8.
 264. Jacinto-Jamora S, Tamesis J, Katigbak ML. Pityrosporum folliculitis in the Philippines: diagnosis, prevalence, and management. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:693-6.
 265. Svejgaard EL, Foged EK, Larsen PØ, et al. Retningslinier for anvendelsen af antimykotika ved superficielle mykoser: Udarbejdet for Dansk Dermatologisk Selskab. Lægeforeningens Forlag; 2000.
 266. Prindaville B, Belazarian L, Levin NA, Wiss K. Pityrosporum folliculitis: A retrospective review of 110 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:511-14.
 267. Lee JD, Yi JY, Kim SY, et al. Pityrosporum folliculitis - clinical and histopathological observation. *Annals of Dermatology.* 1990;2:83-88.
 268. Suzuki C, Hase M, Shimoyama H, Sei Y. Treatment Outcomes for Malassezia Folliculitis in the Dermatology Department of a University Hospital in Japan. *Med Mycol J.* 2016;57:E63-6.
 269. Parsad D, Saini R, Negi KS. Short-term treatment of pityrosporum folliculitis: a double blind placebo-

- controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1998;11:188-90.
270. Yu HJ, Lee SK, Son SJ, et al. Steroid acne vs. *Pityrosporum folliculitis*: the incidence of *Pityrosporum ovale* and the effect of antifungal drugs in steroid acne. *Int J Dermatol*. 1998;37:772-7.
 271. Caputo RB, M. Itraconazole: new horizons. *G Ital Dermatol Venereol*. 2002;2002:181-7.
 272. Rhie S, Turcios R, Buckley H, Suh B. Clinical features and treatment of *Malassezia folliculitis* with fluconazole in orthotopic heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19:215-9.
 273. Ayers K, Sweeney SM, Wiss K. *Pityrosporum Folliculitis*: Diagnosis and Management in 6 Female Adolescents With Acne Vulgaris. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159:64-67.
 274. Friedman SJ. *Pityrosporum folliculitis*: treatment with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16:632-3.
 275. Pürnak S, Durdu M, Tekindal MA, et al. The Prevalence of *Malassezia Folliculitis* in Patients with Papulopustular/Comedonal Acne, and Their Response to Antifungal Treatment. *Skinmed*. 2018;16:99-104.
 276. Goodfield MJ, Saihan EM. Failure of isotretinoin therapy in *Pityrosporum folliculitis*. *J Am Acad Dermatol*. 1988;18:143-4.
 277. Achkar JM, Fries BC. *Candida* infections of the genitourinary tract. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:253-73.
 278. Edwards S. Balanitis and balanoposthitis: a review. *Genitourin Med*. 1996;72:155-9.
 279. Mayser P. Mycotic infections of the penis. *Andrologia*. 1999;31 Suppl 1:13-6.
 280. Iskit S, Ilkit M, Turç-Biçer A, et al. Effect of circumcision on genital colonization of *Malassezia* spp. in a pediatric population. *Med Mycol*. 2006;44:113-7.
 281. Aridogan IA, Ilkit M, Izol V, et al. Glans penis and prepuce colonisation of yeast fungi in a paediatric population: pre- and postcircumcision results. *Mycoses*. 2009;52:49-52.
 282. Alsterholm M, Flytström I, Leifsdottir R, et al. Frequency of bacteria, *Candida* and *malassezia* species in balanoposthitis. *Acta Derm Venereol*. 2008;88:331-6.
 283. Lisboa C, Ferreira A, Resende C, Rodrigues AG. Infectious balanoposthitis: management, clinical and laboratory features. *Int J Dermatol*. 2009;48:121-4.
 284. Management of genital candidiasis. Working Group of the British Society for Medical Mycology. *BMJ*. 1995;310:1241-4.
 285. Stary A, Soeltz-Szoets J, Ziegler C, et al. Comparison of the efficacy and safety of oral fluconazole and topical clotrimazole in patients with candida balanitis. *Genitourin Med*. 1996;72:98-102.
 286. Edwards SK, Bunker CB, van der Snoek EM, van der Meijden WI. 2022 European guideline for the management of balanoposthitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37:1104-17.
 287. Edwards SK. European guideline for the management of balanoposthitis. *Int J STD AIDS*. 2001;12 Suppl 3:68-72.
 288. URL www.medicin.dk [accessed on 30.10 2024]
 289. Waugh MA, Evans EG, Nayyar KC, Fong R. Clotrimazole (Canesten) in the treatment of candidal balanitis in men. With incidental observations on diabetic candidal balanoposthitis. *Br J Vener Dis*. 1978;54:184-6.
 290. Richardsom MD WD. *Fungal infection. Diagnosis and Management*. Malden: Blackwell Publishing Ltd.; 2004.
 291. Rippon JW. *Medical Mycology. The Pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes*. W. B. SAUNDERS COMPANY; 1988.
 292. URL <https://sorbact.dk/anvendelsesomraad/svampeinfektion-i-hudfolder/> [accessed on 15.10 2024]
 293. URL <https://www.coloplast.dk/sar/sar-interdry/> [accessed on 12.10 2024]

294. Clayton YM, Connor BL. 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*. 1973;89:297-303.
295. Spiekermann PH, Young MD. Clinical evaluation of clotrimazole. A broad-spectrum antifungal agent. *Arch Dermatol*. 1976;112:350-2.
296. del Palacio A, Ortiz FJ, Pérez A, et al. A double-blind randomized comparative trial: eberconazole 1% cream versus clotrimazole 1% cream twice daily in *Candida* and dermatophyte skin infections. *Mycoses*. 2001;44:173-80.
297. Cullin SI. Cutaneous candidiasis: treatment with miconazole nitrate. *Cutis*. 1977;19:126-9.
298. Spraker MK, Gisoldi EM, Siegfried EC, et al. Topical miconazole nitrate ointment in the treatment of diaper dermatitis complicated by candidiasis. *Cutis*. 2006;77:113-20.
299. Greer D, Jolly HW. Topical ketoconazole treatment of cutaneous candidiasis. *J Am Acad Dermatol*. 1988;18:748-50.
300. Stengel F, Robles-Soto M, Galimberti R, Suchil P. Fluconazole versus ketoconazole in the treatment of dermatophytoses and cutaneous candidiasis. *Int J Dermatol*. 1994;33:726-9.
301. Laudenbach JM, Epstein JB. Treatment strategies for oropharyngeal candidiasis. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10:1413-21.
302. Lalla RV, Latortue MC, Hong CH, et al. A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer*. 2010;18:985-92.
303. Pankhurst CL. Candidiasis (oropharyngeal). *BMJ Clin Evid*. 2013;2013:1304.
304. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62:e1-50.
305. Yang IA, Ferry OR, Clarke MS, et al. Inhaled corticosteroids versus placebo for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;3:Cd002991.
306. Bilal H, Khan MN, Khan S, et al. Risk of candidiasis associated with interleukin-17 inhibitors: Implications and management. *Mycology*. 2024;15:30-44.
307. Taylor M, Brizuela M, Raja A. Oral Candidiasis. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Melina Brizuela declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Avais Raja declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
308. Sharon V, Fazel N. Oral candidiasis and angular cheilitis. *Dermatol Ther*. 2010;23:230-42.
309. Mushi MF, Mtemisika CI, Bader O, et al. High Oral Carriage of Non-albicans *Candida* spp. among HIV-infected individuals. *Int J Infect Dis*. 2016;49:185-8.
310. Rajadurai SG, Maharajan MK, Veettil SK, Gopinath D. Comparative Efficacy of Antifungal Agents Used in the Treatment of Oropharyngeal Candidiasis among HIV-Infected Adults: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Fungi (Basel)*. 2021;7:637.
311. Reichart PA, Samaranayake LP, Philipsen HP. Pathology and clinical correlates in oral candidiasis and its variants: a review. *Oral Dis*. 2000;6:85-91.
312. Xiao Y, Yuan P, Sun Y, et al. Comparison of topical antifungal agents for oral candidiasis treatment: a systematic review and meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2022;133:282-91.
313. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical Practice Guidelines for

- the Management Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48:503-35.
314. Pienaar ED, Young T, Holmes H. Interventions for the prevention and management of oropharyngeal candidiasis associated with HIV infection in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010:Cd003940.
 315. Ellepola AN, Samaranayake LP. Oral candidal infections and antimycotics. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2000;11:172-98.
 316. Mukherjee PK, Chen H, Patton LL, et al. Topical gentian violet compared with nystatin oral suspension for the treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-1-infected participants. *AIDS*. 2017;31:81-88.
 317. De Wit S, O'Doherty E, De Vroey C, Clumeck N. 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*. 1998;26:159-70.
 318. Hamza OJ, Matee MI, Brüggemann RJ, et al. 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*. 2008;47:1270-6.
 319. Gotzsche PC, Johansen HK. Nystatin prophylaxis and treatment in severely immunodepressed patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000:Cd002033.
 320. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Interventions for preventing oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007:Cd003807.
 321. Worthington HV, Clarkson JE, Khalid T, et al. Interventions for treating oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010:Cd001972.
 322. File B, Sobel R, Becker M, Nyirjesy P. Fluconazole-Resistant *Candida albicans* Vaginal Infections at a Referral Center and Treated With Boric Acid. *J Low Genit Tract Dis*. 2023;27:262-65.
 323. Anderson MR, Klink K, Cohrssen A. Evaluation of vaginal complaints. *JAMA*. 2004;291:1368-79.
 324. Cotch MF, Hillier SL, Gibbs RS, Eschenbach DA. Epidemiology and outcomes associated with moderate to heavy *Candida* colonization during pregnancy. Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178:374-80.
 325. Eckert LO, Hawes SE, Stevens CE, et al. Vulvovaginal candidiasis: clinical manifestations, risk factors, management algorithm. *Obstet Gynecol*. 1998;92:757-65.
 326. Babula O, Lazdane G, Kroica J, et al. Relation between recurrent vulvovaginal candidiasis, vaginal concentrations of mannose-binding lectin, and a mannose-binding lectin gene polymorphism in Latvian women. *Clin Infect Dis*. 2003;37:733-7.
 327. Giraldo PC, Babula O, Gonçalves AK, et al. Mannose-binding lectin gene polymorphism, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol*. 2007;109:1123-8.
 328. Owen MK, Clenney TL. Management of vaginitis. *Am Fam Physician*. 2004;70:2125-32.
 329. Nurbhai M, Grimshaw J, Watson M, et al. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:Cd002845.
 330. Mirzaeei S, Zangeneh M, Veisi F, et al. Chlorhexidine, clotrimazole, metronidazole and combination therapy in the treatment of vaginal infections. *J Med Life*. 2021;14:250-56.
 331. Fan S, Liu X, Wu C, et al. Vaginal nystatin versus oral fluconazole for the treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis. *Mycopathologia*. 2015;179:95-101.

332. Pitsouni E, Iavazzo C, Falagas ME. 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*. 2008;198:153-60.
333. Mikamo H, Matsumizu M, Nakazuru Y, et al. Efficacy and safety of a single oral 150 mg dose of fluconazole for the treatment of vulvovaginal candidiasis in Japan. *J Infect Chemother*. 2015;21:520-6.
334. Watson MC, Grimshaw JM, Bond CM, et al. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal agents for the treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush): a systematic review. *BJOG*. 2002;109:85-95.
335. Fong IW. The value of chronic suppressive therapy with itraconazole versus clotrimazole in women with recurrent vaginal candidiasis. *Genitourin Med*. 1992;68:374-7.
336. Watson C, Pirota M. Recurrent vulvovaginal candidiasis - current management. *Aust Fam Physician*. 2011;40:149-51.
337. Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med*. 2004;351:876-83.
338. Donders G, Bellen G, Byttebier G, et al. Individualized decreasing-dose maintenance fluconazole regimen for recurrent vulvovaginal candidiasis (ReCiDiF trial). *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:613.e1-9.
339. Witt A, Kaufmann U, Bitschnau M, et al. Monthly itraconazole versus classic homeopathy for the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis: a randomised trial. *BJOG*. 2009;116:1499-505.
340. Morris GC, Dean G, Soni S, et al. Outcomes and experiences of using oral voriconazole with or without concomitant topical agents to treat refractory vulvovaginal yeast infections. *Int J STD AIDS*. 2022;33:1134-41.
341. Lærkeholm Müller M, Damsted Petersen C, Saunte DML. Boric Acid for the Treatment of Vaginitis: New Possibilities Using an Old Anti-Infective Agent: A Systematic Review. *Dermatol Ther*. 2024;2024:2807070. URL <https://echa.europa.eu/da/substance-information/-/substanceinfo/100.239.155> [accessed on 30.10 2024]
342. URL https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/boric-acid-and-borate-used-excipients-report-published-support-questions-and-answers-boric-acid-and-borates-used-excipients-medicinal-products-human-use-rev-1_en.pdf [accessed on 20.10 2024]
343. URL https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/boric-acid-and-borate-used-excipients-report-published-support-questions-and-answers-boric-acid-and-borates-used-excipients-medicinal-products-human-use-rev-1_en.pdf [accessed on 20.10 2024]
344. Mittelstaedt R, Kretz A, Levine M, et al. Data on Safety of Intravaginal Boric Acid Use in Pregnant and Nonpregnant Women: A Narrative Review. *Sex Transm Dis*. 2021;48:e241-e47.
345. Farr A, Effendy I, Frey Tirri B, et al. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). *Mycoses*. 2021;64:583-602.
346. Farr A, Effendy I, Tirri BF, et al. Vulvovaginal Candidosis (Excluding Mucocutaneous Candidosis): Guideline of the German (DGGG), Austrian (OEGGG) and Swiss (SGGG) Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/072, September 2020). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021;81:398-421.
347. Young GL, Jewell D. Topical treatment for vaginal candidiasis (thrush) in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001:Cd000225.