

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's-Gravenhage

Uw brief van
10 september 2008

Uw kenmerk

Datum
23 februari 2009

Ons kenmerk
PAK/29018964

Behandeld door
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer
(020) 797 85 23

Onderwerp
CFH-rapport beoordeling
miconazol (Loramyc®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 10 september 2008 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over miconazol (Loramyc®). De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) heeft deze beoordeling afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 09/06 dat als bijlage is toegevoegd.

Miconazol muco-adhesieve buccale tablet 50 mg is geregistreerd voor oropharyngeale candidiasis bij een immuundeficiëntie. Volgens CFH-rapport 09/06 is miconazol mucoadhesieve buccale tablet onderling vervangbaar met de miconazol orale gel en nystatine en amfotericine B suspensie. Het kan daarom worden opgenomen op bijlage 1A in cluster cluster 1A07ACAOS V met een standaarddosering van 50 mg.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 09/06

miconazol (Loramyc®)

**vastgesteld in de CFH-vergadering van 26
januari 2009**

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

28083943

Afdeling

Pakket

Auteur

dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8892

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe toedieningsvorm
1	2.a.	miconazol (Loramyc®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5.	Standaarddosering
3	2.a.6.	Conclusie plaats in het GVS
3	2.a.7.	Literatuur

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 10 september 2008
2. Farmacotherapeutisch rapport Loramyc®

1. Inleiding

In de brief van 10 september 2008 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Loramyc®.

2. Nieuwe toedieningsvorm

2.a. miconazol (Loramyc®)

Samenstelling

Muco-adhesieve buccale tablet 50 mg.

Geregistreeerde indicatie

Oropharyngeale candidiasis bij een immuundeficiëntie.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor om miconazol buccale tablet op te nemen op bijlage 1B, omdat het niet onderling vervangbaar is met enig ander geneesmiddel in het Geneesmiddelen Vergoedingssysteem.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Miconazol oromucosale buccale tablet 50 mg is een toedieningsvorm met een lokale werking. Voor de onderlinge vervangbaarheid komen de overige antimycotica met een lokale werking die worden toegepast bij oropharyngeale candidiasis in aanmerking: miconazol gel voor oraal gebruik 20 mg/g (Daktarin), nystatine suspensie voor oraal gebruik 100.000 E /ml en amfotericine B suspensie voor oraal gebruik 100 mg/ml (Fungizone) [cluster 1A07ACAOS].

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

De miconazol buccale tablet heeft als indicatie immuungecompromitteerde patiënten met oropharyngeale candidiasis. Miconazol gel, amfotericine B en nystatine suspensie zijn daarnaast tevens geregistreerd voor oropharyngeale candidiasis in het maagdarmkanaal. De gel en suspensie dienen zo lang mogelijk in de mondholte te worden gehouden, alvorens te worden doorgeslikt. Met miconazol buccale tablet worden hoge concentraties in het speeksel bereikt, waarbij de werkzame stof uiteindelijk ook lokaal in het maagdarmkanaal terecht komt door inslikken van het speeksel.

Bij miconazol gel, amfotericine B en nystatine suspensie wordt in de geregistreeerde indicatie niet vermeld dat het om

immunogecompromitteerde patiënten gaat. Echter miconazol gel is onderzocht en effectief gebleken bij kinderen <1 jaar met HIV /AIDS en bij patiënten met hoofd/halstumoren in een vergelijkend onderzoek met miconazol buccale tablet. Nystatine en amfotericine B zijn eveneens onderzocht en effectief gebleken bij immuungecompromitteerde patiënten (SWAB richtlijn, behandelrichtlijn NKI, WHO richtlijn HIV/AIDS, Pons et al, Lebevre et al). Amfotericine B is overigens tevens geregistreerd voor lokale infecties met Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum en Coccidioides immitis. Candida infecties vormen echter de meest voorkomende schimmelinfecties in de mond en maagdarmkanaal, waardoor dit onderscheid minder relevant is.

Conclusie: Het indicatiegebied van miconazol buccale tablet is gelijksoortig aan dat van de overige genoemde lokale antimycotica.

Gelijke toedieningsweg

Miconazol buccale tablet werkt lokaal. Miconazol gel, alsmede nystatine en amfotericine B suspensie, zijn eveneens niet injectievormen waarmee lokaal het gewenste effect wordt beoogd.

Conclusie: De toedieningsweg is gelijk.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

De buccale tablet is uitsluitend bestemd voor volwassenen; het is niet onderzocht bij kinderen. Gezien de specifieke toedieningsvorm ligt gebruik bij kinderen niet voor de hand. De genoemde overige lokale antimycotica kunnen in principe zowel bij volwassenen als kinderen worden toegepast. Omdat er geen sprake is van een beschikbare toedieningsvorm die uitsluitend bestemd is voor kinderen is de conclusie dat de leeftijdscategorie in principe dezelfde is.

Conclusie: Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op het farmacotherapeutisch rapport van miconazol buccale tablet, dat als bijlage is toegevoegd.

Het beschikbare onderzoek met miconazol buccale tablet 50 mg bij de indicatie oropharyngeale candidiasis bij immuungecompromitteerde patiënten is beperkt. Er is slechts één vergelijkend onderzoek met miconazol gel gepubliceerd bij patiënten met hoofd/halstumoren, waarin de buccale tablet niet-inferieur aan de gel was. Bij HIV-positieve/AIDS patiënten zijn voor miconazol buccale tablet 50 mg alleen twee niet-gepubliceerde onderzoeken beschikbaar. Het betreft een open onderzoek bij een zeer klein aantal patiënten en een vergelijkend onderzoek waarin is vergeleken met een lokaal antimycoticum dat in Nederland niet beschikbaar is. Omdat

indirekte vergelijking wordt bemoeilijkt o.a. door onduidelijkheid over de vergelijkbaarheid van de patiënten en een verschil in responscriteria in de diverse onderzoeken is de waarde van deze onderzoeken voor de onderbouwing van de effectiviteit ten opzichte van miconazol gel of fluconazol oraal beperkt.

Vooralsnog kan de miconazol buccale tablet als een gelijkwaardig alternatief voor de miconazol gel worden beschouwd bij de behandeling van oropharyngeale candidiasis bij lokaal verstoorde immuniteit zoals bij patiënten met hoofd/halstumoren .

Maagdarmklachten vormen tot nu toe de voornaamste bijwerkingen van de miconazol muco-adhesieve buccale tablet 50 mg. Miconazol gel heeft een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel. Incidenteel ernstige bijwerkingen (levertoxiciteit, huidreacties) zijn tot nu toe nog niet voor de buccale tablet gemeld, maar het veiligheidsprofiel berust slechts op gebruik bij een beperkt aantal patiënten.

Bij de lokale behandeling met miconazol heeft de buccale tablet het voordeel van een minder frequente toediening ten opzichte van de miconazol gel.

Conclusie: Vooralsnog is er geen sprake van klinisch relevante verschillen tussen miconazol buccale tablet en de overige lokale antimycotica.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Miconazol oromucosale buccale tablet kan vooralsnog als onderling vervangbaar worden beschouwd met de overige lokale antimycotica die worden toegepast bij patiënten met oropharyngeale candidiasis.

2.a.5. Standaarddosering

De DDD van lokaal oraal miconazol is 200 mg. Dit valt buiten de range van de dosering die in de 1b-tekst van miconazol buccale tablet wordt genoemd, namelijk 50 mg per dag.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Miconazol mucoadhesieve buccale tablet kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met de miconazol orale gel en nystatine en amfotericine B suspensie. Als standaarddosering kan 50 mg worden aangehouden.

2.a.7. Literatuur

[1] Farmacotherapeutisch rapport miconazol (Loramyc®)

[2] Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB).

Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland XII. SWAB-richtlijnen voor de behandeling van invasieve

schimmelinfecties. Amsterdam: SWAB; 2008.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport miconazol buccale tablet (Loramyc®) bij de indicatie oropharyngeale candidiasis

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel miconazol muco-adhesieve buccale tablet 50 mg (Loramyc®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met miconazol orale gel en met fluconazol oraal. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Het beschikbare onderzoek met miconazol buccale tablet 50 mg bij de indicatie oropharyngeale candidiasis bij immuungecompromitteerde patiënten is beperkt. Er is slechts één vergelijkend onderzoek met miconazol gel gepubliceerd bij patiënten met hoofd/halstumoren, waarin de buccale tablet niet-inferieur aan de gel was. Bij HIV-positieve/AIDS patiënten zijn slechts twee niet gepubliceerde onderzoeken beschikbaar met miconazol buccale tablet. Omdat indirecte vergelijking wordt bemoeilijkt o.a. door onduidelijkheid over de vergelijkbaarheid van de patiënten en een verschil in responscriteria in de diverse onderzoeken is de waarde van deze onderzoeken voor de onderbouwing van de effectiviteit ten opzichte van miconazol gel of fluconazol oraal beperkt

Vergelijkend onderzoek van miconazol buccale tablet met oraal fluconazol ontbreekt. De effectiviteit van oraal fluconazol is goed onderbouwd bij de behandeling van oropharyngeale candidiasis bij immuungecompromitteerde patiënten. Op basis van het beschikbare onderzoek en indirecte vergelijking vormt miconazol buccale tablet geen gelijkwaardig alternatief voor fluconazol oraal bij de behandeling van oropharyngeale candidiasis bij immuungecompromitteerde (m.n. HIV-positieve/AIDS) patiënten. Voorsnog kan de miconazol buccale tablet als een gelijkwaardig alternatief voor de miconazol gel worden beschouwd.

Maagdarmklachten vormen tot nu toe de voornaamste bijwerking van de miconazol muco-adhesieve buccale tablet 50 mg. Miconazol gel en fluconazol oraal hebben een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel. Ernstige bijwerkingen (levertoxiciteit, huidreacties) zijn tot nu toe nog niet voor de buccale tablet gemeld, maar het veiligheidsprofiel berust slechts op gebruik bij een beperkt aantal patiënten.

De lokale toepassing van miconazol heeft theoretisch het voordeel van een grotere toepasbaarheid dan systemische behandeling met fluconazol.

Bij de lokale behandeling met miconazol heeft de buccale tablet het voordeel van een minder frequente toediening ten opzichte van de miconazol gel. Ten opzichte van fluconazol gaat toepassing van de buccale tablet gepaard met meer voorzorgen om niet gewenst inslikken te voorkómen.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van oropharyngeale candidiasis bij lokaal verstoorde immuniteit zoals bij patiënten met hoofd/halstumoren heeft miconazol buccale tablet een therapeutische waarde die voorsnog gelijk is aan de miconazol gel. Ten opzichte van fluconazol oraal heeft lokale behandeling met miconazol een therapeutische minderwaarde, omdat de onderbouwing van de effectiviteit bij HIV-positieve/AIDS patiënten onvoldoende is.

2. Inleiding

miconazol buccale tablet

Geneesmiddel	Loramyc®
Samenstelling	Miconazol. Muco-adhesieve buccale tablet 50 mg.
Geregistreerde indicatie	Oropharyngeale candidiasis bij een immuundeficiëntie.
Dosering	1 tablet per dag gedurende 7 dagen aanbrengen boven de

	snijtand op het tandvlees van de bovenkaak. Bij onvolledige klinische respons (gedefinieerd als het volledig verdwijnen van de tekenen en symptomen van de ziekte) de behandeling nog 7 dagen voortzetten.
Werkingsmechanisme	Imidazolderivaat. Verstooft de membraanintegriteit van schimmels door remming van de synthese van ergosterol. Het heeft een breed antimycotisch spectrum gericht tegen dermatofyten en candidaspecies. Aspergillusspecies zijn niet gevoelig; in vitro is er enige activiteit tegen stafylokokken en streptokokken.
Bijzonderheden	

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Orofaryngeale candidiasis is een gistinfectie in de mond en pharynx veroorzaakt door de gist *Candida*. Bij 31-55% van de gezonde mensen komt deze gist in de mondholte voor zonder klachten te veroorzaken. Bij een verstoring van het natuurlijk evenwicht in de mondflora of als gevolg van een verminderde afweer kan een opportunistische *Candida* infectie in de mondholte optreden. Dit komt vaak voor bij patiënten die immuungecompromiteerd zijn, bijvoorbeeld ten gevolge van een hiv-infectie of de behandeling van kanker (radiotherapie en/of chemotherapie). Verder komt orofaryngeale candidiasis voor bij chronische aandoeningen zoals diabetes of langdurige behandeling met corticosteroiden, antibiotica of immunosuppressieve middelen.

Symptomen Kenmerkende symptomen zijn ondermeer pijn in de mond, droge mond en smaakveranderingen. Bij immuungecompromiteerde patiënten heeft de infectie vaak een ernstig beloop en treden frequent recidieven op. Onbehandelde of onvoldoende behandelde orofaryngeale candidiasis geeft een risico op infectie van het maagdarmkanaal (esofageale candidiasis) of een systemische infectie (candidemie).

Epidemiologie Bij 7-48% van de HIV-geïnfecteerden en bij 90% van de AIDS-patiënten komt orofaryngeale candidiasis voor.¹ Overigens is het risico bij HIV-geïnfecteerde personen gedaald door een betere behandeling, waardoor de immuniteit toeneemt.

Bij oncologische patiënten is de incidentie van orofaryngeale candidiasis circa 10%, zelfs als profylactische behandeling wordt toegepast.² De frequentie van optreden van orofaryngeale candidiasis bij kankerpatiënten verschilt overigens aanzienlijk afhankelijk van de soort kanker en de toegepaste behandeling. Patiënten met hoofd-/halstumoren zijn bijvoorbeeld gevoelig: 17-52% ontwikkelt orofaryngeale candidiasis (Redding 1999, Nicolatou-Galitis 2001). Redenen zijn de afname van de speekselproductie door de behandeling, de mucositis die optreedt ten gevolge van de radiotherapie, terwijl tevens door de chemotherapie immunosuppressie optreedt.

Behandeling Voor een overzicht van de standaard/gebruikelijke behandeling van orofaryngeale candidiasis bij immuungecompromiteerde patiënten wordt verwezen naar rubriek 3b keuze vergelijkende behandeling.

De studies naar behandeling van orofaryngeale candidiasis zijn met name verricht bij patiënten met een hiv-infectie of na de behandeling van kanker. In de meeste gevallen wordt orofaryngeale candidiasis veroorzaakt door *Candida albicans*, maar een toenemend aantal gevallen wordt veroorzaakt door non-*albicans* stammen. Bij herhaaldelijke recidieven dienen de *Candida* species en gevoeligheid te worden bepaald.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Miconazol muco-adhesieve tablet is geregistreerd voor de behandeling van immuungecompromiteerde patiënten met orofaryngeale candidiasis. In het Farmacotherapeutisch Kompas staat vermeld dat bij oppervlakkige mycosen in de mondholte lokale antimycotische

therapie met een imidazolderivaat de voorkeur heeft. Miconazol gel heeft de voorkeur boven nystatine suspensie vanwege de grotere effectiviteit. Daarbij wordt opgemerkt dat immuundeficiënte patiënten hierop wellicht een uitzondering vormen.³

Er zijn diverse richtlijnen beschikbaar, waarin aanbevelingen worden gedaan over de behandeling van immuundeficiënte patiënten met oropharyngeale candidiasis. In de richtlijn van de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) wordt bij ongecompliceerde infecties aan lokaal miconazol de voorkeur gegeven. Bij de (ernstig) immuungecompromitteerde patiënt wordt behandeling met fluconazol 100 mg oraal per dag gedurende 14 dagen geadviseerd met als alternatief itraconazol in orale oplossing (200 mg per dag ged. 14 dagen).⁴

In de overige beschikbare richtlijnen betreffende immuungecompromitteerde patiënten wordt zowel lokale als systemische therapie als eerste keus genoemd bij de behandeling van oropharyngeale candidiasis. In de WHO richtlijn wordt bij HIV/AIDS patiënten met oropharyngeale candidiasis bij ongecompliceerde lokale infecties de voorkeur gegeven aan miconazol buccale tablet (1x/dag, ged. 7 dagen), terwijl fluconazol tablet 100 mg (starten met 2 x/dag, vanaf 4 t/m7^e dag: 1x/dag) in aanmerking komt bij falen van de lokale behandeling.⁵ In de behandelrichtlijn voor patiënten met hoofdhalstumoren van het Nederlands Kanker Instituut (NKI) wordt de voorkeur gegeven aan nystatine suspensie (500.000 EH 4x/dag, ged. 10 dagen) of fluconazol capsules 100 mg/suspensie 10 mg/ml (100 mg 1x/dag, ged. 10 dagen).⁶ In de landelijke richtlijn van de Vereniging Integrale Kankercentra (VIKC) over palliatieve zorg wordt als eerste keus fluconazol (50 mg oraal 1x/dag ged. 7 dagen) aangeraden bij Candida-infecties in de mondholte.⁷

Concluderend kan worden gesteld dat zowel lokale als systemische behandeling met antimycotica als eerste keus wordt genoemd in de diverse richtlijnen over de behandeling van candida-infecties in de mondholte bij immuungecompromitteerde patiënten. Op basis hiervan is besloten miconazol oromucosale buccale tablet in dit rapport zowel te vergelijken met lokale behandeling met miconazol gel als met systemische behandeling met fluconazol.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 8 september 2008. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: miconazole, oral candidiasis. Dit leverde een aanvullende referentie op (Pienaar et al, 2008, review).

Daarnaast is gezocht op fluconazole, oral candidiasis. Dit leverde een aanvullende literatuurreferentie op (Pons et al, 1997). Het onderzoek van de Wit et al is niet meegenomen vanwege de kleine omvang (n=37), het onderzoek van Taillandier niet vanwege de onderzochte patiëntengroep (niet-immuungecompromitteerde patiënten).^{8 9}

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van miconazol buccale tablet is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid/effectiviteit

De effectiviteit van de behandeling is beoordeeld op de klinische respons. Een complete respons is meestal als volgt gedefinieerd: alle symptomen van candidiasis verdwenen en geen lesies meer zichtbaar. Een partiële respons als een gedeeltelijke verbetering van symptomen en tekenen van de candida-infectie.

Er zijn drie onderzoeken uitgevoerd met de muco-adhesieve buccale miconazol tablet. Ten eerste een farmacokinetisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers (Cardot et al 2004), waarin een vergelijking is gemaakt tussen de miconazol buccale tablet en de gel. Dit onderzoek wordt beschreven in het rapport omdat deze van belang is voor de onderbouwing van de lokale werking. Ten tweede een onderzoek bij patiënten met hoofd-/halskanker waarbij de miconazol buccale tablet 50 mg is vergeleken met miconazol 500 mg gel (Bensadoun et al 2008). Gepubliceerde onderzoeken bij patiënten met HIV/AIDS ontbreken met de miconazol buccale tablet. Wel zijn er

twee niet-gepubliceerde onderzoeken bij HIV patiënten beschikbaar: een open, niet-vergelijkend onderzoek (studie BA 2002/01/03) en een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek waarin is vergeleken met clotrimazol zuigtabletten 10 mg (studie BA 2004/01/04), die in Nederland niet in de handel zijn. Deze onderzoeken worden in dit rapport, hoewel ze niet zijn gepubliceerd, toch kort beschreven. Redenen hiervoor zijn dat de indicatie van miconazol buccale tablet zich beperkt tot immuungecompromitteerde patiënten, waarbij HIV patiënten een belangrijke groep vormen en dat gepubliceerde onderzoeken bij HIV patiënten ontbreken.

Cardot et al¹⁰

Het onderzoek van Cardot et al betreft een cross-over farmacokinetiekstudie bij 18 gezonde vrijwilligers. In dit onderzoek werden drie dagelijkse behandelingen met elkaar vergeleken: miconazol gel (3 toedieningen, totaal 375 mg), miconazol buccale tablet 50 mg en miconazol buccale tablet 100 mg. De wash-out periode tussen de diverse behandelingen was een week. Primaire uitkomstmaat waren de farmacokinetische parameters in het speeksel, secundair werd de plasmaspiegel van miconazol bepaald.

Uitkomsten De maximale speekselconcentratie van miconazol was hoger (ca. 8x; 90%BI:5.3, 11.4) en de AUC groter (ca. 19x; 90%BI: 11.7, 30.6) bij gebruik van de buccale tablet 50 mg dan die van de miconazol gel ($p < 0.0001$). Ook de gemiddelde tijd dat de concentratie in het speeksel boven de MIC (minimal inhibiting concentration: 1 microg/ml) lag, was voor de buccale tablet 50 mg significant hoger dan voor de gel (7 uur versus 0.6 uur; $p < 0.0001$). Plasmaconcentraties van miconazol waren lager dan de kwantificatielimit (0.4 microg/ml) in de meerderheid van de onderzoeksgroep, waarmee de slechte resorptie van miconazol via het mondslijmvlies, of in het maagdarmkanaal nadat het speeksel is ingeslikt, wordt bevestigd.

Bensadoun et al¹¹ (zie tabel 1)

In het gerandomiseerde, open, non-inferioriteits onderzoek van Bensadoun et al werden 306 patiënten met hoofd-hals kanker geïncludeerd, die werden behandeld met radiotherapie en vaak ook chemotherapie (66%). Patiënten werden gerandomiseerd tot behandeling met de buccale tablet 50 mg eenmaal per dag ($n=141$) of tot miconazol orale gel 500 mg per dag in 4 doses ($n=141$) gedurende 14 dagen. De aanwezigheid van orofaryngeale candidiasis diende te zijn bevestigd door mycologisch onderzoek. Uiteindelijk bleek bij 63% van de patiënten *Candida albicans* de enige ziekteverwekker, bij 25% non-*albicans* *Candida* species.

Exclusiecriteria Patiënten met systemische candidiasis werden uitgesloten. Overige exclusiecriteria waren o.a. een systemische schimmelbehandeling gedurende de afgelopen 14 dagen, behandeling met geneesmiddelen die kunnen interfereren met miconazol (anticoagulantia, sulfonyleumderivaten), leverfalen en ECOG performance status > 2 .

Primair eindpunt Succespercentage op dag 14, gedefinieerd als complete of partieel klinische respons. Een complete klinische respons was gedefinieerd als geen lesies meer aantoonbaar volgens de Murray Scoring Scale.¹² Een partiële klinische respons was gedefinieerd als verbetering met 2 punten of meer op de Murray Scoring Scale ten opzichte van de uitgangswaarde.

Secundaire eindpunten: o.a. verbetering van symptomen, percentage bevestigde genezing op basis van mycologisch onderzoek, percentage recidief bij responders.

Uitkomsten Op basis van de vooraf gedefinieerde inferioriteitsgrens (4.8%) werd geconcludeerd dat het succespercentage van de patiënten die behandeld werden met de buccale tablet niet inferieur was aan die met de orale gel (56% vs 49%; $p < 0.0001$). Het terugvalpercentage van de complete responders twee weken na beëindiging van de behandeling was 19% (95%BI: 10.7; 29.7) versus 12.5%.

Studie BA 2003/01/03

In dit niet-vergelijkende, open onderzoek (ITT populatie: 25) zijn patiënten met HIV (gem. 10 jaar HIV positief) en oropharyngeale candidiasis behandeld met miconazol oro-mucosale buccale tablet 50 mg.¹³ Primair eindpunt was de effectiviteit na 14 dagen behandeling. Secundaire eindpunten waren onder andere de effectiviteit na 7 dagen, het percentage terugval op dag 45 en de gemiddelde tijd tot terugval na beëindiging van de behandeling. Interim-analyses waren gepland na 20 en 40 patiënten. Na de eerste interim-analyse werd de inclusie gestopt op basis van de hoger dan verwachte effectiviteit. Het klinische responspercentage na 14 dagen behandeling was 84% (95%BI: 63.9; 95.5). Hiervan waren 52% complete respons en 32% partiële respons. Hierbij was complete respons gedefinieerd als volledige verdwijning van de lesies; partiële respons als $> 50%$ verbetering. Het terugvalpercentage op dag 45 was 32% (95%BI: 14.9; 53.5).

Studie BA 2004/01/04

In dit dubbelblinde, non-inferioriteitsonderzoek (ITT populatie: 577) zijn patiënten met HIV en oropharyngeale candidiasis gerandomiseerd tot behandeling met miconazol oro-mucosale buccale tablet 50 mg of clotrimazol zuigtabletten 10 mg.¹⁴ Primair eindpunt was het percentage complete klinische respons, gedefinieerd als de verdwijning van alle symptomen en laesies, na 17-22 dagen. Dit percentage was resp. 65.2% en 60.7% (p=0.0974) voor de miconazol en clotrimazolgroep. Het terugvalpercentage op dag 35 was resp. 27.9% en 26.9%.

Tabel 1. Klinische onderzoeken met miconazol buccale tablet

Studie, duur	Geneesmiddel	N	% klinische respons (compleet + partieel) op dag 14 *	% recidief
Bensadoun et al, 14 dagen Gerandomiseerd, open non-inferioriteits onderzoek bij patiënten met hoofd/halscarcinoom	miconazol buccale tablet 50 mg/dag	141	56	±22
	miconazol gel 500 mg/dag in 4 doses	141	49 [p<0.0001]	17 [45 dgn na behandeling]
			% klinische respons (compleet + partieel) op dag 15 **	
Studie BA 2003/01/03 Open, niet-vergelijkend onderzoek bij HIV positieve patiënten	Miconazol buccale tablet 50 mg/dag	26	84 (95%BI:63.9; 95.5)	
			% klinische respons (compleet) op dag 17-22 ***	
Studie BA 2004/01/04 Gerandomiseerd, dubbelblind non-inferioriteitsonderzoek bij HIV positieve patiënten	Miconazol buccale tablet 50 mg/dag	291	65.2%	27.9
	Clotrimazol zuigtablet 10 mg (5x/dag)	287	60.7% (p=0.0974)	26.9 [op dag 35]

* Definitie: complete klinische respons: geen laesies meer aantoonbaar; partiele klinische respons: verbetering met =2 punten t.o.v. de uitgangswaarde volgens de Murray Scoring Scale.

** Definitie: complete klinische respons: geen laesies meer aantoonbaar; partiele klinische respons: vermindering laesies met minimaal 50% .*** Definitie: verdwijning van alle symptomen en laesies.

Discussie:

Het farmacokinetische onderzoek van Cardot et al bevestigt dat met de miconazol buccale tablet snel een werkzame spiegel in het speeksel wordt bereikt, terwijl miconazol nauwelijks systemisch wordt geresorbeerd.

In een direkt vergelijkend onderzoek was de miconazol buccale tablet 50 mg niet inferieur aan miconazol gel bij de behandeling van oropharyngeale candidiasis bij patiënten met een hoofd/halstumor. Bij HIV-positieve/AIDS patiënten zijn voor miconazol buccale tablet 50 mg alleen twee niet-gepubliceerde onderzoeken beschikbaar. Het betreft een open onderzoek bij een zeer klein aantal patiënten en een vergelijkend onderzoek waarin is vergeleken met een lokaal antimycoticum dat in Nederland niet beschikbaar is. Omdat indirecte vergelijking wordt bemoeilijkt o.a. door onduidelijkheid over de vergelijkbaarheid van de patiënten en een verschil in responscriteria in de diverse onderzoeken is de waarde van deze onderzoeken voor de

onderbouwing van de effectiviteit ten opzichte van miconazol gel of fluconazol oraal beperkt. Fluconazol oraal is uitgebreid onderzocht bij HIV-positieve/AIDS patiënten (zie tabel 2). Overigens is er een open, vergelijkend onderzoek gepubliceerd waarin een muco-adhesieve buccale tablet miconazol 10 mg eenmaal per dag (n=178) non-inferieur was aan ketoconazol 400 mg in tablet per dag (n=179) (Van Roey et al, 2004) bij HIV positieve patiënten met orofaryngeale candidiasis.¹⁵ Deze buccale miconazol 10 mg tablet is in Europa niet op de markt. In de SWAB richtlijn wordt overigens geconcludeerd dat fluconazol effectiever is dan ketoconazol bij de behandeling van oropharyngeale candidiasis.

Miconazol buccale tablet 50 mg is niet direct vergeleken met fluconazol oraal in klinisch onderzoek. De effectiviteit van fluconazol bij immuungecompromitteerde patiënten is uitgebreid gedocumenteerd bij HIV-positieve/AIDS patiënten [Graybill, Philips, Pons, Vazquez] en bij patiënten met kanker [Oude Lashof] (zie tabel 2). Op basis van indirecte vergelijking lijkt de klinische respons die met miconazol buccale tablet in één onderzoek werd bereikt bij patiënten met hoofd/halstumoren [Bensadoun] vergelijkbaar met die van een relatief lage dosis fluconazol oraal bij deze patiëntengroep [Lefebvre]. Een definitieve conclusie is echter niet mogelijk vanwege de beperkte gegevens die beschikbaar zijn met miconazol buccale tablet en omdat een direct vergelijkend onderzoek tussen deze twee middelen ontbreekt. De indirecte vergelijking wordt bemoeilijkt doordat de definitie van respons op behandeling met antimycotische middelen in de diverse onderzoeken verschillend wordt gehanteerd. Tevens is onduidelijk in hoeverre de patiënten in de diverse onderzoeken vergelijkbaar zijn ten aanzien van de ernst van de aandoening en de factoren die het risico van oropharyngeale candidiasis verhogen (immuunstatus, chemotherapeutische behandeling, al dan niet radiotherapie).

Tabel 2. Vergelijkende, klinische onderzoeken fluconazol oraal bij oropharyngeale candidiasis

Studie, duur	Geneesmiddel	% klinische respons (compleet + partieel)	% recidief
Graybill et al ¹⁶ HIV positieve patiënten (n=179) Gerandomiseerd, evaluator-blinded onderzoek	fluconazol capsule 100 mg/dag (14 dgn)	87 *	± 50
	itraconazol 200 mg orale suspensie/dag (7 dgn)	86	± 50
	itraconazol 200 mg orale suspensie/dag (14 dgn)	97	± 50 [1 maand na behandeling]
Philips et al ¹⁷ AIDS patiënten (n=194) Gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek	fluconazol capsule 100 mg/dag (14 dgn)	90	34
	itraconazol orale suspensie 100 mg/dag (14 dgn)	90 ***	35
	itraconazol orale suspensie 2x100 mg/dag (7 dgn)	82	37 [binnen 18 dgn]
Oude Lashof et al ¹⁸ Niet-neutropenische kankerpatiënten (n=252) Gerandomiseerd, open onderzoek	fluconazol 100mg/dag (10 dgn)	87 *	34
	itraconazol 200 mg/dag (15 dgn)	80	25 [op dag 42; p=0.24]

Vazquez et al ¹⁹ HIV positieve patiënten (n=329) Gerandomiseerd, evaluator-blinded, non-inferioriteits onderzoek	fluconazol orale suspensie 100 mg/dag [dag 1: 200 mg] (14 dgn) posaconazol orale suspensie 100 mg/dag [dag 1: 200 mg] (14 dgn)	92.5 [*] 91.7	±38 ±32 [op dag 42; p=0.24]
Lefebvre et al ²⁰ Patiënten met hoofd/halstumoren (n=243) Gerandomiseerd, open onderzoek	fluconazol 50 mg/dag (7-14 dgn) amfotericine B 0.5 g 3x/dag (7-14 dgn)	53 [*] 52	
Pons et al ²¹ HIV positieve patiënten (n=167) Gerandomiseerd, open onderzoek	Fluconazol suspensie 100 mg/dag (14 dgn) Nystatine suspensie 4dd 500.000 U (14 dagen)	87 ^{**} 52	18 44 [op dag 28; p<.001]

^{*} verschil niet significant; ^{**} p<0.01 ^{***} itraconazol 14 dgn: p=0.05 vs fluconazol [&] 95%BI: -6.61 – 5.04; posaconazol niet-inferieur aan fluconazol

Conclusie: Het beschikbare onderzoek met miconazol buccale tablet 50 mg bij de indicatie oropharyngeale candidiasis bij immuungecompromitteerde patiënten is beperkt. Er is slechts één vergelijkend onderzoek met miconazol gel gepubliceerd bij patiënten met hoofd/halstumoren, waarin de buccale tablet niet-inferieur aan de gel was. Bij HIV-positieve/AIDS patiënten ontbreken gepubliceerde onderzoeken, waarin is vergeleken met de in Nederland beschikbare standaard/gebruikelijke behandeling of placebo. De waarde van deze onderzoeken voor de onderbouwing van de effectiviteit ten opzichte van miconazol gel of fluconazol oraal is mede daardoor beperkt. Vergelijkend onderzoek van miconazol buccale tablet met oraal fluconazol ontbreekt. De effectiviteit van oraal fluconazol bij de behandeling van oropharyngeale candidiasis bij immuungecompromitteerde patiënten is goed onderbouwd.

Op basis van het beschikbare onderzoek en indirecte vergelijking vormt miconazol buccale tablet geen gelijkwaardig alternatief voor fluconazol oraal bij de behandeling van oropharyngeale candidiasis bij immuungecompromitteerde (m.n. HIV-positieve/AIDS patiënten), omdat de onderbouwing voor de effectiviteit van de buccale tablet beperkt is. Vooral nog kan de miconazol buccale tablet als een gelijkwaardig alternatief voor de miconazol gel worden beschouwd.

4.b. Bijwerkingen

Bij gebruik van de miconazol buccale tablet vormen maagdarmklachten (misselijkheid, buikpijn, verstoring smaakzin) de meest gerapporteerde bijwerkingen. Op de plaats van toediening van de tablet treedt vaak een brandend gevoel op. Minder frequent zijn braken, jeuk, dermatitis, huiduitslag en oedeem gemeld.²²

In het klinisch onderzoek van Bensadoun et al trad bij ca 29% van de patiënten die behandeld werd met de miconazol buccale tablet 50 mg een of meer bijwerkingen op (vs 27% met miconazol gel; significantie-niveau niet vermeld). Het aantal patiënten dat de behandeling staaakte vanwege de bijwerkingen was laag (buccale tablet vs gel: 2 vs 4%). Bij de buccale tablet traden met name smaakklachten op (ca. 6%), misselijkheid en braken kwam vaker voor bij de orale gel (resp. ca. 3 en 2%).

Discussie:

In het algemeen wordt fluconazol oraal goed verdragen. Maagdarmklachten zijn de meest voorkomende bijwerkingen (1-10%), daarnaast hoofdpijn en huiduitslag. Levertoxiciteit en ernstige huidreacties zijn incidenteel gemeld, met name bij patiënten met ernstig onderliggende aandoeningen.

Conclusie: Maagdarmklachten vormen tot nu toe de voornaamste bijwerkingen van de miconazol muco-adhesieve buccale tablet 50 mg. Miconazol gel en fluconazol oraal hebben een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel. Ernstige bijwerkingen (levertoxiciteit, huidreacties) zijn tot nu toe nog niet voor de buccale tablet gemeld, maar het veiligheidsprofiel berust slechts op gebruik bij een beperkt aantal patiënten.

4.c. Ervaring

Miconazol oromucosale buccale tablet 50 mg is sinds september 2007 in Frankrijk op de markt; sindsdien zijn er 8000 verpakkingen verkocht. In Engeland, Denemarken en Duitsland zal de buccale tablet binnenkort worden geïntroduceerd.

Discussie: Met miconazol gel en fluconazol is de ervaring inmiddels ruim.

Conclusie: De ervaring met de miconazol oromucosale buccale tablet is beperkt.

4.d. Toepasbaarheid

Contra-indicaties: Leverfunctiestoornissen vormen voor lokaal gebruik van miconazol een contra-indicatie. Voor gebruik van fluconazol oraal vormt overgevoeligheid voor azoolverbindingen een contra-indicatie.

Interacties: Miconazol remt CYP2C9 en CYP3A4. Miconazol buccale tablet wordt lokaal toegepast en nauwelijks geresorbeerd. Bij gebruik van miconazol gel is de biologische beschikbaarheid 25-30%. Toch dient bij gebruik van de miconazol buccale tablet volgens de registratietekst rekening te worden gehouden met dezelfde interacties als met de miconazol gel. De combinatie van cisapride of terfenadine wordt ontraden omdat miconazol het metabolisme van deze middelen remt. Gecombineerd gebruik van miconazol met coumarinederivaten wordt ontraden; van miconazol gel is bekend dat het een op coumarinederivaten ingestelde patiënt langdurig kan ontregelen. Gelijktijdige toediening van sulfonylureumderivaten, pimozide en ergotalkaloiden is volgens de registratietekst eveneens gecontraïndiceerd.

Fluconazol remt CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4. Gelijktijdige toediening van fluconazol met door CYP3A4 gemetaboliseerde substraten die mogelijk het QT-interval kunnen verlengen, zoals cisapride en terfenadine, is gecontraïndiceerd. Het risico van myopathie is verhoogd bij combinatie met een statine (m.n. simvastatine en atorvastatine) door remming van CYP3A4.

Overig: Bij gebruik van fluconazol is voorzichtigheid geboden bij risicofactoren voor een verlengd QT interval. Overigens is een van de beperkingen van toepassing van fluconazol het voorkomen van fluconazol-resistente Candida-stammen (Candida krusei en Candida glabrata).²³ In de meeste gevallen wordt orofaryngeale candidiasis overigens veroorzaakt door Candida albicans.

Conclusie: De lokale toepassing van miconazol heeft theoretisch een grotere toepasbaarheid dan systemische behandeling met fluconazol.

4.e. Gebruiksgemak

Miconazol buccale tablet wordt eenmaal per dag aangebracht op het tandvles van de bovenkaak. Omstandigheden die het plakken van de tablet kunnen verstoren dienen te worden vermeden (drukken op de tablet of aanraken [tandenpoetsen!]). Bij het per ongeluk inslikken van de tablet wordt aanbevolen een glas water te drinken. In het onderzoek van Bensadoun et al was de adhesie van de buccale tablet aan het slijmvlies van de mond ca. 92% en 62% na resp. 6 en 12 uur. Circa 50% van de tabletten kleefde nog aan het tandvles rond het slapen gaan. Ongeveer 6% van de tabletten werd ingeslikt zonder bijwerkingen.

De miconazol gel dient viermaal per dag te worden toegepast, waarbij de gel zo lang mogelijk in de mond moet worden gehouden, alvorens deze door te slikken.

Fluconazol wordt eenmaal per dag oraal ingenomen.

Conclusie: Bij de lokale behandeling met miconazol heeft de buccale tablet het voordeel van een minder frequente toediening ten opzichte van de miconazol gel. Ten opzichte van fluconazol gaat toepassing van de buccale tablet gepaard met meer voorzorgen om niet gewenst inslikken te voorkómen.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Tabel 4. Apotheekinkoopprijs (excl. BTW)

Geneesmiddel	Prijs (€)	Dosering	Kosten (€) per kuur van 2 weken
Miconazol buccale tablet 50 mg	65.10 per 14 tabletten	1 tablet 50 mg per dag	65.10
Miconazol gel 20 mg/g	3.16 per tube 20 g	0.2 g	5.74
Fluconazol capsule 50 mg.	11.52 per 7 tabletten	50-100 mg/dag	23.04 – 46.08
Fluconazol orale suspensie 10 mg/ml	19.60 per flacon 35 ml	50-100 mg/dag	39.20 – 78.40

5.b. Bijzonderheden

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van miconazol buccale tablet

6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant claimt dat miconazol buccale tablet een toegevoegde therapeutische waarde heeft ten opzichte van oraal fluconazol bij immungecompromitteerde patiënten. Redenen hiervoor zijn dat geen sprake is van resistentie-ontwikkeling. Daarnaast heeft miconazol buccale tablet een breed-spectrum activiteit tegen alle Candidastammen, terwijl fluconazol vooral werkzaam is tegen *Candida albicans*. Daarnaast is miconazol even effectief bij vergelijkbare patiëntengroepen, maar veroorzaakt minder bijwerkingen en minder risico op geneesmiddelen-interacties, hetgeen van belang is bij HIV-positieve behandelde patiënten. Door miconazol buccale tablet als eerstelijns behandeling te gebruiken blijft fluconazol beschikbaar als tweedelijnsbehandeling. Hierdoor kan de behandeling met duurdere systemische middelen worden uitgesteld en de ontwikkeling van resistentie worden geminimaliseerd.

6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Dat miconazol buccale tablet even effectief is bij immungecompromitteerde patiënten met oropharyngeale candidiasis als fluconazol oraal is met het beschikbare onderzoek niet aangetoond. Er is slechts één open, vergelijkend onderzoek van de miconazol buccale tablet met miconazol orale gel beschikbaar bij volwassen patiënten met hoofd/halscarcinoom. De effectiviteit van miconazol buccale tablet 50 mg is in tegenstelling tot die van fluconazol bij HIV-positieve of AIDS patiënten minder goed onderbouwd. Voor miconazol is alleen in vitro aangetoond dat het een breedspectrumactiviteit tegen alle *Candida*-stammen heeft. Miconazol lokaal wordt in kuren van 7-14 dagen toegepast; het is niet uitgesloten dat bij langerdurend gebruik resistentie optreedt. Fluconazol oraal wordt ook in langerdurende behandeling toegepast. Theoretisch bestaat het gevaar dat veelvuldig gebruik van fluconazol tot resistentie leidt. Overigens is de behandelduur van een oropharyngeale candidiasis 7-14 dagen. In de SWAB richtlijn wordt opgemerkt dat de aanname dat onderhoudstherapie met fluconazol zou leiden tot een toename van fluconazolresistentie niet wordt bevestigd door de gepubliceerde studies. Ook bij recidiverende oropharyngeale candidiasis is fluconazol middel van eerste keus, tenzij resistentie is aangetoond. In het geval van oropharyngeale candidiasis is *Candida albicans* nog steeds de meest voorkomende pathogeen, non-*albicans* *Candida* species worden in toenemende mate geassocieerd met invasieve candidiasis (Pappas et al, SWAB richtlijn).²⁴ In een Cochrane review (2008) wordt geconcludeerd dat met fluconazol oraal de hoogste percentages klinische genezing (afwezigheid

tekenen en/of symptomen) bij oropharyngeale candidiasis bij patiënten met een HIV infectie worden behaald.²⁵

7. CFH-advies

Bij de behandeling van oropharyngeale candidiasis bij lokaal verstoorde immuniteit zoals bij patiënten met hoofd/halstumoren vormt miconazol buccale tablet een alternatief voor miconazol gel. De effectiviteit van de buccale tablet 50 mg bij immuungecompromitteerde (HIV-positieve/AIDS) patiënten met oropharyngeale candidiasis is minder goed onderbouwd dan die van fluconazol oraal.

8. Literatuur

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 januari 2009.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 11/A/20 en 13/E van het Farmacotherapeutisch Kompas.

-
- ¹ Pankhurst C et al. Candidiasis (oropharyngeal). Clin Evid 2005;13:1701-16.
 - ² Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Interventions for preventing oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24;1:CD003807.
 - ³ Loenen AC. Farmacotherapeutisch Kompas 2008
 - ⁴ Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB). Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland XII. SWAB-richtlijnen voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties. Amsterdam: SWAB; 2008.
 - ⁵ HIV/AIDS Treatment and Care Clinical Protocols for the WHO European Region 2007; chapter 2 Management of opportunistic infections and general symptoms of HIV/AIDS.
 - ⁶ Behandelrichtlijn NKI: Behandelrichtlijn Bijwerkingen Radiotherapie. Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren
 - ⁷ Palliatieve zorg. Klachten van de mond. (1-12-2006) www.oncoline.nl
 - ⁸ De Wit S, Weerts D, Goossens H et al. Comparison of fluconazole and ketoconazole for oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS. Lancet 1989;1:746-8.
 - ⁹ Taillandier J, Esnault Y, Alemanni M et al. A comparison of fluconazole oral suspension and amphotericin B oral suspension in older patients with oropharyngeal candidosis. Multicentre Study Group. Age Ageing 2000;29:117-23.
 - ¹⁰ Cardot JM, Chaumont C, Dubray C et al. Comparison of the pharmacokinetics of miconazole after administration via a bioadhesive slow release tablet and an oral gel to healthy male and female subjects. Br J Clin Pharmacol 2004;58(4):345-51.
 - ¹¹ Bensadoun RJ, Daoud J, Gueddari BE et al. Comparison of the efficacy and safety of miconazole 50 mg mucoadhesive buccal tablet with miconazole 500 mg gel in the treatment of oropharyngeal candidiasis: a prospective randomized, single-blind, multicenter, comparative, phase III trial in patients treated with radiotherapy for head and neck cancer. Cancer 2008;112:204-11.
 - ¹² Murray Scoring scale: score 0: geen lesie; score 1: 1 gelokaliseerde lesie; score 2: meerdere lesies; score 3: extensieve of samenvloeiende lesies.
 - ¹³ BA2002/01/03. Study report Bioalliance Pharma. February 18th 2005.
 - ¹⁴ BA2004/01/01. Study report Bioalliance Pharma. 25 september 2008.
 - ¹⁵ Roey Van J, Haxaire M, Kamy M et al. Comparative efficacy of topical therapy with a slow-release mucoadhesive buccal tablet containing miconazole nitrate versus systemic therapy with ketoconazol in HIV-positive patients with oropharyngeal candidiasis. J Acquir Immune Defic Syndr 2004;35:144-50.
 - ¹⁶ Graybill JR, Vazquez J, Darouiche RO et al. Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients. Am J Med 1998;104:33-9.
 - ¹⁷ Philips P, De Beule K, Frechette G et al. A double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole capsules for the treatment of oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS. Clin Infectious Diseases 1998;26:1368-73.
 - ¹⁸ Oude Lashof AML, De Bock R, Herbrecht R et al. An open multicentre comparative study of the efficacy, safety and tolerance of fluconazole and itraconazole in the treatment of cancer patients with oropharyngeal candidiasis. Eur J Cancer 2004;40:1314-9.
 - ¹⁹ Vasquez JA, Skiest DJ, Nieto L et al. A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS. Clin Infectious Diseases 2006;42:1175-86.
 - ²⁰ Lefebvre JL, Dometge C. A comparative study of the efficacy and safety of fluconazole oral suspension and amphotericin B oral suspension in cancer patients with mucositis. Oral Oncol 2002;38:337-42.
 - ²¹ Pons V, Greenspan D, Lozada-Nur F et al. Oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS: randomized comparison of fluconazole versus nystatin oral suspensions. Clin Infect Dis 1997;24:1204-7.
 - ²² sPC tekst miconazol muco-adhesieve buccale tablet 50 mg. Loramyc.

²³ Wout van 't JW, Kuijper EJ, Verweij PE et al. Nieuwe ontwikkelingen in de antifungale therapie: fluconazol, itraconazol, variconazol, caspofungine. Ned Tijdschr Geneeskd 2004;148(34):1679-84.

²⁴ Pappas PG, Rex JH, Sobel JD et al. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Inf Diseases 2004;38:161-89.

²⁵ Pienaar ED, Young T, Holmes H. Interventions for the prevention and management of oropharyngeal candidiasis associated with HIV infection in adults and children (Review). Cochrane Database of Systematic Review 2008, Issue 3. Art. No.:CD003940.