Critical Appraised Topic

Relevantie van Candida species en gevoeligheidsbepaling in de behandeling van vulvovaginale candidose

Dr. Wim Maurissen

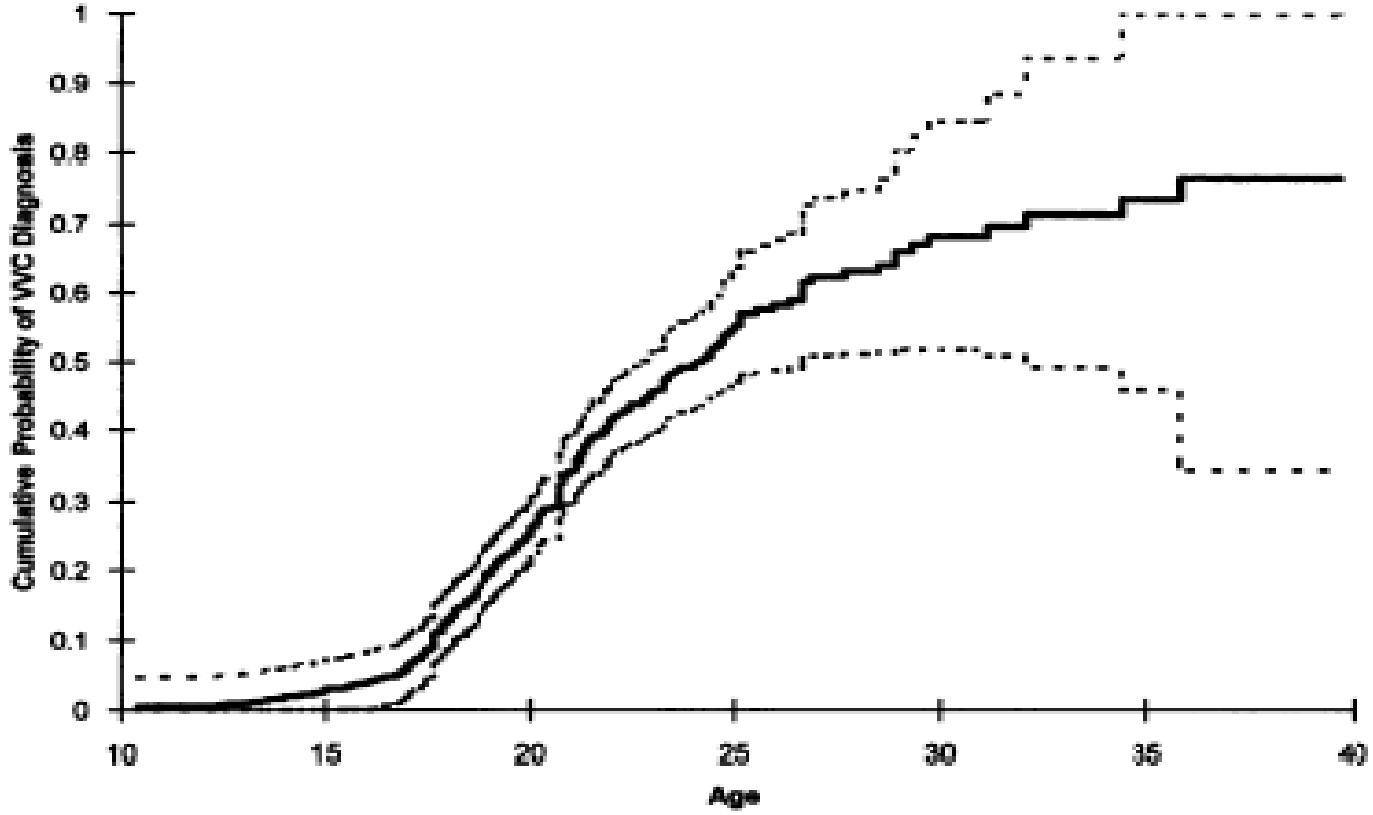
29/04/2008

Inhoudsopgave

1. Inleiding
    - Epidemiologie
        a. Algemeen
        b. Microbiologie
    - Symptomen
    - Classificatie
    - Risicofactoren
    - Diagnose
    - Therapie
2. Diagnostische tools
3. Studie UZ gasthuisberg
4. Studie MCH
5. Vraag 1
6. Vraag 2
7. Kostenanalyse
8. Conclusie

Inhoudsopgave

1. Inleiding
    - Epidemiologie
        a. Algemeen
        b. Microbiologie
    - Symptomen
    - Classificatie
    - Risicofactoren
    - Diagnose
    - Therapie
2. Diagnostische tools
3. Studie UZ gasthuisberg
4. Studie MCH
5. Vraag 1
6. Vraag 2
7. Kostenanalyse
8. Conclusie



Note. The cumulative probability of diagnosis (solid line) equals 1 minus the probability of surviving without a diagnosis (1 – Kaplan-Meier Estimate). Confidence bands (dotted lines) were calculated with the Hall-Wellner method.

FIGURE 1—Age at first clinical diagnosis of vulvovaginal candidiasis (VVC) among 1027 university students.

Geiger et al, Am J Public Health 1995: 85:1146-1148

As many as 75 percent of premenopausal women report having had at least one episode, and 45 percent of women have two or more episodes

Hurley et al, Postgrad Med J 1979: 55:645

Deze epidemiologische data zijn onnauwkeurig:

1. Men is niet verplicht om de ziekte te rapporteren
2. De diagnose zal vaak worden gesteld zonder het gebruik van microscopie of cultuur → Foute diagnose in 50% van de gevallen
   Berget et al, JAMA 1984: 251:620-625
3. Het verspreide gebruik van “over-the-counter” anti-mycotica drugs maakt het moeilijk om correcte epidemiologische studies te maken

Inhoudsopgave

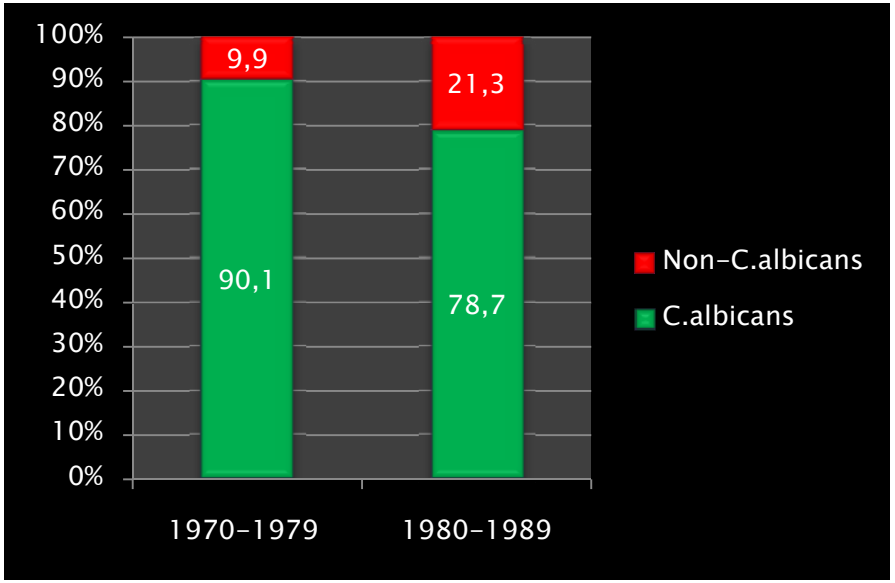
1. Inleiding
    - Epidemiologie
        a. Algemeen
        b. Microbiologie
    - Symptomen
    - Classificatie
    - Risicofactoren
    - Diagnose
    - Therapie
2. Diagnostische tools
3. Studie UZ gasthuisberg
4. Studie MCH
5. Vraag 1
6. Vraag 2
7. Kostenanalyse
8. Conclusie

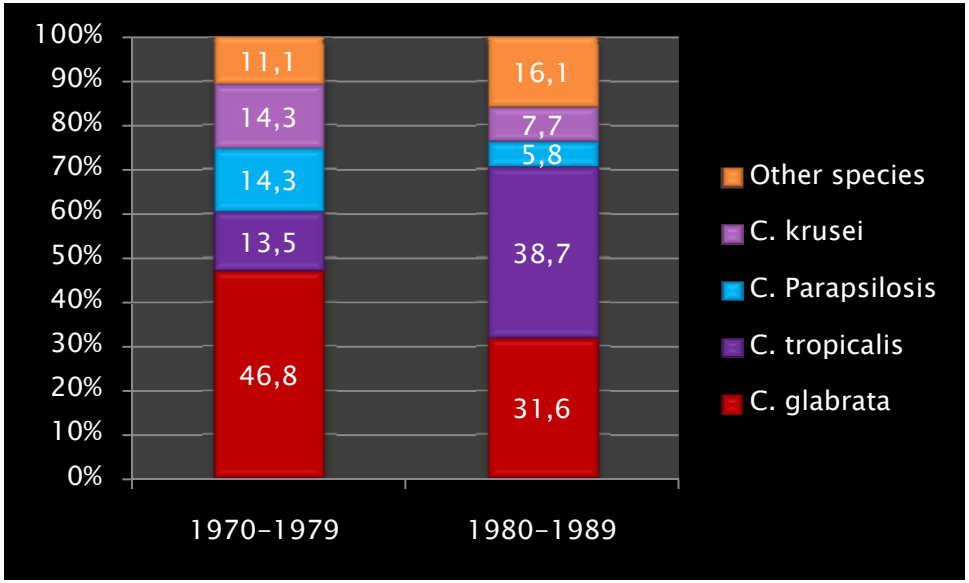
Review

1970-1979: 9 studies

1980-1989: 7 studies

Horowitz et al, J Clin Pharmacol 1992: 32: 248-255





N=1269 N=728 N=126 N=155

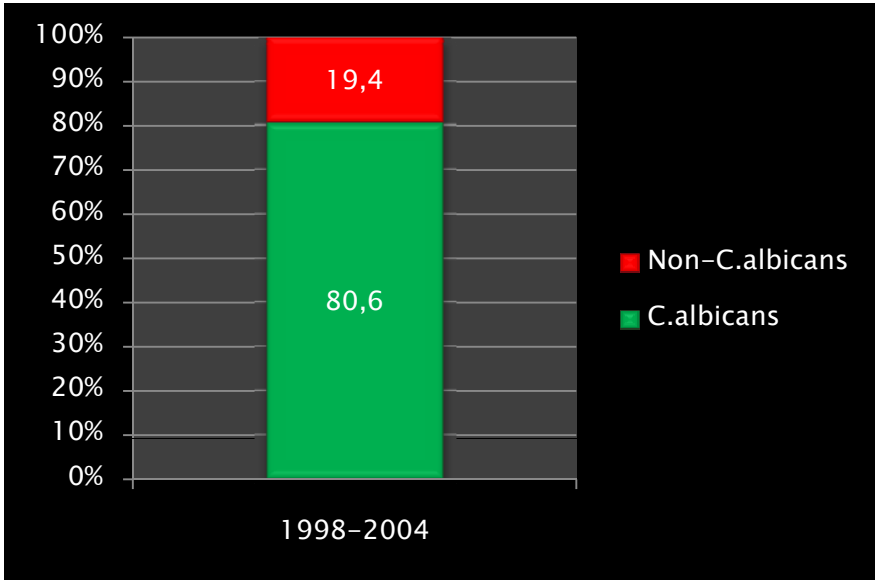
Recentere gegevens

1998-2004: 3 studies

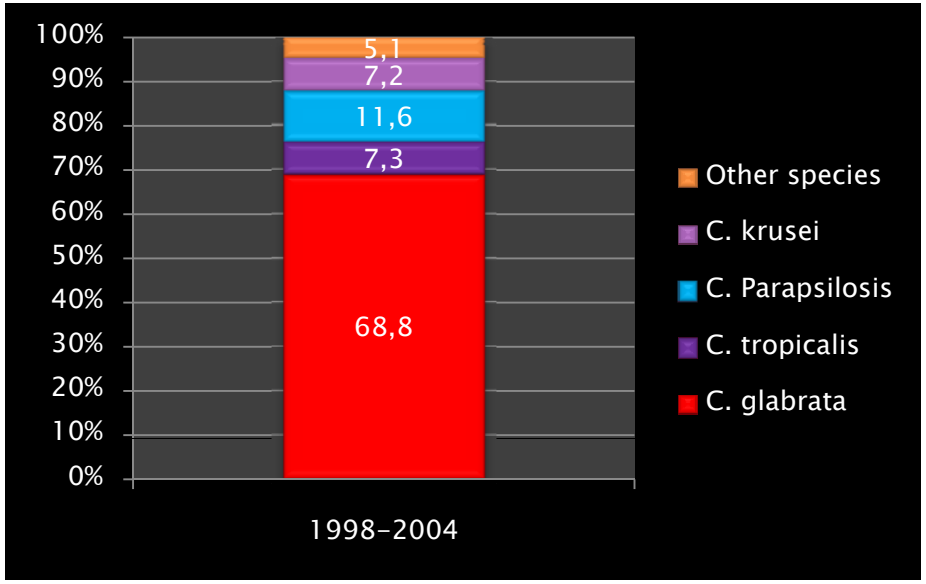
Holland et al, Sex Transm Infect 2003: 79: 249-250

Richter et al, J Clin Microbiol 2005: 43: 2155-2162

Mohanty et al, Indian J Med Res 2007: 126: 216-219

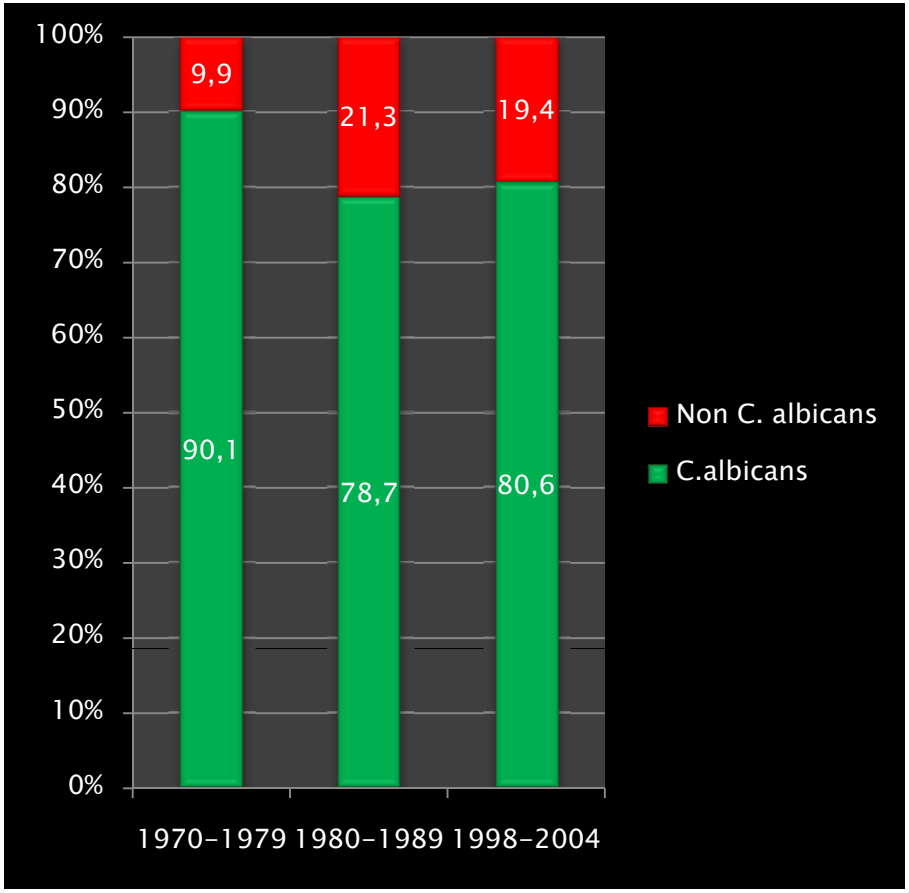


N=1925

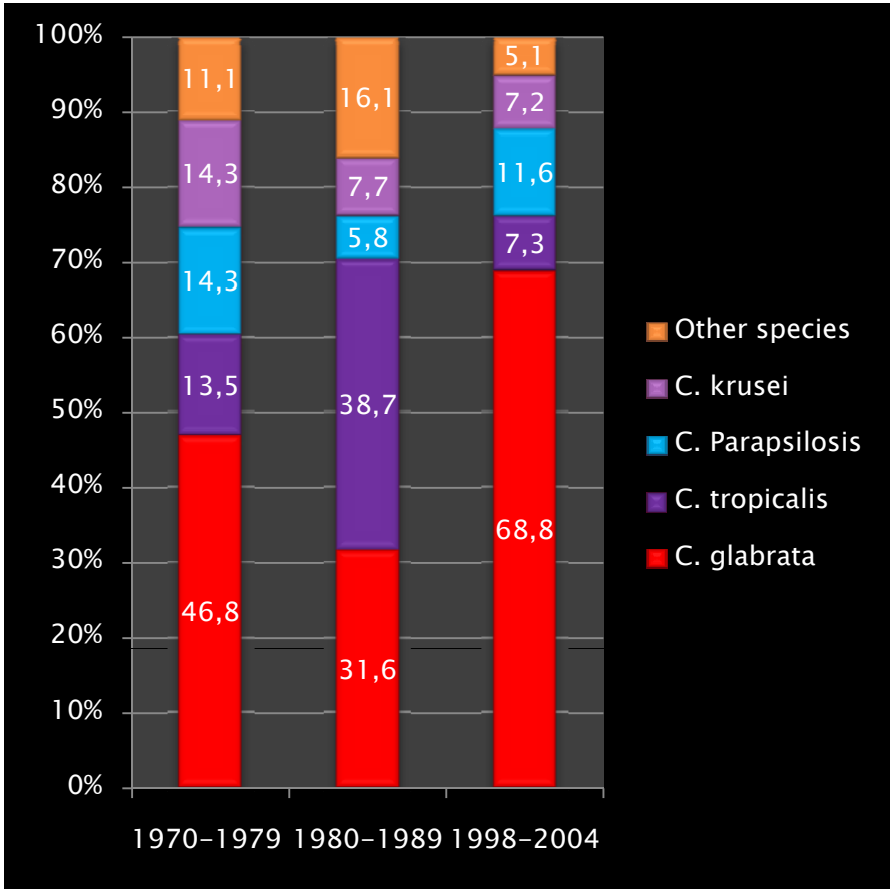


N=374

Vergelijking recente met vroegere gegevens



N=1269 N=728 N=1925



N=126 N=155 N=374

Inhoudsopgave

1. Inleiding
    - Epidemiologie
        a. Algemeen
        b. Microbiologie
    - Symptomen
    - Classificatie
    - Risicofactoren
    - Diagnose
    - Therapie
2. Diagnostische tools
3. Studie UZ gasthuisberg
4. Studie MCH
5. Vraag 1
6. Vraag 2
7. Kostenanalyse
8. Conclusie

- Acute pruritus
- vaginale discharge
- vaginale irritatie
- vulvaire branderigheid
- dyspareunie
- dysurie
- slechte geur
- Erytheem en zwellen van de labia en vulva, soms met fissuren en pustulopapulaire lesies
- de symptomen verergeren de week voor de menses

NIET SPECIFIEK

Zelf diagnostiek door de patiënt is dus onbetrouwbaar

Inhoudsopgave

1. Inleiding
    - Epidemiologie
        a. Algemeen
        b. Microbiologie
    - Symptomen
    - Classificatie
    - Risicofactoren
    - Diagnose
    - Therapie
2. Diagnostische tools
3. Studie UZ gasthuisberg
4. Studie MCH
5. Vraag 1
6. Vraag 2
7. Kostenanalyse
8. Conclusie

Classificatie van Candida vaginitis

(gebaseerd op de voorspellende respons op anti-fungale therapie)

1. **Ongecompliceerde vulvovaginale candidose**
   Milde tot matige ernst van de infectie en minder dan vier episodes per jaar en pseudohyphae of hyphae zichtbaar met een directe microscopie en geen risicofactoren bij de gastheer.

2. **Gecompliceerde vulvovaginale candidose**
   Een ernstige infectie of vier of meer episodes per jaar of enkel knopvormende gisten zichtbaar met een directe microscopie of risicofactoren bij de gastheer.

Sobel, Lancet 2007: 369:1961-1971

Inhoudsopgave

1. Inleiding
    - Epidemiologie
        a. Algemeen
        b. Microbiologie
    - Symptomen
    - Classificatie
    - Risicofactoren
    - Diagnose
    - Therapie
2. Diagnostische tools
3. Studie UZ gasthuisberg
4. Studie MCH
5. Vraag 1
6. Vraag 2
7. Kostenanalyse
8. Conclusie

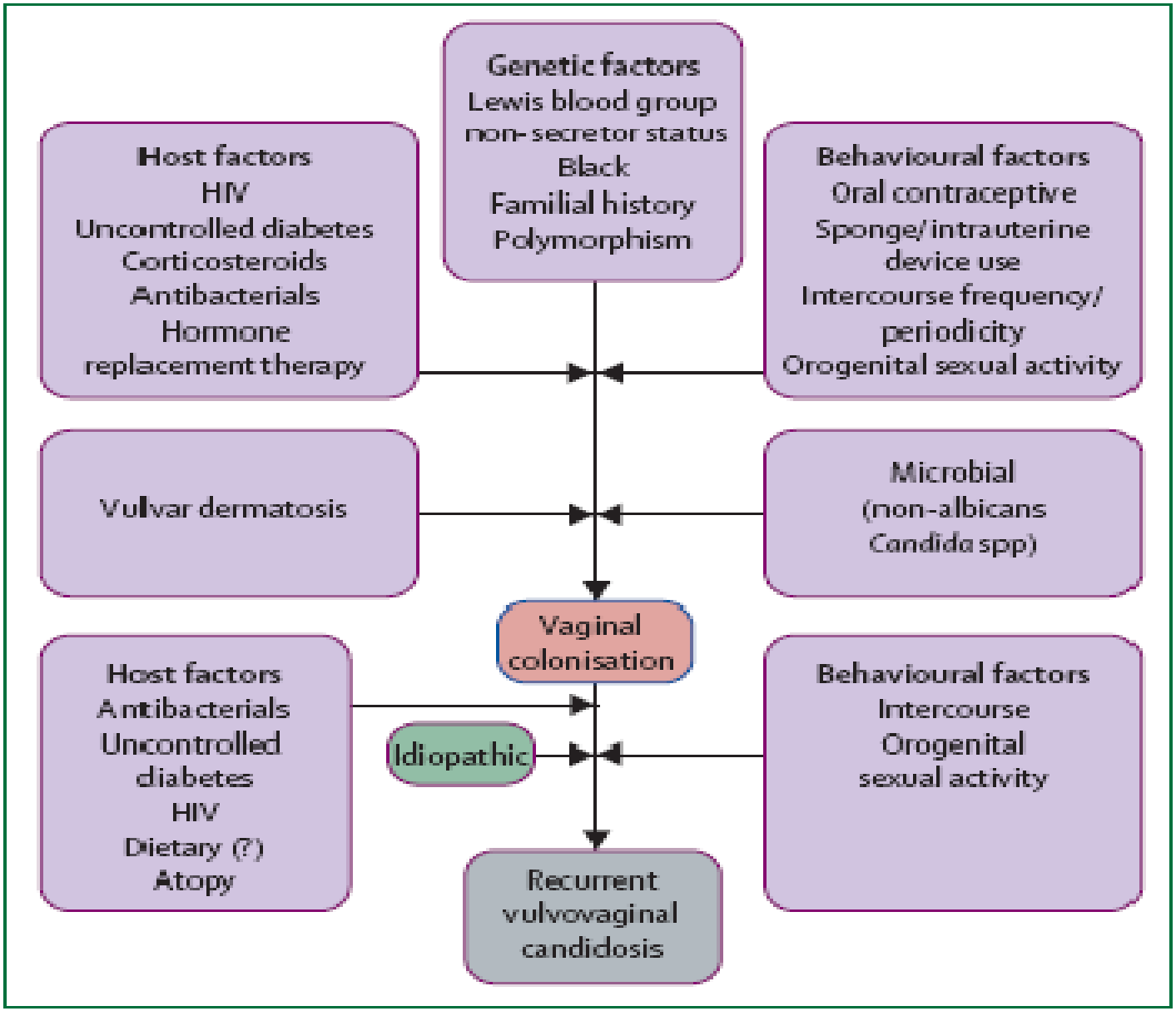


Figure 1: Risk factors for recurrent vulvovaginal candidosis

Sobel, Lancet 2007: 369: 1961-1971

Inhoudsopgave

1. Inleiding
    - Epidemiologie
        a. Algemeen
        b. Microbiologie
    - Symptomen
    - Classificatie
    - Risicofactoren
    - Diagnose
    - Therapie
2. Diagnostische tools
3. Studie UZ gasthuisberg
4. Studie MCH
5. Vraag 1
6. Vraag 2
7. Kostenanalyse
8. Conclusie

• Directe microscopie (10% KOH preparaat)

Sensitiviteit: 65-85% (In ervaren handen nog hoger)

Specificiteit: >95% (t.o.v. kweek)

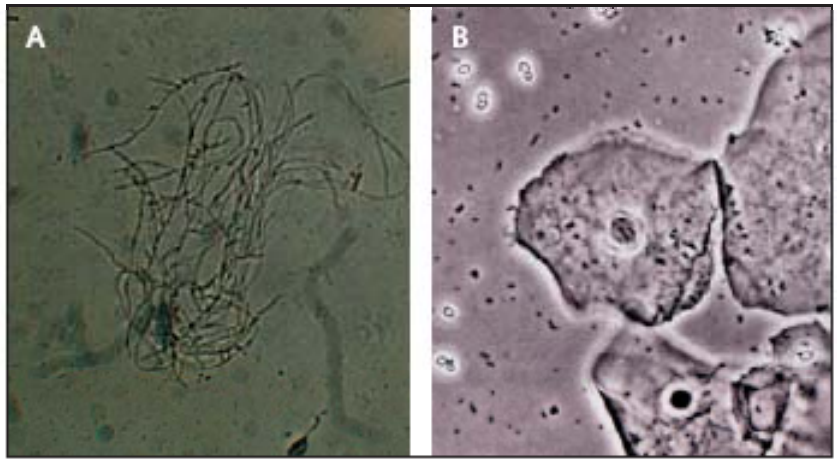


Figure 2: Wet-mount examination of vaginal discharge from a woman with vulvovaginal candidosis
(A) *C albicans* hyphae, 10× magnification. (B) Budding *C glabrata*, 40× magnification.

• Vaginale pH

Vulvovaginale candidose: normaal (4.0-4.5)

Bacteriële vaginose, trichomoniasis of een gemengde infectie: >4.7

• Kweek

Bij asymptomatische vrouwen: 10-15% gekoloniseerd (dus kweek positief)

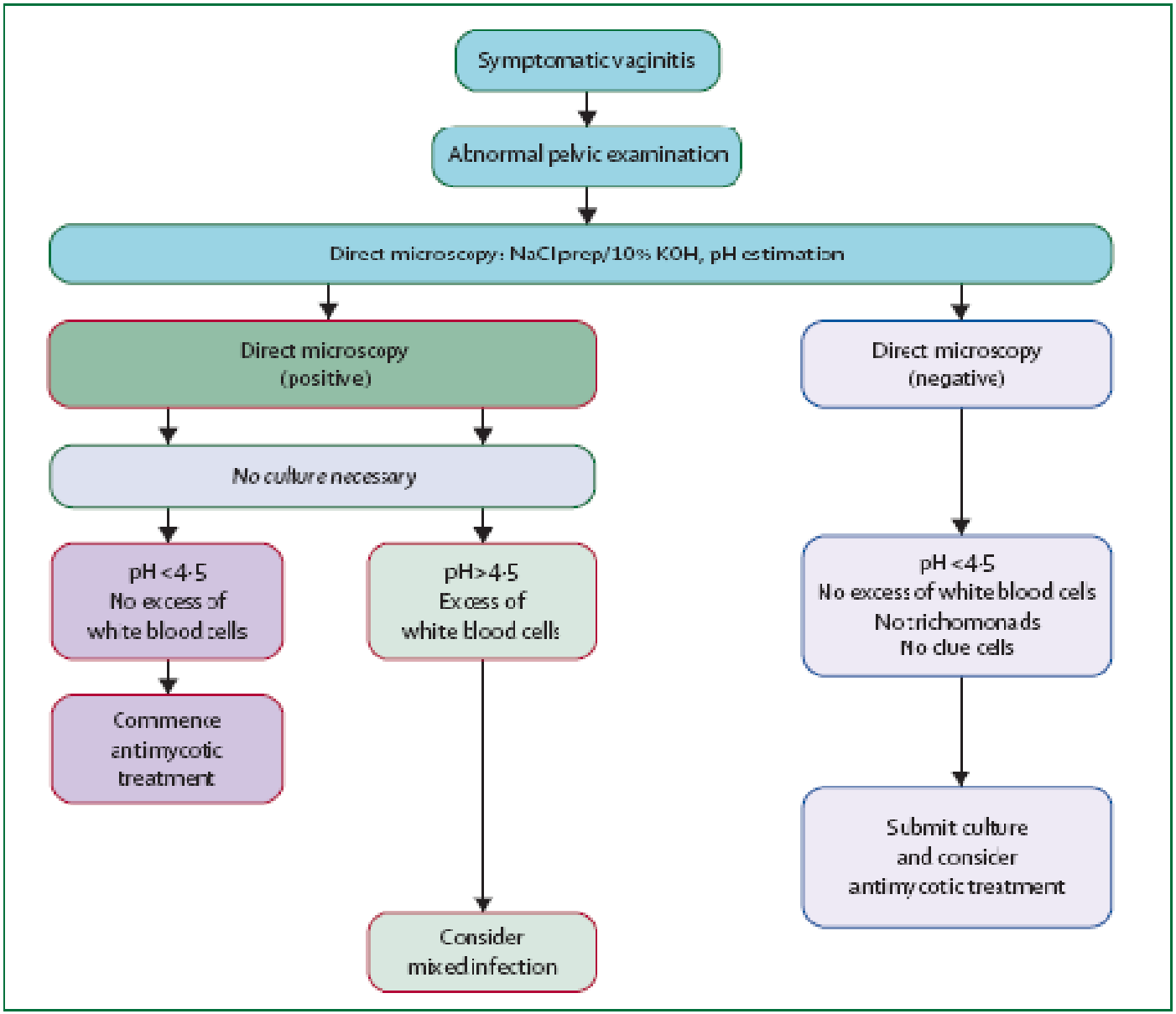


Figure 3: Algorithm for diagnosis and treatment of vulvovaginal candidosis

Sobel, Lancet 2007: 369: 1961-1971

Inhoudsopgave

1. Inleiding
    - Epidemiologie
        a. Algemeen
        b. Microbiologie
    - Symptomen
    - Classificatie
    - Risicofactoren
    - Diagnose
    - Therapie
2. Diagnostische tools
3. Studie UZ gasthuisberg
4. Studie MCH
5. Vraag 1
6. Vraag 2
7. Kostenanalyse
8. Conclusie

1. Guidelines for treatment of Candidiasis (IDSA guidelines)

Table 1. Infectious Diseases Society of America–United States Public Health Service grading system for rating recommendations in clinical guidelines.

Category, grade	Definition
Strength of recommendation	
A	Good evidence to support a recommendation for use
B	Moderate evidence to support a recommendation for use
C	Poor evidence to support a recommendation
D	Moderate evidence to support a recommendation against use
E	Good evidence to support a recommendation against use
Quality of evidence	
1	Evidence from ≥1 properly randomized, controlled trial
2	Evidence from ≥1 well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from >1 center); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments
3	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

Pappas et al, Clinical Infectious Diseases 2004: 38: 161-189

2. Center for Disease Control and prevention. Sexually transmitted disease treatment Guidelines 2006, MMWR 2006: 55: 1-94

1. Ongecompliceerde vulvovaginale candidose

Topische azolen voor 1 tot 7 dagen (A-I)

- Clotrimazole
- Butoconazole
- Miconazole
- Tioconazole
- Terconazole

Nystatine voor 7 tot 14 dagen (A-I)
Orale azolen (A-I)

- Ketoconazole (kan ernstige levertoxiciteit geven)
- Itraconazole voor 1 dag
- Fluconazole voor 1 dag

Boorzuur voor 14 dagen (A-I)

2. Gecompliceerde vulvovaginale candidose

Topische azolen voor meer dan 7 dagen (A-I)
Orale fluconazole 2 dosissen van 150mg (de 2de dosis 72u na de eerste gegeven) (A-I)

Uitzonderingen:

Non-C.albicans:

- Azole therapie is onbetrouwbaar (B-III)
- Boorzuur voor 14 dagen (B-II)
- Topisch flucytosine (B-II)

Recurrerende vaginitis door C.albicans: (A-I)

- Inductie therapie: Topische of orale azolen voor 2 weken
- Onderhoudstherapie voor 6 maanden
  - Fluconazole (150mg/week)
  - Ketoconazole (100mg/d)
  - Itraconazole (100mg om de andere dag)
  - Topische azolen dagelijks

•Asymptomatisch dragerschap: Geen behandeling

•Bij zwangerschap: Topische azolen voor 7 d

•Mannelijke partners: Geen behandeling (enkel bij klachten 4-7 d met anti-mycotische crème)

•Immuungecompromiteerde gastheer: Conventionele therapie voor 7-14 d

CDC 2006, MMWR 2006: 55: 1-94

Inhoudsopgave

1. Inleiding
    - Epidemiologie
        a. Algemeen
        b. Microbiologie
    - Symptomen
    - Classificatie
    - Risicofactoren
    - Diagnose
    - Therapie
2. Diagnostische tools
3. Studie UZ gasthuisberg
4. Studie MCH
5. Vraag 1
6. Vraag 2
7. Kostenanalyse
8. Conclusie

Identificatie van gisten:

1. Kiembuistest:

Principe:
Incubeer de gistcellen in fetal bovine serum voor 2.5 tot 3 uur op 37 °C.
C.albicans en *C.dubliniensis* maken kiembuizen aan.

Voordelen:
•Snel
•Goedkoop

Limitatie:
•*C.tropicalis* isolaten kunnen pseudohyphae of kiembuizen produceren.

Isenberg, Clinical Microbiology procedures handbook 2004

2. VITEK 2 Yeast ID (bioMerieux):
Principe:
Gestandaardiseerde 2 McFarland inoculum suspensie.
Plaats in VITEK 2 instrument.

3. CHROMagar:
Principe:
Uitstrijken op C-Plaat.

4. API 32C system (bioMerieux):
Principe:
Uitvoeren via kit.

Turn-around-time

ID-methode	**Antwoord als er na 1 dag groei is.**
1. Kiembuistest	Antwoord na 1 dag (enkel *C.albicans* of *non-C.albicans*)
2. VITEK 2 Yeast ID	Antwoord na 2 dagen
3. C-plaat	Antwoord na 3 dagen
4. ID32C	Antwoord na 3 dagen

Gevoeligheidsbepaling van gisten:

1. Etest (AB BIODIKS):

Principe:

Gestandaardiseerde 0.5 McFarland suspensie uitstrijken op RPMI agar.
Etest toevoegen.

2. Sensititer YeastOne System (Trek):

Principe:

Uitvoeren via kit.

3. VITEK 2 Yeast Susceptibility Test (bioMerieux):

Principe:

Gestandaardiseerde 2 McFarland inoculum suspensie.
Plaats in VITEK 2 instrument.

Turn-around-time

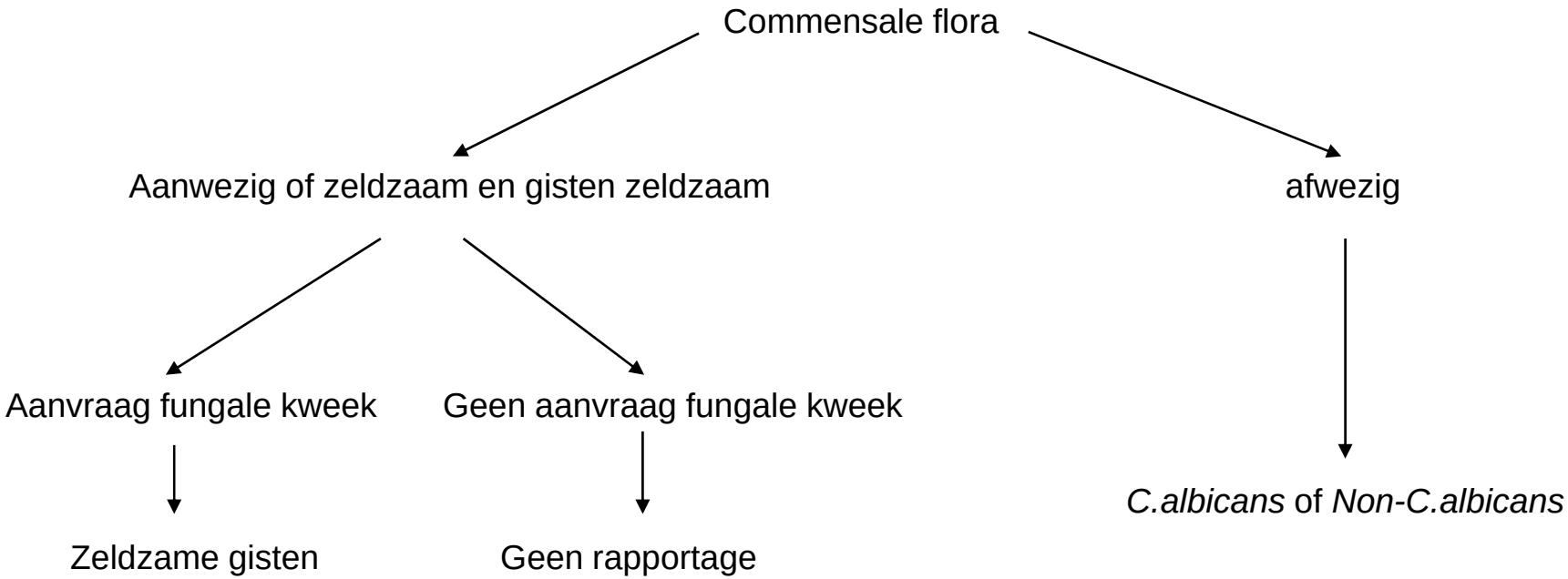
Gevoeligheidsbepaling	**Species**	**Antwoord als er na 1 dag groei is.**
1. Etest	*C.glabrata*	Antwoord na 3 dagen
	Andere *C. species*	Antwoord na 2 dagen
2. Sensititer YeastOne System	Alle *species*	Antwoord na 2 dagen (soms na 3 dagen)
3. VITEK 2 Yeast Susceptibility Test	Alle *species*	Antwoord na 2 dagen

Inhoudsopgave

1. Inleiding
    - Epidemiologie
        a. Algemeen
        b. Microbiologie
    - Symptomen
    - Classificatie
    - Risicofactoren
    - Diagnose
    - Therapie
2. Diagnostische tools
3. Studie UZ gasthuisberg
4. Studie MCH
5. Vraag 1
6. Vraag 2
7. Kostenanalyse
8. Conclusie

UZ Gasthuisberg: huidige werkwijze

1) Geen specifieke aanvraag fungale kweek (enkel cultuur): gramkleuring en enting van MSA, Mac Conkey en bloedplaat.
2) Ook aanvraag fungale kweek: enting van ook een Sabouraud buis.



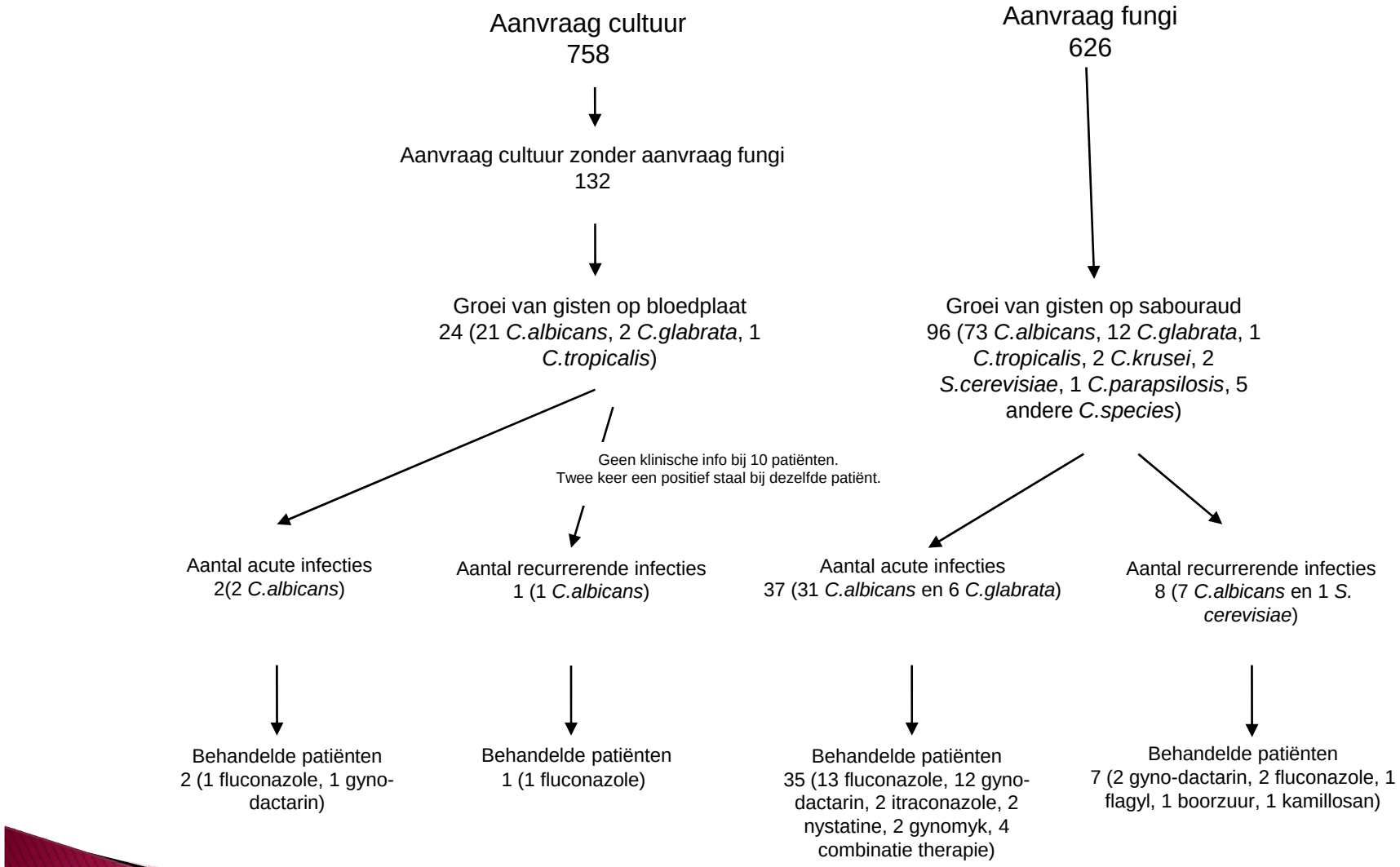
Vanaf gisten 1+ (>10 kolonies): *C.albicans* of *Non-C.albicans*.

Sabouraud zal men 3 weken bijhouden en de bloedplaat 2 dagen. Elke dag zullen de platen afgelezen worden.

Studie UZ Gasthuisberg

Studieopzet: Periode: 11/10/2007 tot 21/01/2008 (102 dagen)

- Volledige identificatie van *Candida* isolaten uit vaginale stalen
- Behandeling (welke?)
- Recurrerende vulvovaginale candidose?
- Gevoeligheidsbepalingen fluconazole bij:
  - Recurrerende vulvovaginale candidose
  - Alle *C.glabrata* stammen


Aanvraag cultuur
758
Aanvraag cultuur zonder aanvraag fungi
132
Groei van gisten op bloedplaat
24 (21 C.albicans, 2 C.glabrata, 1 C.tropicalis)
Aanvraag fungi
626
Groei van gisten op sabouraud
96 (73 C.albicans, 12 C.glabrata, 1 C.tropicalis, 2 C.krusei, 2 S.cerevisiae, 1 C.parapsilosis, 5 andere C.species)
Geen klinische info bij 10 patiënten.
Twee keer een positief staal bij dezelfde patiënt.
Aantal acute infecties
2(2 C.albicans)
Aantal recurrerende infecties
1 (1 C.albicans)
Aantal acute infecties
37 (31 C.albicans en 6 C.glabrata)
Aantal recurrerende infecties
8 (7 C.albicans en 1 S. cerevisiae)
Behandelde patiënten
2 (1 fluconazole, 1 gyno-dactarin)
Behandelde patiënten
1 (1 fluconazole)
Behandelde patiënten
35 (13 fluconazole, 12 gyno-dactarin, 2 itraconazole, 2 nystatine, 2 gynomyk, 4 combinatie therapie)
Behandelde patiënten
7 (2 gyno-dactarin, 2 fluconazole, 1 flagyl, 1 boorzuur, 1 kamillosan)

Conclusie UZ Gasthuisberg

Klinisch significant:
•12,5% (3/24) waarbij geen specifieke cultuur voor fungi aangevraagd was.
•47% (45/96) waarbij wel een specifieke cultuur voor fungi aangevraagd was.

14,5% (7/48) *non-C.albicans* species bij patiënten met een vulvovaginale infectie.
•6 *C.glabrata*
•1 *S.cerevisiae*

Inhoudsopgave

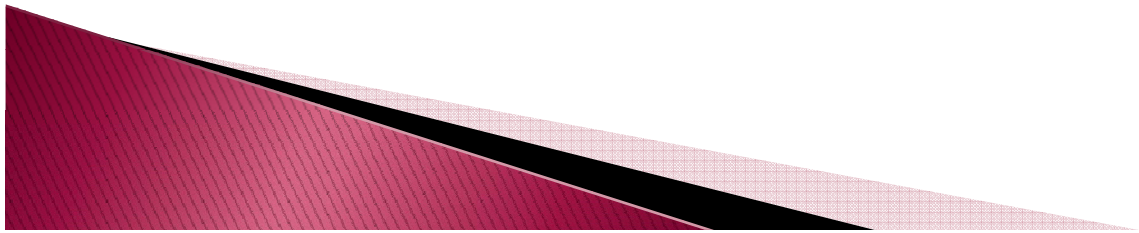
1. Inleiding
    - Epidemiologie
        a. Algemeen
        b. Microbiologie
    - Symptomen
    - Classificatie
    - Risicofactoren
    - Diagnose
    - Therapie
2. Diagnostische tools
3. Studie UZ gasthuisberg
4. Studie MCH
5. Vraag 1
6. Vraag 2
7. Kostenanalyse
8. Conclusie

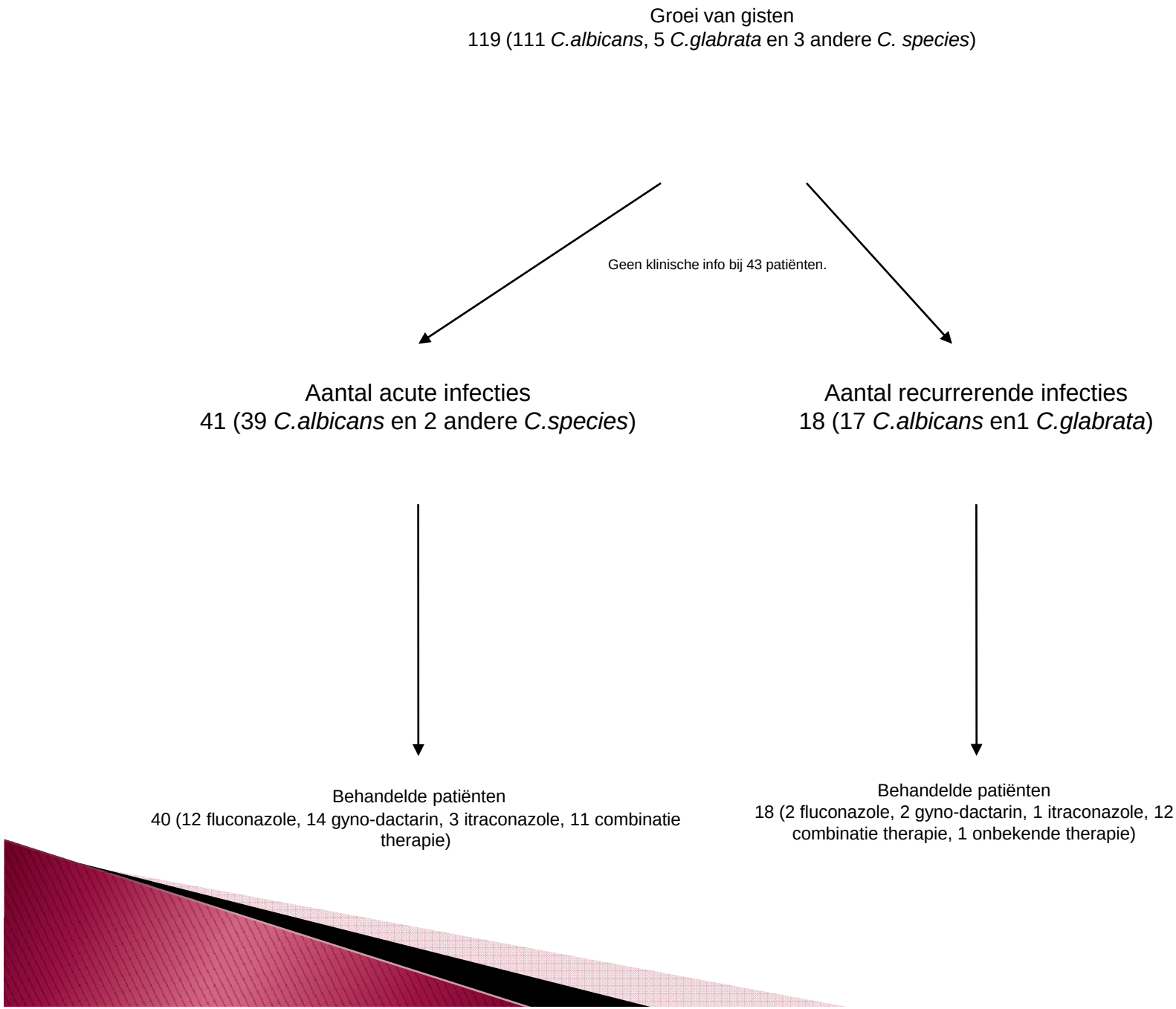
Studie MCH

Studieopzet: Periode: 24/10/2007 tot 31/01/2008 (99dagen)

- Volledige identificatie van Candida isolaten uit vaginale stalen
- Behandeling (welke?)
- Recurrerende vulvovaginale candidose?
- Gevoeligheidsbepalingen fluconazole bij:
  - Recurrerende vulvovaginale candidose
  - Alle *C.glabrata* stammen

Informatie bekomen door middel van brief met vragen verstuurd naar de behandelende huisartsen.




Groei van gisten
119 (111 *C.albicans*, 5 *C.glabrata* en 3 andere *C. species*)
Geen klinische info bij 43 patiënten.
Aantal acute infecties
41 (39 *C.albicans* en 2 andere *C.species*)
Aantal recurrerende infecties
18 (17 *C.albicans* en1 *C.glabrata*)
Behandelde patiënten
40 (12 fluconazole, 14 gyno-dactarin, 3 itraconazole, 11 combinatie therapie)
Behandelde patiënten
18 (2 fluconazole, 2 gyno-dactarin, 1 itraconazole, 12 combinatie therapie, 1 onbekende therapie)

Conclusie MCH

5% (3/59) *non-C.albicans* species bij patiënten met een vulvovaginale infectie.
- 1 *C.glabrata*
- 2 andere *Candida* species

Conclusie: vergelijking tussen UZ Gasthuisberg en MCH

Acute infecties:
- 95,1% (39/41) *C.albicans* in het MCH en 84,6% (33/39) in UZ Gasthuisberg.

Recurrerende infecties:
- 30,5% in het MCH en 18,7% in UZ Gasthuisberg
- 7,4% (2/27) *non-C.albicans* species in het totaal
  - 1 *C.glabrata*
  - 1 *S.cerevisiae*

Fluconazole gevoeligheid van vaginale gisten

Bij recurrerende *C.albicans* vaginitis in UZ Gasthuisberg en MCH

	Aantal isolaten	MIC50	MIC90	Resistent (MIC,≥64µg/ml)	SDD (MIC, 16-32 µg/ml)	Gevoelig (MIC,≤8 µg/ml)	Vaginaal gevoelig (MIC, ≤1 µg/ml)
C.albicans	25	1µg/ml	2µg/ml	0 (0%)	0 (0%)	25 (100%)	18 (72%)

Gevoeligheden van *C.albicans* vaginale isolaten bij ernstige en recurrerende *Candida* vaginitis

	Aantal isolaten	MIC50	MIC90	Resistent (MIC,≥64µg/ml)	SDD (MIC, 16-32 µg/ml)	Gevoelig (MIC,≤8 µg/ml)	Vaginaal gevoelig (MIC, ≤1 µg/ml)
C.albicans	393	0.25 µg/ml	1.0 µg/ml	14 (3.6%)	3	377 (95.9%)	365 (92.8%)

Sobel et al, Antimicrob Agents Chemother 2003: 47: 34-38

Fluconazole gevoeligheid van vaginale gisten

Bij de *C.glabrata* stammen (Acute en recurrerende infecties en kolonisaties)

	Aantal isolaten	MIC50	MIC90	Resistent (MIC,≥64µg/ml)	SDD (MIC, 16-32 µg/ml)	Gevoelig (MIC,≤8 µg/ml)	Vaginaal gevoelig (MIC, ≤1 µg/ml)
C.glabrata	18	4µg/ml	>256µg/ml	3 (19%)	0	15 (83%)	1 (5.5%)

Gevoeligheden van *C.glabrata* vaginale isolaten bij patiënten met vulvovaginale candidiasis

	Aantal isolaten	MIC50	MIC90	Resistent (MIC,≥64µg/ml)	SDD (MIC, 16-32 µg/ml)	Gevoelig (MIC,≤8 µg/ml)	Vaginaal gevoelig (MIC, ≤1 µg/ml)
C.glabrata	112	8µg/ml	64µg/ml	17(15.2%)	58 (51.8%)	37 (33%)	0 (0%)

Richter et al, J Clin Microbiol 2005: 43: 2155-2162

Inhoudsopgave

1. Inleiding
    - Epidemiologie
        a. Algemeen
        b. Microbiologie
    - Symptomen
    - Classificatie
    - Risicofactoren
    - Diagnose
    - Therapie
2. Diagnostische tools
3. Studie UZ gasthuisberg
4. Studie MCH
5. Vraag 1
6. Vraag 2
7. Kostenanalyse
8. Conclusie

Species identificatie?

Is het nuttig om species identificatie van de gisten uit te voeren op alle vaginale stalen of enkel in specifieke gevallen?

Heeft species identificatie een invloed op de therapie/opvolging van de patiënt?

Klinische en mycologische respons van *Candida species* op fluconazole therapie

Vrouwen met ernstige *Candida* vaginitis

	C.albicans	*Non-C.albicans spp.*	Odds ratio	P
Dag 14				
Effect van species				
Genezing/verbetering	170 (89,9%)	10 (76,9%)	3,652	0,08
Mycologisch falen	39 (20,6%)	7 (53,8%)	5,376	0,005
Dag 35				
Effect van species				
Genezing/verbetering	141 (74,6%)	7 (53,8%)	3,059	0,06
Mycologisch falen	67 (35,4%)	10 (76,9%)	6,975	0,005

Sobel et al, Am J Obstet Gynecol 2001: 185: 363-369

Vrouwen met acute *Candida* vaginitis

	C.albicans	*Non-C.albicans spp.*	*C.glabrata*	Publicatie
Itraconazole				
Genezing/verbetering	38 (95%)	9 (75%)		Urünsak
Boorzuur				
Genezing/verbetering			21 (81%)	Sobel
Mycologisch falen			6 (23%)	
Flutrimazole				
Genezing/verbetering	91 (85,8%)	12 (66,7%)	9 (64,3%)*$_1$	del Palacio
Mycologisch falen	21 (19,8%)	13 (72,2%)	12 (85,7%)*$_2$	

*$_1$P<0.04 (significante associatie tussen *C.glabrata* en falen van behandeling)
*$_2$P=0.01 (significante associatie tussen *C.glabrata* en mycologisch falen)

Urünsak et al, Mycoses 2004: 47: 422-427
Sobel et al, Clin Infect Dis 1997: 24: 649-652
del Palacio et al, Mycoses 2000: 43: 355-365

•De klinische respons van patiënten met *C.glabrata* vaginitis op de conventionele orale of topische azole therapie is grotendeels **niet gekend**. Studies hebben een patiënten bias.

Sobel, Mycoses 1998:41:18-22

•De klinische en mycologische respons na topische of systemische azole therapie van patiënten met *C.glabrata* vulvovaginale vaginitis is kleiner dan 50%.

Sobel et al, Clin Infect Dis 1997: 24: 649-652

•Het percentage van patiënten met *C.glabrata* vaginitis, gezien door huisartsen, waarbij er wel een goede initiële respons op azole therapie optreedt is niet geweten.

•De klinische en mycologische respons van patiënten met *C.tropicalis* of *C.parapsilosis* vaginitis op orale of topische azole therapie is **niet gekend**.

Antifungale therapie en respons voor 12 patiënten met *Candida krusei* vaginitis

Patient	Outcome, by antifungal(s) administered							Treatment duration, weeks	Comments
	BA	CLZ	ITZ	KTZ	5-FC	AmB	Nystatin		
1	—	C	—	F	—	—	—	36	Infection cleared with 36 weeks of CLZ therapy
2	F	F/C	—	—	—	F	—	14	Infection failed to respond to 2 weeks of therapy with BA. Infection improved with 12 weeks of CLZ therapy but relapsed when treatment was terminated. Infection failed to respond to 2 weeks of therapy with AmB 3% cream. Cure was achieved with 14 weeks of CLZ.
4	C	—	—	—	—	—	—	4	Cure was achieved with 4 weeks of BA.
5	F/C	—	—	—	—	—	—	6	Infection failed to respond to 2 weeks of therapy with BA. Cure was achieved with 6 weeks of high-dose, twice-daily therapy with BA.
6	C	—	—	—	—	—	—	6	Cure was achieved with 6 weeks of therapy with BA. Recovered *C. tropicalis* after therapy.
8	F	F	F	—	—	F/C	—	4	Infection failed to respond to therapy with BA. Infection cleared with 6 weeks of therapy with CLZ but relapsed when treatment was terminated. Transient improvement with 12 weeks of therapy with AmB cream. Infection failed to respond to ITZ therapy.
9	—	—	F	C	—	—	—	1.4	Infection failed to respond to 2 weeks of therapy with ITZ. Cure was achieved with 10 days of KTZ therapy.
10	C	—	—	—	—	—	C	6	Cure was achieved with sequential treatment with BA for 2 weeks, then nystatin for 4 weeks. Coinfection with *Candida glabrata* not cleared.
12	—	—	—	—	C	—	C	4	*C. krusei* and *C. glabrata* recovered after FLZ therapy for *Candida guillermondii* vaginitis. Cure was achieved with combination therapy with FC for 2 weeks and nystatin for 4 weeks.

NOTE. Charts were not available for patients 3 and 11. Patient 7 was lost to follow-up. Dashes indicate that the drug was not given. 5-FC, flucytosine; AmB, amphotericin B; C, patient cured; CLZ, clotrimazole; F, infection failed to respond to therapy; ITZ, itraconazole; KTZ, ketoconazole.

Singh et al, Clin Infect Dis 2002: 35: 1066-1070

Elk species heeft een sterk voorspellende waarde voor gevoeligheid

Candida species	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Flucytosine	Amphotericin B	Candins
C. albicans	S	S	S	S	S	S
C. tropicalis	S	S	S	S	S	S
C. parapsilosis	S	S	S	S	S	S (to I?)
C. glabrata	S-DD to R	S-DD to R	S to I	S	S to I	S
C. krusei	R	S-DD to R	S to I	I to R	S to I	S
C. lusitaniae	S	S	S	S	S to R	S

Pappas et al, Clinical Infectious Diseases 2004: 38: 161-189

Conclusie

•Elk species heeft een sterk voorspellende waarde voor gevoeligheid

•Epidemiologisch ook van belang om een toename of een afname te kunnen detecteren van bepaalde *Candida species* in de vagina

•Expert Dokter G. Donders: Arts zal patiënt informeren. Patiënt voor opvolging later terugzien.

Species identificaties uitvoeren voor alle gist stammen zo er een specifieke kweek voor fungi is aangevraagd

Inhoudsopgave

1. Inleiding
    - Epidemiologie
        a. Algemeen
        b. Microbiologie
    - Symptomen
    - Classificatie
    - Risicofactoren
    - Diagnose
    - Therapie
2. Diagnostische tools
3. Studie UZ gasthuisberg
4. Studie MCH
5. Vraag 1
6. Vraag 2
7. Kostenanalyse
8. Conclusie

Gevoeligheidsbepaling?

Is het nuttig om gevoeligheidsbepalingen uit te voeren bij recurrerende vulvovaginale *Candida* infecties?
Heeft een gevoeligheidsbepaling invloed op de therapie van de patiënt?

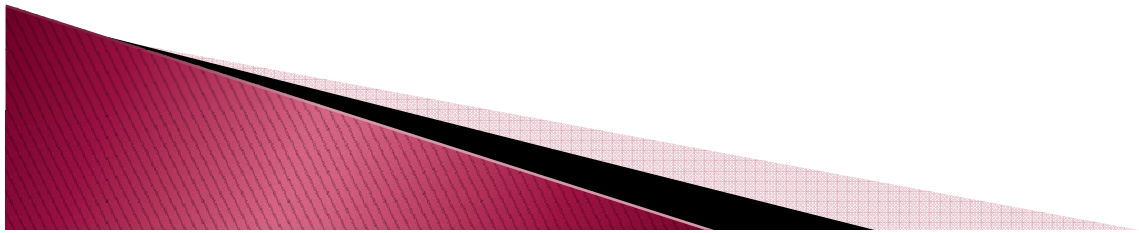
Twee studies die de correlatie met fluconazole therapie hebben proberen aan te tonen

Vrouwen met **ernstige of recurrerende** *Candida* vaginitis

Sobel et al, Antimicrob Agents Chemother 2003: 47: 34-38

Vrouwen met **acute** *Candida* vaginitis

Costa et al, Mycopathologia 2004: 157: 43-47



Dag 14 na fluconazole therapie bij *C.albicans* isolaten

Baseline MIC (µg/ml)	Succes	Cutuur negatief	Odds ratio	95% CI
≤1	233/250 (93%)	201/250 (80%)	2.7	0.91-8.30
>1	25/30 (83%)	20/30 (67%)		
≥64	12/12 (100%)	7/12 (58%)		

Dag 35 na fluconazole therapie bij *C.albicans* isolaten

Baseline MIC (µg/ml)	Succes	Cutuur negatief	Odds ratio	95% CI
≤1	192/250 (77%)	153/250 (61%)	1.2	0.49-2.78
>1	22/30 (74%)	15/30 (50%)		
≥64	9/11 (82%)	6/11 (55%)		

Conclusie

Slechte correlatie tussen in-vitro gemeten fluconazole resistentie en in-vivo bekomen klinische respons

Sobel et al, Antimicrob Agents Chemother 2003: 47: 34-38

fluconazole 14 dagen na therapie	
Baseline	Cultuur negatief
S	29/32 (90,6%)
SDD	1/1 (100%)
R	0/2 (0%)

itraconazole 14 dagen na therapie	
Baseline	Cultuur negatief
S	23/36 (63,9%)
SDD	4/4 (100%)
R	0/2 (0%)

Conclusie

Goede correlatie tussen in-vitro gemeten fluconazole resistentie en in-vivo bekomen klinische respons

- Kleine studie met slechts 80 isolaten
- Sechts 4 resistente stammen
- Species diversiteit: 88.7% *C.albicans*, 6.2% *C.parapsilosis* en 5% *C.krusei*
- Enkel mycologische respons nagegaan
- Geen statistische berekening

Dus: Op basis van deze studie kan men niet zeggen dat er een goede correlatie bestaat.

Costa et al, Mycopathologia 2004: 157: 43-47

miconazole 14 dagen na therapie	
Baseline	Microscopische negatief
S	147/159 (92,4%)*$_1$
SDD	62/68 (91,2%)*$_2$
R	8/9 (88,9%)*$_3$

miconazole 35 dagen na therapie	
Baseline	Microscopische negatief
S	136/159 (85,5%)*$_4$
SDD	55/68 (80,9%)*$_5$
R	7/9 (77,8%)*$_6$

*$_{1,2,3,4,5,6}$ P>0,05: (Geen significante associatie tussen falende groep vergeleken met de microscopisch negatieve groep)

- Gecompliceerde en niet-gecompliceerde vulvovaginale candidiasis
- Species diversiteit: 91,5% *C.albicans*, 6.8% *C.glabrata*, 1,3 *C.tropicalis* en 0,4% *C.parapsilosis*
- Enkel microscopische negativiteit nagegaan

Conclusie

Slechte correlatie tussen in-vitro gemeten miconazole resistentie en in-vivo bekomen klinische respons

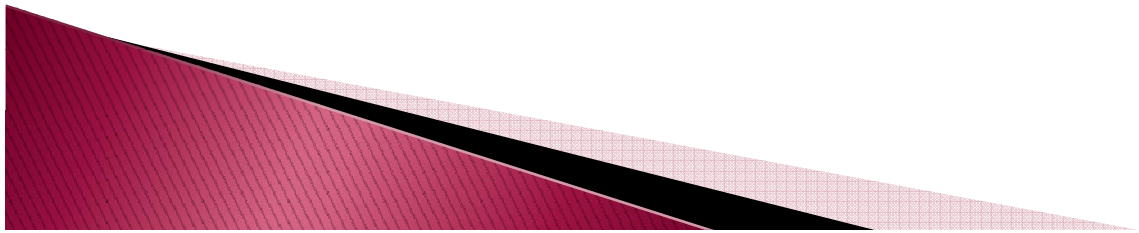
Fan et al, Int J Gynaecol Obstet 2007: 97: 207-208

Conclusie

Slechte correlatie tussen in-vitro gemeten fluconazole resistentie en in-vivo bekomen klinische respons

Slechte correlatie tussen in-vitro gemeten miconazole resistentie en in-vivo bekomen klinische respons

Geen gevoeligheidsbepalingen op vaginale gist isolaten uitvoeren



Inhoudsopgave

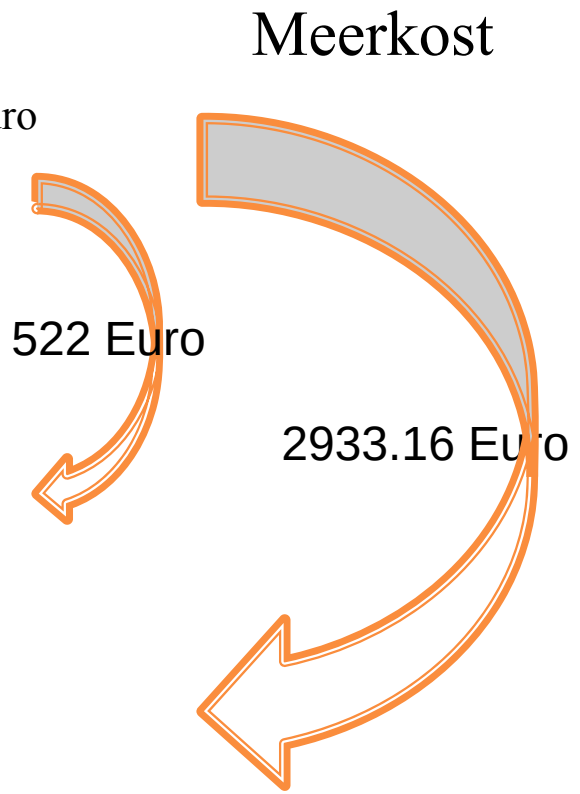
1. Inleiding
    - Epidemiologie
        a. Algemeen
        b. Microbiologie
    - Symptomen
    - Classificatie
    - Risicofactoren
    - Diagnose
    - Therapie
2. Diagnostische tools
3. Studie UZ gasthuisberg
4. Studie MCH
5. Vraag 1
6. Vraag 2
7. Kostenanalyse
8. Conclusie

	Goederen (Euro)	Loonkost (Euro)	Totaal (Euro)
Cultuur	0,67	6,73	8,87
Kweek schimmels	0,36	4,22	7,01
Kiembuistest	0,1	1,5	1,6
E-test	9,82	1,76	11,58
Vitek ID + gevoeligheid	7,91	1,8	9,71
Vitek ID	3,95	1,8	5,75
Vitek gevoeligheid	3,95	1,8	5,75

Kostimpact op jaarbasis:

- Identificatie tot *C.albicans* of *non-C.albicans*: 41174,4 Euro
  (cultuur, kweek schimmels en kiembuistest)

- Identificatie tot op species niveau: 41726.4 Euro
  (cultuur, kweek schimmels, kiembuistest en Vitek ID)



- Identificatie tot op species niveau en gevoeligheidsbepalingen van alle *Candida* isolaten: 44107.56 Euro
  (cultuur, kweek schimmels, kiembuistest, Vitek gevoeligheid voor *C.albicans* en Vitek ID + gevoeligheid voor *non-C.albicans*)

RIZIV Nomenclatuur:

- Gramkleuring: B90 (2.66 Euro)

- Vaginale of urethrale monsters, of sperma (inclusief de gonokweek) - aërobe kweek: B250 (7.38 Euro)

- Gisten, kweek inclusief de identificatie van *Candida albicans*: B80 (2.36 Euro)

- Gisten (met uitsluiting van *Candida albicans)* identificatie: B250 (7.38 Euro)

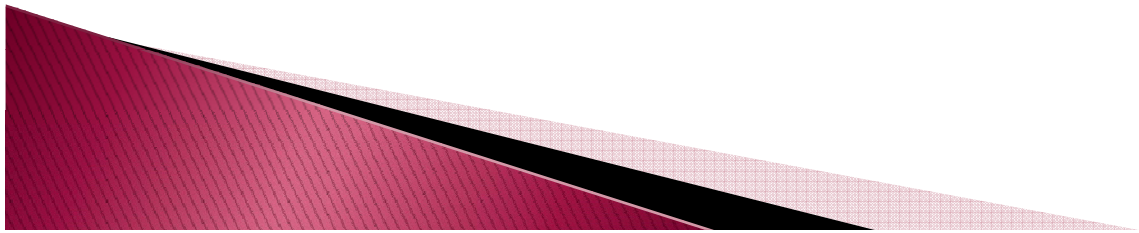
Inhoudsopgave

1. Inleiding
    - Epidemiologie
        a. Algemeen
        b. Microbiologie
    - Symptomen
    - Classificatie
    - Risicofactoren
    - Diagnose
    - Therapie
2. Diagnostische tools
3. Studie UZ gasthuisberg
4. Studie MCH
5. Vraag 1
6. Vraag 2
7. Kostenanalyse
8. Conclusie

Species identificaties uitvoeren voor alle gist stammen zo er een specifieke kweek voor fungi is aangevraagd

(jaarlijkse meerkost van 494.5 Euro)

Geen gevoeligheidsbepalingen van fluconazole uitvoeren tenzij de clinicus dit expliciet wenst (via telefonisch contact)



Acknowledgments

- Dr. G. Donders
- Dr. J. Verguts
- Dr. B. Van Meensel
- Apr. M. Lontie
- Prof. Apr. K. Lagrou