

CAT

Critically Appraised Topic

Titel: Relevantie van *Candida* species en gevoeligheidsbepaling in de behandeling van vulvovaginale candidose

Author: Dr. W. Maurissen

Supervisor: Prof. Apr. K. Lagrou

Date: 29/04/2008

Expiry date: 29/04/2010

CLINICAL BOTTOM LINE

- Vaginale *Candida* infecties zijn frequent. 70-75% van alle vrouwen maken ten minste één vaginale *Candida* infectie door gedurende hun leven. Meestal gaat het om jonge vrouwen tijdens hun vruchtbare leeftijd.
- 5-8% van de volwassen vrouwen maken recurrerende vaginale *Candida* infecties door. Deze infecties worden gedefinieerd als vier of meer episodes per jaar.
- De kweek van een *Candida species* uit een vagina, kan geen onderscheid maken tussen een infectie, kolonisatie of contaminatie.
- Een directe microscopie (10% KOH preparaat) heeft een sensitiviteit van 65-85% en deze kan in ervaren handen nog hoger zijn. Microscopie is zeer specifiek vergeleken met kweekresultaten (>95%). Bij een éénmalige vaginitis episode zal men best enkel een vaginale cultuur uitvoeren, indien de directe microscopie negatief is en de vaginale pH<4.5 is. Bij recurrerende vaginitis zal men best een cultuur afnemen om de diagnose te bevestigen en om het specifieke *Candida species* te identificeren.
- Het is belangrijk om te weten of de infectie veroorzaakt wordt door een *Candida glabrata* of door een ander *Candida species*.
 - a) Bij een eerste episode: De arts zal de patiënt informeren over het feit dat het gaat om een moeilijk te bestrijden kiem. Hij zal de patiënt voor opvolging later terugzien op consultatie.

- b) Bij recidiverende infecties: De arts zal een andere therapie opstarten als de infectie veroorzaakt wordt door een *C.glabrata*.
 - c) Epidemiologisch om een toename of een afname te kunnen detecteren van bepaalde *Candida species*. Sommige species zijn meer therapie resistent aan fluconazole dan anderen.
- Het is niet bewezen dat er een correlatie bestaat tussen een anti-fungale gevoeligheidsbepaling van fluconazole en klinische outcome.

CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

70-75% van alle vrouwen maken ten minste één *Candida species* vulvovaginale infectie door gedurende hun leven. We onderscheiden een niet gecompliceerde en een gecompliceerde vulvovaginale infectie. Dit onderscheid is gebaseerd op het verschil in voorspellende respons op anti-fungale therapie. (attachment 1) (4)

Omdat de symptomen van een vulvovaginale *Candida* infectie niet specifiek zijn, kan de diagnose niet enkel gesteld worden op basis een anamnese en een klinisch onderzoek. De meeste patiënten met symptomen van vaginitis kunnen gediagnostiseerd worden door het rechtstreeks microscopisch onderzoek van vaginale secreties. Directe microscopie is positief in 65-85% van de vrouwen met klinische symptomen van vaginale candidiasis en met een positieve cultuur. In ervaren handen kan deze sensitiviteit nog hoger zijn. De pH is normaal (4.0-4.5) bij vulvovaginale candidose en is gestegen (4.7) bij bacteriële vaginose, trichomoniasis of bij een gemengde infectie. Routine culturen zijn niet nodig als de microscopie positief is. Vaginale culturen moet men enkel afnemen bij symptomatische vrouwen met een negatieve directe microscopie en een normale pH. 10-15% van de asymptomatische vrouwen zijn gekoloniseerd met *Candida* en hebben positieve culturen. Een positieve cultuur alleen indiceert dus niet noodzakelijk dat de geïdentificeerde gist verantwoordelijk is voor de symptomen. (4)

Tussen de 72 en de 89 percent van alle gisten geïsoleerd uit de vagina behoren tot het species *Candida albicans*. Van de *non-albicans* gisten is *C.glabrata* de tweede belangrijkste verwekker van vaginale candidose. Klinisch is een vaginitis geïnduceerd door een *non-albicans species* niet te onderscheiden van een vaginitis veroorzaakt door een *C.albicans*. Non-albicans species (vooral *C.glabrata* en *C.krusei*) zijn meer resistent aan azole behandelingen. (6)

De bedoeling van deze CAT is om te evalueren welke vaginale gist isolaten we best verder uitwerken tot op species niveau en welke niet. Verder zal er nagegaan worden wanneer het nuttig is om een gevoeligheidsbepaling voor fluconazole uit te voeren.

Momenteel wordt er enkel een identificatie van de *non-albicans* gisten uitgevoerd indien dit expliciet is aangevraagd. (SOP 031 bijlage 2, uit het kwaliteitshandboek, zie Attachment 2)

QUESTION(S)

Vraag 1: Is het nuttig om species identificatie van de gist uit te voeren op alle vaginale stalen of enkel in specifieke gevallen? Heeft species identificatie een invloed op de therapie/opvolging van de patiënt?

Vraag 2: Is het nuttig om gevoeligheidsbepalingen uit te voeren bij recurrerende vulvovaginale *Candida* infecties? Heeft een gevoeligheidsbepaling invloed op de therapie van de patiënt?

SEARCH TERMS

- 1) *MeSH Database (PubMed): MeSH term: "vulvovaginal candidosis "*
- 2) *PubMed Clinical Queries (from 1966; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>), National Guideline Clearinghouse (<http://www.ngc.org/>), Centers for Disease Control and Prevention (<http://www.cdc.gov/>)*
- 3) *Up to date online version 16.1 (2008)*
- 4) *IDSA guidelines*

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

Guidelines

- 1) Guidelines for treatment of Candidiasis. (IDSA guidelines)

Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, William E, Dismukes WE, Walsh TJ and Edwards JE; Clinical infectious diseases, 2004;38:161-89.

- 2) Vaginal Discharge. Sexually transmitted disease treatment Guidelines 2006.

<http://www.cdc.gov/std/treatment/2006/vaginal-discharge.htm#vagdis4>

Department of Health and Human Services. USA.gov.

Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Rd, Atlanta, GA 30333, U.S.A.

3) De diagnose en de behandeling van genitale infecties bij Vrouwen. 2003.

G. Donders en J.M. Foidart.

Richtlijnen van de Belgische Verenigingen van Verloskundigen en Gynaecologen.

Review

4) Vulvovaginal candidosis.

Lancet. 2007 Jun 9;369(9577):1961-71. Sobel JD.

5) Vulvovaginitis due to *Candida glabrata*. An emerging problem.

Mycoses. 1998;41 Suppl 2:18-22. Sobel JD

Original Articles

6) Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases.

J Clin Microbiol. 2005 May;43(5):2155-62. Richter SS, Galask RP, Messer SA, Hollis RJ, Diekema DJ, Pfaller MA.

7) Treatment of complicated *Candida* vaginitis: comparison of single and sequential doses of fluconazole.

Am J Obstet Gynecol. 2001 Aug;185(2):363-9. Sobel JD, Kapernick PS, Zervos M, Reed BD, Hooton T, Soper D, Nyirjesy P, Heine MW, Willems J, Panzer H, Wittes H.

8) Clinical and mycological efficacy of single-day oral treatment with itraconazole (400 mg) in acute vulvovaginal candidosis.

Mycoses. 2004 Oct;47(9-10):422-7. Urünsak M, Ilkit M, Evrücke C, Urünsak I.

9) Double-blind randomized dose-finding study in acute vulvovaginal candidosis.

Comparison of flutrimazole site-release cream (1,2 and 4%) with placebo site-release vaginal cream.

Mycoses 2000 July; 43, 355-365. del Palacio A, Sanz F, Sánchez-Alor G, Garau M, Calvo MT, Boncompte E, Algueró M, Pontes C, Gómez de la Cámara A.

10) Vaginitis due to *Candida krusei*: epidemiology, clinical aspects, and therapy.

Clin Infect Dis. 2002 Nov 1;35(9):1066-70. Epub 2002 Oct 10. Singh S, Sobel JD, Bhargava P, Boikov D, Vazquez JA

11) Treatment of *Torulopsis glabrata* vaginitis: retrospective review of boric acid therapy.

Clin Infect Dis. 1997 Apr;24(4):649-52. Sobel JD, Chaim W.

12) Fluconazole susceptibility of vaginal isolates obtained from women with complicated *Candida* vaginitis: clinical implications.

Antimicrob Agents Chemother. 2003 Jan;47(1):34-8. Sobel JD, Zervos M, Reed BD, Hooton T, Soper D, Nyirjesy P, Heine MW, Willems J, Panzer H.

13) Correlation of in vitro itraconazole and fluconazole susceptibility with clinical outcome for patients with vulvovaginal candidiasis.

Mycopathologia. 2004 Jan;157(1):43-7. Costa M, Passos XS, Miranda AT, de Araújo RS, Paula CR, Silva Mdo R.

14) Fluconazole levels in plasma and vaginal secretions of patients after a 150-milligram single oral dose and rate of eradication of infection in vaginal candidiasis.

Antimicrob. Agents chemother. 34:909-910. Houang ET, Chappatte O, Byrne D, Macrae PV, Thorpe JE.

15) In vitro miconazole susceptibility and clinical outcome in vulvovaginal candidiasis.

Int J Gynaecol Obstet. 2007 Jun;97(3):207-8. Epub 2007 Apr 25. Fan SR, Liu XP.

Reference Works, Handbooks and Databases

16) Up to date online, 2008.

17) Clinical Microbiology procedures handbook. Second edition. 2004 Isenberg HD.

APPRAISAL

1) Analytical performance characteristics (analytical validation report)

TAT (turn-around-time)

- De TAT kan sterk variëren afhankelijk van de methode van identificatie en van het species (*C.albicans* of *non-C.albicans*).

- De TAT van de gevoeligheidsbepalingen hangt af van de species soort en van de methode.
(Zie attachment 3)

2) Diagnostic performance

Sensitivity, specificity:

Klinische symptomen: Deze zijn niet specifiek.

Directe microscopie (10% KOH preparaat): Microscopie heeft een sensitiviteit van 65-85%. In ervaren handen kan de sensitiviteit nog hoger zijn. Microscopie is zeer specifiek vergeleken met kweekresultaten (>95%). **(3)**

Kweek: Dit is de gouden standaard. Is zeer specifiek en sensitief indien er symptomen van een vaginale *Candida* infectie aanwezig zijn. **(3)** 10-15% van de asymptomatische vrouwen zijn gekoloniseerd met *Candida* en hebben dus ook een positieve kweek. **(4)**

3) Clinical impact

Diagnostic aspect

a) Species identificatie:

Om te weten of het nuttig kan zijn om een species identificatie van vaginale gisten uit te voeren zijn we de klinische en mycologische outcome nagegaan van de verschillende *Candida species*.

In ongeveer alle gist vaginitis klinische studies werden patiënten met vaginitis te wijten aan *C.glabrata* geëxcludeerd of waren de aantallen te klein om een verschil in respons aan te tonen. De klinische respons van patiënten met *C.glabrata* vaginitis op de conventionele orale of topische therapie is grotendeels niet gekend. Bij de gepubliceerde studies over het management van *C.glabrata* patiënten treedt een bias op, aangezien de patiënten geïnccludeerd in de studies, patiënten zijn die gerefereerd werden naar een gespecialiseerde kliniek nadat er een falende respons op een groot

aantal topische en orale azole geneesmiddelen optrad. 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. (5)

In de studie van Hooton et al. hebben patiënten met een *non-albicans Candida species* vaginitis een significant verminderde klinische en mycologische respons op fluconazole therapie, onafhankelijk van de duur van die therapie (tabel 1). (7) De *non-C.albicans species* uit deze studie bestaan voor ongeveer de helft uit *C.glabrata* stammen.

Tabel 1:

Table VIB. Logistic regression model comparing effect of baseline *Candida* species in women with severe *Candida* vaginitis

	<i>C. albicans</i> *	<i>Non-albicans Candida spp</i>	Odds ratio	Statistical significance
Day 14				
Effect of species				
Cure/improvement	170 (89.9%)	10 (76.9%)	3.652	<i>P</i> = .08
Failure	19 (10.1%)	3 (23.1%)		
Mycologic failure	39 (20.6%)	7 (53.8%)	5.376	<i>P</i> = .005
Day 35				
Effect of species				
Cure/improvement	141 (74.6%)	7 (53.8%)	3.059	<i>P</i> = .06
Failure	48 (25.4%)	6 (46.2%)		
Mycologic failure	67 (35.4%)	10 (76.9%)	6.975	<i>P</i> = .005

*Comparison of *Candida* species including both treatment groups.

Urunsak et al. (8) bekwam een klinische en mycologische genezing na orale itraconazole (400mg) therapie in 95% van de geïsoleerde *C.albicans* stammen en in 75% van de *non-C.albicans* stammen.

Negen tot tien dagen na een topische flutrimazole behandeling is er een significante associatie tussen een *C.glabrata* gekweekt uit een vaginale wisser en falen van de therapie (*P*=0.04). Eveneens is er een significante relatie tussen een *C.glabrata* gekweekt uit een vaginale wisser en dragerschap van de gist in de vagina na therapie (*P*=0.01).(9)

Singh et al. heeft de klinische en mycologische outcome nagegaan bij patiënten met een vaginitis veroorzaakt door een *C.krusei*. Aangezien *C.krusei* intrinsiek resistent is aan fluconazole zal men een andere therapie moeten opstarten. Bij vier van de zes patiënten behandeld met boorzuur werd een klinische en mycologische genezing vastgesteld. (10)

De klinische en mycologische respons na topische of systemische azole therapie van patiënten met *C.glabrata* vuvovaginale vaginitis, die voorheen al een falende behandeling ondergingen met een groot aantal topische en orale azole geneesmiddelen, is kleiner dan 50%. Men kan dit percentage niet veralgemenen want het percentage

van patiënten met een *C.glabrata* vaginitis, behandeld door huisartsen, waarbij er wel een goede initiële respons op azole therapie optreedt is niet geweten. De klinische respons na een behandeling met vaginaal boorzuur (600mg/d van 14 dagen) is 81% en de mycologische respons 77%. **(11)**

Er bestaan nog geen publicaties waarbij men is nagegaan wat de klinische en mycologische outcome is na orale fluconazole therapie bij patiënten met specifiek *C.tropicalis* of *C.parapsilosis* vulvovaginale candidose. Een hypothese is dat de therapeutische en mycologische outcome na fluconazole therapie beter is bij de andere *non-C.albicans* species dan bij *C.glabrata* en *C.krusei*, omdat de MICs van deze stammen voor fluconazole lager zijn. **(6)**

b) Gevoeligheidsbepaling:

Om te weten of het nuttig kan zijn om een gevoeligheidsbepaling van vaginale gisten uit te voeren, hebben we nagegaan of er een correlatie bestaat tussen de anti-fungale gevoeligheidsbepalingen en de klinische outcome na therapie.

Er bestaan twee studies die de correlatie hebben proberen aan te tonen tussen een antifungale gevoeligheidsbepaling van fluconazole en een klinische outcome na fluconazole therapie. **(12,13)**

Volgens Houang et al. zal de piek concentratie van fluconazole in vaginale secreties, na inname van een dosis van 150 mg fluconazole, zelden groter zijn dan 2 µg/ml. **(14)** Sobel et al. beschouwd een in-vitro MIC voor fluconazole van ≤ 1 µg/ml als gevoelig en correleerde hiermee de respons op fluconazole therapie. Hij berekende dat klinisch succes op dag 14 met fluconazole therapie, bij patiënten met isolaten waarbij de baseline MICs ≤ 1 µg/ml zijn, 2.7 keer groter was dan bij patiënten waarbij de baseline MICs >1 µg/ml zijn (95% confidentie interval, 0.91, 8.3). Sobel et al includeerde in zijn studie enkel patiënten met een ernstige of recurrerende *Candida albicans* vaginitis. Men stelde vast dat er een slechte correlatie was tussen de in-vitro gemeten fluconazole resistentie en de in-vivo bekomen klinische respons. De meerderheid van vrouwen waarbij de therapie klinische faalt, zijn geïnfecteerd met *C.albicans* stammen die gevoelig zijn voor fluconazole. Ook zal de klinische respons op fluconazole therapie bij *C.albicans* stammen waarvan de MIC waarde groter dan 64 is, even groot zijn als bij *C.albicans* stammen waarvan de MIC waarde kleiner als 1 is. **(12)**

Uit de studie van Costa et al. waarbij patiënten met vulvovaginale candidose behandeld werden met itraconazole of fluconazole werd geconcludeerd dat er wel een positieve correlatie was tussen anti-fungale gevoeligheidsbepalingen en klinische outcome. Hier bestudeerde men patiënten met vulvovaginale candidose (88.7% *C.albicans*, 6.2% *C.parapsilosis* en 5% *C.krusei*) die behandeld werden met itraconazole of fluconazole. Zoals men kan zien in tabel 2 zijn er bij 16 mycologisch falende patiënten die behandeld werden met itraconazole of fluconazole, gevoelige MIC waardes bekomen. De vier in-vitro fluconazole of itraconazole resistente stammen waren ook cultuur positief post-therapie.

Tabel 2:

Table 3. *In vitro* and *in vivo* correlation for itraconazole ($n = 42$) and fluconazole ($n = 35$) in vaginal candidiasis obtained by mycological data.

Antifungals	S		SDD		R	
	Cure ^a	Failure ^b	Cure	Failure	Cure	Failure
Itraconazole ($n = 42$)	23	13	04	00	00	02
Fluconazole ($n = 35$)	29	03	01	00	00	02

S = susceptible; S-DD = susceptibility depending dose; R = resistant.

^a Negative culture post therapy (return).

^b Positive culture post therapy (return).

Het ging hier over een kleine studie waarbij slechts 80 stammen betrokken werden en waarbij er slechts vier resistent waren. Drie *C.krusei* isolaten werden uitgesloten, omdat ze uit de met fluconazole behandelde patiënten groep kwamen, en dit species is intrinsiek resistent aan fluconazole. Verder was men enkel de mycologische outcome en niet de klinische outcome nagegaan. Er werd ook geen statistische berekening uitgevoerd. Men kan dus volgens deze studie niet zeggen dat er een correlatie een is tussen anti-fungale gevoeligheidsbepalingen en klinische outcome. **(13)**

De correlatie tussen in-vitro gevoeligheidsbepalingen miconazole en de klinische outcome voor vulvovaginale candidiasis werd door Fan et al. bestudeerd. Hierbij concludeerde men dat er geen verschil was in het aantal in-vitro miconazole resistente stammen tussen de therapie falende groep en de groep waarbij de therapie wel aansloeg. **(15)**

Bij Richter et al. is de correlatie tussen een respons op anti-fungale therapie en MIC van de giststam bij patiënten met recurrerende vulvovaginitis nagekeken. Uit tabel 3

kunnen we opmaken dat er bij slecht bij 49.4% van de *C.albicans* isolaten met een in-vitro MIC voor fluconazole van 0.25µg/ml, een klinische verbetering zichtbaar was na fluconazole (3 dosissen van 200mg oraal om de andere dag) therapie. Er is maar één episode geëvalueerd van *C.glabrata* vulvovaginitis behandeld met fluconazole. Men bekwam hier geen verbetering van de symptomen. (tabel 3) (6)

Tabel 3:

TABLE 5. Correlation of response to antifungal therapy with MICs for patients with recurrent vulvovaginitis^a

Antifungal and organism	Antifungal MIC (µg/ml)	No. of isolates ^a	No. of patients (%) reporting clinical outcome at next clinic visit of:			
			Worse	Same	Better	Not evaluable ^b
Fluconazole						
<i>C. albicans</i>	0.125	7	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (28.6)	3 (42.9)
	0.25	79	5 (6.3)	22 (27.8)	39 (49.4)	13 (16.5)
	0.5	8	1 (12.5)	—	6 (75.0)	1 (12.5)
	1	1	— ^d	—	1 (100)	—
<i>C. parapsilosis</i>	0.5	3	1 (33.3)	2 (66.7)	—	—
	2	1	—	1 (100)	—	—
	4	1	—	—	1 (100)	—
	8	1	—	—	1 (100)	—
<i>C. tropicalis</i>	0.25	1	—	—	1 (100)	—
	0.5	2	1 (50.0)	1 (50.0)	—	—
	1	1	—	—	—	1 (100)
<i>C. krusei</i>	32	1	—	—	1 (100)	—
	128	1	—	—	1 (100)	—
	4	1	—	1 (100)	—	—
<i>S. cerevisiae</i>	8	1	1 (100)	—	—	—
Boric acid						
<i>C. glabrata</i>	ND ^c	73	4 (5.5)	32 (43.8)	34 (46.6)	3 (4.1)
<i>C. parapsilosis</i>	ND	3	—	3 (100)	—	—
Clotrimazole						
<i>C. albicans</i>	0.007	1	—	1 (100)	—	—
	0.03	4	—	—	2 (50.0)	2 (50.0)
	0.06	1	—	—	—	1 (100)
<i>C. parapsilosis</i>	0.06	1	1 (100)	—	—	—
	0.25	3	1 (33.3)	—	2 (66.7)	—
Econazole						
<i>C. albicans</i>	0.015	4	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	—
	0.03	1	—	—	1 (100)	—
<i>C. glabrata</i>	0.06	2	1 (50.0)	—	1 (50.0)	—
	0.12	1	—	1 (100)	—	—
<i>C. krusei</i>	1	1	—	1 (100)	—	—
<i>S. cerevisiae</i>	0.06	1	—	—	1 (100)	—

^a Cultures with more than one species were excluded. With the exception of *C. glabrata* treated with boric acid, only isolates with MICs of the antifungal used were included in the table.

^b Clinical outcome not available (no follow-up or no documentation).

^c ND, not determined.

^d —, no patients.

De rol van de vaginale omgeving en de lokale verdedigingsmechanismen in het helpen van de drug-geassocieerde eradicatie of persistentie zijn niet volledig begrepen en zullen mogelijke redenen kunnen zijn voor het falen van de therapie. (12) In-vitro gevoeligheidsbepalingen van anti-fungale middelen zijn niet gevalideerd en zijn niet betrouwbaar in het voorspellen van de klinische respons bij vaginitis. (4)

Treatment

De IDSA richtlijnen geven de sterkte van aanbeveling en de kwaliteit van evidentie voor een bepaalde richtlijn weer en documenteren deze richtlijnen beter met

overeenkomstige studies in vergelijking met de Sexually transmitted disease treatment Guidelines. Hierdoor zijn de IDSA richtlijnen beter.

a) Asymptotisch dragerschap **(2,4)**

Er wordt geen therapie aangeraden voor gezonde vrouwen. Bij asymptomatische HIV positieve vrouwen zijn er geen voordelen aangetoond bij een behandeling voor vaginale *Candida* kolonisatie.

b) Acute symptomatische vaginitis

Als eerste keuze stelt men een systemische fluconazole (1x150mg) therapie voor en als alternatief een lokale azole (1 tot 3 dagen) therapie. Vrouwen met ernstige *Candida* vaginitis (ernstige jeuk, vulvair of vaginaal erytheem, oedeem en fissuur vorming) krijgen best ofwel 7-14 dagen topische azole therapie of een twee dosis fluconazole 150 mg regime (de tweede dosis 72u na de eerste gegeven). **(1,2,5)**

c) Recurrent vulvovaginal candidosis

De oorzakelijke factoren (bv. ongecontroleerde diabetes) moet men zoveel mogelijk proberen te reduceren. Voor met therapie te starten kan men best een cultuur afnemen om de diagnose te bevestigen en om het betrokken *Candida spp* te identificieren.

Initieel:

Elke individuele episode van recurrerende vulvovaginale *C.albicans* candidose behandeld men best via een inductie therapie met orale of topische azolen. Om klinische en mycologische controle te behouden, zullen sommige specialisten een langere duur van de initiële therapie (d.i. 7-14 dagen topische azole therapie of een 100mg, 150mg of 200mg orale dosis fluconazole (dag 1,4 en 7)) voorstellen, voordat men een lange termijn behandeling zal op starten. **(1,2)**

Lange termijn:

Orale fluconazole (150mg) wekelijks voor 6 maanden of dagelijkse therapie met een topisch azole **(1)**. Als dit regime niet voldoende werkt wordt topische clotrimazole 200mg twee keer per week, clotrimazole (500mg dosis vaginale suppositorium één keer per week) of een ander intermitterend topisch behandelingsschema aanbevolen. **(2)**

d) Andere

Zwangerschap:

Enkel een topische azole therapie, toegediend voor 7 dagen, wordt aanbevolen bij zwangere vrouwen. **(2)**

Mannelijke partners:

Asymptomatische partners moet men niet behandelen want vulvovaginale candidiasis wordt normaal niet overgedragen via sexueel contact. Studies hebben aangetoond dat er geen voordeel bestaat na het behandelen van de mannelijke seksuele partners. **(2,4)** Wanneer mannelijke partners klagen over post-coïtale symptomen, met al dan niet aangetoonde mycotische balanitis, kan een kortdurende behandeling (4 tot 7 dagen) met een antimycotische crème tweemaal daags verlichting brengen. **(3)**

Immuungecompromiteerde gastheer:

De gemodificeerde condities (bv. ongecontroleerde diabetes of corticosteroïden behandeling) indien mogelijk proberen te corrigeren en langer behandelen (7-14 dagen) met de conventionele therapie wordt aanbevolen **(2)**.

HIV infectie:

De behandeling van symptomatische vulvovaginale candidosis (accuut en recurrerend), bij HIV-positieve vrouwen is identiek als de behandeling bij HIV-negatieve vrouwen **(2,4)**.

Non-albicans vulvovaginale candidose:

De optimale behandeling van non-albicans vulvovaginale candidose is niet geweten. Optie 1: non-fluconazole azole drug (oraal of topisch) voor 7 tot 14 dagen. Optie 2: dagelijks 600mg boorzuur in een gelatine capsule vaginaal toedienen voor 2 weken. Optie 3: 17% flucytosine topisch toedienen voor 2 weken. **(1,2)** De IDSA richtlijnen stellen dat elke azole therapie onbetrouwbaar is in deze setting. **(1)**

Health outcome

- a) Acute symptomatische vaginitis: Men bekommt in 80-90% van de gevallen genezing een door orale of topische azole therapie. Orale en vaginale therapie zijn even effectief in het behandelen van een ongecompliceerde vulvovaginale candidose. **(4)**
- b) Recurrerende *Candida* vaginitis: In 30%-50% van de gevallen zal er een symptomatische relapse optreden korte tijd na het stoppen van de behandeling. Dit is onafhankelijk van het behandelingsschema dat men gebruikt. **(2,4)**
- c) *C. glabrata* vaginitis: De dagelijkse vaginale toediening van 600mg boorzuur voor 14 dagen zal effectief zijn in 70% van de gevallen. Als deze therapie faalt kan men 17%

flucytocine topisch geven gedurende 2 weken met een succes rate van meer dan 90%. (4)

4) Cost impact:

Kostprijs identificatiemethodes:

We hebben nagegaan hoeveel aanvragen er zijn voor cultuur en specifieke cultuur voor fungi op vaginale stalen in UZ Gasthuisberg gedurende een periode van 3 maanden. Er werd 690 keren cultuur en 570 keren specifieke cultuur voor fungi aangevraagd op vaginale stalen. 111 gisten werden verder geïdentificeerd. Hiervan werden er 87 geïdentificeerd als *C.albicans* en 24 als *non-C.albicans*. De kostprijs hiervoor kan men berekenen door tabel 4 te gebruiken.

TABEL 4:

	Goederen (Euro)	Loonkost (Euro)	Total (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:

1. Identificatie tot *C.albicans* of *non-C.albicans*: 41174,4 Euro
(cultuur, kweek schimmels en kiembuistest)
2. Identificatie tot op species niveau: 41726.4 Euro
(cultuur, kweek schimmels, kiembuistest en Vitek ID)
3. 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*)

Indien we zouden beslissen om een *Candida species* identificatie uit te voeren op alle vaginale stalen, dan zou de meerkost op jaarbasis ongeveer 552 Euro zijn. Als we ook

een gevoeligheidsbepaling op alle *Candida* isolaten zouden uitvoeren, dan zou de meerkost op jaarbasis ongeveer 2933.16 Euro zijn.

RIZIV Nomenclatuur:

Er bestaan nomenclatuur nummers voor volgende activiteiten:

- 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)

COMMENTS

Huidige werkwijze gasthuisberg: (Attachment 4)

Zo geen specifieke aanvraag van fungale kweek (enkel aanvraag cultuur): Enting van bloedplaat met een chloramphenicol schijfje, Mac Conkey plaat en een MSA plaat. Ook zal een gramkleuring gebeuren.

Als er commensale flora en een zeldzame kolonie gisten aanwezig is, zal deze niet gerapporteerd worden. Indien er geen commensale flora aanwezig is of indien er meerdere (>10) kolonies gisten aanwezig zijn (1+), dan zal de gist verder uitgewerkt worden via een kiembuistest. (Attachment 5) Dus zal *C. albicans* of *non-C. albicans* gerapporteerd worden. De bloedplaat zal men iedere dag aflezen gedurende 2 dagen.

Zo ook een specifieke aanvraag van fungale kweek: Men zal dezelfde werkingmethode gebruiken als de bij een gewone cultuur, enkel zal men echter ook een Sabouraud buis enten. De sabouraud buis zal men iedere dag aflezen gedurende 3 weken.

Studie UZ Gasthuisberg:

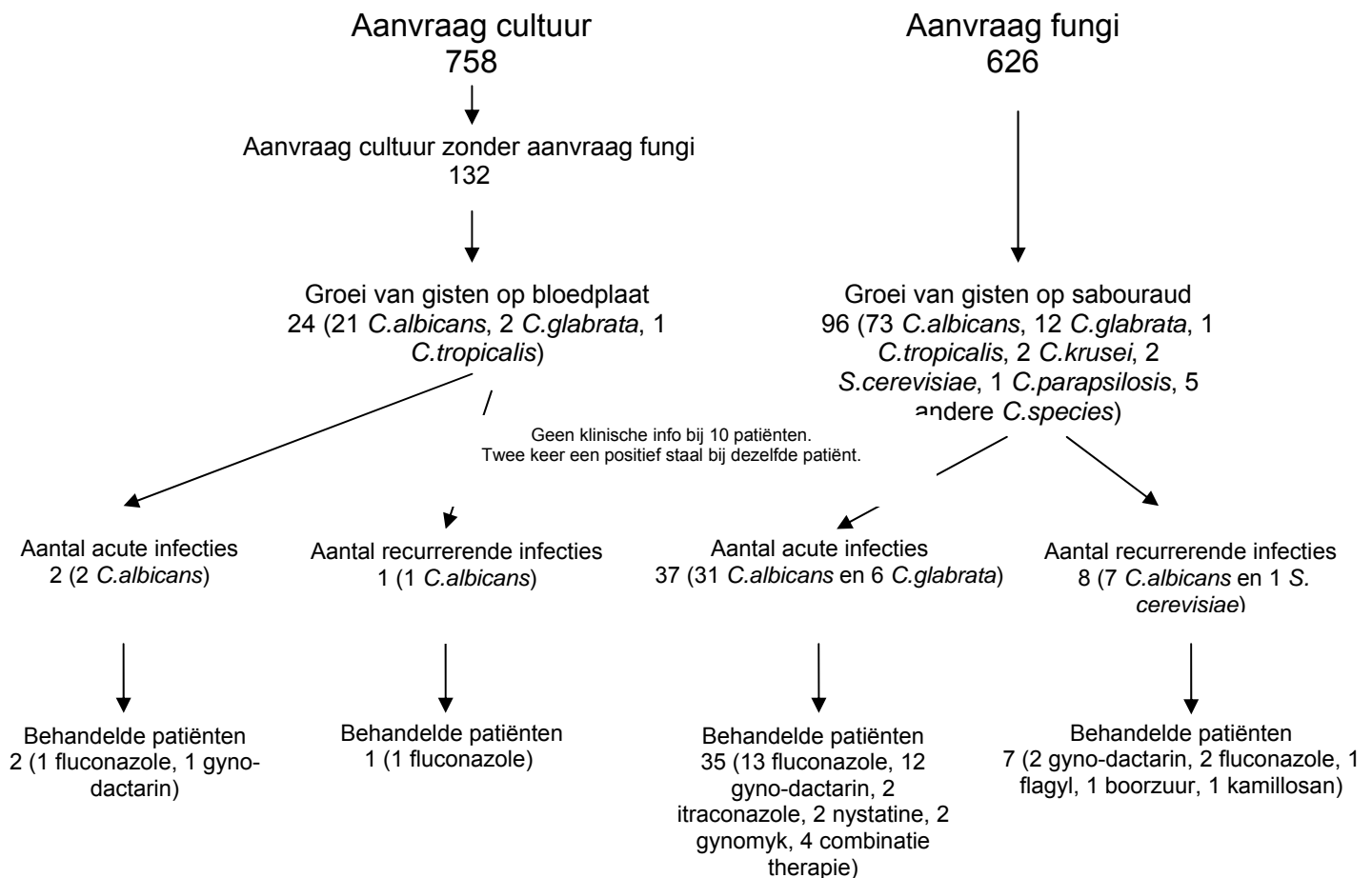
Studieopzet:

We identificeerden gedurende de periode van 11/10/2007 tot 21/01/2008 alle *Candida* stammen die we isoleerden uit vaginale wissers. Verder zijn we nagegaan of deze patiënten

behandeld werden en indien zo met welke therapie. Ook hebben we gekeken of het om een recurrerende infectie ging.

Gevoeligheidsbepalingen voor fluconazole hebben we uitgevoerd op alle stammen geïsoleerd bij patiënten met een recurrerende vulvovaginale candidose en op alle *C.glabrata* stammen.

Resultaten:



Studie MCH Leuven:

Studieopzet:

De studieopzet was vergelijkbaar met de bovenstaande studie uit UZ gasthuisberg. In het MCH werden alle *Candida* stammen geïsoleerd uit vaginale wissers geïdentificeerd gedurende de periode van 24/10/2007 tot 31/01/2008. Er werd nagegaan of deze patiënten behandeld werden en indien zo met welke therapie. Verder werd ook nagegaan of het om een recurrerende infectie ging. Deze informatie werd bekomen door middel van een brief met

C.albicans	25	1µg/ml	2µg/ml	0 (0%)	0 (0%)	25 (100%)	18 (72%)
------------	----	--------	--------	--------	--------	-----------	----------

b) 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%)

(2 keer één positief staal bij dezelfde patiënt)

Bespreking van de resultaten:

Uit de studie in het UZ gasthuisberg merkten we op dat slechts 12.5% (3/24) van stalen, geïsoleerd bij patiënten waarbij geen specifieke cultuur voor fungi aangevraagd was, klinisch significant waren voor een vaginale infectie, terwijl 47% (45/96) van de stalen, geïsoleerd bij patiënten waarbij wel een specifieke cultuur voor fungi aangevraagd was, klinisch significant waren. Zeven (14.5%) van de 48 isolaten geïsoleerd bij patiënten met een vulvovaginale infectie (accuut of recurrerend) behoorden tot het *non-albicans species* (6 *C.glabrata* en 1 *S.cerevisiae*).

Bij een vergelijking tussen de twee studies kunnen we vaststellen dat er in het MCH meer recurrerende infecties voorkomen dan in het UZ gasthuisberg. (29.3% vs 18.7%) Verder zien we dat er 7.4 % (2/27) *non-C.albicans species* aanwezig waren bij de recurrerende vulvovaginale infecties.

Alle *C.albicans* stammen geïsoleerd bij patiënten met een recurrerende vaginitis (UZ en MCH) zijn gevoelig voor fluconazole als we de MIC≤8 µg/ml als breakpoint nemen. Als we de vaginale gevoeligheid beschouwen als MIC≤1 µg/ml (cfr.12) dan zijn 72% van onze stammen gevoelig. De therapie is bij vele patiënten verschillend en we hebben geen gegevens over de klinische en mycologische outcome.

We zien ook dat de MIC50 en MIC90 waarden voor de *C.glabrata* stammen veel hoger liggen dan de MIC50 en de MIC90 waarden van de *C.albicans* stammen. Slechts één *C.glabrata* stam geïsoleerd uit de vagina is gevoelig voor fluconazole bij MIC≤1 µg/ml als breakpoint.

Richter et al. (6) toont ons 593 anti-fungale gevoeligheidsbepalingen van gisten geïsoleerd uit vaginale wissers bij patiënten met een vulvovaginale vaginitis. (attachment 6) We zien dat de MIC waarden voor fluconazole van de *C.glabrata* en *C.krusei* (=intrinsiek resistent aan fluconazole) stammen het hoogst zijn. De MIC50 en MIC90 waarden voor *C.glabrata* isolaten uit onze studie zijn vergelijkbaar met de MIC50 en MIC90 waarden uit de studie van Richter et al.

Expert opinion:

Dokter G. Donders: Het is belangrijk om te weten of de infectie veroorzaakt wordt door een *C.glabrata* of door een ander *Candida species*.

Bij een eerste episode: De arts zal de patiënt informeren over het feit dat het gaat om een moeilijk te bestrijden kiem. Hij zal de patiënt voor opvolging later terugzien op consultatie.

Bij recidiverende infecties: Men zal een andere therapie opstarten als de infectie veroorzaakt wordt door een *C.glabrata*.

Kritische reflectie:

Vraag 1: Is het nuttig om species identificatie van de gist uit te voeren op alle stalen of enkel in specifieke gevallen? Heeft species identificatie een invloed op de therapie/opvolging van de patiënt?

Een belangrijke factor voor de in-vitro gevoeligheid van de *Candida species* is dat elk species in-vitro een sterk voorspellende waarde voor gevoeligheid heeft. Als de species identificatie bekend is, zal men dus met grote waarschijnlijkheid kunnen zeggen of de gist al dan niet gevoelig is aan fluconazole en itraconazole. *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.parapsilosis* en *C.lusitaniae* zijn met een grote waarschijnlijkheid gevoelig aan fluconazole en aan itraconazole. *C.glabrata* kan gevoelig, dosis afhankelijk en resistent zijn aan beide geneesmiddelen. *C.krusei* is intrinsiek resistent aan fluconazole. (8)

De klinische en mycologische respons na topische of systemische azole therapie van patiënten met *C.glabrata* vulvovaginale vaginitis, die voorheen al een falende behandeling ondergingen met een groot aantal topische en orale azole geneesmiddelen, is kleiner dan 50%. Terwijl klinische respons na een behandeling met vaginaal boorzuur (600mg/d van 14 dagen) 81% is en de mycologische respons 77%. (11)

Er bestaan geen studies die de klinische en mycologische outcome zijn nagegaan na fluconazole therapie van patiënten met een *C.tropicalis* of een *C.parapsilosis* vulvovaginale vaginitis afzonderlijk. Hierdoor kunnen we niet weten of een patiënt geïnfecteerd met een *C.glabrata* een minder goede outcome heeft na fluconazole therapie ten opzichte van de andere *non-albicans species* (uitgezonderd *C.krusei*).

Anderzijds is het epidemiologisch ook van belang om een toename of een afname te kunnen detecteren van bepaalde *Candida species* in de vagina.

De expert opinion van dokter G. Donders leert ons dat de arts de patiënt zal informeren over het feit dat het gaat om een moeilijk te bestrijden kiem indien men een *C.glabrata* isoleert. Hij zal de patiënt voor opvolging later terugzien op consultatie.

Hierdoor is het volgens mij zinvol om species identificatie uit te voeren op alle stammen die de oorzaak van een vulvovaginale infectie zijn. Uit de studie in het UZ gasthuisberg merkten we op dat slechts 12.5% (3/24) van stalen, geïsoleerd bij patiënten waarbij geen specifieke cultuur voor fungi aangevraagd was, klinisch significant waren voor een vaginale infectie, terwijl 47% (45/96) van de stalen, geïsoleerd bij patiënten waarbij wel een specifieke cultuur voor fungi aangevraagd was, klinisch significant waren. Hieruit kunnen we besluiten dat indien de clinicus enkel een cultuur aanvraagt, er geen symptomen van een vaginale *Candida* infectie aanwezig zijn. Het lijkt dan ook enkel zinvol om een species identificatie uit te voeren zo specifiek een fungale kweek aangevraagd wordt. In het UZ gasthuisberg isoleren we gemiddeld 96 *non-C.albicans* stammen per jaar uit vaginale stalen. Hiervan wordt 11% (ongeveer 10 stalen) geïsoleerd bij patiënten waarbij geen specifieke cultuur voor fungi aangevraagd is. Als we bij 86 *non-C.albicans* stammen die we per jaar uit vaginale wissers isoleren, een species identificatie uitvoeren, zal dit een jaarlijkse meerkost zijn van ongeveer 494.5 Euro. Anderzijds heeft deze prestatie (nl. de identificatie van gisten *non-C.albicans*) een RIZIV nomenclatuur nummer van B250 (7.38 Euro).

Vraag 2: Is het nuttig om gevoeligheidsbepalingen uit te voeren bij recurrerende vulvovaginale *Candida* infecties? Heeft een gevoeligheidsbepaling invloed op de therapie van de patiënt?

Er bestaan twee studies die de correlatie hebben proberen aan te tonen tussen een antifungale gevoeligheidsbepaling van fluconazole en een klinische outcome na fluconazole therapie. Sobel et al includeerde in zijn studie enkel patiënten met een ernstige of recurrerende *Candida albicans* vaginitis. Men stelde vast dat er een slechte correlatie was tussen de in-vitro gemeten

fluconazole resistentie en de in-vivo bekomen klinische respons. **(12)** We kunnen hieruit besluiten dat een gevoeligheidsbepaling van fluconazole geen invloed op de therapie van de patiënt mag hebben.

Costa et al bestudeerde patiënten met vulvovaginale candidose (88.7% *C.albicans*, 6.2% *C.parapsilosis* en 5% *C.krusei*) die behandeld werden met itraconazole of fluconazole en concludeerde dat er wel een correlatie is tussen anti-fungale gevoeligheidsbepalingen en klinische outcome. **(13)**

Het ging hier over een kleine studie waarbij slechts 80 stammen en slechts vier resistente stammen betrokken werden. Verder was men enkel de mycologische outcome en niet de klinische outcome nagegaan. Er werd ook geen statistische berekening uitgevoerd. Men kan dus volgens deze studie niet zeggen dat er een correlatie een is tussen anti-fungale gevoeligheidsbepalingen en klinische outcome.

Een gevoeligheidsbepaling van fluconazole is dus niet aangewezen bij patiënten met ernstige of recurrende *Candida* vaginitis. Het lijkt mij dan ook niet aangewezen om gevoeligheidsbepalingen van fluconazole op vaginale gist isolaten uit te voeren. Enkel indien de behandelende arts expliciet een gevoeligheidsbepaling wenst kan men deze uitvoeren.

TO DO/ACTIONS

- 1) Species identificaties uitvoeren voor alle gist stammen uitvoeren zo er een aanvraag voor “fungi” is.
- 2) Geen gevoeligheidsbepalingen van fluconazole uitvoeren tenzij de clinicus dit expliciet wenst (via telefonisch contact).

ATTACHMENTS

Attachment 1:

Classificatie van vulvovaginale candidose: (4)

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) Gecomplieerde vulvovaginale candidose

Een ernstige infectie of vier of meer episodes per jaar of enkel knopvormende gisten zichtbaar met een directe microscopie of risicofactoren (oa. Zwangerschap, diabetes, immungecompromiteerd) bij de gastheer.

Attachment 2: SOP-0.31 bijlage 2

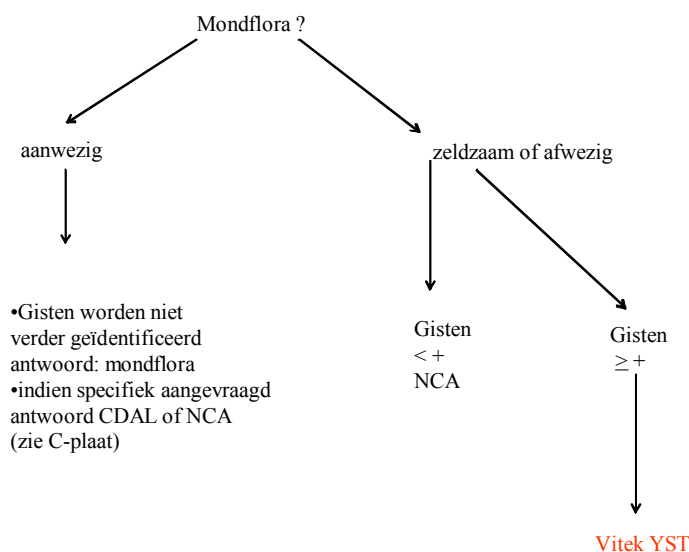
IDENTIFICATIESCHEMA GISTEN

Respiratoire stalen

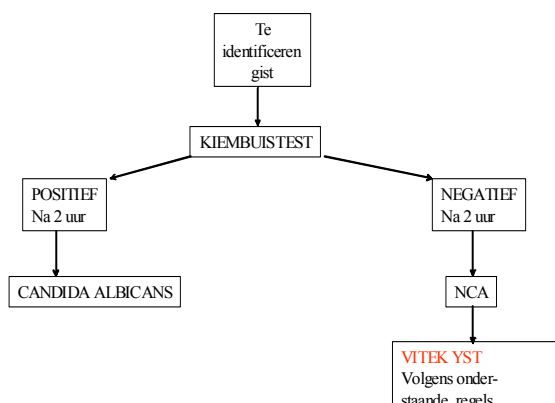
Voor **niet-BAL-vochten**: gewoon gisten rapporteren zonder verdere identificatie, tenzij op speciale aanvraag van de clinicus.

Uitzondering: donkergekleurde gisten ('black yeasts') uit respiratoire stalen van mucopatiënten dienen geïdentificeerd te worden.

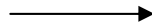
Voor **BAL-vochten**: volgens onderstaand schema



Stalen andere dan respiratoire stalen



cave Cryptococcus neoformans:
indien ronde gisten steeds aan
C. neoformans denken:
snelle urease enten
(C. neoformans= urease +) en
chinese inkt test uitvoeren
(C. neoformans bezit een
kapsel)



Regels species identificatie voor niet-respiratoire stalen

1. Voor alle normaal steriele lichaamsvochten (uitz. urine) en biopten

2. Urine:

Aantal kiemen/ml	Suprapubische punctie	Midstream	Uit verblijfsonde
$< 10^4$	X	NCA	NCA
$10^4 - 10^5$	X	NCA	NCA
$>10^5$	X	X	X

Bij immuungecompromitteerde patiënten kan altijd een identificatie tot op speciesniveau gevraagd worden

3. Genitale monsters: enkel indien species-identificatie is aangevraagd

4. Wondvocht:

- steeds indien +++ (behalve indien wondvocht in contact met slijmvlies waarop kolonisatie frequent plaats vindt (bv. colon, rectum ...))
- indien + of ++: afhankelijk van
- type patiënt (immuungecompromitteerd, diabetes, behandeling met steroïden)
- lokalisatie staalname
- herhaaldelijke isolatie

5. SAM: indien +++

6. intravasculaire katheters: steeds

Attachment 3: TAT in functie van de identificatie methodes.

Vanaf het moment dat de wisser in het labo aankomt duurt het meestal ongeveer 1 dag voordat er groei ontstaat. Soms groeit een gist traag en dan zal er pas na twee dagen groei optreden. In dat geval zal het resultaat 1 dag later gerapporteerd worden.

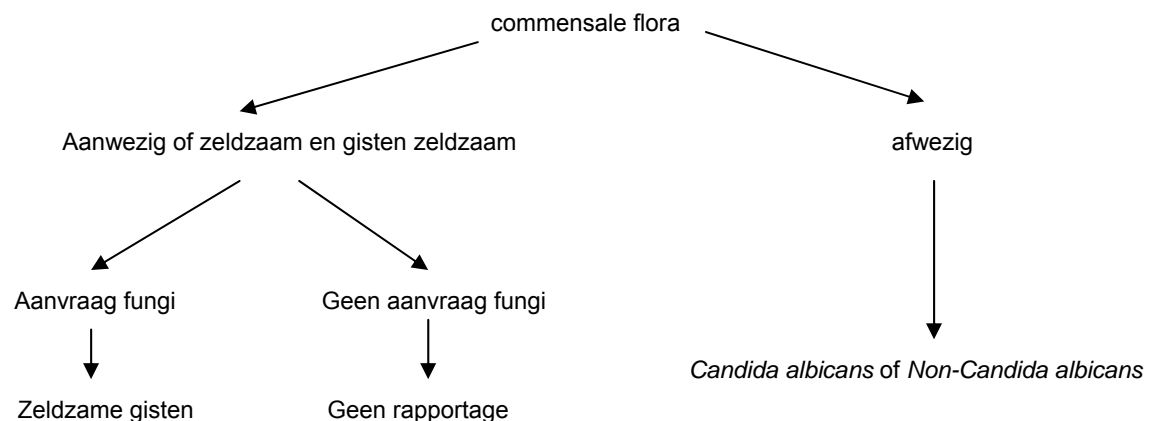
ID-methode	Antwoord als er na 1 dag groei is.
Kiembuistest	Antwoord na 1 dag (enkel <i>C.albicans</i> of <i>non-C.albicans</i>)
Vitek Yeast	Antwoord na 2 dagen

ID 32C	Antwoord na 3 dagen
C-plaat	Antwoord na 3 dagen

Gevoeligheidsbepaling	Species	Antwoord als er na 1 dag groei is.
E-test	<i>C.glabrata</i>	Antwoord na 3 dagen
	Andere <i>C. species</i>	Antwoord na 2 dagen
Vitek AST	Alle <i>species</i>	Antwoord na 2 dagen
YeastOne	Alle <i>species</i>	Antwoord na 2 dagen (soms na 3 dagen)

Attachment 4: Vaginale cultuur: UZ gasthuisberg.

- Aanvraag cultuur: gramkleuring en enting van MSA, Mac Conkey en bloedplaat.
- Aanvraag "fungi": enting van een Sabouraud buisje.



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

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

Attachment 5: kiembuistest

Kiembuistest:

Is de snelste test om *C.albicans* en *C.dublinskiensis* te identificeren.

Incubeer de gist cellen in fetal bovine serum voor 2.5 tot 3 uur op 37 °C.

Maak een preparaat.

Examineer naar kiembuizen. *C.albicans* en *C dubliniensis* maken kiembuizen aan.

Limitaties van de kiembuistest:

Sabouraud dextrose agar is het beste medium om gisten te isoleren voor een kiembuistest.
(schapen bloed agar is acceptabel)

Sommige *C.tropicalis* isolaten produceren pseudohyphae, en sommige produceren ook kiembuizen. Men moet dus een goede observatie doen om deze te discrimineren van de *C.albicans* kiembuizen. Een goede regel is dat men minstens 5 kiembuizen moet zien alvorens een gist *C.albicans* te noemen. (17)

Attachment 6:

TABLE 4. Antifungal susceptibilities of 593 vaginal yeast isolates

Antifungal agent	Cumulative % of isolates with MIC ($\mu\text{g/ml}$) of:																S-DD ^a (%)	R ^b (%)
	0.007	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	>8	16	32	64	128		
<i>C. albicans</i> (n = 420)																		
Fluconazole	— ^d	—	—	—	7.6	91.2	98.3	99.3	99.8	100	—	—	—	—	—	—	—	—
Itraconazole	—	1	37.4	90.7	99.5	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.5
Flucytosine	—	—	—	4.8	41.2	53.6	65.5	93.3	96.7	—	—	—	—	—	—	—	—	3.3
Econazole	14.3	72.1	94.5	99	99.5	99.8	—	—	—	—	—	100	—	—	—	—	—	—
Clotrimazole	2.1	24	83.8	99.5	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Miconazole	10.7	73.3	97.4	99.8	—	—	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ketoconazole	92.1	99.3	99.8	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Nystatin	—	—	—	—	—	—	—	0.2	12.9	99.5	100	—	—	—	—	—	—	—
<i>C. glabrata</i> (n = 112)																		
Fluconazole	—	—	—	—	—	—	—	—	4.5	10.7	33	—	74.1	84.8	90.2	100	—	51.8
Itraconazole	—	—	—	—	—	6.3	25.9	36.6	88.4	94.6	95.5	—	100	—	—	—	—	25.9
Flucytosine	—	—	—	77.7	99.1	—	—	—	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Econazole	0.9	7.1	12.5	42	66.1	83	90.2	97.3	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Clotrimazole	—	—	—	0.9	3.6	23.2	41.1	69.6	85.7	94.6	100	—	—	—	—	—	—	—
Miconazole	—	2.7	6.3	24.1	55.4	76.8	87.5	94.6	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ketoconazole	—	—	—	4.5	12.5	48.2	76.8	92	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Nystatin	—	—	—	—	—	—	—	2.7	59.8	98.2	99.1	—	100	—	—	—	—	—
<i>C. parapsilosis</i> (n = 30)																		
Fluconazole	—	—	—	—	—	3.3	33.3	73.3	86.7	93.3	96.7	—	—	100	—	—	—	3.3
Itraconazole	—	—	—	16.7	36.7	86.7	96.7	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	60
Flucytosine	—	—	—	36.7	76.7	96.7	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Econazole	—	—	3.3	—	—	23.3	43.3	46.7	83.3	93.3	100	—	—	—	—	—	—	—
Clotrimazole	—	—	10	56.7	80	96.7	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Miconazole	—	3.3	—	—	10	33.3	46.7	83.3	96.7	100	—	—	—	—	—	—	—	—
Ketoconazole	6.7	26.7	46.7	76.7	83.3	96.7	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Nystatin	—	—	—	—	—	—	—	3.3	96.7	100	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>C. krusei</i> (n = 12)																		
Fluconazole	—	—	—	—	—	—	—	8.3	—	—	—	—	—	58.3	75	100	—	50 ^e
Itraconazole	—	—	—	—	8.3	—	41.7	—	100	—	—	—	—	—	—	—	—	33.3
Flucytosine	—	—	—	—	—	8.3	—	—	—	16.7	33.3	—	91.7	100	—	—	—	75
Econazole	—	—	—	—	—	—	—	8.3	33.3	91.7	100	—	—	—	—	—	—	—
Clotrimazole	—	—	—	—	16.7	58.3	91.7	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Miconazole	—	—	—	—	—	—	—	8.3	58.3	100	—	—	—	—	—	—	—	—
Ketoconazole	—	—	—	—	8.3	—	41.7	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Nystatin	—	—	—	—	—	—	—	—	8.3	91.7	100	—	—	—	—	—	—	—
<i>S. cerevisiae</i> (n = 9)																		
Fluconazole	—	—	—	—	—	—	—	—	44.4	66.7	88.9	—	100	—	—	—	—	11.1
Itraconazole	—	—	—	—	—	22.2	44.4	—	100	—	—	—	—	—	—	—	—	44.4
Flucytosine	—	—	—	66.7	77.8	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Econazole	—	11.1	44.4	77.8	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Clotrimazole	—	—	—	22.2	33.3	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Miconazole	—	—	22.2	55.6	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ketoconazole	—	—	—	—	44.4	88.9	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Nystatin	—	—	—	—	—	—	—	11.1	66.7	100	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>C. tropicalis</i> (n = 8)																		
Fluconazole	—	—	—	—	—	12.5	37.5	87.5	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Itraconazole	—	—	12.5	37.5	62.5	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	37.5
Flucytosine	—	—	—	—	—	50	87.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Econazole	—	12.5	—	25	50	62.5	75	—	87.5	100	—	—	—	—	—	—	—	—
Clotrimazole	—	—	12.5	50	75	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Miconazole	—	12.5	—	25	50	75	—	87.5	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ketoconazole	25	75	87.5	—	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Nystatin	—	—	—	—	—	—	—	—	12.5	100	—	—	—	—	—	—	—	—

(6) Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases.

J Clin Microbiol. 2005 May;43(5):2155-62. Richter SS, Galask RP, Messer SA, Hollis RJ, Diekema DJ, Pfaller MA.