

VISSZATÉRŐ VULVOVAGINALIS CANDIDIASIS – A HOSSZÚTÁVÚ FLUKONAZOL KEZELÉS HELYE A TERÁPIÁBAN

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Tisza Tímea

Körúti Orvosi Centrum

1137 Budapest, Szent István körút 24. II. 7.

e-mail: dr.tisza.timea@gmail.com

THE ROLE OF LONG-TERM FLUCONAZOL TREATMENT IN THE MANAGEMENT OF VULVOVAGINAL CANDIDIASIS

TISZA TÍMEA DR.

Körúti Orvosi Centrum, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A 12 hónap alatt minimum 4 sarjadzógombás vulvovaginitises epizóddal jellemezhető visszatérő vulvovaginalis candidiasis (RVVC) a nők mintegy 5%-át érinti. A RVVC kialakulásnak okai összetettek, melyekről még nem tudunk eleget. Egyes adatok szerint a lokális szerzett nyálkahártya-immunitás és a celluláris immunválasz problémái hajlamosítanak a RVVC-re, vagyis a tünetes fertőzés sokkal inkább a gazdaszervezet tényezőinek tudható be, semmint a kórokozó tulajdonságainak függvénye. A kórokozó az esetek legnagyobb részében a *Candida albicans*. A diagnózist sarjadzógomba tenyésztéses vizsgálattal ajánlatos alátámasztani, majd identifikálást és rezisztencia vizsgálatot kell végezni a megfelelő kezelés kiválasztása érdekében. A kezelésben indukciós és fenntartó szakaszt különítünk el. Per os flukonazol terápia esetén az indukciós szakban 3 naponta (1., 4. és 7. napon) 150 mg flukonazolt, majd fenntartó terápiaként 6 hónapon át heti 150 mg flukonazolt adunk. Degresszív profilaktikus séma alkalmazása esetén összesen 12 hónapon át adjuk a kezelést. Bármely kezelés elhagyása után 30–50%-ban kell recidivára számítani. A predisponáló tényezők felderítése és kiküszöbölése hosszabbtávú terápiás sikert hozhat.

KULCSSZAVAK: visszatérő vulvovaginalis candidiasis, flukonazol kezelés, sarjadzógomba tenyésztés

SUMMARY

Recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC) characterized by at least 4 episodes in 12 months affects 5% of women. The cause of RVVC is complex and poorly understood. Locally acquired mucosal immunity as well as cell mediated immunity mechanisms may be predisposing factors. The presence of symptomatic infection seems to be more dependent on host factors rather than the properties of the organism. The most common causative agent is *Candida albicans*. The diagnosis should be confirmed by yeast culture, identification and susceptibility testing for accurate diagnosis and proper treatment. Therapy may consist of induction and maintenance period. In case of per os fluconazole therapy 3 times 150 mg fluconazole on days 1, 4 and 7 is to be given followed by 6 months maintenance treatment with weekly 150 mg fluconazole. Degressive prophylactic treatment may be given for 12 months. After completing any regimen recurrence may occur in 30–50% of cases. Predisposing factors should be managed for more successful treatment.

KEY WORDS: recurrent vulvovaginal candidiasis, fluconazole treatment, yeast culture

A nők 75%-a élete során valamikor szövődménymentes vulvovaginalis candidiasison (VVC) esik át. A visszatérő vulvovaginalis candidiasis (RVVC) ezzel szemben a menopausa előtti nők mintegy 5%-át sújtja. Az RVVC-ben a candidiasisban szenvedő nők gyakran alkalmaznak önkezeléseket recept nélkül kapható lokális készítményekkel, és a hosszantartó hüvelyi lokális antimycotikum kezelések gyakran a vulva irritatív gyulladását okozzák. A pontos diagnózis felállítása tehát elengedhetetlen, ugyanis a feltételezett VVC miatt önkezelést végző nők csupán 28%-ában mutatható ki a fertőzés mycológiai vizsgálattal. A betegek nagy része tehát ok nélkül alkalmazza ezeket a vény nélkül kapható szereket (1). Több mint 100féle *Candida* faj és több mint 200 törzs létezik. A VVC leggyakoribb kórokozója a *Candida albicans* (2). A visszatérő, a krónikus és

a perzisztáló VVC olyan fogalmak, amelyeket gyakran kevernek, holott megjelenésük, előfordulásuk és ellátásuk elvei eltérőek.

VISSZATÉRŐ VULVOVAGINALIS CANDIDIASIS (RVVC)

A visszatérő VVC a nőkben általában a reprodukív életperiódusban jellemző, bár néha a menopausa után is felüti a fejét, leggyakrabban ösztrogén pótlást alkalmazó vagy immunszuppresszív kezelésben részesülő nők esetében. A visszatérő VVC per definitionem 12 hónap alatt több, mint 4 VVC-s epizód megjelenése, vagy minimum 3 olyan epizód kialakulása, mely nem antibiotikum-szedés kapcsán manifesztálódik (1, 3). Az epizódok között tünetmentes időszakok jellemzőek. Ebben a körképben indukciós és fenntartó kezelés javasolt. A késői 3 hónapon túl fellépő relapsusokat epizódként lehet kezelni.

KRÓNIKUS VVC

A krónikus VVC definiálása és kezelése problematikus. Egyfajta meghatározási lehetőség, hogy az a krónikus VVC, amely két hetes szokványos antimycotikus kezelésre nem reagál. Ebben a körképben a tünetek sokszor nagyon enyhék, majd időről időre fellángolnak, elsősorban a menstruációs ciklus bizonyos napjain. A betegek elsősorban premenstruálisan fellépő vulvaris pruritusról és égésről panaszkodnak. Szisztémás antibiotikum kezelések az állapotot súlyosbítják, és gyakori a nem specifikus vulvitis.

A kezelés utáni tenyésztési kontrollal különbséget tehetünk a visszatérő és a krónikus fertőzés között (2), bár ez kérdéses lehet, mivel sok tünetmentes nőben is Candida kolonizáció mutatható ki. Hosszú távú kezelés vagy más terápia bevezetése javasolt, ha a kolonizáció perzisztál a tünetmentes betegben. Ha a hosszú távú lokális antimycoticum kezelés vulvaris irritációt vált ki, sokkal kedvezőbb lehet a per os terápia.

PREDISZPONÁLÓ FAKTOROK VVC-BEN

Számos tényezőről gyanítjuk, hogy VVC-s epizódot váltanak ki. Objektív tanulmányok és vizsgálati eredmények ezen gyanú igazolására általában nemigen állnak rendelkezésre. Ide sorolható a magas szénhidrát tartalmú táplálkozás, az intim betétek használata és a szoros, nem szellőző ruházat. Más tényezőkről úgy tartjuk, hogy *valószínűleg* kiváltanak VVC-t, úgymint a széles spektrumú antibiotikum és kortikoszteroid kezelés (4), magas hormontartalmú orális antikoncepciensek (5), spermicid krémek és bizonyos szexuális szokások, mint az orális szex (cunnilingus) (6, 7). Nem ismert, hogy ezek a triggerelő faktorok vajon az RVVC kialakulásában is szerepet játszanak-e. Néhány közlemény összefüggést ír le az atopiás habitus, szezonális rhinitis és az RVVC között (8, 9, 10). Újabb tanulmányok szerint az intrauterin és a hüvelybe helyezhető, egy hónapig viselhető fogamzásgátló eszközök a felszínükön biofilm képződés révén járulnak hozzá VVC illetve RVVC kialakulásához (9, 10, 11). Az RVVC kialakulásának okai összetettek és nem tudunk ezekről eleget. Jelen tudásunk szerint a gazdaszervezet fogékonysága és a hüvelyi reinfekció lehet felelős a visszatérő VVC-ért. Egyes szerzők szerint a lokális szerzett nyálkahártya-immunitás és a celluláris immunválasz problémái hajlamossá tesznek a RVVC-re, míg mások szerint a tünetes fertőzés sokkal inkább a gazdaszervezet tényezőinek tudható be, semmint a kórokozó tulajdonságainak függvénye (12, 13). Az intestinális rezervoár elméletet több tanulmány cáfolja, melyekben nem találtak különbséget a bélcsatornában lévő sarjadzógombák mennyiségében a betegek és a kontrollok között (14), illetve azt találták (15), hogy hosszú távú ketokonazol kezelés után fellépő recidívák esetén a rectalis minták sarjadzógomba tenyésztési eredményei negatívak voltak.

A férfi partner RVVC-ben betöltött szerepe sem egyértelmű. Egyes tanulmányok szerint (16) a partner

kezelése segít kivédeni a recidívát, illetve a férfi szexuális partner Candida kolonizáltságának kimutatása és kezelése fontos tényező lehet az RVVC megelőzésében (17). Más vizsgálat szerint (15) RVVC-ben szenvedő nők 80%-ában a partner vagy nem volt Candida fertőzött, vagy más Candida fajjal való fertőzöttségét találták. Ismét más kutatók (18) eredményei arra engednek következtetni, hogy sokkal inkább a szexuális viselkedés (orális szex, nyállal sikósított kézzel történő maszturbáció), semmint a férfi partner egyes testtájainak Candida kolonizáltsága a meghatározó tényező a visszatérő Candidás vulvovaginitis kialakulásában. A szexuális gyakorlat más módon is szerepet játszhat az RVVC kialakulásában illetve megelőzésében. RVVC-ben szenvedő nők esetében a recidívákat kivédheti, ha nagymennyiségű lubrikáns használatával és a coitus kíméletesebb kivitelezésével elkerülik a mechanikus trauma lehetőségét (15). Hivatalos irányelvek szerint (5) a szexuális transzmisszió nem okolható az RVVC kialakulásáért, és a partner kezelése csak tünetek esetén javasolt. A relapsus vagy reinfekció kérdésének eldöntésére született tanulmányokban (19, 20) az egyémet követő epizódokban többnyire ugyanazon törzseket mutatták ki, tehát úgy tűnt, a kolonizáció egy darabig megmarad.

TERÁPIÁS ALAPELVEK

Nagyon fontos a beteget felvilágosítani a tisztálkodás mikéntjéről. A túlzott mosakodás és az irritáló mosakodó szerek, mosakodáshoz használatos kesztyű, szivacsok, kozmetikumok használata kerülendő (illatos szappanok, habfürdők, intim spray-k, hintőporok). Műszálás és szoros alsónemű, harisnyanadrág viselése fokozott verejtékezést okoz, ami szintén kerülendő.

Mielőtt egy terápiás sémát ajánlunk, figyelembe kell vennünk a beteg preferenciáját, a gyakorlati és anyagi lehetőségeket, és tekintettel kell lennünk pszichológiai/pszichoszexuális kérdésekre is.

A per os és a lokális kezelések hatékonysága hasonló (21), de érdekes módon a nők általában előnyben részesítik a per os kezelést, annak ellenére, hogy az többnyire költségesebb, és a szisztémás mellékhatások lehetősége miatt kockázatosabb. Emellett jobban kedvelik a tüneti, mint a profilaktikus kezelést, annak ellenére, hogy a profilaktikus terápia mellett sokkal alacsonyabb a recidívák száma. (14).

A PROFILAKTIKUS TERÁPIA IDŐZÍTÉSE

Megoszlanak a vélemények a tekintetben, hogy a menstruációs ciklus mely napján a legvalószínűbb a recidíva kialakulása. A klinikai bizonyítékok igen elmentmondások: egyes szerzők szerint a hüvelyflóra a menses környékén válik instabillá, ami növeli a VVC iránti fogékonyságot (22)

Van, aki úgy véli, hogy a nők a luteális fázisban (a 20 naptól) a legfogékonyabbak, amikor az ösztrogén és a

progeszteron szintje egyaránt magas (23). Ismét más elmélet szerint a nőkben a 14. naptól kezdve alakul ki leggyakrabban VVC (24). Egy tanulmányban a menses 6 napján (25), egy másikban a menses után (26) végezték a kezelést. A kezelés a beteg egyéni fogékonyságától is függ, de további vizsgálatokat kell végezni a havi profilaxis ideális időzítésének megállapítására.

A VISSZATÉRŐ VULVOVAGINALIS CANDIDIASIS HOSSZÚ TÁVÚ (FENNTARTÓ) PER OS FLUKONAZOL KEZELÉSÉRE VONATKOZÓ TANULMÁNYOK ÉS TERÁPIÁS AJÁNLÁSOK

Ami a gyógyszeres kezelést illeti, a legtöbb szakember egyetért abban, hogy a klinikai remisszió elérése után ajánlatos hat hónapon át fenntartó kezelést alkalmazni. A hosszú távú flukonazol kezelésre vonatkozó egyik legelső és legalaposabb vizsgálatot nagyszámú beteganyagban **Sobel** és **mtsai** végezték 2004-ben (27). Randomizált, kettős vak, placebo kontrollált multicentrikus tanulmányukban 387 recidív vulvovaginalis candidiasisban szenvedő nőt kezeltek és követték összesen egy éven át.

A klinikai remissziót 72 óránként 3 alkalommal adott 150 mg flukonazollal érték el (indukciós kezelés), majd hetente 150 mg flukonazolt vagy placebót adtak 6 hónapon át a kétféle kezelési csoportban. Ezt követően újabb 6 hónapon át követték a betegeket. A tanulmány bizonyította, hogy a 6 hónapon át hetente alkalmazott flukonazol hatékonyan csökkentette a klinikai recidívák előfordulását.

Donders és **mtsai** 2008-as közleményükben degresszív profilaktikus séma alkalmazásáról számolnak be (28). A ReCiDiF vizsgálatban 136 rekurrens vaginalis candidiasisban szenvedő nőt kezeltek az alábbi séma szerint: az első héten valamennyien 600 mg indukciós dózist kaptak, majd 117 nő a következő fenntartó kezelést kezdte: 200 mg flukonazol hetente 2 hónapig, 200 mg flukonazol kéthetente 4 hónapig, majd 200 mg flukonazol havonta 6 hónapig. A kezelt betegeket úgy követték, hogy az első 6 hónapban havonta, a második 6 hónapban kéthavonta natív kenet és sarjadzógomba tenyésztést végeztek hüvelyváladék mintából. Csak abban az esetben folytatták tovább a terápiát, ha a mikroszkopos és a tenyésztési vizsgálat egyaránt negatív volt. Azokban a nőkben, akikben az indukciós kezelés sikeres volt, 101 (90%) maradt egészséges 6 hetes fenntartó kezelés után, és 80 nő (77%) egy év múlva is az maradt. A rosszul reagálóknak általában a kezelés előtt több recidívája volt, hosszabb ideje szenvedtek a betegségben, és sokkal gyakrabban voltak non-albicans candida törzsekkel fertőzöttek, mint a jól reagáló betegek. Súlyos mellékhatást nem tapasztaltak. A vizsgálat alapján az individualizált, degresszív profilaktikus fenntartó per os flukonazol terápiát hatékonyan ítélték meg a visszatérő vulvovaginalis candidiasisban szenvedő nők klinikai relapsusainak kezelésére.

A ReCiDiF vizsgálat beteganyagának más irányú vizsgálata során azt is megállapították, hogy összefüggés

mutatkozik a mannózkötő lektin (MBL) gén polimorfizmusa és a flukonazol kezelésre való rezisztencia között. A mannózkötő lektin fontos szerepet játszik a kórokozók azonnali felismerésében. Számos klinikai tapasztalat bizonyítja, hogy e molekula hiányában, illetve alacsony szintje esetén jelentősen fokozódik a különböző kórokozókkal szembeni érzékenység. Az egyes egyedek szérumának MBL-mennyisége között nagy eltérések fordulhatnak elő; a koncentrációbeli különbség akár ezerszeres is lehet. A fenotípus szerint megkülönböztethető alacsony, közepes és magas szint (29).

A szintén **Donders** és munkacsoportja által jegyzett tanulmányban azt találták, hogy MBL2 kodon 54 gén polimorfizmusa gyakoribb volt azokban a nőkben, akik RVVC-ben szenvedtek, mint a kontrollokban. A B allél jelenléte esetén a betegek jobb reakciókészséget mutattak a fenntartó flukonazol kezelésre mint azok, akikben ez a polimorfizmus nem volt jelen. A szerzők arra következtetésre jutottak, hogy a csökkent MBL termelődés miatt kialakuló RVVC-t hatékonyabban lehet antimycotikus gyógyszerekkel kezelni mint azokat, amelyek más mechanizmus révén alakulnak ki (30).

AZ IDSA (INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA) AJÁNLÁSA (31)

Az azol rezisztens *Candida albicans* fertőzések extrém ritkák. A kiváltó tényezők ellátása után (pl. diabetes), 2 hetes indukciós kezelés, majd legalább 6 hónapon át szuppressziós kezelés javasolt. A legkényelmesebb és legjobban tolerált terápia a heti egyszeri 150 mg per os flukonazol kezelés, ami a betegek több mint 90%-ában hatásos. A terápia befejezése után 40–50%-ban recidívára lehet számítani. Ha a flukonazol kezelés nem végezhető, heti 2x200 vagy 1x500 mg clotrimazole lokálisan alkalmazandó vagy valamilyen más intermittáló azol terápia.

A CDC AJÁNLÁSA (32)

A CDC guideline-ja is kiemeli, hogy az RVVC-s betegekből tenyésztésre mintát kell venni a klinikai diagnózis megerősítésére és a ritka fajok identifikálására, beleértve a non-albicans specieseket, különös tekintettel a *Candida glabrata*-ra (amely nem képez pseudohyphákat vagy hyphákat, és mikroszkóp alatt így nem könnyű felismerni). *Candida glabrata* és egyéb non-albicans *Candida* fajok az RVVC-s betegek 10–20%-ában mutathatók ki. A szokványos antimycotikus kezelések e fajokkal szemben nem annyira hatásosak mint a *Candida albicans* esetében.

A *Candida albicans* által okozott minden egyes epizód jól reagál rövid távú lokális vagy per os azol kezelésre. Mindazonáltal a klinikai és mikrobiológiai hatékonyság növelése érdekében néhány szakember hosszabb bevezető kezelést javasol a hosszabb távú fenntartó kezelés megkezdése előtt. A bevezető kezelés vagy 7–14 napos lokális kezelés vagy per os az 1., 4. és 7. napon adott 1–1 100, 150 vagy 200 mg-os flukonazol tabletta jelent a mycológiai remisszió elérése érdekében.

Az első vonalbeli fenntartó kezelés 6 hónapon át heti 100, 150 vagy 200 mg flukonazol. Amennyiben ez nem adható, heti 2x200 vagy 1x500 mg clotrimazole jön szóba. A kezelés befejeztével 30–50%-os recidiva rá-tára lehet számítani. A *Candida albicans* azol rezisztencia ritkán fordul elő hüvelyi izolátumokban, ezért általában nem szükséges rezisztencia vizsgálat. (Identifikálás viszont ebből következőleg igen!!! A szerző)

HAZAI STD MÓDSZERTANI LEVÉL AZ RVVC-RŐL (33)

Gyakori recidiváknál menstruációs ciklushoz igazodó kezelés (menses 1 napján kezdve) javasolt.

A HAZAI GYAKORLATBAN ALKALMAZOTT TERÁPIÁS SÉMA

A visszatérő sarjadzógombás vulvovaginitis kezelésére hazánkban elterjedt terápiás séma: egy hónapig hetente második hónaptól 3 hónapig kéthetente, majd az 5. hónaptól havonta 150 mg flukonazol vagy 2x200 mg itrakonazol (33).

SAJÁT TAPASZTALATOK

A Medartis BT és a Körúti Orvosi Centrum STD rendelésén 2007. január 01. és 2009. április 30. között diagnosztikus vagy szűrővizsgálatra jelentkező női betegektől összesen 499 hüvelyi mintát vettünk mycológiai vizsgálatra.

A mintákat transzport közegben szállítottuk szobahőmérsékleten a Laborigo Kft. majd a Corden International Kft. laboratóriumába (TRANSWAB for aerobes and anaerobes MW171 Transport Medium Charcoal (MW and E, England). A tenyésztés *Sabouraud* agaron (kiegészítve streptomycinnel és penicillinnel) történt 37 °C-on 5 napig. Az identifikálást CHROMagar *Candida* medium (BD, Germany) táptalajon a színreakció alapján végezték. Ezt kiegészítették kukorica agar táptalajon 48 óráig tenyésztés után mikroszkópos morfológiai vizsgálat, és cukor asszimilációs és fermentációs próbákkal. A rezisztencia vizsgálat *Mueller-Hinton* 2% glukozsal, 0,5 µg/ml metilénkéssel táptalajon 0,5 McFarland sarjadzó gomba inokulummal leoltva, Neo-Sensitabs (Rosco Diagnostica, Denmark) korongokat felhelyezve 35 °C-on inkubálva 20–24 óráig történt. Értékelést a gyári utasítások alapján meghatározott zónaátmérők szerint végezték. A sarjadzógomba pozitív minták száma 173 volt (173/499, 34,6%). A 173 sarjadzógomba pozitív minta 149 betegből származott. A 149 betegből 24 betegben fordul elő visszatérő fertőzés (24/499, 5%). A 173 sarjadzógomba pozitív hüvelyi minta 92,4%-ában (160/173) *Candida albicans*, 2%-ában (4/173) *Candida krusei*, 4%-ában (7/173) *Candida glabrata*, 1%-ában (2/173) *Saccharomyces cerevisiae* tenyésztett. Rezisztencia vizsgálatot 5 antimycoticumra végeztünk, melyek a következők voltak: flukonazol, econazol, ketokonazol, itrakonazol, nystatin. A 160 *Candida albicans* tenyészet 100%-ban érzékeny volt az összes fenti antimycoticumra. A 4 *Candida krusei* izolátum flukonazolra rezisztens, míg a 7 *Candida*

glabrata izolátumból 6 mérsékelten érzékeny, 1 rezisztens volt flukonazolra. A 2 *Saccharomyces cerevisiae* izolátum a fenti vizsgált 5 féle antimycoticumra érzékeny volt. A 149 sarjadzógomba pozitív betegből 24 esetben visszatérő vulvovaginalis candidiasist állapítottunk meg, melyből 13 esetben a hazánkban elterjedt terápiás sémát alkalmaztuk, azaz egy hónapig hetente második hónaptól 3 hónapig kéthetente, majd az 5. hónaptól havonta 150 mg flukonazol adtuk. 8 betegben a séma hatásos volt, de közülük 3-ban a kezelés befejeztével a tünetek panaszok visszatértek. 5 betegben a séma nem volt hatásos, közülük 2 betegben már a heti 1-szer adott 150 mg flukonazol sem volt eredményes, őket itrakonazzal kezeltük tovább sikeresen. Három másik betegben a 2 hétnél ritkábban adott flukonazol mellett már tünetek, panaszok léptek fel.

ÖSSZEFOGLALÁS

A recidiváló sarjadzógombás vulvovaginitis diagnózist minden esetben tenyésztéssel kell igazolni. A tenyésztést követően minden esetben identifikálást kell végezni, és non-albicans törzsek esetén rezisztencia vizsgálat elvégzése is ajánlatos. Az RVVC per os flukonazol kezelését 3 naponta (1. és 7 napon) adott 150 mg per os adaggal kell elindítani (indukciós kezelés), majd 6 hónapon át heti 150 mg flukonazzal javasolt folytatni (fenntartó kezelés). Amennyiben 12 hónapos depresszív sémát kívánunk alkalmazni, az indukciós kezelés után tenyésztés vizsgálatot kell meggyőződni a terápia hatékonyságáról. A szexuális partnerek kezelése tünetek esetén feltétlenül indokolt. A kezelést életmódbeli tanácsokkal kell kiegészíteni, és fel kell kutatni illetve kezelni kell az esetleges háttérben lévő betegségeket, hajlamosító tényezőket.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönöm Dr. Pásztor Mónika, és Lukács Judit (Corden International Kft.) és Dr. Latkóczy Krisztina (LabOrigo Kft.) mikrobiológusoknak a sarjadzógomba kimutatás és rezisztencia vizsgálatok elvégzését. Hálásan köszönöm Dr. Simon Gyulának a közlemény összeállításához nyújtott segítséget.

IRODALOM

1. Nyirjesy P, Weitz M, Grody MH, Lorber B. Over-the-counter and alternative medicines in the treatment of chronic vaginal symptoms. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 50–53
2. Geller ML, Nelson AL: Bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. *Women's Health Prim Pract* 2003; 6: 537–548
3. Ringdahl EN: Treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am Fam Physician* 2000; 61: 3306–3312, 3317
4. Sheary B, Dayan L: Clinical practice. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Aust Fam Physician* 2005; 34: 147–150
5. Sobel JD, Faro S, Force RW et al.: Vulvovaginal candidiasis: Epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 203–211.
6. Clinical Effectiveness Group (CEG). *National Guideline on the Management of Vulvovaginal Candidiasis*. 2002. London, UK: ECG, University of London. [Accessed 10 October 2006.] Available from http://www.bashh.org/guidelines/2002/candida_0601.pdf.
7. Mardh PA, Novikova N, Stukalova E. Colonisation of extragenital sites by candida in women with recurrent vulvovaginal candidosis. *BJOG* 2003; 110: 934–9