



Vulvovaginala svampinfektioner

Cathrin Alvendal, Sophia Ehrström, Christina Rydberg

Innehåll

Inledning	1
Etiologi och riskfaktorer	2
Klinisk bild. Diagnostik	3
Differentialdiagnoser	4
Behandling av enstaka skov av akut candidavulvovaginit (VVC)	5
Behandling akut skov och under graviditet	5
Behandling recidiverande vulvovaginal candida	5
Flukonazol: interaktioner och biverkningar	6
Problemfall i kliniken, resistens, non-albicans candida	8
Framtid	9
Faktaruta behandling RVVC	10
Referenser	11

Inledning

Vulvovaginal candidainfektion är tillsammans med bakteriell vaginos den vanligaste orsaken till vulvovaginit i västvärlden. Omkring 75 % av alla kvinnor drabbas av en svampinfektion någon gång under sitt liv. Kvinnor i åldrarna 25–34 år löper högst risk för återkommande svampinfektioner (1–6).

Vulvovaginala svampinfektioner är oftast lättbehandlade med lokala eller orala antifungala preparat. Problem uppstår dock hos de 6–9 % av kvinnor i fertil ålder som drabbas av recidiverande vulvovaginal candidainfektion (RVVC) (5), definierat som minst 3–4 infektioner/år, varav minst en episod av odlings- eller mikroskopiverifierad *Candida* (1–5). Tillståndet innebär en stor påfrestning för kvinnan och skapar behov av frekvent kontakt med sjukvården, då RVVC kan vara svårbehandlat. Underbehandlad kan RVVC leda till utveckling av smärta vid samlag. Många kvinnor med lokaliserad, provocerad vulvasmärta (vestibulodyni) rapporterar att de tidigare i livet har haft upprepade genitala svampinfektioner (7–9).

Sedan 2006 har förskrivningen av receptbelagda systemiska preparat mot svampinfektion varit konstant i Sverige, enligt Läkemedelsdata från Socialstyrelsen, bortsett från de år när perorala svampmedel såldes receptfritt (10).

Etiologi och riskfaktorer

Candida-arter är en del av normalfloran i vagina hos ca 20% av symptomfria premenopausala kvinnor. Vid utveckling av vulvovaginal candida infektion (VVC) utgör *Candida albicans* dominerande agens i 75–95% av fallen. *Candida glabrata* förekommer i 7–16 % av fallen och *C parapsilosis*, *C tropicalis*, *C krusei* och *Saccaromyces cerevisiae* i 1–4%. Studier talar för att andelen infektioner som orsakas av icke *Candida albicans* generellt ökar över tid (1, 11, 12).

Genesen till symptomgivande vulvovaginala candidainfektioner är i de flesta fall okänd. Det finns flera tänkbara faktorer som kan bidra till utveckling av RVVC, orsakerna är sannolikt multifaktoriella

- Kända riskfaktorer för VVC är pågående eller nyligen avslutad antibiotikabehandling, diabetes mellitus, graviditet, cytostatikabehandling och immunosuppression (1,5).
- Hormonella faktorer tycks ha betydelse. Äldre studier av p-piller med högre östrogenhalt påvisade en högre risk för RVVC, men senare studier med lågdoserade p-piller har inte kunnat bekräfta detta samband. Postmenopausala kvinnor som behandlas med MHT eller lokal östrogenbehandling löper risk för RVVC (1,5,11).
- Vid RVVC är det vanligt med annan samtidig vulvovaginal sjukdom såsom bakteriell vaginos, lichen sclerosus/planus eller vulvodyni (8). En ökad förekomst av atopi har rapporterats i enstaka studier hos kvinnor med RVVC (13).
- RVVC påverkar kvinnors livskvalitet och sexualitet i hög grad. Dyspareuni är vanligt pga. vulvit och sprickbildningar samt risken att utveckla sekundär vaginism och vulvodyni. De har en ökad risk att utveckla depression och ångest (5,8) och det är visat att kvinnor med RVVC lider av kronisk stress i högre grad än friska kontroller. Man kan dock inte säkert uttala sig om orsak och verkan (14, 15).
- Vetenskapliga bevis saknas för att kolhydratfattig kost minskar risken för svampinfektioner. Resultat från mätning av glukos i vagina har inte kunnat påvisa några skillnader i halter mellan friska kvinnor och kvinnor med RVVC (16).
- *Candida* kan bilda biofilm på spiraler som därmed kan vara en reservoar (17, 18). Kolonisation med *Candida* tycks öka med tiden hos hormonspiralbärare (19). Vid

recidiv trots långtidsbehandling hos spiralbärare kan man överväga att ta ut spiralen och därefter åter behandla RVVC.

Candida fäster till vaginaepitelet där formation av pseudohyfer och hyfer leder till inflammation i vävnaden genom invasion och chemotaxis. Mikrokolonier producerar en extracellulär matrix som bildar biofilm (en komplex skyddshinna), vilket är en överlevnadsmekanism som bildas av de flesta mikroorganismer (20–22). I biofilmen kan svampen gömma sig för immunförsvaret och även till viss del för olika behandlingar som riktar sig mot svampen (23, 24). Candidabiofilm finns på flertalet epitel i kroppen. Forskare har delade meningar om biofilmens betydelse i vagina.

Man diskuterar kring en kombination av förändrad aktivitet i vaginas immunförsvaret och om de involverade *Candida*-stammarna har mer virulenta egenskaper. Studier talar för att det icke-förvärvade immunförsvaret, bland annat NO (kvävemonoxid), neutrofiler, makrofager, cytokiner och antimikrobiella peptider kan vara involverat i genesen av vulvovaginal candida (25, 26). Däremot finns det inget stöd för att B- eller T-cellsmedierad immunitet är påverkad hos kvinnor med RVVC (27, 28). Möjligen kan sexuellt beteendemönster så som samlagsfrekvens och oralsex vara bidragande orsaker, forskningsresultaten är dock inte konklusiva. (5)

Genetisk predisposition kan också bidra till genesen. Man har visat att polymorfism avseende epitelcellsreceptorer som är förknippade med det icke-förvärvade immunförsvaret finns hos kvinnor som drabbas av recidiverande RVVC (29). Studiepopulationerna är dock små och ytterligare forskning behövs.

Klinisk bild

Symptom och undersökningsfynd

Vid akut och enstaka skov av candidavulvovaginit ses typiska symptom med klåda, kesolikhande tjock, vitaktig flytning och rodnade slemhinnor.

Vid återkommande genitala svampinfektioner minskar vaginitbilden och domineras alltmer av vulvit med rodnade, glansiga slemhinnor, klåda och framför allt sveda och torra slemhinnor samt smärta vid sex. Sprickbildning kan uppstå interlabialt eller i perineum, vilket ytterligare förvärrar symptomen. Det är vanligt att besvären uppkommer eller accentueras veckan innan menstruationen.

Genital candidainfektion förekommer sällan innan menarche eller hos postmenopausala kvinnor utan östrogensubstitution.

Diagnostik

Diagnosen genital candidainfektion ställs med, förutom klinisk bild, wet smear eller svampodling.



Bild 12. Figur 1. mikroskopi pseudohyfer/hyfer

Diagnostik med hjälp av wet smear kräver tillgång till ett bra mikroskop, gärna med faskontrast. Sensitiviteten är dock inte mer än 60 procent för att kunna påvisa sporer och pseudohyfer, även om undersökaren är van. Pseudohyfer/hyfer utgör aktiva former av *C albicans* och ses sytrådstunna på eller mellan vaginalepitelcellerna.

Kaliumhydroxid kan göra det lättare att se pseudohyferna/hyferna, särskilt om man väntar några minuter innan glaset inspekteras. Vid växt av *C glabrata* och *S cerevisiae* ses inte pseudohyfer, då dessa arter är endast sporbildande.

Glöm inte att diagnostisera ev. bakteriell vaginos, då denna co-existerar med *Candida* i 10–15 procent av fallen. pH-värdet är inte förändrat vid isolerad svampinfektion, men kan vara förhöjt vid samtidig bakteriell vaginos.

Svampodling bör tas vid alla svårbehandlade fall av RVVC. Metodens sensitivitet är 90–95 procent. Det är viktigt att ta odlingen när patienten har besvär samt inte har använt något svampläkemedel de senaste 2–3 veckorna.

Differentialdiagnoser (9, 30, 31)

- Bakteriell vaginos, ev. STI
- Irritation av upprepade lokalbehandlingar
- Överdriven hygien
- Hudsjukdomar, tex eksem, lichen sclerosus, lichen planus
- Kondylom
- Premaligna eller maligna förändringar i vulva
- Herpes genitalis med atypiska symptom som rodnad eller små sprickbildningar
- Vulvodyni: lokaliserad provocerad eller generaliserad spontan

- OBS: RVVC kan finnas samtidigt med flera av dessa diagnoser.

Behandling av enstaka skov av akut candidavulvovaginit (VVC)

Akut vulvovaginal candida behandlas oftast framgångsrikt med lokalt Clotrimazol (Canesten®) eller Econazol (Pevaryl®) 1–3 dagar *alternativt* med oralt Fluconazol® 150 mg i engångsdos, vilket ger minst 80 procents utläkning (1, 32).

Vid långtidsuppföljning visar data att peroral behandling är något mer effektivt (33). Vid uttalad VVC rekommenderas behandling med 3 doser Flukonazol inom en vecka: 150 mg var tredje dag. (1).

Egenbehandling med receptfria svampmedel för vaginalt bruk bör inte ske mer än två gånger/sex månader. Läkarkonsultation rekommenderas för att utesluta differentialdiagnoser.

Asymtomatiska bärare av *C albicans* ska inte behandlas.

Undvik upprepad eller långvarig lokalbehandling

Lokala svampmedel och i synnerhet Pevarylkräm® och Pevisone®, som liksom Dactacort® innehåller bensoesyra och butylhydroxianisol, kan ge lokal sveda och klåda och vid upprepat eller långvarigt bruk leda till uppkomst av överkänslighet eller vulvasmärta (FASS, 34–36).

Behandling av vulvovaginal candida under graviditet

- Vaginal behandling med **Clotrimazol** (Canesten®) är rekommenderad behandling under graviditet. Enstaka doser kan prövas. Gravida kan dock behöva längre tids behandling, t ex 200 mg varannan dag i 14 dagar (37).
- Behandling med **Econazol** (Pevaryl®) kan ske under graviditet. Vid återkommande besvär, behov av längre tids användning vulvovaginalt eller av stora ytor utvärtes, ska dock läkare kontaktas och en viss återhållsamhet är motiverad (Janusinfo maj 2021).
- Borsyra lokalt skall inte användas under graviditet (37, 38).
- Perorala azoler givet i tidig graviditet har visat sig ge ökad risk för en ovanlig hjärtmissbildning samt ökad risk för missfall. Skall inte användas under första trimestern (39, 40).

Behandling av recidiverande vulvovaginal candida (RVVC) (minst 3–4 skov per år)

Behandlingen vid RVVC är komplex och framförallt symptomatisk. Det finns ännu ingen bra botande behandling mot RVVC. Målet är att minska symptom och att förebygga recidiv genom att minska koloniseringsgraden.

- Peroral långtidsbehandling med Flukonazol, oljeregim samt mjukgörande enligt nedan är framgångsrik i många fall.
- Undvik lokala svampmedel, se ovan.

- Det finns inget vetenskapligt stöd för behandling av asymtomatisk partner till en kvinna med RVVC. (1)
- Inför långtidsbehandling skall candidainfektion verifieras med svampodling.

Basbehandling vid RVVC (*C albicans*, *C parapsilosis* och *C tropicalis*)

1. Peroral behandling med Fluconazol:

Vid uppfyllda kriterier för RVVC (minst 3–4 skov på 12 mån varav ≥1 odlingsverifierad episod)

150 mg 1 st. var tredjedag i en vecka (3 doser), följt av 150 mg 1 gång per vecka i sex månader som förebyggande behandling (41).

Flukonazol har en halveringstid på 25 timmar och efter intag av 150 mg Flukonazol uppnås koncentration över MIC under 72–96 timmar (42).

Om återfall under denna regim, kan Fluconazol 50 mg dagligen prövas alternativt 150 mg 2 ggr per vecka eller behandling med borsyreavagitorier, se nedan. Överväg odling med resistensbestämning.

Efter avslutad sex månaders behandling får ca 50% av patienterna tillbaka symtom på svampinfektion inom 3–4 månader. Vid återfall rekommenderas ny långtidsbehandling med Fluconazol i ytterligare sex månader efter odlingsverifierat recidiv, alternativt behandling med borsyreavagitorier

Vid upprepade VVC men ej helt uppfyllda kriterier för RVVC

Fluconazol 150 mg var tredje dag i en vecka (3 doser), överväg därefter 150 mg 1 gång per vecka alternativt 50 mg dagligen i 2–3 månader.

2. Oljeregim och mjukgörande

- Informera patienten att inte tvätta sig med tvål och vatten, vilket är uttorkande och förvärrar symtom.
- Använd olja vid underlivshygien. Detta minskar klådan, behandlar torrhet och förebygger sprickbildning. Bra produkter är t.ex. Apotekets intimolja eller barnolja. Alternativt kan man använda Locobase eller vitt vaselin innan och/eller efter dusch.
- Vid sprickor mjukgörande 1–2 gånger dagligen t.ex. Locobase eller vitt vaselin.

Flukonazol: överkänslighet/biverkningar och interaktioner

Biverkningar, överkänslighet: Flukonazol är i regel väl tolererat. De mest frekvent rapporterade biverkningarna är gastrointestinala besvär, huvudvärk och hudutslag.

Interaktioner: Flukonazol är en potent CYP2C9-hämmare och en måttlig CYP3A4-hämmare i levern samt kan ge förlängd QT-tid och risk för Torsade de Pointes, arytmi.

- Kvinnor med förlängt QT-intervall och hjärtsjukdom bör inte använda Flukonazol.
- **Se FASS och Janusinfo:** Varningar och försiktighet samt Interaktioner.

Kontraindikationer är samtidig administrering av andra läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet och som metaboliseras via cytokrom P450 (CYP)3A4, framförallt kinidin, erytromycin och amiodaron (Cordarone).

Försiktighet vid flertal läkemedel, se FASS och nedan ang. antidepressiva.

Påverkan av dos: Vid läkemedel med nedbrytning i levern är det viktigt att kontrollera interaktioner då man kan få ökad effekt som kräver dosjustering av warfarin, antiepileptika, opioider och en del hypertenimedel med flera.

Dock krävs ingen anpassning vid perorala preventivmedel.

Antidepressiva- Flukonazol:

- SSRI: Riskökningen för QT-förlängning/Torsade de Pointes vid kombination av Flukonazol och Fluoxetin/ Sertralin/ Paroxetin/ Fluvoxamin bedöms vara låg (Riskprofil I) enligt beslutsstödet Janusmed. Risken ökar dock om patienten har flera riskfaktorer (långt QT-syndrom, strukturell hjärtsjukdom, bradykardi, elektrolytrubbingar, kvinnligt kön, ålder över 65 år).
- Amitriptylin i lägre dosering bedöms som låg risk för QT-förlängning, men effekten kan höjas av samtidig Flukonazol och behöva justeras.
- SNRI-preparatet duloxetin ger inte någon QT-förlängning, medan det finns en lägre risk för det vid användning av venlafaxin.

Kombination av (es)Citalopram och Flukonazol innebär betydligt högre risk då läkemedlen interagerar farmakodynamiskt och farmakokinetiskt. (Es)Citalopram tycks ha större påverkan på QT-intervall jämfört med andra SSRI. För patienter som behandlas med (es)Citalopram bör man överväga alternativ behandling för vulvovaginal candida än Flukonazol, även om patienten saknar riskfaktorer. Om samtidig behandling anses nödvändig bör kontroll av elektrolyter, EKG samt mätning av (es)citalopramkoncentration utföras. Man bör även vara uppmärksam på tecken på serotonergt syndrom (tremor, hypertension, insomni, hypomani, huvudvärk, diarré och svettningar).

För patienter som medicinerar med (es)citalopram och är i behov av återkommande behandling mot vulvovaginal candida bör byte av antidepressiv medicinering övervägas.

Handläggning av RVVC vid interaktioner, biverkningar, överkänslighet eller resistens av/mot Flukonazol

- A. **Borsyra** lokalt är ett bra alternativ med få biverkningar, det kan dock ge upphov till lokal sveda. Borsyrevagitorier 600 mg, alternativt sköljning med borsyrelösning 3 % 20 ml, till natten i 14 dagar (ca 78 procents klinisk effekt). Underhållsbehandling vid

svårbehandlade fall, 1 vagitorium två ggr/vecka i 4–8 v (38, 43, 44). Borsyrevagitorier och lösning skrivs som extempore recept enligt följande: Borsyra APL, Beredningsform vagitorier, mängd/styrka 600 mg. Alternativ beredningsform, lösning 3 %, 20 ml.

- B. **Clotrimazol** (Canesten®) vag 200 mg 2–3 gånger i veckan eller 500 mg en gång i veckan kan vara ett alternativ.
- C. **Itrakonazol** (Sporanox®) kan förskrivas i undantagsfall. Preparatet rekommenderas inte som förstahandsbehandling vid RVVC, då det har samma antifungala behandlingsspektrum och interaktioner som Flukonazol, men med högre frekvens biverkningar (levertoxiskt). Sporanox® doseras enligt: Vid enstaka VVC: 200 mg x 2 som engångsdos. Vid RVVC: 200 mg x2 i 3 dagar, därefter 100–200 mg dagligen i 2 månader (5). Leverprover bör kontrolleras vid längre tids behandling. Samtidig administrering av ett antal CYP3A4-substrat är kontraindicerat (se FASS).

Problemfall i kliniken:

Svarar ej på långtidsbehandling med Flukonazol- handlingsplan:

1. Odlå! (och begär resistensbestämning). Växer det non-albicans candida? Behandling enligt nedan. Resistens mot Flukonazol förekommer i Sverige, men är ovanligt.
2. Öka mjukgörande: T ex Locobase eller vitt vaselin morgon och kväll.
3. Uteslut differentialdiagnoser. Finns samtidig dermatos? – se sid 4.
4. Utveckling av vulvodyni? Xylocaingel i behandlingsdos kan hjälpa mot sveda och klåda. Amitriptylin vid brännande sveda.
5. Hög induktionsdos kan prövas för en del kvinnor med RVVC.
6. Vissa patienter kan behöva Flukonazolprofylax i flera år, tex immunsupprimerade.
7. Byt till annan behandlingsregim? Tex borsyrevagitorier, som bryter ner biofilm bättre än Fluconazol.
8. Undvik om möjligt antibiotika. Vid bakteriell vaginos rekommenderas Donaxyl®.

Svårbehandlade fall med RVVC och non-albicans candida kan med fördel remitteras till Vulvamottagning eller specialintresserad gynekolog och eventuellt diskuteras i VULV-ARG-forum.

Fluconazol-resistent *Candida albicans*

Resistensdata har inte ändrats de senaste tio åren i Sverige, enligt samlade data från Karolinska Universitetssjukhuset 2020. Den resistensutveckling som ses förekommer framförallt hos patienter som tidigare exponerats för Flukonazol (11, 12, 45–53).

Borsyrevagitorier kan med fördel användas för de få patienter som uppvisar resistens mot Flukonazol och Itrakonazol, se sid 7.

Behandling av non-*albicans candida* (11, 12, 38, 53–55)

Candida glabrata

Kolonisationen av *C glabrata* är ofta asymtomatisk. Behandla endast vid symptom! Azoler fungerar i ca 50 procent av fallen. *C glabrata* är svårbehandlat, särskilt om dålig blodglukoskontroll vid diabetes mellitus typ 2. Odlas och begär resistensbesked. Efter en tids behandling kan växt övergå till annan candidasort.

1. Clotrimazol (Canesten) vaginaltablett + vaginalkräm 200 mg till natten varannan dag i två veckor
2. Borsyrevagitorier 600 mg, alternativt sköljning med borsyrelösning 3 % 20 ml, till natten i 14 dagar (ca 78 procents klinisk effekt). Underhållsbehandling två ggr/vecka i 4–8 v vid svårbehandlade fall (38, 43, 44). Borsyrevagitorier och lösning skrivs som extempore recept enligt följande: Borsyra APL, Beredningsform vagitorier, mängd/styrka 600 mg. Alternativ beredningsform, lösning 3 %, 20 ml.
3. Nystatin vaginaltablett 100000 E tn i minst tre veckor (licens).

Candida krusei, *Saccharomyces cerevisiae*

Dessa patogener ger särskilt svårbehandlade jästsvampsinfektioner. Odlas och begär resistensbesked för val av rätt antifungal behandling. *C krusei*, *S cerevisiae* är genetiskt resistent mot Flukonazol och behandlas med fördel med borsyrevagitorier enligt ovan.

Candida tropicalis, *Candida parapsilosis*

Dessa är primärt känsliga för flukonazol och resistens i Sverige är ovanligt (45). Globalt ses en växande resistens mot Flukonazol för *C. tropicalis* (49, 50) och *C. parapsilosis* (51, 52), framför allt hos neutropena patienter med candidemi.

Framtid

Globalt finns tecken på och oro för utveckling av resistens mot Flukonazol samt ökad andel non-*albicans* men ännu finns det endast enstaka rapporter som kunnat verifiera en sådan utveckling (49). Det finns ett behov av att utveckla nya behandlingsstrategier mot svampinfektioner.

Det pågår fas 3 studier av två nya perorala behandlingar mot svamp i nuläget. Preparaten förefaller lovande men mer arbete återstår innan de kan användas i kliniken. Det pågår även studier av ett nytt immunoterapeutiskt vaccin som visat sig kunna reducera symtomatiska återfall hos kvinnor med RVVC (53).

Tillförsel av laktobaciller vaginalt eller oralt har prövats som förebyggande behandling mot vulvovaginal candida. Det finns för närvarande ingen vetenskaplig evidens som stöder probiotikabehandling då det inte finns tillräckligt bra studier som kunnat utvärdera detta (5, 56–57). Bättre och väl designade framtida studier krävs för att få svar på denna fråga. Då biofilm tycks vara en del i patogenesen av candidainfektioner kan behandling som förhindrar utveckling av samt förmåga att bryta ner befintlig biofilm möjligen bli ett genombrott för behandling och profylax mot RVVC (57–59).

FAKTARUTA

Handläggning av recidiverande vulvovaginal Candida ≥ 3 infektionsepisoder /år

1. Peroral behandling: Flukonazol 150 mg tre doser var tredje dag, följt av förebyggande behandling 1 ggr/vecka i sex månader. Se behandlings rek ovan.
 2. Oljeregim och mjukgörande!
 3. Undvik upprepade lokalbehandlingar
 4. Odlar vid svårbehandlade fall, ibland upprepat samt innan långtidsbehandling
 5. Överväg differentialdiagnoser.
-

Referenser

1. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet* 2007;369:1961-71
2. Yano J, Sobel JD, Nyirjesy P, Sobel R, Williams VL, Yu Q, Nover MC, Fidel PL. Current patient perspectives of vulvovaginal candidiasis: incidence, symptoms, management and post treatment outcomes. *BMC Womens Health* 2019;48:2-9.
3. Foxman B, Barlow R, D' Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Candida vaginitis: self-reported incidence and associated costs. *Sex Trans Dis* 2000;27:230-5.
4. Foxman B. Prevalence of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis in 5 European Countries and the United States: Results from an internet Panel Survey. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:340-5.
5. Sobel JD. Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. *Am J Obst Gynecol* 2016;214:15-21.
6. Denning D, Kneale M, Sobel JD. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2018;18(11):339-347.
7. Smith EM et al. A case control study of vulvar vestibulitis risk associated with genital infections. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2002;10:193-202.
8. Farmer MA et al. Repeated Vulvovaginal Fungal Infections Cause Persistent Pain in a Mouse Model of Vulvodinia. *Science Translational Medicine*. 2011;3(101).
9. Crouss T, Sobel JD, Smith K, Nyirjesy P. Long term Outcomes of women with RVVC After a Course of Maintenance Antifungal Therapy. *J Low Genit Tract* 2018;22:382-6.
10. Läke medelsstatistik gällande systemisk förskrivning av svampmedel från Socialstyrelsen Sverige 2006-2019.
11. Achkar JM, Fries BC. Candida infections of the genitourinary tract. *Clin Microbiol rev* 2010;23(2):253-73.
12. Goncalves B, Ferreira C, Tiago Alves C et al. Vulvovaginal Candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev in Micobiol* 2016;42:905-927.
13. Neves NA, Carvalho LP, De Oliveira MAM, Giraldo PC et al. Association between atopy and recurrent vaginal candidiasis. *Clin Exp Immunol* 2005;142(1):167-71.
14. Ehrström S, Kornfeld D, Thuresson J, Rylander E. Signs of chronic stress in women with recurrent candida vulvovaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(4):1376.
15. Ehrström S, Kornfeld D, Rylander E. Perceived stress in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2007 Sep;28(3):169-76.
16. Ehrström S, Yu A, Rylander E. Glucose in Vaginal Secretions Before and After Oral Glucose Tolerance Testing in Women With and Without Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. *Obstet Gynecol* 2006 Dec;108(6):1432-7.
17. Auler ME, Morreira D, Rodrigues FFO, Abr O MS, Margarido PFR, Matsumoto FE, et al. Biofilm formation on intrauterine devices in patients with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Med Mycol* 2010;48(1):211-216.
18. Chassot F, Negri MFN, Svidzinski AE, Donatti L, Peralta RM, Svidzinski TIE, et al. Can intrauterine contraceptive devices be a Candida albicans reservoir? *Contraception* 2008;77(5):355-9.
19. Donders GGG, Bellen G, Ruban K, Van Bulck B. Short- and long-term influence of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena(R)) on vaginal microbiota and Candida. *J Med Microbiol* 2018;67(3):308-13.

20. Kumar A, Alam A, Rani M, Ehtesham NZ, Hasnain SE. Biofilms: Survival and defense strategy for pathogens. *Int J Med Microbiol* 2017 Dec;307(8):481-489.
21. Cavalheiro M, Teixeira MC. Candida Biofilms: Threats, Challenges, and Promising Strategies. *Front Med* 2018;5:28.
22. Harriott MM, Lilly EA, Rodriguez TE, Fidel PL, Jr., Noverr MC. Candida albicans forms biofilms on the vaginal mucosa. *Microbiology (Reading)* 2010;156(12):3635.
23. Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2(2):114.
24. LaFleur MD, Kumamoto CA, Lewis K. Candida albicans Biofilms Produce Antifungal-Tolerant Persister Cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(11):3839.
25. Alvendal C, Ehrstrom S, Brauner A, Lundberg JO, Bohm-Starke N. Elevated nitric oxide in recurrent vulvovaginal candidiasis - association with clinical findings. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96(3):295-301.
26. Brauner A, Alvendal C, Chromek M, Stopsack K, Ehrström S, Schröder J, et al. Psoriasin, a novel anti- Candida albicans adhesin. *J Mol Med* 2018;96(6):537-45.
27. Fidel PL, Jr. Immunity in vaginal candidiasis. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18(2):107-11.
28. Mardh PA, Rodrigues AG, Genc M, Novikova N, Martinez-de-Oliveira J, Guaschino S. Facts and myths on recurrent vulvovaginal candidosis--a review on epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, pathogenesis and therapy. *Int J STD AIDS*. 2002;13(8):522-39.
29. Powell AM, Nyirjesy P. Recurrent vulvovaginitis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014.
30. Sobel JD. Vaginitis. *N Engl J Med* 1997; 25;337(26):1896-903.
31. Woodruff CM, Trivedi MK, Botto N, Kornik R. Allergic Contact Dermatitis of the Vulva. *Dermatitis* 2018;29(5):233-243.
32. Sobel JD. Treatment of vaginal Candida infections. Expert opinion on pharmacotherapy 2002;3(8):1059-65.
33. Denison HJ, Worswick J, Bond CM, Grimshaw JM, Mayhew A, Gnani Ramadoss S, Robertson C, Schaafsma ME, Watson MC. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database Syst Rev*. 2020
34. Doms-Goossens A, Matura M, Drieghe J, Degreef H. Contact allergy to imidazoles used as antimycotic agents. *Contact Dermatitis* 1995;33(2):73-7.
35. Yale K, Awosika O, Rengifo-Pardo M, Ehrlich A. Genital Allergic Contact Dermatitis. *Dermatitis* 2018;29(3):112-119.
36. Bauer A, Geier J, Elsner P. Allergic contact dermatitis in patients with anogenital complaints. *J Reprod Med* 2000;45(8):649-54.
37. Young G, Jewell D. Topical treatment for candida in pregnancy. *Cochrane* 2001.
38. Iavazzo, et al. Boric acid for recurrent vulvovaginal candidiasis. The clinical evidence. *J of Womens' Health* 2011;8:1245
39. Paquette VC, et al. The safety of oral Fluconazole in pregnancy. *CMAJ*. 2019;19:E177-E187.

40. Zhang Z, Zhang X, Zhou YY, Jiang CM, Jiang HY. The safety of oral Fluconazole during the first trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2019;126:1546-1552
41. Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, Danna P, Hooton TM, Rompalo A, et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med* 2004;351(9):876-83.
42. Houang ET, Chappatte O, Byrne D, Macrae PV, Thorpe JE. 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.* 1990;34(5):909-10.
43. Powell A, et al Clinicians use of intravaginal Boric Acid Maintenance therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis and Bacterial Vaginosis. *Sex Transm Dis* 2019 Dec;46:810-812.
44. Jeanne M. Marrazzo, Julia C. Dombrowski, Michael R. Wierzbicki, et al. Safety and Efficacy of a Novel Vaginal Anti-infective, TOL-463, in the Treatment of Bacterial Vaginosis and Vulvovaginal Candidiasis: A Randomized, Single-blind, Phase 2, Controlled Trial. *Clin Inf Dis* 2019;68:803–9.
45. Jensen RH, Astvad KMT, Silva LV, Sanglard D, Jørgensen R, Nielsen KF, Mathiasen EG, Doroudian G, Perlin DS, Arendrup MC. Stepwise emergence of azole, echinocandin and amphotericin B multidrug resistance in vivo in *Candida albicans* orchestrated by multiple genetic alterations. *J. Antimicrob. Chemother* 2015; 70:2551–2555. 34121
46. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Fluconazol: Rational för the clinical breakpoints, version 3.0, 2020. <http://www.eucast.org>.
47. Sherry L, Kean R, McCloud E, O'Donnell LE, Metcalfe R, Jones BL, Ramage G. Biofilms formed by isolates from recurrent vulvovaginal candidiasis patients are heterogeneous and insensitive to fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e01065-17.
48. Whaley SG, Berkow EL, Rybak JM, Nishimoto AT, Barker KS and Rogers PD. Azole Antifungal Resistance in *Candida albicans* and Emerging Non-*albicans* *Candida* Species. *Front. Microbiol* 2017;7:2173
49. Kothavade RJ, Kura MM, Valand AG, Panthaki MH. *Candida tropicalis*: its prevalence, pathogenicity and increasing resistance to Fluconazole. *J Med Microbiol* 2010;59:873-80.
50. Sales de Oliveira J, et al. The yeast, the antifungal, and the wardrobe: a journey into antifungal resistance mechanisms of *Candida tropicalis*. *Can J Microbiol* 2020;66:377-88.
51. Sobel JD, Suprapaneni S. *Candida parapsilosis* Vaginal Infection- A New Site of Azole Drug Resistance. *Curr Infect Dis Rep* 2018;20:43
52. Mesini A et al. Changing epidemiology of candidemia: Increase in fluconazole-resistant *Candida parapsilosis*. *Mycoses* 2020;63:361-8.
53. Sobel JD, Sobel R. Current treatment opinions for vulvovaginal candidiasis caused by azole-resistant *Candida* species. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19:971-977.
54. Story K, Sobel R. Fluconazole prophylaxis in Prevention of Symptomatic *Candida* Vaginitis. *Curr Infect Dis Rep* 2020 Jan 21;2.

55. Sobel JD et al. Maintenance therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med* 2004 26;351(9):876-83.
56. Xie HY. Et al. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Nov 23;11:CD010496
57. Falagas ME, Betsi GI, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(2):266-72.
58. Molteni B, D'Antuono A, Bandini P, Sintini G, Barcellona E, Agnello A, et al. Efficacy and tolerability of a new chlorhexidine-based vaginal gel in vaginal infections. *Curr Med Res Opin* 2004;20(6):849.
59. Alvendal C, Mohanty S, Bohm-Starke N, Brauner A. Anti-biofilm activity of chlorhexidine digluconate against *Candida albicans* vaginal isolates. *PloS one* 2020;15(9):e0238428.