

Candida Vulvovaginitis

Diagnose und Therapie durch Candida hervorgerufener Entzündungen

Die Vagina ist bei 20% der prämenopausalen Frauen, in der Schwangerschaft und bei immunsupprimierten Frauen sogar in mindestens 30% durch Candidaarten kolonisiert. Die Besiedlung erfolgt in den meisten Fällen wahrscheinlich durch Migration der Mikroorganismen aus dem Rektum. Bei prämenopausalen Frauen handelt es sich dabei in den meisten Fällen (85–95%) um eine Besiedlung mit *Candida albicans*. Bei Frauen mit Diabetes mellitus, postmenopausalen und immunsupprimierten Frauen werden häufiger non *albicans* Arten insbesondere *Candida glabrata* gefunden (1–4). Zur Therapie dienen vor allem Antimykotika.



Le vagin est couramment colonisée par des levures du genre *Candida* : Ceci est le cas chez 20% des femmes en pré-ménopause et au minimum chez 30% des femmes enceintes ou des patientes immuno-supprimées. Dans la plupart des cas, la colonisation se passe très probablement par migration des micro-organismes depuis le rectum. Dans 85–95% des cas de colonisation en pré-ménopause, l'espèce responsable est le *Candida albicans*. En cas de diabète et auprès les femmes immuno-supprimées ou en post-ménopause, on rencontre souvent d'autres espèces (non *albicans*), en particulier *Candida glabrata* (1–4). La thérapie est assurée par des médicaments anti-mycosiques.

Verschiedene Faktoren wie lokale Abwehrmechanismen, Genpolymorphismen, Allergien, Diabetes mellitus, Antibiotikatherapie, psychosozialer Stress und Östrogen begünstigen das Risiko für eine Candida Vulvovaginitis. Den ersten Schritt von der Kolonisation zur Infektion bildet die Adhärenz der Candidazelle an die Vaginalwand. Als nächstes erfolgt die Penetration durch die oberflächliche Epithelschicht. Pilze können sich alleine oder in Symbiose mit Bakterien in einer Matrixsubstanz organisieren und so einen Biofilm bilden, in welchem sie geschützt sind. Diesen kann man auch auf Intrauterinpressaren finden. Die wichtigsten Virulenz-Faktoren sind die Fähigkeit zur Hyphen- und Pseudohyphenbildung und die Sekretion von hydrolytischen Proteinen (Aspartatproteasen). Pseudohyphen von *Candida albicans* können bis zu 10 Zelllagen tief in die Vaginalwand vordringen und dabei Bakterien der abnormalen Vaginalflora mit ins Gewebe eindringen lassen. Neben Wirtsfaktoren spielt die Virulenz der verschiedenen Candidastämme und -arten eine Rolle bei der Entwicklung einer Kandidose. Bei *Candida albicans* konnten verschiedene Genotypen nachgewiesen werden. Vaginale Epithelzellen sind in der Lage den Candida Polymorphismus zu differenzieren. Sie können also zwischen kolonisierenden Sporen und invasiv wachsendem Pseudomyzel unterscheiden. Das Vaginalepithel produziert proinflammatorische



Dr. med. Charles R. Wolf
Zürich

Zytokine um Neutrophile zu aktivieren. In der Vagina wirken diese nicht protektiv sondern inflammatorisch. Antikörper produzierende B-Zellen können protektiv wirken.

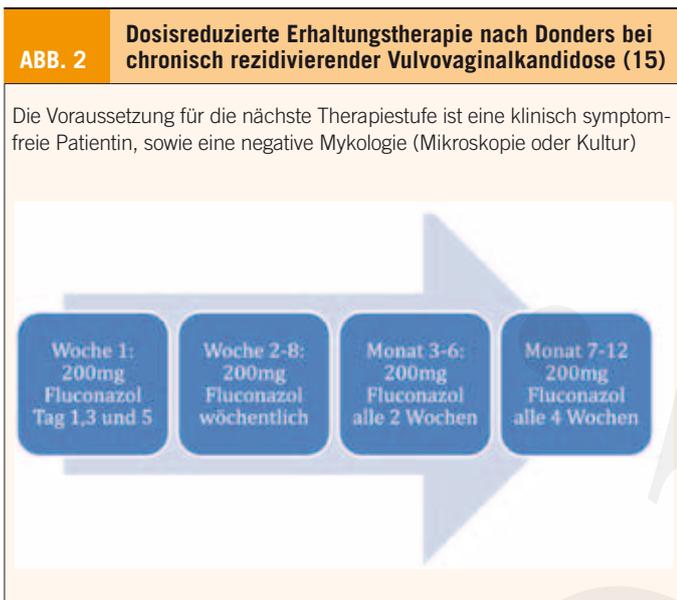
Die meisten Kandidosen bei prämenopausalen Frauen werden durch *Candida albicans* verursacht (Tab. 1). Der Krankheitsverlauf ist meist symptomatischer als bei anderen Candidaarten. Dafür ist die Therapie einfach und die Erfolgsrate liegt bei 80%. Andere Candidaarten, wie *Candida glabrata* verursachen weniger Symptome, lassen sich aber schwieriger behandeln, da sie gegen die gynäkologisch üblichen Dosierungen von Antimykotika resistent sind. Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Kandidose gelten ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus, Adipositas, eine Therapie mit Antibiotika, Immunsuppression, hohe Östrogenspiegel, psychosozialer Stress und Typ I Allergien.

Typische Symptome sind Juckreiz, Brennen, Rötung, Dyspareunie, Dysurie und Ausfluss. Jedoch leiden nur 35–40% der Frauen mit vulvovaginalem Pruritus tatsächlich an einer Kandidose. Die Symptome erlauben also nicht verlässlich zwischen den Ursachen



Abb. 1: *Candida albicans*

TAB. 1 Verteilung der Candidaarten bei kolonisierten Frauen (18)		
Positive Kultur (Spezies)	prämenopausal	postmenopausal
C. albicans	91.5%	33.3%
C. glabrata	4.9%	33.3%
C. krusei	1.2%	16.7%
Andere Candida Spez.	2.4%	16.7%



Die Therapieresultate sind ausserhalb der Schwangerschaft unabhängig vom Therapieverfahren gleich gut. Vier bis sechs Wochen nach Beendigung der Behandlung liegt die Erfolgsquote bei 75% (8–10). Eine Behandlung des asymptomatischen Sexualpartners ist für die Patientin ohne Nutzen. In der Schwangerschaft führt die Behandlung mit Imidazol-Derivaten zu signifikant besseren Resultaten als mit Polyenen (11). Bevorzugt sollte eine lokale Verabreichungsform gewählt werden.

Während bei *Candida albicans* eine Resistenz gegenüber Polyenen und Azolen keine wesentliche Rolle spielt, sind *Candida glabrata* gegen die für gynäkologische Zwecke üblichen Dosierungen von Antimykotika resistent. Die *Candida glabrata* Vaginitis kann mit Fluconazol 800mg peroral für 2 bis 3 Wochen behandelt werden (12). Die Kolonisation mit *Candida glabrata* wird nicht therapiert. In manchen Ländern (z.B. USA) wird empfohlen die *Candida glabrata* Vaginitis mit Borsäure Zäpfen (600 mg für 14 Tage) zu therapieren. In vielen Ländern ist Borsäure jedoch verboten, weil die akzidentelle perorale Einnahme tödlich sein kann. In der Schweiz ist kein entsprechendes Präparat mit Borsäure zugelassen. Die Herstellung von Borsäure Vaginalovula ist jedoch als Magistralrezeptur möglich. *Candida krusei* ist gegen Fluconazol resistent. Bei einer Vaginitis mit *Candida krusei* wird eine lokale Behandlung mit Clotrimazol empfohlen (12, 14).

Die CRVVC wird intermittierend mit einer Suppressionstherapie behandelt. Die Rückfallquote beträgt jedoch bis zu 50% nach Ende der Suppressionstherapie. Die CRVVC kann entweder mit 150mg Fluconazol wöchentlich für 6 Monate oder nach einem reduzierten Erhaltensregime nach Donders (15) therapiert werden (Abb. 2). Dabei werden 3 x 200 mg Fluconazol in der 1. Woche verabreicht, gefolgt von wöchentlich 200mg Fluconazol (Woche 2–8), zweiwöchentlich 200 mg Fluconazol (Monat 3–6) und monatlich 200 mg Fluconazol (Monat 7–12). Die Voraussetzung für die nächste Therapiestufe ist eine klinisch symptomfreie Patientin, sowie eine negative Mykologie (Mikroskopie oder Kultur). Mit dieser Therapie sind 90% der Patientinnen nach 6 Monaten und 77% nach 12 Monaten krankheitsfrei.

Bisher ist noch keine zufriedenstellende Immuntherapie für die Behandlung der chronisch rezidivierenden Vulvovaginalkandidose entwickelt worden. Jedoch befinden sich zur Zeit zwei Impfstoffe in der klinischen Erprobung.

Differentialdiagnose bei Therapieresistenz

In therapieresistenten Fällen sollte man differenzialdiagnostisch an andere Ursachen für vulvovaginalen Juckreiz und Brennen denken. So kann vulvärer Juckreiz ebenfalls durch Lichen sclerosus, Lichen planus, Lichen simplex, Psoriasis, allergisches Ekzem, Kontaktdermatitis, trockene Haut, Skabies und Phthiriasis verursacht werden. Ein brennender Schmerz im Vulvabereich kann durch Herpes genitalis, Trichomoniasis, Lichen planus erosivus, Pyodermie mit A-Streptokokken, Behçet Syndrom, Verletzungen, Pemphigus oder Vulvitis Plasmazellularis verursacht werden. Auch eine Depression kann Symptome verursachen, die einer Candida-infektion ähneln.

Die prophylaktische vaginale Gabe von Lactobazillen vermag keine *Candida* Vulvovaginitis nach Antibiotikagabe zu verhindern. Bei Frauen die zu *Candida* Infektionen neigen kann prophylaktisch jeweils zu Beginn und zum Ende der Antibiotika-Therapie 150 mg Fluconazol per oral gegeben werden (6).

einer Vaginitis zu unterscheiden. Im Gegensatz zur bakteriellen Vaginose oder Trichomoniasis riecht der Fluor selten unangenehm und hat einen sauren pH-Wert.

Die Diagnose wird durch eine Anamnese, klinische und lichtmikroskopische (oder phasenkontrastmikroskopische) Untersuchung des Fluors mit Kochsalzlösung oder 10 prozentiger Kaliumhydroxidlösung (KOH) bei 400facher Vergrösserung gestellt. In 50–80% der Fälle einer Vaginalkandidose können Blastosporen oder Hyphyen im Mikroskop gefunden werden (5,6). Im Fluor können häufig vermehrt Leukozyten gefunden werden.

Eine Pilzkultur ist nur in klinisch und mikroskopisch unsicheren Fällen oder bei chronisch rezidivierenden Verläufen notwendig. Von einer chronisch rezidivierenden vulvovaginalen Kandidose (CRVVC) spricht man bei Auftreten von mindestens vier *Candida* Infektionen im Vulvovaginalbereich innerhalb einer Jahres.

Therapeutische Möglichkeiten

Die Therapie wird mit einem lokalen Antimykotikum wie einem Polyen (Nystatin), einem Imidazol (Clotrimazol, Isoconazol-Nitrat, Econazol-Nitrat) oder mit Ciclopiroxolamin durchgeführt (6,7). Auf dem Markt sind zahlreiche Präparate in Form von Vaginalovula oder Cremes verfügbar. Die Behandlungsdauer beträgt zwischen einem und sieben Tagen. Alternativ kann eine Therapie mit einem peroral verabreichten Triazol (Fluconazol, Itraconazol) durchgeführt werden.

Obwohl nicht empfohlen wird die vaginale Kolonisation bei gesunden Frauen zu therapieren, kann die vaginale antimykotische Therapie im 3. Trimenon einer Schwangerschaft die Rate des Mundsoors und der Windeldermatitis bei Neugeborenen von 10% auf 2% nach einer vaginalen Geburt senken (16, 17)

Von einer Selbsttherapie der Patientinnen muss wegen der hohen Rate von falschen Indikationen abgeraten werden.

Dr. med. Charles R. Wolf

Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe FMH
Am Schanzengraben 15, 8002 Zürich
charles.wolf.md@gmail.com

+ **Interessenkonflikt:** Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. Odds FC. Should resistance to azole antifungals in vitro be interpreted as predicting clinical non-response? *Drug Resist Updat* 1998;1(1):11-5
2. Leon de E et al.: Prevalence and risk factors for vaginal Candida colonization in women with type 1 and type 2 Diabetes. *BMC Infect Dis* 2002
3. Corsello S et al. An epidemiological survey of vulvovaginal candidiasis in Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110: 66-72
4. Paulitsch A et al. A 5-year (2000-2004) epidemiological survey of Candida and non-Candida yeast species causing vulvovaginal candidiasis in Graz, Austria. *Mycoses*. 2006 Nov;49(6):471-5
5. Müller J, Nold B. Quantitative Aspekte der vaginalen Mykoflora und ihre Beziehungen zur klinischen Symptomatik bei Kolpitis-Patientinnen. *Gyno-Travogen-Monografie*. Excerpta Medica Amsterdam. Oxford Princeton 1982;1:21-30
6. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet*. 2007 Jun 9;369(9577):1961-71
7. Mendling W. Azoles in the therapy of vaginal candidosis Buch: Sterol biosynthesis inhibitors 1998, pp 480-506
8. Cohen L. Is more than one application of an antifungal necessary in the treatment of an acute vaginal candidosis?. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 961-964
9. Mendling W et al. A clinical multicenter study comparing efficacy and tolerability of topical combination therapy with clotrimazole (Canesten, two formats) with oral single dose fluconazole (Diflucan) in vulvovaginal mycoses. *Mycoses* 2004; 47: 136-142
10. Sobel JD et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med*. 2004 Aug 26;351(9):876-83.
11. Young GL, Jewell D. Topical treatment for vaginal candidiasis (thrush) in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD000225.
12. Mendling W. *Vaginose, Vaginitis, Zervizitis und Salpingitis*. 2. Auflage. Springer Heidelberg 2006
13. Mendling W et al. Guideline vulvovaginal candidosis (2010) of the German Society for Gynecology and Obstetrics, the Working Group for Infections and Infectimmunology in Gynecology and Obstetrics, the German Society of Dermatology, the Board of German Dermatologists and the German Speaking Mycological Society. *Mycoses*. 2012 Jul;55 Suppl 3:1-13
14. Tietz HJ. Candida glabrata. *Der Hautarzt* November 2012, Volume 63, Issue 11, pp 868-871
15. Donders G et al. Individualized decreasing dose maintenance fluconazole regimen for recurrent vulvovaginal candidiasis (ReCiDiF trial). *Am J Obstet gynecol* 2008; 199: 613. e1-9
16. Blaschke-Hellmessen R. Epidemiologische Untersuchungen zum Vorkommen von Hefepilzen bei Kindern und deren Müttern. *Mykosen* 1998: 611-616
17. Mendling W, Spitzbart H. Antimykotische Therapie der vaginalen Hefepilz-Kolonisation von Schwangeren zur Verhütung von Kandidamykosen beim Neugeborenen. *AMWF, Guideline O15/O42 (S 1) 2008*
18. Mendling W et al. Strain specificity of yeasts isolated from different locations of women suffering from vaginal candidosis, and their partners. *Mycoses* 2000;43(11-12):387-92

Take-Home Message

- ◆ Eine asymptomatische Kolonisation mit Candida Spezies soll nicht behandelt werden
- ◆ Typische Symptome einer Vulvovaginal-Kandidose sind Juckreiz, Brennen, Rötung und Ausfluss. Jedoch leiden nur 35–40% der Frauen mit vulvovaginalem Pruritus tatsächlich an einer Kandidose
- ◆ Eine Pilzkultur ist nur in klinisch und mikroskopisch unsicheren Fällen oder bei chronisch rezidivierenden Verläufen notwendig
- ◆ Die meisten Kandidosen werden durch Candida albicans verursacht. Die Therapie wird mit einem lokalen Antimykotikum (Polyen, Imidazol, Ciclopiroxolamin) oder mit einem peroral verabreichten Triazol (Fluconazol, Itraconazol) durchgeführt
- ◆ Candida glabrata ist gegenüber den für gynäkologische Zwecke üblichen Dosierungen von Antimykotika resistent
- ◆ Die chronisch rezidivierende Vulvovaginal-Kandidose wird intermittierend mit einer Suppressionstherapie behandelt. Jedoch beträgt die Rückfallquote bis zu 50% nach Ende der Suppressionstherapie

Messages à retenir

- ◆ Une colonisation asymptomatique avec du Candida sp. ne nécessite pas de traitement
- ◆ Les symptômes typiques d'une candidose vulvo-vaginale sont le prurit, des brûlures, la rougeur et des pertes blanches. Mais, une mycose est responsable seulement de 35–40% des cas de prurit vulvo-vaginale
- ◆ Une culture microbiologique ne s'impose que dans des cas cliniquement peu claires ou dans une atteinte chronique-récidivante
- ◆ Dans la plupart des cas, le germe responsable est le Candida albicans. Le traitement s'effectue soit à l'aide d'un antimycosique local (à base d'un polyène, d'imidazole ou de ciclopiroxolamine), soit par voie orale à l'aide d'un triazole (p.ex. fluconazole, itraconazole)
- ◆ Cave: Candida glabrata est résistant envers les antimycosiques dans les dosages couramment utilisés en gynécologie
- ◆ Une candidose chronique récidivante peut être prise en charge par un traitement de suppression intermittent. Malheureusement, le taux de récurrence est de 50% après la fin de cette thérapie