

# Vulvovaginale Candidiasis

## Wie vorbeugen?

HALID BAS

Lassen sich neuerliche Episoden bei rezidivierender vulvovaginaler Candidiasis durch eine länger dauernde Prophylaxe mit einem Antimykotikum verhindern? Ist der Einsatz von Probiotika zur Vorbeugung von antibiotika-induzierten Vulvovaginitiden effektiv? Zwei kürzlich publizierte Studien geben Antworten.

Rezidivierende Infektionen der Vulva und Vagina mit *Candida albicans* sind in der Praxis häufig. Sie betreffen etwa 5 Prozent der gesunden Frauen (1). Von einer rezidivierenden Candidiasis kann man sprechen, wenn jährlich vier oder mehr symptomatische Episoden auftreten. In 10 bis 20 Prozent der Fälle sind die Verursacher andere *Candidaspezies* (z.B. *C. glabrata*). Angesichts des Problems sollte man immer an mögliche Faktoren denken, die diese Pilzinfektionen begünstigen können. Dazu gehören Diabetes mellitus, häufige Antibiotika-Einnahme oder Langzeit-Steroidtherapie. Symptome im Bereich der Vulva können auch durch der-

matologische Leiden wie Dermatitis oder Lichen sclerosus hervorgerufen werden. Es gibt auch gegen Azole resistente *Candidastämme*. Ferner wurde eine Assoziation zwischen Atopie (besonders Rhinitis allergica) und einer verstärkten Symptomatik bei rezidivierender vulvovaginaler Candidiasis beschrieben. In aller Regel erkranken aber immunkompetente, gesunde Frauen ohne erkennbare Risikofaktoren aus allen Bevölkerungsschichten an rezidivierender vulvovaginaler Candidiasis. Die nicht als typische sexuell übertragbare Erkrankung anzusehende Infektion führt zu beträchtlichem Leidensdruck, beeinträchtigt das Sexualleben und verursacht hohe Kosten.

### Orale Rezidivprophylaxe mit Fluconazol

Bisher stützte sich das Management vor allem auf intravaginal applizierte Mykotika, sowohl zur Behandlung einer akuten Episode als auch prophylaktisch zur Verhütung von Rezidiven. Dies wird jedoch öfters als unpraktisch empfunden. Mit der oralen Darreichungsform von Fluconazol (*Diflucan*®, *Flunizol*®) lassen sich nach einmaliger Einnahme von 150 mg für 72 bis 96 Stunden im Vaginagewebe und den Sekreten Fluconazol-Konzentrationen erzielen, die für über 90 Prozent der *Candidaisolate* über der minimalen Hemmkonzentration liegen. Dies erlaubt die einmal wöchentliche Gabe.

### Methodik

Eine kürzlich im «New England Journal of Medicine» publizierte prospektive, randomisierte US-amerikanische Multizenterstudie verglich die klinische und mykologische Wirksamkeit von Fluconazol mit Plazebo. Bei den 387 Teilnehmerinnen

## Merk-sätze

- In aller Regel erkranken immunkompetente, gesunde Frauen ohne erkennbare Risikofaktoren aus allen Bevölkerungsschichten an rezidivierender vulvovaginaler Candidiasis.
- Die Infektion führt zu beträchtlichem Leidensdruck, beeinträchtigt das Sexualleben und verursacht hohe Kosten.
- In einer randomisierten kontrollierten Studie erwies sich orales Fluconazol (1 x 150 mg pro Woche) gegenüber Plazebo in der Unterdrückung von Rezidiven als signifikant überlegen.
- Noch ist eine wirkliche Heilung mit den verfügbaren Medikamenten bei rezidivierender vulvovaginaler Candidiasis aber ausser Reichweite.
- In einer praxisnahen Studie waren *Lactobacillus*-Präparate (oral oder vaginal) zur Verhütung von antibiotikaassoziiertes vulvovaginaler Candidiasis wirkungslos.

wurde zunächst mit drei 150-mg-Dosen Fluconazol in 72-Stunden-Intervallen eine klinische Remission erzielt. Dann erhielt je die Hälfte entweder 150 mg Fluconazol oder Plazebo einmal pro Woche während sechs Monaten. Primärer Endpunkt war

## Vulvovaginale Candidiasis

der Anteil der Frauen, die nach sechs Monaten in Remission geblieben waren. Sekundäre Endpunkte waren die Klinik nach weiteren sechs Monaten sowie der mykologische Befund und die Zeitintervalle bis zum Auftreten eines Rezidivs.

### Resultate

Die wöchentliche Therapie mit Fluconazol war zur Vorbeugung von symptomatischen Rezidiven effektiv (Tabelle). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs betrug in der Fluconazolgruppe 10,2 Monate, in der Placebogruppe jedoch nur 4,0 Monate ( $p < 0,001$ ).

Die mikrobiologische Untersuchung ergab keine Hinweise auf Fluconazol-Resistenzen bei *Candida albicans* oder auf eine Superinfektion mit *C. glabrata*.

Die Verträglichkeit der Therapie war gut. 5 Patientinnen (2,9%) in der Fluconazol- und 2 Patientinnen (1,2%) in der Placebogruppe hatten mindestens eine Nebenwirkung, die zum Therapieabbruch führte. Nur bei 1 Patientin war Kopfschmerz, das Fluconazol zugeschrieben wurde, der Abbruchgrund. 1 Patientin hatte während der Erhaltungsphase eine leichte Aminotransferaserhöhung, die aber nicht zur Beendigung der Behandlung Anlass gab. Leichte Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen selten. Unter Fluconazol berichteten 9 von 189 Patientinnen über Übelkeit, in der Placebogruppe 3 von 190 Frauen.

### Diskussion

Die Studienautoren werten die Ergebnisse als Erfolg. Sie weisen aber auch darauf hin, dass die orale Prophylaxe mit 150 mg Fluconazol pro Woche Rezidive zwar während sechs Monaten erfolgreich unterdrücken, aber während der folgenden sechs Monate keine Heilung garantieren kann. Für das komplexe Problem sehen sie keine einfache Erklärung. Offenbar sei es aber so, dass Frauen während der Einnahme des Antimykotikums zwar für mehrere Monate negative Pilzkulturen zeigen, aber immer noch *Candida*-Erreger bergen können, die kulturell nicht nachweisbar sind, aber nach Absetzen des Medikaments zum Rezidiv führen. Hier dürften zusätzlich aber auch die körpereigenen Abwehrmechanismen der Betroffenen eine wichtige Rolle spielen.

**Tabelle: Orale Rezidivprophylaxe mit Fluconazol bei rezidivierender vulvovaginaler Candidiasis**

	rezidivfrei nach		
	6 Monaten	9 Monaten	12 Monaten
Fluconazol	90,8%	73,2%	42,9%
Placebo	35,9%	27,8%	21,9%

Die Unterschiede zugunsten der aktiven Behandlung sind nach 6, 9 und 12 Monaten jeweils statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Als beruhigend heben die Autoren hervor, dass – anders als bei HIV-Patienten mit oropharyngealem oder Speiseröhrensoor – keine Resistenzen oder häufigere Infektionen mit anderen *Candida*-Spezies beobachtet wurden. Noch sei eine wirkliche Heilung mit den verfügbaren Medikamenten bei rezidivierender vulvovaginaler Candidiasis aber ausser Reichweite.

### Orale oder vaginale Prophylaxe bei Antibiotika-Exposition

Zur Verhütung einer vulvovaginalen Candidiasis, die sich nach systemischer Antibiotikabehandlung entwickeln kann, werden oft Probiotika empfohlen. Dabei stehen – neben anderen Erregern, die auch in Joghurt vorkommen – *Lactobacilli* im Vordergrund. Eine eben im «British Medical Journal» (BMJ) veröffentlichte Studie, an der sich 50 Allgemeinpraxen und 16 Apotheken aus Melbourne (Australien) beteiligten, wollte testen, ob sich bei Antibiotikatherapie mit oralem oder vaginalem *Lactobacillus* Vulvovaginitiden verhindern lassen (3).

### Methodik

Die Autorinnen benützten dabei ein 2-x-2-faktorielles Design. Geprüft wurden ein Pulver, das entweder ein *Lactobacillus*-Präparat (*L. rhamnosus* und *Bifidobacterium longum*) oder Placebo enthielt, sowie ein Vaginalpessar mit einem anderen *Lactobacillus*-Präparat (*L. rhamnosus*, *L. delbrueckii*, *L. acidophilus* und *Strepto-*

*coccus thermophilus*) oder Placebo. Während zehn Tagen nahmen die Teilnehmerinnen jeweils einen halben Teelöffel Pulver 20 Minuten vor den Mahlzeiten und führten abends ein Pessar ein. Die Behandlung wegen nichtgynäkologischer Infektionen mit verschiedenen Antibiotika (am häufigsten Amoxicillin) dauerte sechs Tage, die *Lactobacillus*- beziehungsweise Placebothherapie also vier Tage darüber hinaus. Mit dem Studiendesign ergaben sich vier Gruppen: oral und vaginal *Lactobacillus*; oral *Lactobacillus* und vaginal Placebo; oral Placebo und vaginal *Lactobacillus* sowie oral und vaginal Placebo.

### Resultate

Die Ergebnisse waren enttäuschend: Insgesamt entwickelten 55 von 235 Patientinnen (23%, 95%-KI 18–29%) eine postantibiotische Vulvovaginitis. Im Vergleich zu Placebo betrug die Odds Ratio für das orale *Lactobacillus*-Präparat 1,06 (95%-KI 0,58–1,94) und für das vaginale *Lactobacillus*-Präparat 1,38 (0,75–2,54). Die Compliance mit Antibiotika und *Lactobacillus*-Präparaten war hoch. Die Studie wurde nach der zweiten Interimsanalyse abgebrochen, da statistisch nur minimale Chancen bestanden, einen Therapievorteil doch noch nachweisen zu können.

### Diskussion

Die Autorinnen kommen zum Schluss, dass die orale oder vaginale Verabreichung von *Lactobacillus* in ihren Ergebnissen keine Stütze findet, und halten sogar weitere Forschung in dieser Richtung für

## Vulvovaginale Candidiasis

kaum aussichtsreich, solange keine klareren Vorstellungen bestünden, wie *Lactobacillus* tatsächlich wirken könnte.

### Studienkritik

Wie immer bei Studien mit Probiotika meldeten sich im BMJ die Kritiker sofort. Insbesondere wird vor Verallgemeinerungen gewarnt, da sich verschiedene Probiotika in ihrer Zusammensetzung unterscheiden. Ausserdem hätten längere Behandlungen geprüft werden sollen. Auch wird bemängelt, dass keine qualitativen und quantitativen Daten zur Besiedlung der Vagina vor, während und nach der Therapie erhoben wurden. Die Autorinnen weisen die Einwürfe mit dem Hinweis zurück, dass ihre Studie so praxisnah wie möglich konzipiert und durchgeführt wurde, was mehrfache Abstriche und

komplizierte mikrobiologische Untersuchungen ausschloss. Interessanterweise habe die durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten von Vaginitissymptomen fünf Tage betragen, sie seien also noch während der Antibiotikaeinnahme aufgetaucht. Daran hätte eine längere Verabreichung der *Lactobacillus*-Präparate nichts geändert. ●

1. Helen Mitchell (Camden Primary Care Trust, London/UK): *Vaginal discharge – causes, diagnosis, and treatment. Brit. med. J. 2004; 1306–1308.*

2. Jack D. Sobel (Division of Infectious Diseases, Wayne State University School of Medicine, Detroit/USA) et al.: *Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. New Engl. J. Med. 2004; 351: 876–883.*

3. Marie Pirotta (Department of General Practice, Carlton, Victoria/AUS) et al.: *Effect of lactobacillus in preventing post-antibiotic vulvovaginal candidiasis: a randomised trial. Brit. med. J. 2004; 329: 548–550.*

**Halid Bas**

Interessenlage: Die Fluconazol-Studie wurde durch einen «individual institutional grant» der Firma Pfizer unterstützt. Die Autoren deklarieren Forschungsgelder zahlreicher Pharmafirmen. Verum- und Plazebo-Darreichungsformen sowie finanzielle Unterstützung kamen bei der *Lactobacillus*-Studie von den Herstellerfirmen Nutrition Care und Institute Rosell.