



- ▶ Die chronisch-rezidivierende Vulvovaginalcandidose (RVVC) **beeinträchtigt die Lebensqualität der Patientinnen massiv.**
- ▶ Bei der RVVC gesellt sich zur Infektion eine **fortgesetzte Entzündungsreaktion.**
- ▶ Neue Therapiekonzepte müssen **der Erreger-Wirt-Interaktion und spezifischen Biofilm-vermittelten Resistenzmechanismen Rechnung tragen.**

## Therapeutisch herausfordernde chronisch-entzündliche Erkrankung

# Rezidivierende Vulvovaginalcandidose

**V**aginale Pilzinfektionen sind eine der häufigsten Ursachen für die Konsultation eines Gynäkologen. Während sporadisch auftretende Erkrankungen gut heilbar sind, stellt die chronisch-rezidivierende Form häufig ein großes therapeutisches Problem dar und erzeugt bei den betroffenen Frauen einen sehr hohen Leidensdruck.

## Klinische Charakteristik

Unter vulvovaginaler Candidose (VVC) versteht man eine Infektion der Vaginalschleimhaut durch Candidahefeepilze, die durch Juckreiz, brennende Schmerzen und Wundgefühl charakterisiert ist. Der vaginale Fluor kann verstärkt sein („rahmig-dickflüssig“, weiß), ist aber häufig, vor allem bei chronisch-entzündlichem Verlauf, auch stark vermindert (Dovnik *et al.*, 2015). Weitere häufig auftretende subjektive Symptome sind Dysurie und Dyspareunie. Als objektive Symptome finden sich Rötung, Schwellung, Exkoriationen und Fissuren an den kleinen Labien und im Introitus, mitunter auch an der gesamten Vaginalschleimhaut. Die Diagnosestellung erfolgt durch das klinische Bild in Kombination mit dem mikroskopischen Nachweis von Hyphen, die Sekretkultur dient zur Speziestypisierung. Mit großem Abstand ist *Candida albicans*, welche in 85–90 % der Fälle isoliert wird, das häufigste Pathogen (Dovnik *et al.*, 2015). Eine bloße Kolonisation mit Candidahefen ohne klinische Beschwerden ist von der Infektion zu unterscheiden und nicht therapiebedürftig. Die mikroskopische Befundaufnahme ist einfach und deswegen von großer Bedeutung, weil eine ähnliche klinische Symptomatik auch häufig durch bakterielle Fehlbesiedelungen hervorgerufen werden kann, sowohl durch

eine reine bakterielle Vaginose als auch durch Mischinfektionen. In unseren Breiten seltener findet man Trichomoniasis. Während das Nativpräparat zu einer sofortigen Diagnosestellung beiträgt, ist der Befund eines mikrobiologischen Abstriches für eine Sekretkultur erst nach Tagen verfügbar. Die Häufigkeit einer ärztlichen Fehldiagnose ohne mikroskopische oder mikrobiologische Untersuchung wird mit bis zu 50 % angegeben, die Selbstdiagnostik durch die Patientin hat eine noch höhere Fehlerquote (Blostein *et al.*, 2017, *eigene unveröffentlichte Arbeiten*). Daraus resultierende Fehlbehandlungen führen zu einer – eigentlich vermeidbaren – Chronifizierung des Verlaufs.

## Prävalenz

VVC ist eine weltweit sehr häufig auftretende Erkrankung. Die Prävalenz der akuten, sporadischen VVC wird mit 25–30 % angegeben, 70–75 % der Frauen im Alter zwischen 15 und 65 Jahren erleiden zumindest einmal im Leben eine vaginale Pilzinfektion. Die Häufigkeit der chronisch-rezidivierenden Vulvovaginalcandidose (RVVC), welche durch mindestens 4 Erkrankungsepisoden innerhalb von 12 Monaten definiert ist, wird zwischen 3,5 % und 10 % aller Frauen weltweit angegeben (Ramsay *et al.*, 2009; Blostein *et al.*, 2017; Denning *et al.*, 2018).

## Klassifikation der VVC

Über die Unterscheidung der sporadischen und der chronisch-rezidivierenden VVC hinaus wurden auch die Begriffe unkomplizierte und komplizierte VVC eingeführt. Unkomplizierte VVC ist durch sporadisches Auftreten von Episoden mit milder bis mittelgradiger Beschwerdesym-



**DI Dr. Marion Noe-Letschnig**  
Fachärztin für  
Gynäkologie und  
Geburtshilfe, Wien

ptomatik bei immunkompetenten Frauen gekennzeichnet und wird durch *C. albicans* verursacht. Als komplizierte VVC werden Fälle von schwer verlaufenden Krankheitsepisoden (d. h. ausgeprägtes Erythem und Ödem, begleitet von Exkoriationen oder Fissuren), VVC durch Non-*C. albicans*-Spezies, VVC bei Schwangerschaft oder disponierenden Begleiterkrankungen (Diabetes mellitus, HIV und andere Ursachen von Immunsuppression) und RVVC in immunkompetenten Frauen zusammengefasst (CDC Guidelines, 2015).

Auslöser für Rückfälle sind häufig vorangehende Antibiotikabehandlungen, Stress, Immunsuppression, hormonelle und genetische Faktoren und mechanische Belastungen.

## Einfluss auf die Lebensqualität

Die RVVC ist eine Erkrankung, die die Lebensqualität der Betroffenen und die ihrer Partner stark einschränkt. Dies betrifft nicht nur die akute Episode, sondern auch den Zeitraum zwischen den einzelnen Krankheitsepisoden. Zur Erfassung des Einflusses von RVVC auf die Lebensqualität wurde eine Online-Befragung mit 620 Frauen (aus 12.834 Mitgliedern von Online-Research-Panels [~ 5 %]) durchgeführt. Eingeschlossen wurden Frauen aus Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, UK und den USA, die in den letzten 12 Monaten

mindestens 4 Pilzinfektionen durchgemacht hatten. Sämtliche gesundheitsbezogenen Wohlfühlfaktoren lagen signifikant unter allgemeinen Normwerten, wobei psychische Faktoren am meisten beeinträchtigt waren. Im Bereich Depressionen/Angststörungen berichteten sogar im anfallsfreien Intervall 54 % der RVVC-Patientinnen gegenüber < 20 % der Frauen in der Allgemeinbevölkerung über Probleme. In der akuten Erkrankungsperiode stieg dieser Wert auf 68 %. Auch der mittlere Indexscore zur gesundheitsabhängigen Lebensqualität (HRQoL-Score) lag bei Frauen mit RVVC deutlich niedriger als in der Allgemeinbevölkerung (Referenzwerte aus den Index-Score-Katalogen der USA und UK). Die Einschätzung der Beeinträchtigung der Lebensqualität von RVVC-Patientinnen lag im Bereich von Erkrankungen wie Asthma und COPD und war damit deutlich negativer als beispielsweise bei Kopfschmerz- bzw. Migränapatienten (Aballéa *et al.*, 2013; Blostein *et al.*, 2017).

## Therapie

Während die sporadische VVC mit den verfügbaren topisch oder systemisch anzuwendenden Präparaten meist schnell und unkompliziert heilbar ist, ist die chronisch-rezidivierende VVC therapeutisch oft schwer zu beherrschen. Die Behandlungserfolge nehmen mit zunehmender Verlaufsduer und steigender Rückfallhäufigkeit ab (Donders, 2008). Leitlinienkonform wird für die Behandlung der RVVC nach einer hochdosierten oralen antimykotischen Induktionstherapie eine antimykotische orale Langzeittherapie empfohlen. Die vorgeschlagenen Therapieschemata mit wöchentlich bzw. von wöchentlich auf monatlich degressiver Dosierung und zwischen 6- und 12-monatiger Behandlungsdauer reduzieren die Rückfallhäufigkeit zwar unter laufender Therapie, jedoch beträgt die Rückfallrate nach Absetzen der Therapie 45 bis 57 % innerhalb von 6 Monaten (Sobel *et al.*, 2004; Donders *et al.*, 2008). Bei vielen publizierten Studien ist zusätzlich zu beachten, dass als „Heilung“ im Sinn des primären Endpunktes häufig nicht Beschwerdefreiheit (Symptomscore 0), sondern lediglich eine Verbesserung der Beschwerdesituation auf einen Endscore von 2–4 gewertet wurde (entspricht milden bis mittleren Beschwerden) (Sobel *et al.*, 2004; Donders *et al.*, 2008). Bei chronisch-rezidivierender VVC wirkt

die antimykotische Behandlung also in einer Vielzahl der Fälle nur beschwerdelindernd und supprimierend, aber nicht kurativ.

Auf Basis der derzeitigen diagnostischen und therapeutischen Situation hat sich die Auffassung entwickelt, dass sich Frauen, die unter chronischer oder chronisch-rezidivierender VVC leiden, in ihrer Disposition grundsätzlich von Frauen mit sporadischen Infektionen unterscheiden. Vieles spricht jedoch dafür, dass RVVC sich aus dem Zusammentreffen verschiedener krankheitserhaltender Faktoren entwickelt und dass die fortgesetzte Interaktion zwischen Mikroorganismus und Wirt einen entscheidenden Beitrag zur Chronifizierung liefert.

## RVVC als chronisch-entzündliche Erkrankung

Ein wesentliches klinisches Merkmal einer Candidainfektion ist die starke Entzündungsreaktion, die auch die Schmerzhaftigkeit dieser Erkrankung bedingt. Während der Umwandlung der *Candida albicans*-Hefe vom harmlosen Kommensalen zum pathogenen Organismus beginnt der Hefepilz Prostaglandin E, andere Entzündungsmediatoren sowie direkt zellschädigende Substanzen zu produzieren (Noverr *et al.*, 2001; Noverr *et al.*, 2004; Naglik *et al.*, 2004). Gleichzeitig erfolgt eine morphologische Transformation mit der Aussprossung von Hyphen. Im Rahmen der Entzündungsreaktion wird weiters sowohl beim Wirt als auch in den Pilzhypen die Bildung von Adhäsionsmolekülen induziert. Diese sind die Grundlage der Anheftung der Pilzkolonien an den Schleimhautepithelien des Wirtsorganismus, der Ausbildung von Biofilmen und für die Invasion der Pilzzellen in tiefere Epithelschichten. Vieles spricht für eine wesentliche Rolle von Biofilmen in der Chronifizierung der VVC, auch wenn dies derzeit noch kontrovers diskutiert wird (Muzny und Schwebke, 2015). Trotz bestehender Empfindlichkeit gegenüber Antimykotika entwickelt sich eine durch den Biofilm begründete klinische Therapieresistenz. Da der Pilz in dieser Wachstumsform durch die Produktion von Prostaglandinen und zellschädigenden Substanzen den Nachschub an Entzündungsmediatoren ständig aufrechterhält, kommt es zu einer Verselbstständigung der krankheitserhaltenden Mechanismen und zu einer aggravierenden chronischen Entzündung.

## Ein neues Therapiekonzept zur Behandlung der RVVC

In einem neuen Therapieansatz werden durch den gleichzeitigen Angriff an Adhäsionsmechanismen und Entzündungsmediatoren in Kombination mit einem Antimykotikum die biofilmspezifischen Resistenzmechanismen überwunden, die Adhärenz des Biofilms gestört und die Candidazellen einer antimykotischen Therapie zugänglich gemacht bzw. auch wieder in einen saprophytischen Zustand zurückversetzt. Somit wird eine vollständige Ausheilung als Voraussetzung für eine erniedrigte Rückfallrate ermöglicht.

An den Universitätskliniken für Frauenheilkunde in Wien und Innsbruck sowie in 8 zusätzlichen Zentren in Wien, Kärnten, Tirol und Vorarlberg startet im Juni 2019 eine Phase-IIb/III-Studie zur Entwicklung eines neuen, topisch anzuwendenden Medikaments, in welchem das genannte Wirkprinzip durch eine spezielle Kombination von Clotrimazol mit dem entzündungs- und adhäsionshemmenden Diclofenac umgesetzt wird. In einer von 2017 bis 2018 durchgeführten klinischen Studie wurde bereits eine deutlich verbesserte Ansprechrate in der Behandlung akuter Episoden bei RVVC gezeigt. Die nun gestartete Studie hat neben der Behandlung der Akutphase vor allem die Untersuchung der Wirkung des neuen Medikaments auf die Rückfallhäufigkeit im Vergleich zu Fluconazol zum Ziel. ■

### Referenzen:

- Aballéa S. *et al.*, Health Qual Life Outcomes 2013; 11: 169; published online 2013 Oct 11; doi: 10.1186/1477-7525-11-169
- Blostein E. *et al.*, Ann Epidemiol 2017 Sep; 27 (9): 575–582.e3. doi: 10.1016/j.annepidem.2017.08.010. Epub 2017 Aug 15
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention, Canada) 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines: Vulvovaginal Candidiasis. See [www.cdc.gov/std/tg2015/candidiasis.htm](http://www.cdc.gov/std/tg2015/candidiasis.htm) (accessed 09 Aug 2018)
- Denning D.W. *et al.*, Lancet Infect Dis 2018; published online August 2, 2018; [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30103-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30103-8)
- Donders G. *et al.*, Am J Obstet Gynecol 2008 Dec; 199 (6): 613.e1–9
- Dovnik A. *et al.*, Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat 2015; 24 (1): 5–7
- Muzny C.A. *et al.*, Clin Infect Dis 2015 Aug 15; 61 (4): 601–6
- Naglik J. *et al.*, Cell Microbiol 2004 Oct; 6 (10): 915–26
- Noverr M.C. *et al.*, Infect Immun 2001 May; 69 (5): 2957–63
- Noverr M.C. *et al.*, Infect Immun 2004 Nov; 72 (11): 6206–10
- Ramsay S. *et al.*, Trends in Urology, Gynaecology & Sexual Health 2009; 14 (6): 18–22
- Sobel J.D. *et al.*, N Engl J Med 2004 Aug 26; 351 (9): 876–83