

4/2023 August

C 42058

# ***gyn***

***Praktische Gynäkologie***



Diagnostik  
und Therapie  
vulvovaginaler  
Kandidosen –  
Clotrimazol ist nicht  
gleich Clotrimazol

*Hans-Jürgen Tietz,  
Tanju Yesilkaya*

*Sonderdruck  
aus gyn (28) 2023, 301–311*

**omnimed**



# Diagnostik und Therapie vulvovaginaler Kandidosen – Clotrimazol ist nicht gleich Clotrimazol

Hans-Jürgen Tietz<sup>1</sup>, Tanju Yesilkaya<sup>2</sup>

## Summary

Clotrimazole is a highly effective antimycotic in the local therapy of vaginal candidiasis caused by *Candida albicans*. The aim of the present study was to compare the efficacy of 200 and 500 mg clotrimazole vaginal tablets versus vaginal suppositories with and without the addition of lactic acid. A clear superiority of the lactic acid formulations was shown. The effectiveness of the combination of clotrimazole and lactic acid was 7.5 times higher than that of clotrimazole without this synergy.

## Keywords

*Candida albicans*, clotrimazole, lactic acid, vaginal candidiasis, therapy.

## Zusammenfassung

Clotrimazol ist ein hoch wirksames Antimykotikum zur lokalen Therapie vaginaler Kandidosen durch *Candida* (*C.*) *albicans*. Das Ziel der vorliegenden Studie bestand darin, die Wirksamkeit von 200 und 500 mg Clotrimazol-Vaginaltabletten beziehungsweise -zäpfchen mit und ohne Zusatz von Milchsäure miteinander zu vergleichen. Es zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Milchsäure-Formulierungen. Die Wirksamkeit der Kombination aus Clotrimazol und Milchsäure lag um das 7,5-Fache höher als bei Clotrimazol ohne diese Synergie.

## Schlüsselwörter

*Candida albicans*, Clotrimazol, Milchsäure, vaginale Kandidose, Therapie.

## Einleitung

Eine die Gesundheit und Lebensqualität vieler Frauen enorm beeinträchtigende Infektionskrankheit ist die Vulvovaginal-Kandidose (1). Sie persistiert oft über Jahre (2). Die nachhaltige Therapie besteht in einer effizienten Lokalthherapie, einer langfristigen systemischen Begleitung und der Sanierung aller Infektionsquellen. Das Fundament der Behandlung ist die topische Therapie. Ein galenischer Fortschritt besteht im synergistischen Zusammenwirken von Clotrimazol mit Milchsäure, welche die Wirkung der Substanz um ein Vielfaches erhöht.

## Epidemiologie

Etwa 75 % aller Frauen erkranken einmal im Leben an einer Vulvovaginal-Kandidose. Der wichtigste Erreger ist *C. albicans*. Sein Anteil an den Infektionen liegt bei mehr als 90 %, gefolgt von *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. dubliniensis* und *C. africana* (3, 4). Die meisten Infektionen verlaufen akut und lassen sich binnen weniger Tage durch lokale Antimykotika behandeln.

Laut Schätzungen sind etwa eine Million Frauen in Deutschland von immer wiederkehrenden Infektionen betroffen (5). Bei vielen Frauen persistiert die Infektion über Jahre, in jedem Zyklus neu.

Die Erstansteckung mit *C. albicans* erfolgt unter der Geburt. Die Wahrscheinlichkeit liegt bei etwa 85 %. Da zirka 95 % dieser Säuglinge in den ersten 3 Lebenswochen an Mund- und/oder Windelsoor erkranken, ist ein *Candida*-Screening Schwangerer in der 35. Schwangerschaftswoche (SSW)

sinnvoll, zum Wohle der Frau und des Kindes (6). Nach einem positivem Erregernachweis erfolgt eine lokale Therapie mit Nystatin oder Clotrimazol, bei chronischen Infektionen einmal wöchentlich.

Charakteristisch für Mykosen durch *C. albicans* ist die Häufung bei jungen und ansonsten gesunde Frauen, während Infektionen durch *C. glabrata* eher in der zweiten Lebenshälfte vorkommen (7).

## Klinik

Das klinische Bild einer Infektion durch *C. albicans* ist meist eindeutig. Es bestehen Juckreiz, eine starke Rötung mit teils massivem weißlich-käsigem, säuerlich riechendem Ausfluss (Abb. 1 a).

Das diese Beschwerden auslösende Myzel fehlt bei *Candida glabrata* als Virulenzfaktor gänzlich, bei *C. krusei* meist, weshalb die Beschwerden bei diesen Erregern diskreter sind (Abb. 1 b).

## Differenzialdiagnosen

Die wichtigsten Differenzialdiagnosen sind das atopische Ekzem (Neurodermitis, Vulvaekzem, vaginale Trockenheit), Lichen ruber, Lichen sclerosus und die Psoriasis inversa. Präparate wie Clotrimazol aus der Apotheke verschaffen der Patientin aufgrund ihrer antientzündlichen Wirkung zwar Linderung, aber keine Heilung. Bei diesen Erkrankungen fehlt auch der für Mykosen durch *C. albicans* typische Ausfluss.

Auch bakterielle und parasitäre Erreger können eine Mykose vortäuschen: *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas*

<sup>1</sup> myoclinic, Berlin

<sup>2</sup> Bayer Vital GmbH, Leverkusen

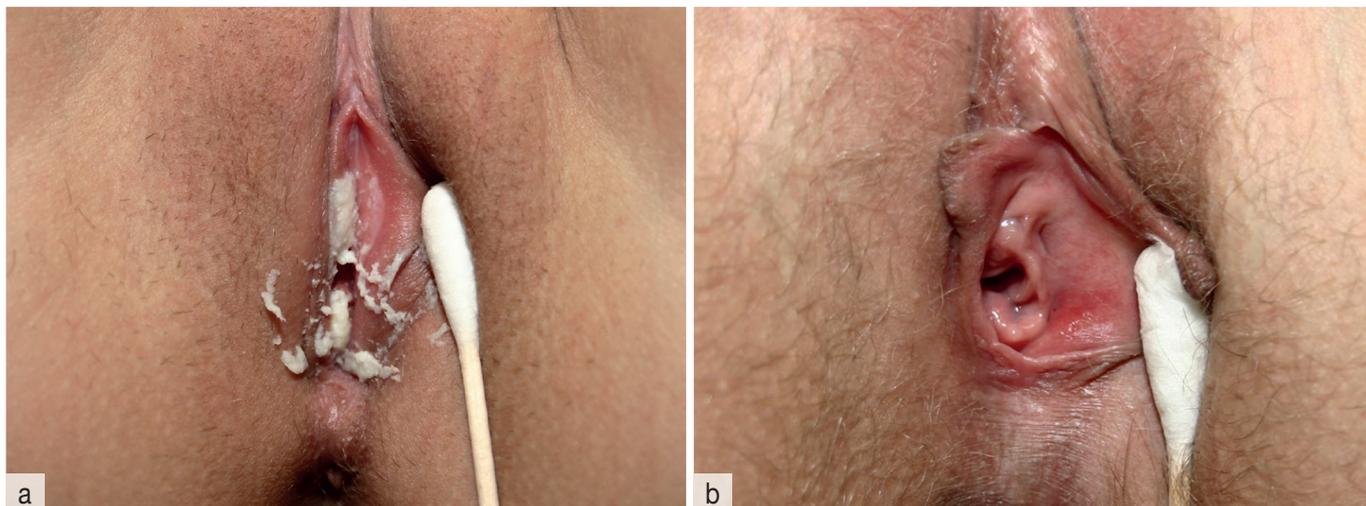


Abb. 1a und b: a) *C. albicans*: Charakteristischer weißlich-käsiger, säuerlicher Ausfluss. b) *C. glabrata*: Ekzemartiges Krankheitsbild mit Rötung, ohne Ausfluss

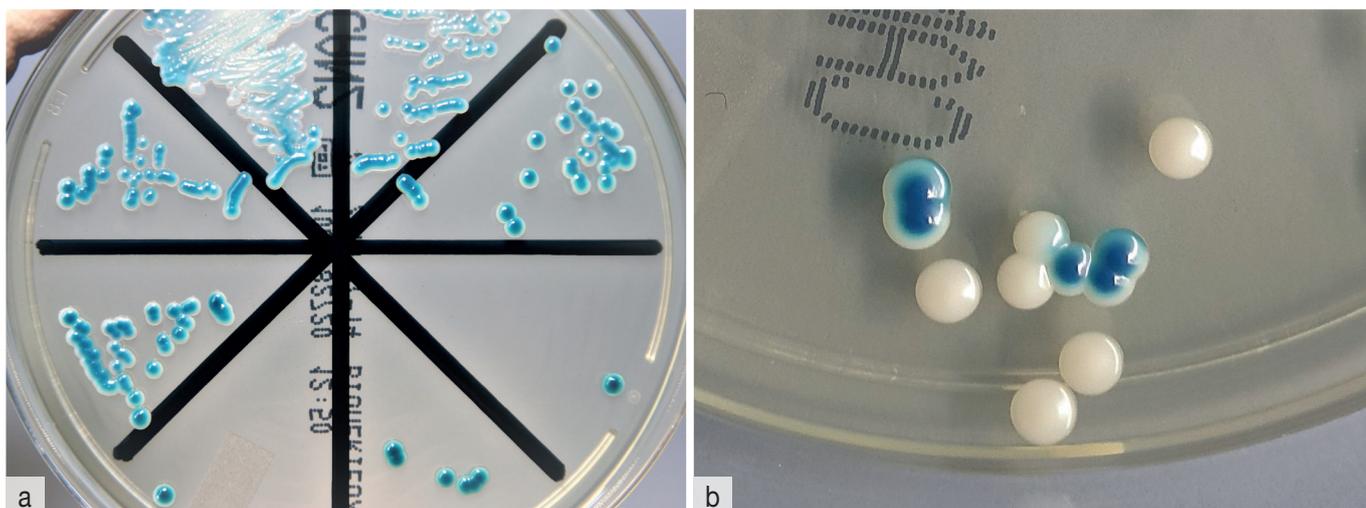


Abb. 2a und b: a) Kultureller Erregernachweis auf einem für *C. albicans* spezifischen Chromagar (blaue Kolonien). b) Mischkultur mit *C. glabrata* (weiße Kolonien)

vaginalis, Streptococcus pyogenes, Chlamydien, Mykoplasmen, wobei letztere selten pathogen sind.

## Mikrobiologische Diagnostik

Bei chronischen Infektionen sollte immer eine genaue mikrobiologische Diagnostik erfolgen.

Neben der Mikroskopie des Vaginalabstrichs (Abb. 3) ist auch der kulturelle Erregernachweis in jeder Praxis möglich (Abb. 2). Einfach und diagnostisch präzise ist ein Agar, der den häufigsten Erreger *C. albicans* durch einen Farbeffekt deutlich von allen anderen Arten unter-

scheidet. Der Agar wird auf der Rückseite zuvor mit einem Stift in 8 Sektoren eingeteilt, wie in der bakteriologischen Diagnostik üblich. Eine Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ist heutzutage zwar auch in der Candida-Diagnostik möglich, jedoch nicht erforderlich, da die Erreger binnen 48 Stunden Kolonien bilden, bei Zimmertemperatur spätestens am Tag 3.

## Pathogenese

Die Patientinnen fragen sich oft »warum ich, habe ich ein schlechtes Immunsystem, wo kommt es her« und sind verzweifelt. Von großer Bedeu-

tung bei der Frage nach dem »ich« ist die genetische Prädisposition. Hierbei ist vor allem die Existenz von Andockstellen relevant, an die sich der Erreger anheftet, der erste Schritt jeder Infektion und eine meist familiäre Besonderheit, die sich über Generationen erstreckt, von der Großmutter zur Enkelin, über Schwestern und Cousins. Die Rezeptoren sind abhängig von Östrogen. Dies erklärt, weshalb eine Infektion durch *C. albicans* frühestens in der Pubertät auftritt und in den Wechseljahren wieder abklingt. Die Anzahl der Rezeptoren kann schwanken. Zu den variablen Einflussfaktoren gehören privater und beruflicher Stress, das Rauchen oder die Pille (8).

Da es ohne Erreger nicht zu einer Infektion kommt, sind innere und äußere Erreger-Reservoirare von großer Bedeutung, was die Frage nach dem Woher einer ständig wiederkehrenden Infektion beantwortet. Die wichtigsten Quellen sind Besiedlungen im Mund und Darm. Der Penis gesunder Partner ist dagegen nahezu nie besiedelt, mit Ausnahme von Diabetikern, was erfragt werden sollte. Auf Toilettendeckeln überlebt der Erreger dagegen kaum. Eine potenzielle externe Quelle sind Whirlpools, große Schwimmbecken aufgrund ihres hohen Chlorgehalts dagegen nicht.

## Infektionsimmunologie

Mykosen seien die »Krankheiten der Kranken«. Diese These stimmt im Falle der Vulvovaginalmykose durch *C. albicans* nicht. Die meisten Frauen sind nach eigenen Angaben nur selten krank. Denn der Erreger stimuliert das Immunsystem, bis hin zu einer vermutlich unspezifischen Tumorabwehr.

Auf der anderen Seite entsteht gegenüber *C. albicans* keine Immunität, was grundsätzlich für alle Pilze gilt, ein imposantes Ergebnis der Evolution, bei dem sich Wirt und Keim gegenseitig tolerieren. Auf diese Weise haben sich die Keime perfekt an den Wirt angepasst, ohne von diesen eliminiert zu werden. Daraus folgt auch, wenn nach einer natürlichen Infektion keine Immunität entsteht, gelingt dies auch mit einer Impfung nicht. Das bedeutet jedoch nicht, dass Impfungen mit Laktobazillen – gegen Tetanus oder Grippe – aufgrund ihrer starken allgemeinen immunogenen Wirkungen eine positive Wirkung haben können, wobei der Mechanismus noch unklar ist.

## Sporenbildung

*C. albicans* und *C. dubliniensis* sind neben der fehlenden Immunität ebenso in der Lage, im Körper gegen Umwelteinflüsse resistente Chlamydosporen

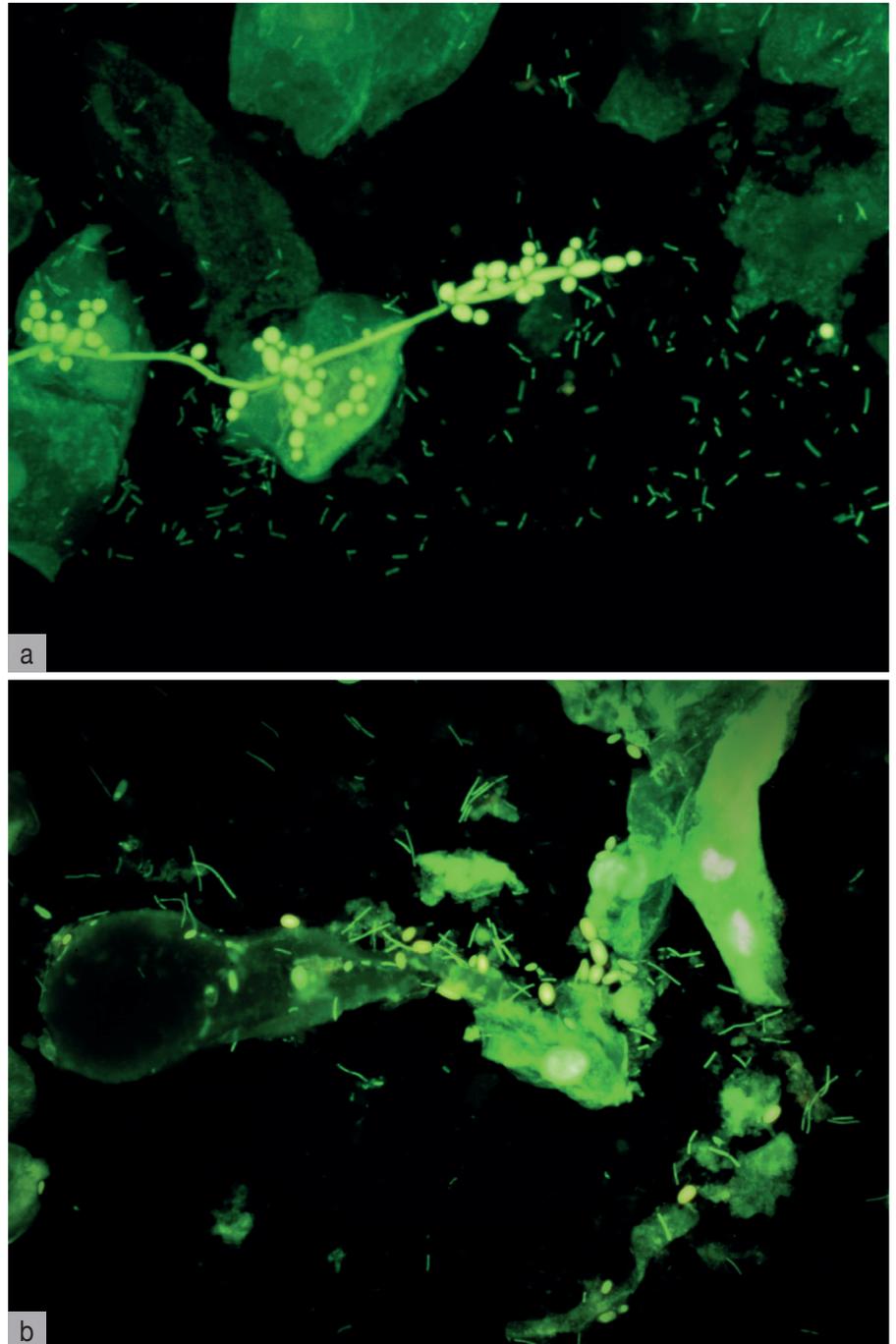


Abb. 3a und b: a) Symbiose von *C. albicans* sowie b) *C. krusei* mit Milchsäurebakterien. Vaginalabstriche mit Acridinorange gefärbt

zu bilden, die es dem Erreger ermöglichen, im Gewebe zu persistieren. Sie sind von einem dicken Mantel umhüllt und sichern dem Erreger das Überleben unter widrigen Umständen. Man findet sie auf Intrauterinpressaren, Verhütungsringen, Piercings, Zahnstein und Belägen, was die Hartnäckigkeit und Rückfallhäufigkeit vieler Mykosen ebenfalls erklärt (Abb. 4). Beseitigt

man sie nicht, kommt die Infektion auch deshalb immer wieder.

## Zur Rolle von Milchsäure in der Pathogenese

Milchsäure ist von zentraler Bedeutung in der gynäkologischen Infektiologie. Einerseits ist es der ideale natürli-

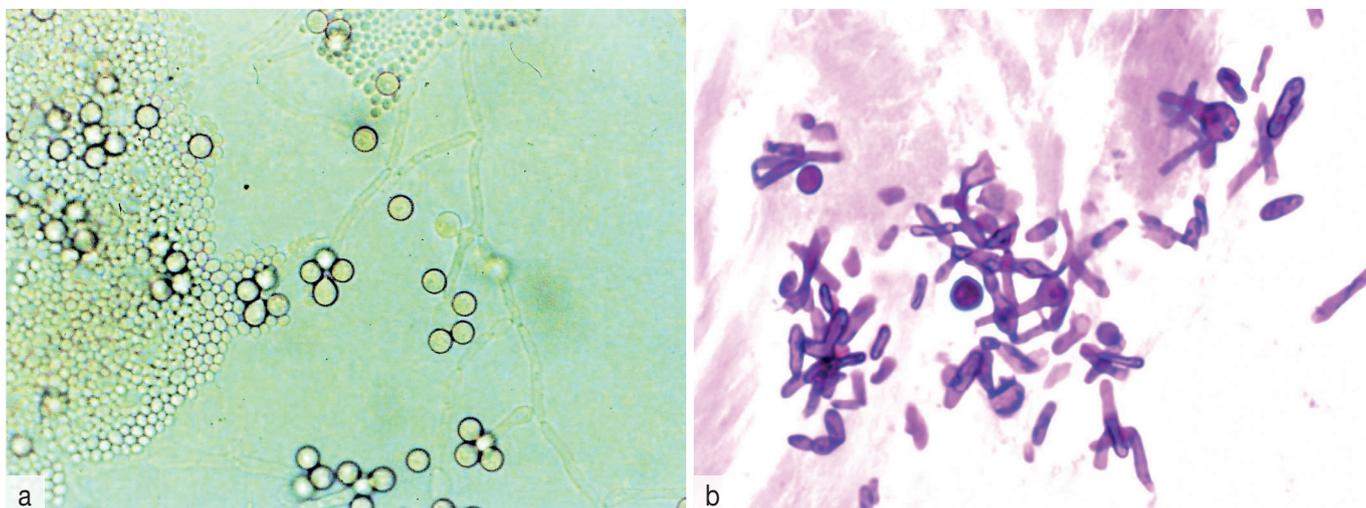


Abb. 4a und b: a) Chlamydosporen, Blastosporen und Pseudo-Myzelien von *C. albicans* auf Reisagar und b) in der Umgebung einer Hormonspirale (PAS-Färbung)

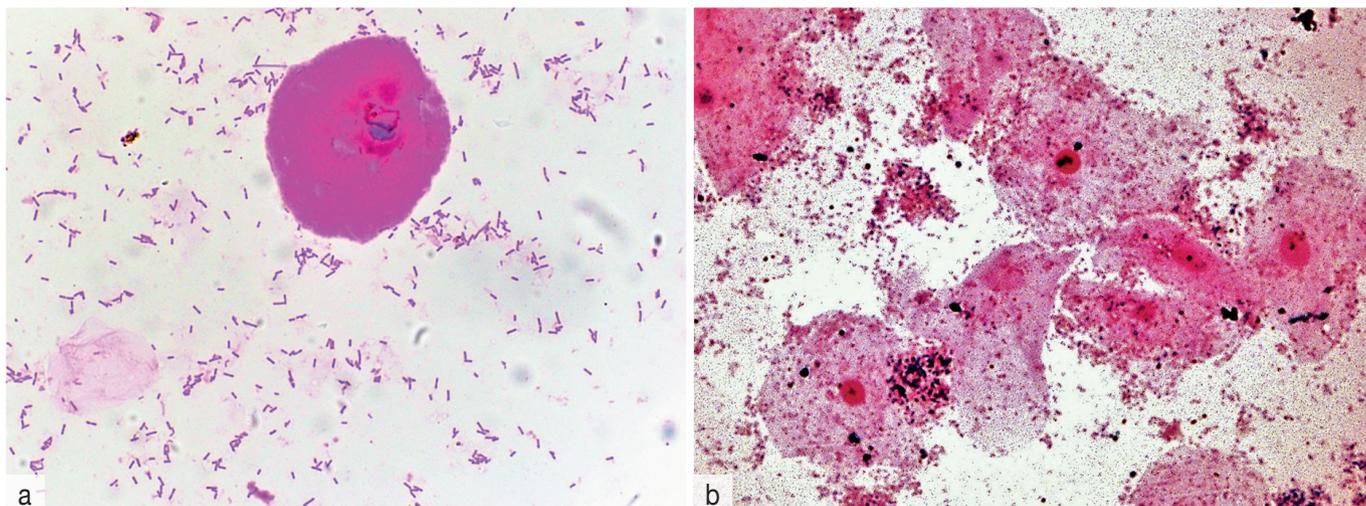


Abb. 5a und b: a) Gesunde Vaginalflora mit reichlich Milchsäurebakterien. b) Massenhaft *Gardnerella vaginalis* ohne Milchsäurebakterien bei bakterieller Vaginose. Vaginalabstriche mit Methylengrün gefärbt

che Wirkstoff zur Abwehr von bakteriellen Infektionen. Andererseits leben ihre Produzenten, die gesunden Milchsäurebakterien, mit Pilzerregern in Symbiose und spielen sogar eine Rolle in der Pathogenese der Mykose. Benötigen daher Mykose-Patientinnen die Zufuhr von Milchsäurebakterien, zur Prophylaxe oder Therapie? Nein, nur in Ausnahmefällen.

Grundsätzlich besitzen Patientinnen mit Neigung zu Mykosen eine starke gesunde Flora. Dieses Phänomen wurde bereits 1892 von dem Leipziger Gynäkologen *Döderlein* beschrieben, nach dem die Keime benannt wurden. Er folgerte sogar, dass das gesunde

Scheidenmilieu die Ansiedlung der Soorpilze begünstigt (9). Die Symbiose zwischen Pilzen und Säurebakterien erklärt auch, dass Mykose-Patientinnen aufgrund ihrer gesunden Flora praktisch nie an Harnwegsinfektion erkranken. Ausnahmen, bei denen die Bakterien fehlen können, sind Antibiotika-Therapien, was man leicht im Mikroskop feststellen kann und die Frage beantwortet, ob die Patientin einen Wiederaufbau der Flora benötigt oder nicht (Abb. 5).

Die Schattenseite der Milchsäurebakterien ist ihre Beteiligung in der Pathogenese von Mykosen. Dies wird am häufigsten Zeitpunkt ihres Ausbruchs

besonders deutlich: Nach dem Eisprung, in der zweiten Zyklushälfte, vor der Regel. Der Ablauf ist wie folgt: Das in den vaginalen Epithelien reichlich gespeicherte Glykogen wird nach dem Eisprung frei und von den zahlreich vorhandenen Laktobakterien zu Säure und kleinen Zuckern verstoffwechselt. Beides ist ein ideales Milieu für die in der Scheide schlummernden Pilzsporen und die Infektion bricht aus.

Die in diesem Prozess reichlich produzierte Säure kann auch ohne Pilzerreger zu Beschwerden führen, so paradox dies erscheinen mag, da die Säure die Haut reizt, was fälschlicherweise für

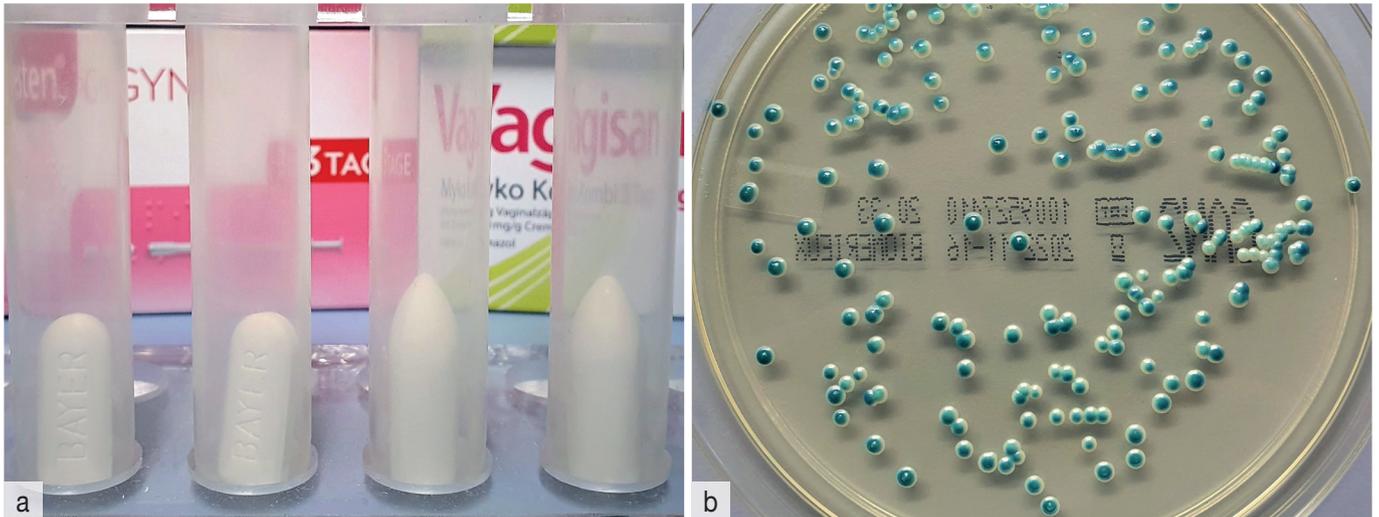


Abb. 6a und b: a) Clotrimazol-Vaginaltabletten beziehungsweise -zäpfchen mit und ohne Milchsäure vor der Testung ihrer Wirkung. b) *C. albicans* in Flüssigkulturen mit Bestimmung von koloniebildenden Einheiten (Positivkontrolle)

eine Mykose gehalten werden kann. Auch hierbei können Mikroskopie und Kultur für Klarheit sorgen, die stärksten diagnostischen Waffen in der gynäkologischen Mykologie (10).

## Die Rolle von Milchsäure in der Therapie

Da grundsätzlich alle Hefepilze Säure lieben, bewirken Milchsäurebakterien in therapeutischer und prophylaktischer Hinsicht genau das Gegenteil dessen, was weithin angenommen wird. Denn sie fördern das Pilzwachstum. Damit sind sie weder für die Therapie noch zur Prophylaxe der Kandidose geeignet, ein Kunstfehler, der die Mykose begünstigt und nicht verhindert.

Die Phase der Myzelbildung ist andererseits die therapeutische Achillesferse des Erregers, weil in diesem Moment eine Vielzahl von Angriffspunkten für Antimykotika entstehen, die dort ihre Angriffspunkte haben: Clotrimazol, Fluconazol und Itraconazol.

Durch Zusatz von Milchsäure im Therapeutikum kann dieser Effekt verstärkt werden, ein Prinzip, dass der Entdecker von Clotrimazol, *Manfred Plempel*, als Pharmazeut und Mikrobiologe ebenfalls zuerst erkannte. Ein Gewinn in

zweifacher Hinsicht, da Hefen im Sauer am empfindlichsten und alle Azol-Antimykotika in einem solchen Milieu am wirksamsten sind (11).

## Clotrimazol ist nicht gleich Clotrimazol

Die Überlegenheit der Kombination mit Milchsäure gegenüber Produkten ohne den Wirkverstärker wurde in klinischen Anwendungsstudien mehrfach beobachtet (12) und im Labor bestätigt (13). Die Wirkung von Clotrimazol lag bei Zusatz von Milchsäure um das bis zu Siebenfache höher als ohne (14).

## Direktvergleich kommerzieller Clotrimazol-Vaginaltabletten mit und ohne Milchsäure

Das Ziel der vorliegenden Studie bestand darin, die Überlegenheit von handelsüblichen 200 und 500 mg Clotrimazol-Vaginaltabletten mit Milchsäure gegenüber Vaginalzäpfchen ohne diesen Zusatz zu bestätigen und zu quantifizieren. Geprüft wurden die folgenden Chargen:

– Canesten GYN 3-Tage-Therapie Vaginaltabletten 200 mg Clotrimazol, Charge GP02C9Z.

- Canesten GYN Once Kombi Vaginaltablette 500 mg Clotrimazol, Charge GP02E3S.
- Vagisan® Myko Kombi 3 Tage 200 mg Clotrimazol Vaginalzäpfchen, Charge 206880.
- Vagisan® Myko Kombi 500 mg Clotrimazol Vaginalzäpfchen, Charge 202220.

## Methodik

Zur Sichtbarmachung der Hemmeffekte wurden zwei unterschiedliche Methoden genutzt: Ein Agar-Diffusionstest mit der Darstellung von Hemmhöfen, wie in der Bakteriologie üblich, und ein Dilutionstest der Erreger-Antimykotikum-Gemische mit Bestimmung der exakten Anzahl koloniebildenden Einheiten auf Nährmedien (Abb. 6–9).

Die Vaginal-Tabletten und -zäpfchen wurden gemörsert, in pH-neutralem, sterilem Leitungswasser gelöst, danach 1:1 mit Erreger-Suspensionen vermischt und bei 37° C über Nacht inkubiert. Die Gemische wurden am nächsten Tag geometrisch verdünnt und in Volumina von 200 µg homogen auf Nährmedien gebracht, den Selektiv-Agar für pathogene Pilze und den Chromagar Candida-ID. Der jeweils optimale Messbereich lag bei 10<sup>-3</sup> (200 mg) und 10<sup>-4</sup> (500 mg).

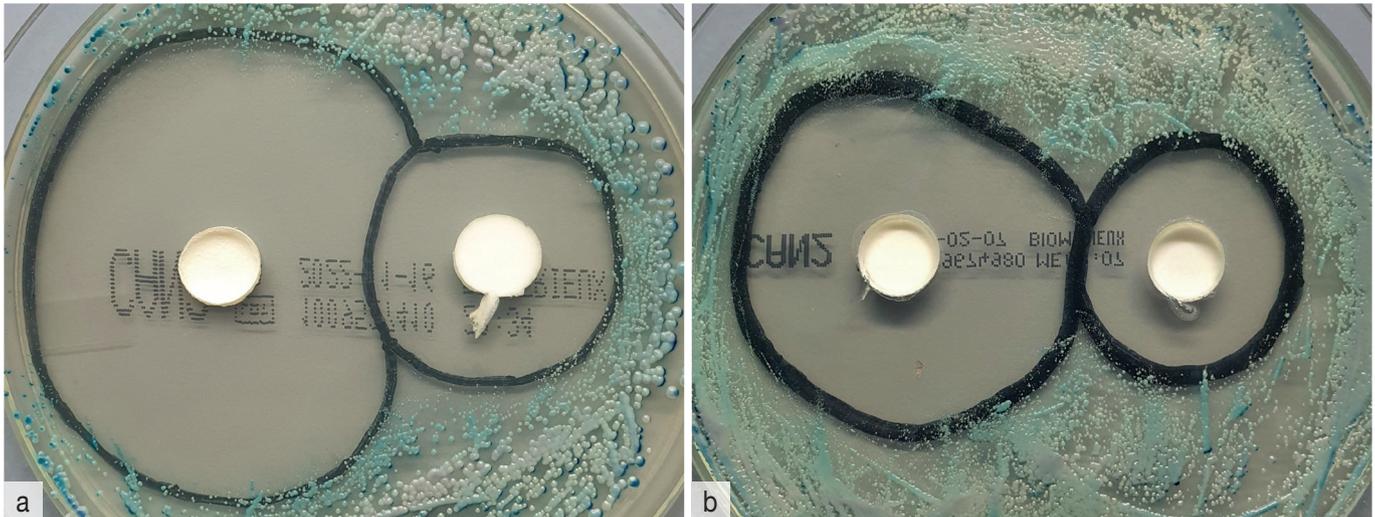


Abb. 7a und b: Vergleich der Wirkung von vaginalen Clotrimazol-Tabletten mit Milchsäure (jeweils links) und Vaginalzäpfchen ohne Milchsäure (jeweils rechts) im Agar-Diffusions-Test: (a) 500 mg Clotrimazol, (b) 200 mg

**Tabelle 1**

Wirkung vaginaler Clotrimazol- Vaginaltabletten beziehungsweise -zäpfchen mit und ohne Zusatz von Milchsäure in Flüssig-Medien von *C. albicans* anhand koloniebildender Einheiten als Maßzahl. Dosisübergreifend lag die höhere Hemmung der Milchsäure-Formulierungen bei Faktor 7,5

Parameter	Vaginalzäpfchen/Vaginaltabletten			
Dosierung	200 mg Clotrimazol <sup>1</sup>		500 mg Clotrimazol <sup>2</sup>	
Zusatz	Ohne Milchsäure	Mit Milchsäure	Ohne Milchsäure	Mit Milchsäure
Kolonien	27,0 ± 3,0	3,6 ± 0,7	28,5 ± 4,2	3,8 ± 1,0
Hemmfaktor	7,53			

<sup>1</sup> Selektivagar für pathogene Pilze, <sup>2</sup> Chromagar, Candida-ID

## Ergebnisse

Überzeugende Unterschiede zwischen den Formulierungen zeigten sich bereits im klassischen Agar-Diffusions-Test (Abb. 7). Anhand der Auszählung der Kolonien im Dilutionstest konnten die Hemmeffekte der Präparate quantifiziert werden (Abb. 8 u. 9). Dosisübergreifend ergab sich eine Überlegenheit der Milchsäureprodukte gegenüber den Fabrikaten ohne diesen Zusatz um den Faktor 7,53 (Tab. 1). Dieses Ergebnis ist insofern von praktischer Relevanz, da eine effiziente lokale Therapie der Grundbaustein und Schlüssel jeder Mykose-Behandlung

ist, als Monotherapie bei akuten und in Synergie mit anderen Maßnahmen bei chronischen Mykosen.

## Therapie

Da keine Immunität entsteht, kann im Falle einer chronischen Infektion nur dann ein nachhaltiger Heilerfolg entstehen, wenn der Erreger vollständig eliminiert wird. Die Therapie besteht aus folgenden Komponenten:

- Fungizide Lokalbehandlung,
- Langzeittherapie mit Fluconazol oder Itraconazol,

- Sanierung der Erregerquellen in Mund und Darm beider Partner,
- Pflege.

## Topische Behandlung

Bei etwa 80 % aller Frauen mit sporadischen Infektionen ist die topische Behandlung fast immer erfolgreich und über längere Zeit anhaltend. Sie erfolgt kombiniert als Vaginaltablette und Creme mit den Wirkstoffen Nystatin, Clotrimazol oder Miconazol über 1–3 Tage in Selbstmedikation. Die Creme wird am Scheideneingang, um die Klitoris, unter der Vorhaut, bis hin zum Po aufgetragen, da auch dort Pilze siedeln, die unbehandelt zu einem Rezidiv führen können. Ratsam ist die einmalige Rasur der Intimbehaarung vor Beginn der Therapie. Flankierende Maßnahmen wie Baumwollwäsche tragen oder Bettwäsche kochen spielen im Vergleich dazu eine untergeordnete Rolle. Das Primat der Behandlung aller Mykosen ist die antimykotische lokale Therapie.

## Systemische Therapie

Bei chronischen Infektionen ist eine innere Therapie unverzichtbar. Sie sorgt über längere Zeit für Beschwerdefreiheit und Lebensqualität. Mittel der Wahl sind Itraconazol und Fluconazol:

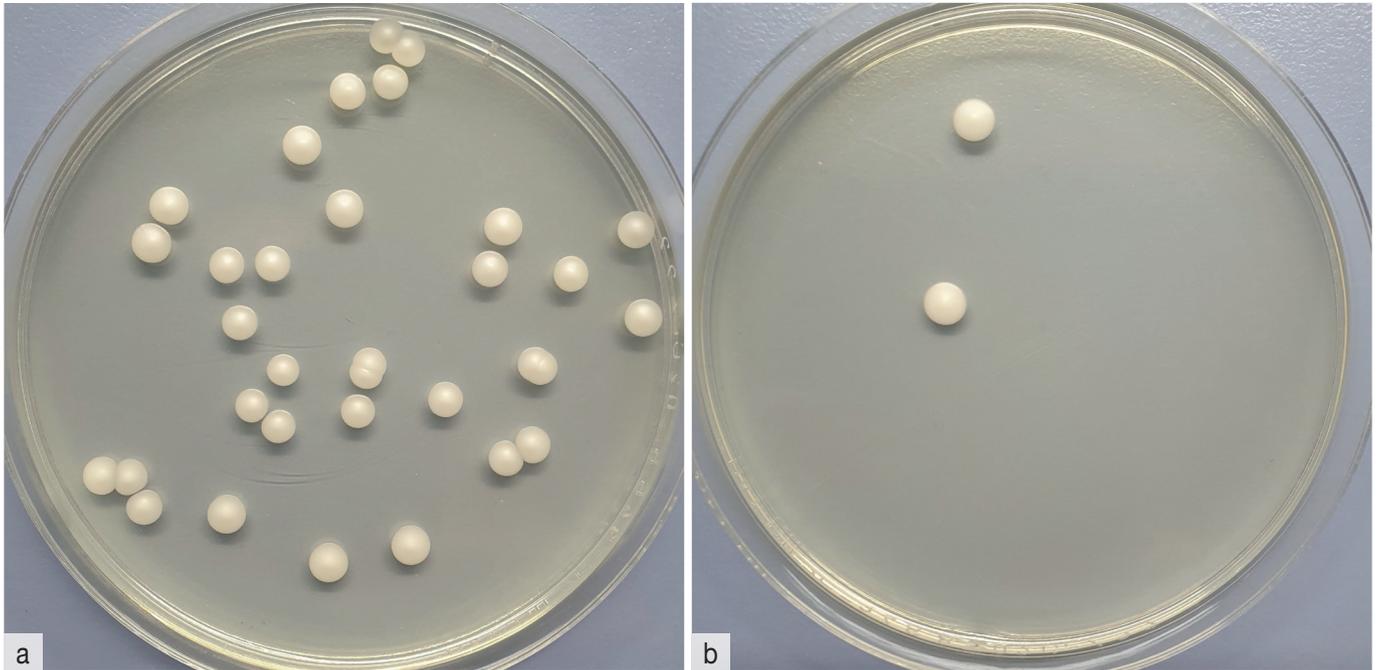


Abb. 8a und b: Vergleich der Wirkung von a) vaginalen 500 mg Clotrimazol-Vaginalzäpfchen ohne Milchsäurezusatz und b) Vaginaltabletten mit Milchsäurezusatz im Mikrodilutionstest. Anzahl koloniebildender Einheiten auf Selektivagar für pathogene Pilze

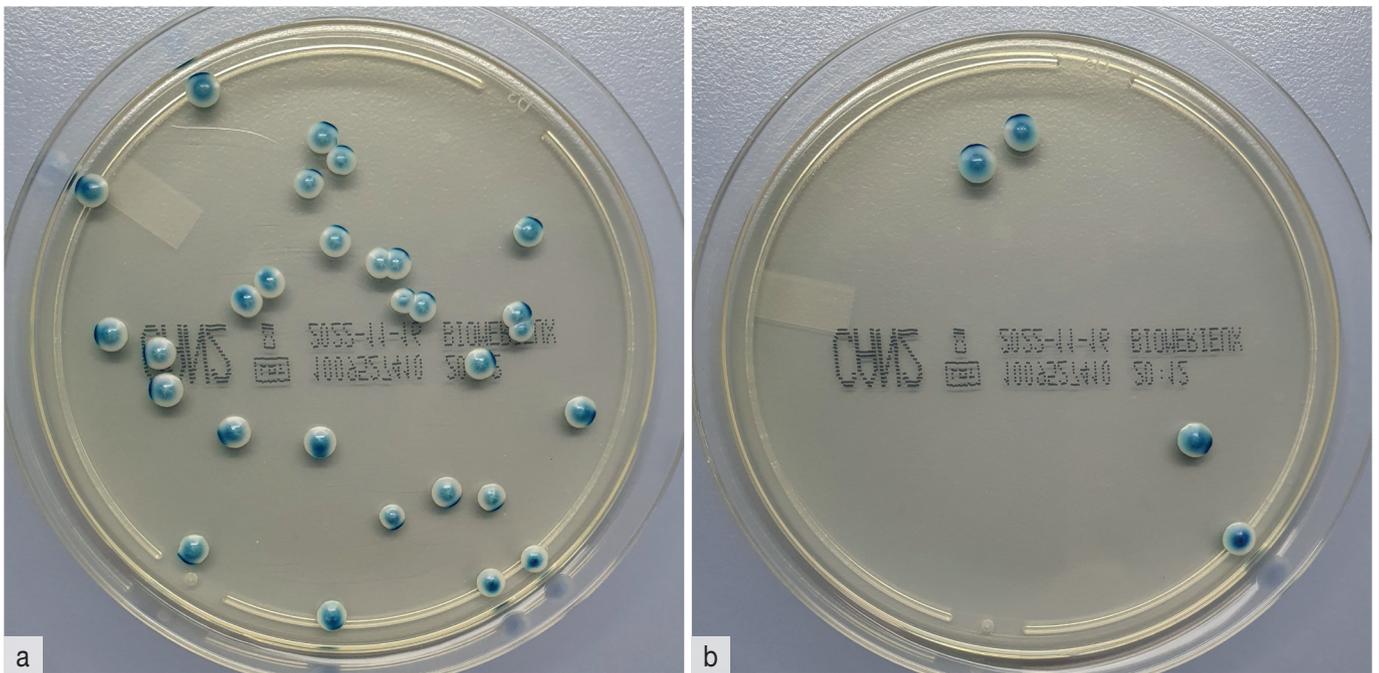


Abb. 9a und b: Vergleich der Wirkung von a) vaginalen 500 mg Clotrimazol-Vaginalzäpfchen ohne Milchsäurezusatz und b) Vaginaltabletten mit Milchsäurezusatz im Mikrodilutionstest. Anzahl koloniebildender Einheiten auf Chromagar Candida-ID

200 mg, anfangs 3 Tage täglich, danach eine Dosis pro Woche über mindestens 6 Monate (15).

Eine solche sanfte innere Therapie ist nicht nur gut verträglich und hoch wirksam. Sie wird auch den biologischen Besonderheiten der Erreger ge-

recht, bei denen die Sporen eine große Rolle spielen.

Diese keimen im Wochenrhythmus aus und werden gegen Antimykotika empfindlich, die auf die Ergosterol-Synthese wirken. Das heißt, je länger die Therapie erfolgt, desto höher ist die Wahr-

scheinlichkeit, dass alle Sporen beseitigt sind und kein Rezidiv entsteht (4). Im Übrigen besitzen nur Pilzerreger diese Angriffspunkte und die Antimykotika wirken nur dort, was ebenfalls zu ihrer guten Verträglichkeit beiträgt. Damit bleiben Mikrobiome und Zellen im Körper von der Therapie unberührt.

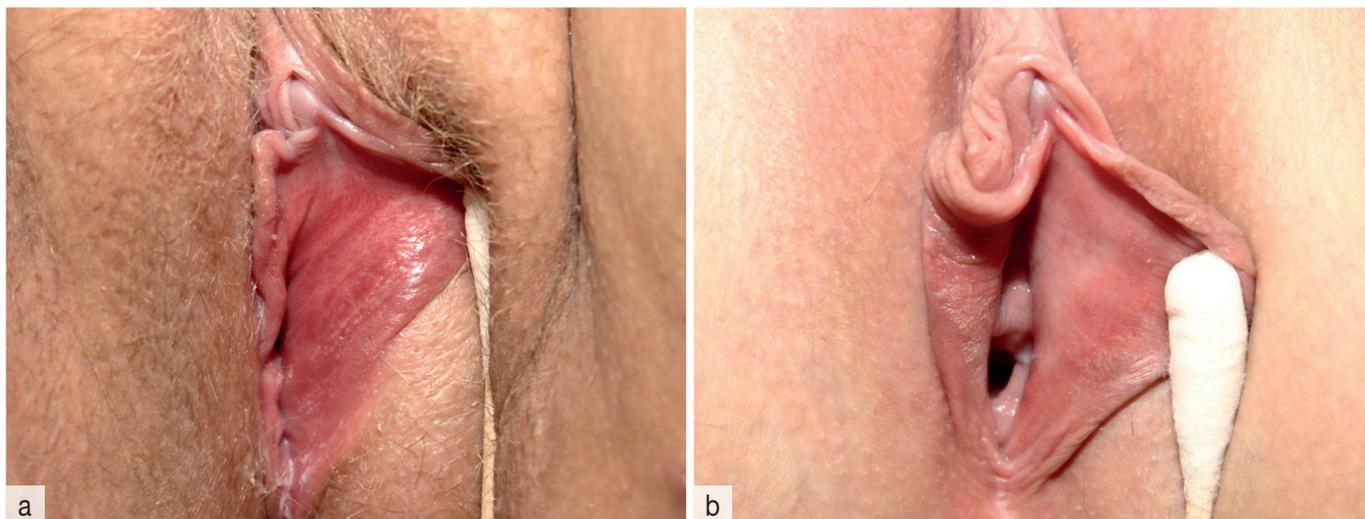


Abb. 10a und b: Behandlung der Vulva mit einer fettarmen Creme ohne Farbstoffe, Parfüm und Wollwachs. Die Haut nach Infektionen benötigt Pflege, keine Säure

Bis die letzten Sporen beseitigt sind, dauert es etwa ein Jahr, mitunter länger. Prophylaktisch kann die Therapie auf Wunsch der Patientin darüber hinaus verlängert werden, insbesondere im Falle eines Erschöpfungs- beziehungsweise eines postinfektiösen Candida-Syndroms. Hierzu gehören auch Juckreizepisoden, die nach chronischen Kandidosen keine Seltenheit sind. Leberwertkontrollen sind nicht vorgeschrieben. Gute medizinische Praxis ist, die Gamma-Glutamyl-Transferase (GT) zu kontrollieren. Sie ist der empfindlichste Marker für systemische Antimykotika: Vor und nach der Therapie beziehungsweise bei Routineuntersuchungen durch den Hausarzt.

## Kombinationsbehandlung

Ratsam ist, auch bei systemischer Langzeittherapie am jeweiligen Einnahmetag eine lokale Therapie durchzuführen. Dadurch wird der Erreger von zwei Seiten aus behandelt, auch an Infektionsorten, die von den inneren Medikamenten nicht erreicht werden, wie periklitoridal oder unter der Vorhaut.

## Sanierung von Infektionsquellen

Während der systemischen Langzeittherapie, in der die Patientin vor

einer Neuinfektion geschützt bleibt und sich deshalb auch in sexueller Hinsicht keine Zurückhaltung auferlegen muss, erfolgt die Mitbehandlung der gefundenen endogenen und exogenen Infektionsquellen.

Die wichtigste Quelle für einen Rückfall ist der Darm der Patientin und der Mund des Partners. Am Penis gesunder Männer siedeln die Keime dagegen fast nie beziehungsweise nur für kurze Zeit (Ausnahme Diabetiker).

Ob eine Mund- und Darmbehandlung notwendig ist, kann mit Abstrichen vom Mund beider Partner, von der Zunge und unterhalb der vorderen Zahnhäule sowie drei unabhängigen Stuhlproben der Patientin abgeklärt werden, da die Pilze im Darm nicht gleichmäßig verteilt sind. Die Proben vom Stuhl dürfen nicht im Kühlschrank gelagert werden. Alle Proben werden auf den Agar in der Praxis ausgestrichen.

Der effektivste Weg, Pilze auf Belägen, Zahnstein, in kariösen Läsionen und anderen Schlupfwinkeln zu beseitigen, um die Partnerin, beispielsweise beim Oralverkehr nicht wieder anzustecken, ist eine gründliche professionelle Zahnreinigung mit anschließender Mundspülung mit Chlorhexidin, zweimal täglich über eine Woche. Damit wird auch der potenzielle Nachschub

vom Mund in den Darm gestoppt, denn *C. albicans* widersteht pH-Werten von 2,5 im Magen.

Ebenso ratsam ist eine Behandlung von Zahnsparungen und Prothesen, auf denen häufig Pilzerreger siedeln. Am besten mit Hilfe von Ultraschalldesinfektionsbädern in zahnärztlichen Praxen oder im Dentallabor. Sinnvoll ist, die Darmsanierung erst nach der Mundbehandlung zu beginnen.

Zur antimykotischen Darmsanierung werden Filmtabletten oder Dragees mit Nystatin verwendet. Systemische Antimykotika wirken aufgrund ihrer Resorption im Darm dagegen nicht.

## Probiotika gegen Pilzinfektionen

Noch wirksamer als medikamentöse Darmbehandlungen sind pilzliche Probiotika mit *Saccharomyces cerevisiae* in Tabletten, einmal täglich über 100 Tage. Der Pilz ist imstande, *C. albicans* biologisch zu verdrängen. Milchsäurebakterien bewirken durch Säuerung des Milieus das Gegenteil. Sie leben auch dort mit den Pilzen in Symbiose. Eine Ausnahme ist *Lactobacillus plantarum*, welches als das bislang erste Bakterium in der Lage ist, die Rezeptoren von *C. albicans* zu besetzen und zu blockieren (16). Grundsätzlich för-

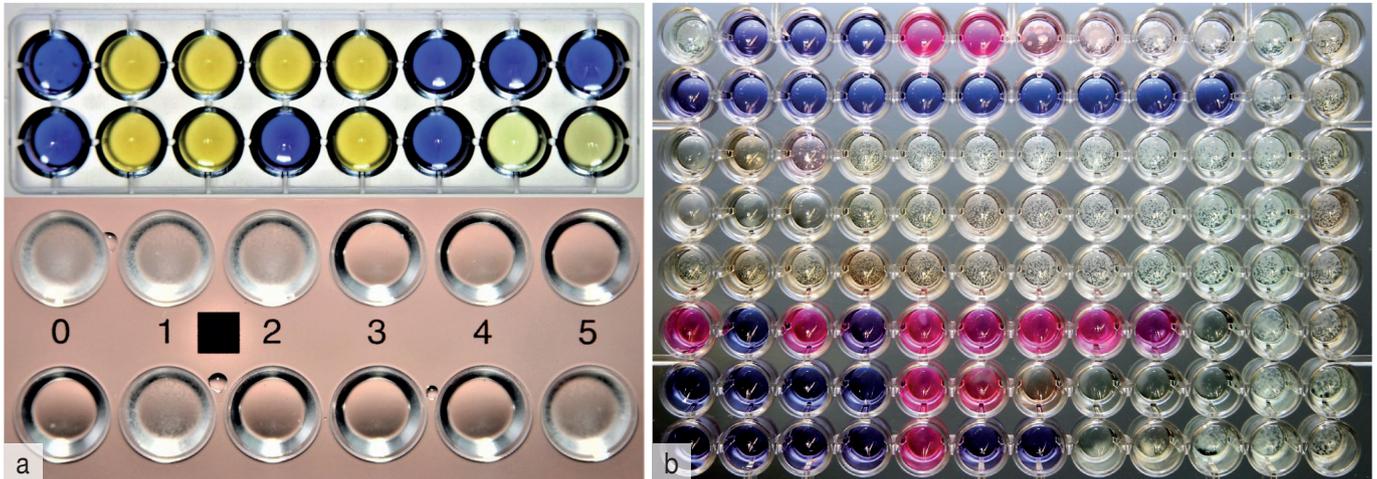


Abb. 11a und b: Biochemische Erreger- und Resistenzbestimmung von Hefen: a) *C. parapsilosis* (oben), *C. africana* (unten). b) *C. glabrata* mit vollständiger Resistenz gegenüber Fluconazol (Zeile 3), Voriconazol (Zeile 4) und Posaconazol (Zeile 5). Zeile 2: 5-Flucytosin, Zeile 6: Miconazol

dern jedoch Milchsäurebakterien das Wachstum der Pilzerreger, vaginal wie im Darm. Kefir, sofern er gesunde Pilze enthält, ist ein weiteres probates Mittel, um pathogene Darm-Pilze zu verdrängen.

### »Anti-Pilz-Diät«

Eine zuckerfreie Diät ist nach wie vor in vieler Munde. Sie schadet dem Pilz jedoch nicht. Er kann sich auf Fette und Eiweiß umstellen. Da bei einer Diät auch Früchte verboten sind, weil sie Fruktose enthalten, ist sie grundsätzlich auch ungesund. Sie beeinträchtigt dagegen die Abwehr an einer sensiblen Stelle, der Produktion von Rezeptoren auf den Makrophagen für die Phagozytose, den Lektinen, die überwiegend aus Zuckern bestehen und permanent hergestellt werden müssen. Drastische Diäten kosten zudem Lebensqualität und wirken eher deprimierend, was nicht im Sinne einer erfolgreichen Therapie ist.

### Therapiekontrolle

Der Erfolg der Sanierungsmaßnahmen sollte etwa 2–3 Wochen vor dem anvisierten Ende der systemischen Therapie kontrolliert werden. So lange noch ein Besiedlung-Parameter in Mund und Darm positiv ausfällt, erfolgt die

Fortsetzung der systemischen Therapie und der sanierenden Maßnahmen bei der Partner in Mund und/oder Darm.

### Pflege

Die postinfektiöse Vaginalhaut braucht Pflege, keine Säure (Abb. 10). Optimal sind gering fettende Cremes von unter 30 %, die zudem keine Farbstoffe, Parfüm und Wollwachs, dafür Glycerin, Vaseline und flüssiges Paraffin enthalten sollten. Eine solche Creme klebt und klumpt nicht. Sie kann an der Vulva und bis zu 2 cm tief in die Scheide eingetragen werden. Dadurch bedeckt sie die vor allem dort befindlichen Pilzrezeptoren, sodass die Keime nicht mehr andocken können, womit auch der optimale Ort des Pilzabstrichs genannt sei. Gleiches gilt für ein Gel, welches Vitamin E und Hopfen enthält. Eine sinnvolle prophylaktische Maßnahme ist auch das Cremieren der Haut vor und nach dem Verkehr und/oder vor und nach dem Stuhlgang.

### Problemmykosen durch *C. glabrata* und *C. krusei*

Die pathogene Bedeutung beider Erreger wird kontrovers diskutiert und teils in Frage gestellt, weil *C. krusei* nur selten, *C. glabrata* nie gewebeinvasive Myzelien bilden, ihre Klinik damit

schwächer als die von *C. albicans* ist. Dennoch sind sie behandlungswürdig, auch im strategischen Sinne.

Die häufige »Diagnose« »harmlose Besiedlungskeime« entspricht nicht der Pathopotenzen und epidemiologischen Gefahr dieser Erreger. Auch nicht dem Leidensdruck der Patientinnen nach vielen erfolglosen Therapien.

Aufgrund ihrer Resistenz gegenüber Fluconazol und Itraconazol gelten die Non-*C. albicans*-Infektionen als schwer heilbar und Problemmykosen. Für die Resistenzentwicklung bei *C. glabrata* waren zwei Faktoren verantwortlich: Die genetische Variabilität des Erregers, er ist haploid, ebenso die zahlreichen Resistenz-fördernden empirischen Kurzzeit-Therapien mit Fluconazol oder Itraconazol. Aufgrund von Kreuzresistenzen wirken bei *C. glabrata* auch andere Azole nicht. *C. krusei* ist von Natur aus Fluconazol-resistent, gegenüber Posaconazol jedoch sensibel.

### Epidemiologie

Beide Erreger sind Hospitalkeime. Daher ist es kein Zufall, dass sich viele Patientinnen erst im Zuge eines stationären Aufenthalts anstecken, häufig nach einer Hysterektomie. Der Altersgipfel liegt in der zweiten Lebenshälfte.

**Tabelle 2**

Therapie der Vulvovaginalmykosen durch *C. glabrata*, *C. krusei* und *C. parapsilosis*

Behandlung	Durchführung
Systemisch	<i>C. glabrata</i> : Micafungin, 15 Tage, 150 mg täglich intravenös <i>C. krusei</i> : Posaconazol, 15 Tage, 2x 400 mg täglich <i>C. parapsilosis</i> : Fluconazol 200 mg, eine Woche täglich
Lokal <sup>1</sup>	1. Ciclopiroxolamin Creme 35 g (2 Tuben) tief vaginal einführen sowie Schamlippen, Scheideneingang und unter der Vorhaut sowie vom Damm bis anal eincremen 2. Nystatin Ovula (n = 12), jeweils tief einführen
Begleitend	1. Rasur der Intimbehaarung beider Partner vor dem Therapiebeginn 2. Mund beider Partner, Darm und Sperma müssen erregerfrei sein 3. Spirale sollte vor der Therapie entfernt werden
<sup>1</sup> Die Behandlung erfolgt parallel zur inneren Therapie an sechs Tagen, morgens und abends	

te (4, 7, 15). Erfolgt keine adäquate Therapie, persistieren die Erreger und können retour wieder in die Klinik eingeschleppt werden. Auch aus epidemiologischer Sicht gilt es somit die Ausbreitung der Keime durch eine adäquate Behandlung zu unterbinden.

## Klinik

Leitsymptom ist ein mikrobielles Ekzem. Fluor ist meist nicht vorhanden (Abb. 1). Die Patientinnen berichten über quälenden und lang anhaltenden Juckreiz. Auch *Saccharomyces cerevisiae* kann eine solche Infektallergie auslösen. Die wichtigste Differenzialdiagnose ist das atopische Vulva-Ekzem und blickdiagnostisch nicht von einer Mykose durch *C. glabrata* oder *C. krusei* zu unterscheiden.

## Mikrobiologische Diagnostik

*C. glabrata* und *C. krusei* wachsen in Kulturen innerhalb von 48 Stunden an. Die genaue Identifizierung der

Non-*C. albicans*-Spezies erfolgt durch eine biochemische Untersuchung im Labor. Ebenso das obligatorische Resistogramm (Abb. 11).

## Topische Therapie

Angesichts der einzig wirksamen, teuren, nicht zugelassenen, von den Kasen nicht genehmigten systemischen Antimykotika Posaconazol (*C. krusei*) und Micafungin (*C. glabrata*) sollte alles versucht werden, die Erreger mit lokalen Therapien zu eliminieren.

Optionen sind Nystatin- und Ciclopirox-haltige Vaginaltabletten, Cremes über zwei Wochen, alternativ Thymol 20 mg in Kakaobutter über 28 Tage, zweimal täglich, parallel äußerlich Cremes mit Nystatin oder Ciclopirox. Derartige Therapien können mehrfach wiederholt werden, bis sich der erhoffte Erfolg einstellt.

Borsäure ist in Deutschland nicht erlaubt. Eine hochwirksame Substanz ist Flucytosin, jedoch kommerziell ebenfalls nicht verfügbar.

## Systemische Therapie

Waren die lokalen Heilversuche nicht erfolgreich, weil einige Keime zu tief im Gewebe siedeln, ist eine zusätzliche systemische Therapie indiziert: Bei *C. glabrata* mit Micafungin, im Falle von *C. krusei* mit Posaconazol. Micafungin hat eine Lücke bei *C. parapsilosis*, einem ebenfalls aufkommenden Erreger in der Gynäkologie. Dieser ist jedoch sensibel gegenüber Fluconazol (Tab. 2).

Die Prognose der Therapie ist ausgesprochen günstig, da meist keine endogenen Reinfektionsquellen existieren und eine erneute Ansteckung im Krankenhaus eher unwahrscheinlich ist. Das Problem ist die Beschaffung der Medikamente.

Auch Infektionen mit Fluconazol-resistenten *C. albicans*-Stämmen können mit Micafungin oder nach Empfindlichkeitstestung mit Posaconazol behandelt werden. Ihre Prävalenz in Deutschland liegt derzeit bei 6 % (17).

## Literatur

- Matter-Walstra K (2000): Chronisch-vaginale Pilzinfekte – Untersuchungen zur Lebensqualität betroffener Frauen. Schweiz Zschr Ganzheits Medizin 4, 205–211
- Mendling W (2006): Vaginitis, Zervititis und Salpingitis. 2. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg.
- AWMF online (2020): S2k-Leitlinie Vulvovaginalkandidose, Registernummer 015 - 072. Stand: September. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-072>
- Tietz HJ, Gunkel U (2020): Mykosen in der gynäkologischen Praxis. Vaginale Kandidosen. gyne 41, 32–40.
- Mendling W (2018): Diagnostik und Therapie beim Symptom Fluor. FRAUENARZT 59, 120–128
- Blaschke-Hellmessen R (1998): Subpartale Übertragung von Candida und ihre Konsequenzen. Mycoses 41 (S2), 31–36
- Tietz HJ (2012): Candida glabrata: Pathogenität und Stand der Therapie. Hautarzt 63, 868–871
- De Cássia Orlandi Sardi J, Silva DR, Anibal PC, Carvalho Moraes de Campos Baladin JJ, Ramalho SR, Rosalen PL, Rodrigues ML, Hofling M, Hofling JF (2021): Vulvovaginal Candidiasis: Epidemiology and Risk Factors, Pathogenesis, Resistance, and New Therapeutic Options. Curr Fungal Infect Rep 15, 32–40

9. Denning DW, Kneale M, Sobel JD, Rautema-Richardson R (2018): Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 18, 339–347
10. Tietz HJ, Gunkel U (2021): *Mykosen bei Kindern und Erwachsenen*. 2. Auflage. ISSN 2365–7618
11. Döderlein A (1892): *Das Scheidensekret und sein Bedeutung für das Purperalfieber*. Verlag von Eduard Besold, Leipzig
10. Tietz HJ (2021): Milchsäure in der Pathogenese und Therapie von Mykosen. *gyne* 42, 68–72
11. Plempel M, Büchel KH, Bartmann K, Regel E. (1974): Antimycotic properties of clotrimazole. *Postgrad Med* 50, 11–12
12. Mohr CP (1987): Behandlung von vulvovaginalen Candidamykosen mit Clotrimazol in Milchsäureformulierung. *Ärztliche Kosmetologie* 17, 438–446
13. Tietz HJ, Yesilkaya T (2020): Clotrimazol mit und ohne Milchsäure – eine vergleichende quantitative Wirksamkeitsstudie. *Gyn Depesche* 23, 33–37
14. Tietz HJ, Yesilkaya T (2022): Milchsäure macht den Unterschied: Eine Face-to-Face-Studie mit Clotrimazol. *gyne* 43, 12–16
15. Donders G, Bellen G, Byttebier G (2008): Individualized decreasing dose maintenance Fluconazole regimen for recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 199, 613–619
16. De Seta F, Parazzini, F, De Leo R, Banco R, Maso GP, De Santo D, Sartore A, Stabile G, Inglese S, Tonon M, Restaino S (2014): *Lactobacillus plantarum* P176630 für preventing *Candida* vaginitis recurrence: a retrospective comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 182, 136–139
17. Tietz HJ (2021): Nystatin – hoch wirksam, auch bei Azol-Resistenz. *gyne* 42, 61–67

*Anschrift für die Verfasser:  
Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Tietz  
myoclinic Berlin  
Luisenstraße 50  
10117 Berlin*