

**Epidemiologische Betrachtung prädisponierender
Faktoren der Vaginalen Candidose und ihrer
Therapiemöglichkeiten**

Dissertation

zur Erlangung des Akademischen Grades Doctor medicinae dentariae

(Dr. med. dent.)

Vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der

Friedrich-Schiller-Universität Jena

2014

Von: Stefanie Kümmel

Geboren am 08.11.1988 in Eisenach

Gutachter:

1. Prof. Dr. Udo Markert, Jena
2. Frau PD Dr. Uta-Christina Hipler, Jena
3. PD Dr. Christian Gnoth, Grevenbroich

Tag der öffentlichen Verteidigung: 01.06.2015

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----------|
| 0. VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN | 1 |
| 1. ZUSAMMENFASSUNG | 3 |
| 2. EINLEITUNG | 5 |
| 2.1 BEGRIFFSERKLÄRUNG „PILZE“ UND IHRE MEDIZINGESCHICHTLICHE BEDEUTUNG | 5 |
| 2.2 VERMEHRUNG VON PILZEN | 6 |
| 2.3 MEDIZINISCHE KLASSIFIZIERUNG DER PILZE AM BEISPIEL DER CANDIDA ALBICANS | 6 |
| 2.4 CANDIDA ALBICANS UND SEINE VIRULENZFAKTOREN | 8 |
| 2.4.1 ADHÄRENZ | 8 |
| 2.4.2 DIMORPHISMUS | 9 |
| 2.4.3 PROTEINASEN | 9 |
| 2.4.4 PHOSPHOLIPASEN | 10 |
| 2.4.5 SIDEROPHORE | 10 |
| 2.4.6 MOLEKULARE MIMIKRY | 10 |
| 2.4.7 „PHÄNOTYP-SWITCHING“ | 11 |
| 2.4.8 MYKOTOXINE | 11 |
| 2.5 BETRACHTUNG DER PHYSIOLOGISCHEN FLORA DER VAGINA | 11 |
| 2.6 NATÜRLICHE ABWEHRMECHANISMEN GEGEN VAGINALE CANDIDA-INFEKTIONEN | 12 |
| 2.6.1 NICHT-IMMUNOLOGISCHE FAKTOREN ZUR AUFRECHTERHALTUNG EINES PHYSIOLOGISCHEN SCHEIDENMILIEUS | 13 |
| 2.6.2 IMMUNOLOGISCHE FAKTOREN | 15 |
| 2.7 BETRACHTUNG DER ROLLE DER DISPOSITION | 18 |
| 2.8 BEGRIFFSERKLÄRUNG „MYKOSEN“ | 19 |
| 2.8.1 EINTEILUNG IN DAS D-H-S-B-SYSTEM | 19 |
| 2.8.2 EINTEILUNG NACH DER LOKALISATION IN TOPISCHE VERSUS SYSTEMISCHE MYKOSEN | 19 |
| 2.8.3 EINTEILUNG IN PRIMÄRE VERSUS OPPORTUNISTISCHE MYKOSEN | 20 |
| 2.9 BEGRIFFSERKLÄRUNG DER VAGINALCANDIDOSE UND CHRONISCH REZIDIVIERENDEN VAGINALCANDIDOSE | 20 |
| 2.10 EINTEILUNG DER VAGINALCANDIDOSE NACH IHRER KLINISCHEN ERSCHEINUNGSFORM | 22 |
| 2.10.1 KOLONISATION DER VAGINA | 22 |
| 2.10.2 DIE LATENTE VAGINALCANDIDOSE | 22 |
| 2.10.3 DIE LEICHTE VAGINALCANDIDOSE | 22 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 2.10.4 | DIE MITTELSCHWERE VAGINALCANDIDOSE | 23 |
| 2.11 | DIAGNOSTISCHE VERFAHREN | 25 |
| 2.11.1 | ANAMNESE UND SPEKULUMUNTERSUCHUNG | 25 |
| 2.11.2 | MIKROBIOLOGISCHER ERREGERNACHWEIS | 25 |
| 2.11.3 | KULTURELLE ANZÜCHTUNG | 26 |
| 2.11.4 | BIOPSIE | 27 |
| 2.11.5 | UNTERSTÜTZENDE DIAGNOSTISCHE MÖGLICHKEITEN | 27 |
| 2.12 | BEGRIFFSERKLÄRUNG „ANTIMYKOTIKA“ UND IHRE EINTEILUNG | 28 |
| 2.13 | POLYENE | 29 |
| 2.13.1 | ALLGEMEINES | 29 |
| 2.13.2 | WIRKMECHANISMUS | 29 |
| 2.14 | AZOLE | 30 |
| 2.14.1 | ALLGEMEINES | 30 |
| 2.14.2 | WIRKMECHANISMUS | 30 |
| 2.15 | ECHINOCANDINE | 32 |
| 2.15.1 | ALLGEMEINES | 32 |
| 2.15.2 | WIRKMECHANISMUS | 32 |
| 3. | <u>ZIELE DER ARBEIT</u> | 33 |
| 4. | <u>METHODEN</u> | 34 |
| 5. | <u>ERGEBNISSE</u> | 35 |
| 5.1 | UNTERSUCHUNG MÖGLICHER URSACHEN UND PRÄDISPONIERENDER FAKTOREN | 35 |
| 5.2 | SCHWANGERSCHAFT ALS PRÄDISPONIERENDER FAKTOR VAGINALER CANDIDA-KOLONISATION | 35 |
| 5.2.1 | EINFLUSS DES SEXUALHORMONS ÖSTROGEN AUF DIE INZIDENZRATE VAGINALER CANDIDA-KOLONISATION | 36 |
| 5.2.2 | EINFLUSS VAGINALER LAKTOBAZILLEN AUF DIE INZIDENZRATE VAGINALER CANDIDA-KOLONISATION | 37 |
| 5.2.3 | EINFLUSS AUF DIE ADHÄSION VON CANDIDA ALBICANS AN DAS VAGINALE EPITHEL | 38 |
| 5.3 | SCHWANGERSCHAFT ALS PRÄDISPONIERENDER FAKTOR VAGINALER CANDIDA-INFEKTION | 39 |
| 5.3.1 | EINFLUSS DES ZELLULÄREN IMMUNSYSTEMS | 39 |
| 5.4 | ORALE KONTRAZEPTIVA ALS PRÄDISPONIERENDER FAKTOR | 43 |
| 5.5 | DIABETES ALS PRÄDISPONIERENDER FAKTOR VAGINALER CANDIDA-INFEKTIONEN | 48 |

| | | |
|-------------|---|------------|
| 5.6 | HIV-INFEKTION ALS PRÄDISPONIERENDER FAKTOR EINER VAGINALEN CANDIDA-INFEKTION | 51 |
| 5.7 | ANTIBIOTIKA ALS PRÄDISPONIERENDER FAKTOR VAGINALER CANDIDA-INFEKTIONEN | 54 |
| 5.8 | UNTERSUCHUNG PHARMAKOLOGISCHER THERAPIEMÖGLICHKEITEN DER VAGINALEN CANDIDA-INFEKTION | 55 |
| 5.9 | POLYENANTIMYKOTIKA IN DER BEHANDLUNG VAGINALER CANDIDA-INFEKTIONEN | 56 |
| 5.9.1 | NYSTATIN | 56 |
| 5.9.2 | AMPHOTERICIN B | 57 |
| 5.10 | AZOLANTIMYKOTIKA IN DER BEHANDLUNG VAGINALER CANDIDA-INFEKTIONEN | 59 |
| 5.10.1 | CLOTRIMAZOL | 59 |
| 5.10.2 | MICONAZOL | 63 |
| 5.10.3 | ECONAZOL | 65 |
| 5.10.4 | KETOCONAZOL | 67 |
| 5.10.5 | FLUCONAZOL | 71 |
| 5.10.6 | ITRACONAZOL | 76 |
| 5.10.7 | SERTACONAZOL | 81 |
| 5.10.8 | VORICONAZOL | 83 |
| 5.10.9 | POSACONAZOL | 85 |
| 5.10.10 | RAVUCONAZOL | 88 |
| 5.10.11 | ALBACONAZOL | 90 |
| 5.11 | ECHINOCANDINE IN DER BEHANDLUNG VAGINALER CANDIDA-INFEKTIONEN | 92 |
| 5.11.1 | CAPSOFUNGIN | 92 |
| 5.11.2 | MICAFUNGIN | 94 |
| 5.11.3 | ANIDULAFUNGIN | 95 |
| 5.11.4 | PROBLEME IN DER LANGZEITANWENDUNG VON ECHINOCANDINEN | 97 |
| 6 | <u>DISKUSSION</u> | 98 |
| 6.1 | SCHWANGERSCHAFT ALS PRÄDISPONIERENDER FAKTOR VAGINALER CANDIDA-KOLONISATION | 98 |
| 6.2 | SCHWANGERSCHAFT ALS PRÄDISPONIERENDER FAKTOR VAGINALER CANDIDA-INFEKTIONEN | 99 |
| 6.3 | ORALE KONTRAZEPTIVA ALS PRÄDISPONIERENDER FAKTOR VAGINALER CANDIDA-INFEKTIONEN | 100 |
| 6.4 | DIABETES MELLITUS ALS PRÄDISPONIERENDER FAKTOR VAGINALER CANDIDA-INFEKTIONEN | 101 |
| 6.5 | HIV ALS PRÄDISPONIERENDER FAKTOR VAGINALER CANDIDA-INFEKTIONEN | 103 |

| | | |
|-------------|---|------------|
| 6.6 | ANTIBIOTIKA ALS PRÄDISPONIERENDER FAKTOR VAGINALER CANDIDA-INFEKTIONEN | 104 |
| 6.7 | THERAPIEMÖGLICHKEITEN DER VAGINALEN CANDIDA-INFEKTIONEN | 105 |
| 6.8 | LOKALE THERAPIE DER AKUTEN VAGINALEN CANDIDA-INFEKTIONEN | 105 |
| 6.8.1 | POLYENE | 106 |
| 6.8.2 | CLOTRIMAZOL | 107 |
| 6.8.3 | MICONAZOL | 108 |
| 6.8.4 | ECONAZOL | 109 |
| 6.9 | ORALE THERAPIE DER AKUTEN VAGINALEN CANDIDA-INFEKTIONEN | 110 |
| 6.9.1 | KETOCONAZOL | 110 |
| 6.9.2 | FLUCONAZOL | 112 |
| 6.9.3 | ITRACONAZOL | 114 |
| 6.10 | NEUE AZOL-ANTIMYKOTIKA | 115 |
| 6.10.1 | SERTACONAZOL | 115 |
| 6.10.2 | VORICONAZOL | 116 |
| 6.10.3 | POSACONAZOL | 117 |
| 6.10.4 | RAVUCONAZOL | 118 |
| 6.10.5 | ALBACONAZOL | 119 |
| 6.11 | ECHINOCANDINE | 119 |
| 6.11.1 | CAPSOFUNGIN | 119 |
| 6.11.2 | MICAFUNGIN | 120 |
| 6.11.3 | ANIDULAFUNGIN | 121 |
| 6.11.4 | PROBLEME IN DER LANGZEITANWENDUNG VON ECHINOCANDINEN | 121 |
| 7 | <u>SCHLUSSFOLGERUNGEN</u> | 122 |
| 8 | <u>LITERATUR-UND QUELLENVERZEICHNIS</u> | 127 |
| 9 | <u>ANHANG</u> | 159 |
| 9.1 | ABBILDUNGSVERZEICHNIS | 159 |
| 9.2 | TABELLENVERZEICHNIS | 160 |
| 9.3 | LEBENS LAUF | 161 |
| 9.4 | EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG | 162 |
| 9.5 | DANKSAGUNG | 163 |

0. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

| | |
|-------------------------------|--|
| ACP | saure Phosphatase |
| ACTH | adrenocorticotropes Hormon |
| ALP | alkalische Phosphatase |
| AUC | Area under the curve |
| CAN2 | chromID Candida-Agar |
| CD | Clusters of Differentiation |
| CMI-Antwort | zelluläre Immunantwort |
| EMA | European Medicines Agency |
| GDM | schwangere Frauen mit Gestationsdiabetes |
| H ₂ O ₂ | Wasserstoffperoxid |
| HN | gesunde nicht-schwangere Frauen |
| HP | gesunde schwangere Frauen |
| IDSA | Infectious Diseases Society of America |
| IgG | Immunglobulin G |
| IgA | Immunglobulin A |
| IgE | Immunglobulin E |
| IgM | Immunglobulin M |
| IL-1 α | Interleukin-1 α |
| IL-1 β | Interleukin-1 β |
| IL-4 | Interleukin-4 |
| IL-6 | Interleukin-6 |
| IL-8 | Interleukin-8 |
| i.v. | intravenös |
| MHC | major histocompatibility complex |
| MHK | Minimale Hemmkonzentration |

| | |
|---------------|---|
| n | Anzahl der Probandinnen |
| NADPH | Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate |
| ND | nicht-schwangere Frauen mit Diabetes |
| NO | Stickstoffmonoxid |
| PD | schwangere Frauen mit Diabetes |
| PGE | Prostaglandin |
| p.o. | per oral |
| RVVC | rezidivierende Vulvovaginalcandidose |
| SAPs | sekretorische Aspartat-Proteasen |
| TCR | T-Zell-Rezeptor |
| T1DM | schwangere Frauen mit Diabetes m. Typ I |
| Th1/ Th2 | T-Helfer Zellen 1/ T-Helfer Zellen 2 |
| TNF- α | Tumornekrosefaktor- α |
| VVC | Vulvovaginalcandidose |

1. Zusammenfassung

Hintergrund: Im gynäkologischen Bereich stellt die vaginale Candida-Infektion, insbesondere die chronisch rezidivierende Vaginalcandidose, ein häufiges Problem dar. Neben unangenehmen körperlichen Beschwerden sind die Patientinnen oftmals einem hohen seelischen Leidensdruck ausgesetzt, weshalb Diagnostik und Therapie ein übergeordneter Stellenwert beigemessen wird.

Im Allgemeinen werden die Faktoren Schwangerschaft, die Einnahme oraler Kontrazeptiva, Diabetes mellitus, eine Immunsuppression im Rahmen einer HIV-Erkrankung sowie die Anwendung von Antibiotika als prädisponierend für eine Candida-Infektion postuliert, was in dieser Arbeit genauer analysiert werden soll. Bei den Therapiemöglichkeiten stehen zahlreiche Antimykotika zur Verfügung, welche in der Art der Einnahme, Dauer der Anwendung und Behandlungserfolg stark voneinander abweichen. Insbesondere während einer Schwangerschaft müssen, neben dem Nutzen für die Mutter, potenzielle Risiken für den Fetus mit in Betracht gezogen werden. Da die Zahl immunsupprimierter Menschen durch Chemo- oder Strahlentherapien stetig steigt, müssen auch hier Therapieoptionen entwickelt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurden alle derzeit existierenden Antimykotika, die für die Behandlung vaginaler Mykosen in Frage kommen, auf der Basis wissenschaftlicher Quellen eingehend untersucht.

Methoden: Zu der Thematik wurde international publizierte Literatur, vorwiegend aus der Meta-Datenbank Pubmed, herangezogen und analysiert. Ebenso wurden Bücher und Artikel aus Fachzeitschriften einbezogen.

Ergebnisse: Wie aus den Analysen dieser Arbeit hervorgeht, konnte eine Schwangerschaft zwar mit einer gesteigerten Candida-Kolonisationsrate, nicht jedoch mit einer erhöhten Inzidenz vaginaler Candida-Infektionen assoziiert werden. Es scheint gesichert zu sein, dass schwangerschaftsbedingte Veränderungen die Invasion von *Candida albicans* fördern können. Der genaue Pathomechanismus ist jedoch noch unklar, wobei die Rolle der zellulären Immunantwort während der Gravidität diskutiert wird. Orale Kontrazeptiva stellen nach heutiger Sicht, aufgrund der immer niedrigeren Dosierung enthaltener Gestagene, keinen ursächlichen Faktor mehr dar. Diabetes mellitus hingegen korreliert nachweislich mit einer erhöhten Inzidenz vaginaler Candida-Infektionen, wobei Patientinnen mit schlecht eingestelltem Blutzucker gegenüber einem gut Kontrollierten

stärker betroffen sind. Als Pathomechanismen werden ein erhöhter Glucosespiegel, der Einfluss von Insulin, eine potenziell erhöhte Adhärenz pathogener Erreger sowie eine gestörte Immunlage der Patientinnen diskutiert, wobei ein Ursachenkomplex als wahrscheinlich angenommen wird. Das menschliche Immunschwäche-Virus (HIV) konnte, unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung, mit dem vermehrten Auftreten vaginaler Candida-Infektionen in Verbindung gebracht werden. Ebenso wurde die Einnahme von Antibiotika als prädisponierender Faktor bestimmt. Das Risiko an einer vaginalen Candida-Infektion zu erkranken ist in den ersten drei Wochen nach Antibiotikaeinnahme am höchsten. In der Therapie akuter sowie komplizierter vaginaler Candidosen stellten sich die oralen Antimykotika Ketoconazol, Fluconazol und Itraconazol gegenüber den lokalen Antimykotika Clotrimazol, Miconazol und Econazol als überlegen heraus. Um jedoch teratogene Effekte im Rahmen einer Schwangerschaft zu vermeiden, wird hier die lokale Anwendung empfohlen. In der Behandlung immunsupprimierter Patienten konnte Fluconazol als wirksamste Behandlungsoption herauskristallisiert werden, gefolgt von Itraconazol als Second-Line-Therapie. In der Behandlung rezidivierender Erkrankungen haben sich prophylaktische Therapieschemata mit den oralen Präparaten Fluconazol, Itraconazol und Ketoconazol als am wirksamsten erwiesen, wobei lediglich eine Reduktion der Rezidivrate, nicht jedoch eine Heilung erzielt werden konnte. Bisherige Daten zu der neuen Generation der Antimykotika (Sertaconazol, Voriconazol, Posaconazol, Ravuconazol, Albaconazol, Capsfungin, Anidulafungin sowie Micafungin) lassen darauf schließen, dass sie sich zukünftig in der Behandlung vaginaler Candidosen, insbesondere der rezidivierenden Erkrankung bewähren könnten.

Schlussfolgerung: Die Faktoren Schwangerschaft und orale Kontrazeptiva konnten nicht als prädisponierend für eine vaginale Candida-Infektion verifiziert werden, wohingegen sich Diabetes mellitus, HIV sowie Antibiotika als potenziell begünstigend bestätigten. Zur Klärung der genauen Pathomechanismen sind weitere Studien essenziell. Außerhalb der Gravidität werden in der Behandlung akuter sowie komplizierter vaginaler Mykosen orale Antimykotika als First-Line-Therapie, in der Schwangerschaft topische Präparate favorisiert. Im Rahmen einer Immunsuppression wird Fluconazol als primäre und Itraconazol als sekundäre Behandlungsvariante empfohlen. Rezidivierende Mykosen stellen nach wie vor ein therapeutisches Problem dar. Um Wirkung, Nutzen und Risiken neuerer Antimykotika in der Behandlung vaginaler Mykosen, insbesondere rezidivierender Erkrankungen, abwägen zu können, sind weitere Untersuchungen notwendig.

2. Einleitung

2.1 Begriffserklärung „Pilze“ und Ihre medizingeschichtliche Bedeutung

Pilze sind weit verbreitete Eukaryonten, die auf oder in organischem Material leben und sich asexuell und sexuell fortpflanzen können (Reuter und Myers. 2004).

Wie aus dem Werk „Hortus Lusatiae“ (1594) von Johannes Franke zu entnehmen ist, begann die wissenschaftliche Entdeckung der Pilze (Fungi) bereits um 1600 (Franke 1594). Sie gehören zu den ubiquitär verbreiteten eukaryontischen Mikroorganismen und werden biologisch, neben Pflanzen (Plantae) und Tieren (Animalia) in ein eigenes Organismenreich klassifiziert. Bereits 1650 wurden circa 1.600 Pilze botanisch beschrieben (Brechtold 2012). Heute sind mehr als 100.000 Arten bekannt (Reuter und Myers. 2004), wobei neuste Schätzungen von 2011 von circa 5.100.000 potenziell existierenden Arten ausgehen (Blackwell 2011).

Dass Pilze als humanpathogene Krankheitserreger fungieren können, wurde erstmals 1839 publiziert. Zuvor konnte R. Remark (1837) in den Krusten des Favus, einer Erkrankung der behaarten Kopfhaut, „runde Körperchen und verzweigte Fäden“ beobachten, welche zwei Jahre später von J.L. Schönlein als Pilze beschrieben worden waren. In den folgenden Jahren wurden diese als Erreger von weiteren Erkrankungen der Haut, Schleimhäute, Haare und Nägel ausfindig gemacht und damit medizinisch relevant (Schön 2005). Von den heute bekannten Pilzarten werden nur 200-300 als Krankheitserreger beim Menschen beschrieben, von denen wiederum nur 20 Arten 90 % aller Mykosen verursachen (Reuter und Myers. 2004). Zu den bedeutendsten humanpathogenen Pilzen gehören die Arten *Candida albicans* der Gattung *Candida*, *Cryptococcus neoformans* der Gattung *Cryptococcus* und *Aspergillus fumigatus* der Gattung *Aspergillus*. Davon ist die Gattung *Candida* für mindestens 80 % aller humanen Mykosen in Deutschland verantwortlich (Pfaller 1996, Calderone 2002).

In Zukunft wird die klinische Relevanz von *Candida albicans* progredient steigen. Aufgrund des schnell voranschreitenden medizinischen Fortschritts erhöht sich die Zahl immunsupprimierter Menschen stetig, was dem Gebrauch von zentralen Venenkathetern, dem Einsatz von Chemotherapeutika und Immunsuppressiva bei Organverpflanzungen,

Antibiotika sowie der tendenziell steigenden Lebenserwartung zu Schulden ist. Daher stellt die Erforschung und Entwicklung neuer Antimykotika ein zentrales Ziel der medizinischen Wissenschaft dar (Kurtz 2010, Engelhart 2010).

2.2 Vermehrung von Pilzen

Pilze durchlaufen während ihres gesamten (holomorphen) Lebenszyklus sowohl eine anamorphe (asexuelle) als auch eine teleomorphe (sexuelle) Phase. Der Wechsel zwischen beiden Vermehrungsformen innerhalb einer Art wird allgemein als Pleomorphismus definiert (Reuter und Myers. 2004, Haelewaters 2012). Pilze, bei denen die teleomorphe Vermehrungsform bekannt ist, werden als Fungi perfecti definiert. Bei zahlreichen human- und tierpathogenen Pilzen, darunter die vor allem den Genitalbereich befallende *Candida albicans*, sind jedoch ein sexuelles Stadium nicht bekannt, so dass sie in die künstliche Klasse der Deuteromycetes (Fungi imperfecti) parzelliert werden (Groß 2009).

2.3 Medizinische Klassifizierung der Pilze am Beispiel der *Candida albicans*

Da die teleomorphe Phase im humanen Organismus nicht ausgebildet wird, kann im klinischen Untersuchungsmaterial im Regelfall nur die anamorphe Form nachgewiesen werden. Aus diesem Grund wird in der Medizin eine eigene, artifizielle Einteilung präferiert (siehe **Abbildung 1**), welche sowohl morphologische als auch klinische Kriterien mit berücksichtigt. Morphologisch lassen sich die asexuellen Formen zunächst in Fadenpilze (Hyphomyzeten) und Sprosspilze (Blastomyzeten) unterteilen.

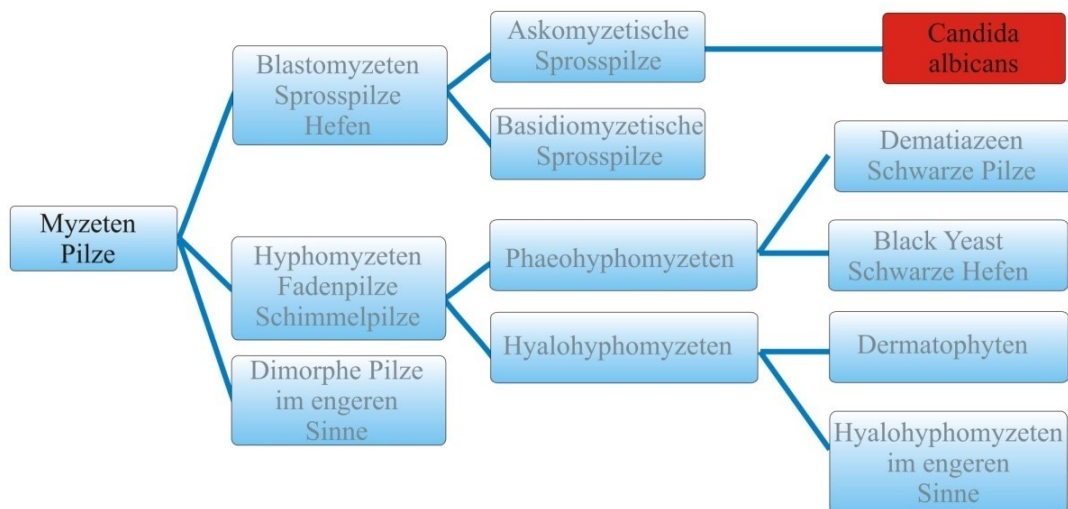


Abbildung 1: Medizinisch-mykologische Einteilung der Pilze (Reuter und Myers. 2004) in eigener Überarbeitung

Fadenpilze bestehen aus fadenartigen Zellen, den Hyphen, welche sowohl septiert als auch unseptiert vorkommen. Durch das vorwiegend eindimensionale Wachstum der Hyphen an den Spitzen und zahlreichen Seitenverzweigungen, entsteht ein Geflecht von Hyphen, welches als Myzel bezeichnet wird (siehe **Abbildung 2**) (Reuter und Myers. 2004).

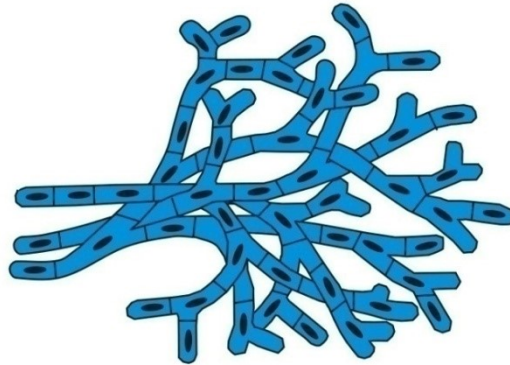


Abbildung 2: Myzel (Reiche 2003) in eigener Überarbeitung

Sprosspilze hingegen kommen als ovoide Einzelzellen vor, die sich durch Sprossung, das heißt Abschnürung einer Tochterzelle, vermehren (siehe **Abbildung 3**). Die einzelnen Sprosspilzzellen können eine längliche Form annehmen, sodass ein Pseudomyzel entsteht, welches sich von einem echten Myzel durch eine Einschnürung an der Kontaktstelle zweier Zellen unterscheidet (siehe **Abbildung 4**) (Reuter und Myers. 2004, Miksits und Hahn 1999).

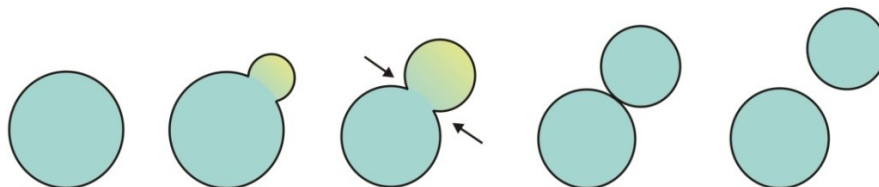


Abbildung 3: grafische Darstellung der Sprossung (Reiche 2003) in eigener Überarbeitung

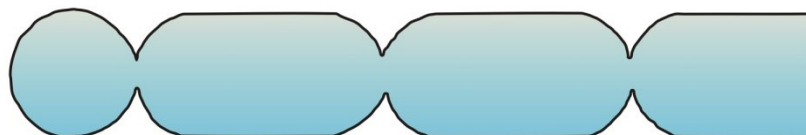


Abbildung 4: Pseudomyzel (Reiche 2003) in eigener Überarbeitung

Als sogenannte Dimorphe Pilze werden jene zusammengefasst, die in Abhängigkeit von äußeren Bedingungen dazu befähigt sind, morphologisch sowohl als Spross- als auch als Fadenpilz in Erscheinung zu treten.

Die Gruppe der Sprosspilze kann noch einmal differenziert betrachtet werden: So grenzen sich die Basidiomyceten, die sich durch das Enzym Urease auszeichnen von den Urease-negativen Askomyzeten ab (Reuter und Myers. 2004). Im Rahmen dieser Arbeit gesondert hervorzuheben sind die askomyzetischen Sprosspilze, zu denen einerseits die apathogenen Saccharomyces-Arten, die als Bäcker-, Bier-, oder Weinhefen dienen und andererseits die fakultativ pathogenen Arten der Gattung Candida zählen (Groß 2009). Zu deren Stamm gehört der Vertreter Candida albicans, der als Haupterreger vaginaler Mykosen gilt (Brechthold 2012).

2.4 Candida albicans und seine Virulenzfaktoren

Der Gattung Candida gehören mehr als 200 verschiedene Arten an (Schauer und Hanschke 1999, Groß 2009). Nur wenige der zahlreichen Arten sind humanpathogen, darunter Candida albicans, Candida glabrata, Candida krusei, Candida tropicalis und Candida parapsilosis (Ellepola und Samaranayake 1999). Unter den zahlreichen morphologisch und virulent differenten Hefepilzarten weist Candida albicans die höchste Pathogenität auf, was ihn zu dem häufigsten auftretenden Krankheitserreger macht, insbesondere im Aufkommen vaginaler Candidosen (Petersen 2011b). Die weniger pathogenen Hefen wie Candida tropicalis, Candida krusei und Candida parapsilosis führen nur bei zellulärer Immunsuppression vereinzelt zu Infektionen (Jung und Moll 2003).

Neben charakteristischen Eigenschaften, wie einer ausgeprägten pH- und Temperatur Toleranz, einer kurzen Generationszeit und der Fähigkeit den Nährstoffgewinn allmählich von Kohlenhydraten auf Eiweiße zu verlagern, weist Candida albicans essenzielle, höchst pathogene Mechanismen auf, welche die Ausprägung von Infektionen fördern (Mendling 1995). Diese Virulenzfaktoren sollen im Folgenden kurz erläutert werden.

2.4.1 Adhärenz

Physikalisch versteht man unter der Adhäsion das Aneinanderhaften zweier Stoffe oder Körper. Die Fähigkeit der Adhärenz am Wirtsepithel, die auf komplementären Oberflächenstrukturen beider Partner basiert, ist Prämisse für die Kolonisation und

Invasion und damit für das Entstehen einer Infektion (Wellmer 1999, Mendling 1995, Maccato 1991).

Es handelt sich um eine strukturbedingte Bindung zwischen einem Protein (Adhäsion der Hefezelle) und einem speziellen Zuckerrest (Fructose) als Rezeptor der Epithelzelle. Untersuchungen ergaben, dass *Candida albicans* gegenüber anderen Candidaarten eine höhere Adhärenz aufweist, was gegebenenfalls seine erhöhte Pathogenität erklären könnte (el-Azizi 1999). Unterstützend wirken die ortsständige Mikroflora und das Schleimhautmilieu auf die Adhäsion (Mendling 1995). Da diese von Frau zu Frau verschieden sein können, ist auch die Fähigkeit zur Adhäsion von *Candida albicans* an vaginalen Epithelzellen von Patientin zu Patientin different (Sobel *et al.* 1998).

2.4.2 Dimorphismus

Charakteristisch für *Candida albicans* ist der morphologische Formenwechsel zwischen einer Sprosszelle, welche zu einem Pseudomyzel elongieren kann und einem echten, septierten Myzel. (Mendling 1995). Dieser erfolgt in Abhängigkeit von äußeren Faktoren (Odds 1988b). Als einflussreichster Faktor ist an dieser Stelle der pH-Wert zu betrachten: Bei sauren pH-Werten wächst *Candida albicans* als unizellulärer Sprosspilz, während bei neutralen pH-Werten und einer Umgebungstemperatur von 37°C die filamentöse Hyphenform (Myzelphase) dominiert (Zeller 2004). Bereits zwei Stunden nach Inkubation im Serum, können die Blastosporen Keimschläuche ausbilden, welche den Beginn echter Myzelbildung darstellen und die Penetration des Wirtsgewebes einleiten. Somit ist der Nachweis echter Myzelien stets ein Hinweis auf einen invasiven Verlauf der Erkrankung (Kozłowska und Nuber 1996, Mendling 1995).

2.4.3 Proteinasen

Am meisten wird die Virulenz von *Candida albicans* mit der Freisetzung von Proteinasen assoziiert, welche die Hydrolyse von Peptidbindungen (CO-NH) in Proteinen katalysieren. Sie tragen zum Abbau der Wirtsproteine bei und fördern damit, durch Umgehung der Wirts-Immunantwort, die Invasion des Pilzes (Naglik *et al.* 2003, M. Schaller 1999). Des Weiteren dienen sie der Aktivierung von Vorläuferproteinen und der Spaltung von

Nährstoffen (M. Schaller 1999) sowie der Unterstützung des Adhäsionspotenzials (Maccato 1991).

Die sekretorischen Aspartat-Proteasen (SAPs) gehören zu den meist diskutierten Virulenzfaktoren. *Candida albicans* besitzt eine Genfamilie mit zehn Genen für SAPs, die von dem Pilz, entsprechend dem Umgebungsmilieu, insbesondere in Abhängigkeit vom pH-Wert, unterschiedlich eingesetzt werden können (M. Schaller 1999). Ihr völliger Funktionsumfang ist derzeit noch nicht bekannt (Naglik *et al.* 2003, Hube 2001). Eine Reihe aussagekräftiger Studien konnten beweisen, dass die Proteaseaktivität positiv mit der Pathogenität von *Candida albicans* korreliert (Naglik *et al.* 2003, Hube 2001), was gerade im Falle von vaginalen Candidosen offensichtlich ist (Mendling 1995).

2.4.4 Phospholipasen

Eine weitere tragende Rolle in der Pathogenität von *Candida albicans* haben die Phospholipasen, da sie besonders an den wachsenden Spitzen von Pseudomyzelien ausgeschieden werden und offensichtlich die Penetrationsfähigkeit der Hefe erhöhen können (Mendling 1995). Essenziell scheint dabei die Phospholipase B zu sein, wie Mahmoud (2000) in seinen Untersuchungen feststellen konnte (Mahmoud 2000).

2.4.5 Siderophore

Candida albicans, welches Eisen zum Wachstum benötigt, ist befähigt, mit Hilfe von Siderophoren das existenzielle Eisen aus eisenhaltigen Proteinen des Wirts zu binden und zu transportieren (Mendling 1995).

2.4.6 Molekulare Mimikry

Der Erreger ist dazu befähigt, bestimmte Oberflächenkomponente des Wirtes zu reproduzieren und zu binden. Dies führt dazu, dass eben diese Zellen vom Immunsystem des Wirtes schlechter registriert und identifiziert werden können oder sogar unerkannt bleiben (Fidel und Sobel 1996). Die Molekulare Mimikry stellt demnach einen Phagozytoseschutz dar.

2.4.7 „Phänotyp-switching“

Ein Mechanismus, mit dessen Hilfe sich *Candida albicans* möglicherweise an differente Umweltbedingungen adaptiert, ist das sogenannte „Phänotyp-switching“. Mendling (1995) konnte im Rahmen seiner Forschungen beobachten, dass bei rezidivierenden Vaginalmykosen die gleiche Hefe mit jedem Rezidiv einen anderen Phänotypen (bis zu 7 wurden beobachtet) generiert. Diese unterschieden sich makroskopisch in Kolonieform und -oberfläche und biologisch in Adhärenz und Empfindlichkeit gegenüber Granulozyten von dem jeweiligen Vorläufer. Dies lässt vermuten, dass mit dem „Phänotyp-switching“ das gesamte Repertoire an Virulenzfaktoren an eine neue Situation angepasst wird. Möglicherweise selektieren sich dabei besonders pathogene Stämme (Mendling 1995).

2.4.8 Mykotoxine

Um sich vor den Angriffen des Immunsystems, aber auch vor Bakterien oder Viren zu schützen, produzieren Pilze sogenannte Mykotoxine. Noch 2004 wurde der Rolle der Mykotoxine in der Pathogenese von *Candida*-Infektionen keine tragende Rolle zugesprochen (Bundesgesundheitsblatt. 2004). Seit 2007 wird jedoch von einigen Wissenschaftlern die Meinung vertreten, dass durch Mykotoxine die Phagozytoseaktivität inhibiert oder das örtliche Immunsystem unterdrückt wird (Sabel 2007). Um die Rolle der Mykotoxine in der Pathogenese der *Candida*-Stämme eindeutig zu klären, sind weitere Forschungen notwendig.

2.5 Betrachtung der physiologischen Flora der Vagina

Interessant ist nun die Frage, ob *Candida albicans* physiologisch ebenfalls in der vaginalen Flora vorzufinden ist, was an dieser Stelle genauer betrachtet werden soll.

Körpergewebe gehört physiologisch zu den aseptischen Bestandteilen des menschlichen Organismus, wohingegen die innenseitige (oberer Respirationstrakt, Gastrointestinaltrakt, Vagina, Urethra) sowie die äußere Oberfläche (Haut und Hautanhangsgebilden, Konjunktiva) mit Mikroorganismen besiedelt sind (Miksits und Hahn 1999). Die Floren der differenten Körperareale sind durch ihre ökologischen Leitkeime charakterisiert, welche altersabhängigen Veränderungen unterworfen sein können (Heizmann *et al.* 1999). Dieser sogenannten Standortflora wird ein protektiver Effekt gegenüber Pathogenen

zugeschrieben (Mayser 2010). Stoffwechselprodukte hemmen einerseits den Zuwachs nichtresidenten Bakterien und Pilze und sorgen andererseits für ein austariertes Verhältnis der Standortkeime (Schulze und Sonnenborn 2009).

Neben der Mundhöhle und dem Intestinaltrakt, weist auch die Vagina mit der Geburt noch keine ausgeprägte eigene Flora auf. Wesentliche Bestandteile, die sich vorwiegend in der Pubertät etablierenden vaginalen Flora, sind Lactobazillus-Arten wie Döderlein-Stäbchen, deren erzeugter saurer pH-Wert eine Ansiedlung bzw. eine massenhafte Vermehrung von Mikroorganismen unterbindet (Heizmann *et al.* 1999). Neben Laktobazillen sind in der gesunden Vagina noch diverse Anaerobier, wie Streptokokken, Staphylokokken, Enterobacteriaceae usw. sowie einige Aerobier in geringer Keimzahl vorzufinden (Mendling 1995). Mit Hilfe quantitativer aerober und anaerober Kulturtechniken konnte die Abhängigkeit des Vorkommens anderer Gattungen und Arten wie Streptococcus, Corynebacterium, Propionibacterium, Bifidobacterium, Peptostreptococcus anaerobius, Prevotella bivia, Prevotella disiens und Gardnerella vaginalis vom weiblichen Zyklus nachgewiesen werden (Heizmann *et al.* 1999).

Einigkeit unter den Mykologen herrscht laut Mendling (1995) darüber, dass Hefepilze nicht zur physiologischen Flora des Menschen bzw. der Scheide gehören. In etwa 10 % der Fälle können Hefepilze bei gesunden asymptomatischen Frauen nachgewiesen werden, die unter dem Einfluss von Eierstockhormonen stehen (Mendling 1995).

Der Fluor der Vagina ist nicht als klassisches Sekret zu verstehen, da die Vagina keine Drüsen hat, sondern setzt sich aus abgeschilferten Plattenepithelzellen, Bakterien und einer Flüssigkeit, die ein von der Durchblutung der Scheidenwand abhängiges Transsudat ist bzw. auch von höheren Genitalabschnitten stammt, zusammen und sollte physiologisch als weißlich, sauer, geruchsneutral, flüssig oder pastenartig beschrieben werden können. (Wolf 2009)

2.6 Natürliche Abwehrmechanismen gegen vaginale Candida-Infektionen

Vornehmlich während der geschlechtsreifen Lebensjahre und darüber hinaus ist die Scheide permanent den Einflüssen von fakultativ pathogenen allopathogenen Keimen

ausgesetzt. Um vaginalen und ascendierenden Infektionen vorzubeugen, besitzt der gesunde Körper ein Repertoire an Abwehrmechanismen. Wesentlich zu nennen sind hier der erschwerte Zugang von Keimen in das Körperinnere durch einen Schleimpfropf des Gebärmutterkanals, die nach außen gerichtete, primär für den Eitransport gedachte Zilienfunktion der Eileiter sowie deren Möglichkeit, sich bei Entzündungen im Fimbrienbereich zu verschließen (Mendling 1995). Am bedeutsamsten ist jedoch die Aufrechterhaltung eines physiologischen Scheidenmilieus.

2.6.1 Nicht-immunologische Faktoren zur Aufrechterhaltung eines physiologischen Scheidenmilieus

Elementar ist dabei der Säuregrad des Scheideninhaltes, für dessen Höhe die physiologisch vorkommenden Döderlein-Stäbchen (Laktobazillen) verantwortlich sind, welche pleomorph als Kokken oder Stäbchen in Erscheinung treten (Wolf 2009). Ihnen kommt eine dreifache Aufgabe zu: Sie veranlassen die durch Progesteron begünstigte Zytolyse der abgeschilferten Superficialzellen, welche unter dem Einfluss von Östrogen wachsen. Des Weiteren führen sie zu einer Freisetzung von Zucker und drittens verstoffwechseln sie Dextrose und Maltose zu Milchsäure (Lactat) (Wolf 2009).

Unter Normalbedingungen kommen in der Scheide circa 6-18mg Lactat vor, die zu einem physiologischen pH-Wert zwischen 3,86 bis 4,45 beitragen (Mendling 1995). Der niedrige pH-Wert im Scheidenmilieu ermöglicht die Bereitstellung von Stickstoffmonoxid (NO). Dadurch entfaltet sich eine bakterizide sowie viruzide Wirkung, indem zum einen die Zellmembranen von Bakterien und zum anderen die Proteinhüllen von Viren fragmentiert werden (Wolf 2009). Mögliche fakultativ pathogene Keime, welche in die Scheide eindringen können, sind nicht in der Lage diesen pH-Wert zu erreichen und gehen unterhalb des Wertes 4,5 in der Regel zugrunde (Mendling 1995).

Durch das Sexualhormon Östrogen werden den Döderlein-Stäbchen, bedingt durch einen Anstieg des Zuckergehaltes in der Scheide, optimale Lebensbedingungen geschaffen (Weiss 2009, Wolf 2009). Noch vor der puberalen Östrogenproduktion entspricht die Keimbesiedlung der Scheide größtenteils jener der normalen Haut. Erst mit Einsetzen der Östrogenproduktion ist eine permanente Kolonisation der Scheide durch Laktobazillen möglich. Post menopausal ist ein Abfall des Östrogenspiegels zu verzeichnen, der mit einer

veränderten Scheidenflora zugunsten von Bakterien einhergeht und erneut mit der Keimbesiedlung der Haut vergleichbar ist (Weiss 2009, Wolf 2009).

Ebenso treten im Rahmen des weiblichen Zyklus Schwankungen der Östrogenwerte auf, die Barousse (2004) statistisch auswertete und Normwerte definierte (siehe **Tabelle 1**) (Barousse 2004).

Tabelle 1: Zyklusabhängige Normwerte von Östrogen (Barousse 2004), in eigener Überarbeitung

| | Östrogen |
|----------------------|--------------|
| Follikelphase | 50-250 pg/ml |
| Ovulation | > 350 pg/ml |
| Lutealphase | 200-350pg/ml |

Als Pendant konnten zyklische Schwankungen des vaginalen pH-Wertes herauskristallisiert werden: Per menstruationem ist eine Verschiebung des sauren Milieus in den alkalischen Bereich zu verzeichnen, wodurch der pH-Wert nach der Periode weniger sauer ist (Vasterling 1961). Demzufolge treten ascendierende Genitalinfektionen gehäuft post menstruationem auf (follikuläre Phase) (Harms 2004, Weiss 2009). Im Folgenden nimmt die Ansäuerung zu und erreicht in der zweiten Zyklushälfte ihren Höhepunkt (Vasterling 1961). Das An- und Absteigen des Aszensionsverhaltens korreliert mit der Begünstigung differenter fakultativ-pathogener aerober und anaerober Keime. So bevorzugen Staphylokokken einen pH-Wert von 4,7; Streptokokkenstämme von 5,0 bis 6,5 und Colibakterien von 5,0 (Blumb 1958).

Besonderes Augenmerk liegt in der Schwangerschaft, die zwar keine wesentliche Veränderung der Scheidenflora mit sich bringt, jedoch mit einem Anstieg des pH-Wertes korrelieren kann, was eine mögliche Besiedlung durch Hefekulturen erleichtert und regelmäßige Kontrollen zur Infektionsprophylaxe erfordert (Weiss 2009).

Schlussfolgernd wird vermutet, dass Östrogenmangel oder eine vermindernde Anzahl an Döderlein-Stäbchen den vaginalen Candida-Befall fördert, da der vaginale pH-Wert steigt (Barousse *et al.* 2001, Dan *et al.* 2003, Donders *et al.* 2003, Linhares *et al.* 2001, Maccato 1991, Peer *et al.* 1993, Saporiti *et al.* 2001).

Auf der anderen Seite wird beschrieben, dass einerseits das Vaginalepithel unter Östrogeneinfluss geringer wird (Sonnex 1998) und andererseits *Candida albicans* Östrogenrezeptoren besitzt (Mendling 2006), wodurch der morphologische Übergang von der Hefe-in die Hyphenform gefördert wird (Sonnex 1998). Folglich kommt es unter Östrogeneinfluss leichter zu einer ausgeprägten *Candida*-Kolonisation (Mendling 2006, Sonnex 1998, Barousse 2004).

Ziel dieser Arbeit ist es unter anderem, die Rolle der physiologischen Flora während der Schwangerschaft auf eine erhöhte Inzidenz vaginaler Kolonisation und Infektion durch *Candida albicans* zu erörtern.

2.6.2 Immunologische Faktoren

Neben der manifesten Bedeutung des Scheidenmilieus, weist die Vagina auch immunologische Abwehrmechanismen auf. Bislang sind die Abläufe der immunologischen Antwort auf vaginale *Candida*-Infektionen noch lückenhaft untersucht. Diskutiert wird die Rolle der zellulären und humoralen Immunantwort im Abwehrsystem dieser Erreger.

2.6.2.1 Humorale Immunität

Die Rolle der humoralen Immunität, welche durch die Antikörper Immunglobulin G (IgG), Immunglobulin M (IgM) und Immunglobulin A (IgA) fungiert, ist umstritten, da diese nur kurzzeitig wirkt und nicht in ausreichender Menge sezerniert wird, um einen natürlichen Schutz im Vaginalsekret zu gewährleisten (Metzner und Weissenbacher 1999, Cenci *et al.* 1997, Friese und Kachel 1998, Rauch 2010).

Obwohl Antikörper leicht durch *Candida*-Antigene induziert werden, gibt es nur wenige Daten dazu, dass Serum-Antikörper *in vitro* *Candida albicans* auslöschen können. Des Weiteren sind keine erhöhten Inzidenzen mukosaler oder systemischer Candidiasis bei angeborenen oder erworbenen B-Zell-Abnormitäten nachweisbar. Dennoch können IgA und IgG durch Adhäsionsreduktion der Hefe an Epithelzellen, wirkungsvoll eine Invasion verhindern und erlauben lediglich eine niedrige Kolonisierung (Fidel und Sobel 1996).

2.6.2.2 Zelluläre Immunität

Aus der vaginalen Schleimhaut von Mäusen konnte eine große Anzahl epithelialer Zellen, Langerhans-Zellen, die als Haupthistokompatibilitätskomplex Klasse III in der vaginalen Submukosa Antigene präsentieren können, Makrophagen sowie T-Lymphozyten, die in Richtung der Epithelzellen oder in das Uteruslumen in Reaktion auf chemotaktische Faktoren migrieren können, nachgewiesen werden. Die Anwesenheit von T-Zellen und antigenpräsentierenden Langerhans-Zellen legt die Vermutung nahe, dass die vaginale Schleimhaut zur CMI-Antwort (= zelluläre Immunantwort) befähigt ist (Fidel und Sobel 1996).

Die CMI-Antwort wird über T-Lymphozyten realisiert, welche über „gute oder böse“ (körpereigene oder fremde) Antigene entscheiden. Die Anzahl der T-Zellen in der Vaginalschleimhaut liegt mit 15-50 % deutlich höher als in der Peripherie (3 %). Das spezifische Gewebe ist demzufolge in der Lage, unabhängig von systemischen Abwehrmechanismen zu reagieren (Fidel und Sobel 1996).

Die T-Lymphozyten werden in T-Helferzellen, T-Suppressorzellen und zytotoxische T-Zellen anhand verschiedener Oberflächenantigene, sogenannten Clusters of Differentiation (CD) unterteilt. T-Helferzellen sind durch CD-4 charakterisiert und bekämpfen vorwiegend körperfremde Antigene (z.B. bakterielle Toxine); CD-8 findet sich auf T-Lymphozyten vom zytotoxischen Typ und richtet sich gegen Antigene, die vom eigenen Organismus gebildet wurden (z.B. virale Proteine).

Die Antigen-Erkennung erfolgt mittels eines Zelloberflächenproteins, dem T-Zell-Rezeptor (TCR), welcher einen ausgeprägten Polymorphismus aufweist und dessen Wirkung durch CD um ein Vielfaches verstärkt wird. Durch Moleküle, die vom Haupthistokompatibilitätskomplex (major histocompatibility complex, MHC) kodiert werden, erfolgt die Antigenpräsentation, durch die der TCR erst aktiv werden kann. So erkennen CD4⁺-T-Helferzellen Antigenfragmente, die an einen MHC-Klasse II Rezeptor gekoppelt sind (Makrophagen/Monozyten, B-Zellen und dendritischen Zellen) (Murphy *et al.* 2009, Martin und Resch 2009, Linhares *et al.* 2001) und CD-8 T-Lymphozyten interagieren mit Zellen, die einen MHC-Klasse I Rezeptor aufweisen (kernhaltige Zellen) (Linhares *et al.* 2001).

Nach Antigenerkennung, schüttet ein T-Helfer-Lymphozyt sogenannte Zytokine aus. Dies sind Peptidwirkstoffe, welche von aktivierten Immunzellen (Monozyten, Lymphozyten, Granulozyten, Eosinophile, Basophile), aber auch von anderen Zellen (Endothel- und Epithelzellen, Fibroblasten) synthetisiert werden. Sie wirken über spezifische Zytokinrezeptoren und vermitteln in der Zielzelle unter anderem pro- oder anti-inflammatorische Effekte, weshalb sie als elementarer Bestandteil der infektionsbedingten Immunreaktionen gelten (Kirkamm und Martin 2008). Anhand des spezifisch ausgeschütteten Zytokin-Musters können die T-Zellen in die Untergruppen Th1 und Th2 differenziert werden, welche zwar aus den gleichen Vorläuferzellen synthetisiert werden, jedoch differente Zytokine sezernieren und so unterschiedliche, zum Teil gegensätzliche Funktionen aufweisen (Kirkamm und Martin 2008, Altamura 2001, Johnson 2001).

Zu den Zytokinen werden Interleukine gezählt. Nach der Reihenfolge ihrer Entdeckung werden diese in mehrere Untergruppen unterteilt, die durch Zahlen gekennzeichnet werden (IL-1-IL-32) (Murphy *et al.* 2009, Martin und Resch 2009). In dieser Arbeit sollen nur jene Interleukine betrachtet werden, die im Verlauf einer Schwangerschaft Relevanz haben.

Interleukin-1 β

IL-1 β ist ein pro-inflammatorisches Zytokin der Akute-Phase Reaktion, welches vorwiegend von Blut-Monozyten synthetisiert wird. Als zweite Untereinheit neben IL-1 α , spielt es eine essenzielle Rolle bei der Vermittlung der Entzündungsreaktion durch Interleukin 1.

Im Knochenmark bewirkt es eine gesteigerte Expression neutrophiler Granulozyten. Es übt eine Schlüsselfunktion in der Entwicklung der pro-inflammatorischen Kaskade aus, indem es die Synthese von IL-8, IL-6 und Prostaglandin E2 induziert und die Bildung von IL-4 inhibiert. Darüber hinaus induziert es die Bildung von CD14, ein Oberflächenprotein auf Monozyten und Makrophagen, welches bei Kontakt mit Lipopolysacchariden seine Zelle zur Ausschüttung von TNF- α und IL-1 β aktiviert und so eine entsprechende Entzündungsreaktion vermittelt. Als Stimulator der im Hypothalamus gebildeten Corticotropin Releasing Hormone, führt es zu einer Stimulation von ACTH und der Kortisonausschüttung der Nebennieren bei Entzündungsreaktionen (Dinarello 2005).

Interleukin 8

IL-8 ist ein pro-inflammatorisches Zytokin der Akute-Phase Reaktion, welches insbesondere von Endothelzellen, Monozyten, Epithelzellen und Fibroblasten synthetisiert wird. Als Entzündungsmediator unterstützt es die chemotaktische Rekrutierung neutrophiler Granulozyten in das entzündliche Gewebe und fördert deren Degranulation (Baggiolini und Clark-Lewis 1992, Kirkamm und Martin 2008).

Interleukin 4

IL-4, welches von T-Zellen sezerniert wird, ist ein Zytokin mit anti-inflammatorischen Eigenschaften. Es hat die Fähigkeit überschießende Entzündungsreaktionen zu inhibieren und ist somit essenziell für die Homöostase des Immunsystems. Es differenziert naive CD4⁺-T-Zellen (Th0) zu Th2-Zellen, welche eine anti-inflammatorische Reaktion einleiten. Darüber hinaus stimuliert IL-4 aktivierte B-Zellen und führt zu einem Klassenwechsel der Immunglobuline hin zu IgE und IgG4. IL-4 fungiert somit als Gegenspieler von IL-8 (Johnson 2001, Ibelgaufts 1992, Holter *et al.* 1992).

2.7 Betrachtung der Rolle der Disposition

Nicht bei jeder Frau, die mit *Candida albicans* befallen ist, kommt es zum Erscheinungsbild einer vaginalen Mykose. *Candida albicans* figuriert den Präzedenzfall eines opportunistischen Erregers. Dies impliziert, dass es nur dann zu einer disseminierten Infektion und Dispersion kommt, wenn der Wirtsorganismus prädisponiert ist. Wird *Candida albicans* in eine primär gesunde, hefefreie Wirts-Vagina appliziert, entwickelt sich nur in einigen Fällen nach wenigen Tagen eine Candidose; oftmals ist der Pilz nach wenigen Wochen nicht mehr nachweisbar. Je nach Schweregrad der Disposition kommt es zu einer differentiellen Ausprägung einer Mykose. Das Spektrum reicht von einer banalen akuten Vaginalkandidose bis zur letal verlaufenden Candidasepsis (Mendling 1995).

Im Rahmen dieser Arbeit sollen die potenziell prädisponierenden Faktoren Schwangerschaft, orale Kontrazeptiva, Diabetes mellitus, HIV sowie der Einfluss von Antibiotika, anhand bisheriger Daten aus wissenschaftlichen Studien, genauer betrachtet und diskutiert werden.

2.8 Begriffserklärung „Mykosen“

Unter dem Terminus Mykose wird allgemein jede durch Pilze verursachte Infektion verstanden. Taxonomisch werden sie abgegrenzt von den Mykoallergien, welche beispielsweise durch die Inhalation von Schimmelpilzen entstehen. Des Weiteren von den Mykotoxikosen, wie zum Beispiel durch das Leber schädigende Aflatoxin des *Aspergillus flavus*, sowie von dem Myzetismus, beispielsweise durch den Verzehr von Giften und berauschenden Hutzpilzen (Mendling 1995). Eine Systematisierung der Mykosen kann nach verschiedenen Kriterien erfolgen, welche im Folgenden kurz erläutert werden sollen.

2.8.1 Einteilung in das D-H-S-B-System

Die gebräuchlichste Einteilung kategorisiert die humanmedizinisch bedeutsamen Pilze nach dem D-H-S-B-System in vier Gruppen: Dermatophyten, Hefen, Schimmelpilze und Biphasische Pilze, was in **Tabelle 2** dargestellt wird.

Tabelle 2: Einteilung der Pilze nach dem D-H-S-B-System (Groß 2009) in eigener Darstellung

| Pilzgruppe | Wichtigste Gattungen |
|--------------------------|---|
| Dermatophyten | Epidermophyton, Trichophyton, Microsporon |
| Hefepilze | Candida, Cryptococcus, Trichosporon |
| Schimmelpilze | Aspergillus, Penicillium, Schwärzepilze |
| Biphasische Pilze | Histoplasma, Coccidioides |
| Andere | Zygomyceten, Pneumocystis, Microsporidia |

Antonym zu den Hefepilzen, sind Dermatophyten im Vulvabereich nur sporadisch vorzufinden und werden dann meistens durch Mikroporumarten, *Trichophyton rubrum* und *Trichophyton mentagrophytes* sowie *Epidermophyton floccosum* verursacht. Erkrankungen durch Schimmelpilze konnten im gynäkologischen Bereich nicht nachgewiesen werden. Lediglich der hefeähnliche Schimmelpilz *Geotrichum candidum* (Milchsimmel), der relativ häufig den Darm kolonisiert, kann gelegentlich aus dem Vaginalsekret ohne Krankheitszeichen isoliert werden (Mendling 1995). Biphasische Pilze treten in Europa nur sporadisch auf und sind gynäkologisch nicht relevant (Moll 2010).

2.8.2 Einteilung nach der Lokalisation in Topische versus Systemische Mykosen

Unter der Bezeichnung Topische Mykosen werden Dermatophytosen, Candidamykosen der Haut, des Mundes, der Vagina sowie *Pityriasis versicolor* (Kleienpilzflechte der

Epidermis) verstanden, die ausschließlich Haut und Schleimhäute betreffen. Erfolgt die Dispersion der Sporen über den hämatogenen Weg und ist mit dem Befall von Organen assoziiert, spricht man von Systemischen Mykosen (Reuter und Myers. 2004).

2.8.3 Einteilung in Primäre versus Opportunistische Mykosen

Sogenannte Primäre Mykosen oder auch Exogene Mykosen werden im gesunden Organismus durch die Übertragung von Sporen pathogener Pilze verursacht. Dagegen entstehen Endogene Mykosen bzw. Opportunistische Mykosen durch ein Ungleichgewicht der im und auf dem Menschen vorkommenden Pilze. Der Schweregrad der eintretenden Infektion ist dabei zum einen von der Immunitätslage und zum anderen von prädisponierenden Faktoren, wie beispielsweise einer vorherigen Einnahme von Antibiotika oder Grunderkrankungen des Wirtes abhängig (Mendling 1995, Reuter und Myers. 2004).

Grundsätzlich sind alle ubiquitär vorkommenden opportunistischen Pilze in der Lage schwere systemische Mykosen humanitär zu verursachen, wobei die quantitativ und qualitativ schwersten Organmykosen oder systemischen Pilzinfektionen auf Infektionen mit Candida-Arten, sowie Aspergillose- und Kryptokokkose-Arten zurückzuführen sind.

2.9 Begriffserklärung der Vaginalcandidose und Chronisch Rezidivierenden Vaginalcandidose

Die Vaginalcandidose wird im allgemeinen Sprachgebrauch auch als Scheidenpilz bezeichnet. Sie beschreibt eine gynäkologische Pilzinfektion, bei der eine krankhafte Besiedlung der Vagina mit Hefepilzen vorliegt (Frauenärzte. 2013). Sie macht etwa 20-30 % aller gynäkologischen Krankheiten aus (Azzam-W *et al.* 2002). Von den potenziell pathogenen Hefepilzen dominiert *Candida albicans*, der in mehr als 85 % aller Infektionen isoliert werden kann, in weniger als 10 % treten auch andere *Candida* Spezies auf (Azzam-W *et al.* 2002, Frauenärzte. 2013, Baltzer *et al.* 2006, Mendling und Brasch 2010), welche in **Tabelle 3** veranschaulicht werden.

Tabelle 3: Häufigkeit von vaginal isolierten Hefearten bei 230 Patientinnen nach kultureller Anzuchtung und Differenzierung (Universitätsfrauenklinik Freiburg), (Petersen 2011a) in eigener Darstellung

| Hefeart | Häufigkeit |
|---|------------|
| Candida albicans | 205 = 89 % |
| Candida tropicalis | 1 = 0,4 % |
| Candida parapsilosis | 1 = 0,4 % |
| Candida krusei | 0 |
| Candida stellatoidea | 0 |
| Candida glabrata | 11 = 5 % |
| Gattung Candida | 2 = 0,9 % |
| Saccharomyces cerevisiae | 2 = 0,9 % |
| Torulopsis inconspicua | 3 = 1,3 % |
| Candida albicans + Candida lusitanae | 1 = 0,4 % |
| Candida albicans + Candida glabrata | 2 = 0,9 % |
| Candida albicans + Candida parapsilosis | 1 = 0,4 % |

Fast alle Menschen sind Träger dieser Pilze auf der Haut und im Darm: bei 10-20 % aller Frauen finden sie sich auch in der Urogenitalregion. Besonders häufig tritt die Besiedlung von Vulva und Vagina mit Sprosspilzen bei Frauen im Alter von 20-45 Jahren mit etwa 10-20 % auf (Baltzer *et al.* 2006). Von diesen ist die vaginale Besiedlung bei etwa 20-55 % asymptomatisch (Mazneikova 2003).

Neben einer bloßen Besiedlung der Vagina, kommt es gelegentlich, bei weiteren prädisponierenden Faktoren, zu einer Invasion und Dispersion der Pilze in Vulva- und Scheidenhaut und führt zum klinischen Bild der akuten Vaginalcandidose (Baltzer *et al.* 2006, Jung und Moll 2003). Bei circa 75 % aller ansonsten gesunden Frauen wird angenommen, dass diese einmal in ihrem Leben davon betroffen sind (Mazneikova 2003, Jaeger *et al.* 2013, Yano und Fidel 2011), etwa 40-45 % erleiden mehrer Episoden (Mazneikova 2003, Baltzer *et al.* 2006).

Frauen, bei denen eine Disposition zur chronisch rezidivierenden Vaginalcandidose besteht, machen etwa 3-5 % aus. Laut Definition erleiden sie vier und mehr Ausbrüche in einem 12-Monats-Zeitraum, in gravierenden Fällen sogar jeden Monat (Hofmann-Aßmus 2012, Jung und Moll 2003). Die chronisch rezidivierende Vaginalcandidose stellt Fachleute vor ein Problem, da sie nur schwer zu therapieren ist und lokale Antimykotika oft nicht ausreichen (Jung und Moll 2003). Selbst während einer Dauertherapie mit einem Antimykotikum können akute Infektionen auftreten (Hofmann-Aßmus 2012).

2.10 Einteilung der Vaginalcandidose nach ihrer klinischen Erscheinungsform

Seit 1991 können Vaginalcandidosen anhand ihres klinischen Erscheinungsbildes sowie mikroskopischer Untersuchungen in unterschiedliche Schweregrade differenziert werden, welche im Folgenden kurz erläutert werden sollen.

2.10.1 Kolonisation der Vagina

Liegt *Candida albicans* im Nativpräparat in der einfachen Sporenform vor, muss eine Hefebesiedlung der Vagina nicht mit Symptomen assoziiert sein, sondern kann ebenso asymptomatisch verlaufen (Maccato und Kaufman 1991, Baltzer *et al.* 2006). Erst bei Umwandlung in die Myzelform werden Symptome induziert, was jedoch nur auf *Candida albicans* zutrifft, da die anderen *Candida* Spezies keine Myzelien ausbilden (Maccato und Kaufman 1991). Das klinische Bild bei einer Kolonisation der Vagina ist demnach, trotz nachweisbar positiver Hefepilzkultur, unauffällig (Mendling 1995).

2.10.2 Die latente Vaginalcandidose

Die sogenannte latente Vaginalcandidose gleicht der kolonisierten Vagina, mit dem Unterschied, dass die Patientin laut Anamnese bereits mindestens einmal auf eine vaginale Hefepilzbesiedlung mit Krankheitszeichen reagierte (Mendling 1995).

2.10.3 Die leichte Vaginalcandidose

Die leichte Vaginalcandidose ist die erste Form, die sich nach einer kurzen Inkubationszeit manifestiert und von klinischen Symptomen geprägt ist. Zu den Leitsymptomen zählen meistens prämenstrueller Juckreiz (Pruritus) sowie vaginales Brennen (Mendling 1995), wie eine Telefonstudie aus den USA, in welcher 105 Patientinnen über 14 Monate per Telefon nach den vaginalen Symptomen: vaginales Brennen, Vulva Brennen, Juckreiz und Schmerzen im Bereich der Klitoris nach einem Score-System befragt wurden, bestätigt. Patientinnen, die Juckreiz und vaginales Brennen mit einer sehr hohen Score beurteilten, zeigten in einer anschließenden mikrobiologischen Untersuchung in 91,7 % positive Candidabefunde (Hoffstetter *et al.* 2012). Charakteristisch ist, dass eine vaginale *Candida*-Infektion nur mit gelegentlichem vaginalem Brennen einhergeht, wohingegen chronisches Brennen eher gegen eine Pilzinfektion spricht (Baltzer *et al.* 2006, Mendling 1995,

Hofmann-Aßmus 2012). Das klinische Bild einer kleinen Kolpitis ist weiterhin von einem unspezifischen Fluor geprägt (Mendling 1995). Als „Fliegenfängereffekt“ wird das Anheften der Epithelzellen an die langgezogenen, adhäsiv wirkenden Pseudomyzelien des Pilzes beschrieben, wodurch das typische Bild der Flocken entsteht (Petersen 2011a), welches bei der leichten Form noch wenig ausgeprägt ist (siehe **Abbildung 5**). Im Nativpräparat sind noch keine Entzündungszeichen, jedoch weiterhin Blastosporen nachweisbar (Mendling 1995).



Abbildung 5: klinisches Bild der leichten akuten Vaginalcandidose nach (Mendling 2006)

2.10.4 Die mittelschwere Vaginalcandidose

Die klinischen Symptome der mittelschweren Vaginalcandidose ähneln in ausgeprägterer Form der, der leichten Vaginalcandidose (siehe **Abbildung 6**). Der Pruritus manifestiert sich umso heftiger, je stärker die Vulva betroffen ist. In der Folge des Kratzens und Reibens kann es zu Hautbeschädigungen bis hin zu Rhagaden und Erosionen kommen (Baltzer *et al.* 2006, Mendling 1995, Hofmann-Aßmus 2012). Die auftretenden Symptome reichen von einer akuten floriden exsudativen Form mit weißlichem Ausfluss und vielen gekeimten Hefezellen bis zum anderen Extrem, bei dem man kaum Ausfluss und Keime findet, aber ein extremer Juckreiz besteht (Sabel 2007). Ebenso konnten Dysurie und Dyspareunie beobachtet werden (Cullins *et al.* 1999). Es ist also nicht verwunderlich, dass neben klinisch sichtbaren Symptomen, vor allem bei chronisch rezidivierenden Erkrankungen, verstärkt emotionale und psychische Leiden auftreten und einen sensiblen Umgang mit den betroffenen Frauen erforderlich machen (Bechart 1996).

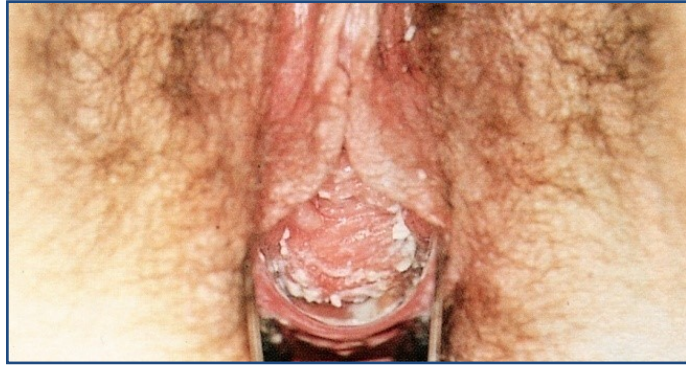


Abbildung 6: klinisches Bild der mittelschweren Vaginalcandidose nach (Mendling 2006)

Im Nativpräparat sind nun verstärkt Leukozyten und Döderlein-Stäbchen nachzuweisen, die auf eine Entzündung hinweisen und das klinische Bild einer Kolpitis papillaris bestätigen. Neben Blastosporen können nun auch vermehrt Pseudomyzelien beobachtet werden (Mendling 1995).

2.10.5 Die schwere Vaginalcandidose

Die schwere Vaginalcandidose zeigt sich klinisch als nekrotisierende Kolpitis und ist vorwiegend von prämenstruellem Juckreiz geprägt. Die unverwechselbar starke Rötung und Schwellung der Vulva mit festem, flockigem und im Extremfall bröckeligem, gelblichem Fluor sind ebenfalls charakteristisch (siehe **Abbildung 7**) (Baltzer *et al.* 2006, Mendling 1995, Hofmann-Aßmus 2012, Petersen 2011a). Als weiteres Symptom können Schmerzen auftreten. Starke Schmerzen treten jedoch nur bei einer sehr ausgeprägter Candidose in Erscheinung (Petersen 2011a). Im Nativpräparat sind nun eindeutig Entzündungszeichen, wie erhöhte Leukozytenzahlen, nachzuweisen (Mendling 1995).



Abbildung 7: klinisches Bild der schweren Vaginalcandidose nach (Mendling 2006)

2.11 Diagnostische Verfahren

Der Vulvabereich zählt aufgrund seiner hohen sensiblen Versorgung zu den empfindlichsten Körperbereichen der Frau. Kommt es zu Störungen und Entzündungen, wird dies als besonders unangenehm empfunden und oft schon gespürt, bevor Symptome klinisch sichtbar werden. Dies zeigt, dass eine gute Diagnostik oberste Priorität hat, um nachzuweisen, ob tatsächlich eine Infektion vorliegt (Petersen 2011a).

2.11.1 Anamnese und Spekulumuntersuchung

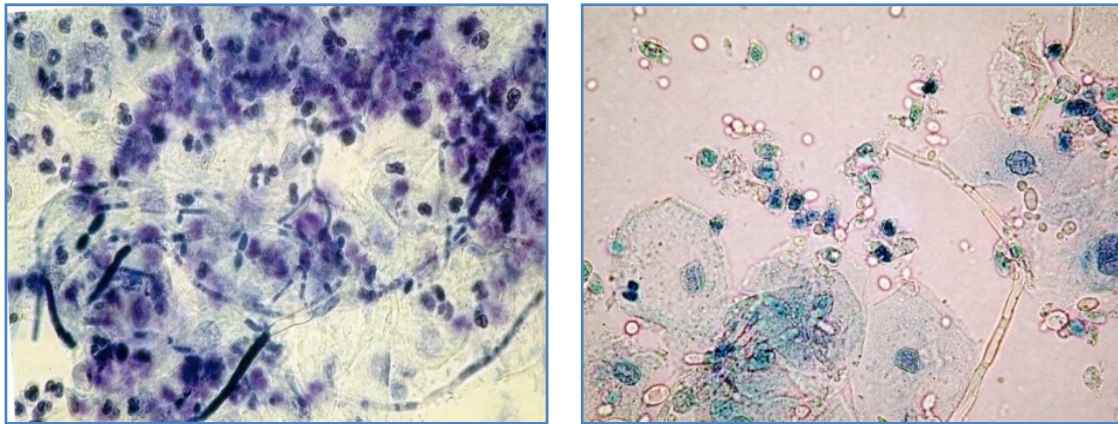
Die alleinige Durchführung von Anamnese und makroskopischer Evaluierung mittels Spekulumuntersuchung kann die Ätiologie der vaginalen Infektion nicht bestimmen. Diese Art der Untersuchung führt häufig zu Fehldiagnosen und daraus resultierend zu falschen Therapiemethoden (Rauch 2010).

Beweisführend dafür ist eine Studie von Novikova und Mårdh (2002). 83 Frauen, die in ihrer Vorgeschichte bereits eine rezidivierende Vaginalcandidose erlebten, wurden mittels Fragebogen, der 32 Parameter erfasste und einer klinischen Untersuchung von 10 Parametern begutachtet. Im Anschluss wurden alle Frauen mikroskopisch auf Candida-Kulturen untersucht. Das Ergebnis der Studie war, dass sowohl 43 Frauen mit positiven Kulturen als auch 40 Frauen ohne positive Kulturen, nach der Anamnese sowie rein klinischer Untersuchung ätiologische Faktoren einer rezidivierenden Candida-Infektion aufwiesen (Novikova und Mårdh 2002). Dies beweist, dass eine kulturelle Untersuchung unabdingbar ist, um Kultur-positive Frauen von Kultur-negativen Frauen zu differenzieren. Außerdem stellte eine Studie von Masata et al. (2010), anhand einer ausführlichen Literaturrecherche, fest, dass der klinische Alltag stark von klinischen Dogmen beeinflusst ist, die auf mehrere vaginale Erkrankungen schließen können (Masata *et al.* 2010).

2.11.2 Mikrobiologischer Erregernachweis

Um eine optimale und individuelle Therapie gewährleisten zu können, wird als Grundlage der Diagnostik der mikrobiologische Erregernachweis mit Identifikation der vorliegenden Candida-Art empfohlen (Groll *et al.* 2011). Die mikrobiologische Untersuchung gelingt am ehesten aus Pusteln oder weißlichen Auflagerungen der Vulva oder aus dem Fluor

(möglichst Flocken oder Bröckel), die in der Regel mit einem Tropfen 0,1 %iger Methylenblaulösung beträufelt und unter dem Phasenkontrastmikroskop durchmustert werden (siehe **Abbildung 8**) (Petersen 2011a). So lässt sich ein Verdacht auf vaginale Candidose zweifelsfrei mikroskopisch bestätigen oder negieren, was die mikroskopische Untersuchung zum Goldstandard macht (Masata *et al.* 2010). Findet sich das typische Pseudomyzel, so ist die Diagnose gesichert und eine weitere Diagnostik überflüssig (Petersen 2011a).



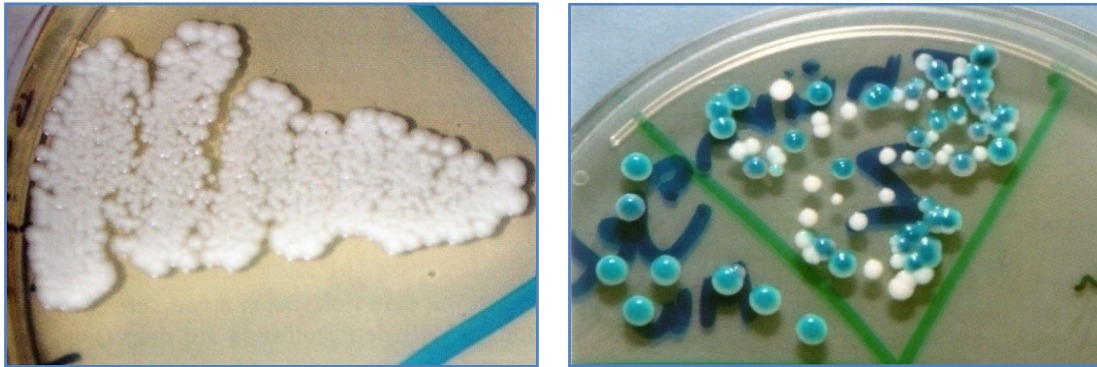
A

B

Abbildung 8: **A:** Mikroskopisches Bild einer ausgeprägten Candidose mit Pseudomyzel und vielen Leukozyten. Fluor in 0,1 % Methylenblaulösung verdünnt; **B:** Nativmikroskopie mit Pseudomyzel, vielen Sprosszellen und Leukozyten (400-fach, 0,1 % Methylenblaulösung), (Petersen 2011a) in eigener Darstellung

2.11.3 Kulturelle Anzuchtung

Ausgewählte Testverfahren, wie die Anzuchtung vaginaler und zervikaler Kulturen sind selten notwendig. Da *Candida* spp, insbesondere *Candida albicans* jedoch ebenso in der gesunden Vagina vertreten sein kann (Evans 1990), kann die kulturelle Anzuchtung in klinisch und mikroskopisch unsicheren Fällen oder auch zur Differenzierung der Hefe ein hilfreiches Diagnosetool darstellen (Petersen 2011a, Baltzer *et al.* 2006, Mendling und Brasch 2010, Quan 2010, Reed und Eycler 1993). Als Goldstandard gilt die Anzuchtung auf Sabouraud-Dextrose-Agar (siehe **Abbildung 9A**). Weitere Anzuchtungsmöglichkeiten sind beispielsweise die Chrom-Agar-Platte (siehe **Abbildung 9B**) oder Reisagar-Platte (siehe **Abbildung 9C**).



A

B



C

Abbildung 9: **A:** *Candida albicans* auf Sabouraud-Agarplatte; **B:** Chromagar. Kolonien von *Candida albicans* (weiß) und *Candida glabrata* (blau); **C:** *Candida albicans* auf Reisagar mit den typischen Clamydosporen am Ende eines Pseudomyzefadens (400-fache Vergrößerung), (Petersen 2011a) in eigener Darstellung

2.11.4 Biopsie

In seltenen, unklaren Fällen, wenn beispielsweise unklare Knötchen oder Hyperkeratosen festgestellt werden, ist eine Biopsie für die Diagnostik hilfreich (Petersen 2011a).

2.11.5 Unterstützende diagnostische Möglichkeiten

Neben den bisher genannten Testverfahren, kann eine vaginale pH-Wert-Bestimmung ebenso hilfreich sein (Mendling und Brasch 2010). Bei einer *Candida*-Infektion liegt der pH-Wert zwischen 4,0-4,5. Werte über 4,7 deuten auf einen bakteriellen Befall oder eine Infektion mit Trichomonaden hin. Bei einem negativen Befund im Rahmen der Mikroskopie und einem normalen pH-Wert zwischen 4,0-4,5 muss zur eindeutigen Diagnostik eine Kultur angesetzt werden (Sabel 2007).

Hinsichtlich einer optimierten, individuellen Therapie und aufgrund möglicher Resistenzen gegenüber angewandten Antimykotika, wird im Allgemeinen eine in-vitro-Empfindlichkeitstestung (MHK = Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration), die mit standardisierten Techniken gegenüber allen Antimykotika erfolgen kann, für alle Candida-Isolate empfohlen (Groll *et al.* 2011).

2.12 Begriffserklärung „Antimykotika“ und ihre Einteilung

Wirkstoffe, die dazu befähigt sind Pilze abzutöten (fungizide Wirkung) oder diese in ihrem Wachstum zu hemmen (fungistatische Wirkung) werden als Antimykotika bezeichnet (Reuter und Myers. 2004).

Paul Ehrlich (1854-1915) war einer der Ersten, der zur Bekämpfung mikrobiell verursachter Erkrankungen propagierte, Substanzen mit selektiver Toxizität zu entwickeln. Grundvoraussetzung war es, Unterschiede im Stoffwechsel von Mikro- und Makroorganismen auszunutzen, um die Krankheitserreger maximal zu schädigen und den Wirtsorganismus zu schonen (Stahlmann *et al.* 1991). Eine Übersicht aller in dieser Arbeit besprochenen Antimykotika liefert **Tabelle 4**.

Tabelle 4: tabellarische Auflistung aller in dieser Arbeit erläuterten Antimykotika

| Substanzklasse | Antimykotikum | Entdeckung | Quelle |
|----------------|----------------|-----------------|---|
| Polyene | | | |
| | Nystatin | 1950 | (Hazen EL 1950) |
| | Amphotericin B | 1956 | (Kummer <i>et al.</i> 2000, Gold <i>et al.</i> 1955) |
| Azole | | | |
| | Clotrimazol | 1969 | (Kummer <i>et al.</i> 2000, Müller 2001) |
| | Miconazol | 1969 | (Godefroi <i>et al.</i> 1969) |
| | Econazol | Ende 60er Jahre | (Anaissie <i>et al.</i> 1991, Steinhilber <i>et al.</i> 2005, Stahlmann <i>et al.</i> 1991) |
| | Ketoconazol | 1977 | (Heeres <i>et al.</i> 1979, Thienpont <i>et al.</i> 1979, Thienpont <i>et al.</i> 1980) |
| | Itraconazol | 1986 | (Müller 2001) |
| | Fluconazol | 1988 | (Kummer <i>et al.</i> 2000, Müller 2001) |
| | Sertaconazol | Ende 90er Jahre | (Brodt 2012) |
| | Voriconazol | Ende 90er Jahre | (Scheiningger 2004) |
| | Posaconazol | Ende 90er Jahre | (Scheiningger 2004) |
| | Ravuconazol | Ende 90er Jahre | (Scheiningger 2004) |
| | Albaconazol | Ende 90er Jahre | (Scheiningger 2004) |

| Echinocandine | | | |
|---------------|---------------|------|---|
| | Capsosungin | 2002 | (Müller 2001, Karow und Lang-Roth 2011) |
| | Anidulafungin | 2009 | (Karow und Lang-Roth 2011) |
| | Micafungin | 2012 | (Karow und Lang-Roth 2011) |

2.13 Polyene

2.13.1 Allgemeines

Polyene sind organische Verbindungen, deren chemische Struktur durch einen Makrolidring, welcher durch eine Esterformation oder ein Lacton geschlossen ist, gebildet wird. Charakteristisch sind zwei oder mehrere C-C-Doppelbindungen. Nach der Anzahl der molekular enthaltenen Doppelbindungen werden Diene, Triene etc. differenziert. Bedeutsam ist ebenfalls die Anordnung der enthaltenen Doppelbindungen, nach der die Polyene weiterhin in isolierte, kumulierte oder konjugierte Verbindungen unterschieden werden, wobei Letztgenanntes die stabilste Form darstellt. Da die meisten Polyene eine schlechte Löslichkeiten und ein hohes toxisches Potenzial aufweisen, eignen sie sich nicht für den medikamentösen Gebrauch. Von sechzehn Polyenen, die gegenüber der Gattung Candida ausreichende Hemmwirkungen zeigen, kommen weltweit nur vier davon klinisch zum Einsatz (Nuess 2007): Nystatin, Amphotericin B, Candicidin sowie Natamycin, wobei sich die beiden letztgenannten, trotz außerordentlich guter antimykotischer Wirksamkeiten in der Therapie vaginaler Hefepilzinfektionen nicht bewährten (Raab 1974).

2.13.2 Wirkmechanismus

Die Zytoplasmamembran der Hefepilze charakterisiert den Hauptangriffspunkt der Polyene. Sie enthält den wichtigen Bestandteil Ergosterol, der schrittweise aus dem Stoff Squalen synthetisiert wird und weder bei Bakterien noch menschlichen Zellen zu finden ist (Reuter und Myers. 2004). Dies ist für die antimykotische Behandlung elementar, denn außerhalb dessen besteht eine hohe molekularbiologische Ähnlichkeit zur menschlichen Zelle. Durch Bildung von Komplexen zwischen dem membranständigen Ergosterol und Nystatin bzw. Amphotericin, kommt es zu einer Modifikation der physiko-chemischen Eigenschaften an der Plasmamembran und in der Folge zu einer Porenbildung, was durch den Verlust von K^+ oder Mg^{2+} -Ionen erfasst werden kann. Treten die Polyene in höheren Konzentrationen auf, verliert die Pilzzelle sogar die Fähigkeit Makromoleküle

zurückzuhalten, was unmittelbar zur Apoptose führt. Die Selektivität der Toxizität für die Pilzzelle wird dadurch begründet, das Polyene eine ca. 50-fach größere Affinität zu Ergosterol als zu Cholesterol, dem quantitativ wichtigsten Sterol, welches auch in der menschlichen Zelle vorzufinden ist, aufweisen. Kommen die Polyene in höheren Konzentrationen zum Einsatz, steigt die Affinität zu Cholesterol, was die menschliche Zelle, ähnlich der Pilzzelle, schädigen könnte. Als weiterer Wirkmechanismus wird zusätzlich zur Interaktion mit Ergosterol eine oxidative Schädigung der Pilzzelle diskutiert (Kummer *et al.* 2000, Karow und Lang-Roth 2011).

2.14 Azole

2.14.1 Allgemeines

Azole sind 5-gliedrige heterozyklische Verbindungen, die im Kern 2-4 Stickstoffatome enthalten. Nach der chemischen Grundstruktur handelt es sich um Imidazol-oder Triazol-Derivate, die sich ihren hauptsächlichen Wirkmechanismus teilen (Stahlmann *et al.* 1991, Kummer *et al.* 2000).

2.14.2 Wirkmechanismus

Die antimykotische Wirkung der Azole wird durch den gemeinsamen heterozyklischen Fünfer-Ring realisiert, der vergleichsweise nur einen geringen Anteil an der Gesamtstruktur hat und zahlreiche Modifikationen zulässt (Stahlmann *et al.* 1991, BgVV. 2001). Durch zusätzlich vorhandene Molekülgruppen ergeben sich differente physikochemische Eigenschaften, z.B. die Wasserlöslichkeit und damit tragende Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen (Kummer *et al.* 2000). Die fungistatische bzw. fungizide Wirkung der Azole beruht auf der Blockierung der enzymatischen Biosynthese von Ergosterol, einem essenziellen Bestandteil der Zellmembran von Pilzen, was zu einer erhöhten Unterbrechung des Mycelwachstums und Replikation führt.

Durch Bindung der Stickstoffatome im Azolring, kommt es konzentrationsabhängig zu einer partiellen oder auch totalen Hemmung des Enzyms Lanosterol-14- α -Demethylase, das zu den pilzspezifischen Cytochrom-P450-Enzymen gehört. In der Folge wird in empfindlichen Pilzen eine NADPH-abhängige Oxygenase gehemmt und dadurch die

oxidative Demethylierung der Ergosterolvorstufe Lanosterol unterbunden. Als Konsequenz werden „falsche“ C¹⁴-Sterole wie Lanosterol oder Methyfecosterol, 24-Methylen-Hydrolanosterol oder Obtusifoliol in die Zellmembran eingebaut (Kummer *et al.* 2000, BgVV. 2001, Munayyer *et al.* 2004, EMA. 2005). Sekundär kommt es zu Störungen im gesamten Stoffwechsel der Pilzzelle. Durch einen Anstieg des Sättigungsgrades an kurzkettigen Fettsäuren wird massiv in den Fettstoffwechsel eingegriffen, was tertiär eine gestörte Membranfunktion zur Folge hat. Des Weiteren kommt es zu einem unkoordinierten Anstieg der Chitin-Synthese. Die Permeabilität und Aktivität membrangebundener Enzyme werden gestört, was zur Apoptose der Pilzzelle führt (Kummer *et al.* 2000, Stahlmann *et al.* 1991).

Die toxische Selektion heutiger Azole, wie Itraconazol und Fluconazol, gegenüber Pilzzellen ergibt sich aus der 10²-10⁸ geringeren Affinität der Stickstoffatome zu Cytochromen P450 des humanen Stoffwechsels im Vergleich zu mykotischen Cytochrom P450. Ältere Azole, wie Ketoconazol hingegen weisen „nur“ etwa 10³⁻⁴ mal höhere Affinitäten zu dem mykologischen Cytochrom P450 auf, was sie in höheren Konzentrationen auch für den humanen Stoffwechsel gefährlich werden lässt.

Weitere Wirkmechanismen werden vermutet, da beispielsweise Miconazol auch unter anaeroben Bedingungen (also unabhängig von der Atmungskette und deshalb unabhängig von der C¹⁴-Demethylierung) eine antimykotische Wirkung entfaltet (Kummer *et al.* 2000).

In höheren Konzentrationen können Azole, wie beispielsweise Sertaconazol oder Voriconazol, auch direkt an nonsteroidale Lipide der pilzlichen Zellwand binden, was folglich zu einer gesteigerten Permeabilität der Membran und eine anschließende Lyse des Mycels bedingt. In Abhängigkeit von der Konzentration ergeben sich daher sowohl fungistatische als auch fungizide Aktivitäten. Weiterhin können sie die Biosynthese von Triglyceriden und Phospholipiden in der Pilzzelle beeinflussen, was die bakteriostatische oder bakterizide Wirkung einzelner Azole erklärt (Berg und Plempel 1988).

2.15 Echinocandine

2.15.1 Allgemeines

Echinocandine sind semisynthetische Lipopeptide, deren Grundstruktur durch ein zyklisches Hexapeptid gebildet wird.

2.15.2 Wirkmechanismus

Die Pilzzellwand setzt sich zu 90 % aus den Polysacchariden Chitin, Glucan und Mannan zusammen. Essenzielle Bestandteile der Zellwand sind die Kohlenhydratpolymere $\beta(1,3)$ -D-Glucan sowie $\beta(1,6)$ -Glucanfibrillen, welche der Zellwand Struktur und Festigkeit verleihen. Humane Zellen besitzen keine derartige Zellwand, weshalb sich die fungizide Wirkung der Echinocandine ausschließlich gegen pilzliche Erreger richtet. Der Wirkmechanismus der Echinocandine beruht auf der Hemmung der $\beta(1,3)$ -D-Glucan-Synthase. Dies ist ein Enzymkomplex, der für die Biosynthese von $\beta(1,3)$ -D-Glucan durch den Einbau von Glucose und Glucanfibrillen, maßgebend verantwortlich ist. Folglich führt der Glucan-Mangel zu einer osmotischen Instabilität in der Pilzzellwand. Diese wird brüchig und kann nicht mehr weiter wachsen, was schlussendlich zum Zelltod führt (Karow und Lang-Roth 2011, Ernst 2001, Feldmesser *et al.* 2000, Schäfer-Korting und Holzgrabe 2003).

3. Ziele der Arbeit

Vaginale Candidosen stellen mit circa 20-30 % aller gynäkologischen Erkrankungen ein ernst zu nehmendes medizinisches Problem dar, welches vorwiegend junge Frauen zwischen dem 20. und 45. Lebensjahr betrifft. Als Haupterreger gilt *Candida albicans*, welcher durch ein vielseitiges Repertoire an Virulenzfaktoren charakterisiert ist und in mehr als 85 % der kulturell gesicherten vaginalen Candidosen isoliert werden kann. Dennoch bildet nicht jede Frau, die Träger des opportunistischen Erregers *Candida albicans* ist, das klinische Erscheinungsbild einer vaginalen Mykose aus.

Hieraus ergibt sich Ziel 1 dieser Arbeit:

Es sollen potenziell prädisponierende Faktoren einer vaginalen *Candida*-Infektion anhand publizierter experimenteller und epidemiologischer Daten, basierend auf einer systematischen Literaturrecherche, erörtert und diskutiert werden. Insbesondere sollen die Einflussfaktoren Schwangerschaft, orale Kontrazeptiva, Diabetes mellitus, HIV-Erkrankung und Antibiotika-Einnahme genauer analysiert werden.

In der Therapie vaginaler Mykosen wird ein breites Repertoire verschiedener Antimykotika angeboten, welche sich in der Art der Einnahme, Dauer der Therapie sowie Wirksamkeit von einander differenzieren. Insbesondere während einer Schwangerschaft müssen potenzielle Risiken für den Fetus mit berücksichtigt werden. Weiterhin geht aus zahlreichen Forschungsbelegen hervor, dass die Bedeutung von *Candida albicans* progredient zunimmt. Eine Ursache hierfür ist der rasante medizinische Fortschritt, aufgrund dessen die Zahl immunsupprimierter Menschen stetig steigt, wodurch sich die Anfälligkeit gegenüber dem Erreger erhöht.

Daraus ergibt sich Ziel 2 dieser Arbeit:

Es sollen alle derzeit existierenden Antimykotika, welche gegen *Candida albicans* fungieren, anhand bisheriger Forschungsdaten aus publizierten Studien, in Abwägung von Nutzen und Risiken in der Behandlung vaginaler Candidosen, beurteilt werden. Auch hier dient eine systematische Literaturrecherche als Grundlage. Ziel ist es, ein Therapiefaizit für betroffene Frauen außerhalb sowie während der Gravidität oder mit Immunsuppression resümieren zu können.

4. Methoden

Zu der Thematik wurde international publizierte Literatur, vorwiegend aus der Meta-Datenbank Pubmed, herangezogen und analysiert. Ebenso wurden Bücher, Artikel und Fachzeitschriften mit einbezogen. Es wurden lediglich Studien berücksichtigt, in denen die Diagnose „vaginale Candidose“ auf der Grundlage mikrobiologischer oder kultureller Anzucht getroffen wurde. Eine zeitliche oder örtliche Einschränkung wurde nicht vorgenommen.

Bei Pubmed wurde gezielt nach folgenden englisch-sprachigen Schlüsselwörtern gesucht:

| | |
|----------------------------------|---|
| Allgemein | defense mechanisms against vaginal candidiasis diagnosis of vaginal candidiasis treatment of vaginal Candida infection vaginal Candida albicans vaginal candidiasis vaginal flora vaginal fungi vaginal immunology virulence factors of Candida albicans |
| Prädisponierende Faktoren | estrogen in vaginal candidiasis immunology during pregnancy lactobacilli in vaginal candidiasis vaginal candidiasis and antibiotics vaginal candidiasis and diabetes vaginal candidiasis and HIV vaginal candidiasis and oral contraceptives vaginal candidiasis during pregnancy |
| Therapie | albaconazole/ amphotericin/ anidulafungin/ capsfungine/ clotrimazole / econazole/ fluconazole/ itraconazole/ ketoconazole/ micafungin/ miconazole/ nystatin/ posaconazole/ ravuconazole/ sertaconazole/ voriconazole against vaginal candidiasis albaconazole/ amphotericin/ anidulafungin/ capsfungine/ clotrimazole / econazole/ fluconazole/ itraconazole/ ketoconazole/ micafungin/ miconazole/ nystatin/ posaconazole/ ravuconazole/ sertaconazole/ voriconazole during pregnancy |

5. Ergebnisse

5.1 Untersuchung möglicher Ursachen und prädisponierender Faktoren

Die vaginale Candidose kann in eine primäre sowie in eine sekundäre Erscheinungsform rubriziert werden. Die idiopathische primäre Form grenzt sich von der sekundären Sporadischen multifaktorieller, bekannter Ursache, ab. Die Mehrheit hochsymptomatischer Frauen weist mikrobiologisch eine erhöhte Anzahl von Mikroorganismen auf. Dem gegenüber steht die Aussage, dass auch minimale Symptome mit einer erhöhten Anzahl von Organismen bzw. eine stark ausgeprägte Symptomatik mit einer kleinen Anzahl von Organismen assoziiert sind. Dies legt nahe, dass mehr als ein pathogener Mechanismus für das Auftreten einer vaginalen Candida-Infektion verantwortlich ist (Fidel und Sobel 1996).

5.2 Schwangerschaft als prädisponierender Faktor vaginaler Candida-Kolonisation

Der präpubertäre sowie der postmenopausale Hefenachweis von *Candida albicans* bei gesunden Frauen liegt physiologisch bei 5 bis 10 % (Schnell *et al.* 1972, Mendling *et al.* 1979, Mendling 1995). In der hormonellen Ruheperiode sind vaginale Hefekolonisationen gesunder Mädchen selten zu beobachten, weshalb Vaginalmykosen bis zum 8. Lebensjahr unwahrscheinlich sind. Auch gesunde geschlechtsreife, nicht-schwangere Frauen weisen weltweit eine Hefe-Kolonisation der Vagina mit etwa 10 % auf (Odds 1979, Schnell 1982, Mendling 1995). In der Schwangerschaft steigt der prozentuale Wert, durch einen kontinuierlichen Anstieg der vaginalen Sprosspilz-Kolonisation bis zum Geburtstermin, auf das Doppelte bis Dreifache, sodass am Ende der Schwangerschaft *Candida albicans* in 25 bis 30 % im Vaginalsekret nachgewiesen werden kann (Mendling 1995, Maccato und Kaufman 1991, Frauenärzte. 2013, Baltzer *et al.* 2006, Friese und Kachel 1998).

Belegt wird dies durch eine bulgarische Studie von Nikolov *et al.* (2006), dessen Ziel es unter anderem war, die Inzidenz der vaginalen *Candida*-Besiedlung bei schwangeren Frauen im dritten Trimenon sowie die Erregerart einer potenziellen Besiedlung zu bestimmen. 172 Frauen mit normal verlaufender Schwangerschaft wurden im dritten Trimenon untersucht. In 28,4 % der Fälle (49 Frauen) konnte eine vaginale Kolonisation ausgemacht werden, von denen *Candida albicans* mit 89,7 % (44 Frauen) und andere *Candida*-Spezies wie *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* sowie *Candida glabrata* in 10,3% der Fälle (5 Frauen) isoliert wurden (Nikolov *et al.* 2006).

Ebenfalls 2006 publizierte García et al. eine spanische Studie, welche 493 schwangere Frauen zwischen Dezember 1998 und Februar 2000 unter anderem auf das Vorkommen vaginaler Kolonisation im dritten Trimenon untersuchten. Die Prävalenz von *Candida* spp. betrug 28 % (davon *Candida albicans* 90,4 %; *Candida glabrata* 6,3 %, *Candida parapsilosis* 1,1 %, *Candida kefyr* 1,1 %, nicht identifizierte Spezies 1,1 %) (García Heredia *et al.* 2006).

Die These, dass die Inzidenzrate einer vaginalen Hefepilz-Kolonisation während der Schwangerschaft durch *Candida albicans* auf etwa 30 % steigt, wird neben den beiden erläuterten Studien, von den meisten Autoren, sowie weiteren zahlreichen, methodisch vergleichbaren, ausreichend großen Fallstudien manifestiert (Margariti *et al.* 1997, Rauch 2010, Mendling 1995, Patt *et al.* 1972, Odds 1979, Schnell 1982).

Dennoch werden gegenteilige Meinungen, wie von Nowakowska et al. (2009), publiziert. In seinen Analysen der polnischen Studie wurden 627 Probandinnen auf das Vorhandensein oraler, vaginaler sowie rektaler Hefepilzkolonisationen untersucht. Im Gegensatz zu den bisher erläuterten Studien wurden in seinem Patientenklientel sowohl gesunde schwangere Frauen (HP), als auch gesunde, nicht-schwangere Frauen (HN), schwangere Frauen mit Diabetes (PD) und nicht-schwangere Frauen mit Diabetes (ND) betrachtet. Bei 69,8 % der nicht-schwangeren Frauen und 58,5 % der schwangeren Frauen konnten Pilze oral und/oder vaginal und/oder intestinal nachgewiesen werden. Bei der Untersuchung der vaginalen Proben stellte sich heraus, dass mit 16 % vaginalem Pilzbefall die schwangeren Frauen einen geringeren Pilzbefall hatten als die nicht-schwangeren Frauen (27 %), was auf eine protektive Wirkung der Schwangerschaft auf die Prävalenz von Pilzen hindeutet (Nowakowska *et al.* 2009).

Im Folgenden sollen potenzielle Ursachen beider Thesen analysiert werden.

5.2.1 Einfluss des Sexualhormons Östrogen auf die Inzidenzrate vaginaler Candida-Kolonisation

Als primäre Einflussquelle auf eine erhöhte Inzidenzrate einer vaginalen Kolonisation in der Schwangerschaft, wird der Einfluss der Schwangerschaftshormone, insbesondere Östrogen, diskutiert.

Wie bereits in den Vorbetrachtungen erläutert, führt ein erhöhter Östrogenspiegel zu einer Reduzierung des Vaginalepithels (Sonnex 1998) sowie zu einem erhöhten Glukosegehalt im Vaginalsekret (Herzog 1983). In der Folge ist das Substratangebot für *Candida albicans* erhöht und die Vaginalschleimhaut leichter zu passieren (Herzog 1983). Weiterhin besitzt *Candida albicans* Östrogenrezeptoren (Mendling 2006), durch welche der Übergang von der Hefeform in die Hyphenform erleichtert wird, was zusammenfassend mit einer gesteigerten vaginalen Kolonisation korreliert.

Studien von Fidel und Sobel (1996) stellten sogar fest, dass Östrogen die Antigen-Präsentation von Ovalbumin, sowie das Makrophagen chemotaktische Protein MCP-1, welches der Ansammlung von Makrophagen in der Vagina dient, hemmt (Fidel und Sobel 1996). Demnach wird vermutet, dass Östrogen eine immunreduzierende Wirkung in der vaginalen Abwehr hat.

Eine Vermehrung des Pilzes auf der Vaginalhaut wird für die Entwicklung einer vaginalen Candidose allgemein als Voraussetzung für eine klinisch manifeste Infektion angesehen. In tierexperimentellen Studien an Mäusen konnte beobachtet werden, dass *Candida albicans* nur die während des Östrus vorkommenden kornifizierten Epithelzellen der Vagina besiedelten und bereits nach wenigen Tagen mit der Desquamation dieser obersten Hornschichten spontan eliminiert wurden. Hingegen konnte der Sprosspilz in der Scheide von Mäusen, die mit Östrogen behandelt worden waren, für mehrere Wochen etabliert werden (Spanel-Borowski *et al.* 1976, Patt *et al.* 1972).

5.2.2 Einfluss vaginaler Laktobazillen auf die Inzidenzrate vaginaler Candida-Kolonisation

Die Anzahl der Milchsäurebakterien wird vorwiegend über das weibliche Sexualhormon Östrogen gesteuert. Da der Östrogenspiegel im Rahmen der Schwangerschaft steigt, liegt die Vermutung nahe, dass es durch die erhöhte Anzahl an Döderlein-Stäbchen zu einer gesteigerten Lactatproduktion kommt. Folglich würden pathogene Erreger durch den sauren pH-Wert verstärkt bekämpft werden, was einen protektiven Effekt während der Schwangerschaft gegenüber *Candida albicans* untermauern würde.

In der Tat stellte bereits De Louvois et al. (1975) bei der Untersuchung von 280 schwangeren Frauen fest, dass diese höhere Isolationsraten von pathogenen Keimen aufweisen, umso weniger Laktobazillen vorhanden sind (de Louvois *et al.* 1975). Bestätigt wird dies von Levison et al. (1977) bei der Untersuchung von 18 schwangeren Frauen und 7 nicht-schwangeren Frauen. Der Teil schwangere Frauen mit signifikant geringeren Laktobazillismengen als der restliche Teil schwangerer Frauen, hatte signifikant höhere vaginale Keimzahlen (Levison *et al.* 1977). Tatsächlich kommt es während der Schwangerschaft jedoch zu einem Anstieg des vaginalen pH-Wertes.

Neuerer Ansicht nach hat weniger die Lactatbildung als vielmehr die Bildung von Wasserstoffperoxid (H_2O_2) durch Milchsäurebakterien, welches insbesondere gegenüber anaeroben Bakterien desinfizierend wirkt, eine herausragende Bedeutung.

Untersuchungen haben ergeben, dass schwangere Frauen mit vaginalen Beschwerden eine geringere Anzahl H_2O_2 -bildender Laktobazillen aufweisen als schwangere Frauen ohne Beschwerden (Wilks *et al.* 2004). Hilliers et al. (1992) untersuchte bereits die Beziehung H_2O_2 -bildender Laktobazillen und aufkommenden Krankheitserregern an 275 schwangeren Frauen im zweiten Trimenon. Er stellte fest, dass Frauen mit H_2O_2 -positiven Laktobazillen im Vergleich zu Frauen mit H_2O_2 -negativen Laktobazillen weniger bakterielle Vaginosen, symptomatische Candidiasis sowie vaginale Besiedlungen mit *Gardnerella vaginalis* aufweisen (Hillier *et al.* 1992).

5.2.3 Einfluss auf die Adhäsion von *Candida albicans* an das vaginale Epithel

Als eine weitere Ursache wird über die Anhaftung von *Candida albicans* an das vaginale Epithel debattiert. In einer Studie konnte festgestellt werden, dass vaginale Epithelzellen von 120 schwangeren Frauen mit oder ohne Diabetes unter in-vitro-Bedingungen eine größere Neigung zeigten *Candida albicans* zu binden als 75 nicht-schwangere Frauen und weitere 71 Frauen unter Verwendung oraler Kontrazeptiva. Epithelzellen schwangerer Frauen mit Diabetes zeigten die stärkste Neigung auf *Candida albicans* zu binden, gefolgt von schwangeren Frauen ohne Diabetes mellitus. (Segal *et al.* 1984a). Der genaue Pathomechanismus ist bis heute noch nicht bekannt (Mendling 1995, Tietz und Mendling 2001).

5.3 Schwangerschaft als prädisponierender Faktor vaginaler Candida-Infektion

Nach Mendling (1995) erkrankten schwangere Frauen, trotz der höheren vaginalen Kolonisation, jedoch nicht signifikant häufiger an einer vaginalen Mykose als nicht-schwangere Frauen (Mendling 1995). Folgende Studie unterstützt dieses Ergebnis: Bei der Untersuchung von 1000 Patientinnen wurde in 10,3 % der Fälle (103 Frauen) das Vorkommen vaginaler Hefepilzkulturen festgestellt. Schwangerschaft konnte mit keiner erhöhten Inzidenz vaginaler Candidosen assoziiert werden, wobei jedoch die Zahl der Fälle für eine statistische Analyse zu gering ausfiel (Knippenberger *et al.* 1979).

Zahlreiche Autoren und Studien, die eine Schwangerschaft als prädisponierenden Faktor einer vaginalen Candidose beurteilten, widerlegen die Meinung Mendlings: Von 1050 kulturell getesteten Frauen waren 215 (20,47 %) positiv für Candida-Spezies und zeigten Symptome einer vaginalen Candida-Infektion, wobei eine Schwangerschaft mit als hauptsächlich assoziierter Faktoren erörtert wurde (Ahmad und Khan 2009).

Bestätigt wird dies durch eine prospektive Studie von 1999 bis 2001, die 1138 Patientinnen mit kulturell gesicherter vaginaler Candidose untersuchte und bei 10,3 % eine bestehende Schwangerschaft als assoziierte Ursache herausfilterte (Corsello *et al.* 2003). Auch in Japan wurde eine solche prospektive Studie durchgeführt, mit der Erkenntnis, dass positive Kulturen der Candida-Spezies in Vaginalproben nur bei 15 % der nicht-schwangeren Frauen, jedoch bei 30 % der schwangeren Frauen nachgewiesen werden konnten, was mit einem häufigeren Auftreten einer vaginalen Candida-Infektion assoziiert wurde (Kubota 1998). Eine weitere prospektive Studie untersuchte 303 schwangere Frauen auf vaginale Hefe-Kolonisation. Bei 50 Patientinnen (16 %) konnte *Candida albicans* im Vaginalsekret nachgewiesen werden. Die Mehrheit der Isolate (84 %) wurden mit Anzeichen einer vaginalen Candidose assoziiert (Carrol *et al.* 1973).

Als mögliche Ursache einer erhöhten Candida-Invasion während der Schwangerschaft, wird das zelluläre Immunsystem diskutiert.

5.3.1 Einfluss des zellulären Immunsystems

Im Verlauf einer Schwangerschaft wurde beobachtet, dass eine Verschiebung der Th1-Zytokine zunehmend in Richtung Th2-Zytokine stattfindet und das Verhältnis gegen Ende

der Schwangerschaft wieder in Richtung Th1-Zytokine verlagert wird (Dealtry *et al.* 2000). Mehrere Studien haben gezeigt, dass anti-inflammatorische Th2-Zytokine (insbes. IL-4 und IL-10) schwangerschaftsprotective Eigenschaften besitzen und bei normal verlaufender Schwangerschaft dominieren. Th1-Zytokine hingegen sind die zunehmende Population bei Abortfällen und können zur plazentaren Nekrose sowie zur Aktivierung weiterer immunkompetenter Zellen und somit zur Abstoßungsreaktion führen (Zenclussen 2005). Im Folgenden sollen jene Interleukine genauer betrachtet werden, welche während einer Schwangerschaft entscheidenden Einfluss auf die Abwehrreaktion gegen *Candida albicans* haben.

5.3.1.1 Einfluss von Interleukin-1 β

Da Interleukin-1 β (IL-1 β), ein pro-inflammatorisches Zytokin der Akute-Phase Reaktion, im Scheidensekret schwangerer Frauen nachgewiesen werden konnte, zeigt dies, dass es während der Schwangerschaft synthetisiert wird (Rauch 2010).

Wie eine Studie von Anderson *et al.* (2013), beweist eine Vielzahl an Studien, dass eine *Candida*-Infektion in der Schwangerschaft mit einem gesteigerten genitalen IL-1 β -Spiegel korreliert (Anderson *et al.* 2013): Bei der Untersuchung von 249 schwangeren Patientinnen wurde IL-1 β bei 61 *Candida*-positiven Patientinnen in 95,08 % der Fälle ausgeschüttet, in 4,92 % nicht. In der Kontrollgruppe, die aus 188 *Candida*-negativen, schwangeren Patientinnen bestand, konnte IL-1 β bei 77,13 % nachgewiesen werden und bei 22,87 % nicht. Diese Studie belegt, dass davon auszugehen ist, dass eine *Candida*-Infektion in der Gruppe der Schwangeren eine zusätzliche IL-1 β -Synthese induziert, somit die Konzentration bei Infektion erhöht ist und die pro-inflammatorische Kaskade aktiviert wird (Rauch 2010). Eine prospektive, longitudinale Beobachtungsstudie mit einem Studienkollektiv bestehend aus 134 schwangeren Frauen, untermauert diese Beobachtung. *Candida* spp. konnte im 1. Trimester in 18 Fällen (18,3 %), im 2. Trimester in 25 Fällen (25,5) und im 3. Trimester in 30 Fällen (30,6 %) mittels kultureller Anzucht isoliert werden. Die *Candida*-Besiedlung korrelierte mit einem Anstieg der vaginalen Interleukin-1 β -Konzentration, welcher in der Kontrollgruppe (*Candida*-negative, schwangere Patientinnen) nicht beobachtet wurde (Azbil 2006a).

Unterstützend wirkt auch der Forschungsbeleg von Foster et al. (2007). In seiner in-vitro-Studie wurden vulvovestibuläre Fibroblasten unter anderem mit *Candida albicans* beimpft. Es stellte sich heraus, dass diese Fibroblasten signifikant mehr pro-inflammatorische Zytokine, unter anderem IL-1 β , synthetisieren als jene ohne Zusatz von *Candida albicans* (Foster *et al.* 2007).

Weiterführend fand Donders et al. (2003) im Vergleich von 30 ausgewählten gesunden, schwangeren Frauen mit 62 nicht-schwangeren, gesunden Kontrollpersonen heraus, dass die Produktion von Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten in der Schwangerschaft vermindert wird (Donders *et al.* 2003), was in der Schlussfolgerung eine pro-inflammatorische Reaktion noch wahrscheinlicher macht.

5.3.1.2 Einfluss von Interleukin 8

Weiterhin wird die Bedeutung des pro-inflammatorischen IL-8 debattiert. Wie bereits beschrieben, ist der IL-1 β -Spiegel während der Schwangerschaft erhöht. Es steigert die Expression von IL-8 (Azbil 2006a, Rauch 2010), was mit einer erhöhten chemotaktischen Rekrutierung, insbesondere neutrophiler Granulozyten, einhergeht.

Forschungen von Spear et al. (2008), Pivarcsi et al. (2005) sowie Schaller et al. (2005) bestätigen eine Korrelation einer gesteigerten Konzentration von IL-8 im vaginalen Fluid von *Candida*-positiven Patientinnen im Vergleich zu *Candida*-negativen Patientinnen und unterstützen die These von Azbil (2006), dass vaginale Epithelzellen, die mit *Candida* in Kontakt waren, wesentlich mehr IL-8 synthetisieren, als solche, die frei von *Candida* waren (Azbil 2006a, Spear *et al.* 2008, Pivarcsi *et al.* 2005, Schaller *et al.* 2005).

In der Untersuchung von 249 schwangeren Patientinnen wurde festgestellt, dass IL-8 zu 100 % von *Candida*-positiven Patientinnen (61 Frauen) und zu 94,15 % von *Candida*-negativen Patientinnen (177/188 Frauen) ausgeschüttet wurde. Es konnte zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Expression von IL-8 ausgemacht werden (Rauch 2010). Donders et al. (2003) stellte in seiner Studie sogar fest, dass IL-8 in der Schwangerschaft quantitativ seltener nachzuweisen ist als außerhalb einer Schwangerschaft (Donders *et al.* 2003), was einen protektiven Effekt der Schwangerschaft auf eine vaginale *Candida*-Infektion negieren würde.

5.3.1.3 Einfluss von Interleukin 4

Als Gegenspieler des Interleukin-8 (IL-8) agiert Interleukin 4 (IL-4) als anti-inflammatorisches Zytokin, indem es überschießende Entzündungsreaktionen verhindert (Zamorano *et al.* 2003, Rauch 2010).

Eine Studie von Rolides *et al.* (2006) untersuchte die Hemmung von IL-4 auf die antimykotische Kapazität von humanen mononukleären Phagozyten gegen *Candida albicans* und stellte fest, dass eine hohe IL-4-Konzentration mit einer reduzierten Aktivität mononukleärer Phagozyten gegenüber *Candida* korreliert (Rolides *E* 2006). Eine weitere Studie beschäftigte sich ebenfalls mit dem Kontext der Funktion neutrophiler Granulozyten und der IL-4 Konzentration mit demselben Ergebnis (Tascini *et al.* 1996). Demzufolge supprimiert IL-4 die Immunabwehr gegen eine *Candida*-Infektion (Rauch 2010).

Die bereits erläuterte Untersuchung schwangerer Frauen von Rauch (2010) konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen *Candida*-positiven und *Candida*-negativen Schwangeren feststellen. In der Gruppe der *Candida*-positiven schwangeren Frauen konnte vaginales IL-4 bei 57 Frauen (93,44 %) nachgewiesen werden. In der Gruppe der *Candida*-negativen Frauen waren es 160 Frauen (85,11 %). Quantitativ waren die IL-4-Konzentrationen gering, da IL-1 β das IL-4 inhibiert (Zamorano *et al.* 2003, Rauch 2010). Dies bedeutet, dass der niedrige IL-4-Spiegel in der Schwangerschaft keine protektive Wirkung gegen eine Candidose hat.

Diesem Ergebnis gegenüber steht die Vermutung, dass durch einen erhöhten Östrogenspiegel IL-4 induziert wird. Ouyang *et al.* (2008) untersuchte an einem Mausvagina-Model mitunter die IL-4 Level an mit und ohne Estradiol vorbehandelten Mäusen, welche mit *Candida* infiziert worden waren und einer Kontrollgruppe ohne Infizierung mit *Candida*. Es konnte festgestellt werden, dass die IL-4 Werte in der Gruppe der Estradiolmäuse signifikant höher waren als in den beiden anderen Gruppen (Ouyang *et al.* 2008). Ein erhöhter IL-4-Spiegel geht mit einer reduzierten Abwehr gegenüber einer *Candida*-Infektion einher.

Interessant sind die Ergebnisse von Ledger et al. (2006). Er erkannte in seinen Studien einen Genpolymorphismus mit erhöhter Produktion von varianten IL-4 Allelen bei chronisch rezidivierender Vaginalkandidose (Birkner 2009).

5.4 Orale Kontrazeptiva als prädisponierender Faktor

Die Idee zur oralen Verhütung existiert bereits seit 1919. Im Jahr 1951 gelang es dem Chemiker Carl Djerassi das erste synthetische oral aktive Gestagen zu entwickeln. Erst 1961 kam die erste Antibabypille "Anovlar" in Deutschland auf den Markt (Bauer 2010). Die meisten oralen Kontrazeptiva enthalten das künstliche Östrogen Ethinylestradiol, welches mit verschiedenen synthetischen Gestagenen kombiniert wird. Wie bereits erörtert, ist nach Meinung der meisten Autoren der Gestagenzufuhr der entscheidende Einfluss auf die Proliferation intravaginaler Hefen zuzuschreiben. Die Rolle der oralen hormonalen Kontrazeption als prädisponierenden Faktor vaginalen Hefepilzbefalls wird seither kontrovers diskutiert.

Eine retrospektive Studie von 1974 kristallisierte orale Kontrazeptiva von 1963 bis 1971 als prädisponierenden Faktor eines asymptomatischen sowie klinischen vulvovaginalen Hefebefalls heraus. Die Häufigkeit der vaginalen Candidose stieg von 1963 mit 8,2 % auf 8,7 % im Jahr 1971, unabhängig von der Anwendung oraler Kontrazeptiva. Betrachtet man nur die Auswirkung oraler Kontrazeptiva, deren Anwenderzahlen im genannten Zeitraum auf 7 % stiegen, ergibt sich bei diesen ein Anstieg der vaginalen Candidose von 0,4 % im Jahr 1968 auf 14 % im Jahre 1971 (Pumpianski und Ganor 1974).

Heutzutage befinden sich in einem gesamten Anwendungszyklus der „Antibabypille“ in einem Monat so viele Hormone wie in den 60er Jahren noch an einem einzigen Tag. Unter der sogenannten „Minipille“ versteht man sogar ein Präparat, welches gar keine Östrogene enthält. Durch sogenannte Mehrstufenpräparate wurde die „Pille“ den natürlichen Hormonschwankungen der Frau angepasst (Bauer 2010, Mendling 1995). Dies lässt vermuten, dass seither ein Rückgang der Inzidenz vaginaler Candidosen zu verzeichnen ist.

Stattdessen erforschte Bisshop et al. (1985), bei der Untersuchung vaginaler Flüssigkeit schwangerer und nicht-schwangerer Frauen, dass Vaginalflüssigkeit und Menstruation, die mit Kontrazeptiva durchsetzt sind, als Nährboden für *Candida albicans* fungiert (Bisshop

et al. 1985). Linhares et al. (2001) untersuchte insgesamt 501 vaginal symptomatische Frauen auf Candida-Kulturen. Positive Nachweise ergaben sich bei 364 Frauen (72,7 %). Es wurde postuliert, dass neben anderen Einflussfaktoren, der überwiegende Anteil der Frauen, die Candida-positiv getestet wurden orale Kontrazeptiva nutzten (26,1 % vs 16,8 % bei Frauen, die keine oralen Kontrazeptiva benutzten) (Linhares et al. 2001). Ebenso ermittelte eine Literaturrecherche von 2007 einen direkten Zusammenhang vaginalen Hefepilzbefalls mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva (Wirth 2007).

In einer anderen Studie von 2009 im Raum Indien wurden 1050 Frauen verschiedenen Alters auf Vaginalcandidose untersucht. 215 Patientinnen (20,47 %) konnten positiv auf das Vorhandensein von Candida-Spezies getestet werden. Bei 46,9 % handelte es sich dabei um *Candida albicans*, gefolgt von *Candida glabrata* mit 36,7 %. In der Regel traten die positiven Kulturen bei einer Schwangerschaft, unter Verwendung von Antibiotika oder oraler Kontrazeptiva auf, was die These erneut bestätigt (Ahmad und Khan 2009).

Eine prospektive Studie von 2012 untersuchte, ob orale Kontrazeptiva Einfluss auf das Scheidenmilieu nehmen. Dabei wurden Altersgruppen von 20-30 Jahren sowie von 31-40 Jahren mit und ohne Anwendung oraler Kontrazeptiva untersucht. Es wurde festgestellt, dass sich die vaginale Flora unter Verwendung oraler Kontrazeptiva im Alter statistisch signifikant modifiziert, wobei *Candida* spp. in der Altersgruppe der 20-30 Jährigen unter Anwendung oraler Kontrazeptiva bei nur 10 %, in der Altersgruppe der 31-40 jährigen Frauen jedoch in 24 % der Fälle nachweisbar war (siehe **Abbildung 10**) (Kazi et al. 2012).

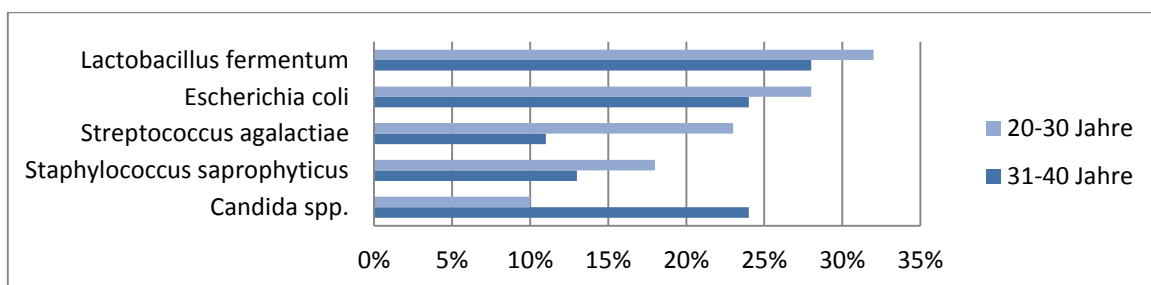


Abbildung 10: Prozentuale Verteilung vaginaler Mikroorganismen bei verschiedenen Altersgruppen unter Anwendung oraler Kontrazeptiva, (Kazi et al. 2012) in eigener Darstellung

Weiterhin verglich die Studie die Werte in einer Kontrollgruppe ohne Anwendung oraler Kontrazeptiva. Der prozentuale Nachweis von *Candida* spp. lag in der Altersgruppe der 20-30 jährigen Frauen bei 14 %, ist also in der Gruppe Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva

geringer. In der Altersgruppe der 31-40 jährigen Frauen konnte *Candida* spp. in nur 10 % nachgewiesen werden. Die Werte in der Gruppe der Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva liegen deutlich darüber (siehe **Abbildung 11**) (Kazi *et al.* 2012).

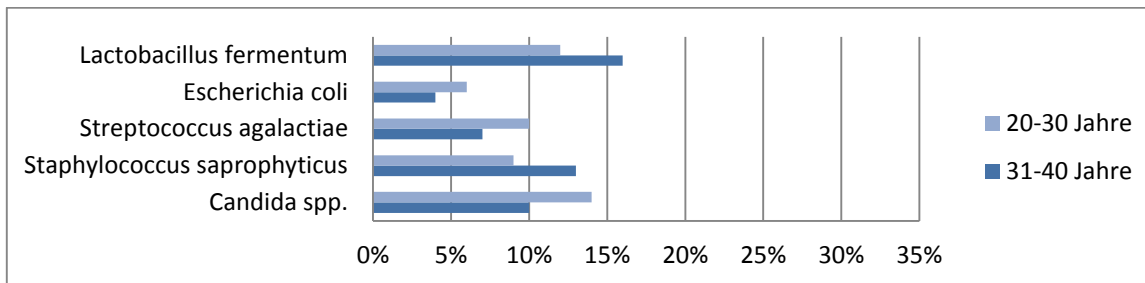


Abbildung 11: Prozentuale Verteilung vaginaler Mikroorganismen bei verschiedenen Altersgruppen ohne Anwendung oraler Kontrazeptiva, (Kazi *et al.* 2012) in eigener Darstellung

Zusammenfassend konnte also ermittelt werden, dass in der Altersgruppe der 20-30 jährigen Patientinnen sowohl mit als auch ohne Anwendung oraler Kontrazeptiva keine statistisch signifikanten Unterschiede im vaginalen Nachweis von *Candida* spp. ermittelt wurden. In der Altersgruppe der 31-40 jährigen Frauen konnte jedoch in der Gruppe der Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva deutlich mehr *Candida* spp. vaginal nachgewiesen werden als in der Gruppe ohne Anwendung oraler Kontrazeptiva (Kazi *et al.* 2012), was die Vermutung zulässt, dass unter langfristiger Anwendung oraler Kontrazeptiva ein erhöhtes Risiko besteht an einer vaginalen Candidose zu erkranken.

Im Folgenden sollen jene Studien, welche einen Zusammenhang zwischen der Einnahme oraler Kontrazeptiva und einer erhöhten Inzidenz vaginaler *Candida*-Infektionen analysierten, tabellarisch zusammengefasst werden (siehe **Tabelle 5**).

Tabelle 5: Studien, die einen Zusammenhang oraler Kontrazeptiva als prädisponierenden Faktor vaginaler Candidosen belegen

| Jahr | Studie | Anzahl der Probandinnen (n) | Ergebnis |
|------|--------------------------|--------------------------------------|---|
| 1974 | Pumpianski <i>et al.</i> | - | Anstieg vaginaler Candidose unter Anwendung oraler Kontrazeptiva von 1968 bis 1971 von 0,4 % auf 14 % |
| 1985 | Bisshop <i>et al.</i> | - | Menstruation oder Vaginalflüssigkeit, die mit Kontrazeptiva durchsetzt ist, stellt ausreichenden Nährboden für <i>Candida</i> -Wachstum dar |
| 2001 | Linhares <i>et al.</i> | Gesamt: 501 Candida-positiv : 354 | Überwiegender Anteil <i>Candida</i> -positiver Frauen nutzen orale Kontrazeptiva (26,1 % vs. 16,8 %) |

| | | | |
|-------------|--------------|---|--|
| 2007 | Wirth | Literaturstudie | Einnahme oraler Kontrazeptiva konnte als prädisponierender Faktor vaginaler Candidosen bestimmt werden |
| 2009 | Ahmad et al. | Gesamt: 1050 Candida-positiv : 215 davon C. albicans: 100 C. glabrata: 79 | Candia-positive Kulturen wurden überwiegend unter Anwendung oraler Kontrazeptiva nachgewiesen |
| 2012 | Kazi et al. | - | Nachweis von Candida spp. in Gruppe der 31-40-jährigen Frauen signifikant höher bei Anwendung oraler Kontrazeptiva, kein Unterschied in Gruppe der 20-30-jährigen Frauen |

Die bisher aufgeführten Ergebnisse werden durch eine weitere Studie von 1979, die 1000 Frauen auf Hefe-Kulturen im Genitalbereich untersuchten, widerlegt. In 10,3 % konnte ein vaginaler Pilzbefall durch Kultivierung nachgewiesen werden. Die Inzidenz einer vaginalen Candidose war unter Anwendung oraler Kontrazeptiva die Gleiche wie in der Kontrollgruppe (Knippenberger *et al.* 1979). 1984 wurden 1002 Frauen unter Anwendung verschiedener Kontrazeptiva auf das Vorhandensein vaginaler Kulturen untersucht. *Candida albicans* konnte bei 13 % der Frauen, die keine Verhütungsmittel nutzten und 16 % der Frauen, welche orale Kontrazeptiva verwendeten, kulturell nachgewiesen werden. Dieser statistisch nicht signifikante Unterschied und die hohe Probandenzahl negiert die bisherige Vermutung, dass orale Kontrazeptiva als prädisponierender Faktor vaginaler Candidosen in Frage kommen (Peddie *et al.* 1984).

Eine 1991 von Roy S. durchgeführte Recherche untersuchte die bis dahin existierende Literatur auf den Zusammenhang zwischen Vaginitis/ Vaginose und vier Formen der Empfängnisverhütung- orale Kontrazeptiva, Intrauterinpressar, Vaginalring und Norplant. Im Vergleich zu den anderen Verhütungsmethoden konnten orale Kontrazeptiva mit einem größeren oder ähnlichen Auftreten von Candidiasis assoziiert werden. Ein direkter Zusammenhang oraler Kontrazeptiva als Auslöser einer erhöhten vaginalen Hefekolonisation konnte jedoch nicht ausgemacht werden (Roy 1991).

Andere Studien, wie Davidson und Oates (1985), die mit Hilfe kultureller Techniken von 1976 bis 1984 insgesamt 1363 Frauen mit verschiedenen Antikontrazeptiva auf vaginale Hefen untersuchten (Mendling 1995), als auch Schmidt *et al.* (1997), die an 120 Frauen mit verschiedener Anwendung oraler Kontrazeptiva die Hefekolonisation aus dem Vaginalsekret erforschten (Schmidt *et al.* 1997), vertreten ebenso die Ansicht, dass kein

Nexus zwischen der Einnahme oraler Kontrazeptiva und einem vaginalen Hefepilzbefall festzustellen ist. Nelson (1997), der die Auswirkungen hormoneller Verhütungsmittel auf Symptome einer vaginalen Candida-Infektion innerhalb des Menstruationszyklus von 448 symptomatischen Frauen untersuchte, negierte ebenfalls einen Kontext (Nelson 1997).

Besonders eindrucksvoll ist eine Langzeitstudie von Meyer und Göttlicher (1998), die an 9098 Patientinnen einer gynäkologischen Praxis keine relevanten Unterschiede in der vaginalen Candida-Kolonisation von Frauen mit oder ohne „Pille“ sahen (Tietz und Mendling 2001). Interessant ist, dass in der bereits beschriebenen Studie von Schmidt et al. (1997) auch der Nexus zwischen der Länge der Einnahme von oralen Kontrazeptiva und dem vaginalen Hefepilzbefall untersucht wurde sowie die Art der Oralen Kontrazeptiva (Kombination oder sequentielle Kontrazeptiva). Es konnte in keinem Fall ein Einfluss auf die Häufigkeit von vaginaler Candida-Besiedlung festgestellt werden (Schmidt *et al.* 1997), was den Ergebnissen von Kazi et al. (2012) widerspricht.

Auch Barousse et al. (2004) veröffentlichte eine Studie, in der 153 jugendliche Mädchen auf das Vorhandensein vaginaler Kulturen in Abhängigkeit von der Anwendung reproduktiver Hormone, der sexuellen Aktivität und weiteren Kriterien untersucht wurden. Dabei konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Gebrauch von Kontrazeptiva und einer Candida-Kolonisation ausgemacht werden (Barousse 2004), was die Vermutung eines potenziellen Zusammenhangs oraler Kontrazeptiva als ursächlichen Faktor vaginaler Candidosen abermals untergräbt.

Im Folgenden sollen jene Studien, welche einen Zusammenhang zwischen der Einnahme oraler Kontrazeptiva und einer erhöhten Inzidenz vaginaler Candida-Infektionen negieren, tabellarisch zusammengefasst werden (siehe **Tabelle 6**).

Tabelle 6: Studien, die einen Zusammenhang oraler Kontrazeptiva als prädisponierenden Faktor vaginaler Candidosen widerlegen

| Jahr | Studie | Anzahl der Probandinnen (n) | Ergebnis |
|------|----------------------|--------------------------------|---|
| 1979 | Knippenberger et al. | Gesamt: 1000 Candida+ : 103 | Inzidenz vaginaler Candidose war unter Einnahme oraler Kontrazeptiva identisch zur Kontrollgruppe |
| 1984 | Peddie et al. | 1002 | Keine signifikante Korrelation zwischen dem Gebrauch oraler Kontrazeptiva und C.albicans im Vaginalsekret |

| | | | |
|-------------|----------------------|--------------------|--|
| 1985 | Davisdson und Oates | 1976 | Keine signifikante Korrelation zwischen dem Gebrauch oraler Kontrazeptiva und C.albicans im Vaginalsekret |
| 1998 | Meyer und Göttlicher | 9098 | keine relevanten Unterschiede in der vaginalen Kolonisation von Frauen mit oder ohne „Pille“ |
| 1991 | Roy | Literaturrecherche | Keine signifikante Korrelation zwischen dem Gebrauch oraler Kontrazeptiva und C.albicans im Vaginalsekret |
| 1997 | Schmidt et al. | 120 | Keine signifikante Korrelation zwischen dem Gebrauch oraler Kontrazeptiva und C.albicans im Vaginalsekret, Kein Zusammenhang zw. Länge oder Art der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit vaginaler Candidose |
| 1997 | Nelson | 448 | Kein Unterschied der Symptomatik innerhalb eines idealisierten Zyklus zw. Frauen mit und ohne Anwendung hormoneller Verhütungsmethoden |
| 2004 | Barousse et al. | 153 | Keine signifikante Korrelation zwischen dem Gebrauch oraler Kontrazeptiva und C.albicans im Vaginalsekret |

5.5 Diabetes als prädisponierender Faktor vaginaler Candida-Infektionen

Eine prospektive Studie von Corsello et al. (2003) untersuchte von Oktober 1999 bis März 2001 insgesamt 931 Patientinnen mit kulturell gesicherter, symptomatischer Vaginalcandidose (Corsello *et al.* 2003). Er konnte Diabetes als assoziierte Ursache fast gänzlich ausschließen. Dennoch gilt insbesondere der schlecht kontrollierte Diabetes als ein oftmals postulierter Risikofaktor für einen mannigfaltigen Pilzbefall der Scheide (Sabel 2007, Daus und Hafez 1975, Nyirjesy und Sobel 2013, Wegmann 1988, Higa 2008).

Ein im Diabetes Zentrum des Christchurch Hospital im Süden Neuseelands durchgeführter Fragebogen erfasste an 144 Frauen im Alter von 18-40 Jahren mit insulinabhängiger Hyperglykämie die Inzidenz vaginaler Symptome eines „Scheidenpilzes“. Dabei wurde die Blutzuckereinstellung durch Messung des glykosylierten Hämoglobins beurteilt (Nicht-Diabetiker Referenzbereich von 30-50mmol/molHäm). Es stellte sich heraus, dass circa 60 % der Befragten eine oder mehrere Episoden einer vaginalen Pilzinfektion allein im Vorjahr erlebten, jedoch nur eine geringe Assoziation der Symptome der Frauen mit der Menge glykosylierten Hämoglobins bestand (Gibb *et al.* 1995).

Eine weitere Studie beschäftigte sich anhand von 627 Probandinnen, darunter gesunde nicht-schwangere Frauen (HN), gesunde schwangere Frauen (HP), schwangere Frauen mit

Diabetes (PD) und nicht-schwangere Frauen mit Diabetes (ND) mit der Bestimmung von Pilzkulturen (Nowakowska *et al.* 2009). Insgesamt wurden 1881 Proben aus der Scheide, dem Mastdarm und der Mundhöhle entnommen und mykologisch untersucht. 391 Frauen (62,4 %) hatten an mindestens einer Stelle einen nachweislichen Pilzbefall. Die Gruppe ND war mit 31 % und die Gruppe PD mit 25 % betroffen. Vaginale Stämme konnten mit 16 % seltener aus der Gruppe HP als aus der Gruppe HN mit 27 % nachgewiesen werden (siehe **Abbildung 12**).

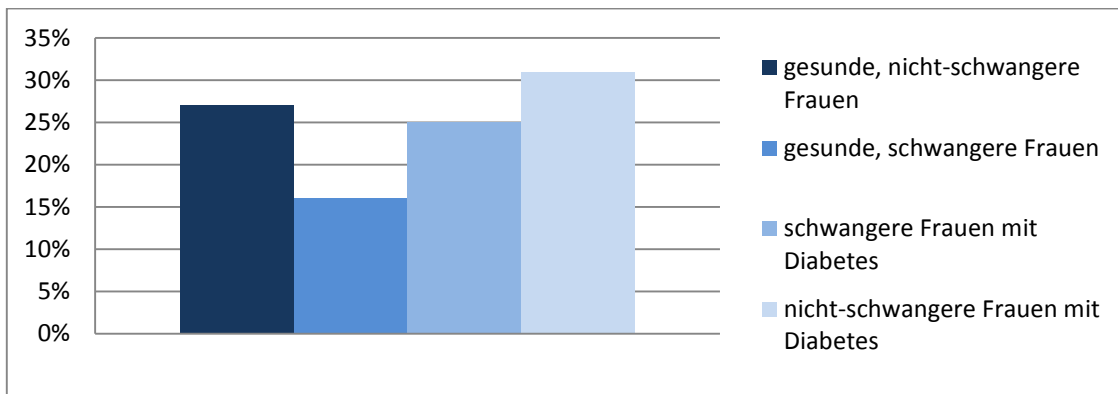


Abbildung 12: Vorkommen vaginaler Stämme von 627 Probandinnen aus der Studie von Nowakowska *et al.* (2009)

Bestätigt wird dies durch eine Untersuchung von 110 schwangeren Frauen mit und ohne Diabetes auf das Vorhandensein vaginaler Kulturen. Vaginale Pilzinfektionen konnten mit 38 % während der Schwangerschaft ermittelt werden, wobei eine erhöhte Prävalenz in der Gruppe der diabetischen Schwangeren erfasst wurde (Parveen *et al.* 2008).

In einer weiteren Studie von Nowakowska *et al.* (2004) verglich die Arbeitsgruppe unter anderem das Vorkommen von Vaginalmykosen zwischen 47 Frauen der Gruppe PD, 72 schwangeren Frauen mit Gestationsdiabetes (GDM) sowie 132 Frauen der Gruppe HN (siehe **Tabelle 7**). Es wurde festgestellt, dass das Risiko einer Vaginalmykose bei Frauen mit PD dreimal so hoch und bei Schwangerschaften mit GDM fast zwei Mal höher ist als in der Kontrollgruppe.

Tabelle 7: Nachweis vaginaler Mykosen nach den Ergebnissen von Nowakowska et al. (2004)

| Studie | Probandenzahl | Ergebnis |
|---|--|--|
| Nowakowska 2004 | Gesamt: 251 schwangere Frauen 119 schwangere Diabetikerinnen (47 PD, 72 GDM) 132 Kontrollen | Nachweis von Pilzen in 59,8 % an min. einer Stelle, Vaginalmykosen: PD: 40,4 % GDM: 22,2 % HP: 13,6 % |
| Legende: PD: schwangere Frauen mit Diabetes, GDM: Frauen mit Gestationsdiabetes, HP: gesunde, nicht-schwangere Frauen | | |

Dieselbe Arbeitsgruppe untersuchte 2004 in derselben Probandengruppe entnommene Proben aus Mundhöhle, Vagina und Rektum mykologisch und konnte insgesamt 12 Pilzarten isolieren. 89,6 % gehörten *Candida* spp. an. Die Prävalenz der Pilze in Vagina und Rektum war signifikant höher bei schwangeren Frauen mit einem schlecht eingestellten Diabetes, gefolgt von Probandinnen mit gut eingestelltem Diabetes (Nowakowska *et al.* 2004c).

Im Folgenden sollen potenzielle Ursachen einer erhöhten Inzidenz vaginaler *Candida*-Infektionen mit Diabetes als prädisponierenden Faktor erörtert werden.

In einer Studie von 1984 wurde der Zusammenhang zwischen der Häufigkeit vaginaler Candidose und der in-vitro-Adhärenz von *Candida albicans* an vaginale Epithelzellen anhand von 347 Frauen untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass Diabetikerinnen in vitro eine erhöhte Adhärenz im Vergleich zu einer Kontrollgruppe aufwiesen (Segal *et al.* 1984b).

Des Weiteren wird eine gestörte Immunantwort im Wirt als mögliche Ursache diskutiert (Nyirjesy und Sobel 2013), mit dem Ergebnis, dass Granulozyten von Diabetikern in geringerer Weise als bei Gesunden *Candida albicans* abzutöten vermögen (Mendling 1995, Mendling und Brasch 2010).

In einer Studie von 2013 wurde erforscht, dass die Artenvielfalt in der vaginalen Pilzflora, bei der Untersuchung gesunder schwangerer Frauen (HP), gesunder nicht-schwangerer Frauen (HN) und schwangerer Frauen mit Diabetes mellitus Typ I (T1DM), bei schwangeren Frauen mit Diabetes und schlechter Blutzuckereinstellung höher und

abwechslungsreicher war als in den Vergleichsgruppen (Zheng *et al.* 2013), was möglicherweise eine weitere Ursache sein könnte.

2004 untersuchte Nowakowska *et al.* 19 verschiedene Pilz-Hydrolasen gesunder schwangerer Frauen, schwangerer Frauen mit Diabetes und Frauen mit Gestationsdiabetes mittels API ZYM Test (bioMerieux). Es konnte analysiert werden, dass die Aktivitäten der alkalischen Phosphatase (ALP) in vaginalen Stämmen sowie der sauren Phosphatase (ACP) aus Stämmen der Scheide und des Mastdarms bei schwangeren Frauen mit Diabetes signifikant niedriger im Vergleich zu gesunden schwangeren Frauen waren. Die höchste Aktivität wurde zu Beginn der Schwangerschaft ermittelt und hatte zwischen der 24-33 Schwangerschaftswoche die niedrigsten Werte. Danach erhöhte sich die Aktivität beider Phosphatasen wieder (Nowakowska *et al.* 2004b).

5.6 HIV-Infektion als prädisponierender Faktor einer vaginalen Candida-Infektion

Das Immunmangelsyndrom (Aids) ist von einer Depletion Th1-Typ CD4⁺-T-Lymphozyten gekennzeichnet und somit von einer gravierenden Störung der spezifischen zellulären Immunität (Groll *et al.* 2011). Die Mehrheit der HIV-infizierten Frauen lebt statistisch betrachtet in Afrika südlich der Sahara. Als primärer Risikofaktor für eine HIV-Infektion bei Frauen gilt ungeschützter heterosexueller Geschlechtsverkehr. Die allgemeinen klinischen Befunde bei Frauen mit HIV-Erkrankung sind ähnlich wie bei HIV-infizierten Männern. Dennoch weisen Frauen mit HIV eine hohe Frequenz einer Reihe von Erkrankungen der Fortpflanzungsorgane, einschließlich Low-grade-Dysplasien des Zervix sowie Vaginalcandidose auf (Fowler *et al.* 1997).

Eine prospektive Studie von 1999 bis 2001, welche 1138 Patientinnen mit Vaginalcandidose untersuchte, konnte HIV als seltene Ursache einer vaginalen Candida-Infektion herauskristallisieren (Corsello *et al.* 2003). Der überwiegende Anteil der Literatur widerspricht Corsello *et al.* (2003) jedoch und sieht HIV als häufige Ursache. Im Folgenden sollen Studien mit aussagekräftigen Probandenzahlen tabellarisch aufgelistet werden, welche eine HIV-Erkrankung als prädisponierenden Faktor einer VVC sehen (siehe **Tabelle 8**).

Tabelle 8: Studien, die einen Zusammenhang einer positiven HIV-Diagnose als prädisponierenden Faktor einer vaginalen Candidose bestätigen

| Jahr/Ort | Studie | Anzahl der Probandinnen (n) | Anzahl der HIV-infizierten Probandinnen(n) | Ergebnis |
|---|----------------|--------------------------------|--|---|
| 2002/ Afrika | Bakare et al. | 305 (im gebärfähigen Alter) | 105 | Prävalenz Candida positiver Fälle trat verstärkt bei HIV+ Patientinnen auf |
| 2003/ USA | Duerr et al. | 1279 (15-55 Jahre) | 856 | Auftreten einer vaginalen Candidose tritt mit erhöhter Inzidenz und Persistenz, nicht jedoch erhöhtem Schweregrad bei HIV+ Patientinnen auf |
| 2004/ USA | Buscemi et al. | 749 (im gebärfähigem Alter) | 334 | Vaginale Candidose trat signifikant häufiger bei HIV+ Patientinnen auf (21,6 % vs. 14 %) |
| Weitere Autoren: (Baker 1994, Cohn 1993, Hankins und Handley 1992, White 1996) | | | | |

Eine Studie von 2004 untersuchte 749 Frauen mit positiver vaginaler Candidose (von Juli 2001 bis Juli 2002) in der Bakteriologischen Abteilung des Francisco Javier Muñiz Krankenhaus von Buenos Aires (Argentinien). Alle Patientinnen waren im gebärfähigen Alter und sexuell aktive Frauen. Bei der Untersuchung stellte sich heraus, dass 334 Frauen HIV-positiv waren. Im Vergleich zu der HIV-negativen Gruppe, trat eine vaginale Candidose signifikant häufiger bei HIV-positiven Patientinnen auf (21,6 % vs 14 %) (Buscemi *et al.* 2004). Bestätigt wird dies von Bakare (2002). Untersucht wurden 169 Frauen, die in 18 verschiedenen Bordellen tätig waren und weitere 136 Frauen ohne Symptome, die regelmäßig im University College Hospital in Ibadan (Nigeria) untersucht wurden und als Kontrollgruppe fungierten. In beiden Gruppen konnte die vaginale Candidiasis als häufigste vaginale Erkrankung diagnostiziert werden. 34,3 % aller Frauen wurden HIV positiv diagnostiziert. Die Prävalenz Candida-positiver Fälle trat verstärkt bei HIV-positiven Frauen auf (Bakare *et al.* 2002). Im Jahr 2003 untersuchte Duerr et al. (2003) die Inzidenz und Persistenz vaginaler Candidosen bei Frauen mit einem Risiko für eine HIV-Infektion. 856 HIV-positive Frauen und 421 HIV-negative Frauen wurden halbjährig an vier Prüfzentren von April 1993 bis Februar 1999 untersucht. Zu Beginn der Studie waren die Frauen zwischen 15 und 55 Jahren alt. Es wurde ermittelt, dass das Auftreten einer Vaginalcandidose mit einer höheren Inzidenz und Persistenz, nicht jedoch mit einem erhöhten Schweregrad bei HIV-infizierten Patientinnen assoziiert ist (Duerr *et al.* 2003). Weitere Autoren konnten die These, dass HIV als prädisponierender Faktor einer vaginalen Candidose gilt sowie, dass HIV-infizierte Patientinnen zu einer vermehrten

Anzahl vaginaler Rezidive neigen, untermauern (Baker 1994, Cohn 1993, Hankins und Handley 1992).

Es drängt sich die Überlegung auf, ob ein solcher Zusammenhang im Verlauf einer Schwangerschaft ebenfalls beobachtet werden kann. **Tabelle 9** gibt eine Übersicht über Studien, die im Rahmen einer Schwangerschaft einen Zusammenhang zwischen einer HIV-Erkrankung und einer vaginalen Candida-Infektion beschreiben.

Tabelle 9: Studien, die im Rahmen einer Schwangerschaft einen Zusammenhang einer positiven HIV-Diagnose als prädisponierenden Faktor einer vaginalen Candidose bestätigen

| Jahr/Ort | Studie | Anzahl der Probandinnen (n) | Anzahl der HIV-infizierten Probandinnen(n) | Ergebnis |
|-------------------------------------|--------------|-----------------------------|--|--|
| 1997/ USA | Burns et al. | 605 | 605 | CD4+-Lymphozyten-Werte <14 % gehen mit einer 2-5fach höheren Wahrscheinlichkeit einer vaginalen Besiedlung/Infektion während der Schwangerschaft und postpartalen Phase einher |
| 2008/ Afrika | Aboud et al. | 2627 | 2292 | Von den HIV+ Frauen hatten 22,4 % eine vaginale Pilzinfektion |
| Weitere Autoren: (Mola 1996) | | | | |

Aboud et al. (2008) führte eine anhand von 2627 Probandinnen aussagekräftige Studie durch. Er verglich die Prävalenz prädisponierender Faktoren, die bei HIV-positiven, schwangeren Frauen vaginale Infektionen hervorriefen. Von 2627 Frauen waren 2292 Frauen HIV-positiv. Von diesen hatten 47,8 % eine bakterielle Vaginose und an zweiter Stelle mit 22,4 % eine vaginale Pilzinfektion (Aboud *et al.* 2008). Eine amerikanische multizentrische, prospektive Kohortenstudie von 1997 erforschte die Beziehung zwischen dem immunologischen Status und der vaginalen Besiedlung bzw. Infektion mit *Candida albicans* anhand von 605 HIV-positiven, schwangeren Frauen. Das Ergebnis der Studie war, dass reduzierte CD4⁺-Lymphozyten-Werte (<14 %) mit einer 2-5 fach erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine vaginale Besiedlung und vaginale Candidiasis während der Schwangerschaft und der postpartalen Phase assoziiert ist (Burns *et al.* 1997). Die Überlegung wird durch eine weitere Studie von Mola (1996) untermauert, die einen Zusammenhang zwischen HIV-Infektionen schwangerer Patientinnen und einem erhöhten Auftreten vaginaler Candidosen sowie gehäufter Rezidive herausfand (Mola 1996).

Die Feststellung, dass vaginale Candidiasis häufiger bei Frauen mit HIV auftritt, führt im Umkehrschluss einiger Forscher in den späten 1980er Jahren zu der Hypothese, dass HIV oftmals bei Frauen mit einer chronisch rezidivierenden Vaginalcandidose diagnostiziert und somit frühzeitig erkannt werden könnte (White 1996).

5.7 Antibiotika als prädisponierender Faktor vaginaler Candida-Infektionen

Heutzutage werden Antibiotika und deren Derivate, aufgrund ihrer bakteriostatischen oder bakteriziden Wirkung, vielfach als Arzneistoffe zur Behandlung von Infektionskrankheiten angewandt (Mendling 1995). Als problematisch wird der zunehmende Einsatz sowohl verschreibungspflichtiger Antibiotika als auch von Over-the-Counter-Präparaten, die zu einer Veränderung epidemiologischer Muster führen, gesehen (Jackson *et al.* 2005).

Müller (1976) beschreibt in seinen Untersuchungen, dass die kommensale Besiedlung des Menschen durch Candida-Hefen durch den verstärkten Einsatz antibakterieller Chemotherapeutika zugenommen hat (Müller 1976). Corsello *et al.* (2003) bestätigt diese Hypothese. Er konnte einen vorherigen Antibiotika-Einsatz, anhand von 931 auswertbaren Patientinnen mit kulturell gesicherter Vaginalcandidose, in 15,9 % als prädisponierenden Faktor herausfiltern (Corsello *et al.* 2003). Im selben Jahr analysierte Wilton *et al.* (2003) Studien von sechs Antibiotika (Ciprofloxacin, Ofloxacin, Norfloxacin, Cefixim, Azithromycin und Fosfomycin) auf das Auftreten vaginaler Candidiasis innerhalb der ersten sieben Wochen nach Therapiebeginn. Von 31.588 Frauen (≥ 16 Jahre) konnten nach sieben Wochen 188 Frauen mit einer vaginalen Candidose ermittelt werden. Er stellte fest, dass das relative Risiko der Erkrankung in den ersten drei Wochen nach Beginn einer Antibiotikatherapie am höchsten war (Wilton *et al.* 2003).

Auch Jackson *et al.* (2005) untersuchte 134 positive vaginale Candida-Isolate und assoziierte das gehäufte Aufkommen vaginaler Candida-Infektionen sowie die mögliche Entwicklung sekundärer Resistenzen ebenfalls mit der zunehmenden Anwendung von Antibiotika (Jackson *et al.* 2005). 2009 analysierte eine Studie 1050 Frauen mit Symptomen einer vaginalen Candidose. In 215 Fällen bestätigte sich mit Hilfe kultureller Techniken eine Candida-Infektion. Auch hier konnte eine vorherige Antibiotika-Einnahme gehäuft mit dem Auftreten einer Erkrankung assoziiert werden (Ahmad und Khan 2009).

Mendling (1995) verbindet die Anwendung von Antibiotika mit einer reduzierten Antikörpersynthese und Phagozytoseaktivität, was in der Folge mit einer verminderten Abwehr gegenüber Hefen korreliert (Mendling 1995).

2009 berichtet Wolf et al. von einer Destruktion der vaginalen Milchsäurebakterien nach der Anwendung von Antibiotika, was mit einer gestörten Transduktion von Nitrit aus Nitrat einhergeht (Wolf 2009).

Bereits 1980 stellten Auger et al. fest, dass alle Arten von Mikroorganismen (168 %), insbesondere gram-negative Bakterien (226 %) in Abwesenheit von *Candida albicans* signifikant anstiegen (Auger und Joly 1980). Im Umkehrschluss erörterte Monif et al. (1985) in einer Fallstudie, dass nach bakterieller Vaginose und deren Therapie durch Metronidazol ein Anstieg des vaginalen Sprosspilzbefalls mit nachfolgender vaginaler Candidose auftrat (Monif 1985). Neben Metronidazol konnten ebenso Penicillinen und Tetrazyklinen eine Pilz stimulierende Wirkung zugeschrieben werden. Studien in vitro und im Tierversuch konnten indes unter Anwendung von Tetrazyklinen eine beschleunigte Ablösung junger Sprosszellen von älteren Sprossverbänden demonstrieren, was mit einer Hyperplasie von *Candida albicans* einherging (Mendling 1995). Mendling (1995) und Sabel (2007) gehen davon aus, dass nach Eliminierung einer übermäßigen Bakterien- oder Trichomonadenbesiedlung ein selektiver Wachstumsvorteil, bis dato gering ausgeprägter Sprosskulturen, beobachtet werden kann, da einige Bakterien der Körperflora die Penetration von *Candida albicans* im Gewebe hemmen (Mendling 1995, Sabel 2007).

5.8 Untersuchung pharmakologischer Therapiemöglichkeiten der vaginalen Candida-Infektion

Da eine vaginale Candida-Infektion oftmals mit unangenehmen Symptomen assoziiert ist und neben körperlichen Beschwerden auch zu einer hohen psychischen Belastung führt, ist es notwendig, schnell wirksame Antimykotika mit einer möglichst geringen Rezidivrate zu entwickeln. Insbesondere in der Schwangerschaft ist jedoch eine sorgfältige Abwägung der Nutzen für die Mutter und der möglichen Risiken für den Fetus erforderlich. Da viele Präparate in der Lage sind, die Plazenta und das Nabelschnurblut zu durchdringen, müssen mögliche Nebenwirkungen der Wirkstoffe auf den Fetus eingehend untersucht werden (Mendling und Brasch 2010, Mendling *et al.* 1992).

5.9 Polyenantimykotika in der Behandlung vaginaler Candida-Infektionen

5.9.1 Nystatin

In der Therapie der vaginalen Candidose kam Nystatin zunächst nur in oraler Form zum Einsatz. Erst Mitte der fünfziger Jahre wurde es in Tablettenform (Sloane 1955, Robinson 1955-1956, Ruther *et al.* 1958) oder über ein Vaginal-Ovula auch topisch verabreicht. Mit Hilfe eines Nystatin-Vaginal-Ovula (je 100.00 IE Nystatin) waren sowohl schwangere als auch nicht-schwangere Frauen (n=70 bzw. 159) bereits nach wenigen Tagen beschwerdefrei oder erlebten zumindest eine Linderung der Symptomatik. Es konnten Heilungsquoten von 79 bis 86 % ausgemacht werden (Benchakan *et al.* 1956, Thomas 1957). Erst im Jahre 1960 erfolgte der experimentelle Beweis, dass Nystatin in Ovula-Form das Wachstum von insgesamt 332 Candida-Stämmen hemmt und somit gegen alle klinisch relevanten Candidamykosen fungiert (Spitzbart 1960). Acht Jahre später führte Spitzbart (1968) bei 179 Patientinnen mit rezidivierender Vaginalcandidose eine klinische Studie durch. Die Frauen erhielten täglich ein vaginales Nystatin-Ovula. Nach nur 12 Tagen waren 81,57 % klinisch geheilt und nach einer wiederholten Kombinationstherapie (vaginal und oral) konnten weitere 19 von 33 Frauen ebenfalls geheilt werden (Spitzbart 1968).

Im Folgenden etablierte sich entweder ein einwöchiges Therapieschema, in dem Frauen an fünf Tagen morgens sowie abends und an den zwei Folgetagen nur am Morgen ein Nystatin-Ovula anwandten bzw. ein zweiwöchiges Behandlungsschema, in welchem Frauen das Ovula täglich nur am Morgen applizierten. Odds ermittelte im Durchschnitt der verschiedenen Therapieformen eine allgemeine Heilungsrate von 79 % (Odds 1977). Bedeutender Nachteil der Behandlung lag in der langen Therapiedauer. Da bereits nach wenigen Tagen eine verminderte Symptomatik oder sogar klinische Heilung eintrat, reduzierte sich die Compliance der Anwenderinnen, die Therapie vollständig zu beenden auf 50 % (Masterton *et al.* 1975).

Fan *et al.* (2011) analysierte 287 Candida-Isolate von 283 Frauen mit gesicherter vaginaler Candidiasis. Er therapierte sie entweder mit Nystatin oder mit Fluconazol und stellte fest, dass alle *Candida albicans* und Nicht-*albicans*-Spezies anfällig auf Nystatin reagierten, ebenso alle Fluconazol-resistenten Stämme. Er machte an den Tagen 7 bis 14 und 30 bis 35 Heilungsraten von 85,4 % (129/151) bzw. 83,4 % (126/151) aus. Fluconazol hingegen zeigte eine hohe Resistenzrate. Die Heilungsraten lagen bei 42,9 % der Fluconazol-

resistenten Stämme versus 88,7 % der Fluconazol-empfindlichen Stämme an den Tagen 7 bis 14 sowie 28,6 % versus 76,6 % an den Tagen 30 bis 35 (Fan und Liu 2011).

Nystatin in der Schwangerschaft

Nystatin wurde in der Behandlung schwangerer Patientinnen mit vaginalen Candida-Infektionen zwischen der 28. und 40. Schwangerschaftswoche als das wirksamste Medikament "in vitro" mit der niedrigsten Resistenzrate verifiziert (Guaschino *et al.* 1986). Die empfohlene Dosis während der Schwangerschaft sind 100.000 Einheiten intravaginal/d für zwei Wochen (Soong und Einarson 2009). Auch Lisiak *et al.* (2000) stellte lediglich eine Resistenzbildung gegenüber Nystatin in 10,96 % während der Schwangerschaft fest (Lisiak *et al.* 2000b).

In-vivo-Untersuchungen (n≤389) belegen in der Behandlung vaginaler Candidosen bei schwangeren sowie nicht-schwangeren Frauen, verursacht durch *Candida albicans*, mit Fluconazol und Nystatin, mittlere Heilungsraten von 87 % versus 74 %, während bei Nicht-*albicans* Arten mit Fluconazol 100 % und Nystatin nur 44,4 % ausgemacht wurden (Lisiak *et al.* 2000a, Martins *et al.* 2012). Auch andere Studien publizierten bessere Wirksamkeiten und geringere Rezidive in der Behandlung vaginaler Candidosen schwangerer und nicht-schwangerer Frauen mit Clotrimazol (Eliot *et al.* 1979, Khan und Baqai 2010, Young und Jewell 2001, Ernest 1992) sowie 2 %iger Miconazol-Vaginalcreme (Qualey und Cooper 1975, Wallenburg und Wladimiroff 1976, McNellis *et al.* 1977, Weisberg 1986, Rutter und Newby 2011, Soong und Einarson 2009) gegenüber Nystatin. Mit dem Aufkommen der Azole und der mit ihnen verbundenen verkürzten Behandlungszeiten, wurde Nystatin fast vollständig verdrängt.

5.9.2 Amphotericin B

Nach der Freigabe von Amphotericin B wurde es, aufgrund guter in-vitro-Aktivitäten, die bereits in einer Konzentration von weniger als 1µg/ml-3µg/ml hemmend auf die meisten *Candida*-Stämme wirkten, bei nahezu allen Formen einer *Candida*-Infektion eingesetzt (Kummer *et al.* 2000).

Insbesondere nach intravenöser Gabe konnte in der Therapie generalisierter, septischer Candida-Infektionen hervorragende Therapieerfolge verifiziert werden. Um bessere Verträglichkeiten zu erzielen, entwickelten Schweizer Wissenschaftler Liposomales Amphotericin B als parenterale Darreichungsform, welches weniger nephrotoxisch wirkt (Graninger und Presterl 2004). Es wurde stringent über 24h hinweg in der Standardkonzentration 3mg/kgKG/d (Moen *et al.* 2009) als Infusion verabreicht und nicht wie bisher innerhalb von nur 4h. Mehrere randomisierte Doppelblindstudien (n=73-1095) bei Erwachsenen und in der Pädiatrie beweisen, dass Liposomales Amphotericin B, in der Behandlung invasiver Pilzinfektionen, ebenso wirksam ist wie Amphotericin B Deoxycholat (ca. 50 % der Patienten in jeder Gruppe erzielten einen Behandlungserfolg) (Graninger und Presterl 2004).

In der Behandlung vaginaler Candidosen bewährte sich eine Kombinationstherapie bestehend aus Ampho-Moronal® in Ovula- bzw. in Tablettenform, während die äußeren Genitalbereiche mit Cremes oder Lotion behandelt wurden (Patt *et al.* 1972). Von 2004 bis 2008 untersuchte eine retrospektive Studie die Wirksamkeiten von Amphotericin B Vaginalcreme in der Therapie von Nicht-albicans-Infektionen. Auch hier konnte festgestellt werden, dass bis auf zwei Fälle, alle Frauen (n=16) von ihren ursprünglichen Hefe-Isolaten befreit werden konnten (Hettiarachchi *et al.* 2010). Eine Studie von 2005 bestätigt dies anhand von 32 Patientinnen mit vaginaler, kulturell gesicherter Nicht-albicans-Infektion. Sie erhielten jede Nacht für 14 Tage ein 50mg Amphotericin B-Vaginalzäpfchen. 70 % der Frauen hatten einen Therapieerfolg (Phillips 2005).

Amphotericin B in der Schwangerschaft

Die Datenlage zur Anwendung in der Gravidität ist nur gering. Es gibt Hinweise darauf, dass Amphotericin B plazentagängig ist und sich im Serum des Feten anreichert, sodass Wachstumsretardierungen (Moguchenok 1992, Aleck und Bartley 1997) und Aborte unter Infusionstherapie mit Amphotericin B festgestellt wurden. Es liegen Fallberichte vor, die bei einer parenteralen Applikation im 1. Trimenon der Schwangerschaft kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko erkennen ließen, wohingegen im zweiten und dritten Trimenon vorübergehende Nierenfunktionsstörungen bei Neugeborenen beobachtet werden konnten (Embryonaltoxikologie 2012). Auf der anderen Seite deklarieren zahlreiche Studien die Unbedenklichkeit der Anwendung während der Schwangerschaft (Ismail und Lerner 1982,

Peterson *et al.* 1989, Peterson *et al.* 1993, King *et al.* 1998, Altmeyer 2005). Folglich darf das Medikament intravenös während der Schwangerschaft nur in Absprache mit einem Arzt verwendet werden, wenn der eindeutige Nutzen der Mutter gegenüber den Risiken für das ungeborene Kind überwiegt (Altmeyer 2005, Lauritzen und Paulus 2003).

Die lokale Therapie oraler und vaginaler Mykosen gilt als unbedenklich. Tierversuche, in denen Amphotericin B in 2,5 bis 10 facher humantherapeutischer Dosis lokal zum Einsatz kam und keinerlei Hinweise auf teratogene Effekte beobachtet werden konnten (Hobermann *et al.* 1994) bestätigen diese These.

5.10 Azolantimykotika in der Behandlung vaginaler Candida-Infektionen

5.10.1 Clotrimazol

Das 1969 entdeckte Clotrimazol ist das erste Azol, welches zur Behandlung von Mykosen Anwendung fand. In-vitro-Untersuchungen ergaben effiziente Wirksamkeiten, die sich in niedrigen Dosen fungistatisch und höher dosiert fungizid gegenüber *Candida* spp, *Trichophyton* spp, *Microsporum* spp. sowie *Malazzeria fuffur* (*Pityrosporon orbiculare*) verhielten. Bemerkenswert war auch, dass es darüber hinaus in-vitro-Aktivitäten gegen spezifische gram-positive Bakterien und in sehr hohen Konzentrationen auch gegen *Trichomonas* spp. aufzeigte (Sawyer *et al.* 1975b, Hoepfrich und Huston 1975, Holt 1972, Langsagl und Jedlichkova 1979, Plempel *et al.* 1969, Polonelli und Morace 1984, Shadomy 1971). Aufgrund der vielversprechenden in-vitro-Ergebnisse, folgten noch im selben Jahr erste klinische Untersuchungen (Adam 1969, Büchel *et al.* 1972, Freis 1969).

1970 berichtete Szalmay erstmals von positiven Therapieergebnissen in der Behandlung einer vaginalen Candidose (Wehrspann 1971). Zwei Jahre später kam das Präparat Canesten® auf den Markt und 1973 wurden Heilungsquoten von ≥ 90 % in topischer Therapie mit einer Vaginaltablette Canesten® (100mg) für sechs Tage publiziert (Legal 1973). Rodriguez-Noriega *et al.* (1983) therapierte in einer randomisierten Doppelblindstudie 20 schwangere Frauen und 19 nicht-schwangere Frauen unter anderem mit 1 %iger Clotrimazol-Vaginalcreme. Einen Monat nach Beendigung der Therapie konnten Heilungsraten von 82,1 % ausgemacht werden (Rodriguez-Noriega *et al.* 1983).

Clotrimazol in der Behandlung rezidivierender vaginaler Candida- Infektionen

Die Wirksamkeit von Clotrimazol wurde ebenfalls in der Behandlung schwer therapierbarer rezidivierender Candida-Infektionen untersucht. Mannigfaltige Studien (n=30-151) kamen zu dem Ergebnis, dass der Einsatz von 500mg Clotrimazol-Vaginaltabletten einmal im Monat zur Prophylaxe einer rezidivierenden Candida-Infektion zwar im Verlauf der Therapie eine erfolgreiche Induktion mit Heilungsraten $\geq 80\%$ bewirkt, jedoch nur zu einer bescheidenen langfristigen Schutzwirkung beiträgt (Bushell *et al.* 1988, Davidson und Mould 1978, Miller *et al.* 1984, Sobel *et al.* 1989, Sobel *et al.* 1994), da nach drei Monaten circa 30 % und nach sechs Monaten 85 % Rezidive zu verzeichnen waren (Roth *et al.* 1990).

Clotrimazol in der Schwangerschaft

Auch die Wirksamkeit während der Schwangerschaft und das potenzielle Risiko für den Fetus wurden eingehend analysiert. Guaschino *et al.* (1986) untersuchte 160 ausgewählte Patientinnen in der 28. und 40. Schwangerschaftswoche mit kulturell gesicherter vaginaler Candidose. Die erhaltenen Daten zeigten eine fehlende Wirksamkeit von Clotrimazol (Guaschino *et al.* 1986), was jedoch der überwiegenden Studienlage (n=41-111), in der schwangere Frauen im zweiten oder dritten Trimester mit 200mg Clotrimazol-Vaginaltabletten an drei aufeinander folgenden Tagen behandelt wurden, widerspricht. Sie beschreiben Therapieerfolge mit Heilungsraten $\geq 83\%$ (Higashide *et al.* 1983, Stettendorf *et al.* 1982). Eine ausführliche Literaturstudie (zehn Studien wurden eingeschlossen) von 2001 belegt eindeutig, dass Clotrimazol in der Behandlung vaginaler Pilzinfektionen während der Schwangerschaft effektiver ist als Nystatin (Young und Jewell 2001).

Darüber hinaus führte die topische Therapie im 1. Trimester der Schwangerschaft zu einer Reduktion der Frühgeburtenrate. Mittlerweile unbestritten ist die Tatsache, dass aufsteigende vaginale Infektionen unmittelbar mit einer erhöhten Rate an Frühgeburten assoziiert sind (Roberts *et al.* 2011). Die ungarische Fall-Kontroll-Studie Surveillance von Angeborenen Fehlbildungen untersuchte von 1980 bis 1996 zum einem 22.865 schwangere Frauen, deren Nachkommen mit angeborenen Missbildungen zur Welt kamen und zum anderen 38.151 schwangere Frauen, die gesunde Babys zu Welt brachten. Die Studie beschäftigte sich hauptsächlich mit teratogenen Effekten von Medikamenten, die während

der Schwangerschaft angewandt wurden, um Nutzen und Risiken der Behandlung mit Medikamenten während der Schwangerschaft beurteilen zu können (Czeizel 1999). Die Studienergebnisse zeigten, dass Clotrimazol offensichtlich eine präventive Wirkung auf Frühgeburten aufweist, besonders nach dem Einsatz während des ersten Trimesters der Schwangerschaft und somit zur Reduzierung von Frühgeburten durch Infektionskrankheiten von schwangeren Frauen effektiv eingesetzt werden kann (Kazy *et al.* 2008, Czeizel *et al.* 2007, Czeizel und Rockenbauer 1999, Czeizel *et al.* 1999, Kiss *et al.* 2004). Auch andere Studien, wie die von Roberts *et al.* (2011), konnten bei der Untersuchung von 779 Frauen eine Tendenz in Richtung einer Reduzierung der spontanen Frühgeburten bei Frauen mit asymptomatischer Candidiasis, die mit Clotrimazol behandelt wurde, verzeichnen (Roberts *et al.* 2011). Es konnten keine teratogenen Effekte nach einer vaginalen Clotrimazol-Behandlung beobachtet werden (Czeizel *et al.* 1999).

Anwendung und Dosierung von Clotrimazol

Da die systemische Anwendung von Clotrimazol Wirkstoff abbauende Leberenzyme induziert (Kummer *et al.* 2000, Müller 2001), sowie hohe Inzidenzen von Magen-Darm-Störungen und neurologischen Reaktionen hervorruft, wird es heutzutage in der Behandlung vaginaler Mykosen nur noch topisch verabreicht, was in der Regel gut vertragen wird und nur in Einzelfällen mit lokalen Reizungen assoziiert ist (Tóth und Pálos 1975, Sawyer *et al.* 1975b).

Interessant ist, ob eine Ein-Tages-Therapie mit Clotrimazol äquipotent einer Drei-Tages-Formulierung fungiert. Die Ein-Tages-Formulierung (Canesten® GYN Once Kombi) enthält 500mg Clotrimazol und Milchsäure, welche einerseits die Freisetzung von Clotrimazol, dessen Wirkoptimum sich im saurem Milieu befindet, beschleunigt und andererseits durch das geschaffene saure Vaginalmilieu den Übergang in die Myzelphase antreibt und den Pilz so besonders angreifbar für Clotrimazol macht, während bei der Drei-Tages-Behandlung 200mg auf jede Tablette entfallen, insgesamt also 600mg Wirkstoff.

Wie pharmakokinetische Untersuchungen beweisen, wird während der Ein-Tages-Therapie ein intravaginales Wirkstoffdepot aufgebaut wird, welches fungizide Konzentrationen über mindestens drei Tage aufrecht erhält. Bei beiden Behandlungsvarianten wurden vergleichbare Wirksamkeiten und Verträglichkeiten festgestellt. Es konnte sogar eine

rapidere Reduktion der klinischen Symptome während der Ein-Tages-Formulierung beobachtet werden als bei einer Drei-Tages-Therapie mit Clotrimazol (Wolf 2011). Folgende Studien, die in **Tabelle 10** zusammengefasst werden, untersuchen eine Einzeldosis- Behandlung mit Clotrimazol. Die beiden zuletzt aufgeführten Studien beweisen, dass eine Ein-Tages-Formulierung Clotrimazol äquipotent zur Drei-Tages-Formulierung Clotrimazol ist.

Tabelle 10: Studien zur Untersuchung der Einzeldosis-Behandlung mit 500mg Clotrimazol (Burmucic R 1984, Lindeque BG 1984, Fleury F 1985, Lebherz TB 1985)

| | Studie | Anzahl der Probandinnen | Durchführung | Ergebnis |
|--|-----------------|--|--|--|
| 1984 | Burmucic et al. | 47 schwangere Frauen mit vaginaler Candidose | 50 Einzeldosis-Behandlungen mit 500mg Clotrimazol (3 Patienten erhielten eine Wiederholungstherapie) | 39 Patienten (78 %): vollständige Genesung, 3 Patienten: asymptomatisch, aber bestehende mikrobielle Kontamination, 4 Patienten: Therapie unbefriedigend, 4 Patienten: Rezidiv nach 5 Wochen |
| 1984 | Lindeque et al. | 46 schwangere Frauen mit vaginaler Candidose im 2./3. Trimenon | Einzeldosis-Behandlung mit 500mg Clotrimazol, nach 1 Woche und nach 1 Monat mikrobiolog. Untersuchung | Nach 1 Woche: 83,3 % Linderung der Symptome, mikrobiolog. geheilt, Nach 1 Monat: Rezidivrate bei 5,7 %, von 7 Patientinnen ohne Behandlungserfolg, 3 wiederholten die Therapie: alle erfolgreich |
| 1985 | Lebherz et al. | 101 Frauen mit vaginaler Candidose | Gruppe 1: 48 Patientinnen wurden mit Einzeldosis-500mg Clotrimazol therapiert, Gruppe 2: 53 Patientinnen wurden 3 Tage mit 200mg Clotrimazol therapiert | Behandlungserfolg nach 5-10 Tagen: Gruppe 1: 77 % Gruppe 2: 89 % Behandlungserfolg nach 27 Tagen: Gruppe 1: 65 % Gruppe 2: 74 % |
| 1985 | Fleury et al. | 103 Frauen mit vaginaler Candidose | Gruppe 1: 48 Patientinnen wurden mit Einzeldosis-500mg Clotrimazol therapiert, Gruppe 2: 47 Patientinnen wurden 3 Tage mit 200mg Clotrimazol therapiert | Behandlungserfolg nach 5-10 Tagen: Gruppe 1: 90 % Gruppe 2: 89 % Behandlungserfolg nach 27 Tagen: Gruppe 1: 75 % Gruppe 2: 72 % |
| Weitere Autoren: (Dukovski 1996, Dukovski und Kolarov 1995) | | | | |

In der bereits beschriebenen Literaturstudie von Young et al. (2001) wird ebenfalls publiziert, dass die Einzeldosis-Therapie gleichermaßen wirksam ist wie eine Drei- oder Vier-Tage Behandlung. Jedoch wurden zwei Studien mit je 81 schwangeren Probandinnen

aufgeführt, in denen die Behandlung über vier Tage geringere Wirksamkeiten aufzeigte als eine Behandlung für sieben Tage (Young und Jewell 2001).

5.10.2 Miconazol

Neben Clotrimazol hat besonders das Imidazol-Derivat Miconazol große Bedeutung und wird lokaltherapeutisch als Nitrat angewandt (Wolf 2009). Nachdem es sich bereits früh in dermatologischen Tierversuchen bewährt hatte (Van Cutsem und Thienpont 1971), kam es Anfang der siebziger Jahre auch gynäkologisch als 2 %ige Creme oder als Vaginaltablette unter dem Handelsnamen Gyno-Daktar® und Monistat® zum Einsatz (Scheininger 2004). Es umfasst das selbe Wirkspektrum wie Clotrimazol (Sawyer *et al.* 1975a).

Erste Forschungsbelege über die Wirksamkeit von Miconazol lieferte Godts *et al.* (1971), der 46 Frauen mit vaginaler Candidiasis über ein bis drei Wochen intravaginal mit 2 %iger Miconazol-Nitrat-Creme therapierte. 44 von 46 Frauen konnten unter vollständigem Ausbleiben von Nebenwirkungen geheilt werden (Godts *et al.* 1971). 1972 kam Eloy (1972) bei der Behandlung von 72 Frauen zu einem ähnlichen Ergebnis (Eloy 1972). Die hohe Erfolgsquote spiegelte sich auch in weiteren Studien wider (Lurie 1972, Thiery M 1972). Ebenso wie bei Clotrimazol, konnten Vergleichsstudien (n=79-95) von Miconazol und Nystatin Unterschiede in den Heilungsraten (95 % versus 67 %) beider Therapieoptionen zugunsten von Miconazol feststellten (Proost *et al.* 1972, Culbertson 1974).

Miconazol in der Schwangerschaft

Schon bald kam Miconazol auch in der Behandlung schwangerer Patientinnen zum Einsatz. So beispielsweise in einer Studie, in der 95 schwangere und nicht-schwangere Patientinnen entweder einmal täglich für 14 Tage vor dem zu Bett gehen mit Monistat Creme (2 %iges Miconazolnitrat) oder zweimal täglich für 15 Tage mit Nystatin Vaginaltabletten (100.000 Einheiten) therapiert wurden. Insgesamt wurden 74,5 % (41/55) im Verlauf der Therapie mit Monistat Creme und nur 57,8 % (22/40) mit Nystatin geheilt. In derselben Studie wurde postuliert, dass die Anwendung von Monistat Creme zu keinen Missbildungen der Neugeborenen führte und es deshalb als sicheres und wirksames Medikament klinisch eingesetzt werden kann (Qualey und Cooper 1975). Bestätigt wird dies anhand einer sorgfältig kontrollierten Vergleichsstudie, die 2 %ige Miconazolnitrat-

Vaginalcreme als signifikant effektiveres Medikament als Nystatin in der Behandlung vaginaler Pilzkrankungen in allen drei Trimestern der Schwangerschaft herausfilterte, unabhängig davon, ob die Pilzkrankung primär oder rezidivierend auftraten (McNellis *et al.* 1977). Auch in Tablettenform manifestierte sich Miconazol gegenüber Nystatin außerhalb und während der Schwangerschaft mit überlegenen therapeutischen- und mykologischen Heilungsraten (Weisberg 1986).

Anwendung und Dosierung von Miconazol

Seit Mitte der siebziger Jahre etablierte sich ein vierzehntägiges Behandlungsschema mit einer Applikatorfüllung mit 5g 2 %iger Miconazolcreme, die vor dem zu Bett gehen intravaginal verabreicht wurde. So wurden Heilungsraten um 90 % erzielt (Culbertson 1974, Davis *et al.* 1974, Odds 1977). Seit 1972 wurden Studien publiziert, die innerhalb einer siebentägigen Therapie identische Behandlungserfolge verzeichneten (Proost *et al.* 1972, Sargent und Pasquale 1977, Pasquale *et al.* 1979, Mayhew und Suffield 1979). Im Jahr 2005 führte Fan *et al.* mit 300 Frauen, die an unkomplizierter oder komplizierter vaginaler Candidose litten, eine prospektive, randomisierte Studie durch, um die Wirkung einer dreitägigen Behandlung mit 400mg/d Miconazol, gegenüber einer sechstägigen Behandlung mit 400mg/d Miconazol bzw. einer siebentägigen Therapie mit 400mg/d Miconazol zu vergleichen. Es stellte sich heraus, dass alle drei Behandlungsschemata im Rahmen der unkomplizierten Erkrankung Erfolge ≥ 93 % erzielten. Bei der komplizierten vaginalen Candidose konnten die größten Erfolge während einer sechstägigen Therapie mit Heilungsraten von 97,3 % erreicht werden (Fan *et al.* 2005).

Eine Studie (n=573) verglich die Anwendung von 1200mg Miconazolnitrat (Monisat-1) in Form von Vaginaltabletten vor dem Schlafengehen gegenüber einer Behandlung tagsüber. Die klinischen (50,9 % vs. 57,7 %) und mykologischen (63,8 % vs. 70,5 %) Heilungsraten verhielten sich ähnlich. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von Nebenwirkungen zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (Barnhart 2005). In jedem Fall unterstützend wirkt die zusätzliche Anwendung von Miconazol-Vaginalcreme 1 bis 2 mal täglich an den äußeren Geschlechtsteilen.

Es stellt sich nun die Frage, ob Miconazol vergleichbare Heilungstendenzen wie Clotrimazol aufweist. In einer Studie, in der 93 Patientinnen, die unter einer vaginalen Candida-Infektion litten, entweder mit 1 %iger Clotrimazol- oder 2 %iger Miconazol

Vaginalcreme für sieben Tage behandelt wurden, stellte sich heraus, dass beide Therapievarianten zu einer vergleichbaren Reduktion der Symptome führten. Nach der Behandlung mit Clotrimazol wurden bereits nach einer Woche bei 84,4 % negative vaginale Kulturen ausfindig gemacht, nach 4 Wochen waren es nur noch 75 %. Nach einer Behandlung mit Miconazol wurden nach einer Woche in 85,4 % und nach 4 Wochen in 74,5 % der Fälle negative vaginale Kulturen gefunden. Die Misserfolgsquote war also ähnlich (Lebherz *et al.* 1983). Eine weitere Studie konnte sogar feststellen, dass eine intravaginale Behandlung mit Miconazolnitrat bessere mykologische und therapeutische Heilungsraten bei schwangeren Frauen herbeiführt als die Anwendung von Clotrimazol (Weisberg 1986), was jedoch im Rahmen dieser Arbeit, von keiner weiteren Literaturquelle bestätigt werden konnte.

Miconazol in der Behandlung rezidivierender vaginaler Candida- Infektionen

In der Behandlung rezidivierender Vaginalmykosen konnte sich Miconazol nicht durchsetzen. Nur eine Studie von 1988 wurde ausgemacht, welche 100 Frauen mit einer langfristigen Miconazol-Erhaltungstherapie untersuchte. Ergebnis dieser Studie waren initial mäßige Therapieerfolge mit einer hohen Rezidivrate (Balsdon und Tobin 1988).

5.10.3 Econazol

Nachdem Econazol Ende der siebziger Jahre unter dem Handelsnamen Pevaryl® dermatologisch zur Anwendung kam (Anaissie *et al.* 1991, Steinhilber *et al.* 2005), verifizierten mannigfaltige Studienergebnisse, nach topischer Applikation auf differente Pilzkrankungen der Haut, Heilungsraten zwischen 88 % und 100 %. Aufgrund der guten Penetration konnten bereits nach 72 Stunden keine Pilzelemente mehr auf der Haut nachgewiesen werden (Eichmann 1974, Hempel 1975, Itani 1974, Keller 1974, Schmid 1974, Schwarz *et al.* 1975). In der Folge sollte Econazol nun auch im gynäkologischen Fachbereich in Form von Cremes, Vaginalovula oder Vaginalzäpfchen zur Behandlung vaginaler Pilzinfektionen therapeutisch eingesetzt werden (Steinhilber *et al.* 2005).

Erste Publikationen erschienen um 1975. Obolensky *et al.* (1975) untersuchte eine Gesamtzahl von 2.103 Frauen mit mikrobiologisch nachgewiesener vaginaler Candida-Infektion. Es wurde sowohl die Wirksamkeit von 1 %iger Econazol-Vaginalcreme an 1.077 Patientinnen getestet, als auch die von 50mg Econazol-Ovula an 1.026 Patientinnen

in einer jeweils vierzehntägigen Therapie. Die Heilungsraten betragen in beiden Therapiegruppen, eine Woche nach Beendigung der Behandlung, etwa 90 %. Obwohl die verabreichten Wirkstoffmengen in beiden Gruppen gleich waren, konnten nach vier Wochen statistisch signifikant differente Heilungsraten (Econazol-Vaginalcreme mit 86,5 % versus 90,3 % in der Therapie mit Econazol-Ovula) eruiert werden. Dennoch waren diese mit ca 90 % ähnlich erfolgreich (Obolensky und Maire 1975). Die Beobachtungen konnten durch die Feststellungen von Peios (1975), der ähnliche Schlüsse zog, bekräftigt werden (Peios 1975).

Nur ein Jahr später wurden erste Forschungsergebnisse, die sich mit verkürzten Behandlungsschemata im Rahmen einer dreitägigen Econazol-Therapie beschäftigten, publiziert. So präsentierte Balmer (1976) eine multizentrische Studie, welche die Wirksamkeit und Verträglichkeit von 150mg Econazol-Vaginalzäpfchen an 996 Frauen (zwischen 13 und 74 Jahren) mit kulturell gesicherter Candidose überprüfte. Nach Abschluss der Therapie lag die mykologische Heilungsrate erfolgversprechend bei 93,4 % (n=880). Es konnten keine Unverträglichkeiten ausgemacht werden (Balmer 1976). Auch Knüsel, der 1977 nach einer dreitägigen Therapie mit 150mg Econazol-Vaginalzäpfchen 194 Frauen therapierte, ermittelte eine Heilungsrate von 93,3 % (Knüsel 1977). Andere Forschungsgruppen publizierten ähnliche Ergebnisse mit Heilungsraten zwischen 70-90 % (Ruppen 1977, Lecart *et al.* 1979, Stettendorf *et al.* 1982, Marcano und Feo 1983, Rana *et al.* 1984, Goormans *et al.* 1985, Chaisilwattana *et al.* 1987, Bloch und Kretzel 1980, Furneri *et al.* 2008). 1988 ermittelte Odds, bei der umfangreichen Analyse von über 20 Publikationen verschiedener Autoren, eine mittlere Heilungsrate von 88 % (Odds 1988a).

Mitte der siebziger Jahre bis in die achtziger Jahre hinein wurden zahlreiche Studien publiziert, die sich mit dem Wirkstoff Econazol-Nitrat beschäftigten. Dies führte dazu, dass sich dieser bis heute in der klinischen Anwendung etabliert hat (Scheininger 2004). Wie bereits Ruppen (1977), verglichen Bloch und Kretzel (1980) unmittelbar die Anwendung von Econazol Nitrat in zwei Dosierungen: 150mg/d für drei Tage und 50mg/d für 14 Tage. Beide Dosierungen erwiesen sich als äußerst effektiv mit Heilungsraten von 84,9 % und 92,4 %. Wie die Studie besagt, konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der klinischen Heilungsrate, der Rezidivrate und der Verträglichkeit ausgemacht werden (Bloch und Kretzel 1980, Ruppen 1977).

Econazol in der Schwangerschaft

Studien, welche die Aktivitäten verschiedener Antimykotika im Verlauf der Schwangerschaft untersuchten, ermittelten, dass Econazol auch hier gute klinische und mykologische Wirksamkeiten aufweist (Douchet *et al.* 1985, Guaschino *et al.* 1986). Aufgrund von Tierversuchen, ist die Anwendung von Econazol im ersten Trimenon der Schwangerschaft untersagt, da unerwünschte Veränderungen des Fetus während der Fetogenese nicht ausgeschlossen werden können (Steinhilber *et al.* 2005). Goormans *et al.* (1985) untersuchte in einer offenen, multizentrischen Studie 117 Frauen mit nachgewiesener vaginaler Candidose, von denen sich über 50 % am Ende ihrer Schwangerschaft befanden, auf die mykologische Wirksamkeit und Linderung der Symptome durch 150mg/d Econazol in einer dreitägigen Therapie. Es wurde eine mykologische Heilungsrate von 80 %, eine Woche nach Abschluss der Therapie sowie nach der Geburt, ermittelt. In der Mehrzahl der Fälle wurde eine deutliche Linderung der Symptome bis hin zur vollständigen Beseitigung erreicht. Die Rezidivrate betrug 13,3 %. Es konnten keine angeborenen Anomalien bei den Neugeborenen beobachtet werden. Nur ein Kleinkind, dessen Mutter zum Zeitpunkt der Geburt noch Candida positiv war, entwickelte eine orale Candidose (Goormans *et al.* 1985). Auch die bereits beschriebene ungarische Fall-Kontroll-Studie Surveillance von Angeborenen Fehlbildungen (HCCSCA) ermittelte, dass kein teratogenes Potenzial von Econazol für den Fetus während eines Einsatzes im Verlauf des zweiten und dritten Monats der Schwangerschaft, zu erwarten ist (Czeizel *et al.* 2003).

5.10.4 Ketoconazol

Die ersten Untersuchungen zu der in-vitro-Aktivität von Ketoconazol wurden 1978 anhand von 175 humanpathogenen Hefe-Isolaten durchgeführt. Das revolutionäre Ergebnis war, dass diese deutlich höher im Vergleich zu Miconazol verifiziert wurde (Dixon *et al.* 1978). Fünf Jahre später gab es bereits mannigfaltige Studien, die eine hervorragende Breitspektrum-Aktivität feststellen konnten (Van Cutsem 1983, Corrado *et al.* 1982, Odds *et al.* 1980, Shadomy *et al.* 1982, Shadomy *et al.* 1985). Sein Wirkungsspektrum umfasst Dermatophyten (z.B. *Microsporum*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*), Hefen (z.B. *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*), dimorphe Pilze (z.B. *Coccidioides immitis*, *Histoplasma*

capsulatum, Paracoccidioides brasiliensis) sowie verschiedene andere Pilze (Heel *et al.* 1982, Heel 1982).

Thienpont *et al.* (1979, 1980) veröffentlichte erste vielversprechende Ergebnisse von niedrig dosiertem, oral verabreichtem Ketoconazol an Ratten mit vaginalen Candida-Infektionen (Thienpont *et al.* 1979, Thienpont *et al.* 1980), die mit Ergebnissen von Heeres *et al.* (1979) annähernd deckungsgleich waren (Heeres *et al.* 1979). Vier Jahre später untersuchte Van Cutsem *et al.* (1983) sowohl unter in-vitro- als auch unter in-vivo-Bedingungen die Eigenschaften von Ketoconazol. Sie stellten anhand von 715 Pilz-Isolaten eine hochaktive Breitspektrum-Aktivität fest sowie eine außerordentliche Potenz in der topischen Therapie von Dermatophytosen und vaginaler Candidiasis bei getesteten Labortieren. Sie konnten keinerlei Nebenwirkungen beobachten (Van Cutsem 1983). Im Folgejahr analysierte Sobel *et al.* (1984) die prophylaktische Aktivität von Ketoconazol, indem er Ratten 48 Stunden vor vaginaler Candida-Infektion sowie in den folgenden 48 Stunden mit 2,5mg/kgKG Ketoconazol behandelte. 80 % der Tiere konnten vor einer Infektion geschützt werden. Ein ähnliches Ergebnis erzielten sie in der Therapie etablierter Infektionen mit 5,0mg/kgKG Ketoconazol (Sobel und Müller 1984).

Aufgrund der ausgezeichneten in-vitro-Aktivität und den überwiegenden Erfolgen im Rahmen von tierexperimentellen Untersuchungen, wurde es schon bald als orale Formulierung zur humanen Therapie genutzt. In den Untersuchungen von Bisschop *et al.* (1979) konnten 55 von 63 (87,3 %) Patientinnen mit kulturell gesicherter vaginaler Candidose unter Ausbleiben von Nebenwirkungen geheilt werden (Bisschop *et al.* 1979). Fregoso-Dueña (1980) behandelte 42 Frauen mit vaginaler Candidose in einer verkürzten Therapie über drei Tage entweder mit 400mg/d (n=26) oder 200mg/d (n=16). In der ersten Gruppe konnten 24 von 26 (92,3 %) und in der zweiten Gruppe 9 von 16 (56,3 %) geheilt werden (Fregoso-Dueñas 1980). Puolakka *et al.* (1983) erforschte vier Jahre später die Wirksamkeit von 400mg/d Ketoconazol in einer dreitägigen Therapie (n=49) sowie 200mg/d über sechs Tage (n=49). Eine Woche nach Behandlungsabschluss lagen die mykologischen Heilungsraten bei 67 % bzw. 78 %. Einen Monat nach Beendigung konnten in beiden Gruppen Rezidivraten von 7 % ausgemacht werden (Puolakka und Tuimala 1983). Auch Bloch *et al.* (1985) stellte bei einer fünftägigen Behandlung mit 200mg/d Ketoconazol nach einer Woche in 96 % und nach einem Monat in 92 % der Fälle eine Heilung fest. Auch er konnte keinerlei Nebenwirkungen beobachten (Bloch und

Smythe 1985). Drei Jahre später kam Kutzer et al. (1988) bei der Behandlung von 183 Patientinnen mit kulturell gesicherter vaginaler Candidiasis unter Verwendung von 200mg Ketoconazol für fünf Tage zu einem ähnlichen Ergebnis (Kutzer *et al.* 1988). **Tabelle 11** soll noch einmal einen Überblick über die Therapiedauer, Dosierung und Heilungsraten der einzelnen Studien verschaffen.

Tabelle 11: Übersicht über die Therapie vaginaler Candida-Infektionen mit Ketoconazol in verschiedenen Behandlungszeiträumen und -dosierungen

| | Studie | Therapie-dauer | Anzahl Probanden (n) | Dosierung /Tag | Heilungsrate 7 Tage nach Therapieende | Heilungsrate 28 Tage nach Therapieende |
|------|-----------------|----------------|----------------------|----------------|---------------------------------------|--|
| 1980 | Fregoso-Dueña | 3 Tage | n=26 | 400mg | 92,3 % | |
| | | | n=16 | 200mg | 56,3 % | |
| 1983 | Puolakka et al. | 3 Tage | n=49 | 400mg | 67,0 % | 7 % |
| 1985 | Bloch et al. | 5 Tage | | 200mg | 96,0 % | 4 % |
| 1988 | Kutzer et al. | 5 Tage | n=183 | 200mg | 89,0 % | |
| 1983 | Puolakka et al. | 6 Tage | n=49 | 200mg | 78,0 % | 7 % |

Ketoconazol in der Behandlung rezidivierender vaginaler Candida- Infektionen

Auch in der Behandlung therapieresistenter, rezidivierender Genitalmykosen stellte sich Ketoconazol als hochwirksam heraus. Grimmer (1980) therapierte diese mit 200mg/d Ketoconazol über 4-6 Wochen und konnte gute Ergebnisse erzielen (Grimmer 1980). Marget et al. (1971) verkürzte die Behandlungszeit auf fünf Tage und erhöhte die tägliche Dosis auf 400mg Ketoconazol, um 100 Patientinnen mit chronisch-rezidivierender Candidose zu therapieren und erzielte eine Heilungsquote von 87 % (Marget und Adam 1971). Ketoconazol war somit das erste Antimykotikum, welches sich auch in der Behandlung einer rezidivierenden vaginalen Candidose bewährte. Daraufhin manifestierte sich zu Beginn der achtziger Jahre folgendes Behandlungsschema: 2x täglich je 200 mg Ketoconazol oral über einen Zeitraum von fünf Tagen (Clissold 1987, Merkus und Bisshop 1984, Scudamore und Tooley 1983).

Ketoconazol in der Schwangerschaft

Um 1980 erschienen Studien von Tierversuchen, die bei systemischer Applikation im Rahmen der Gravidität ein mannigfaltiges embryotoxisches und teratogenes Potenzial feststellen konnten (Fromtling 1988, Heel *et al.* 1982, McGregor und Pont 1984, Van Cauteren *et al.* 1989). Seither gilt die Anwendung von Ketoconazol während der Schwangerschaft als obsolet.

Begleiterscheinungen von Ketoconazol

In der Regel wurde eine Therapie mit Ketoconazol gut vertragen. Nausea, Pruritus, Diarrhoe und Kopfschmerzen sind dennoch häufige, meist harmlose Begleiterscheinungen, die bei Langzeitanwendungen auftreten können (Seebacher 2001). Nach der anfänglichen Euphorie offenbarten sich jedoch zunehmend mehr unerwünschte Nebenwirkungen. Gravierend ist eine potenzielle Inhibition der Testosteronbiosynthese (Kowal 1983, Loose *et al.* 1983, Pont *et al.* 1982) und in hohen Dosen, ab 400mg/d, sogar eine chemische Kastration. Libidoverlust und Gynäkomastie sind ebenfalls möglich (Seebacher 2001). Einschneidend waren erste Veröffentlichungen über hepatotoxische Wirkungen, die auch zum Tode führen konnten. MacNair *et al.* (1981) analysierte erstmals das Vorkommen transients Leberveränderungen ohne Symptome einer Hepatitis bei circa 11 % von 1000 Patienten (MacNair *et al.* 1981). Um 1980 berichteten Studien von Fällen schwerer Hepatitiden (Heiberg und Svejgaard 1981, Strauss 1982, Svejgaard und Ranek 1982, Tkach und Rinaldi 1982, Janssen und Symoens 1983, Rollman und Löff 1983), die mit einer Häufigkeit von 1:10.999 ermittelt wurden (Seebacher 2001). Fünf Jahre später schränkten Lewis und Zimmerman (1984) das Risiko ein, als sie feststellten, dass in der Regel Patienten über 40 Lebensjahren mit einer doppelt so hohen Wahrscheinlichkeit gegenüber Männern des gleichen Alters betroffen waren. Das Auftreten eines Ikterus konnten sie nur bei einer durchschnittlichen Dosis von mindestens 200mg/d und einer Behandlungsdauer von mehreren Wochen beobachten (Lewis *et al.* 1984). Da die Standardtherapie dieses Zeitfenster nicht erreicht, wurde das Risiko bei kulturell nachgewiesener vaginaler Candidose, die nur für 5-10 Tage mit Ketoconazol therapiert wurde, auf 1:500.000 bis 1:100.000 geschätzt (Cauwenberg 1985). Die Ursache der klinisch manifesten Hepatotoxizität von Ketoconazol ist noch weitensgehend ungeklärt.

5.10.5 Fluconazol

Die strukturellen Unterschiede von Fluconazol zu Ketoconazol und Itraconazol bedingen bedeutsame Differenzen in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften. Während Ketoconazol und Itraconazol beide hydrophob sind, eine hohe Plasmaproteinbindung sowie extreme Metabolisierung aufweisen, zeichnet sich Fluconazol dadurch aus, dass es hydrophil ist und damit sowohl parenteral als auch nach oraler Gabe nahrungsmittelunabhängig fast vollständig resorbiert wird. So dringt es gut in Körperflüssigkeiten und Gewebe ein, wie Dellenbach (1989) auch an Vaginalzellen nach oraler Gabe von 150mg Fluconazol feststellen konnte (Dellenbach 1989). Sowohl im Tierversuch als auch in klinischen Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass die Plasmakonzentration nach oraler Gabe etwa 90 % der nach intravenöser Applikation entspricht (Bodey 1992, Humphrey *et al.* 1985), da Fluconazol nur eine sehr geringe Affinität zu Plasmaproteinen zwischen 11 % und 12 % aufweist. Weiterhin ist es durch eine hohe metabolische Stabilität charakterisiert, die zu einer weitgehend unveränderten renalen Eliminierung zwischen 66 % und 90 % führt (Brammer *et al.* 1990, Humphrey *et al.* 1985, Foulds *et al.* 1988, Perry *et al.* 1995). Da es renal eliminiert wird, ist bei Niereninsuffizienz mit einer potenziellen Kumulation zu rechnen, weshalb die Dosis angepasst werden sollte (Foulds *et al.* 1988). Weil es eine Halbwertszeit von etwa 30 Stunden aufzeigt, ist eine einmalige tägliche Dosis ausreichend, um entsprechende Therapieerfolge zu verzeichnen (Zervos und Meunier 1993).

Fluconazol zeichnet sich durch eine ausgezeichnete in-vitro-Aktivität gegenüber *Candida albicans* aus. Höher dosiert fungiert es auch gegen andere *Candida* Spezies, wie beispielsweise *Candida tropicalis* oder *Candida parapsilosis* (Arévalo *et al.* 1994, Martin 2000, Van't Wout 1996, Khan und Baqai 2010, Madhavan *et al.* 2010), nicht aber gegen Bakterien (Liss und Letourneau 1989). Demzufolge beläuft sich das Indikationsspektrum bei Erwachsenen auf *Candida*-Infektionen der Vagina (Kaplan *et al.* 1997, Perry *et al.* 1995), der Schleimhäute, der Haut sowie auf systemische Candidosen (Debruyne 1997, Ikemoto 1989, Rex *et al.* 1994).

Fluconazol in der Behandlung immunsupprimierter Patienten

Erste in-vivo-Untersuchungen an gesunden sowie immungestörten Ratten und Mäusen, zeigten überragende Wirksamkeiten von oral verabreichtem Fluconazol, in der Heilung vaginaler Candidosen bei Mäusen. Es war 10 mal aktiver als Ketoconazol (Richardson *et al.* 1985). Im selben Jahr stellte Troke *et al.* (1985) ähnliches fest, als er Fluconazol gegen systemische Darm-Infektionen mit *Candida albicans* in gesunden und immunsupprimierten Mäusen einsetzte. Bereits nach drei Tagen konnte *Candida albicans* nicht mehr im Kot nachgewiesen werden (Troke *et al.* 1985). Im Tierversuch bestätigte sich die hohe in-vivo-Aktivität von Fluconazol gegen *Candida spp.* (Zervos und Meunier 1993), die sogar mit einer gesteigerten Lebenserwartung von Mäusen korrelierte (Richardson *et al.* 1985, Graybill und Fromtling 1987). Die großen Therapieerfolge in der Behandlung immunsupprimierter Mäuse, machte Fluconazol zum Hoffnungsträger in der Behandlung immungestörter Patienten.

Die Euphorie manifestierte sich, als anfängliche Untersuchungen am Patienten die enorme Effektivität gegen *Candida albicans*, unabhängig vom Immunstatus der Patienten, bestätigten (Anaissie *et al.* 1991, Finlay *et al.* 1996, Goa und Barradell 1995, Grant und Clissold 1990, Graninger und Presterl 2004). Insbesondere bei HIV-Erkrankten bewährte sich die Behandlung mit Fluconazol, obwohl die Inzidenz von Nebenwirkungen wie Magen-Darm-Beschwerden, Kopfschmerzen und Hautausschlag im Vergleich zu HIV-negativen Kohorten etwas höher ausfiel (Goa und Barradell 1995).

Fluconazol etablierte sich durch zahlreiche Untersuchungen, in denen Patientinnen mit einer Einmal-Dosis von 150mg Fluconazol therapiert wurden, in der Behandlung akuter vaginaler Candidosen (Osinusi und Rotawa 1988, Ottubu *et al.* 1990, Phillips *et al.* 1990).

Anwendung, Dosierung und Wirksamkeit von Fluconazol

Aufgrund der hervorragenden pharmakokinetischen Eigenschaften, konnte bewiesen werden, dass eine einmalige orale Gabe von 150mg Fluconazol ausreicht, um eine therapeutisch wirksame Konzentration im Vaginalsekret zu erreichen (Perry *et al.* 1995). Sie führte zu identischen klinischen und mykologischen Heilungsraten wie die orale Verabreichung von 50mg Fluconazol über drei Tage (Debruyne 1997, Adetoro 1989,

Brammer und Feczko 1988, Osinusi und Rotawa 1988). Philips et al. (1990) untersuchte 1.017 Patientinnen aus allgemeinärztlichen Praxen mit klinischen Symptomen einer vaginalen Candida-Infektion. Ein bis zwei Wochen nach der einmaligen Gabe von 150mg Fluconazol berichteten etwa 95 % von einer Verbesserung oder Heilung der Symptome (Phillips *et al.* 1990). Es folgten weitere Studien, die langfristige Heilungsquoten von etwa 80 bis 90 % ausmachten (Grant und Clissold 1990, Debruyne 1997, Perry *et al.* 1995).

Es stellte sich sogar heraus, dass Fluconazol als Einmal-Therapie bessere klinische Heilungsquoten erzielt als andere topisch applizierte Antimykotika, was die Compliance der Anwenderinnen erheblich verbessern sollte. So ermittelten mehrere klinische Studien (n=185-429), welche Frauen mit kulturell nachgewiesener vaginaler Candidose entweder oral mit einer Einmal-Dosis Fluconazol (150mg) oder intravaginal mit 200mg/d Clotrimazol für drei Tage (Andersen *et al.* 1989) bzw. 100mg/d Clotrimazol für sieben Tage (Sobel *et al.* 1995) oder drei Tage mit oralem Fluconazol und intravaginalem Clotrimazol (Stein *et al.* 1991) therapierten, Fluconazol als gleichwertig effizient wie Clotrimazol mit dem Vorteil einer kürzeren Behandlungsdauer. In der Regel führte Fluconazol einen Tag früher zur Beseitigung der Symptome und war seltener mit Rezidiven assoziiert (Andersen *et al.* 1989). Auch andere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass Fluconazol mit Heilungsraten um 70-80 % zur Behandlung vaginaler Candidosen als Mittel der Wahl fungiert (Mikamo *et al.* 1998). Im Vergleich zu dem Polyantimykotikum Amphotericin B bewährte es sich mit ähnlichen Wirksamkeiten (Rex *et al.* 1994, Richardson *et al.* 1985) und war bei Patientinnen, die zuvor auf eine Behandlung mit 2g Amphotericin B nicht reagierten, sogar überlegen (Anaissie *et al.* 1991).

Resistenzbildungen vaginaler Candida-Erreger gegenüber Fluconazol

Mannigfaltige Studien, die sich mit dem Erregerspektrum von Patientinnen mit akuter vaginaler Candidose beschäftigten, wiesen *Candida albicans* mit über 85 %, *Candida glabrata* mit circa 6 bis 9 % und in 2 bis 3 % *Candida krusei* als Erreger nach. In der Regel zeigten die meisten Studien Resistenzbildungen gegenüber allen drei Erregerarten. So analysierte Arévalo *et al.* (1994) an 388 *Candida albicans* Isolaten bei 8,8 % eine Resistenzbildung gegenüber Fluconazol und nur bei 1,8 % gegenüber Ketoconazol. 84 *Candida glabrata* Stämme reagierten in 19,1 % der Fälle nicht auf Fluconazol (Arévalo *et al.* 1994). Im Jahr 2001 untersuchte Saporiti *et al.* 104 Frauen mit vaginalen Candida-

Infektionen und konnte mit 87,5 % *Candida albicans*, 8,6 % *Candida glabrata* und 3,9 % *Candida krusei* bestimmen. 13,46 % der *Candida albicans*-Stämme zeigten Resistenzbildungen gegenüber Fluconazol. Die Anfälligkeiten von *Candida glabrata* und *Candida krusei* untersuchte die Arbeitsgruppe nicht (Saporiti *et al.* 2001). Drei Jahre später analysierte Sojakova *et al.* (2004) 227 klinische Hefe-Isolate. Mit 87,6 % trat *Candida albicans* am häufigsten auf, gefolgt von *Candida glabrata* mit 6,2 % und *Candida krusei* mit 2,2 %. 13 % aller Isolate waren resistent gegenüber Fluconazol, wobei *Candida glabrata* sowie *Candida krusei* die größten Resistenzneigungen aufzeigten (Sojakova *et al.* 2004). Auch Arechavala *et al.* (2007) wies an 100 Isolaten, entnommen von 94 Frauen, in 86 % der Fälle *Candida albicans*, 6 % *Candida glabrata* und in 2 % *Candida krusei* nach. Die größten Resistenzen stellte er gegenüber *Candida glabrata* und *Candida krusei* fest (Arechavala *et al.* 2007). Zwei Jahre später kam Blanco *et al.* (2009) anhand von 123 klinischen Isolaten zu demselben Ergebnis (Blanco *et al.* 2009). Umfangreiche Untersuchungen von 2004 bis 2009 analysierten ebenfalls die in-vitro-Empfindlichkeit von Fluconazol gegenüber 41 klinischen Isolaten. 71 % der Hefen reagierten anfällig auf Fluconazol, wohingegen 66 % der Gattung *Candida glabrata* und 100 % der Gattung *Candida krusei* Resistenzen aufzeigten (Madhavan *et al.* 2010). Eine Studie von 2011 untersuchte eingehend die Anfälligkeiten vaginaler *Candida albicans*-Isolate (n=250) gegenüber verschiedenen Antimykotika (Amphotericin B, Clotrimazol, Miconazol, Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol und Voriconazol) von 1986-2008. Es stellte sich heraus, dass seit 1986 ein Anstieg verminderter Empfindlichkeiten der Isolate gegenüber Fluconazol zu verzeichnen war (Bulik *et al.* 2011).

Dass nicht immer Resistenzbildungen gegenüber *Candida albicans* nachzuweisen sind, beweist Candido *et al.* (1998-1999). Er untersuchte vaginale und rektale Abstriche von 80 Patientinnen mit und ohne vaginalen *Candida*-Infektionen. Er konnte keinerlei Resistenzen gegenüber Fluconazol ausmachen (Candido *et al.* 1998-1999).

Fluconazol in der Behandlung rezidivierender vaginaler *Candida*-Infektionen

Bereits 1992 bewiesen die Ergebnisse einer Placebo-kontrollierten Studie, dass eine rezidivierende vaginale Hefepilz-Erkrankung durch die einmalige Gabe von 150mg Fluconazol unterbunden werden kann. Erst nach 363 Tagen traten bei nur 42 % Rezidive in der Fluconazol-Gruppe auf, während bereits nach 182 Tagen fast 70 % Rezidive in der

Placebo-Gruppe zu verzeichnen waren (Sobel 1992). Auch sechs Jahre später nahmen 387 Frauen mit rezidivierender Candidose an einer Placebo-kontrollierten Studie teil. Sie erhielten wöchentlich 150mg Fluconazol für sechs Monate. In der Fluconazol-Gruppe blieben nach sechs Monaten 90,8 %, nach neun Monaten 73,2 % und nach zwölf Monaten 42,9 % der Patientinnen krankheitsfrei, wohingegen in der Placebo-Gruppe nach sechs Monaten nur 35,9 %, nach neun Monaten 27,8 % und nach zwölf Monaten 21,9 % der Frauen ohne Krankheitszeichen blieben. Durchschnittlich dauerte es etwa 10,2 Monate bis zum Wiederauftreten eines klinischen Rezidivs in der Fluconazol-Gruppe im Vergleich zu vier Monaten in der Placebo-Gruppe (Sobel *et al.* 2004). Mendling *et al.* (2012) berichtet von einer Rückfallquote von 50 %, sechs oder zwölf Monate nach Beendigung der Therapie (Mendling *et al.* 2012). Bestätigt wird diese Annahme weiterhin durch ein aussagekräftiges Review, welches Studien, die zur Prophylaxe einer rezidivierenden vaginalen Candidose 150mg Fluconazol wöchentlich für sechs Monate verabreichten, von 1980 bis einschließlich März 2012, analysierte. Die Ergebnisse zeigen, dass Fluconazol unmittelbar nach der Behandlung, drei Monate und auch sechs Monate danach, wirksamer als ein Placebopräparat war, jedoch keine Heilung herbeigeführt werden konnte (Rosa *et al.* 2013).

2001 entwickelte Weissenbacher *et al.* ein Behandlungsschema zur Rezidivprophylaxe, welches auch heute noch Anklang findet (siehe **Tabelle 12**):

Tabelle 12: Behandlungsschema zur Rezidivprophylaxe einer rezidivierenden vaginalen Candida-Infektion nach Weissenbacher *et al.* (2001)

| Dauer der Einnahme | Dosierung |
|--------------------------------|-------------------------------------|
| 1x wöchentlich für 6 Wochen | 150mg Fluconazol/ 400mg Itraconazol |
| 1x alle 2 Wochen für 12 Wochen | 150mg Fluconazol/ 400mg Itraconazol |
| 1x alle 3 Wochen für 18 Wochen | 150mg Fluconazol/ 400mg Itraconazol |
| 1x alle 4 Wochen für 24 Wochen | 150mg Fluconazol/ 400mg Itraconazol |

Die therapeutischen Erfolge liegen damit bei 50-75 % (Weissenbacher und Spitzbart 2001). Sieben Jahre später veröffentlichte Donders *et al.* (2008) ein weiteres Therapieschema, welches er anhand einer Studienreihe mit 136 Probandinnen entwickelt hatte und ebenfalls auch heute noch Anwendung findet (siehe **Tabelle 13**).

Tabelle 13: Behandlungsschema zur Rezidivprophylaxe einer rezidivierenden vaginalen Candida-Infektion nach Donders et al. (2008)

| Dauer der Einnahme | Dosierung |
|-------------------------------|------------------|
| Initial | 600mg Fluconazol |
| 1x wöchentlich für 2 Monate | 200mg Fluconazol |
| 1x alle 2 Wochen für 4 Monate | 200mg Fluconazol |
| 1x alle 4 Wochen für 6 Monate | 200mg Fluconazol |

Das Grundprinzip des Schemas beruht darauf, dass die Patientinnen erst die nächste Stufe der Therapie beginnen dürfen, wenn sie frei von Symptomen sind sowie einen negativen mikroskopischen und kulturellen Befund aufweisen. Diese Form der individualisierten, prophylaktischen Therapie stellte sich als sehr effizient heraus und konnte Schübe bei Frauen mit rezidivierenden vaginalen Candida-Infektionen effektiv verhindern (Donders *et al.* 2008).

Fluconazol in der Schwangerschaft

Aufgrund von Tierversuchen an Ratten und Mäusen, die mit Missbildungen an den Branchialbögen assoziiert waren und besonders mit erhöhten Inzidenzen von Gaumenspalten einhergingen (Tiboni und Giampietro 2005, Tiboni *et al.* 1999, Tiboni 1993, Menegola *et al.* 2003, Menegola *et al.* 2001) sowie erhöhten Letalitätsraten (Groppelli *et al.* 2007), gibt es Hinweise darauf, dass Fluconazol dosisabhängig teratogene Effekte bewirken kann. Während tägliche Dosen zwischen 400-800mg ein erhöhtes teratogenes Potenzial aufweisen und mit schweren angeborenen kraniofazialen, Skelett- und Herz-Anomalien einhergehen (Inman *et al.* 1994, Lopez-Rangel und Van Allen 2005, Pursley *et al.* 1996), scheinen niedrige Dosen von 150mg/d jedoch ohne Risiken zu sein (King *et al.* 1998, Stein *et al.* 1991). Eindeutige Studien, die dies belegen, konnten nicht ausgemacht werden.

5.10.6 Itraconazol

Itraconazol wird in der Regel oral verabreicht (Bennett 1995), da aufgrund seiner ausgeprägten Lipophilie die parenterale Verfügbarkeit äußerst gering ist (Boothe *et al.* 1997). Seine Absorption ist stark vom pH-Wert im Magen abhängig (Boothe *et al.* 1997,

Heit und Riviere 1995, Plumb 1999) und wird durch ein saures Milieu begünstigt (Heit und Riviere 1995). Säurehemmende Medikamente können den pH-Wert heraufsetzen und somit die Absorption beeinträchtigen. Wird Itraconazol auf nüchternen Magen eingenommen, beträgt die Bioverfügbarkeit nur etwa 40 %, bei Nahrungsaufnahme hingegen sinkt der pH-Wert und die Absorption wird begünstigt (Como und Dismukes 1994, Haria *et al.* 1996, Boothe *et al.* 1997). Aufgrund des lipophilen Charakters kommt es, trotz seiner hohen Affinität zu Plasma- und Gewebeproteinen (Plumb 1999, Heit und Riviere 1995), zu einer Depotwirkung im Gewebe und ermöglicht es dem Wirkstoff die Pilzzellmembran problemlos zu passieren (Daneshmend 1989, Medleau *et al.* 1990, Wesel 1990). Interferenzen mit dem menschlichen Enzymsystem sind dabei nicht bekannt (Wesel 1990).

Sein Wirkspektrum umfasst unter Anderem verschiedene Candida-Spezies (Haria *et al.* 1996, Stein und Mummaw 1993), insbesondere *Candida albicans* (Perfect *et al.* 1986, Van Cutsem *et al.* 1987b, Van Cutsem *et al.* 1987a), aber auch *Candida glabrata* und *Candida parapsilosis* (Lynch und Sobel 1994, Kwok *et al.* 1998). Weiterhin zeichnet es sich durch eine hohe Aktivität gegenüber Aspergillen aus (Van Cutsem *et al.* 1984, Graybill und Ahrens 1985, Como und Dismukes 1994).

Anwendung, Dosierung und Wirksamkeit von Itraconazol

Da in-vitro-Untersuchungen erfolgversprechende Ergebnisse aufzeigten und es sich ebenso in mehreren Tierversuchen bewährte (Heeres *et al.* 1984, Quan 2010, Van Cutsem 1994) wurde Itraconazol bereits frühzeitig zur Behandlung kulturell gesicherter vaginaler Candida-Infektionen bei Erwachsenen angewandt. Wesel (1990) untersuchte 552 Patientinnen und therapierte diese entweder mit 200mg/d Itraconazol für drei Tage, 200mg/d Itraconazol für zwei Tage oder 2x 200mg/d für einen Tag. Einen Monat nach Therapieabschluss konnten in allen Gruppen Heilungsraten von 80 % festgestellt werden. Eine pharmakokinetische Analyse im Anschluss der eintägigen Therapievariante zeigte, dass die angewandten therapeutischen Konzentrationen nach Absetzen der Therapie aufgrund der hohen Lipophilie noch für mindestens drei Tage in der vaginalen Wand bestehen blieb (Wesel 1990). 1991 untersuchte Baraggino *et al.* 30 Frauen mit akuter vaginaler Candida-Infektion. 20 Patientinnen erhielten 200mg Itraconazol für drei Tage. Nach einer Woche waren 95 % und nach einem Monat 75 % der Patientinnen kulturell

negativ. Eine andere Gruppe, bestehend aus 10 Patientinnen, wurde mit einer Einmal-Dosis von 400mg Itraconazol behandelt. Die mykologische Heilungsrate lag nach einer Woche bei 80 % bzw. 60 % nach einem Monat (Baraggino *et al.* 1991). Ein Jahr später veröffentlichte Roongpisuthipong *et al.* (1992) seine Ergebnisse in einer offenen, multizentrischen Studie mit Itraconazol. 59 nicht- schwangere Frauen mit akuter vaginaler Candida-Infektion erhielten eine Einmal-Therapie mit 400mg Itraconazol. Nach einer Woche wurden mykologische Heilungsraten von 83,3 % und nach einen Monat von 69,57 % beobachtet (Roongpisuthipong *et al.* 1992). Die Studien zeigen, dass die Länge der Therapie (1-3 Tage) keine essenzielle Rolle bezüglich der erzielten Heilungsrate, die bei 70-96 % liegt, spielt. Haria *et al.* (1996) kam in seiner Literaturstudie zu demselben Ergebnis (Haria *et al.* 1996).

Im Folgenden sollen Vergleichsstudien mit anderen Antimykotika aufgeführt werden. 1992 behandelte Tobin *et al.* 214 Patientinnen mit akuter vaginaler Candidose. 109 Frauen erhielten 2x 200mg/d Itraconazol und 105 Frauen 500mg Clotrimazol innerhalb von 24 Stunden. Eine Woche nach Abschluss der Behandlung lagen die mykologischen Heilungsraten bei 74 % (Itraconazol) und 72 % (Clotrimazol), sechs Wochen danach bei 51 % und 50 % (Tobin *et al.* 1992). Im darauf folgenden Jahr therapierte Stein *et al.* (1993) 95 Patientinnen entweder mit 200mg/d Itraconazol, 200mg/d Clotrimazol oder einem Placebo-Präparat an drei aufeinander folgenden Tagen. Nach einer Woche wurden mykologische Heilungsraten von 73 % (Itraconazol), 95 % (Clotrimazol) und 32 % (Placebo) ausgemacht. Die klinischen Heilungsraten lagen bei 96 % (Itraconazol), 100 % (Clotrimazol) sowie 77 % (Placebo). Nach einem Monat beobachtete er eine Rezidivrate in der Itraconazol-Gruppe von 17 % und in der Clotrimazol-Gruppe von 30 % (Stein und Mummaw 1993). Mikamo *et al.* (1998) behandelte ein Patientenkollektiv von 150 Frauen entweder mit 200mg/d Itraconazol für drei Tage (n=50), 150mg Fluconazol an einem Tag (n=50) oder 100mg/d Clotrimazol für sechs Tage (n=50). Nach 5-15 Tagen lagen die mykologischen Heilungsraten bei 74 % (Itraconazol), 70 % (Fluconazol) und 60 % (Clotrimazol). Nach 30-60 Tagen wurden die Heilungsraten mit 88 %, 76 % und 58 % bestimmt (Mikamo *et al.* 1998). Die Wirksamkeiten von oral verabreichtem Itraconazol und Fluconazol sind demnach vergleichbar, wobei geringfügig besser Wirksamkeiten in den Itraconazol-Gruppen zu verzeichnen sind.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen vergleichende Untersuchungen, die orales Itraconazol und Fluconazol in der Therapie akuter Candidosen analysierten. Neben der bereits beschriebenen Studie von Mikamo et al. (1998) konnten noch weitere bestätigende Studien gefunden werden (Haria *et al.* 1996, Mikamo *et al.* 1998, Pitsouni *et al.* 2008, Rees und Philips 1992). Jedoch stellte sich Itraconazol in der Therapie HIV infizierter bzw. immunsupprimierter Patienten mit Candida-Infektionen zwar als ähnlich wirksam, jedoch weniger verträglich heraus. Da der prophylaktische Einsatz von Fluconazol gravierend gestiegen ist, was mit dem vermehrten Auftreten von Sekundärresistenzen assoziiert ist (Czaika *et al.* 2000, Martin 1999), insbesondere bei immunsupprimierten Patienten, wird Itraconazol als Second-Line Therapie empfohlen, wenn eine Behandlung mit Fluconazol nicht anschlägt (Martin 1999).

Resistenzbildungen vaginaler Candida-Erreger gegenüber Itraconazol

Wie auch bei Fluconazol, konnten in-vitro-Studien resistente Erregerarten gegenüber Itraconazol verifizieren. Candido et al. (1998-1999) untersuchte mitunter vaginale Abstriche von 80 erwachsenen, nicht-schwangeren Patientinnen mit und ohne vaginale Candida-Infektionen. 54 % der *Candida albicans* Stämme zeigten sich resistent gegen Itraconazol (Candido *et al.* 1998-1999). In der bereits erläuterten Untersuchung von Sojakova et al. (2004) konnten die *Candida*-Spezies mit einer Resistenzneigung von 18,5 % gegenüber Itraconazol ausgemacht werden (Sojakova *et al.* 2004). Ein Jahr später analysierte Richter et al. (2005) von Januar 1998 bis März 2001 insgesamt 429 Patientinnen mit Verdacht auf vaginale Candidose. Von 84 Frauen mit positiven Kulturen wurden 593 Hefe-Isolate entnommen. Das Erregerspektrum bestand aus *Candida albicans* (n=420), *Candida glabrata* (n=112), *Candida parapsilosis* (n=30), *Candida krusei* (n=12), *Saccharomyces cerevisiae* (n=9), *Candida tropicalis* (n=8), *Candida lusitanae* (n=1) sowie *Trichosporon* sp. (n=1). 16,2 % der Isolate waren resistent gegenüber Itraconazol (Richter *et al.* 2005).

Itraconazol in der Behandlung rezidivierender vaginaler Candida-Infektionen

Neben den ausgezeichneten Aktivitäten gegen Erreger der akuten vaginalen Candida-Infektion, belegen in-vitro-Ergebnisse ebenso hervorragende Wirksamkeiten gegen die vorherrschenden Erreger einer rezidivierenden Erkrankung (Yuan *et al.* 2010). Deshalb

ging man frühzeitig davon aus, dass sich das Antimykotikum auch in der Prophylaxe rezidivierender Vaginalcandidosen bewähren würde. Erfolgsquoten von $\geq 75\%$, anhand von Probandenzahlen zwischen 17 und 50 Teilnehmerinnen, bestätigten diese Vermutung (Spacek und Buchta 2005, van Heusden und Merkus 1990, Merkus und Van Heusden 1990, Azzena und Vasoin 1994, Witt *et al.* 2009). 1993 therapierte Creatsas *et al.* 21 Frauen (Durchschnittsalter 35,3 Jahre) mit 2 bis 4 Episoden von vaginaler Candida-Infektion innerhalb der letzten 6 Monate initial mit 200mg/d Itraconazol für drei Tage. Nachdem die Frauen symptomfrei und kulturell negativ getestet wurden, erfolgte im Anschluss eine Erhaltungstherapie mit 200mg Itraconazol, beginnend am ersten Tag der Menses, zweimal wöchentlich für 6 Monate. Drei Monate nach dem Ende der prophylaktischen Therapie waren 17 von 20 (85 %) Patientinnen klinisch und mykologisch geheilt (Creatsas *et al.* 1993). Fong (1992) führte ein Jahr zuvor an 22 Frauen mit rezidivierender Candidose eine Initialtherapie mit 200mg Itraconazol, beginnend am ersten Tag der Menses, für fünf Tage durch. Im Anschluss erhielten sie 200mg Itraconazol zweimal wöchentlich für sechs Monate. Auch er konnte eine hohe Erfolgsquote erzielen (Fong 1992). Die Erfolge im Therapieverlauf bestätigen sich in der Regel in der Vielzahl der vorliegenden Studien. Jedoch werden bereits wenige Monate nach Absetzen der Therapie schnelle und hohe Rezidivraten ($\geq 60\%$) nachgewiesen (Spacek und Buchta 2005, Fong 1992, Spinillo *et al.* 1997), was das Fazit zulässt, dass auch Itraconazol keine langfristige Heilung einer rezidivierenden vaginalen Candida-Infektion herbeiführen kann.

Itraconazol in der Schwangerschaft

Während man 1987 noch sicher war, dass Itraconazol embryotoxische und teratogene Effekte wie beispielsweise multiple Skelettmalformationen induziert und es somit in der Schwangerschaft kontraindiziert ist (Van Cauteren *et al.* 1987), belegen neuere Studien, dass solche Wirkungen nur in höheren Dosierungen auftreten können, welche in der Standardtherapie nicht zur Anwendung kommen (Haria *et al.* 1996, Como und Dismukes 1994, Perfect *et al.* 1992, Chotmongkol und Sookprasert 1992). Im Jahr 2000 nahmen 229 schwangere Patientinnen mit nachgewiesener vaginaler Candida-Infektion an einer Studie teil, in der 198 von ihnen im ersten Trimenon Itraconazol verabreicht bekamen. Eine erhöhte Rate an Missbildungen oder vermehrte Frühgeburten konnten im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht ausgemacht werden (Bar-Oz *et al.* 2000), was sich durch weitere Untersuchungen manifestierte. Auch 2009 führte eine prospektive Kohortenstudie aus

Italien, die von Januar 2002 bis Oktober 2006 insgesamt 207 schwangere Frauen, die während des ersten Trimesters der Schwangerschaft Itraconazol einnahmen, untersuchte, zu einer identischen Ergebnislage (De Santis *et al.* 2009). Heute gilt Itraconazol als unbedenklich während der Schwangerschaft.

5.10.7 Sertaconazol

Sertaconazol umfasst ein breites Wirkspektrum, welches sich fungistatisch gegen Dermatophyten aus der Gruppe Trichophyton, Epidermophyton und Microsporum sowie auch gegen Hefen der Gattung Candida und Cryptococcus richtet, nicht jedoch gegen Aspergillus-Arten. Zusätzlich ist es wirksam gegen opportunistische Fadenpilze und zeigt antimikrobielle Aktivitäten gegen Streptokokken, Staphylokokken und Protozoen (Trichomonas) (Brodt 2012).

Veröffentlichungen von Carrillo-Muñoz *et al.* (1995-2012) und anderen Forschungsgruppen konnten in klinischen vaginalen Hefe-Isolaten (n=150-250) einen deutlich höheren Anteil empfindlicher Stämme (87,6 %) gegenüber Sertaconazol verifizierten als mit allen anderen getesteten Antimykotika (Amphotericin B, Clotrimazol, Miconazol, Econazol, Ketoconazol, Fluconazol sowie Itraconazol), wohingegen der Anteil resistenter Stämme mit circa 4 % deutlich geringer war. Sertaconazol entfaltete seine in-vitro-inhibitorische Aktivität stets in einer kürzeren Zeit als alle anderen Antimykotika (Carrillo-Muñoz und Torres-Rodriguez 1995, Carrillo-Muñoz *et al.* 2001, Palacín *et al.* 2001, Carrillo-Muñoz *et al.* 2004, Carrillo-Muñoz *et al.* 2012).

Anwendung, Dosierung und Wirksamkeit von Sertaconazol

Da Sertaconazol eine außerordentlich gute Permeabilität aufweist, darf es nur topisch zur Anwendung kommen (Croxtall und Plosker 2009). Eine Vielzahl klinischer Studien (n=37-631) belegen, dass die Anwendung von Sertaconazol auch in vivo mit höheren Heilungsraten in kürzeren Therapiezeiten als andere topische Azole assoziiert ist und verminderte mykologische Rezidivraten aufzeigt (Carrillo-Muñoz *et al.* 2013, Palacin *et al.* 1990, Croxtall und Plosker 2009, Dellenbach *et al.* 2000, Wang *et al.* 2006). Dellenbach *et al.* (2000) stellte in einer multizentrischen, randomisierten Doppelblindstudie mit 310 vaginal Candida-positiven Patientinnen fest, dass nach der Anwendung von 300mg

Sertaconazol-Vaginaltabletten (n=150) bzw. 150mg Econazol-Vaginaltabletten (n=160), initial ähnliche Verträglichkeiten und Wirksamkeiten ausgemacht werden konnten, die Wirksamkeit von Sertaconazol nach einer Woche jedoch tendenziell besser war als die von Econazol (Dellenbach *et al.* 2000). Auch höher dosierte Sertaconazol-Vaginaltabletten mit 500mg zeigten eine signifikant bessere Clearance-Rate für Candidiasis und Linderung der Symptome in einem kürzeren Zeitraum als eine dreitägige Econazol-Behandlung, wobei beide Methoden vergleichbare Endergebnisse aufzeigten (Wang *et al.* 2006). Wie Croxtal *et al.* (2009) in der Darstellung zahlreicher klinischer Studien (n=37-327), welche klinische und mykologische Heilungsraten bis zu einem Jahr nach der letzten Behandlung auswerteten, bestätigen, können Vaginaltabletten als Einzel-Dosis mit 300mg Sertaconazol oder 500mg Sertaconazol *Candida spp.* in 65 % bis 100 % erfolgreich beseitigen (Croxtall und Plosker 2009). Ergebnisse einer französischen Studie (n=77) legen nahe, dass noch höhere und schnellere Heilungstendenzen erzielt werden können, wenn die Einmalgabe einer Sertaconazol-Vaginaltablette mit der äußeren Anwendung einer Sertaconazol-Creme assoziiert ist (Quereux *et al.* 2000). Die Ergebnisse klinischer Studien zeigen auch, dass Sertaconazol im Allgemeinen gut von Patienten mit gynäkologischen und dermatologischen Mykosen vertragen wird und keine sensibilisierenden Kapazitäten für eine Kontakt-Dermatitis auftreten. Unerwünschte Nebenwirkungen in Form lokaler Reizungen waren selten und in der Regel harmlos (Croxtall und Plosker 2009, Romaguera *et al.* 1992).

Sertaconazol in der Schwangerschaft

Um das teratogene Potenzial zu erproben und damit die Anwendung während der Schwangerschaft zu untersuchen, fütterte Romero *et al.* (1992) Ratten und Kaninchen während der Organogenese mit dem Antimykotikum Sertaconazol in differenten Dosierungen bis maximal 150mg/kgKG. Die Ergebnisse der Embryotoxizitätsstudie belegen, dass keine maternale Toxizität in einer der beiden Arten festzustellen war. Lediglich bei der höchsten Dosis traten gehäuft Hepatomegalien auf (Romero *et al.* 1992). Nach lokaler Anwendung von 16g 2 %iger Sertaconazol-Creme, konnte der Wirkstoff beim Menschen weder im Serum noch im Urin nachgewiesen werden. Die Applikation führte zu keiner Änderung der Vitalparameter Blutdruck, Herzfrequenz und Körpertemperatur, auch Hautreizungen oder systemische Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet (Farré *et al.* 1992). Vermutlich hat Sertaconazol bisher kein embryotoxisches

Potenzial gezeigt, jedoch konnten keine humantherapeutischen Studien, die dies bestätigen, ausgemacht werden.

5.10.8 Voriconazol

Wie bereits erläutert, korreliert der Einsatz von Fluconazol, nach derzeitiger Studienlage, mit einem gesteigerten Auftreten von Resistenten, insbesondere gegenüber *Candida glabrata* und *Candida krusei*. Zahlreiche in-vitro-Untersuchungen (n=104-3.932) kultivierten Proben von Frauen mit vaginalen *Candida*-Infektionen. In allen Studien wurden vorwiegend Resistenzen von Fluconazol gegenüber Nicht-*albicans*-Arten, insbesondere *Candida krusei* ausgemacht, während alle Isolate, auch Fluconazol- und Itraconazol resistente Arten, empfindlich auf Voriconazol reagierten (Holland *et al.* 2003, Asticcioli *et al.* 2009, Espinel-Ingroff 1998, Alves *et al.* 2010, Sharma *et al.* 2013, Khan *et al.* 2012, Arikan *et al.* 1999, Pfaller *et al.* 2004b). In einer Studie von Barry *et al.* (1996) wurde Voriconazol als 10 bis 100 mal aktiver als Fluconazol gegenüber 249 Isolaten von *Candida spp.* verifiziert (Barry und Brown 1996). Auch nach anderen Publikationen verfügt Voriconazol, verglichen mit Fluconazol und Itraconazol über eine höhere in-vitro-Aktivität gegenüber *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* und *Candida dubliniensis*, *Candida lusitaniae*, *Candida guilliermondii* sowie *Candida famata* (Pfaller *et al.* 1998, Kauffman und Zarins 1998, Khan *et al.* 2012, Rubio Calvo *et al.* 2003, Szabo *et al.* 2010).

Voriconazol in der Behandlung immunsupprimierter Patienten

In-vitro-Studien seropositiver HIV-Patienten mit vaginaler Candidose konnten bedeutend höhere Wirksamkeiten von Voriconazol gegen *Candida*-Isolate ausmachen als mit Fluconazol oder Itraconazol (Hoban *et al.* 1999, Chávez *et al.* 1999, Badiie *et al.* 2010), während in einigen Isolaten Resistenzen gegenüber Fluconazol und Itraconazol zur Kenntnis genommen wurden (Badiie *et al.* 2010). Wie nach den hervorragenden in-vitro-Ergebnissen zu erwarten war, bewährte sich Voriconazol auch im Tierversuch mit Mäusen als sehr gute Alternative zu Fluconazol (González *et al.* 2009b). Humantherapeutische Untersuchungen konnten im Rahmen dieser Arbeit nicht gefunden werden.

Voriconazol in der Behandlung rezidivierender vaginaler Candida- Infektionen

Weitere in-vitro-Studien bezogen sich auf vaginale Proben von Frauen mit rezidivierender Candida-Infektion (n=1.346). 88 % der Isolate waren anfällig für Fluconazol. Auch hier wurden Resistenzen überwiegend in den Nicht-albicans-Arten ausgemacht. 99 % aller Isolate reagierten anfällig auf Voriconazol (Mirzabalaeva und Dolgo-Saburova 2007). Bisher existieren jedoch noch keine aussagekräftigen Studienergebnisse, die eine klinische Anwendung bei Patientinnen mit rezidivierender Candidose rechtfertigen.

Voriconazol in der Schwangerschaft

Wie tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, ist der Einsatz während der Schwangerschaft mit ernsthaften Risiken assoziiert. In Versuchen mit Ratten, die mit 10mg/kgKG sowie Kaninchen, welche mit 100mg/kgKG behandelt wurden, konnten Gaumenspalten, Hydronephrose, reduzierte Verknöcherungen sowie fetale Mortalitäten bei den Nachkommen festgestellt werden (Moudgal und Sobel 2003, Briggs *et al.* 2011, Shoai Tehrani *et al.* 2013). Beide Dosierungen entsprechen nur einem Bruchteil der humantherapeutisch empfohlenen Erhaltungsdosis.

Anwendung und Dosierung von Voriconazol

Neben der Candida-Spezies erstreckt sich sein Wirkspektrum außerdem noch auf Cryptococcus-Arten und Aspergillen, was es grundlegend von Fluconazol unterscheidet, sowie auf seltenere Pilzarten wie Blastomyces dermatitidis, Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis und Fusarium solani (Pfaller *et al.* 1998, Chávez *et al.* 1999, Espinel-Ingroff 1998, Hoban *et al.* 1999).

Heutzutage steht Voriconazol sowohl zur oralen als auch zur parenteralen Applikation zur Verfügung (Boucher *et al.* 2001). Nach oraler Einnahme wird es fast vollständig resorbiert und erreicht eine absolute Bioverfügbarkeit von 96 %. Wird Voriconazol in Verbindung fettreicher Mahlzeiten eingenommen reduziert sich diese um 24 bis 34 %, weshalb es stets, im Abstand von mindestens einer Stunde, vor oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden sollte. Die übliche Dosis (innerhalb der ersten 24 Stunden) beträgt oral bei Patienten ab 40kg Körpergewicht 2x 400mg/d, bei Patienten unter 40kg Körpergewicht 2x

200mg/d. Als Erhaltungsdosis werden 2x 200mg/d bei Patienten ab 40kg Körpergewicht bzw. 2x 100mg/d bei Patienten unter 40kg Körpergewicht empfohlen. Bei intravenöser Gabe liegt die Anfangsdosis bei 2x 6mg/kgKG/d die Erhaltungsdosis bei 2x 4mg/kgKG/d (Schäfer-Korting und Holzgrabe 2003, Pfizer. 2002).

Nach zahlreichem umfangreichen Studien ist es zur Behandlung invasiver Aspergillose (Denning *et al.* 2002, Galiger *et al.* 2013, Elefanti *et al.* 2013), schwerer Pilzinfektionen durch *Pseudallescheria boydii* (Gilgado *et al.* 2006, Lackner *et al.* 2012), *Pseudallescheria apiosperma* (Lackner *et al.* 2012), *Scedosporium apiospermum* (Carrillo und Guarro 2001, Girmenia *et al.* 1998) der *Fusarium*-Spezies (Spader *et al.* 2013) und zur Behandlung Fluconazol-resistenter, schwerer invasiver *Candida*-Infektionen (Li *et al.* 2012, Scorzoni *et al.* 2012, Gomez-Moyano *et al.* 2013) zugelassen worden. In erster Linie wird es zur Behandlung immungeschwächter Patienten mit progressiven, potenziell lebensbedrohlichen Infektionen eingesetzt (Li *et al.* 2012).

5.10.9 Posaconazol

Seit Oktober 2005 ist das Triazol-Antimykotikum Posaconazol unter dem Handelsnamen Noxafol® auf dem Markt. Ähnlich wie Voriconazol zeigte es in zahlreichen in-vitro-Untersuchungen (n=113-3.932) fungizide Wirksamkeiten gegenüber *Candida krusei*, *Candida inconspicua* und *Candida lusitanae* sowie fungistatische Aktivitäten gegen *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida dubliniensis* und *Candida guilliermondii*, die höher waren als die von Fluconazol oder Itraconazol (Szabo *et al.* 2010, Pfaller *et al.* 1998, Patterson 1999, González *et al.* 2011, Uchida *et al.* 2001, Pfaller *et al.* 2001a, Pfaller *et al.* 2004b, Rubio Calvo *et al.* 2003, Munayyer *et al.* 2004, Carrillo-Muñoz *et al.* 2005, Carrillo und Guarro 2001, Sóczó *et al.* 2007, Blanco *et al.* 2009). In-vitro-Empfindlichkeitstestungen ergaben, dass Posaconazol hauptsächlich gegen *Candida albicans* agiert, während es gegen *Candida glabrata* geringere Aktivitäten zeigt. Hier wies es ähnliche Wirksamkeiten wie Itraconazol auf und fungierte weniger fungistatisch als Ketoconazol oder Voriconazol (González *et al.* 2011, Carrillo-Muñoz *et al.* 2005, Blanco *et al.* 2009). In Versuchen mit Mäusen, welche vaginal mit *Candida glabrata* beimpft wurden, zeigte Posaconazol dennoch höhere Wirksamkeiten im Vergleich zu Fluconazol (González *et al.* 2011). Humantherapeutische Untersuchungen, welche die Wirkung von Posaconazol in der Behandlung vaginaler *Candida*-Infektionen analysierten, konnten nicht

ausgemacht werden. Jedoch zeigen in-vivo-Vergleichsstudien zu Posaconazol und Fluconazol in der Behandlung oropharyngealer Candidiasis HIV-infizierter Patienten, mit Heilungsraten um 90 %, ähnliche klinische und mykologische Erfolgsquoten sowie ähnliche Nebenwirkungen. Dennoch traten in den Fluconazol-behandelten Gruppen im höheren Maße Rezidive auf (Vazquez *et al.* 2006, Nueto *et al.* 2000).

Im Tierversuch an immunkompetenten als auch immungeschwächten Mäusen mit systemischen Mykosen bestätigte sich das vielfältige Wirkspektrum. Insbesondere konnten ausgezeichnete Aktivitäten gegenüber Fluconazol empfindlicher als auch resistenter Stämme nachgewiesen werden (Cacciapuoti *et al.* 2000, Rubio Calvo *et al.* 2003, González *et al.* 2007, González *et al.* 2009b). Posaconazol verbesserte die Überlebensrate und/oder reduzierte die Organbelastung der Tiere (Torres *et al.* 2005). Auch hier konnten keine humantherapeutischen Studien eruiert werden.

Neben der Candida-Spezies verglichen in-vitro-Untersuchungen auch für andere Pilzgattungen die Minimale Hemmkonzentration (MHK) von Posaconazol mit weiteren Antimykotika. Die Ergebnisse zeigen, dass Posaconazol vor allem für Schimmelpilze wie Aspergillus (Cacciapuoti *et al.* 2000, Uchida *et al.* 2001, Li *et al.* 2012, Sabatelli *et al.* 2006), Fusarium solani (Pfaller *et al.* 1998, Cacciapuoti *et al.* 2000, Sabatelli *et al.* 2006, Espinel-Ingroff 1998, Galgiani und Lewis 1997, Perfect *et al.* 1996) und Pseudallescheria (Sabatelli *et al.* 2006) höhere Wirksamkeiten aufzeigte als Voriconazol, Itraconazol, Ravuconazol und Amphotericin B. Es konnten sogar Aspergillus-Arten, insbesondere Aspergillus fumigatus und Aspergillus flavus, nachgewiesen werden, gegen die sich Posaconazol aktiv zeigte, die jedoch gegenüber Amphotericin B, Itraconazol und Voriconazol resistent waren (Cacciapuoti *et al.* 2000). Auch gegen Cryptococcus-Arten fungiert es sehr effektiv (Cacciapuoti *et al.* 2000, Pfaller *et al.* 2004a, Li *et al.* 2010). Die Aktivität gegen Zygomyceten ist zwar geringer als die von Amphotericin B, jedoch größer als die Aktivitäten von Voriconazol, Fluconazol und Itraconazol (Sabatelli *et al.* 2006). In der Wirksamkeit von Posaconazol gegen einschließlich Mucor spp., Rhizopus spp. und Cunningham spp. liegt der wesentliche Unterschied zu Voriconazol, welches dahingehend keinerlei Aktivitäten aufzeigt (Fera *et al.* 2009).

Anwendung und Dosierung von Posaconazol

Heutzutage dient Posaconazol vorwiegend der Behandlung immungeschwächter Patienten, beispielsweise nach einer Organtransplantation oder Chemo- und Strahlentherapie, sowie der Therapie refraktärer invasiver Pilzinfektionen wie Aspergillosen, Fusariosen, Chromoblastomykosen und Myzetomen sowie Kokzidioidomykosen, bei Patienten mit Leukämie oder AIDS (Hachem *et al.* 2000, Eschborn 2006). Oftmals entwickelt das aufgelistete Patientenklientel lebensbedrohliche, invasive Mykosen, welche bislang mit Amphotericin B, Fluconazol, Itraconazol oder Voriconazol therapiert wurden (Eschborn 2006). Da gehäuft Unverträglichkeiten oder Resistenzen auftraten, wurde vermehrt Posaconazol zur Behandlung angewandt (Boucher *et al.* 2001), was die Überlebensrate erheblich steigerte (Eschborn 2006).

Die klinische Zulassung basiert auf einer offenen, nicht randomisierten Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit von Posaconazol an 330 therapieresistenten oder therapieresistenten Patienten gegenüber einer Kontrollgruppe (n=279) untersucht wurde. Eine Dosierung von 2x 400mg/d zeigte die höchste klinische Aktivität gegenüber invasiven Mykosen. So sprachen 42,1 % der Patientinnen mit invasiver Aspergillose auf Posaconazol an, jedoch nur 25,6 % in der Kontrollgruppe. Die mittlere Überlebenszeit in der Posaconazol-Gruppe lag bei 164 Tagen, in der Kontrollgruppe bei 71 Tagen. Auch bei anderen Pilzspezies zeigte das neue Antimykotikum gegenüber der Kontrolle signifikant höhere Wirksamkeit. Die Wirksamkeit gegen Fusariose, Chromoblastomykose, Myzetom und Kokzidiomykosen konnte in dieser Studie ebenfalls nachgewiesen werden, wenn auch nicht in jedem Falle mit höherer Ansprechrate als in der Kontrollgruppe. Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen zählten Kopfschmerzen (8 %) und Übelkeit (6 %) (Keating 2005). Auch andere Studien konnten in der Behandlung immunsupprimierter Patienten, mit einer Dosierung von 800mg/d, bereits nach vier Wochen eine Heilungsrate von 53 % und nach weiteren vier Wochen von 85 % erreichen (Hachem *et al.* 2000).

Aufgrund seiner geringen Löslichkeit im wässrigen und sauren Milieu, ist die Absorptionsdosis von Posaconazol auf 800mg/d begrenzt. Eine Dosierung von mehr als 800mg/d führt zu keinem weiteren Anstieg des Plasmaspiegels (Courtney *et al.* 2003). Die Resorption kann durch eine über den Tag verteilte Einnahme, entweder viermal täglich 200mg (Boucher *et al.* 2001) oder zweimal täglich 400mg (Eschborn 2006), erhöht

werden. Speziell für die Behandlung immunsupprimierter Patienten wurde eine orale Suspension zu 40mg/ml entwickelt (Hachem *et al.* 2000). Da mit der Nahrungsaufnahme die orale Bioverfügbarkeit um den Faktor 2,6 bis 4 ansteigt, sollte die Einnahme mit einer Mahlzeit erfolgen (Li *et al.* 2010), wobei die flüssige Darreichungsform, insbesondere für Patienten, die nicht zur Nahrungsaufnahme fähig sind, ebenso geeignet ist.

Posaconazol in der Schwangerschaft

Bisher gilt Posaconazol auch während der Schwangerschaft und Stillzeit als kontraindiziert, obwohl bisherige Tierexperimente keine Reproduktionstoxizität nachweisen konnten (Eschborn 2006).

5.10.10 Ravuconazol

Ravuconazol zählt zu der neueren Generation der Antimykotika, welche sich noch in der Entwicklung befinden und deren Datensätze sich auf Informationen aus Tierversuchen bzw. der frühen Phase III der klinischen Forschung am Menschen beschränken (Patterson 1999, Türel 2011, Pasqualotto und Denning 2008). Es ist somit noch nicht für den freien Markt zugelassen.

Untersuchungen unter in-vitro-Bedingungen (n=250-6.970) konnten gegenüber *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* und *Candida glabrata* Wirksamkeiten verifizieren, die 2 bis 40 mal höher waren, als jene von Amphotericin B, Itraconazol und Fluconazol (Hata *et al.* 1996b, Fung-Tomc *et al.* 1998, Pfaller *et al.* 1998, Diekema *et al.* 1999, Gupta *et al.* 2005a, Elizondo-Zertuche *et al.* 2012). Auch gegenüber *Candida tropicalis* stellte sich Ravuconazol 8 mal aktiver als Itraconazol und Fluconazol dar (Hata *et al.* 1996b, Cuenca-Estrella *et al.* 2004). Ebenso analysierten Forscher gegenüber Fluconazol-resistenten Stämmen von *Candida albicans* (Fung-Tomc *et al.* 1999, Pfaller *et al.* 2002a), *Candida glabrata* (Fung-Tomc *et al.* 1999, Pfaller *et al.* 2001b, Cuenca-Estrella *et al.* 2004), *Candida krusei* (Fung-Tomc *et al.* 1999, Pfaller *et al.* 2001a, Pfaller *et al.* 1998, Pfaller *et al.* 2002a, Pfaller *et al.* 2004a) und *Candida dubliniensis* (Pfaller *et al.* 1999) erhöhte Wirksamkeiten (Fera *et al.* 2009, Laverdiere *et al.* 2002, Alves *et al.* 2006).

Sein Wirkspektrum umfasst weiterhin Dermatophyten, wobei seine fungizide Aktivität höher als die von Amphotericin B, Itraconazol und Fluconazol, jedoch geringer als die von Posaconazol ausgemacht wurde (Hata *et al.* 1996b, Gupta *et al.* 2005a). Ebenso fungiert es gegen *Cryptococcus neoformans* 2 bis 8 mal aktiver als Amphotericin B und Itraconazol und sogar 32 mal aktiver als Fluconazol (Hata *et al.* 1996b, Cuenca-Estrella *et al.* 2004, Fera *et al.* 2009, Yamazumi *et al.* 2000). Wie Pfaller *et al.* (2002) anhand von 239 klinischen Hefe-Isolaten feststellte, weist Ravuconazol ausgeprägte Aktivitäten gegen *Aspergillus* spp., insbesondere *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus versicolor*, *Aspergillus terreus* und *Aspergillus* spp. auf. Mit 92 % erreichte es nicht die Wirksamkeiten von Voriconazol und Posaconazol (jeweils 98 %), war jedoch aktiver als Amphotericin B (89 %) und Itraconazol (72 %) (Pfaller *et al.* 2002b). Weitere Studien (n=448-575) konnten seine Ergebnisse manifestieren (Moore *et al.* 2000, Diekema *et al.* 2003, Cuenca-Estrella *et al.* 2005, Fera *et al.* 2009). Anders als bei Posaconazol zeigen sich Zygomyceten, *Scedosporium* spp. und *Fusarium* spp. in der Regel resistent gegenüber Ravuconazol (Pfaller *et al.* 2002b, Cuenca-Estrella *et al.* 2005, Minassian *et al.* 2003, Pasqualotto *et al.* 2010).

Tierversuche bestätigten das vielfältige Spektrum, gegen welches Ravuconazol fungiert. Gegen systemische Candidiasis sowie Kryptokokkose im Versuch mit Mäusen zeigte es vergleichbare Wirksamkeiten wie Fluconazol und war gegenüber Itraconazol überlegen (Hata *et al.* 1996b, Hata *et al.* 1996a). Auch in der Bekämpfung von oraler *Candida albicans*-Infektion (Clemons und Stevens 2001) bzw. intraabdomineller *Candida albicans*-Infektion (Mikamo *et al.* 2001) in Ratten und immungeschwächten Mäusen agierte es mindestens gleichermaßen, eher besser als Fluconazol und Itraconazol. Am wirksamsten stellte es sich in der Behandlung systemischer, invasiver Aspergillosen in gesunden sowie auch immungeschwächten Mäusen, Kaninchen und Meerschweinchen dar. Seine Anwendung führte zu einer gesteigerten Überlebensrate und verringerten Organbelastung der Tiere (Hata *et al.* 1996b, Hata *et al.* 1996a, Roberts *et al.* 2000, Petraitiene *et al.* 2004, Kirkpatrick *et al.* 2002). In allen Versuchen konnten keine Hinweise auf Lebertoxizität oder Nephrotoxizität beobachtet werden (Petraitiene *et al.* 2004). Es konnten keine in-vivo-Untersuchungen bezüglich vaginaler Candidiasis eruiert werden.

Studien zur Pharmakokinetik von Ravuconazol analysierten eine verlängerte Halbwertszeit von über 100 Stunden (Türel 2011, Bellmann 2007, Groll *et al.* 2005), was schlussfolgern

lässt, dass eine einmalige tägliche Dosis ausreichend ist. In einer Studie von 2000 wurde es in einer Dosierung von 800mg/d p.o. verabreicht (Grasela *et al.* 2000), 2002 in einer randomisierten Doppelblindstudie mit 71 Patienten, die an oropharyngealer Candidiasis litten, in einer Dosierung von 400mg/d p.o. (Groll und Walsh 2002) und 2005 in der Therapie von Onchomykose mit einer 200mg/d Dosis (Gupta *et al.* 2005b). In keiner der drei Studien konnten gravierende Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten beobachtet werden. In der Untersuchung von 2002 erreichte man Heilungsraten von 86 % und auch der Behandlung von Onchomykose wurden hohe Erfolge verifiziert.

5.10.11 Albaconazol

Ebenfalls zu den neueren Antimykotika zählend, befindet sich Albaconazol in einer noch früheren Entwicklungsphase als Ravuconazol. Die hier vorhandenen Daten stammen vorwiegend aus Tierversuchen oder der Phase I/II beim Menschen (Girmenia 2009, Türel 2011).

In-vitro-Untersuchungen (n=162-183) belegen sehr starke Aktivitäten gegenüber *Candida* spp, insbesondere Fluconazol-resistente Arten von *Candida albicans*, *Candida krusei* und *Candida dubliniensis* (Ramos *et al.* 1999, Alves *et al.* 2006, Pasqualotto und Denning 2008). 100 klinische Isolate von 94 Frauen mit akuter vaginaler Candidose zeigen, dass Albaconazol auch in der Behandlung vaginaler Pilzkrankungen gegenüber Fluconazol überlegen ist und potenziell zur Therapie angewandt werden könnte (Arechavala *et al.* 2007). Ebenso bestätigen Tierversuche mit Mäusen, die vaginale *Candida albicans*-Infektionen aufwiesen eine hohe Effektivität in der Behandlung mit Albaconazol, besonders gegenüber Fluconazol-resistenten Stämmen (González *et al.* 2009a).

Neben der vaginalen Candidose konnten Untersuchungen an Ratten und Kaninchen sehr hohe Wirksamkeiten in der Behandlung systemischer *Candida*-Infektionen nachweisen (Ramos *et al.* 1999). Klinische Studien am Menschen liegen derzeit jedoch noch nicht vor.

Sein Wirkspektrum erstreckt sich weiterhin auf *Cryptococcus*-Arten. Gegenüber *Cryptococcus neoformans* verhielt es sich unter in-vitro-Bedingungen 100 mal effektiver als Fluconazol (Miller *et al.* 2004), während es nur eine minimale fungizide Wirkung

gegen Stämme von *Cryptococcus gattii* (n=55-57) aufzeigte (Trilles *et al.* 2004, Morera-López *et al.* 2005). Im Tierexperiment erhielten gesunde sowie immungeschwächte Kaninchen 5 bis 80mg/kgKG Albaconazol oder Fluconazol. Beide Präparate erwiesen sich als gleichermaßen wirksam in der Behandlung von Cryptococccenmeningitis (Miller *et al.* 2004). Auch hier konnten noch keine humanen, klinischen Studien eruiert werden.

Ebenfalls fungiert Albaconazol aktiv gegen *Trypanosoma cruzi*, dem Erreger der Chagas-Krankheit (Urbina *et al.* 2000). Studien mit Hunden zeigten eindrucksvoll eine gute Unterdrückung der Proliferation dieser Parasiten. Die Behandlung führte zu einer gesteigerten Überlebensrate der Tiere. Die Autoren gehen davon aus, dass eine Langzeitbehandlung (60-150 Tage) mit einer minimalen Toxizität potenziell auch am Menschen zur Bekämpfung der Chagas-Krankheit möglich wäre (Guedes *et al.* 2004), was bisher jedoch noch nicht anhand klinischer Studien am Menschen untersucht wurde.

Weiterhin umfasst das Wirkspektrum von Albaconazol *Malassezia* spp. (Garau *et al.* 2003) sowie opportunistische Fadenpilze (*Fusarium solani*) (Capilla *et al.* 2001), im geringen Maße auch Zygomyceten und *Scedosporium* spp. (Pasqualotto *et al.* 2010). Letztgenanntes erwies sich im Tierversuch mit Kaninchen als äußerst empfindlich gegenüber Albaconazol. Die Tiere zeigten eine 100 %ige Überlebensrate, wenn sie mit 50mg/kgKG therapiert wurden. Erst diese Dosis führte zu einer reduzierten Organbelastung von Milz, Nieren, Leber, Lunge und Gehirn (Capilla *et al.* 2003). Auch hier existieren derzeit noch keine publizierten Ergebnisse am Menschen.

Da Untersuchungen neben einer hervorragenden Bioverfügbarkeit (Ramos *et al.* 1999) auch eine bemerkenswert lange Halbwertszeit nachgewiesen haben (Guedes *et al.* 2004), geht man davon aus, dass eine Einmal-Dosis zur Behandlung ausreichen wird. Studien der Phase I (n=40) analysierten jedoch, dass die AUC (= Area under the curve) sowie die maximal gemessene Plasmakonzentration nach einer einzigen Gabe einer 400mg Tablette p.o. niedriger war als nach der Gabe von vier 100mg Kapseln über den Tag verteilt. Dies veranschaulicht, dass die beiden Präparate nicht biologisch äquivalent sind und eröffnet Potenzial für weitere Studien (van Rossem und Lowe 2013). Eine randomisierte Phase II-Doppelblindstudie behandelte 584 Patienten mit Onchomykose entweder mit Albaconazol in den Dosierungen 100mg bis 400mg oder mit einem Placebopräparat für 24 oder 36 Wochen. Nach 52 Wochen konnten in der Albaconazol-Gruppe Heilungsraten von 21 %

bis 54 % beobachtet werden, im Vergleich zu der Placebo-Gruppe mit nur 1 %. Um die maximale Wirksamkeit von Albaconazol besser einordnen zu können, wäre eine längere Follow-up-Periode notwendig gewesen (Sigurgeirsson *et al.* 2013).

5.11 Echinocandine in der Behandlung vaginaler Candida-Infektionen

Durch die Zunahme von Immunschwächen nach Organtransplantationen und aggressiven Krebsbehandlungen, hat sich das Auftreten von systemischen Mykosen sowie invasiver Aspergillosen, insbesondere bei Patienten mit HIV-Erkrankungen, stark erhöht. Aufgrund seines breiten Wirkspektrums sowie ausgeprägten fungiziden Wirkung, galt Amphotericin B, trotz seiner erheblichen Nebenwirkungen, lange Zeit als First-Line Therapie (Ikeda *et al.* 2007). Erst seit Kurzem hat eine neue Substanzklasse, die Echinocandine, den Markt erreicht. Die jüngsten Leitlinien der IDSA (= Infectious Diseases Society of America) empfiehlt Echinocandine nur in Fällen, in denen Fluconazol oder Amphotericin B als Ursache des Therapieversagen diagnostiziert wurden oder diese kontraindiziert sind (Wilke 2013).

5.11.1 Capsosungin

In den USA und Europa erfolgte 2001 die Zulassung von Capsosungin unter dem Handelsnamen Cancidas®. Indikationen, für die es freigegeben wurde sind Invasive Candidiasis sowohl Erwachsener als auch pädiatrischer Patienten >1 Jahr (nicht bei Leberinsuffizienz) sowie invasive Aspergillose nach Versagen oder Aufkommen von Unverträglichkeiten gegenüber herkömmlichen Antimykotika.

Zahlreiche in-vitro-Daten belegen seit 1997 prominente, konzentrationsabhängige fungistatische oder fungizide Aktivitäten (Ernst *et al.* 1999) gegen Azol-empfindliche sowie Azol-resistente Hefen der Gattung *Candida*, insbesondere *Candida albicans* (100 %), *Candida krusei* (100 %), *Candida glabrata* (99,9 %-100 %), *Candida parapsilosis* (99 %), *Candida tropicalis* (99,8 %), *Candida kefyr* und *Candida dubliniensis* (Vazquez *et al.* 1997, Pfaller *et al.* 1999, Hoang 2001, Bartizal *et al.* 1997, Walsh *et al.* 2000, Bachmann *et al.* 2002, Pfaller *et al.* 2003a, Pfaller *et al.* 2003b, Pfaller *et al.* 2008, Arikan *et al.* 2005, Barchiesi *et al.* 2006, Mareş *et al.* 2008, Posteraro *et al.* 2006, Nagappan *et al.* 2010), was sich im Tierversuch an immunkompetenten sowie immungeschwächten Mäusen bestätigte

(Graybill *et al.* 1997, Abruzzo *et al.* 1997, Powles *et al.* 1998, Ju *et al.* 2002). Weniger aktiv fungiert es in genannter Reihenfolge gegen *Candida lusitanae* und *Candida guilliermondii* (Pfaller *et al.* 2003a, Vazquez *et al.* 1997, Barchiesi *et al.* 2006).

Eine Reihe aussagekräftiger Phase II und III-Studien sowie prospektive als auch retrospektive Untersuchungen dokumentieren hohe Wirksamkeiten gegenüber invasiver Candidiasis sowie Pilzinfektionen der Speiseröhre (Morrison 2002, Hoang 2001, Kartsonis *et al.* 2002, Ortiz de la Tabla-Ducasse *et al.* 2004, Betts *et al.* 2006, Petrovic *et al.* 2007), die ähnliche Wirksamkeiten und bessere Verträglichkeiten als Amphotericin B aufzeigen (Morrison 2002, Ju *et al.* 2002, Mora-Duarte *et al.* 2002, Denning 2003, Barchiesi *et al.* 2005, Ozçelik *et al.* 2007). In der Therapie vaginaler Candidiasis konnte zwar nachgewiesen werden, dass Capsfungin auch unter pH-Wert-Schwankungen zwischen 7 und 4 aktiv gegen *Candida* spp, insbesondere *Candida glabrata* vorgeht, klinische Studien, die eine Wirksamkeit beweisen, sind derzeit jedoch noch nicht publiziert worden (Danby *et al.* 2012).

Aufgrund seiner geringen intestinalen Absorption, liegt Capsfungin nur als parenterale Formulierung vor (Powles *et al.* 1998). Da es in der Leber zu inaktiven Metaboliten metabolisiert wird, ist bei einer vorliegenden Leberinsuffizienz eine Anpassung/Reduzierung der Dosierung notwendig (Stone *et al.* 2002). Seine Eliminationshalbwertszeit liegt bei 9-10 Stunden, weshalb eine einmal tägliche Dosis ausreichend ist (Hoang 2001). Diese beträgt, nach einer Initialdosis von 70mg/d i.v., 50mg/d i.v. über durchschnittlich 31 Tage als Kurzinfusion, welche innerhalb von 60min verabreicht wird (Cornely *et al.* 2002). Bei Patienten, die auf die niedrige Dosierung nicht ansprechen, wurden bereits Studien durchgeführt, die eine sichere Anwendung von 70mg/d i.v. analysierten (Johnson und Perfect 2003).

Bis heute sind nur wenige Arzneimittel-Wechselwirkungen mit Capsfungin bekannt (Kartsonis *et al.* 2002). Im Vergleich zu anderen Antimykotika weist es ein ausgezeichnetes Sicherheitsprofil mit reduzierter Toxizität auf. Zu den häufigsten Nebenwirkungen, die in klinischen Anwendungsstudien beobachtet werden konnten, zählen Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen sowie eine Erhöhung der Lebertransaminasen (Johnson und Perfect 2003, Stone *et al.* 2002, Keating und Jarvis 2001, Glöckner und Cornely 2008, Glöckner *et al.* 2009). Für die Anwendung während der

Schwangerschaft liegen bisher noch keine ausreichenden Datensätze vor (Moudgal und Sobel 2003).

5.11.2 Micafungin

Mit Micafungin (Mycamine®) konnten in-vitro-Untersuchungen hohe Wirksamkeiten gegen Candida-Arten, einschließlich Azol-resistenter Arten (Tawara *et al.* 2000, Jarvis *et al.* 2004) nachweisen. Besonders aktiv fungiert es gegen *Candida albicans*, *Candida glabrata*, und *Candida tropicalis*, weniger gegen *Candida parapsilosis*, *Candida guilliermondii* und *Candida krusei* (Dannaoui *et al.* 2008). Außerdem wurde eine ausgeprägte Aktivität gegen alle medizinisch relevanten Arten von *Aspergillus* ausgemacht (Tawara *et al.* 2000, Jarvis *et al.* 2004, Quindós *et al.* 2009). Seine Wirkung gegenüber *Cryptococcus*, Zygomyceten (Quindós *et al.* 2009), *Trichosporon* Spezies oder *Fusarium solani* (Tawara *et al.* 2000, Jarvis *et al.* 2004) ist hingegen nur sehr gering.

Im Tierversuch an immunkompetenten (Maesaki *et al.* 2000) und neutropenischen (Ikeda 2003) Mäusen mit disseminierter Candidiasis oder Aspergillose, zeigte sich Micafungin sehr wirksam. Auch in der Behandlung invasiver Candidiasis neutropenischer Kaninchen offenbarte es konzentrationsabhängig fungizide Aktivitäten (Petraitis *et al.* 2002). Wie Einzel- und Mehrfachdosis-Studien der Phase I und Phase II zeigen, erwies sich Micafungin in der Regel gut verträglich und wirksam gegenüber Infektionen durch Candida- und *Aspergillus*-Arten (Fromtling 2002), insbesondere auch gegenüber Hochrisiko-Patienten mit invasiver Aspergillose (n=225) (Denning *et al.* 2006) oder ösophagealer Candidiasis HIV-positiver Patienten (Jarvis *et al.* 2004). Klinische Studien aus Japan (n=70) analysierten eine Gesamtwirksamkeitsrate von 57,1 % gegen Aspergillose und sogar 78,6 % gegen Candidiasis (Ikeda 2003, Ikeda 2005). Eine weitere japanische Untersuchung von 70 Patienten, die mit 12,5-150mg/d i.v. bis zu 56 Tage behandelt wurden, verifizierte eine klinische Ansprechrate von 60 % bei invasiver Aspergillose, 67 % bei chronisch nekrotisierender pulmonaler Aspergillose, 55 % in der pulmonalen Aspergillose, 100 % bei Candidämie und 71 % bei ösophagealer Candidiasis (Kohno *et al.* 2004). Da die Ansprechrate für Patienten, die vorher eine Behandlung mit anderen Antimykotika erhielten, welche sich als unwirksam oder mit Nebenwirkungen behaftet herausstellte, ähnlich war wie für Patienten ohne eine vorherige Behandlung, wird

eine potenzielle Annahme von Kreuzresistenzen mit anderen Antimykotika negiert (Kohno *et al.* 2004).

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit Nieren-oder Leberfunktionsstörungen ist nicht notwendig, da Micafungin, anders als Caspofungin, ohne Mitwirken des Leberstoffwechsels abgebaut wird (Catalán-González und Carlos Montejo-González 2009). Ein dosisabhängiges Auftreten von Nebenwirkungen ist derzeit nicht bekannt (Ikeda 2003, Jarvis *et al.* 2004, Kohno *et al.* 2004).

Bisher ist Micafungin nur für die Behandlung Erwachsener mit invasiver Candidiasis, einschließlich Candidämie (Bormann und Morrison 2009), Ösophagus-Candidiasis sowie zur Prophylaxe von Candida-Infektionen nach hämatopoetischen Stammzelltransplantationen in Japan, China, Taiwan, Jordanien, Korea, Hong-Kong und den USA zugelassen (Turner *et al.* 2006, Temesgen *et al.* 2009). Von der EMEA (= European Medicines Agency) wurde es auch für die Behandlung invasiver Candidiasis bei Kindern, einschließlich Frühgeborenen (<29.Schwangerschaftswoche) und zur Prophylaxe bei Kindern, bei denen eine hämatopoetischen Stammzelltransplantation durchgeführt wird oder ein erhöhtes Risiko einer Neutropenie besteht, freigegeben (Ramos Amador *et al.* 2011, Lebert *et al.* 2010). Obwohl die Wirksamkeit und Sicherheit von Micafungin auch bei Kindern und Jugendlichen nachgewiesen wurde, ist es für diese Indikation nur in Europa und Japan zugelassen, nicht jedoch in den USA (Bormann und Morrison 2009).

In der Behandlung vaginaler Candidosen ist es derzeit noch nicht freigegeben. Dennoch gibt es erste Untersuchungen (n=14), die eine 100 %ige Ansprechrate von Micafungin in Kombination mit topisch applizierten Ciclopiroxolamin in der Behandlung chronisch rezidivierender vaginaler Candida-Infektion, verursacht durch *Candida glabrata*, deklarieren (Tietz 2012).

5.11.3 Anidulafungin

Das dritte bisher unter dem Handelsnamen Ecalta® zugelassene Echinocandin ist Anidulafungin. Sein Indikationsspektrum umfasst Pilzinfektionen der Speiseröhre (Estes *et al.* 2009) sowie invasive Candida-Infektionen bei nicht-neutropenischen erwachsenen Patienten (Lebert *et al.* 2010).

Mannigfaltige in-vitro-Daten belegen starke fungizide Aktivitäten gegen die Candida-Spezies, welche sich gegenüber Azolen und Polyenen resistent zeigten (Pfaller *et al.* 1997, Estes *et al.* 2009). Herausragend ist die antimykotische Wirksamkeit gegenüber *Candida albicans*, *Candida glabrata* und *Candida tropicalis* (Zhanel *et al.* 1997, Uzun *et al.* 1997), gefolgt von *Candida krusei* und *Candida kefyr* (Uzun *et al.* 1997). Weniger aktiv agiert es gegen *Candida parapsilosis* (Zhanel *et al.* 1997, Uzun *et al.* 1997), *Candida guilliermondii* sowie *Candida lusitane* (Cuenca-Estrella *et al.* 2000, Quindós und Eraso 2008, Pfaller *et al.* 2005). Es zeigt demnach vergleichbare Wirksamkeiten wie Capsosungin, wobei es sich jedoch gegenüber *Candida tropicalis* und *Candida parapsilosis* vierfach weniger aktiv zeigte (Marco *et al.* 1998). Ebenso konnten hohe Anfälligkeiten medizinisch relevanter *Aspergillus*-Arten gegen Anidulafungin ausgemacht werden (Pfaller 2004, Zhanel *et al.* 1997). Wenig wirksam fungiert es gegenüber *Cryptococcus neoformans* und *Blastomyces dermatitidis* (Zhanel *et al.* 1997, Quindós und Eraso 2008, Hawser 1999), und keinerlei Wirksamkeiten konnten gegen *Trichosporon* spp, *Fusarium* spp. oder *Mucorales* spp. ausgemacht werden (Martín Mazuelos und Rodríguez-Tudela 2008).

Sowohl Tierversuche (Pfaller 2004, Petraitiene *et al.* 1999), als auch in-vivo-Untersuchungen am Menschen (Pfaller 2004, Murdoch und Plosker 2004, Vazquez *et al.* 2008) bestätigen sowohl die hohe antimykotische Wirksamkeit als auch das hervorragende Sicherheitsprofil von Anidulafungin. Da es nur eine begrenzte orale Bioverfügbarkeit aufweist, steht auch Anidulafungin, ebenso wie Capsosungin und Micafungin, in der klinischen Praxis nur als parenterale Formulierung zur Verfügung (Hawser 1999). Aufgrund seiner günstigen Pharmakokinetik, genügt eine einmalige tägliche Dosis am zweiten Tag, nach Erhalt der doppelten Menge der Erhaltungsdosis an Tag eins (de la Torre und Reboli 2007). Da es chemisch, ohne Beteiligung des Leberstoffwechsels, abgebaut wird, ist eine Anpassung der Dosis bei Leber- oder Niereninsuffizienz nicht notwendig (Raasch 2004). Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind seither nicht bekannt (Catalán González und Montejo González 2008). In einem Dosierungsbereich von 50 bis 100 mg/d treten Nebenwirkungen nicht dosisabhängig in Erscheinung. In der größten klinischen Studie bis heute, waren die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Wirkungen Phlebitis/ Thrombophlebitis, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen sowie Fieber (Murdoch und Plosker 2004, Catalán González und Montejo González 2008).

Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Anidulafungin in der Behandlung vaginaler Candidainfektionen untersuchten, konnten im Rahmen dieser Arbeit nicht ausgemacht werden.

5.11.4 Probleme in der Langzeitanwendung von Echinocandinen

Langzeitstudien konnten nachweisen, dass alle drei Echinocandine zu einer Mutation in dem Gen FKS1 führen, was mit einem potenziellen Verlust der Aktivität gegen die Candida-Spezies, insbesondere *Candida albicans* und *Candida glabrata* einhergeht (Laverdière *et al.* 2006, Lepak *et al.* 2012, Shields *et al.* 2012). Mehrjährige (1, 4, 6 Jahre) in-vitro-Studien bis 2006 konnten jedoch noch keine signifikante Änderung in der Capsfungin-Aktivität oder Anzeichen für Resistenzbildungen feststellen (Pfaller *et al.* 2006, Pfaller *et al.* 2008, Axner-Elings *et al.* 2011). Es sind nur Einzelfälle von Capsfungin-Resistenzen bekannt, die häufig mit einer Immunschwäche assoziiert sind (Miller *et al.* 2006). Neuere in-vitro-Studien sowie tierexperimentelle Versuche konnten belegen, dass niedrige, jedoch messbare Resistenzraten aller drei Echinocandine gegenüber *Candida* spp, insbesondere *Candida glabrata*, *Cryptococcus neoformans* und *Aspergillus fumigatus* mit steigender Prävalenz vorkommen, was weitere Untersuchungen rechtfertigt und notwendig macht (Pfaller *et al.* 2011, Arendrup *et al.* 2012).

6 Diskussion

6.1 Schwangerschaft als prädisponierender Faktor vaginaler Candida-Kolonisation

Von der überwiegenden Studienlage wird beschrieben, dass während einer Schwangerschaft die Inzidenz vaginaler Candida-Kolonisation von 10 % auf 30 % ansteigt. Insgesamt wurden acht Studien ausgemacht, die dies bestätigen konnten (Margariti *et al.* 1997, Rauch 2010, Mendling 1995, Patt *et al.* 1972, Odds 1979, Schnell 1982, Nikolov *et al.* 2006, García Heredia *et al.* 2006). Potenzielle Ursache ist ein erhöhter Östrogenspiegel während der Gravidität, der mit erhöhten Glukosewerten im Vaginalsekret und einer reduzierten Vaginalschleimhaut einhergeht (Herzog 1983), wodurch die Invasion von *Candida albicans* erleichtert ist. Fidel und Sobel (1996) analysierten sogar eine immunreduzierende Wirkung des Östrogens (Fidel und Sobel 1996). Patt *et al.* (1972) und Spanel-Borowski *et al.* (1976) belegen an Östrogen behandelten Mäusen, dass sich *Candida albicans* für mehrere Wochen vaginal etablieren konnte, während es ohne Östrogenbehandlung bereits nach wenigen Tagen spontan eliminiert wurde (Patt *et al.* 1972, Spanel-Borowski *et al.* 1976). Schlussfolgern ist der derzeitigen Studienlage zu entnehmen, dass eine erhöhte vaginale Östrogen-Konzentration die Inzidenzrate vaginaler Candida-Kolonisation zu unterstützen scheint, wobei die genauen Mechanismen noch diskutiert werden.

Neben der Einflussquelle Östrogen, stellte Segal *et al.* (1984) fest, dass die Anheftung von *Candida albicans* an vaginale Epithelzellen schwangerer Frauen signifikant höher war als bei nicht-schwangeren Frauen (Segal *et al.* 1984a, Segal *et al.* 1984b). Eventuell könnte auch hier der Einfluss von Östrogen eine Rolle spielen, da *Candida albicans* Östrogenrezeptoren besitzt, die eine vaginale Anheftung sowie den Übergang von der Hefe- in die Hyphenform erleichtern (Mendling 2006).

Wenige Daten sprechen gegen die These, dass die vaginale Candida-Kolonisation während der Schwangerschaft steigt und behaupten sogar, dass der Schwangerschaft ein protektiver Effekt zukommt (Nowakowska *et al.* 2009). Als mögliche Begründung konnte der Einfluss H₂O₂-bildender Laktobazillen im vaginalen Fluid herauskristallisiert werden. Aus der Datenlage geht hervor, dass eine inverse Beziehung zwischen dem Vorhandensein von H₂O₂-bildenden Laktobazillen und vaginalen Krankheitserregern existiert (Wilks *et al.* 2004, Hillier *et al.* 1992). Da sich die überwiegende Studienlage jedoch auf den

Zusammenhang vaginaler Laktobazillen und bakterieller Vaginosen bezieht, kann dennoch keine allgemeingültige Aussage im Bezug zu Candida-Infektionen getroffen werden.

Durch die Recherchen im Rahmen dieser Arbeit und der überwiegenden Datenlage, wird nach eigener Ansicht die These einer erhöhten Inzidenzrate vaginaler Candida-Kolonisation während der Schwangerschaft, als gerechtfertigt eingestuft.

6.2 Schwangerschaft als prädisponierender Faktor vaginaler Candida-Infektionen

Im Folgenden wird nun die Frage debattiert, ob Gravidität auch ursächlicher Faktor einer erhöhten vaginalen Candida-Infektionsrate ist. Knippenberger et al. (1979) und Mendling (1995) stellten in ihren Untersuchungen keine Korrelation fest, wobei die Probandenzahl nur sehr gering ausfiel (Knippenberger *et al.* 1979, Mendling 1995). Der überwiegende Teil der aufgeführten Studien (Ahmad und Khan 2009, Corsello *et al.* 2003, Kubota 1998, Carrol *et al.* 1973) assoziierten mit etwa 10-30 % eine kulturell gesicherte vaginale Candida-Infektion mit einer Schwangerschaft. Die aufgeführten Untersuchungen zeigen zwar, dass die Gravidität ein assoziierter Faktor im Aufkommen einer vaginalen Candidose sein könnte. Eindeutige Studien, die eine Schwangerschaft als Ursache einer erhöhten Infektionsrate belegen, sind bisher jedoch noch nicht bekannt (Tietz und Mendling 2001). Fest steht nur, dass schwangerschaftsbedingte Veränderungen die Invasion insbesondere von *Candida albicans* zu fördern scheinen (Mendling 1995, Yano und Fidel 2011).

Die Rolle der zellulären Immunantwort im Abwehrsystem vaginaler Candida-Infektionen während der Schwangerschaft wird noch diskutiert. Anhand der vorliegenden Literatur wurde festgestellt, dass die Synthese von IL-1 β während der Schwangerschaft verstärkt wird (Rauch 2010, Anderson *et al.* 2013, Azbil 2006b, Foster *et al.* 2007). In diesem Fall würde der Schwangerschaft ein protektiver Effekt zukommen. Die Bedeutung von IL-8 konnte nicht eindeutig geklärt werden. Außerhalb der Gravidität wurde festgestellt, dass es bei einer Candida-Infektion verstärkt exprimiert wird, wie vier Studien belegen (Spear *et al.* 2008, Pivarcsi *et al.* 2005, Schaller *et al.* 2005, Azbil 2006b). Während der Schwangerschaft konnten jedoch keine Unterschiede zwischen Candida-positiven und Candida-negativen Patientinnen ausgemacht werden (Rauch 2010). Vielmehr wurde sogar festgestellt, dass die Ausschüttung von IL-8 bei vaginalen Candida-Infektionen während einer Schwangerschaft geringer ist als bei nicht-schwangeren Frauen (Donders *et al.* 2003).

Dies könnte möglicherweise an inhibierenden Mediatoren in der Schwangerschaft liegen. Um qualitativ bessere Aussagen treffen zu können, sind weitere Studien zur Kohärenz der IL-8 Induktion und einer Candida-Besiedlung in der Schwangerschaft durchzuführen. Würde sich bestätigen, dass IL-8 während der Schwangerschaft reduziert exprimiert wird, würde dies einen protektiven Effekt der Schwangerschaft negieren. Des Weiteren wurde festgestellt, dass IL-4 die Immunabwehr gegen eine Candida-Infektion supprimiert (Rolides E 2006, Tascini *et al.* 1996, Rauch 2010). Die Ergebnisse von Rauch (2010) zeigen, dass keine Unterschiede in der Expression von IL-4 zwischen Candida-positiven und Candida-negativen schwangeren Frauen ermittelt werden konnte. Quantitativ waren die IL-4 Konzentrationen gering, da IL-1 β das IL-4 inhibiert (Rauch 2010). Dies bedeutet, dass der niedrige IL-4-Spiegel in der Schwangerschaft keine protektive Wirkung gegen eine Candidose hat. Dem gegenüber stehen die Erkenntnisse von Quyang *et al.* (2008), dass IL-4 durch einen erhöhten Östrogenspiegel induziert wird (Ouyang *et al.* 2008). Ledger *et al.* (2006) erkannte sogar einen Genpolymorphismus mit erhöhter Produktion von varianten Zytokin IL-4-Allelen bei chronisch rezidivierender Vaginalcandidose. Dies unterstützt zum einem die Vermutung, dass IL-4 während der Schwangerschaft verstärkt synthetisiert wird und bietet andererseits eine mögliche Erklärung der erhöhten Sensitivität mancher Frauen gegenüber einer vaginalen Candida-Infektion. Die genaue Rolle von IL-4 im Abwehrsystem von Candida-Infektionen schwangerer Frauen ist aus der derzeitigen Studienlage noch nicht ersichtlich.

6.3 Orale Kontrazeptiva als prädisponierender Faktor vaginaler Candida-Infektionen

Obwohl die Gestagenmenge in den Präparaten oraler Kontrazeptiva heute nur einem Bruchteil der Menge in den 60er Jahren entspricht, wird in der publizierten Literatur nach 1970 dennoch die Einnahme oraler Kontrazeptiva mit einem verstärkten Auftreten vaginaler Candida-Infektionen assoziiert (siehe **Tabelle 5**). Wie in dieser Dissertation ermittelt werden konnte, überwiegt in der Literatur sowie der Datenlage zahlreicher Studien dennoch die Ansicht, dass orale Kontrazeptiva keinen prädisponierenden Faktor darstellen (siehe **Tabelle 6**). Die aufgeführten Studien überwiegen in ihrer untersuchten Probandenzahl und werden damit als qualitativ aussagekräftiger gewertet. Nach Schmidt *et al.* (1997) konnte kein Zusammenhang zwischen der Länge der Einnahme oraler Kontrazeptiva und dem Auftreten vaginaler Candidosen ermittelt werden (Schmidt *et al.*

1997), wie von Kazi et al (2012) publiziert wurde (Kazi *et al.* 2012). Da sich die Studien in **Tabelle 6** alle auf die Jahre nach 1969 beziehen, wird geschlussfolgert, dass die erhöhten Östrogenmengen der oralen Kontrazeptiva in den 60er Jahren durchaus die Proliferation intravaginaler Hefen förderten. Aufgrund dessen, dass moderne Ovulationshemmer jedoch mit sehr niedrig dosierten Hormonmengen fungieren, rückt die Rolle der oralen Kontrazeptiva als Faktor einer vaginalen Candidose zunehmend in den Hintergrund.

6.4 Diabetes mellitus als prädisponierender Faktor vaginaler Candida-Infektionen

Es konnte nur eine prospektive Studie ausgemacht werden, welche Diabetes mellitus als prädisponierende Ursache vaginaler Candida-Infektionen ausschließt (Corsello *et al.* 2003). Die überwiegende Datenmenge belegt einen schlecht kontrollierten Diabetes als ursächlichen Faktor (Sabel 2007, Daus und Hafez 1975, Nyirjesy und Sobel 2013, Wegmann 1988, Higa 2008). Gibb et al. (1995) konnten belegen, dass circa 60 % der Befragten mit insulinabhängiger Hyperglykämie eine oder mehrere Episoden einer vaginalen Pilzinfektion allein im Vorjahr erlebten, jedoch nur eine geringe Assoziation der Symptome mit der Menge glykosylierten Hämoglobins bestand. Demnach lässt sich vermuten, dass vaginale Symptome bei Frauen mit Diabetes verbreitet sind, dies jedoch nicht nur auf Diabetes mit schlechter Blutzuckerkontrolle beschränkt ist (Gibb *et al.* 1995).

Mögliche Ursache könnte der erhöhte Glucosespiegel sein, von dem man ausgeht, dass durch ihn die Sprossbildung von *Candida albicans* unterstützt wird. Zum anderen wird dem Insulin eine bedeutsame Rolle zugeschrieben, da es sogar bei normalen Zuckerspiegeln die Keimschlauch- und Pseudomyzelbildung vorantreibt und somit den Infektionsprozess unterstützt (Mendling 1995, Mendling 1984).

Nowakowska et al. (2009) ermittelten, dass Frauen mit Diabetes, sowohl in der Gruppe schwangerer als auch der nicht-schwangeren Frauen, stärker von vaginalen Stämmen betroffen waren als gesunde Probandinnen (Nowakowska *et al.* 2009), was Diabetes als prädisponierenden Faktor vaginaler Mykosen herausfiltert. Bestätigt werden konnte dies von Parveen et al. (2008), bei der Untersuchung von 110 schwangeren Frauen mit und ohne Diabetes (Parveen *et al.* 2008). In einer weiteren Studie von Nowakowska et al. (2004) ermittelte die Arbeitsgruppe, dass das Risiko einer Vaginalmykose bei Frauen mit Diabetes mehr als dreimal so hoch und bei Schwangerschaften mit Gestationsdiabetes fast

zwei Mal höher ist als bei gesunden schwangeren Frauen. Es stellte sich heraus, dass die Prävalenz von *Candida albicans* in Vagina und Rektum bei schwangeren Frauen mit einem schlecht eingestellten Diabetes signifikant höher war als bei Probandinnen mit gut eingestelltem Diabetes (Nowakowska *et al.* 2004b, Nowakowska *et al.* 2004a, Nowakowska *et al.* 2004c), was den Ergebnissen von Gibb (1995) widerspricht und weitere Untersuchungen rechtfertigt, um qualitativ bessere Aussagen treffen zu können.

Neben dem bereits erläuterten Einfluss von Glukose und Insulin auf das Wachstum von *Candida albicans*, wird vermutet, dass erhöhte Blutzuckerwerte die Anhaftung der Hefe an vaginale Epithelzellen fördern sowie ein protektiver Effekt im Wachstum der Hefe erfolgt (Nyirjesy und Sobel 2013, Nyirjesy *et al.* 2012). Dies würde das gehäufte Auftreten einer vaginalen Candidose und auch die häufige Rezidivrate bei Diabetikern erklären. Segal *et al.* (1984) bestätigt, dass Diabetiker *in vitro* eine erhöhte Adhärenz im Vergleich zu einer Kontrollgruppe aufwiesen (Segal *et al.* 1984a). Des Weiteren wird eine gestörte Immunantwort im Wirt als mögliche Ursache diskutiert (Nyirjesy und Sobel 2013). Über die zellvermittelte Immunität und Phagozytose von *Candida albicans* bei Diabetikern sind unterschiedliche Auffassungen publiziert. Man kommt zu dem Ergebnis, dass Granulozyten von Diabetikern in geringerer Weise als bei Gesunden *Candida albicans* abzutöten vermögen (Mendling 1995, Mendling und Brasch 2010).

Interessant sind potenzielle Ursachen der erhöhten Prävalenz vaginaler Pilzinfektionen bei schwangeren Frauen mit Diabetes. Dies könnte durch ein gestörtes Gleichgewicht der physiologischen vaginalen Flora bedingt sein. Allerdings ist nur wenig über die allgemeine Struktur und Zusammensetzung der vaginalen Pilzflora bei schwangeren Frauen mit Diabetes bekannt. Zeng *et al.* (2013) stellte eine höhere und abwechslungsreichere Artenvielfalt in der vaginalen Pilzflora bei schwangeren Frauen mit Diabetes und schlechter Blutzuckereinstellung als bei gesunden schwangeren und nicht-schwangeren Frauen fest (Zheng *et al.* 2013). Inwiefern dieses Ergebnis mit dem erhöhten Auftreten vaginaler Mykosen in Verbindung steht, muss erst noch untersucht werden. Ebenso wird die Rolle der Pilz-Hydrolase-Aktivitäten debattiert. Nowakowska *et al.* (2004) analysierte, dass die Aktivitäten der alkalischen Phosphatase (ALP) in vaginalen Stämmen sowie der sauren Phosphatase (ACP) aus Stämmen der Scheide und des Mastdarms bei schwangeren Frauen mit Diabetes signifikant niedriger im Vergleich zu gesunden schwangeren Frauen waren, was einen geringeren Schutzmechanismus vor der Candidavirulenz impliziert.

Anhand der aufgeführten Studien, ist zu schlussfolgern, dass Diabetes durchaus mit einer erhöhten Inzidenz vaginaler Mykosen assoziiert ist. Da auch ein unbekannter Diabetes mellitus vaginale Mykosen fördern kann, sollte bei rezidivierenden Vaginalmykosen ebenso an eine Blutzuckerkontrolle gedacht werden.

6.5 HIV als prädisponierender Faktor vaginaler Candida-Infektionen

Neben einzelnen Literaturnachweisen (Baker 1994, Cohn 1993, Hankins und Handley 1992), konnten weitere Studien mit einem aussagekräftigen Patientenkollektiv gefunden werden (siehe **Tabelle 8** und **Tabelle 9**), welche sowohl außerhalb als auch während der Gravidität HIV als prädisponierenden Faktor einer erhöhten Inzidenz vaginaler Candida-Infektionen sehen. Buscemi et al. (2004) und Bakare et al. (2002) stellten fest, dass eine vaginale Candidose mit 20 bis 30 % bei Frauen mit HIV signifikant häufiger auftritt und auch persistiert als bei Frauen ohne HIV mit circa 14 % (Buscemi *et al.* 2004, Bakare *et al.* 2002). Duerr et al. (2003) analysierte außerdem, dass eine vaginale Candidose unabhängig vom Schweregrad der HIV-Erkrankung in Erscheinung tritt (Duerr *et al.* 2003). Nur eine Untersuchung von Corsello et al. (2003) widerlegte die Aussage teilweise und konnte HIV nur als seltenen assoziierten Faktor einer vaginalen Candidose ausmachen (Corsello *et al.* 2003). Aufgrund der Datenlage der aufgeführten Untersuchungen scheint eine HIV-Erkrankung als prädisponierender Faktor einer vaginalen Candidose als bestätigt.

Sowohl Aboud et al. (2008) als auch Burns et al. (1997), stellten in ihren Untersuchungen HIV-positiver Patientinnen fest, dass vaginale Candida- Infektionen mit 22% auch bei schwangeren Frauen gehäuft auftraten (Aboud *et al.* 2008, Burns *et al.* 1997). Burns et al. (1997) analysierte als potenziell ursächlichen Faktor reduzierte CD4⁺-Lymphozyten-Werte (<14 %) (Burns *et al.* 1997). Die im Verlauf einer HIV-Infektion auftretende Zerstörung der CD4⁺-T-Helferzellen impliziert eine Schwächung des Immunsystems. Bleibt die Infektion unbehandelt, kommt es zu einem schweren Immundefekt, gekennzeichnet von <200CD4⁺-Zellen/ μ l (Libman und Makadon 2007), assoziiert mit HIV-spezifischen Erkrankungen, wie opportunistischen Infektionen. Demnach liegt die Annahme nahe, dass im Rahmen einer HIV bedingten Depletion CD4⁺-T-Helferzellen, vaginale Candida-Infektionen vermehrt auftreten können.

Auch Mola (1996) kam zu dem Ergebnis, dass vaginale Candidosen mit dem prädisponierenden Faktor HIV assoziiert sind und konnte außerdem ein verstärktes Auftreten von Rezidiven beobachten (Mola 1996). Im Umkehrschluss steht die Vermutung, dass Frauen mit rezidivierenden Infektionen gehäuft HIV-Erkrankungen aufweisen. Diese Hypothese stellten bereits Forscher in den späten 1980er Jahren auf (White 1996). Da diese Annahme bisher epidemiologisch noch nicht bestätigt werden konnte, sind weitere Untersuchungen notwendig.

6.6 Antibiotika als prädisponierender Faktor vaginaler Candida-Infektionen

Allgemeine Meinung der derzeitigen Studienlage ist es, dass der vermehrte Einsatz von Antibiotika zu einer gesteigerten Inzidenz vaginaler Mykosen führt. Dies konnte anhand von fünf Studien belegt werden (Jackson *et al.* 2005, Müller 1976, Ahmad und Khan 2009, Corsello *et al.* 2003, Monif 1985). Zwei Studien analysierten in 15,9 % eine vorherige Antibiotika-Einnahme als prädisponierenden Faktor (Corsello *et al.* 2003, Wilton *et al.* 2003). Nach Wilton *et al.* (2003) ist das Risiko einer Infektion in den ersten drei Wochen nach Beginn einer Antibiotikatherapie am höchsten (Wilton *et al.* 2003). Aufgrund der hohen Probandenzahlen und der einheitlichen Meinung der Literatur, ist nach eigener Ansicht die These, dass Antibiotika als begünstigender Faktor vaginaler Candida-Infektionen fungieren, bestätigt. Die Ursachen sind hingegen noch lückenhaft untersucht.

Häufig implizieren Antibiotika eine verminderte Antikörpersynthese und Phagozytoseaktivität, woraus eine verminderte Abwehr gegenüber Hefen resultiert (Mendling 1995). Dies könnte begründen, weshalb die Entwicklung einer vaginalen Pilzkolonisation lanciert. Im Scheidenmilieu geht die Einnahme von Antibiotika mit einer Destruktion von Milchsäurebakterien einher, wodurch möglicherweise die Transduktion von Nitrit aus Nitrat gestört und so die Bereitstellung von NO behindert ist und es folglich zum vermehrten Auftreten von Scheidentzündungen kommt (Wolf 2009).

In verschiedenen klinischen Berichten konnte nachgewiesen werden, dass nach Metronidazoltherapie die Patientinnen Beschwerden einer Vaginalmykose aufzeigten (Mendling 1995). Bestätigt wurde dies durch Monif (1985), der nach bakterieller Vaginose und anschließender Metronidazoltherapie einen Anstieg des vaginalen Sprosspilzbefalls mit nachfolgender Candidose feststellte (Monif 1985). Weiterhin konnten maßgeblich

Penicillinen und Tetrazyklinen eine Pilz stimulierende Wirkung zugeschrieben werden. Studien in vitro und im Tierversuch konnten unter Anwendung von Tetrazyklinen eine beschleunigte Ablösung junger Sprosszellen von älteren Sprossverbänden demonstrieren, was mit einer Hyperplasie von *Candida albicans* einherging (Mendling 1995).

Als Ursache werden hier zum einen eine Bakterien-Hefe-Konkurrenz an den Epithelien als auch eine Resistenzminderung der Scheide postuliert. Nach Eliminierung einer übermäßigen Bakterien- oder Trichomonadenbesiedlung kann ein selektiver Wachstumsvorteil, bis dato gering ausgeprägter Sprosskulturen, beobachtet werden, da einige Bakterien der Körperflora die Penetration von *Candida albicans* im Gewebe hemmen (Mendling 1995, Sabel 2007). Folglich können vaginal erhöhte Candidazahlen, sowie eine resultierende Überwucherung des Milieus als auch eine vermehrte Mycelenbildung dokumentiert werden (Bundesgesundheitsblatt. 2004). Im Umkehrschluss konnten Auger und Joly (1980) nachweisen, dass die Abwesenheit von *Candida albicans* mit einem gesteigerten Wachstum aller Arten von Mikroorganismen, insbesondere gram-negativer Bakterien einherging (Auger und Joly 1980). Es ist zu schlussfolgern, dass eine inverse Beziehung zwischen der vaginalen Bakterien- und *Candida*-Flora existiert. Anhand der hier aufgeführten Studien geht ein Rückgang der Bakterienflora im Rahmen einer Antibiotika-Therapie mit einem Wachstumsvorteil für *Candida albicans* einher.

6.7 Therapiemöglichkeiten der vaginalen Candida-Infektionen

Während die asymptomatische Kolonisation der Vagina außerhalb der Schwangerschaft mit *Candida* spp. nach den Leitlinien der DMyKG nicht behandelt werden muss, umfassen die Therapiemöglichkeiten der akuten, komplizierten sowie chronisch rezidivierenden vaginalen *Candida*-Infektion sowohl während als auch außerhalb der Gravidität ein breites Spektrum und können nach ihrer Anwendung in topisch applizierte und oral verabreichte Antimykotika untergliedert werden.

6.8 Lokale Therapie der akuten vaginalen Candida-Infektionen

Zu den herkömmlichen lokal angewendeten Antimykotika zählen die Polyene Nystatin und Amphotericin B sowie die Azole Clotrimazol, Miconazol und Econazol.

6.8.1 Polyene

Drei aufgeführte Studien verifizieren, mit Heilungsraten von 79-86 % in der Behandlung schwangerer als auch nicht-schwangerer Patientinnen, topisch appliziertes Nystatin als effektives Therapieschema (Benchakan *et al.* 1956, Thomas 1957, Odds 1977, Guaschino *et al.* 1986). Vier in-vitro-Untersuchungen konnten hohe Wirksamkeiten gegenüber *Candida* spp. nachweisen, welche den Azolen teilweise überlegen (Spitzbart 1960, Spitzbart 1968, Fan und Liu 2011) und nur selten mit Resistenzen assoziiert waren (Lisiak *et al.* 2000b). Auch Amphotericin B konnte durch herausragende in-vitro-Aktivität beeindruckend (Kummer *et al.* 2000), sodass sich die Infusionstherapie mit Amphotericin B und später Liposomales Amphotericin B als parenterale Formulierung lange Zeit in der Therapie invasiver Pilzinfektionen etablierte. Es stellte sich jedoch heraus, dass die systemische Anwendung mit gravierenden Nebenwirkungen, insbesondere Nephrotoxizität und Pyrogenität behaftet und die Behandlung während der Schwangerschaft umstritten ist. Einerseits konnten Studien gefunden werden, welche belegen, dass Amphotericin B plazentagängig ist und zu Wachstumsretardierungen, Fehlbildungen beim Fetus oder Aborten führen kann (Moguchenok 1992, Aleck und Bartley 1997, Embryonaltoxikologie. 2012), während auf der anderen Seite die Unbedenklichkeit des Medikaments deklariert wird (Ismail und Lerner 1982, Peterson *et al.* 1989, Peterson *et al.* 1993, King *et al.* 1998, Altmeyer 2005). Um potenzielle Gefahren von Amphotericin B in systemischer Anwendung während der Schwangerschaft genauer analysieren zu können, sollten weiterführende Studien durchgeführt werden. Bisher darf das Medikament intravenös während der Schwangerschaft nur in ärztlicher Absprache verwendet werden, wenn der eindeutige Nutzen der Mutter gegenüber den Risiken für das ungeborene Kind überwiegt.

In der Behandlung vaginaler *Candida*-Infektionen kommt es während als auch außerhalb der Gravidität topisch zum Einsatz. Es bewährte sich die Kombinationstherapie aus Ampho-Moronal® in Ovula- bzw. Tablettenform, während die äußeren Genitalbereiche mit Cremes oder Lotion behandelt wurden (Patt *et al.* 1972). Wie tierexperimentelle Untersuchungen analysierten, ist die topische Anwendung von Amphotericin B während der Schwangerschaft unbedenklich (Hobermann *et al.* 1994). Trotzdem konnte es sich gegenüber Nystatin nicht durchsetzen. Der wesentliche Vorteil von Nystatin liegt darin, dass es im Gegensatz zu Amphotericin B kaum resorbiert wird, weshalb die Serumkonzentration und folglich auch Nebenwirkungsrate deutlich geringer ist.

Aufgrund der langen Therapiedauer von ein bis zwei Wochen, wodurch sich die Patienten-Compliance um 50 % reduzierte (Masterton *et al.* 1975) sowie der signifikant geringeren Wirksamkeit in-vivo (Qualey und Cooper 1975, Wallenburg und Wladimiroff 1976, McNellis *et al.* 1977, Weisberg 1986, Rutter und Newby 2011, Soong und Einarson 2009, Lisiak *et al.* 2000a, Martins *et al.* 2012, Eliot *et al.* 1979, Ernest 1992, Young und Jewell 2001, Khan und Baqai 2010), wurden dennoch beide Polyene von der Azoltherapie verdrängt. Dennoch gilt der topische Einsatz von Nystatin und Amphotericin B heutzutage als sichere Behandlungsalternative zu den Azol-Antimykotika.

6.8.2 Clotrimazol

Der gravierende Vorteil der Azole gegenüber den Polyenen liegt in ihrer besseren und schnelleren Wirksamkeit sowie einem breiteren Wirkspektrum. Clotrimazol überzeugte mit Heilungsraten von 82 bis 90 % in der Therapie vaginaler Candidose, was drei Publikationen bestätigen (Wehrspann 1971, Legal 1973, Rodriguez-Noriega *et al.* 1983). Kritisch zu bewerten ist, dass in den aufgeführten Studien keine Rezidivraten untersucht wurden, demzufolge der langfristige Therapieerfolg nicht nachvollziehbar ist. In der Behandlung rezidivierender Erkrankungen zeigte der prophylaktische Einsatz von einmal 500mg Clotrimazol-Vaginaltabletten im Monat eine erfolgreiche Induktion mit Heilungsraten ≥ 80 %. Da aber bereits nach drei Monaten bei 30 % und nach sechs Monaten in 85 % Rezidive auftraten, ist dennoch von keiner langfristig protektiven Wirkung auszugehen, was sechs Studien belegen (Bushell *et al.* 1988, Davidson und Mould 1978, Miller *et al.* 1984, Sobel *et al.* 1989, Sobel *et al.* 1994) (Roth *et al.* 1990). Schlussfolgernd ist von einer Behandlung rezidivierender Candidosen mit Clotrimazol abzuraten.

Nach eigenen Recherche-Ergebnissen ist davon auszugehen, dass der Einsatz von Clotrimazol während der Schwangerschaft mit Heilungsraten ≥ 83 % (Higashide *et al.* 1983, Stettendorf *et al.* 1982) ausreichende Wirksamkeiten entfaltet. Es konnte nur eine Studie ausgemacht werden, die keinerlei Wirksamkeiten feststellte (Guaschino *et al.* 1986). In keinem Fall konnten teratogenen Effekte beobachtet werden. Indes wurde festgestellt, dass Clotrimazol zu einer verminderten Frühgeburtenrate führt, was durch fünf Publikationen mit hohen Probandenzahlen, belegt wurde (Kazy *et al.* 2008, Czeisel *et al.* 2007, Czeisel und Rockenbauer 1999, Czeisel *et al.* 1999, Kiss *et al.* 2004). Es stellte sich heraus, dass eine Ein-Tages Formulierung (500mg Clotrimazol und Milchsäure) ein

intravaginales Wirkstoffdepot aufbaut, welches über mindestens drei Tage fungizide Konzentrationen aufrecht erhält und so äquipotent zu einer Drei-Tages Formulierung (200mg Clotrimazol) ist (Studien aufgeführt in **Tabelle 10**). Darüber hinaus konnte eine rapidere Reduktion der klinischen Symptome während der Ein-Tages-Formulierung beobachtet werden (Wolf 2011). Somit ist die eintägige Anwendung gegenüber einer Dreitägigen vorzuziehen. Eine Literaturstudie von Young et al. (2001) konnte zwei Studien auswerten, in denen die Behandlung über vier Tage geringere Wirksamkeiten aufzeigte als eine Behandlung über sieben Tage. Es wird geschlussfolgert, dass es im Rahmen der Gravidität notwendig sein kann, eine 7-Tage-Therapie durchzuführen, während nicht-schwangere Frauen ebenso mit den kürzeren Behandlungsoptionen therapiert werden können (Young und Jewell 2001).

6.8.3 Miconazol

Nachdem Miconazol als 2 %ige Vaginalcreme oder in Tablettenform in der Therapie vaginaler Candidosen zum Einsatz kam, wurden nach dreiwöchiger Therapie Heilungsraten ≥ 95 % verifiziert (Godts *et al.* 1971, Eloy 1972, Lurie 1972, Thiery *et al.* 1972). In keiner der aufgeführten Studien konnten Nebenwirkungen oder Rezidive nachgewiesen werden. Sowohl in der Behandlung schwangerer als auch nicht-schwangerer Frauen stellte sich Miconazol mit Ausbleiben teratogene Effekte gegenüber Nystatin als überlegen heraus, was durch drei Studien belegt werden konnte (Qualey und Cooper 1975, McNellis *et al.* 1977, Weisberg 1986). Dies legitimiert eine Anwendung in der Schwangerschaft.

Es etablierte sich ein zweiwöchiges (Culbertson 1974, Davis *et al.* 1974, Odds 1977) und ein einwöchiges Behandlungsschema (Proost *et al.* 1972, Sargent und Pasquale 1977, Pasquale *et al.* 1979, Mayhew und Suffield 1979) mit Heilungsraten um 90 %. Im Jahre 2005 analysierte Fan *et al.* ein siebentägiges, sechstägiges und dreitägiges Therapieschema mit je 400mg/d Miconazol. In allen Behandlungsschemata wurden Heilungsraten ≥ 93 % erzielt (Fan *et al.* 2005). Da es keine signifikanten Unterschiede zwischen einer dreitägigen und einer siebentägigen Behandlung gab, wird das verkürzte Behandlungsschema bevorzugt. Bei komplizierten Erkrankungen wurden die größten Erfolge während einer sechstägigen Therapie mit Heilungsraten von 97,3 % erzielt (Fan *et al.* 2005), was wiederum belegt, dass eine genaue Diagnostik unabdingbar ist, um eine individuelle Therapie zu ermöglichen.

Die meisten Miconazol-Produkte werden auch heute noch vor dem zu Bett gehen vaginal appliziert. Es wurde eine Untersuchung von 2005 gefunden, die feststellen konnte, dass eine Therapie tagsüber und eine Therapie über Nacht mit keinen signifikanten Unterschieden in den klinischen und mykologischen Heilungsraten einhergeht (Barnhart 2005), was mit einem größeren und individuelleren Behandlungsspektrum verbunden ist. In der Behandlung rezidivierender Erkrankungen setzte sich Miconazol nicht durch, da eine Therapie nur mit mäßigen Erfolgen und hohen Rezidiven einherging, was eine Studie belegen konnte (Balsdon und Tobin 1988). Eine Therapie mit Clotrimazol oder Miconazol scheint nach den Analysen dieser Arbeit äquipotent zu sein (Lebherz *et al.* 1983).

6.8.4 Econazol

Neben den Azolen Clotrimazol und Miconazol, bewährte sich auch die Behandlung akuter vaginaler Candida-Infektionen mit dem Azol-Antimykotikum Econazol. Es konnten zwei aussagekräftige Studien gefunden werden, welche unmittelbar nach einer vierzehntägigen topischen Econazol-Therapie, mit 1 %iger Econazol-Vaginalcreme oder 50mg Econazol-Ovula, Heilungsraten um 90 % ausmachten (Obolensky und Maire 1975, Peios 1975). Elf Studien belegen Heilungsraten zwischen 70-90 % nach einer dreitägigen Therapie mit 150mg Econazol-Vaginalzäpfchen (Ruppen 1977, Lecart *et al.* 1979, Stettendorf *et al.* 1982, Marcano und Feo 1983, Rana *et al.* 1984, Goormans *et al.* 1985, Chaisilwattana *et al.* 1987, Bloch und Kretzel 1980, Furneri *et al.* 2008, Knüsel 1977, Balmer 1976). Es wurde eine mittlere Heilungsrate aller Therapieschemata von 88 % ermittelt (Odds 1988a).

Ruppen (1977) und Bloch *et al.* (1980) verglichen die Anwendung einer dreitägigen und einer vierzehntägigen Econazolnitrat-Therapie. Heilungsraten von 84,9 % und 92,4 % zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Auf Grundlage dieser Ergebnisse schlägt Bloch *et al.* (1980) eine dreitägige Econazol-Therapie als primäres Behandlungsschema vor, während als Second-Line-Behandlung bei Therapieversagen eine vierzehntägige Behandlung empfohlen wird (Ruppen 1977, Bloch und Kretzel 1980). Nach eigener Ansicht korreliert dies mit einer höheren Patienten-Compliance. Belege, dass Econazol auch zur Therapie rezidivierender Erkrankungen eingesetzt wird, konnten nicht ausgemacht werden. Da die Erfolgsrate in der Therapie akuter vaginaler Candidosen ausgesprochen hoch ist, scheint es jedoch sinnvoll, die Wirksamkeit von Econazol in der Behandlung schwer therapierbarer rezidivierender Erkrankungen ebenfalls zu untersuchen.

Auch im Verlauf einer Schwangerschaft konnten hohe Therapieerfolge verifiziert werden (Douchet *et al.* 1985, Guaschino *et al.* 1986). Daten aus Tierversuchen lassen vermuten, dass Econazol im ersten Trimenon der Schwangerschaft zu unerwünschten Veränderungen des Fetus während der Fetogenese führt. Die Anwendung in diesem Zeitraum wird nicht empfohlen (Steinhilber *et al.* 2005). Es konnten jedoch keine Forschungsbelege gefunden werden, die diese Aussage bekräftigen. Die Mehrzahl der Studien befasst sich mit einer Anwendung gegen Ende der Gravidität. So besagt die ungarische Fall-Kontroll-Studie Surveillance von Angeborenen Fehlbildungen (HCCSCA), deren Forschungsergebnisse durch ein umfangreiches und aussagekräftiges Probandenspektrum fundiert sind, dass kein teratogenes Potenzial für den Fetus im Verlauf des zweiten und dritten Monats der Schwangerschaft, das heißt in der kritischen Phase für die meisten schweren angeborenen Anomalien, zu erwarten ist (Czeizel *et al.* 2003). Dies konnte durch eine weitere Studie belegt werden (Goormans *et al.* 1985). Die Anwendung von Econazol am Ende einer Schwangerschaft scheint ausreichend erforscht, wohingegen die Datenlage zu Beginn einer Schwangerschaft zu gering ist. Es ist notwendig weitere Untersuchungen durchzuführen, um bessere Kenntnisse zu erwerben und allgemeingültige Aussagen treffen zu können.

6.9 Orale Therapie der akuten vaginalen Candida-Infektionen

Neben den lokal angewendeten Antimykotika, gibt es zahlreiche Präparate, welche oral eingenommen werden können. Somit steht den Patientinnen ein breites und individuelles Spektrum an Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. In der Regel wird die orale Einnahme gegenüber der lokalen Anwendung bevorzugt. Zu ihnen zählen bisher die Azole Ketoconazol, Fluconazol und Itraconazol.

6.9.1 Ketoconazol

Ketoconazol zeichnete sich durch seine hochaktive Breitspektrum-Wirksamkeit in geringer Dosierung aus, wie fünf Studien belegen (Van Cutsem 1983, Corrado *et al.* 1982, Odds *et al.* 1980, Shadomy *et al.* 1982, Shadomy *et al.* 1985). Weitere fünf Studien von 1979 bis 1984, welche die hervorragende Aktivität mit Heilungsraten um 80 % unter Ausbleiben von Nebenwirkungen, in der Behandlung vaginaler Candida-Infektionen von Laborratten testeten, bestätigen dies (Thienpont *et al.* 1979, Thienpont *et al.* 1980, Heeres *et al.* 1979, Van Cutsem 1983, Sobel und Müller 1984). Folglich kam Ketoconazol auch human-

therapeutisch als orale Formulierung zum Einsatz. Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen darauf schließen, dass eine Behandlungsdauer von fünf bis sechs Tagen in einer Dosierung von 200mg mit Heilungsraten von 78-96 % die besten Therapieergebnisse erzielt, gefolgt von einer verkürzten Therapiedauer im Rahmen einer dreitägigen Behandlung mit 400mg/d Ketoconazol (Studien nachvollziehbar in Tabelle 11). Die Vorteile einer Ketoconazol-Therapie werden in einer verbesserten Compliance der Anwenderinnen aufgrund der oralen Gabe, verkürzter Behandlungszeit (3-6 Tage) sowie hohen therapeutischen Wirksamkeit, beim Ausbleiben nennenswerter Nebenwirkungen, gesehen.

Als erstes wirksames Antimykotikum etablierte sich Ketoconazol auch in der Behandlung rezidivierender Vaginalcandidosen. Nach einer anfänglichen Therapiedauer von 4-6 Wochen (Grimmer 1980), setzte sich ein verkürztes Behandlungsschema durch: 2x täglich je 200 mg Ketoconazol oral über 5 Tage. Die hohen Therapieerfolge mit Heilungsraten >87 % sind anhand von vier Studien nachvollziehbar (Clissold 1987, Merkus und Bisshop 1984, Scudamore und Tooley 1983, Marget und Adam 1971). Da Daten aus Tierversuchen eindeutig auf ein embryotoxisches sowie teratogenes Potenzial von Ketoconazol hinwiesen, ist es seither als Antimykotikum während der Gravidität obsolet (Fromtling 1988, Heel *et al.* 1982, McGregor und Pont 1984, Van Cauteren *et al.* 1989).

Lange etablierte sich Ketoconazol als einziges oral verfügbares Antimykotikum, mit einer scheinbar geringen Nebenwirkungsrate. Im Folgenden konnten zunehmend gravierende Nebenwirkungen, insbesondere Inhibition der Testosteronbiosynthese bis hin zu Kastration (Kowal 1983, Loose *et al.* 1983, Pont *et al.* 1982), Libidoverlust und Gynäkomastie (Seebacher 2001) sowie schwere Hepatitiden mit potenzieller Todesfolge (Heiberg und Svejgaard 1981, Strauss 1982, Svejgaard und Ranek 1982, Tkach und Rinaldi 1982, Janssen und Symoens 1983, Rollman und Lööf 1983) beobachtet werden, wobei ihre Ursache heute noch weitgehend ungeklärt ist. Diese treten jedoch erst ab einer durchschnittlichen Dosis von mindestens 200mg/d und einer Behandlungsdauer von mehreren Wochen auf, wie Lewis *et al.* (1984) analysierte (Lewis *et al.* 1984). Da die Standardtherapie dieses Zeitfenster nicht erreicht, wurde das Risiko bei kulturell nachgewiesener vaginaler Candidose, die nur für 5-10 Tage mit Ketoconazol therapiert wurde, auf 1:500.000 bis 1:100.000 geschätzt (Cauwenberg 1985). Die Anwendung wird demnach als unbedenklich eingestuft.

6.9.2 Fluconazol

Wie die aufgeführten Studienergebnisse beweisen, verfügt Fluconazol über eine hervorragende in-vitro-Aktivität gegenüber *Candida* spp, insbesondere *Candida albicans* (Arévalo *et al.* 1994, Martin 2000, Van't Wout 1996, Khan und Baqai 2010, Madhavan *et al.* 2010). Dies bestätigt sich im Experiment an gesunden sowie immungestörten Labormäusen, wobei seine Aktivität 10mal höher als jene von Ketoconazol ermittelt wurde (Richardson *et al.* 1985, Troke *et al.* 1985, Zervos und Meunier 1993, Graybill und Fromtling 1987). Diese Ergebnisse machten Fluconazol zum Hoffnungsträger in der Therapie immunsupprimierter Patienten. Es wurden fünf humantherapeutische Studien gefunden, welche in der Tat, unabhängig vom Immunstatus der Patientinnen, hohe Wirksamkeiten gegenüber *Candida* spp. feststellten (Anaissie *et al.* 1991, Finlay *et al.* 1996, Goa und Barradell 1995, Grant und Clissold 1990, Graninger und Presterl 2004). Fluconazol ist demnach das erste Antimykotikum, welches sich in der Therapie immungeschwächter Patienten bewährt.

In der Behandlung vaginaler Pilzinfektionen stellte sich eine Einmal-Dosis-Therapie mit 150mg oral verabreichtem Fluconazol äquipotent zu einer dreitägigen Behandlung mit 50mg Fluconazol heraus, was durch vier Studien belegt wurde (Adetoro 1989, Brammer und Feczko 1988, Debruyne 1997, Osinusi und Rotawa 1988). Perry *et al.* (1995) zeigte, dass eine Einmal-Therapie ausreichend ist, um eine therapeutisch wirksame Konzentration im Vaginalsekret zu erzielen (Perry *et al.* 1995), sodass langfristige Heilungsquoten von 80 bis 90 % erreicht werden, wie fünf Studien mit einem Probandenkollektiv von ≤ 1.017 Patientinnen bestätigen (Grant und Clissold 1990, Debruyne 1997, Perry *et al.* 1995, Phillips *et al.* 1990, Osinusi und Rotawa 1988, Ottubu *et al.* 1990).

Darüber hinaus analysierten vier Studien, dass die einmalige Fluconazol-Therapie mit 150mg äquipotent zu einer intravaginalen Clotrimazol-Behandlung mit 200mg/d für drei Tage bzw. 100mg/d für sieben Tage ist (Andersen *et al.* 1989, Sobel *et al.* 1995, Stein *et al.* 1991, Mikamo *et al.* 1998). Vorteile liegen in einer verkürzten Behandlungsdauer sowie der Möglichkeit der oralen Einnahme, was mit einer gesteigerten Patienten-Compliance einhergeht. Auch im Vergleich zu dem lokalen Präparat Amphotericin B zeigte es sich gleichwertig mit denselben Vorteilen wie gegenüber Clotrimazol (Rex *et al.* 1994, Richardson *et al.* 1985, Anaissie *et al.* 1991). Es ist zu schlussfolgern, dass Fluconazol gegenüber den lokalen Behandlungsmöglichkeiten bevorzugt wird.

Den erläuterten Studien dieser Arbeit, welche die Resistenzneigungen von Fluconazol gegenüber den häufigsten Erregerarten im Rahmen einer akuten Vaginalcandidose, untersuchten, ist zu entnehmen, dass Fluconazol mit keinen oder geringen Resistenzen (9-13,5 %) gegenüber *Candida albicans* assoziiert ist (Candido *et al.* 1998-1999, Arévalo *et al.* 1994, Saporiti *et al.* 2001). Wohingegen *Candida glabrata* und *Candida krusei*, welche mit 6 bis 9 % bzw. 2 bis 3 % ebenfalls Verursacher einer vaginalen *Candida*-Infektion darstellen, ausgesprochen hohe Resistenzneigungen aufzeigen (Sojakova *et al.* 2004, Arechavala *et al.* 2007, Blanco *et al.* 2009). So konnte *Candida glabrata* mit 66 % und *Candida krusei* mit 100 % unempfindlich gegenüber Fluconazol bestimmt werden (Madhavan *et al.* 2010). Wie eine retrospektive Studie von 2011 analysierte, kam es von 1986 bis 2008 zu einem Anstieg der Resistenzen gegenüber Fluconazol (Bulik *et al.* 2011), was dem erhöhten Einsatz aufgrund vermehrter ärztlicher Verschreibungen sowie allgemein zugänglichen Over-the-Counter Präparaten zu Schulden sein könnte. Folgend treten Sekundärresistenzen auf. Das Auftreten Fluconazol-resistenter Stämme könnte mit rezidivierenden *Candida*-Infektionen korrelieren, was die derzeitige Studienlage jedoch nicht eindeutig belegt.

Wie gezeigt werden konnte, eignet sich Fluconazol auch in der Behandlung schwer therapierbarer rezidivierender vaginaler *Candida*-Infektionen. Es konnten drei Studien und ein aussagekräftiges Review analysiert werden, welche belegen, dass 150mg Fluconazol, wöchentlich für sechs Monate, zu einer reduzierten Rezidivrate führt, wobei jedoch keine Heilung herbeigeführt werden kann (Mendling *et al.* 2012, Rosa *et al.* 2013, Sobel 1992, Sobel *et al.* 2004). Weiterhin wurden zwei Therapieschemata gefunden, von Weissenbacher *et al.* (2001) (siehe **Tabelle 12**) und Donders *et al.* (2008) (siehe **Tabelle 13**), welche sich als sehr effektiv herausstellten und auch heute noch Anwendung finden.

Die einmalige Anwendung von 150mg Fluconazol während der Schwangerschaft gilt heutzutage als unbedenklich (King *et al.* 1998, Stein *et al.* 1991). Dennoch können nach derzeitiger Studienlage potenzielle teratogene Effekte auch in geringer Dosierung nicht ausgeschlossen werden. Demnach sind weitere Untersuchungen, welche eine Einmal-Therapie mit 150mg Fluconazol während einer Schwangerschaft genauer analysieren, nach eigener Auffassung notwendig. Höher dosiert (400-800mg/d) ist es in jedem Fall obsolet, da die Anwendung mit einem erhöhten teratogenen Potenzial einhergeht.

6.9.3 Itraconazol

Itraconazol fungiert primär gegen *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* sowie *Candida glabrata*. Es konnten drei Publikationen (n= 95-552), die entweder 2x 200mg/d Itraconazol für einen Tag, 200mg/d für zwei Tage, oder 200mg/d für drei Tage verabreichten sowie eine Literaturstudie gefunden werden, mit dem Ergebnis, dass die Länge der Therapie (1-3 Tage) keine Rolle bezüglich der erzielten Heilungsrate, die bei 70-96 % lag, spielt (Wesel 1990, Baraggino *et al.* 1991, Roongpisuthipong *et al.* 1992, Haria *et al.* 1996). Vielmehr zeigte eine pharmakokinetische Analyse im Anschluss der Therapie, dass die angewandten therapeutischen Konzentrationen nach Absetzen von Itraconazol, aufgrund der hohen Lipophilie, noch für mindestens drei Tage in der vaginalen Wand bestehen bleibt (Wesel 1990), was darauf hindeutet, dass eine eintägige Therapie ausreichend ist.

Drei Vergleichsstudien (n=95-214) konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich klinischer und mykologischer Heilungsraten zwischen oral verabreichtem Itraconazol und Fluconazol ausmachen (Tobin *et al.* 1992, Stein und Mummaw 1993, Mikamo *et al.* 1998). Tendenziell scheint Itraconazol dennoch wirksamer. Aufgrund dessen sowie den Vorteilen einer verkürzten Behandlungsdauer und oraler Einnahme, ist Itraconazol der lokalen Therapie mit Clotrimazol vorzuziehen. Vier Studien, welche eine orale Itraconazol- mit einer oralen Fluconazol-Behandlung verglichen, konnten keine signifikanten Differenzen bezüglich der Wirksamkeiten ausmachen (Haria *et al.* 1996, Mikamo *et al.* 1998, Pitsouni *et al.* 2008, Rees und Philips 1992). Da Itraconazol jedoch in der Therapie immunsupprimierter Patienten mit höheren Unverträglichkeiten assoziiert war, ist in diesem Fall die Fluconazol-Behandlung zu bevorzugen. Es muss jedoch bedacht werden, dass im Zuge des gestiegenen prophylaktischen Einsatzes von Fluconazol-Präparaten, das Auftreten von Sekundärresistenzen zugenommen hat. Dies betrifft insbesondere immunsupprimierte Patientinnen. Wie drei Studien zeigen konnten, korreliert der Einsatz von Itraconazol mit dem Auftreten von Resistenzen und weist sogar höhere Resistenzen gegenüber *Candida* Isolaten, insbesondere *Candida albicans* auf als Fluconazol (Candido *et al.* 1998-1999, Sojakova *et al.* 2004, Richter *et al.* 2005). Dennoch wird eine Behandlung mit Itraconazol als Second-Line-Behandlung empfohlen.

Nach den Analysen dieser Arbeit ist davon auszugehen, dass Itraconazol, ebenso wie Fluconazol, zu einer Reduktion einer gesteigerten Rezidivrate im Rahmen rezidivierender

vaginaler Candida-Infektionen beiträgt, jedoch auch hier eine langfristige Heilung ausbleibt, was durch neun Publikationen belegt werden konnte (Spacek und Buchta 2005, van Heusden und Merkus 1990, Merkus und Van Heusden 1990, Azzena und Vasoin 1994, Witt *et al.* 2009, Yuan *et al.* 2010, Creatsas *et al.* 1993, Fong 1992, Spinillo *et al.* 1997).

Während Itraconazol 1987 in der Gravidität noch als kontraindiziert galt (Van Cauteren *et al.* 1987), kamen neuere Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass unter Anwendung der niedrigen Konzentrationen in der Behandlung vaginaler Candida-Infektionen keine maternalen oder teratogenen Effekte während der Gravidität zu erwarten sind und es somit als unbedenklich einzustufen ist (Haria *et al.* 1996, Como und Dismukes 1994, Perfect *et al.* 1992, Chotmongkol und Sookprasert 1992, Bar-Oz *et al.* 2000, De Santis *et al.* 2009).

6.10 Neue Azol-Antimykotika

Da nachweislich durch den vermehrten Einsatz der oralen Azole Fluconazol und Itraconazol Resistenzen auftreten, ist es notwendig neue Therapiemöglichkeiten zu entwickeln, die den steigenden Anforderungen gewachsen sind. Zu der neuen Generation der Azolantimykotika, welche zum Teil noch erforscht werden, zählen Sertaconazol, Voriconazol, Posaconazol, Ravuconazol sowie Albaconazol. Alle Präparate haben gegenüber den herkömmlichen Behandlungsmöglichkeiten den entscheidenden Vorteil, dass sie ein außerordentlich großes Wirkspektrum, insbesondere auch gegenüber Fluconazol- und Itraconazol-resistenter Stämme aufweisen und ihre inhibitorische Aktivität in einem kürzeren Zeitraum und in höherem Maße entfalten können.

6.10.1 Sertaconazol

Es konnten fünf in-vitro Untersuchungen klinischer Isolate (n=150-250) verifiziert werden, welche mit 87 % Empfindlichkeiten und gerade mal 4 % Rezidiven bessere Ergebnisse erzielten als mit allen anderen getesteten Antimykotika (Amphotericin B, Clotrimazol, Miconazol, Econazol, Ketoconazol, Fluconazol sowie Itraconazol) (Carrillo-Muñoz und Torres-Rodriguez 1995, Carrillo-Muñoz *et al.* 2001, Palacín *et al.* 2001, Carrillo-Muñoz *et al.* 2004, Carrillo-Muñoz *et al.* 2012). Weitere sechs klinische Studien (n=37-631) beweisen, dass eine lokale Sertaconazol-Behandlung vaginaler Candida-Infektionen allen bisherigen topisch applizierten Behandlungsmöglichkeiten überlegen ist (Carrillo-Muñoz

et al. 2013, Palacin *et al.* 1990, Croxtall und Plosker 2009, Dellenbach *et al.* 2000, Wang *et al.* 2006). Die Heilungsraten in einer Dosierung von 300-500mg/d Sertaconazol lagen bei 65-100 % (Dellenbach *et al.* 2000, Wang *et al.* 2006, Croxtall und Plosker 2009), wobei eine Kombinationstherapie aus Vaginaltabletten und äußerlich angewendeter Sertaconazol-Creme die besten Therapieergebnisse aufzeigte (Quereux *et al.* 2000).

Ob Sertaconazol auch den hohen Heilungsraten oraler Antimykotika überlegen ist, lässt sich derzeit nur anhand hervorragender in-vitro-Ergebnisse vermuten. Ebenfalls sind nach eigener Ansicht, aufgrund sehr guter in-vitro- und in-vivo-Ergebnisse sowie der ausgezeichneten Verträglichkeit, weitere Untersuchungen zur prophylaktischen Therapie rezidivierender Vaginalcandidosen gerechtfertigt, da diesbezüglich derzeit noch keine Forschungsbelege existieren.

Bisher hat Sertaconazol kein embryotoxisches Potenzial gezeigt, jedoch fehlen größere Erfahrungen im Rahmen der menschlichen Schwangerschaft. Der Einsatz, zumindest jenseits des ersten Trimenon der Schwangerschaft, scheint aufgrund der geringen systemischen Wirksamkeit, bei lokaler Anwendung tolerabel (Lauritzen und Paulus 2003), sollte jedoch anhand ausreichender Probandenzahlen eingehend untersucht werden. Bisher kommt eine Anwendung in der Schwangerschaft nur unter Absprache mit einem Arzt in Frage, wenn andere topische Antimykotika keinen Erfolg bringen (Schneider *et al.* 2006).

6.10.2 Voriconazol

Wie schon bei Sertaconazol, beweisen acht in-vitro-Untersuchungen vaginaler Isolate, auch von Nicht-albicans Stämmen, welche unempfindlich auf Fluconazol und Itraconazol reagierten, sehr hohe Empfindlichkeiten gegenüber Voriconazol (Holland *et al.* 2003, Asticcioli *et al.* 2009, Espinel-Ingroff 1998, Alves *et al.* 2010, Sharma *et al.* 2013, Khan *et al.* 2012, Arikan *et al.* 1999, Pfaller *et al.* 2004b, Barry und Brown 1996). Barry *et al.* (1996) analysierte sogar eine 10-100mal höhere Aktivität von Voriconazol im Vergleich zu Fluconazol gegenüber 249 *Candida* spp-Isolaten (Barry und Brown 1996). Insbesondere gegenüber seropositiven HIV-Patienten zeigte Voriconazol in in-vitro-Untersuchungen bedeutend bessere Ergebnisse als Fluconazol, wie drei aufgeführte Studien zeigen (Hoban *et al.* 1999, Chávez *et al.* 1999, Badiie *et al.* 2010). Es ist zu schlussfolgern, dass Voriconazol sowohl in der Therapie akuter Vaginalcandidose immunkompetenter als auch

immunsuppressiver Patienten tendenziell bessere in-vitro-Ergebnisse aufzeigt als Fluconazol, was sich bisher nur in einer tierexperimentellen Studie (González *et al.* 2009b), nicht jedoch in humantherapeutischen Untersuchungen, bestätigte. Ebenso zeigte sich Voriconazol in einer in-vitro-Untersuchung von Mirzabalaeva *et al.* (2007), welche Isolate, entnommen von Patientinnen mit rezidivierender Vaginalcandidose, untersuchte, gegenüber Fluconazol und Itraconazol überlegen (Mirzabalaeva und Dolgo-Saburova 2007). Aber auch hier konnten derzeit keine klinischen Studien ausgemacht werden.

Da insgesamt die Datenlage aus klinischen Studien noch sehr gering ist, ist es notwendig, weitere Untersuchungen durchzuführen, welche Heilungsraten und Nebenwirkungen an einem aussagekräftigen Patientenkollektiv analysieren und auch Rezidivraten in Betracht ziehen. Die Anwendung während der Schwangerschaft scheint mit schwerwiegenden Fehlbildungen assoziiert zu sein, wie die Ergebnisse aus drei Publikationen vermuten lassen (Moudgal und Sobel 2003, Briggs *et al.* 2011, Shoai Tehrani *et al.* 2013). Aber auch hier ist die Datenlage noch zu gering, um qualitativ gute Aussagen treffen zu können, was weitere Studien erforderlich macht.

6.10.3 Posaconazol

Auch Posaconazol ist durch eine hervorragende, Fluconazol und Itraconazol überlegene, in-vitro-Aktivität gegenüber *Candida spp.* charakterisiert, wie durch dreizehn Studien belegt werden konnte (Szabo *et al.* 2010, Pfaller *et al.* 1998, Patterson 1999, González *et al.* 2011, Uchida *et al.* 2001, Pfaller *et al.* 2001a, Pfaller *et al.* 2004b, Rubio Calvo *et al.* 2003, Munayyer *et al.* 2004, Carrillo-Muñoz *et al.* 2005, Carrillo und Guarro 2001, Sóczó *et al.* 2007, Blanco *et al.* 2009). Diese bezieht sich jedoch vorwiegend auf *Candida albicans*. Anders als Voriconazol, agiert es äquipotent gegen *Candida glabrata* wie Itraconazol oder Ketoconazol, aber dennoch stärker als Fluconazol (González *et al.* 2011, Carrillo-Muñoz *et al.* 2005, Blanco *et al.* 2009). Zwei in-vivo-Untersuchungen in der Behandlung oraler Candidiasis stellten dagegen vergleichbare Wirksamkeiten von Posaconazol und Fluconazol fest, wobei Fluconazol mit einer höheren Rezidivrate assoziiert war (Vazquez *et al.* 2006, Nuetto *et al.* 2000).

Die in-vitro-Ergebnisse lassen vermuten, dass sich Posaconazol in der Therapie akuter vaginaler *Candida*-Infektionen bewähren und auch in der Behandlung rezidivierender

Erkrankungen eine Behandlungsvariante darstellen könnte. Hierzu liegen jedoch weder tierexperimentelle noch humantherapeutische Daten vor. Da sich Posaconazol jedoch auch in der Behandlung systemischer Mykosen im tierexperimentellen Versuch an sowohl immunkompetenten als auch immungeschwächten Labortieren bewährte und hier auch gegen Fluconazol-resistente Stämme fungierte, wie fünf Studien zeigen (Cacciapuoti *et al.* 2000, Rubio Calvo *et al.* 2003, González *et al.* 2007, González *et al.* 2009b) (Torres *et al.* 2005), sind nach eigener Ansicht, weitere Untersuchungen bezüglich der akuten sowie rezidivierenden Vaginalcandidose gerechtfertigt. Insbesondere in der Therapie immuninkompetenter Patienten scheint Posaconazol bedeutsam zu sein. Es wurde bereits eine orale Suspension entwickelt, was mit einer erhöhten Patientencompliance korreliert. Nach eigener Ansicht sollten weitere Untersuchungen, welche Posaconazol in einer Dosierung bis maximal 800mg/d in der Behandlung vaginaler Candida-Infektion immunsupprimierter Patienten einsetzen, durchgeführt werden.

Da die Datenlage für die Anwendung während einer Schwangerschaft noch zu gering ist und bisherige Ergebnisse aus Tierversuchen keine teratogenen Effekte aufzeigten (Eschborn 2006), sind auch hier weitere Untersuchungen gerechtfertigt.

6.10.4 Ravuconazol

Ravuconazol zeichnet sich ebenfalls durch eine höhere in-vitro-Aktivität gegenüber *Candida* spp., insbesondere *Candida albicans* und *Candida glabrata*, im Vergleich zu Fluconazol und Itraconazol aus, wie durch sechs Studien belegt werden konnte (Hata *et al.* 1996b, Fung-Tomc *et al.* 1998, Pfaller *et al.* 1998, Diekema *et al.* 1999, Gupta *et al.* 2005a, Elizondo-Zertuche *et al.* 2012). Es wurden sogar neun Publikationen gefunden, welche hervorragende Aktivitäten gegenüber Fluconazol-resistenter Stämme nachweisen konnten (Fung-Tomc *et al.* 1999, Pfaller *et al.* 2001a, Pfaller *et al.* 1998, Pfaller *et al.* 2002a, Pfaller *et al.* 2004a, Pfaller *et al.* 2001b, Cuenca-Estrella *et al.* 2004, Laverdiere *et al.* 2002, Alves *et al.* 2006, Fera *et al.* 2009). Zu dem neuen Triazol-Derivat wurden bisher nur vereinzelt klinische Studien publiziert. Wenige tierexperimentelle sowie humantherapeutische Daten deuten auf eine hohe Wirksamkeit ohne assoziierte Nebenwirkungen in der Behandlung oraler Candida-Infektionen (Clemons und Stevens 2001), systemischer Candidiasis, Kryptokokkose (Hata *et al.* 1996b, Hata *et al.* 1996a) sowie Aspergillose (Hata *et al.* 1996b, Hata *et al.* 1996a, Roberts *et al.* 2000, Petraitiene *et*

al. 2004, Kirkpatrick *et al.* 2002) hin. Nach dem pharmakokinetischen Profil scheint eine Einmal-Dosis zwischen 200-800mg/d ausreichend und unbedenklich (Türel 2011, Bellmann 2007, Groll *et al.* 2005). Ob es jedoch auch in der Therapie vaginaler-bzw. rezidivierender vaginaler Candidosen zum Einsatz kommen kann, ist aus der aktuellen Datenlagen nicht ersichtlich. Hier sind zukünftig sowohl tierexperimentelle als auch humantherapeutische Untersuchungen notwendig, um das Wirk- und Sicherheitsprofil von Ravuconazol genauer analysieren zu können. Bezüglich der Anwendung während der Schwangerschaft existieren noch keine Daten.

6.10.5 Albaconazol

Wie auch Ravuconazol, ist Albaconazol noch nicht für den klinischen Gebrauch zugelassen. In-vitro-Untersuchungen zeigen hohe Wirksamkeiten gegenüber *Candida* spp., insbesondere Fluconazol-resistenter Stämme von *Candida albicans*, *Candida krusei* sowie *Candida dublinensis* (Ramos *et al.* 1999, Alves *et al.* 2006, Pasqualotto und Denning 2008). Arechavala *et al.* (2007) konnte erstmals die Überlegenheit von Albaconazol gegenüber Fluconazol im in-vitro-Versuch in der Behandlung vaginaler Candida-Infektionen nachweisen (Arechavala *et al.* 2007). Eine tierexperimentelle Untersuchung von 2009 bestätigen die Erfolge, insbesondere in der Bekämpfung Fluconazol-resistenter Stämme (González *et al.* 2009a). Aufgrund der nachweislich guten Bioverfügbarkeit (Ramos *et al.* 1999) und langen Halbwertszeit (Guedes *et al.* 2004), geht man auch hier davon aus, dass eine Einmal-Therapie ausreichend effektiv fungiert. Es ist zu schlussfolgern, dass auch Albaconazol ein vielversprechendes Präparat zur mykotischen Therapie darstellt. Es sind jedoch noch eine Vielzahl klinischer Untersuchungen notwendig, um seine Wirksamkeiten, Verträglichkeiten und sein Sicherheitsprofil, insbesondere während der Schwangerschaft, genauer analysieren zu können.

6.11 Echinocandine

6.11.1 Capsosungin

Im Zuge des rasanten medizinischen Fortschrittes, ist es heute möglich, zunehmend Patienten durch Transplantationen, Chemo- oder Strahlentherapien zu behandeln, was jedoch immer mit dem Erscheinungsbild einer Immunsuppression korreliert. Die Rolle systemischer Mykosen und Aspergillosen steigt demnach zukünftig weiter an. Das

Echinocandin Capsfungin, welches seit 2001 für die Behandlung invasiver Candidiasis bei Kindern und Erwachsenen sowie als Second-Line Therapie der Aspergillose zugelassen ist, besticht in zahlreichen in-vitro-Untersuchungen durch ein hervorragendes Wirkspektrum gegenüber *Candida* spp, insbesondere *Candida albicans*, *Candida krusei* und *Candida glabrata*, essenziellen Erregern der vaginalen *Candida*-Infektion (Vazquez *et al.* 1997, Pfaller *et al.* 1999, Hoang 2001, Bartizal *et al.* 1997, Walsh *et al.* 2000, Bachmann *et al.* 2002, Pfaller *et al.* 2003a, Pfaller *et al.* 2003b, Pfaller *et al.* 2008, Arikan *et al.* 2005, Barchiesi *et al.* 2006, Mareş *et al.* 2008, Posteraro *et al.* 2006, Nagappan *et al.* 2010). Erste in-vitro-Untersuchungen von Danby *et al.* (2012) bezüglich vaginaler *Candida*-Isolate stellten hohe Wirksamkeiten in der Bekämpfung von *Candida glabrata* unter pH-Wert Schwankungen zwischen 7 und 4 fest (Danby *et al.* 2012). Die bisherigen Ergebnisse lassen vermuten, dass sich Capsfungin in der Behandlung vaginaler *Candida*-Infektionen, insbesondere rezidivierender Erkrankungen bewähren könnte, was nach eigener Ansicht weitere Untersuchungen rechtfertigt. Da tierexperimentelle Untersuchungen auch gute Aktivitäten in der Behandlung systemischer Mykosen und Aspergillosen immunsupprimierter Mäuse feststellen konnten (Graybill *et al.* 1997, Abruzzo *et al.* 1997, Powles *et al.* 1998, Ju *et al.* 2002), sollte ebenfalls sein Potenzial in der Therapie vaginaler Candidosen immunsupprimierter Patienten erörtert werden. Nach derzeitiger Studienlage, scheint Capsfungin mit geringfügigen, harmlosen Nebenwirkungen zu korrelieren (Johnson und Perfect 2003, Stone *et al.* 2002, Keating und Jarvis 2001, Glöckner und Cornely 2008, Glöckner *et al.* 2009). Es ist dennoch notwendig das Auftreten von Nebenwirkungen in Langzeitstudien sowie das teratogene Potenzial und maternale Risiko während der graviden Anwendung zu analysieren.

6.11.2 Micafungin

Auch Micafungin zeichnet sich durch eine hohe in-vitro-Kompetenz gegen *Candida albicans* und *Candida glabrata* aus, wie drei aufgeführte Publikationen belegen (Tawara *et al.* 2000, Jarvis *et al.* 2004) (Dannaoui *et al.* 2008). Wie tierexperimentelle und klinische Untersuchungen bereits beweisen konnten, fungiert es sehr aktiv in der Behandlung invasiver Candidiasis (Petraitis *et al.* 2002), ösophagealer Candidiasis (Jarvis *et al.* 2004, Kohno *et al.* 2004) sowie Aspergillose (Maesaki *et al.* 2000, Kohno *et al.* 2004, Denning *et al.* 2006, Ikeda 2003) ohne dem Auftreten nennenswerter Nebenwirkungen oder Kreuzresistenzen mit anderen Antimykotika. Es konnte lediglich eine Studie mit einem

sehr geringen Patientenkollektiv von vierzehn Frauen mit chronisch rezidivierender vaginaler Candidiasis, ausgemacht werden, in der eine 100 %ige Ansprechrate von *Candida glabrata* gegenüber Micafungin in Kombination mit topisch applizierten Ciclopiroxolamin festgestellt wurde (Tietz 2012). Es lässt sich also schlussfolgern, dass Micafungin ebenfalls eine neue, effiziente Therapiemöglichkeit in der Behandlung komplizierter oder rezidivierender Vaginalcandidosen darstellen könnte, was weitere Untersuchungen rechtfertigen sollte.

6.11.3 Anidulafungin

Auch Anidulafungin, welches für die Behandlung von Pilzinfektionen der Speiseröhre sowie invasiver *Candida*-Infektionen zulassen ist, zeigt hervorragende Aktivitäten gegenüber *Candida albicans* und *Candida glabrata* ohne bedeutsame Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (Zhanel *et al.* 1997, Uzun *et al.* 1997). Die klinische Datenlage ist noch sehr gering. Studien bezüglich vaginaler *Candida*-Infektionen konnten nicht ausgemacht werden. Um das Potenzial in der Behandlung vaginaler *Candida*-Infektionen analysieren zu können, müssen tierexperimentelle und humantherapeutische Studien durchgeführt werden.

6.11.4 Probleme in der Langzeitanwendung von Echinocandinen

Vermutungen, dass eine Langzeitanwendung der Echinocandine mit einer Mutation des Gens FKS1 korreliert, was mit einer Resistenzbildung gegenüber *Candida* spp, insbesondere *Candida albicans* und *Candida glabrata* einhergeht, konnte nach derzeit existierende Langzeitstudien über maximal sechs Jahre nur in Einzelfällen bestätigt werden (Miller *et al.* 2006). Diese waren vermutlich mit vorhandenen Immunschwächen assoziiert, was wiederum vermuten lässt, dass Echinocandine möglicherweise in der Behandlung immunsupprimierter Patienten nicht angewendet werden sollten. Da in in-vitro-sowie tierexperimentellen Untersuchungen jedoch niedrig steigende Resistenzraten beobachtet werden konnten, sind diesbezüglich weitere Untersuchungen gerechtfertigt.

7 Schlussfolgerungen

Die allgemein postulierten prädisponierenden Faktoren einer vaginalen Candidose: Schwangerschaft, orale Kontrazeptiva, Diabetes mellitus, ein unterdrücktes Immunsystem im Rahmen einer HIV-Erkrankung sowie die Einnahme von Antibiotika, welche von Gynäkologen und Fachzeitschriften vermittelt werden, konnten nicht alle als ursächlicher Faktor bestätigt werden.

Während einer Schwangerschaft steigt die Inzidenz einer vaginalen Candida-Kolonisation von 10 % auf etwa 25-30 % an, was nicht zwangsläufig mit dem Auftreten von Symptomen korreliert. Sehr wahrscheinlich wird diese durch einen erhöhten Östrogenspiegel bedingt. Im Gegensatz zu einer verstärkten Candida-Kolonisation, konnte sich ein unmittelbarer Zusammenhang mit einer gesteigerten vaginalen Candida-Infektionsrate jedoch nicht bestätigen. Es scheint relativ sicher, dass schwangerschaftsbedingte Veränderungen die Invasion, insbesondere von *Candida albicans*, fördern. An dieser Stelle wird in erster Linie die Rolle der zellulären Immunantwort im Rahmen einer Schwangerschaft diskutiert. Der genaue Pathomechanismus ist jedoch noch weitestgehend unklar.

Die Rolle oraler Kontrazeptiva als prädisponierenden Faktor scheint aufgrund der immer geringeren enthaltenen Gestagenmengen, überholt und rückt zunehmend in den Hintergrund.

Diabetes mellitus hingegen fördert nachweislich das Auftreten vaginaler Candida-Infektionen, wobei insbesondere die Rolle des erhöhten Glucosespiegels, der Einfluss von Insulin, eine potenziell erhöhte Adhärenz pathogener Erreger sowie eine gestörte Immunlage der Patientinnen debattiert werden. Scheinbar tendieren Frauen mit schlecht eingestelltem Blutzucker zu einer höheren Inzidenzrate vaginaler Infektionen als Frauen mit gut kontrolliertem Diabetes mellitus. Viele Unklarheiten bestehen noch bezüglich möglicher Ursachen erhöhter Inzidenzen vaginaler Candida-Infektionen bei schwangeren Frauen mit Diabetes mellitus. Hier werden die Einflussfaktoren einer gestörten physiologischen Scheidenflora, sowie der Pilz-Hydrolase-Aktivität konferiert. Sehr wahrscheinlich ist von einem Ursachenkomplex auszugehen.

Es konnte bestätigt werden, dass die gestörte Immunlage im Rahmen einer HIV-Erkrankung sowohl außerhalb als auch während der Gravidität als prädisponierender

Faktor einer vaginalen Candidose fungiert, wobei diese scheinbar unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung in Erscheinung tritt. Es wird weiterhin vermutet, dass Patientinnen mit dem menschlichen Immunschwäche-Virus außerdem häufiger an rezidivierenden Infektionen leiden. Diesbezüglich sind jedoch noch weiterführende Untersuchungen vonnöten.

Die Annahme, dass die Einnahme von Antibiotika die Inzidenzrate vaginaler Candida-Infektionen fördert, bestätigte sich ebenfalls. Das größte Risiko konnte innerhalb der ersten drei Wochen nach Antibiotikaeinnahme eruiert werden, wobei die ursächlichen Faktoren noch lückenhaft untersucht sind. An dieser Stelle wird vor allem eine inverse Beziehung zwischen der vaginalen Bakterien-und Candida-Flora diskutiert.

Die Therapiemöglichkeiten einer akuten sowie komplizierten vaginalen Candidose werden grundlegend in topisch applizierte sowie oral verabreichte Antimykotika eingeteilt, wohingegen für eine chronisch-rezidivierende Vaginalcandidose lediglich orale Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Partikular zu betrachten ist stets die Anwendung während einer Schwangerschaft, in welcher der Nutzen der Mutter gegenüber den potenziell bestehenden Risiken für das Kind abgewogen werden muss. **Tabelle 14** sowie **Tabelle 15** geben einen zusammenfassenden Überblick der, nach den Ergebnissen dieser Arbeit, empfohlenen Therapiemöglichkeiten einer akuten sowie komplizierten Vaginalcandidose.

Tabelle 14: Lokale Therapie der akuten und komplizierten vaginalen Candida-Infektion

| Medikament | Therapieschema | Besonderheiten | Anwendung in der Schwangerschaft |
|--------------------|--|---|--|
| Clotrimazol | Ein-Tages Formulierung mit 500mg/d oder Drei-Tages Formulierung mit 200mg/d | Anwendung über Nacht | Ja, ggf. Therapie über 7 Tage notwendig, reduziert nachweislich Frühgeburtenrate |
| Miconazol | Drei-Tages Formulierung bis maximal 6 Tage bei komplizierter Candidose mit 400mg/d | Anwendung sowohl tagsüber als auch über Nacht möglich | Ja |
| Econazol | Drei-Tages Formulierung mit 150mg/d bis maximal 14 Tage bei Therapieversagen entweder mit 1 %iger Econazol-Vaginalcreme oder 50mg Econazol-Ovula | Anwendung über Nacht | Ja, außer im 1. Trimenon (sichere Anwendung noch unklar) |

| | | | |
|--|--|-------------------------|--|
| Nystain Behandlungs- alternative zu Azoltherapie | Einwöchig: 5 Tage in Folge morgens und abends, 2 Tage nur morgens ein Nystatin-Vaginal-Ovula mit je 100.00 IE Nystatin oder Zweiwöchig: täglich nur am Morgen ein Nystatin-Vaginal-Ovula mit je 100.00 IE Nystatin | | Ja |
| Amphotericin B Behandlungs- alternative zu Azoltherapie | 14 Tage Formulierung mit 50mg/d | Anwendung über Nacht | Lokale Anwendung unbedenklich |
| neuere Azole | | | |
| Sertaconazol (bevorzugte Behandlungs- option) | Ein-Tages Formulierung mit 300mg/d oder Ein-Tages Formulierung mit 50mmg/d jeweils in Kombination mit äußerlich angewendeter Sertaconazol-Creme | keine | noch unklar (ggf. im 2./3. Trimenon), nur unter Abspra- che mit einem Arzt, bei Therapie- versagen von Nystatin oder Clotrimazol |

Tabelle 15: Orale Therapie der akuten und komplizierten vaginalen Candida-Infektion

| Medikament | Therapieschema | Besonderheiten | Anwendung in der Schwangerschaft |
|---|--|--|--|
| Ketoconazol | 5-6 Tage Formulierung mit 200mg/d (bevorzugt) oder Drei-Tages Formulierung mit 400mg/d | nicht bei Lebererkrankungen | Nein |
| Fluconazol Lokaltherapie überlegen | Ein-Tages Formulierung mit 150mg/d | Anpassung der Dosierung bei Niereninsuffizienz, bei immun- supprimierten Patienten geeignet, nicht bei Infektionen durch Candida glabrata oder Candida krusei | Ja, dennoch teratogene Effekte nicht 100 %ig ausgeschlossen |
| Itraconazol | Ein-Tage Formulierung mit 2x 200mg/d (bevorzugt) oder Zwei-Tage Formulierung mit 200mg/d oder Drei-Tages Formulierung mit 200mg/d | Second-Line Therapie bei Behandlung immun- geschwächter Patienten, die nicht auf Fluconazol- Behandlung anschlagen | Ja |

Noch immer stellt die Behandlung einer rezidivierenden vaginalen Candida-Infektion Ärzte und Wissenschaftler vor Schwierigkeiten. In **Tabelle 16** sind die, nach den Analysen dieser Arbeit, bewährten Behandlungsschemata zusammenfassend dargestellt. Dennoch ist bei keiner der Therapiemethoden von einer Heilung auszugehen. In der Regel wird lediglich die Rezidivrate gesenkt. Um bessere Behandlungsoptionen entwickeln zu können, ist es notwendig hinsichtlich des genauen Pathomechanismus im Rahmen einer rezidivierenden Vaginalcandidose weitere Untersuchungen durchzuführen, wodurch detaillierte Kenntnisse gewonnen werden können.

Tabelle 16: Orale Therapie der chronisch rezidivierenden vaginalen Candida-Infektion

| Medikament | Therapieschema | Besonderheiten | Anwendung in der Schwangerschaft |
|--------------------|---|---|---|
| Ketoconazol | Fünf-Tage Formulierung: 2x 200mg/d | nicht bei Lebererkrankungen | Nein |
| Fluconazol | Prophylaxe über sechs Monate: 150mg wöchentlich oder Therapieschema nach Weissenbacher et al. (2001) (siehe Tabelle 12) oder Therapieschema nach Donders et al. (2008) (siehe Tabelle 13) | Anpassung der Dosierung bei Niereninsuffizienz, bei immunsupprimierten Patienten geeignet, nicht bei Infektionen durch <i>Candida glabrata</i> oder <i>Candida krusei</i> | Ja, dennoch teratogene Effekte nicht 100 %ig ausgeschlossen |
| Itraconazol | Initial: Drei-Tage Formulierung mit 200mg/d oder Initial: Fünf-Tage Formulierung mit 200mg/d Erhaltungstherapie mit 200mg zweimal wöchentlich für sechs Monate (Beginn am ersten Tag der Menses) | Second-Line Therapie bei Behandlung immungeschwächter Patienten, die nicht auf Fluconazol-Behandlung anschlagen | Ja |

Als Hoffnungsträger neuer Therapieoptionen gelten die neuen Antimykotika, welche größtenteils jedoch noch nicht für den klinischen Gebrauch in der Behandlung vaginaler Candida-Infektionen zugelassen sind. Zu ihnen zählen die Azole Sertaconazol, Voriconazol, Posaconazol, Ravuconazol und Albaconazol sowie die Echinocandine Capsosungin, Micasungin und Anidulafungin. Wie bisherige Daten aus in-vitro-Untersuchungen sowie vereinzelte tierexperimentelle Studien vermuten lassen, könnten sich diese Präparate sowohl in der Therapie akuter als auch rezidivierender

Vaginalcandidosen, insbesondere bei immunsupprimierten Patienten bewähren. Charakteristisch für die neuen Azolantimykotika ist eine außerordentlich hohe inhibitorische Aktivität gegenüber Fluconazol- und Itraconazol-resistenter Stämme, welche sie in höherem Maße und kürzerem Zeitraum als alle bisherigen Antimykotika entfalten. Da tendenziell die Resistenzrate gegenüber den herkömmlich verabreichten Antimykotika Fluconazol und Itraconazol steigt, könnten die aufgeführten Antimykotika potenziell die zukünftigen Behandlungsschemata darstellen. Bis es soweit ist, sind jedoch noch einige Tierversuche sowie vor allem humantherapeutische Studien notwendig, welche insbesondere potenzielle Nebenwirkungen, Langzeitwirkungen, Rezidivraten sowie die Anwendung während einer Schwangerschaft genauer analysieren.

8 Literatur-und Quellenverzeichnis

- About S, Msamanga G, Read J, Mwatha A, Chen Y, Potter D, Valentine M, Sharma U, Hoffmann I, Taha T, Goldenberg R, Fawzi W. 2008. Genital tract infections among HIV-infected pregnant women in Malawi, Tanzania and Zambia. *Int J STD AIDS*, 19(12):824-32
- Abruzzo G, Flattery A, Gill C, Kong L, Smith J, Pikounis V, Balkovec J, Bouffard A, Dropinski J, Rosen H, Kropp H, Bartizal K. 1997. Evaluation of the echinocandin antifungal MK-0991 (L-743,872): efficacies in mouse models of disseminated aspergillosis, candidiasis, and cryptococcosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 41(11):2333-8.
- Adam D. 1969. Bericht aus Washington von der 9. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. . Whashington, 27- 29 Oct.
- Adetoro O. 1989. Vulvo-vaginal candidosis in african woman: Efficacy and safety of a single oral dose of fluconazole. *Curr Ther Res Clin Exp*, 46: 768-773.
- Ahmad A, Khan A. 2009. Prevalence of Candida species and potential risk factors for vulvovaginal candidiasis in Aligarh, India. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 144(1):68-71
- Aleck K, Bartley D. 1997. Multiple malformation syndrome following fluconazole use in pregnancy: report of an additional patient. *Am J Med Genet*, 72:253-23.
- Altamura M. 2001. Immune responses to fungal infections and therapeutic implications. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*, 1:189-97
- Altmeyer P. 2005. Therapielexikon Dermatologie und Allergologie: Therapie kompakt von A-Z.: Springer- Verlag.
- Alves I, Camargo F, Goulart L. 2010. Identification by PCR and antifungal susceptibility of vaginal clinical Candida sp isolates. *Rev Soc Bras Med Trop*, 43(5):575-9.
- Alves S, Da Matta D, Azevedo A, Loreto E, Boff E, Santurio J, Guarro J. 2006. In vitro activities of new and conventional antimycotics against fluconazole-susceptible and non-susceptible Brazilian Candida spp. isolates. *Mycoses*, 49(3):220-5.
- Anaissie E, Bodey G, Kantarjian H, David C, Barnett K, Bow E, Defelice R, Downs N, File T, Karam G. 1991. Fluconazole therapy for chronic disseminated candidiasis in patients with leukemia and prior amphotericin B therapy. *Am J Med*, 91(2):142-50.
- Andersen G, Barrat J, Bergan T. 1989. A comparison of single-dose oral fluconazole with 3-day intravaginal clotrimazole in the treatment of vaginal candidiasis. Report of an international multicentre trial. . *Br J Obstet Gynecol*, 96: 226-232
- Anderson B, Mendez-Figueroa H, Dahlke J, Raker C, Hillier S, Cu-Uvin S. 2013. Pregnancy-induced changes in immune protection of the genital tract: defining normal. *Am J Obstet Gynecol*, 208(4):321e1-9
- Arechavala A, Bianchi M, Robles A, Santiso G, Negroni R. 2007. Identification and susceptibility against fluconazole and albiconazole of 100 yeasts' strains isolated from vaginal discharge. *Rev Iberoam Micol*, 24(4):305-8.
- Arendrup M, Perlin D, Jensen R, Howard S, Goodwin J, Hope W. 2012. Differential in vivo activities of anidulafungin, caspofungin, and micafungin against Candida glabrata isolates with and without FKS resistance mutations. *Antimicrob Agents Chemother*, 56(5):2435-42.
- Arévalo M, Arias A, Andreu A, Rodriguez C, Sierra A. 1994. Fluconazole, itraconazole and ketoconazole in vitro activity against Candida sp. *J Chemother*, 6:226-229.

- Arikan S, Sancak B, Hascelik G. 2005. In vitro activity of caspofungin compared to amphotericin B, fluconazole, and itraconazole against *Candida* strains isolated in a Turkish University Hospital. *Med Mycol*, 43(2):171-8.
- Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Nangia S, Rex J. 1999. Microdilution susceptibility testing of amphotericin B, itraconazole, and voriconazole against clinical isolates of *Aspergillus* and *Fusarium* species. *J Clin Microbiol*, 37(12):3946-51.
- Asticcioli S, Sacco L, Daturi R, Matti C, Nucleo E, Zara F, Pagani L. 2009. Trends in frequency and in vitro antifungal susceptibility patterns of *Candida* isolates from women attending the STD outpatients clinic of a tertiary care hospital in Northern Italy during the years 2002-2007. *New Microbiol*, 32(2):199-204.
- Auger P, Joly J. 1980. Microbial flora associated with *Candida albicans* vulvovaginitis. *Obstet Gynecol*, 55(3):397-401.
- Axner-Elings M, Botero-Kleiven S, Jensen R, Arendrup M. 2011. Echinocandin susceptibility testing of *Candida* isolates collected during a 1-year period in Sweden. *J Clin Microbiol*, 49(7):2516-21.
- Azibil. 2006a. Nachweis von *Candida*-Spezies und Bestimmung der Zytokine Interleukin-1 beta, Interleukin-1ra, Interleukin-4, Interleukin-6, Interleukin-8, Interleukin-10 und Interleukin-12 im Vaginalsekret und im Serum bei Schwangeren in Relation zum Gestationsalter. LMU München: Medizinische Fakultät.
- Azibil T. 2006b. Nachweis von *Candida*-Spezies und Bestimmung der Zytokine Interleukin-1 beta, Interleukin-1ra, Interleukin-4, Interleukin-6, Interleukin-8, Interleukin-10 und Interleukin-12 im Vaginalsekret und im Serum bei Schwangeren in Relation zum Gestationsalter. . LMU München: Medizinische Fakultät.
- Azzam-W M, Cermeño-Vivas J, Orellán-García Y, Penna S. 2002. Vulvovaginitis caused by *Candida* spp. and *Trichomonas vaginalis* in sexually active women. *Invest Clin*, 43(1):3-13.
- Azzena A, Vasoin F. 1994. Systemic treatment of recurrent candidal vulvovaginitis by Itraconazole. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 21(1):59-62.
- Bachmann S, Patterson T, López-Ribot J. 2002. In vitro activity of caspofungin (MK-0991) against *Candida albicans* clinical isolates displaying different mechanisms of azole resistance. *J Clin Microbiol*, 40(6):2228-30.
- Badiee P, Alborzi A, Davarpanah M, Shakiba E. 2010. Distributions and antifungal susceptibility of *Candida* species from mucosal sites in HIV positive patients. *Arch Iran Med*, 13(4):282-7.
- Baggiolini M, Clark-Lewis I. 1992. Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine. *FEBS Lett*, 307(1):97-101.
- Bakare R, Oni A, Umar U, Adewole I, Shokunbi W, Fayemiwo S, Fasina N. 2002. Pattern of sexually transmitted diseases among commercial sex workers (CSWs) in Ibadan, Nigeria. *Afr J Med Med Sci*, 31(3):243-7.
- Baker D. 1994. Management of the female HIV-infected patient. Department of Obstetrics and Gynecology, HSC State University of New York at Stony Brook 11794-8091.
- Balmer J. 1976. Three-day therapy of vulvovaginal candidiasis with econazole: a multicentric study comprising 996 cases. *Am J Obstet Gynecol*, 126(4):436-41.
- Balsdon M, Tobin J. 1988. Recurrent vaginal candidosis: prospective study of effectiveness of maintenance miconazole treatment. *Genitourin Med*, 64(2):124-7.
- Baltzer J, Friese K, Graf M, Wolff F. 2006. Praxis der Gynäkologie und Geburtshilfe: das komplette Praxiswissen in einem Band ; 321 Tabellen.: Georg Thieme Verlag.

- Bar-Oz B, Moretti M, Bishai R, Mareels G, Van Tittelboom T, Verspeelt J, Koren G. 2000. Pregnancy outcome after in utero exposure to itraconazole: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*, 183(3):617-20.
- Baraggino E, Orsetti G, Ribaric G, Wiesenfeld V, Pecorari D. 1991. Preliminary clinical study of the use of itraconazole in the treatment of vulvovaginal candidiasis. *Minerva Ginecol*, 43(12):601-4.
- Barchiesi F, Spreghini E, Tomassetti S, Arzeni D, Giannini D, Scalise G. 2005. Comparison of the fungicidal activities of caspofungin and amphotericin B against *Candida glabrata*. *Antimicrob Agents Chemother*, 49(12):4989-92.
- Barchiesi F, Spreghini E, Tomassetti S, Della Vittoria A, Arzeni D, Manso E, Scalise G. 2006. Effects of caspofungin against *Candida guilliermondii* and *Candida parapsilosis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 50(8):2719-27.
- Barnhart K. 2005. Safety and efficacy of bedtime versus daytime administration of the miconazole nitrate 1200 mg vaginal ovule insert to treat vulvovaginal candidiasis. *Curr Med Res Opin*, 21(1):127-34.
- Barousse M. 2004. Vaginal yeast colonisation, prevalence of vaginitis, and associated local immunity in adolescents. *Sex Transm Infect*, 80: 48-53
- Barousse M, Steele C, Dunlap K, Espinosa T, Boikov D, Sobel J, Fidel PL J. 2001. Growth inhibition of *Candida albicans* by human vaginal epithelial cells. *J Infect Dis*, 184(11):1489-93.
- Barry A, Brown S. 1996. In vitro studies of two triazole antifungal agents (voriconazole [UK-109,496] and fluconazole) against *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother*, 40(8):1948-9.
- Bartizal K, Gill C, Abruzzo G, Flattery A, Kong L, Scott P, Smith J, Leighton C, Bouffard A, Dropinski J, Balkovec J. 1997. In vitro preclinical evaluation studies with the echinocandin antifungal MK-0991 (L-743,872). *Antimicrob Agents Chemother*, 41(11):2326-32.
- Bauer M. 2010. Die Pille- Eine Forschungsgeschichte. 3 sat- wissen aktuell; März 2010.
- Bechart E. 1996. Recurrent vaginal candidiasis. Reflections of a psychosomatic gynecologist. *Contracept Fertil Sex*, 24(3):233-7.
- Bellmann R. 2007. Clinical pharmacokinetics of systemically administered antimycotics. *Curr Clin Pharmacol*, 2(1):37-58.
- Benchakan V, Lang W, Stella J. 1956. Nystatin vaginal tablets in the treatment of candidal vulvovaginitis. *Obstet Gynecol*, 8(3):364-7.
- Bennett J. 1995. Antimicrobial Agents: Antifungal Agents. In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (JG Hardman & LE Limbird, eds), McGraw-Hill, New York, 10 Edition: pp 1295-1313.
- Berg D, Plempel M. 1988. Sterol biosynthesis inhibitors. Chichester: Horwood.
- Betts R, Glasmacher A, Maertens J, Maschmeyer G, Vazquez J, Teppler H, Taylor A, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N. 2006. Efficacy of caspofungin against invasive *Candida* or invasive *Aspergillus* infections in neutropenic patients. *Cancer*, 106(2):466-73.
- BgVV. Bd. 2001. Problematik der Entwicklung von Resistenzen humaner Mykosen gegenüber Azol- Antimykotika und eventueller Wechselwirkungen mit den als Fungizid eingesetzten Pflanzenschutzmitteln. BgVV.
- Birkner V. 2009. Dreiarmlige klinische Therapiestudie zur Behandlung der chronisch rezidivierenden Vaginalkandidose mit einer apparativen Heliotherapie im Vergleich zu einer antimykotischen Therapie (Ciclopirox-Olamin) und einer Vakzinationsbehandlung (Inaktivierte Laktobazillusstämme). Charite' Universität Berlin: Medizinische Fakultät.

- Bisschop M, Merkus J, Van Cutsem J. 1985. The growth-promoting activity of vaginal fluid for *Candida albicans* (and the problem of enhanced susceptibility to vaginal candidosis). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 20(2):107-12.
- Bisschop M, Merkus J, Scheygrond H, Van Cutsem J, Van de Kuy A. 1979. Treatment of vaginal candidiasis with ketoconazole, a new, orally active, antimycotic. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 9(4):253-9.
- Blackwell M. 2011. The Fungi: 1,2,3...5.1 Million species?. *American Journal of Botany* 98(3): 426-438.
- Blanco M, Cañadas J, García-Martos P, Marín P, García-Tapia A, Rodríguez J. 2009. In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, ketoconazole and voriconazole against *Candida glabrata*. *Rev Esp Quimioter*, 22(3):139-43.
- Bloch B, Kretzel A. 1980. Econazole nitrate in the treatment of candidal vaginitis. *S Afr Med J*, 58(8):314-6.
- Bloch B, Smythe E. 1985. Ketoconazole in the treatment of vaginal candidiasis. *S Afr Med J*, 67(5):178-9.
- Blumb W. 1958. Die Behandlung des entzündlichen Fluor vaginalis mit Gantrisin-Bepanthen-Puder. *Zentralbl Gynäkol* 89:1057.
- Bodey G. 1992. Azole antifungal agents. *Clin Infect Dis*, 14 Suppl 1:S161-9.
- Boothe D, Herring I, Calvin J, Way N, Dvorak J. 1997. Itraconazole disposition after single oral and intravenous and multiple oral dosing in healthy cats. *Am J Vet Res*, 58(8):872-7.
- Bormann A, Morrison V. 2009. Review of the pharmacology and clinical studies of micafungin. *Drug Des Devel Ther*, 3:295-302.
- Boucher H, Groll A, Chiou C, Walsh T. 2001. New Systemic Antifungal Agent: Pharmacokinetics, Safety and Efficacy. *AAC (Antimicrob Agent Chemother)*.
- Brammer K, Feczko J. 1988. Single-dose oral fluconazole in the treatment of vaginal candidosis. *Ann N Y Acad Sci*,544:561-3.
- Brammer K, Farrow P, Faulkner J. 1990. Pharmacokinetics and tissue penetration of fluconazole in humans. *Rev Infect Dis*, 12 Suppl 3:S318-26.
- Brechthold A. 2012. *Pharmazeutische Mikrobiologie kompakt*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
- Briggs G, Freeman R, Yaffe S. 2011. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk.*: Lippincott Williams & Wilkins.
- Brodth H. 2012. *Antibiotika- Therapie: Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung.*: Schattauer Verlag.
- Büchel K, Draber W, Regel E, Plempel M. 1972. Synthesis and properties of clotrimazole and other antimycotic 1-triphenylmethyl imidazoles. *Arzneimittelforschung*, 22: 1260-1272.
- Bulik C, Sobel J, Nailor M. 2011. Susceptibility profile of vaginal isolates of *Candida albicans* prior to and following fluconazole introduction - impact of two decades. *Mycoses*, 54(1):34-8.
- Bundesgesundheitsblatt. 2004. Pathogenetische Bedeutung der intestinalen Candidabesiedlung- Mitteilung der Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“ des Robert Koch-Instituts.: Springer-Verlag.
- Burns D, Tuomala R, Chang B, Hershov R, Minkoff H, Rodriguez E, Zorrilla C, Hammill H, Regan J. 1997. Vaginal colonization or infection with *Candida albicans* in human immunodeficiency virus-infected women during pregnancy and during the postpartum period. Women and Infants Transmission Study Group. *Clin Infect Dis*, 24(2):201-10.

- Buscemi L, Arechavala A, Negroni R. 2004. Study of acute vulvovaginitis in sexually active adult women, with special reference to candidosis, in patients of the Francisco J. Muñiz Infectious Diseases Hospital. *Rev Iberoam Micol*, 21(4):177-81.
- Bushell T, Evans E, Llewellyn P, Meaden J, Milne J, Warnock D. 1988. Prophylactic use of clotrimazole in recurrent vaginal candidosis. *Ann N Y Acad Sci*,544:558-60.
- Cacciapuoti A, Loebenberg D, Corcoran E, Menzel FJ, Moss EJ, Norris C, Michalski M, Raynor K, Halpern J, Mendrick C, Arnold B, Antonacci B, Parmegiani R, Yarosh-Tomaine T, Miller G, Hare R. 2000. In vitro and in vivo activities of SCH 56592 (posaconazole), a new triazole antifungal agent, against *Aspergillus* and *Candida*. *Antimicrob Agents Chemother*, 44(8):2017-22.
- Calderone R. 2002. *Candida and Candidiasis*. Washington: ASM Press.
- Candido R, Toloí M, Franceschini S, Garcia F, Minto E. 1998-1999. In vitro activity of antimycotic agents determined by E-test method against vaginal *Candida* species. *Mycopathologia*, 144(1):15-20.
- Capilla J, Ortoneda M, Pastor F, Guarro J. 2001. In vitro antifungal activities of the new triazole UR-9825 against clinically important filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother*, 45(9):2635-7.
- Capilla J, Yustes C, Mayayo E, Fernández B, Ortoneda M, Pastor F, Guarro J. 2003. Efficacy of albaconazole (UR-9825) in treatment of disseminated *Scedosporium prolificans* infection in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother*, 47(6):1948-51.
- Carrillo-Muñoz A, Torres-Rodríguez J. 1995. In-vitro antifungal activity of sertaconazole, econazole, and bifonazole against *Candida* spp. *J Antimicrob Chemother*, 36(4):713-6.
- Carrillo-Muñoz A, Tur-Tur C, Cárdenes D, Rojas F, Giusiano G. 2012. Sertaconazole antifungal profile determined by a microdilution method versus nine topical substances against dermatophyte fungi. *Chemotherapy*, 58(5):399-404.
- Carrillo-Muñoz A, Brió S, Quindós G, Palacín C, Guglietta A, Espinel-Ingroff A. 2001. Sertaconazole: in-vitro antifungal activity against vaginal and other superficial yeast isolates. *J Chemother*, 13(5):555-62.
- Carrillo-Muñoz A, Tur-Tur C, Giusiano G, Marcos-Arias C, Eraso E, Jauregizar N, Quindós G. 2013. Sertaconazole: an antifungal agent for the topical treatment of superficial candidiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 11(4):347-58
- Carrillo-Muñoz A, Guglietta A, Palacín C, Casals J, del Valle O, Guardià C, Rodríguez V, Quindós G. 2004. In vitro antifungal activity of sertaconazole compared with nine other drugs against 250 clinical isolates of dermatophytes and *Scopulariopsis brevicaulis*. *Chemotherapy*, 50(6):308-13
- Carrillo-Muñoz A, Quindós G, Ruesga M, Alonso R, del Valle O, Hernández-Molina J, McNicholas P, Loebenberg D, Santos P. 2005. Antifungal activity of posaconazole compared with fluconazole and amphotericin B against yeasts from oropharyngeal candidiasis and other infections. *J Antimicrob Chemother*, 55(3):317-9 Epub 2005 Feb 10.
- Carrillo A, Guarro J. 2001. In vitro activities of four novel triazoles against *Scedosporium* spp. *Antimicrob Agents Chemother*, 45(7):2151-3.
- Carrol C, Hurley R, Stanley V. 1973. Criteria for diagnosis of *Candida* vulvovaginitis in pregnant woman. *J Obstet Gynecol Br Commonw*, 80(3):258-263.
- Catalán-González M, Carlos Montejo-González J. 2009. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of micafungin in adults, children and neonate. *Rev Iberoam Micol*, 26(1):23-34.

- Catalán González M, Montejo González J. 2008. Anidulafungin: a new therapeutic approach in antifungal therapy. *Pharmacology of anidulafungin. Rev Iberoam Micol*, 25(2):92-100.
- Cauwenberg G. 1985. International experience with ketoconazole in dermatomycoses. In: Meinhof W editors. *Oral therapy in dermatomycoses; a step forward*. . Oxford: The Medicine Publishing Foundation, p 27–37.
- Cenci E, Mencacci A, Del Sero G, Bistoni F, Romani L. 1997. Induction of Protective Th1 Responses to *Candida albicans* by Antifungal Therapy Alone or in Combination with Interleukin-4 Antagonist. *J Infect Dis*, 176(1):217-26.
- Chaisilwattana P, Roongpisuthipong A, Bhiraleus P, Chaiprasert A. 1987. Three-day therapy of vulvovaginal candidosis with econazole. *J Med Assoc Thai*, 70(9):497-500.
- Chávez M, Bernal S, Valverde A, Gutierrez M, Quindós G, Mazuelos E. 1999. In-vitro activity of voriconazole (UK-109,496), LY303366 and other antifungal agents against oral *Candida* spp. isolates from HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*, 44(5):697-700.
- Chotmongkol V, Sookprasert A. 1992. Itraconazole in cryptococcal meningitis in pregnancy: a case report. *J Med Assoc Thai*, 75(10):606-8.
- Clemons K, Stevens D. 2001. Efficacy of ravuconazole in treatment of mucosal candidosis in SCID mice. *Antimicrob Agents Chemother*, 45(12):3433-6.
- Clissold S. 1987. Pharmacokinetic properties. In: Jones HE, Hrsg. *Ketoconazole today. A review of clinical experience*. Manchester: ADIS; 1987 S 19-28
- Cohn J. 1993. Human immunodeficiency virus and AIDS. 1993 update. *J Nurse Midwifery*, 38(2):65-85.
- Como J, Dismukes W. 1994. Oral azole drugs as systemic antifungal therapy. *N Engl J Med*, 330(4):263-72.
- Cornely O, Schmitz K, Aisenbrey S. 2002. The first echinocandin: caspofungin. *Mycoses*, 45 Suppl 3:56-60.
- Corrado M, Kramer M, Cummings M, Eng R. 1982. Susceptibility of dermatiaceous fungi to amphotericin B, miconazole, ketoconazole, flucytosine and rifampin alone and in combination. *Sabouraudia*, 20(2):109-13.
- Corsello S, Spinillo A, Osnengo G, Penna C, Guaschino S, Beltrame A, Blasi N, Festa A. 2003. An epidemiological survey of vulvovaginal candidiasis in Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 110(1):66-72.
- Courtney R, Pai S, Laughlin M, Lim J, Batra V. 2003. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of oral posaconazole administered in single and multiple doses in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother*, 47(9):2788-95.
- Creatsas G, Charalambidis V, Zagotzidou E, Anthopoulou H, Michailidis D, Aravantinos D. 1993. Chronic or recurrent vaginal candidosis: short-term treatment and prophylaxis with itraconazole. *Clin Ther*, 15(4):662-71.
- Croxtall J, Plosker G. 2009. Sertaconazole: a review of its use in the management of superficial mycoses in dermatology and gynaecology. *Drugs*, 69(3):339-59.
- Cuenca-Estrella M, Mellado E, Díaz-Guerra T, Monzón A, Rodríguez-Tudela J. 2000. Susceptibility of fluconazole-resistant clinical isolates of *Candida* spp. to echinocandin LY303366, itraconazole and amphotericin B. *J Antimicrob Chemother*, 46(3):475-7.
- Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Mellado E, Garcia-Effron G, Rodriguez-Tudela J. 2004. In vitro activities of ravuconazole and four other antifungal agents against fluconazole-resistant or -susceptible clinical yeast isolates. *Antimicrob Agents Chemother*, 48(8):3107-11.

- Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Mellado E, Garcia-Effron G, Monzon A, Rodriguez-Tudela J. 2005. In vitro activity of ravuconazole against 923 clinical isolates of nondermatophyte filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother*, 49(12):5136-8.
- Culbertson C. 1974. Monistat: a new fungicide for treatment of vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol*, 120(7):973-6.
- Cullins V, Dominguez L, Guberski T, Secor R, Wysocki S. 1999. Treating vaginitis. *Nurse Pract*, 24(10):46, 49-50, 53-8 passim.
- Czaika V, Tietz H, Schmalreck A, Sterry W, Schultze W. 2000. Antifungal susceptibility testing in chronically recurrent vaginal candidosis as basis for effective therapy. *Mycoses*, 43 Suppl 2:45-50.
- Czeizel A, Puhó E, Kazy Z. 2007. The use of data set of the Hungarian case-control surveillance of congenital abnormalities for evaluation of birth outcomes begoud birth defects. *Centr Eur J Public Health*, 15(4):147-53.
- Czeizel A. 1999. The role of pharmacoepidemiology in pharmacovigilance: rational drug use in pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 8 Suppl 1:S55-61.
- Czeizel A, Rockenbauer M. 1999. A lower rate of preterm birth after clotrimazole therapy during pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 13(1):58-64.
- Czeizel A, Tóth M, Rockenbauer M. 1999. No teratogenic effect after cloztrimazole therapy during pregnancy. *Epidemiology*, 10(4):437-40.
- Czeizel A, Kazy Z, Vargha P. 2003. A population-based case-control teratological study of vaginal econazole treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 111(2):135-40.
- Dan M, Kaneti N, Levin D, Poch F, Zmira S. 2003. Vaginitis in a gynecologic practice in Israel: causes and risk factors. *MedAssocJ*, 5:629-32
- Danby C, Boikov D, Rautemaa-Richardson R, Sobel J. 2012. Effect of pH on in vitro susceptibility of *Candida glabrata* and *Candida albicans* to 11 antifungal agents and implications for clinical use. *Antimicrob Agents Chemother*, 56(3):1403-6
- Daneshmend T. 1989. Pharmacokinetics of itraconazole, an orally active triazole. *Int J Exp Clin Chem* 2 Suppl 1: 37-42.
- Dannaoui E, Lortholary O, Raoux D, Bougnoux M, Galeazzi G, Lawrence C, Moissenet D, Poilane I, Hoinard D, Dromer F, Group. Y. 2008. Comparative in vitro activities of caspofungin and micafungin, determined using the method of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, against yeast isolates obtained in France in 2005-2006. *Antimicrob Agents Chemother*, 52(2):778-81.
- Daus A, Hafez E. 1975. *Candida albicans* in women. *Nurs Res*, 24(6):430-3.
- Davidson F, Mould R. 1978. Recurrent genital candidosis in women and the effect of intermittent prophylactic treatment. *Br J Vener Dis*, 54(3):176-83.
- Davis J, Frudenberg J, Goddard J. 1974. Comparative evaluation of Monistat and Mycostatin in the treatment of vulvovaginal candidiasis. *Obstet Gynecol*, 44(3):403-6.
- de la Torre P, Reboli A. 2007. Anidulafungin: a new echinocandin for candidal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 5(1):45-52.
- de Louvois J, Hurley R, Stanley V. 1975. Microbial flora of the lower genital tract during pregnancy: relationship to morbidity. *J Clin Pathol*, 28(9):731-5.
- De Santis M, Di Gianantonio E, Cesari E, Ambrosini G, Straface G, Clementi M. 2009. First-trimester itraconazole exposure and pregnancy outcome: a prospective cohort study of women contacting teratology information services in Italy. *Drug Saf*, 32(3):239-44.

- Dealtry G, O'Farrell M, Fernandez N. 2000. The Th2 cytokine environment of the placenta. *Int Arch Allergy Immunol*, 123(2):107-119.
- Debruyne D. 1997. Clinical pharmacokinetics of fluconazole in superficial and systemic mycoses. *Clin Pharmacokinet*, 33(1):52-77.
- Dellenbach P. 1989. Penetration of fluconazole into vaginal tissues and secretions. *Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series*, 160: 19-22.
- Dellenbach P, Thomas J, Guerin V, Ochsenbein E, Contet-Audonneau N. 2000. Topical treatment of vaginal candidosis with sertaconazole and econazole sustained-release suppositories. *Int J Gynaecol Obstet*, 71 Suppl 1:S47-52.
- Denning D. 2003. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet*, 362(9390):1142-51.
- Denning D, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbrecht R, Thiel E, Haas A, Ruhnke M, Lode H. 2002. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*, 34(5):563-71.
- Denning D, Marr K, Lau W, Facklam D, Ratanatharathorn V, Becker C, Ullmann A, Seibel N, Flynn P, van Burik J, Buell D, Patterson T. 2006. Micafungin (FK463), alone or in combination with other systemic antifungal agents, for the treatment of acute invasive aspergillosis. *J Infect*, 53(5):337-49
- Diekema D, Messer S, Hollis R, Jones R, Pfaller M. 2003. Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole, and amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi. *J Clin Microbiol*, 41(8):3623-6.
- Diekema D, Pfaller M, Messer S, Houston A, Hollis R, Doern G, Jones R. 1999. In vitro activities of BMS-207147 against over 600 contemporary clinical bloodstream isolates of *Candida* species from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program in North America and Latin America. *Antimicrob Agents Chemother*, 43(9):2236-9.
- Dinarello C. 2005. Blocking IL-1 in systemic inflammation. *J Exp Med* 201:1355-9.
- Dixon D, Shadomy S, Shadomy H, Espinel-Ingroff A, Kerkering T. 1978. Comparison of the in vitro antifungal activities of miconazole and a new imidazole, R41,400. *J Infect Dis*, 138(2):245-8.
- Donders G, Vereecken A, Bosmans E, Spitz B. 2003. Vaginal cytokines in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 189(5):1433-8.
- Donders G, Bellen G, Byttebier G, Verguts L, Hinoul P, Walckiers R, Stalpaert M, Vereecken A, Van Eldere J. 2008. Individualized decreasing-dose maintenance fluconazole regimen for recurrent vulvovaginal candidiasis (ReCiDiF trial). *Am J Obstet Gynecol*, 199(6):613e1-9.
- Douchet C, Gelard M, Ahingora N, Anoh K, Choho A. 1985. Microbiological study performed on 1,998 vaginal swabs. *Med Trop (Mars)*, 45(1):59-66.
- Duerr A, Heilig C, Meikle S, Cu-Uvin S, Klein R, Rompalo A, Sobel J, Group. HS. 2003. Incident and persistent vulvovaginal candidiasis among human immunodeficiency virus-infected women: Risk factors and severity. *Obstet Gynecol*, 101(3):548-56.
- Dukovski A. 1996. The treatment of vaginal candidiasis during pregnancy with a single dose of clotrimazole. *Akush Ginekol (Sofia)* 1996;35(4):46-8.
- Dukovski A, Kolarov G. 1995. The possibilities for treating vaginal candidiasis with a single dose of clotrimazole 500 mg. *Akush Ginekol (Sofia)*, 34(2):69-71.
- Eichmann T. 1974. Lokale Pilzaffektionen der Haut mit Econazol- einem neuen Breitspektrum-Antimykotikum. *Schweiz Rundsch Med Prax*, 63:719-721.
- el-Azizi MK, N. 1999. Factors influencing adherence of *Candida* spp. to host tissues and plastic surfaces.

- Elefanti A, Mouton J, Verweij P, Tsakris A, Zerva L, Meletiadis J. 2013. Amphotericin B- and voriconazole-echinocandin combinations against *Aspergillus* spp.: Effect of serum on inhibitory and fungicidal interactions. *Antimicrob Agents Chemother*, 57(10):4656-63.
- Eliot B, Howat R, Mack A. 1979. A comparison between the effects of nystatin, clotrimazole and miconazole on vaginal candidiasis. *Br J Obstet Gynaecol*, 86(7):572-7.
- Elizondo-Zertuche M, Robledo-Leal E, González J, Ceceñas L, González G. 2012. Efficacy of ravuconazole in a murine model of vaginitis by *Candida albicans*, ravuconazole in a vaginal murine model. *Rev Iberoam Micol*, 23 pii: S1130-1406(13)00085-5.
- Ellepola A, Samaranyake L. 1999. The in vitro post-antifungal effect of nystatin on *Candida* species of oral origin. *J Oral Pathol Med*, 28(3):112-6.
- Eloy R. 1972. Stability of cure in 72 cases of vulvo-vaginal candidiasis treated locally with miconazole. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 1(5 Suppl 2):372-4.
- EMA. 2005. Scientific discussion for Posaconazole. EMA (Europäische Arzneimittel-Agentur).
- Embryonaltoxikologie. P-uBf. 2012. Amphotericin B. Charité - Universitätsmedizin Berlin.
- Engelhart S. 2010. Neue KRINKO-Richtlinie zu immunsupprimierten Patienten: Einteilung der Immunsuppression, Lüftungstechnische Maßnahmen im Krankenhaus und Hinweise zur Infektionsprävention im häuslichen Umfeld. *Umweltmed Forsch Prax* 15(2).
- Ernest J. 1992. Topical antifungal agents. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 19(3):587-607.
- Ernst E. 2001. Investigational Antifungal Agents. *Pharmacotherapy*, 21: 165-174.
- Ernst E, Klepser M, Ernst M, Messer S, Pfaller M. 1999. In vitro pharmacodynamic properties of MK-0991 determined by time-kill methods. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 33(2):75-80.
- Eschborn H. 2006. Posaconazol für invasive Mykosen. *Pharmazeutische Zeitung*, Ausgabe 01/2006.
- Espinel-Ingroff A. 1998. Comparison of In vitro activities of the new triazole SCH56592 and the echinocandins MK-0991 (L-743,872) and LY303366 against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and yeasts. *J Clin Microbiol*, 36(10):2950-6.
- Estes K, Penzak S, Calis K, Walsh T. 2009. Pharmacology and antifungal properties of anidulafungin, a new echinocandin. *Pharmacotherapy*, 29(1):17-30.
- Evans E. 1990. Diagnostic laboratory techniques in vaginal candidosis. *Br J Clin Pract Suppl*, 71:70-2.
- Fan S, Liu X. 2011. In vitro fluconazole and nystatin susceptibility and clinical outcome in complicated vulvovaginal candidosis. *Mycoses*, 54(6):501-5
- Fan S, Liu X, Li J, Xu A, Liu M. 2005. Study on classification and treatment of vulvovaginal candidiasis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 40(8):532-5.
- Farré M, Ugena B, Badenas J, Márquez M, Roset P, Ortiz J. 1992. Pharmacokinetics and tolerance of sertaconazole in man after repeated percutaneous administration. *Arzneimittelforschung*, 42(5A):752-4.
- Feldmesser M, Kress Y, Mednick A, Casdevall A. 2000. The effect of echinocandin analogue caspofungin on cell wall glucan synthesis by *Cryptococcus neoformans*. *J Infect Dis*, 182: 1791-1795.
- Fera M, La Camera E, De Sarro A. 2009. New triazoles and echinocandins: mode of action, in vitro activity and mechanisms of resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 7(8):981-98.

- Fidel P, Sobel J. 1996. Immunopathogenesis of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. *Clin Microbiol Rev*, 9(3): 335–348
- Finlay P, Richardson M, Robertson A. 1996. A comparative study of the efficacy of fluconazole and amphotericin B in the treatment of oropharyngeal candidosis in patients undergoing radiotherapy for head and neck tumours. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 34(1):23-5.
- Fong I. 1992. The value of chronic suppressive therapy with itraconazole versus clotrimazole in women with recurrent vaginal candidiasis. *Genitourin Med*, 68(6):374-7.
- Foster D, Piekarczyk K, Murant T, LaPoint R, Haidaris C, Phipps R. 2007. Enhanced synthesis of proinflammatory cytokines by vulvar vestibular fibroblasts: implications for vulvar vestibulitis. *Am J Obstet Gynecol*, 196(4):346e1-8.
- Foulds G, Brennan D, Wajszczyk C, Catanzaro A, Garg D, Knopf W, Rinaldi M, Weidler D. 1988. Fluconazole penetration into cerebrospinal fluid in humans. *J Clin Pharmacol*, 28(4):363-6.
- Fowler M, Melnick S, Mathieson B. 1997. Women and HIV. *Epidemiology and global overview. Obstet Gynecol Clin North Am*, 24(4):705-29.
- Franke J. 1594. *Hortus Lusatae*. Naturwissenschaftliche Gesellschaft Isis (1930). *Frauenärzte*. Bd. 2013. Scheidenpilz. Berufsverband der Frauenärzte eV.
- Fregoso-Dueñas F. 1980. Ketoconazole in vulvovaginal candidosis. *Rev Infect Dis*, 2(4):620-2.
- Freis A. 1969. Vortrag a.d. 9. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. . Washington, 27-29Oct.
- Friese K, Kachel W. 1998. *Infektionserkrankungen der Schwangeren und des Neugeborenen*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer- Verlag.
- Fromtling R. 1988. Overview of medically important antifungal azole derivatives. *Clin Microbiol Rev*, 1(2):187-217.
- Fromtling R. 2002. Micafungin sodium (FK-463). *Drugs Today (Barc)*, 38(4):245-57.
- Fung-Tomc J, Huczko E, Minassian B, Bonner D. 1998. In vitro activity of a new oral triazole, BMS-207147 (ER-30346). *Antimicrob Agents Chemother*, 42(2):313-8.
- Fung-Tomc J, White T, Minassian B, Huczko E, Bonner D. 1999. In vitro antifungal activity of BMS-207147 and itraconazole against yeast strains that are non-susceptible to fluconazole. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 35(2):163-7.
- Furneri P, Corsello S, Masellis G, Salvatori M, Cammarata E, Roccasalva L, Mangiafico A, Tempera G. 2008. Econazole-polycarbophil, a new delivery system for topical therapy: microbiological and clinical results on vaginal candidiasis. *J Chemother*, 20(3):336-40.
- Galgiani J, Lewis M. 1997. In vitro studies of activities of the antifungal triazoles SCH56592 and itraconazole against *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, and other pathogenic yeasts. *Antimicrob Agents Chemother*, 41(1):180-3.
- Galiger C, Brock M, Jouvion G, Savers A, Parlato M, Ibrahim-Granet O. 2013. Assessment of efficacy of antifungals against *Aspergillus fumigatus*: value of real-time bioluminescence imaging. *Antimicrob Agents Chemother*, 57(7):3046-59.
- Garau M, Pereiro MJ, del Palacio A. 2003. In vitro susceptibilities of *Malassezia* species to a new triazole, albaconazole (UR-9825), and other antifungal compounds. *Antimicrob Agents Chemother*, 47(7):2342-4.
- García Heredia M, García S, Copolillo E, Cora Eliseth M, Barata A, Vay C, de Torres R, Tiraboschi N, Famiglietti A. 2006. Prevalence of vaginal candidiasis in pregnant

- women. Identification of yeasts and susceptibility to antifungal agents. *Rev Argent Microbiol*, 38(1):9-12.
- Gibb D, Hockey S, Brown L, Lunt H. 1995. Vaginal symptoms and insulin dependent diabetes mellitus. *N Z Med J*, 108(1002):252-3.
- Gilgado F, Serena C, Cano J, Gené J, Guarro J. 2006. Antifungal susceptibilities of the species of the *Pseudallescheria boydii* complex. *Antimicrob Agents Chemother*, 50(12):4211-3.
- Girmenia C. 2009. New generation azole antifungals in clinical investigation. *Expert Opin Investig Drugs*, 18(9):1279-95 doi: 101517/13543780903176407.
- Girmenia C, Luzzi G, Monaco M, Martino P. 1998. Use of voriconazole in treatment of *Scedosporium apiospermum* infection: case report. *J Clin Microbiol*, 36(5):1436-8.
- Glöckner A, Cornely O. 2008. Echinocandins in invasive candidiasis. *Med Klin (Munich)*, 103(6):397-405.
- Glöckner A, Steinbach A, Vehreschild J, Cornely O. 2009. Treatment of invasive candidiasis with echinocandins. *Mycoses*, 52(6):476-86.
- Goa K, Barradell L. 1995. Fluconazole. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in major superficial and systemic mycoses in immunocompromised patients. *Drugs*, 50(4):658-90.
- Godefroi E, Van Cutsem J, Janssen P. 1969. The preparation and antimycotic properties of derivatives of 1-phenethylimidazole. *Med Chem*, 12: 784-791.
- Godts P, Vermylen P, Van Cutsem P. 1971. Clinical evaluation of Miconazole Nitrate in the Treatment of Vaginal Candidiasis. *Arzneimittelforschung*, 21:256-257.
- Gold W, Sotout H, Pagano J, Donovan R. 1955. Amphotericins A and B, antifungal antibiotics produced by a streptomycete. *Antibiot Ann*, 579- 586.
- Gomez-Moyano E, Cid Lama A, Fernández Ballesteros M, Lova Navarro M, Vera Casaño A, Crespo Erchiga V. 2013. Efficacy of voriconazole treatment in chronic vulvovaginal candidosis due to *Candida glabrata*. *Rev Iberoam Micol*, 30(1):61-3.
- González G, Elizondo M, Garza-González E, González J. 2011. Therapeutic efficacy of posaconazole against *Candida glabrata* in a murine model of vaginitis. *Mycoses*, 54(2):119-22.
- González G, Robledo E, Garza-González E, Elizondo M, González J. 2009a. Efficacy of albaconazole against *Candida albicans* in a vaginitis model. *Antimicrob Agents Chemother*, 53(10):4540-1.
- González G, Robledo E, Saldívar D, González G, Bosques F, Garza E. 2007. Therapeutic efficacy of posaconazole against isolates of *Candida albicans* with different susceptibilities to fluconazole in a vaginal model. *Med Mycol*, 45(3):221-4.
- González G, Portillo O, Uscanga G, Andrade S, Robledo M, Rodríguez C, Elizondo M. 2009b. Therapeutic efficacy of voriconazole against a fluconazole-resistant *Candida albicans* isolate in a vaginal model. *J Antimicrob Chemother*, 64(3):571-3.
- Goormans E, Beek J, Declercq J, Loendersloot E, Roelofs H, van Zanten A. 1985. Efficacy of econazole ('Gyno-Pevaryl' 150) in vaginal candidosis during pregnancy. *Curr Med Res Opin*, 9(6):371-7.
- Graninger W, Presterl E. 2004. Schwere Pilzinfektionen. *ÖÄZ*, Nr11.
- Grant S, Clissold S. 1990. Fluconazole. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in superficial and systemic mycoses. *Drugs*, 39(6):877-916.
- Grasela D, Olsen S, Mummameni V. 2000. Ravuconazole: multiple ascending oral dose study in healthy subjects. Presented at the interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Toronto, Ontario, Canada September 17-20.

- Graybill J, Ahrens J. 1985. Itraconazole treatment of murine aspergillosis. *Sabouraudia*, 23(3):219-23.
- Graybill J, Fromtling R. 1987. Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents. JR Prous Science Publishers, p113.
- Graybill J, Bocanegra R, Luther M, Fothergill A, Rinaldi M. 1997. Treatment of murine *Candida krusei* or *Candida glabrata* infection with L-743,872. *Antimicrob Agents Chemother*, 41(9):1937-9.
- Grimmer H. 1980. Ketoconazol, ein neues Breitspektrum-Antimykotikum. . *Z Hautkr*, 55: 1136-1150.
- Groll A, Walsh T. 2002. Antifungal chemotherapy: advances and perspectives. *Swiss Med Wkly*, 132(23-24):303-11.
- Groll A, Mickiene D, Petraitis V, Petraitiene R, Kelaher A, Sarafandi A, Wuerthwein G, Bacher J, Walsh T. 2005. Compartmental pharmacokinetics and tissue distribution of the antifungal triazole ravuconazole following intravenous administration of its di-lysine phosphoester prodrug (BMS-379224) in rabbits. *J Antimicrob Chemother*, 56(5):899-907 Epub 2005 Sep 19.
- Groll A, Buchheidt D, Cornely O, Glöckner A, Heinz W, Höhl R, Horre´ R, Karthaus M, Kujath P, Willinger B, Presterl E, Rath P, Rickerts V, Ritter J, Lass-Flör C, Ruhnke M. 2011. Diagnose und Therapie von *Candida* Infektionen- Gemeinsame Empfehlung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft (DMYKG) und der Paul- Ehrlich- Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). *Chemotherapie Journal*, 20.Jahrgang, Heft 3.
- Groppelli S, Zega G, Biggiogero M, De Bernardi F, Sotgia C, Pennati R. 2007. Fluconazole induces teratogenic effects in the tunicate *Phallusia mammillata*. *Environ Toxicol Pharmacol*, 23(3):265-71.
- Groß U. 2009. *Kurzlehrbuch Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie.*: Thieme-Verlag.
- Guaschino S, Michelone G, Stola E, Lombardi G, Spinillo A, Viale P. 1986. Mycotic vaginitis in pregnancy: a double evaluation of the susceptibility to the main antimycotic drugs of isolated species. *Biol Res Pregnancy Perinatol*, 7(1):20-2.
- Guedes P, Urbina J, de Lana M, Afonso L, Veloso V, Tafuri W, Machado-Coelho G, Chiari E, Bahia M. 2004. Activity of the new triazole derivative albaconazole against *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi* in dog hosts. *Antimicrob Agents Chemother*, 48(11):4286-92.
- Gupta A, Kohli Y, Batra R. 2005a. In vitro activities of posaconazole, ravuconazole, terbinafine, itraconazole and fluconazole against dermatophyte, yeast and non-dermatophyte species. *Med Mycol*, 43(2):179-85.
- Gupta A, Leonardi C, Stoltz R, Pierce P, Conetta B, group. Ro. 2005b. A phase I/II randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study evaluating the efficacy, safety and pharmacokinetics of ravuconazole in the treatment of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 19(4):437-43.
- Hachem R, Raad I, Afif C. 2000. An open, non-comparative multicenter study to evaluate efficacy and safety of posaconazole (SCH56592) in the treatment of invasive fungal infections refractory or intolerant to standard therapy. . Presented at the interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Toronto, Ontario, Canada, September 17-20
- Haelewaters D. 2012. *Exserophilum rostratum*, the killing fungus. *Spektrum der Wissenschaft*.
- Hankins C, Handley M. 1992. HIV disease and AIDS in women: current knowledge and a research agenda. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 5(10):957-71.

- Haria M, Bryson H, Goa K. 1996. Itraconazole. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of superficial fungal infections. *Drugs*, 51(4):585-620.
- Harms W. 2004. *Gynäkologie und Geburtshilfe für Physiotherapeuten*. Stuttgart: Georg Thieme- Verlag.
- Hata K, Kimura J, Miki H, Myosawa T, Moriyama M, Katsu K. 1996a. Efficacy of ER-30346, a novel oral triazole antifungal agent, in experimental models of aspergillosis, candidiasis, and cryptococcosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 40(10):2243-7.
- Hata K, Kimura J, Miki H, Toyosawa T, Nakamura T, Katsu K. 1996b. In vitro and in vivo antifungal activities of ER-30346, a novel oral triazole with a broad antifungal spectrum. *Antimicrob Agents Chemother*, 40(10):2237-42.
- Hawser S. 1999. Anidulafungin (Eli Lilly & Co). *IDrugs*, 2(12):1327-35.
- Heel R. 1982. In vitro and in vivo activity. Levine HD, Hrsg Ketoconazole in the management of fungal disease New York: Adis Press, S 57-66.
- Heel R, Brogden R, Carminde A, Morley P, Speight T, Avery G. 1982. Ketoconazole: A Review of its Therapeutic Efficacy in Superficial and Systemic Fungal Infections. *Drugs*, 23 (1-2):1-36.
- Heeres J, Backx L, Van Cutsem J. 1984. Antimycotic azoles. 7. Synthesis and antifungal properties of a series of novel triazol-3-ones. *J Med Chem*, 27(7):894-900.
- Heeres J, Backx L, Mostmans J, Van Cutsem J. 1979. Antimycotic imidazoles. part 4. Synthesis and antifungal activity of ketoconazole, a new potent orally active broad-spectrum antifungal agent. *J Med Chem*, 22(8):1003-5.
- Heiberg J, Svejgaard E. 1981. Toxic hepatitis during ketoconazole treatment. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 283: 825-6.
- Heit M, Riviere J. 1995. Antifungal and Antiviral Drugs. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* (HR Adams, ed), Iowa State University Press, Ames (USA), 7 Edition: pp 855-884.
- Heizmann W, Kropp S, Döller P, Bleich S. 1999. *Kurtlehrbuch Medizinische Mikrobiologie und Immunologie*. Stuttgart New York: Schattauer.
- Hempel M. 1975. Klinische Erfahrungen in der lokalen Behandlung von Dermatomykosen mit Econazol-Hautmilch. *Mycoses*, 18:213-219.
- Herzog R. 1983. Systemtherapie vulvovaginaler Mykosen. *GynäkRdsch*, 23:233-241.
- Hettiarachchi N, Ashbee H, Wilson J. 2010. Prevalence and management of non-albicans vaginal candidiasis. *Sex Transm Infect*, 86(2):99-100.
- Higa M. 2008. Clinical epidemiology of fungal infection in diabetes. *Nihon Rinsho*, 66(12):2239-44.
- Higashide K, Kawaguchi C, Tomoda Y. 1983. Three-day clotrimazole therapy for vulvovaginal mycosis. *J Int Med Res* 1983;11(1):21-7.
- Hillier S, Krohn M, Klebanoff S, Eschenbach D. 1992. The relationship of hydrogen peroxide-producing lactobacilli to bacterial vaginosis and genital microflora in pregnant women. *Obstet Gynecol*, 79(3):369-73.
- Hoang A. 2001. Caspofungin acetate: an antifungal agent. *Am J Health Syst Pharm*, 58(13):1206-14; quiz 1215-7.
- Hoban D, Zhanel G, Karlowsky J. 1999. In vitro susceptibilities of *Candida* and *Cryptococcus neoformans* isolates from blood cultures of neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 43(6):1463-4.
- Hobermann A, Foss J, Martin T. 1994. Development toxicity studies of amphocil™ administered intravenously to sprague-dawley rats and new zealand white rabbits. *Toxicologist* 14,160.

- Hoepfrich P, Huston A. 1975. Susceptibility of *Coccidioides Immitis*, *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans* to amphotericin B, flucytosine and clotrimazole. . J Infect Dis, 132: 133-141.
- Hoffstetter S, Barr S, LeFevre C, Gavard J. 2012. Telephone triage: diagnosis of candidiasis based upon self-reported vulvovaginal symptoms. J Low Genit Tract Dis, 16(3):251-5
- Hofmann-Aßmus M. 2012. Infektionen der Intimzone. Pharmazeutische Zeitung, Ausgabe 12/2012.
- Holland J, Young M, Lee O, C-A Chen S. 2003. Vulvovaginal carriage of yeasts other than *Candida albicans*. Sex Transm Infect, 79(3):249-50.
- Holt R. 1972. Laboratory assessment of the antimycotic drug clotrimazole. . J Clin Pathol, 25: 1089-1097.
- Holter W, Majdic O, Kalthoff F, Knapp W. 1992. Regulation of interleukin-4 production in human mononuclear cells. Eur J Immunol, 22(10):2765-7.
- Hube BN, J. 2001. *Candida albicans* proteinases: resolving the mystery of a gene family.
- Humphrey M, Jevons S, Tarbit M. 1985. Pharmacokinetic evaluation of UK-49,858, a metabolically stable triazole antifungal drug, in animals and humans. Antimicrob Agents Chemother, 28(5):648-53.
- Ibelgaufts H. 1992. Lexikon Zytokine. München: Medikon Verlag.
- Ikeda F. 2003. Antifungal activity and clinical efficacy of micafungin sodium (Funguard). Nihon Yakurigaku Zasshi, 122(4):339-44.
- Ikeda F. 2005. Antifungal activity and clinical efficacy of micafungin (funguard). Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi, 46(4):217-22.
- Ikeda F, Tanaka S, Ohki H, Matsumoto S, Maki K, Katashima M, Barrett D, Aoki Y. 2007. Role of micafungin in the antifungal armamentarium. Curr Med Chem, 14(11):1263-75.
- Ikemoto H. 1989. A clinical study of fluconazole for the treatment of deep mycoses. Diagn Microbiol Infect Dis, 12(4 Suppl):239S-247S.
- Inman W, Pearce G, Wilton L. 1994. Safety of fluconazole in the treatment of vaginal candidiasis. A prescription-event monitoring study, with special reference to the outcome of pregnancy. Eur J Clin Pharmacol, 46(2):115-8.
- Ismail M, Lerner S. 1982. Disseminated blastomycosis in a pregnant woman: review of amphotericin B usage during pregnancy. Am Rev Respir Dis, 126(2):350-3.
- Itani Z. 1974. Über die Zunahme der Mykosen in Deutschland. Erfahrungen mit dem neuen Breitband- Antimykotikum Econazol. Z Hautkr, 49:683-695.
- Jackson S, Mullings A, Rainford L, Miller A. 2005. The epidemiology of mycotic vulvovaginitis and the use of antifungal agents in suspected mycotic vulvovaginitis and its implications for clinical practice. West Indian Med J, 54(3):192-5.
- Jaeger M, Plantinga T, Joosten L, Kullberg B, Netea M. 2013. Genetic basis for recurrent vulvo-vaginal candidiasis. Curr Infect Dis Rep, 15(2):136-42.
- Janssen P, Symoens J. 1983. Hepatic reactions during ketoconazole treatment. Am J Med, 74: 80-5.
- Jarvis B, Figgitt D, Scott L. 2004. Micafungin. Drugs, 64(9):969-82; discussion 983-4.
- Johnson A. 2001. Immunologie auf 70 Seiten. Stuttgart: Thieme verlag.
- Johnson M, Perfect J. 2003. Caspofungin: first approved agent in a new class of antifungals. Expert Opin Pharmacother, 4(5):807-23.
- Ju J, Polhamus C, Marr K, Holland S, Bennett J. 2002. Efficacies of fluconazole, caspofungin, and amphotericin B in *Candida glabrata*-infected p47phox^{-/-} knockout mice. Antimicrob Agents Chemother, 46(5):1240-5.
- Jung E, Moll I. 2003. Duale Reihe Dermatologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

- Kaplan B, Rabinerson D, Gibor Y. 1997. Single-dose systemic oral fluconazole for the treatment of vaginal candidiasis. *Int J Gynaecol Obstet*, 57(3):281-6.
- Karow T, Lang-Roth R. 2011. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie.*: Thomas Karow.
- Kartsonis N, DiNubile M, Bartizal K, Hicks P, Ryan D, Sable C. 2002. Efficacy of caspofungin in the treatment of esophageal candidiasis resistant to fluconazole. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 31(2):183-7.
- Kauffman C, Zarins L. 1998. In vitro activity of voriconazole against *Candida* species. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 31(1):297-300.
- Kazi Y, Saleem S, Kazi N. 2012. Investigation of vaginal microbiota in sexually active women using hormonal contraceptives in Pakistan. *BMC Urol*, 18;12:22
- Kazy Z, Puhó E, Czeizel E. 2008. Antimicrobial therapy associated with preterm birth. *Orv Hetil*, 9;149(10):449-56
- Keating G. 2005. Posaconazole. *Drugs*, 65(11):1553-67; discussion 1568-9.
- Keating G, Jarvis B. 2001. Caspofungin. *Drugs*, 61(8):1121-9; discussion 1130-1.
- Keller K. 1974. Klinische Erfahrungen mit dem neuen Antimykotikum Econazol. *Schweiz Rundsch Med Prax*, 36:722-724.
- Khan F, Baqai R. 2010. In vitro antifungal sensitivity of fluconazole, clotrimazole and nystatin against vaginal candidiasis in females of childbearing age. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 22(4):197-200.
- Khan Z, Ahmad S, Joseph L, Chandy R. 2012. *Candida dubliniensis*: an appraisal of its clinical significance as a bloodstream pathogen. *PLoS One*, 7(3):e32952.
- King C, Rogers P, Cleary J, Chapman S. 1998. Antifungal therapy during pregnancy. *Clin Infect Dis*, 27(5):1151-60.
- Kirkamm R, Martin M. 2008. *Candida- Diagnostik. Fachbroschüre GanzImmun 0021:GANZIMMUN Labor für Funktionelle Medizin AG.*
- Kirkpatrick W, Perea S, Coco B, Patterson T. 2002. Efficacy of ravuconazole (BMS-207147) in a guinea pig model of disseminated aspergillosis. *J Antimicrob Chemother* 2002 Feb;49(2):353-7.
- Kiss H, Petricevicz L, Husslein P. 2004. Prospective randomised controlled trial of an infection screening program to reduce the rate of preterm delivery. *BMJ*, 329:371-375.
- Knippenberger H, Vanselow H, Barth H, Scheffzek H, Rüttgers H. 1979. Investigation of the epidemiology of fungal vaginitis in 1000 patients. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 39(8):676-81.
- Knüsel H. 1977. Vulvovaginal mycoses-start-term treatment with Econazole. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 37(1):43-7.
- Kohno S, Masaoka T, Yamaguchi H, Mori T, Urabe A, Ito A, Niki Y, Ikemoto H. 2004. A multicenter, open-label clinical study of micafungin (FK463) in the treatment of deep-seated mycosis in Japan. *Scand J Infect Dis*, 36(5):372-9.
- Kowal J. 1983. The effect of ketoconazole on steroidogenesis in cultured mouse adrenal cortex tumor cells. *Endocrinology*, 112(4):1541-3.
- Kozłowska E, Nuber D. 1996. *Leitfaden der praktischen Mykologie: Einführung in die mykologische Diagnostik.* Berlin, Wien, Oxford: Blackwell Wissenschafts - Verlag.
- Kubota T. 1998. Chronic and recurrent vulvovaginal candidiasis. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi*, 39(4):213-8.
- Kummer F, Konietzko N, Medici T. 2000. *Pharmakotherapie bronchopulmonaler Erkrankungen.* Wien, New York: Springer Verlag.

- Kurtz D. 2010. Biochemische und genetische Untersuchungen des Transkriptionsregulators Efg1 aus *Candida albicans*. Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf: Institut für Mikrobiologie.
- Kutzer E, Oittner R, Leodolter S, Brammer K. 1988. A comparison of fluconazole and ketoconazole in the oral treatment of vaginal candidiasis; report of a double-blind multicentre trial. *Elsevier*, 29 (4):305-313.
- Kwok Y, Tay Y, Goh C, Kamarudin A, Koh M, Seow C. 1998. Epidemiology and in vitro activity of antimycotics against candidal vaginal/skin/nail infections in Singapore. *Int J Dermatol*, 37(2):145-9.
- Lackner M, de Hoog G, Verweij P, Najafzadeh M, Curfs-Breuker I, Klaassen C, Meis J. 2012. Species-specific antifungal susceptibility patterns of *Scedosporium* and *Pseudallescheria* species. *Antimicrob Agents Chemother*, 56(5):2635-42.
- Langsadt L, Jedlichkova Z. 1979. Sensitivity of strains of *Candida albicans* to jaritin, haloprogin, clotrimazole and miconazole. . *Postgrad Med J*, 55: 695-696.
- Lauritzen C, Paulus W. 2003. *Medikamente und Schadstoffe in Schwangerschaft und Stillzeit: Reproduktionstoxikologie. Grundwerk, Band 1.: Spitta Verlag GmbH & Co.KG.*
- Laverdiere M, Hoban D, Restieri C, Habel F. 2002. In vitro activity of three new triazoles and one echinocandin against *Candida* bloodstream isolates from cancer patients. *J Antimicrob Chemother*, 50(1):119-23.
- Laverdière M, Lalonde R, Baril J, Sheppard D, Park S, Perlin D. 2006. Progressive loss of echinocandin activity following prolonged use for treatment of *Candida albicans* oesophagitis. *J Antimicrob Chemother*, 57(4):705-8.
- Lebert C, Scherbel G, Höhl R. 2010. Akzualisierte IDSA- Leitlinie zur Behandlung invasiver *Candida*- Infektionen. *Arzneimitteltherapie*, 28:123-32.
- Leberherz T, Goldman L, Wiesmeier E, Mason D, Ford L. 1983. A comparison of the efficacy of two vaginal creams for vulvovaginal candidiasis, and correlations with the presence of *Candida* species in the perianal area and oral contraceptive use. *Clin Ther*, 5(4):409-16.
- Lecart C, Claerhout F, Franck R, Godts P, Lilien C, Macours L, Schuerwegh W, Longrée H, Mine M, Strebelle P. 1979. A new treatment of vaginal candidiasis: three-day treatment with econazole. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 9(2):125-7.
- Legal H. 1973. Ergebnisse der Behandlung von *Trichomonas*- und *Candida*- Infektionen der Vagina mit Canesten- Vaginaltabletten. . *Geburtshilfe Frauenheilk*, 33: 53-57.
- Lepak A, Castanheira M, Diekema D, Pfaller M, Andes D. 2012. Optimizing Echinocandin dosing and susceptibility breakpoint determination via in vivo pharmacodynamic evaluation against *Candida glabrata* with and without fks mutations. *Antimicrob Agents Chemother*, 56(11):5875-82.
- Levison M, Corman L, Carrington E, Kaye D. 1977. Quantitative microflora of the vagina. *Am J Obstet Gynecol*, 127(1):80-5.
- Lewis J, Zimmerman H, Beson G, Ishak K. 1984. Hepatic injury associated with ketoconazole therapy: analysis of 33 cases. . *Gastroenterology*, 86: 503-513.
- Li Y, Theuretzbacher U, Clancy C, Nguyen M, Derendorf H. 2010. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of posaconazole. *Clin Pharmacokinet*, 49(6):379-96.
- Li Y, Liang H, Chen H, Tan L, Yi Y, Qin Z, Zhang W, Wu D, Li C, Lin R, Su Z, Lai X. 2012. Anti-*Candida albicans* activity and pharmacokinetics of pogostone isolated from *Pogostemonis Herba*. *Phytomedicine*, 20(1):77-83.
- Libman H, Makadon H. 2007. *HIV.: ACP Press.*

- Linhares L, Witkin S, Miranda S, Fonseca A, Pinotti J, Ledger W. 2001. Differentiation between women with vulvovaginal symptoms who are positive or negative for candida species by culture. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 9(4):221-5.
- Lisiak M, Kłyszczko C, Marcinkowski Z, Gwieżdździński Z. 2000a. Yeast species identification in vulvovaginal candidiasis: susceptibility to nystatin. *Ginekol Pol*, 71(9):959-63.
- Lisiak M, Kłyszczko C, Marcinkowski Z, Gwieżdździński Z. 2000b. In vitro assessment of the sensitivity of *Candida albicans* strains isolated from the vagina on basis antimycotics. *Ginekol Pol*, 71(9):971-4.
- Liss R, Letourneau R. 1989. Fungispecificity of fluconazole against *Candida albicans*. *Mycopathologia*, 108(3):173-8.
- Loose D, Kann P, Hirst M, Marcus R, Feldmann D. 1983. Ketoconazole blocks adrenal steroid synthesis by inhibiting cytochrome P450- dependent enzymes. *J Clin Invest*, 71: 1495-1499
- Lopez-Rangel E, Van Allen M. 2005. Prenatal exposure to fluconazole: an identifiable dysmorphic phenotype. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 73(11):919-23.
- Lurie D. 1972. Miconazol in the therapy of vaginal candidiasis. *Schweiz Rundsch Med Prax*, 31;61(44):1365-7.
- Lynch M, Sobel J. 1994. Comparative in vitro activity of antimycotic agents against pathogenic vaginal yeast isolates. *J Med Vet Mycol*, 32(4):267-74.
- M. Schaller HCK, C. Schackert, G.Eder, B. Hube. 1999. Sekretorische Aspartatproteasen von *Candida albicans* als Ziel für neuartige Antimykotika.
- Maccato M, Kaufman R. 1991. Fungal vulvovaginitis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1991 Dec;3(6):849-52.
- Maccato MK, RH. 1991. Fungal vulvovaginitis.
- MacNair A, Gascoine E, Heap J, Schuermans V, Symoens J. 1981. Hepatitis and ketoconazole therapy. *Br Med J*, 38: 1058.
- Madhavan P, Jamal F, Chong P, Ng K. 2010. In vitro activity of fluconazole and voriconazole against clinical isolates of *Candida* spp. by E-test method. *Trop Biomed*, 27(2):200-7.
- Maesaki S, Hossain M, Miyazaki Y, Tomono K, Tashiro T, Kohno S. 2000. Efficacy of FK463, a (1,3)-beta-D-glucan synthase inhibitor, in disseminated azole-resistant *Candida albicans* infection in mice. *Antimicrob Agents Chemother*, 44(6):1728-30.
- Mahmoud AG. 2000. Potential Role of Phospholipases in Virulence and Fungal Pathogenesis. *American Society for Microbiology*.
- Marcano C, Feo M. 1983. Effectiveness of econazole on pregnant women with vulvovaginal candidiasis. *Mycopathologia*, 81(2):65-70.
- Marco F, Pfaller M, Messer S, Jones R. 1998. Activity of MK-0991 (L-743,872), a new echinocandin, compared with those of LY303366 and four other antifungal agents tested against blood stream isolates of *Candida* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 32(1):33-7.
- Mareş M, Mareş M, Rusu M. 2008. Antifungal susceptibility of 95 yeast strains isolated from oral mycoses in HIV-negative and HIV-positive patients. *Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol*, 53(1):41-2.
- Margariti P, Astorri A, Mastromarino C, Morace G. 1997. Mycotic vulvovaginitis. *Recenti Prog Med*, 88(10):479-84.
- Marget W, Adam D. 1971. Bay B 5097, a new orally applicable antifungal substance with broadspectrum activity. Preliminary clinical and laboratory experiences in children. *Acta Paediatr Scand*, 60(3):341-5.

- Martin M. 1999. The use of fluconazole and itraconazole in the treatment of *Candida albicans* infections: a review. *J Antimicrob Chemother*, 44 (4): 429-437
- Martin M. 2000. The use of fluconazole and itraconazole in the treatment of *Candida albicans* infections: a review. *J Antimicrob Chemother*, 45(4):555.
- Martin M, Resch K. 2009. *Immunologie.: UTB basics ULMER.*
- Martín Mazuelos E, Rodríguez-Tudela J. 2008. In vitro activity of anidulafungin. Comparison with the activity of other echinocandins. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 26 Suppl 14:7-13.
- Martins H, da Silva M, Paiva L, Svidzinski T, Consolaro M. 2012. Efficacy of fluconazole and nystatin in the treatment of vaginal *Candida* species. *Acta Derm Venereol*, 92(1):78-82.
- Masata J, Jedlicková A, Poislová M, Masatová D, Martan A. 2010. Current possibilities for diagnosis of vulvovaginal infection. *Ceska Gynekol*, 75(2):111-7.
- Masterton G, Henderson J, Napier I. 1975. Vaginal candidosis. *Br Med J*, 1:712.
- Mayhew S, Suffield W. 1979. Candidal vaginitis. A study of the efficacy of a reduced duration treatment with miconazole nitrate. *Practitioner*, 222(1330):564-7.
- Mayser P. 2010. Soor und andere *Candida*- Infektionen. *Apotheken Umschau*, www.apotheken-umschaude.
- Mazneikova V. 2003. Vaginal candidiasis--treatment protocols using miconazole and fluconazole. *Akush Ginekol (Sofia)*, 42 Suppl 2:30-4.
- McGregor J, Pont A. 1984. Contraindication of ketoconazole in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 150(6):793-4.
- McNellis D, McLeod M, Lawson J, Pasquale S. 1977. Treatment of vulvovaginal candidiasis in pregnancy. A comparative study. *Obstet Gynecol*, 50(6):674-8.
- Medleau L, Greene C, Rakich P. 1990. Evaluation of ketoconazole and itraconazole for treatment of disseminated cryptococcosis in cats. *Am J Vet Res*, 51(9):1454-8.
- Mendling W. 1984. Die Torulopsidose in der Frauenheilkunde. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 44:583-586.
- Mendling W. 1995. *Vaginose, Vaginitis und Zervizitis.* Heidelberg: Springer-Verlag.
- Mendling W. 2006. *Vaginose, Vaginitis, Zervizitis und Salpingitis.* Heidelberg: Springer-Verlag.
- Mendling W, Brasch J. 2010. 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*, 55 Suppl 3:1-13
- Mendling W, Schnell J, Spiecker R. 1979. The influence of radium therapie on the yeast contamination of the vagina. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 39(12):1017-20.
- Mendling W, Müller J, Rieth H, Spitzbart H, Weissenbacher E. 1992. Die Vulvovaginalcandidose. Empfehlung der Nomenklaturkommission, 33:195f.
- Mendling W, Brasch J, Obstetrics GSfGa, Obstetrics WGflaLiGa, Dermatology GSo, Dermatologists tBoG, Society. GSM. 2012. 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*, 55 Suppl 3:1-13.
- Menegola E, Broccia M, Di Renzo F, Giavini E. 2001. Antifungal triazoles induce malformations in vitro. *Reprod Toxicol*, 15(4):421-7.

- Menegola E, Broccia M, Di Renzo F, Giavini E. 2003. Pathogenic pathways in fluconazole-induced branchial arch malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 67(2):116-24.
- Merkus J, Bisshop M. 1984. Optimum dose of oral ketoconazole in the treatment of vaginal candidosis. In: Eliot BW, Hrsg Oral therapy in vaginal candidosis Oxford: Medicine Publishing Foundation, S15.
- Merkus J, Van Heusden A. 1990. Chronic vulvovaginal candidosis: the role of oral treatment. *Br J Clin Pract Suppl*, 71:81-4.
- Metzner G, Weissenbacher E. 1999. Candidainfektionen des weiblichen Genitaltraktes. München: Medifact publishing.
- Mikamo H, Kawazoe K, Sato Y, Hayasaki Y, Tamaya T. 1998. Comparative study on the effectiveness of antifungal agents in different regimens against vaginal candidiasis. *Chemotherapy*, ;44(5):364-8.
- Mikamo H, Yin X, Hayasaki Y, Satoh M, Tamaya T. 2001. Effect of ravuconazole, a new triazole antifungal, in a rat intraabdominal abscess model. *Chemotherapy*, 47(5):377-80.
- Miksits K, Hahn H. 1999. Basiswissen Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Heidelberg: Springer-Verlag.
- Miller C, Lomaestro B, Park S, Perlin D. 2006. Progressive esophagitis caused by *Candida albicans* with reduced susceptibility to caspofungin. *Pharmacotherapy*, 26(6):877-80.
- Miller J, Schell W, Wills E, Toffaletti D, Boyce M, Benjamin DJ, Bartroli J, Perfect J. 2004. In vitro and in vivo efficacies of the new triazole albaconazole against *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother*, 48(2):384-7.
- Miller P, Humphries M, Grassick K. 1984. A single-blind comparison of oral and intravaginal treatments in acute and recurrent vaginal candidosis in general practice. *Pharmatherapeutica*, 3(9):582-7.
- Minassian B, Huczko E, Washo T, Bonner D, Fung-Tomc J. 2003. In vitro activity of ravuconazole against *Zygomycetes*, *Scedosporium* and *Fusarium* isolates. *Clin Microbiol Infect*, 9(12):1250-2.
- Mirzabalaeva A, Dolgo-Saburova I. 2007. Chronic recurrent candidiasis of the genitalia in females due to non-albicans *Candida* spp. *Antibiot Khimioter*, 52(4-5):56-62.
- Moen M, Lyseng-Williamson K, Scott L. 2009. Liposomal amphotericin B: a review of its use as empirical therapy in febrile neutropenia and in the treatment of invasive fungal infections. *Drugs*, 69(3):361-92.
- Moguchenok E. 1992. Study of embryotoxic and teratogenic effects of amphotericin B and a methyl derivative of amphotericin B in rats after their intravenous and intra-amniotic administration. *Antibiot Khimioter*, 37(3):25-8.
- Mola G. 1996. HIV infections in obstetrics and gynaecology. *P N G Med J*, 39(3):190-5.
- Moll I. 2010. Duale Reihe Dermatologie.: Georg Thieme Verlag.
- Monif G. 1985. Classification and pathogenesis of vulvovaginal candidiasis. *AM J Obstet Gynecol*, 152(7):935.
- Moore C, Walls C, Denning D. 2000. In vitro activity of the new triazole BMS-207147 against *Aspergillus* species in comparison with itraconazole and amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother*, 44(2):441-3.
- Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo A, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J, Group. CICS. 2002. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*, 347(25):2020-9.

- Morera-López Y, Torres-Rodríguez J, Jiménez-Cabello T, Baró-Tomás T. 2005. *Cryptococcus gattii*: in vitro susceptibility to the new antifungal albaconazole versus fluconazole and voriconazole. *Med Mycol*, 43(6):505-10.
- Morrison V. 2002. The role of caspofungin and the echinocandins in the antifungal armamentarium. *Curr Opin Investig Drugs*, 3(10):1432-6.
- Moudgal V, Sobel J. 2003. Antifungal drugs in pregnancy: a review. *Expert Opin Drug Saf*, 2(5):475-83.
- Müller J. 1976. Fungal infection after antibiotic therapy. *MMW Munch Med Wochenschr*, 118(21):669-72.
- Müller J. 2001. Die Geschichte der antimykotischen Therapie tieflokalisierter Mykosen im Lichte der DMykG-Tagungen 1961-2007. DMykG.
- Munayyer H, Mann P, Chau A, Yarosh-Tomaine T, Greene J, Hare R, Heimark L, Palermo R, Loebenberg D, McNicholas P. 2004. Posaconazole is a potent inhibitor of sterol 14alpha-demethylation in yeasts and molds. *Antimicrob Agents Chemother*, 48(10):3690-6.
- Murdoch D, Plosker G. 2004. Anidulafungin. *Drugs*, 64(19):2249-58; discussion 2259-60.
- Murphy K, Travers P, Walport M. 2009. *Janeway Immunologie.: Spektrum Akademischer Verlag*.
- Nagappan V, Boikov D, Vazquez J. 2010. Assessment of the in vitro kinetic activity of caspofungin against *Candida glabrata*. *Antimicrob Agents Chemother*, 54(1):522-5.
- Naglik J, Challacombe S, Hube B. 2003. *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev*, 67(3):400-28, table of contents.
- Nelson A. 1997. The impact of contraceptive methods on the onset of symptomatic vulvovaginal candidiasis within the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol*, 176(6):1376-80.
- Nikolov A, Shopova E, Müseva A, Dimitrov A. 2006. Vaginal candida infection in the third trimester of pregnancy. *Akush Ginekol (Sofia)*, 45(6):7-9.
- Novikova N, Mårdh P. 2002. Characterization of women with a history of recurrent vulvovaginal candidosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 81(11):1047-52.
- Nowakowska D, Kurnatowska A, Stray-Pedersen B, Wilczyński J. 2004a. Prevalence of fungi in the vagina, rectum and oral cavity in pregnant diabetic women: relation to gestational age and symptoms. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 83(3):251-6.
- Nowakowska D, Kurnatowska A, Stray-Pedersen B, Wilczyński J. 2004b. Activity of hydrolytic enzymes in fungi isolated from diabetic pregnant women: is there any relationship between fungal alkaline and acid phosphatase activity and glycemic control?. *APMIS*, 112(6):374-83.
- Nowakowska D, Kurnatowska A, Stray-Pedersen B, Wilczyński J. 2004c. Species distribution and influence of glycemic control on fungal infections in pregnant women with diabetes. *J Infect*, 48(4):339-46.
- Nowakowska D, Gaj Z, Nowakowska-Głab A, Wilczyński J. 2009. Occurrence of fungal infections in pregnant women and non-pregnant women with diabetes and without diabetes. *Ginekol Pol*, 80(3):207-12.
- Nuess N. 2007. *Über Polyene.: Buchdr. Turbenthal*.
- Nueto L, Northland R, Pittisuttithum P. 2000. Posaconazole equivalent to fluconazole in the treatment of oropharyngeal candidiasis. Presented at the interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Toronto, Ontario, Canada, September 17-20.
- Nyirjesy P, Sobel J. 2013. Genital mycotic infections in patients with diabetes. *Postgrad Med*, 125(3):33-46

- Nyirjesy P, Zhao Y, Ways K, Usiskin K. 2012. Evaluation of vulvovaginal symptoms and *Candida* colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Curr Med Res Opin*, 28(7):1173-8
- Obolensky W, Maire F. 1975. Treatment of vulvo-vaginal candidiasis with econazole. *Dtsch Med Wochenschr*, 100(35):1730-3.
- Odds F. 1977. Cure and relapse with antifungal therapy. *Proc R Soc Med*, 70(S4):24-27.
- Odds F. 1979. *Candida and Candidosis*.: University Park Press.
- Odds F. 1988a. *Candida and Candidosis*. London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokio: Ballière Tindall.
- Odds F, Milne L, Gentles J, Ball E. 1980. The activity in vitro and in vivo of a new imidazole antifungal, ketoconazole. *J Antimicrob Chemother*, 6(1):97-104.
- Odds FC. 1988b. *Candida and Candidosis*. Elsevier Science Health Science Division.
- Ortiz de la Tabla-Ducasse V, Masiá-Canuto M, Martín-González C, Gutiérrez-Rodero F. 2004. In vitro activity of caspofungin against fluconazole-resistant *Candida* isolates from patients with HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 22(6):328-31.
- Osinusi B, Rotawa N. 1988. Fluconazole as single-dose treatment of vulvo- vaginal candidosis. *Curr Ther Res Clin Exp*, 43: 1014-1018.
- Ottubu J, Imade G, Sagay A. 1990. Efficacy of single-dose oral fluconazole in the treatment of vulvovaginal candidiasis. *Curr Ther Res*, 48: 632-637.
- Ouyang W, Chen S, Liu Z, Wu Y, Li J. 2008. Local Th1/Th2 cytokine expression in experimental murine vaginal candidiasis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 28(3):352-5
- Ozçelik B, Kaynak F, Cesur S, Sipahi B, Sultan N. 2007. In vitro activities of voriconazole as a triazole derivative and caspofungin as an echinocandin were compared with those of some antifungal agents against *Candida* species isolated from clinical specimens. *Jpn J Infect Dis*, 60(5):302-4.
- Palacin C, Sacristán A, Ortiz J. 1990. In vivo activity of sertaconazole in experimental candidiasis in the mouse. *Drugs Exp Clin Res*, 16(9):469-73.
- Palacín C, Tarragó C, Agut J, Guglietta A. 2001. In vitro activity of sertaconazole, fluconazole, ketoconazole, fenticonazole, clotrimazole and itraconazole against pathogenic vaginal yeast isolates. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 23(2):61-4.
- Parveen N, Munir A, Din I, Majeed R. 2008. Frequency of vaginal candidiasis in pregnant women attending routine antenatal clinic. *J Coll Physicians Surg Pak*, 18(3):154-7
- Pasquale S, Lawson J, Sargent EJ, Newdeck J. 1979. A dose-response study with Monistat cream. *Obstet Gynecol*, 53(2):250-3.
- Pasqualotto A, Denning D. 2008. New and emerging treatments for fungal infections. *J Antimicrob Chemother*, 61 Suppl 1:i19-30
- Pasqualotto A, Thiele K, Goldani L. 2010. Novel triazole antifungal drugs: focus on isavuconazole, ravuconazole and albaconazole. *Curr Opin Investig Drugs*, 11(2):165-74.
- Patt V, Niessen M, Korte W. 1972. Vaginalmykosen in der Gynäkologie und Geburtshilfe. *Gynäkologie*,5:217.
- Patterson T. 1999. Role of newer azoles in surgical patients. *J Chemother*, 11(6):504-12.
- Peddie B, Bishop V, Bailey R, McGill H. 1984. Relationship between contraceptive method and vaginal flora. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 24(3):217-8.
- Peer A, Hoosen A, Seedat M, van den Ende J, Omar M. 1993. Vaginal yeast infections in diabetic women. *SAfrMedJ*, 83:727-9.
- Peios E. 1975. Local treatment of mycotic vulvovaginitis by econazol. *Schweiz Rundsch Med Prax*, 64(39):1261-2.

- Perfect J, Savani D, Durack D. 1986. Comparison of itraconazole and fluconazole in treatment of cryptococcal meningitis and candida pyelonephritis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother*, 29(4):579-83.
- Perfect J, Lindsay M, Drew R. 1992. Adverse drug reactions to systemic antifungals. Prevention and management. *Drug Saf*, 7(5):323-63.
- Perfect J, Cox G, Dodge R, Schell W. 1996. In vitro and in vivo efficacies of the azole SCH56592 against *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother*, 40(8):1910-3.
- Perry C, Whittington R, McTavish D. 1995. Fluconazole. An update of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties, and therapeutic use in vaginal candidiasis. *Drugs*, 49(6):984-1006.
- Petersen E. 2011a. *Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Petersen EE. 2011b. *Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Peterson C, Johnson S, Kelly J, Kelly P. 1989. Coccidioid Meningitis und Schwangerschaft: a case report. *Obstet Gynecol*, 73 (5 Pt 2) :835-6.
- Peterson C, Schuppert K, Kelly P, Pappagianis D. 1993. Coccidioidomycosis and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 48:149-56.
- Petratiene R, Petraitis V, Groll A, Candelario M, Sein T, Bell A, Lyman C, McMillian C, Bacher J, Walsh T. 1999. Antifungal activity of LY303366, a novel echinocandin B, in experimental disseminated candidiasis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother*, 43(9):2148-55.
- Petratiene R, Petraitis V, Lyman C, Groll A, Mickiene D, Peter J, Bacher J, Roussillon K, Hemmings M, Armstrong D, Avila N, Walsh T. 2004. Efficacy, safety, and plasma pharmacokinetics of escalating dosages of intravenously administered ravuconazole lysine phosphoester for treatment of experimental pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits. *Antimicrob Agents Chemother*, 48(4):1188-96.
- Petratis V, Petratiene R, Groll A, Roussillon K, Hemmings M, Lyman C, Sein T, Bacher J, Bekersky I, Walsh T. 2002. Comparative antifungal activities and plasma pharmacokinetics of micafungin (FK463) against disseminated candidiasis and invasive pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits. *Antimicrob Agents Chemother*, 46(6):1857-69.
- Petrovic J, Ngai A, Bradshaw S, Williams-Diaz A, Taylor A, Sable C, Vuocolo S, Kartsonis N. 2007. Efficacy and safety of caspofungin in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc*, 39(10):3117-20.
- Pfaller M. 1996. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs, and modes of transmission. *Clin Infect Dis* 22, 89-94.
- Pfaller M. 2004. Anidulafungin: an echinocandin antifungal. *Expert Opin Investig Drugs*, 13(9):1183-97.
- Pfaller M, Messer S, Coffman S. 1997. In vitro susceptibilities of clinical yeast isolates to a new echinocandin derivative, LY303366, and other antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother*, 41(4):763-6.
- Pfaller M, Messer S, Hollis R, Jones R. 2001a. In vitro activities of posaconazole (Sch 56592) compared with those of itraconazole and fluconazole against 3,685 clinical isolates of *Candida* spp. and *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother*, 45(10):2862-4.
- Pfaller M, Messer S, Hollis R, Jones R, Diekema D. 2002a. In vitro activities of ravuconazole and voriconazole compared with those of four approved systemic

- antifungal agents against 6,970 clinical isolates of *Candida* spp. *Antimicrob Agents Chemother*, 46(6):1723-7.
- Pfaller M, Messer S, Hollis R, Jones R, Group. SP. 2002b. Antifungal activities of posaconazole, ravuconazole, and voriconazole compared to those of itraconazole and amphotericin B against 239 clinical isolates of *Aspergillus* spp. and other filamentous fungi: report from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2000. *Antimicrob Agents Chemother*, 46(4):1032-7.
- Pfaller M, Diekema D, Messer S, Hollis R, Jones R. 2003a. In vitro activities of caspofungin compared with those of fluconazole and itraconazole against 3,959 clinical isolates of *Candida* spp., including 157 fluconazole-resistant isolates. *Antimicrob Agents Chemother*, 47(3):1068-71.
- Pfaller M, Castanheira M, Messer S, Moet G, Jones R. 2011. Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles for *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, and *Aspergillus fumigatus*: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiologic cutoff values to characterize resistance in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2009). *Diagn Microbiol Infect Dis*, 69(1):45-50.
- Pfaller M, Diekema D, Messer S, Boyken L, Hollis R, Jones R. 2004a. In vitro susceptibilities of rare *Candida* bloodstream isolates to ravuconazole and three comparative antifungal agents. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 48(2):101-5.
- Pfaller M, Boyken L, Hollis R, Messer S, Tendolkar S, Diekema D. 2005. In vitro activities of anidulafungin against more than 2,500 clinical isolates of *Candida* spp., including 315 isolates resistant to fluconazole. *J Clin Microbiol*, 43(11):5425-7.
- Pfaller M, Boyken L, Hollis R, Messer S, Tendolkar S, Diekema D. 2006. In vitro susceptibilities of *Candida* spp. to caspofungin: four years of global surveillance. *J Clin Microbiol*, 44(3):760-3.
- Pfaller M, Messer S, Hollis R, Jones R, Doern G, Brandt M, Hajjeh R. 1998. In vitro susceptibilities of *Candida* bloodstream isolates to the new triazole antifungal agents BMS-207147, Sch 56592, and voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother*, 42(12):3242-4.
- Pfaller M, Messer S, Boyken L, Rice C, Tendolkar S, Hollis R, Diekema D. 2003b. Caspofungin activity against clinical isolates of fluconazole-resistant *Candida*. *J Clin Microbiol*, 41(12):5729-31.
- Pfaller M, Messer S, Boyken L, Hollis R, Rice C, Tendolkar S, Diekema D. 2004b. In vitro activities of voriconazole, posaconazole, and fluconazole against 4,169 clinical isolates of *Candida* spp. and *Cryptococcus neoformans* collected during 2001 and 2002 in the ARTEMIS global antifungal surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 48(3):201-5.
- Pfaller M, Boyken L, Hollis R, Kroeger J, Messer S, Tendolkar S, Diekema D. 2008. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol*, 46(1):150-6
- Pfaller M, Messer S, Gee S, Joly S, Pujol C, Sullivan D, Coleman D, Soll D. 1999. In vitro susceptibilities of *Candida dubliniensis* isolates tested against the new triazole and echinocandin antifungal agents. *J Clin Microbiol*, 37(3):870-2.
- Pfaller M, Diekema D, Jones R, Sader H, Fluit A, Hollis R, Messer S, Group. SP. 2001b. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program. *J Clin Microbiol*, 39(9):3254-9.

- Pfizer. 2002. Vfend® Filmtabletten und 200 mg Pulver. Fachinformation (SPC).
- Phillips A. 2005. Treatment of non-albicans *Candida* vaginitis with amphotericin B vaginal suppositories. *Am J Obstet Gynecol*, 192(6):2009-12; discussion 2012-3.
- Phillips R, Watson S, McKay F. 1990. An open multicentre study of the efficacy and safety of a single dose of fluconazole 150 mg in the treatment of vaginal candidiasis in general practice. *Br J Clin Pract*, 44(6):219-22.
- Pitsouni E, Iavazzo C, Falagas E. 2008. Itraconazole vs fluconazole for the treatment of uncomplicated acute vaginal and vulvovaginal candidiasis in nonpregnant women: a metaanalysis of randomized controlled trials. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 198 (2):153-160.
- Pivarsci A, Nagy I, Koreck A, Kis K, Kenderessy-Szabo A, Szell M, Dobozy A, Kemeny L. 2005. Microbial compounds induce the expression of pro-inflammatory cytokines, chemokines and human beta-defensin-2 in vaginal epithelial cells. *Microbes Infect*, 7(9-10):1117-27
- Plempel M, Bartmann K, Büchel K, Regel E. 1969. Experimentelle Befunde über ein neues, oral wirksames Antimykotikum mit breitem Wirkungsspektrum. *Dtsch Med Wochenschr*, 94: 1356- 1367
- Plumb D. 1999. *Veterinary Drug Handbook*. PharmaVet Publishing, White Bear Lake (USA); 853 pp, 1999.
- Polonelli L, Morace G. 1984. A microautomated dilution method for susceptibility testing with antifungal drugs. *Mycopathologia*, 86: 21-28
- Pont A, Williams P, Azhar S, Seitz R, Bochra C, Smith E, Stevens D. 1982. Ketoconazol blocks testosterone synthesis. *Arch Intern Med*, 142: 2137-2140.
- Posteraro B, Sanguinetti M, Fiori B, La Sorda M, Spanu T, Sanglard D, Fadda G. 2006. Caspofungin activity against clinical isolates of azole cross-resistant *Candida glabrata* overexpressing efflux pump genes. *J Antimicrob Chemother*, 58(2):458-61
- Powles M, Liberator P, Anderson J, Karkhanis Y, Dropinski J, Bouffard F, Balkovec J, Fujioka H, Aikawa M, McFadden D, Schmatz D. 1998. Efficacy of MK-991 (L-743,872), a semisynthetic pneumocandin, in murine models of *Pneumocystis carinii*. *Antimicrob Agents Chemother*, 42(8):1985-9.
- Proost J, Maes-Dockx F, Nelis M, Van Cutsem J. 1972. Miconazole in the treatment of mycotic vulvovaginitis. *Am J Obstet Gynecol*, 112(5):688-92.
- Pumpianski R, Ganor S. 1974. Vulvovaginal candidosis and oral contraceptives. *Mykosen*, 17(8):173-8.
- Puolakka J, Tuimala R. 1983. Comparison between oral ketoconazole and topical miconazole in the treatment of vaginal candidiasis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 62(6):575-7.
- Pursley T, Blomquist I, Abraham J, Andersen H, Bartley J. 1996. Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants. *Clin Infect Dis*, 22(2):336-40.
- Qualey J, Cooper C. 1975. Monistat cream (miconazole nitrate) a new agent for the treatment of vulvovaginal candidiasis. *J Reprod Med*, 15(3):123-5.
- Quan M. 2010. Vaginitis: diagnosis and management. *Postgrad Med*, 122(6):117-27
- Quereux C, Gelas B, Chevallier T, Petit F, Micheletti M. 2000. Evaluation of the efficacy and speed of action of sertaconazole nitrate suppository and cream combined treatment for vulvovaginal candidiasis. *Gynecol Obstet Fertil*, 28(3):238-44.
- Quindós G, Eraso E. 2008. In vitro antifungal activity of anidulafungin. *Rev Iberoam Micol*, 25(2):83-91.
- Quindós G, Eraso E, Javier Carrillo-Muñoz A, Cantón E, Pemán J. 2009. In vitro antifungal activity of micafungin. *Rev Iberoam Micol*, 26(1):35-41.
- Raab W. 1974. *Natamycin (Pimaricin)*. Stuttgart: Thieme-Verlag.

- Raasch R. 2004. Anidulafungin: review of a new echinocandin antifungal agent. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2(4):499-508.
- Ramos Amador J, Prieto Tato L, Guillén Martín S. 2011. Why might micafungin be the drug of choice in pediatric patients?. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 29 Suppl 2:23-8.
- Ramos G, Cuenca-Estrella M, Monzón A, Rodríguez-Tudela J. 1999. In-vitro comparative activity of UR-9825, itraconazole and fluconazole against clinical isolates of *Candida* spp. *J Antimicrob Chemother*, 44(2):283-6.
- Rana C, Appleton B, Williams R. 1984. Three day treatment of vaginitis with econazole nitrate cream. *Aust Fam Physician*, 13(4):292-3.
- Rauch K. 2010. Nachweis von *Candida* – Spezies, Bewertung von Risikofaktoren für eine Vulvovaginalcandidose und Bestimmung der Zytokine Interleukin-1 β , Interleukin-4, Interleukin-6, Interleukin-8 sowie des Leukämie inhibierenden Faktors LIF im Vaginalsekret von schwangeren Frauen mit Verdacht auf eine Vulvovaginalcandidose. Ludwig- Maximilians-Universität München: Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe-Großhadern.
- Reed B, Eyler A. 1993. Vaginal infections: diagnosis and management. *Am Fam Physician*, 47(8):1805-1818.
- Rees T, Philips R. 1992. Multicenter comparison of one-day oral therapy with fluconazole or itraconazole in vaginal candidiasis. *Int J Gynaecol Obstet*, 37: 33-38.
- Reiche D. 2003. Roche Lexikon Medizin.: Urban & Fischer Verlag/ Elsevier GmbH.
- Reuter P, Myers. F. 2004. Springer Lexikon Medizin. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag.
- Rex J, Bennett J, Sugar A, Pappas P, van der Horst C, Edwards J, Washburn R, Scheld W, Karchmer A, Dine A. 1994. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med*, 331(20):1325-30.
- Richardson K, Brammer K, Marriott M, Troke P. 1985. Activity of UK-49,858, a bis-triazole derivative, against experimental infections with *Candida albicans* and *Trichophyton mentagrophytes*. *Antimicrob Agents Chemother*, 27(5):832-5.
- Richter S, Galask R, Messer S, Hollis R, Diekema D, Pfaller M. 2005. Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases. *J Clin Microbiol*, 43(5):2155-62.
- Roberts C, Rickard K, Kotsiou G, Morris J. 2011. Treatment of asymptomatic vaginal candidiasis in pregnancy to prevent preterm birth: an open-label pilot randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*, 11;11:18.
- Roberts J, Schock K, Marino S, Andriole V. 2000. Efficacies of two new antifungal agents, the triazole ravuconazole and the echinocandin LY-303366, in an experimental model of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 44(12):3381-8.
- Robinson R. 1955-1956. *Candida albicans* infection of the skin and mucous membranes treated with nystatin. *Antibiot Annu*, 3:851-5.
- Rodríguez-Noriega A, Palacio-Hernanz A, sanz-Sanz F, Reyes S, Bartlett-Coma A, Briso-Orche M. 1983. Double-blind investigation of R-42470 (terconazole cream 0,4%) and clotrimazole (cream 1%) for the topical treatment of mycotic vaginitis. *13th Intl Cong Chemother (Aug 28-Sept 2, Vienna), Part 61*: 28-30.
- Rolides E KI, Dimitriadou A, Hatzistilianou M, Manitsa A, Karpouzias J, Pizzo PA, Walsh TJ. 2006. Interleukin-4 suppresses antifungal activity of human mononuclear phagocytes against *Candida albicans* in association with decreased uptake of blastoconidia. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*: 169–180.

- Rollman O, Lööf L. 1983. Hepatic toxicity of ketoconazole. *Br J Dermatol*, 108: 376-8
- Romaguera C, Herrero E, Márquez M, Torres J, Ortiz J. 1992. Study on the sensitizing capacity of the new antimycotic sertaconazole in the treatment of cutaneous mycoses. *Arzneimittelforschung*, 42(5A):754-6.
- Romero A, Grau M, Villamayor F, Sacristán A, Ortiz J. 1992. Reproduction toxicity of sertaconazole. Segment II (teratology) and Segment III (peri-postnatal toxicity). *Arzneimittelforschung*, 42(5A):739-42.
- Roongpisuthipong A, Sentrakul P, Bhiraleus P, Dusitsin N, Sukroongreung S, Pupaibul K. 1992. Itraconazole in the treatment of acute vaginal candidosis. *J Med Assoc Thai*, 75(1):30-4.
- Rosa M, Silva B, Pires P, Silva F, Silva N, Silva F, Souza S, Madeira K, Panatto A, Medeiros L. 2013. Weekly fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 167(2):132-6
- Roth A, Milsom I, Forssman L, Wåhlén P. 1990. Intermittent prophylactic treatment of recurrent vaginal candidiasis by postmenstrual application of a 500 mg clotrimazole vaginal tablet. *Genitourin Med*, 66(5):357-60.
- Roy S. 1991. Nonbarrier contraceptives and vaginitis and vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*, 165(4 Pt 2):1240-4.
- Rubio Calvo M, Gil J, Ramírez de Ocariz I, Benito R, Rezusta A. 2003. In vitro activity of fluconazole, voriconazole and posaconazole against *Candida* spp. *Rev Esp Quimioter*, 16(2):227-32.
- Ruppen M. 1977. Treatment of mycotic vaginitis with econazol. *Schweiz Rundsch Med Prax*, 66(3):86-8.
- Ruther E, Rieth H, Koch H. 1958. The role of *Candida* mycoses (moniliasis) in gynecology and obstetrics. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 18(1):22-35.
- Rutter P, Newby D. 2011. *Community Pharmacy: Symptoms, Diagnosis and Treatment.*: Elsevier Health Sciences.
- Sabatelli F, Patel R, Mann P, Mendrick C, Norris C, Hare R, Loebenberg D, Black T, McNicholas P. 2006. In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. *Antimicrob Agents Chemother*, 50(6):2009-15.
- Sabel J. 2007. Vulvovaginal candidosis. *The Lancet*, 1961-1971, Ausgabe 369.
- Saporiti A, Gómez D, Levalle S, Galeano M, Davel G, Vivot W, Rodero L. 2001. Vaginal candidiasis: etiology and sensitivity profile to antifungal agents in clinical use. *Rev Argent Microbiol*, 33(4):217-22.
- Sargent EJ, Pasquale S. 1977. Evaluation of Monistat cream (miconazole nitrate 2%) in a reduced regimen for the treatment of vulvovaginal candidiasis. *J Reprod Med*, 19(2):67-9.
- Sawyer P, Brogden R, Pinder R, Speight T, Avery G. 1975a. Miconazole: a review of its antifungal activity and therapeutic efficacy. *Drugs*, 9(6):406-23.
- Sawyer P, Brogden R, Pinder R, Speight T, Avery G. 1975b. Clotrimazole: a review of its antifungal activity and therapeutic efficacy. *Drugs*, 9(6):424-47.
- Schäfer-Korting M, Holzgrabe U. 2003. A silver lining on the horizon: new antimycotics. *Pharm Unserer Zeit*, 32(2):154-6.
- Schaller M, Korting H, Borelli C, Hamm G, Hube B. 2005. *Candida albicans*-secreted aspartic proteinases modify the epithelial cytokine response in an in vitro model of vaginal candidiasis. *Infect Immun*, 73(5):2758-65.
- Schauer F, Hanschke R. 1999. Taxonomy and ecology of the genus *Candida*. *Mycoses*, 42 Suppl 1:12-21.

- Scheininger G. 2004. Geschichte der Erforschung und der Therapie von Mykosen in der Gynäkologie und Geburtshilfe. Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe- Grosshadern der Ludwig-Maximilians- Universität München, Dissertation.
- Schmid P. 1974. Klinische Erfahrungen bei der Behandlung von hautmykosen mit Econazol- Creme und -puder. Schweiz Rundsch Med Prax, 63:1156-1158.
- Schmidt A, Nöldechen C, Mendling W, Hatzmann W, Wolff M. 1997. Oral contraceptive use and vaginal candida colonization. Zentralbl Gynakol, 119(11):545-9.
- Schneider H, Husslein P, Schneider K. 2006. Die Geburtshilfe.: Springer- Verlag.
- Schnell J. 1982. Vaginalmykose und perinatale Pilzinfektion. Basel: Karger.
- Schnell J, Andrews P, Plempel M. 1972. Die vaginale Kontamination der weiblichen Bevölkerung in einer Großstadt mit Trichomonaden und Hefen. Geburtshilfe Frauenheilkd, 32:1007.
- Schön G. 2005. Pilze, Lebewesen zwischen Pflanze und Tier. München: C.H. Beck oHG.
- Schulze J, Sonnenborn U. 2009. Pilze im Darm- von kommensalen Untermietern zu Infektionserregern. Deutsches Ärzteblatt, Heft 51-52.
- Schwarz K, Much T, Konzelmann M. 1975. Polyklinische Prüfung von Econazol bei 594 Fällen Hautmykosen. Dtsch med Wochenschr, 100:1497-1500.
- Scorzoni L, de Lucas M, Mesa-Arango A, Fusco-Almeida A, Lozano E, Cuenca-Estrella M, Mendes-Giannini M, Zaragoza O. 2012. Antifungal efficacy during *Candida krusei* infection in non-conventional models correlates with the yeast in vitro susceptibility profile. PLoS One, 8(3):e60047.
- Scudamore J, Tooley P. 1983. The treatment of recurrent vaginal candidosis in general practice with the orally active antifungalagent ketoconazole. Curr Ther Res, 33: 917-920
- Seebacher C. 2001. Dermatomykosen: Grundlagen und Therapie.: Springer DE.
- Segal E, Soroka A, Schechter A. 1984a. Correlative relationship between adherence of *Candida albicans* to human vaginal epithelial cells in vitro and candidal vaginitis. Sabouraudia, 22(3):191-200.
- Segal E, Soroka A, Lehrer N. 1984b. Attachment of *Candida* to mammalian tissues-- clinical and experimental studies. Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A, 257(2):257-65.
- Shadomy S. 1971. In vitro antifungal activity of clotrimazole (BAY b 5097). . Infect Immun, 4: 143-148.
- Shadomy S, White S, Yu H, Dismukes W. 1985. Treatment of systemic mycoses with ketoconazole: in vitro susceptibilities of clinical isolates of systemic and pathogenic fungi to ketoconazole. J Infect Dis, 152(6):1249-56.
- Shadomy S, Yu H, White S, Dismukes W, CMS-Group. 1982. Ketoconazole: Susceptibility testing of clinical isolates of pathogenic fungi. . 21st Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, Chicago, Abst 275.
- Sharma C, Wankhede S, Muralidhar S, Prakash A, Singh P, Kathuria S, Kumar D, Khan N, Randhawa H, Meis J, Chowdhary A. 2013. *Candida nivariensis* as an etiologic agent of vulvovaginal candidiasis in a tertiary care hospital of New Delhi, India. Diagn Microbiol Infect Dis, 76(1):46-50.
- Shields R, Nguyen M, Press E, Kwa A, Cheng S, Du C, Clancy C. 2012. The presence of an FKS mutation rather than MIC is an independent risk factor for failure of echinocandin therapy among patients with invasive candidiasis due to *Candida glabrata*. Antimicrob Agents Chemother, 56(9):4862-9.
- Shoai Tehrani M, Sicre de Fontbrune F, Roth P, Allisy C, Bougnoux M, Hermine O, Lecuit M, Lortholary O, Charlier C. 2013. Case report of exposure to voriconazole

- in the second and third trimesters of pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother*, 57(2):1094-5.
- Sigurgeirsson B, van Rossem K, Malahias S, Raterink K. 2013. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose-ranging study to investigate the efficacy and safety of 4 dose regimens of oral albaconazole in patients with distal subungual onychomycosis. *J Am Acad Dermatol*, 69(3):416-25.
- Sloane M. 1955. A new antifungal antibiotic, mycostatin (nystatin), for the treatment of moniliasis: a preliminary report. *J Invest Dermatol*, 24(6):569-71.
- Sobel J. 1992. Fluconazole maintenance therapy in recurrent vulvovaginal Candidiasis. *Int J Gynaecol Obstet*, 37 (S1): 17-24.
- Sobel J, Müller G. 1984. Ketoconazole in the prevention of experimental candidal vaginitis. *Antimicrob Agents Chemother*, 25(2):281-2.
- Sobel J, Schmitt C, Meriwether C. 1989. Clotrimazole treatment of recurrent and chronic candida vulvovaginitis. *Obstet Gynecol*, 73(3 Pt 1):330-4.
- Sobel J, Schmitt C, Stein G, Mummaw N, Christensen S, Meriwether C. 1994. Initial management of recurrent vulvovaginal candidiasis with oral ketoconazole and topical clotrimazole. *J Reprod Med*, 39(7):517-20.
- Sobel J, Brooker D, Stein G, Thomason J, Wermeling D, Bradley B, Weinstein L. 1995. Single oral dose fluconazole compared with conventional clotrimazole topical therapy of Candida vaginitis. Fluconazole Vaginitis Study Group. *Am J Obstet Gynecol*, 172(4 Pt 1):1263-8.
- Sobel J, Faro S, Force R, Foxman B, Ledger W, Nyirjesy P, Reed B, Summers P. 1998. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *Am J Obstet Gynecol*, 178(2):203-11.
- Sobel J, Wiesenfeld H, Martens M, Danna P, Hooton T, Rompalo A, Sperling M, Livengood C, Horowitz B, Von Thron J, Edwards L, Panzer H, Chu T. 2004. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med*, 351(9):876-83.
- Sóczó G, Kardos G, McNicholas P, Balogh E, Gergely L, Varga I, Kelentey B, Majoros L. 2007. Correlation of posaconazole minimum fungicidal concentration and time kill test against nine Candida species. *J Antimicrob Chemother*, 60(5):1004-9.
- Sojakova M, Liptajova D, Borovsky M, Subik J. 2004. Fluconazole and itraconazole susceptibility of vaginal yeast isolates from Slovakia. *Mycopathologia*, 157(2):163-9.
- Sonnex C. 1998. Influence of ovarian hormones on urogenital infection. *Sex Transm Infect*, 74: 11-19
- Soong D, Einarson A. 2009. Vaginal yeast infections during pregnancy. *Can Fam Physician*, 55(3):255-6.
- Spacek J, Buchta V. 2005. Itraconazole in the treatment of acute and recurrent vulvovaginal candidosis: comparison of a 1-day and a 3-day regimen. *Mycoses*, 48(3):165-71.
- Spader T, Venturini T, Rossato L, Denardi L, Cavalheiro P, Botton S, Santurio J, Alves S. 2013. Synergism of voriconazole or itraconazole with other antifungal agents against species of Fusarium. *Rev Iberoam Micol*, 30(3):200-4.
- Spanel-Borowski K, Wildfeuer A, Meister H, Haferkamp O. 1976. Experimentelle Candida-Vaginitis der Maus. *ArchGynäk* 221,313-322.
- Spear G, Zariffard M, Cohen M, Sha B. 2008. Vaginal IL-8 levels are positively associated with Candida albicans and inversely with lactobacilli in HIV-infected women. *J Reprod Immunol*, 78(1): 76–79

- Spinillo A, Colonna L, Piazzì G, Baltaro F, Monaco A, Ferrari A. 1997. Managing recurrent vulvovaginal candidiasis. Intermittent prevention with itraconazole. *J Reprod Med*, 42(2):83-7.
- Spitzbart H. 1960. Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Anwendung von Moronal bei gynäkologischen Erkrankungen. *Med Klin*, 31:1357.
- Spitzbart H. 1968. Schwierigkeiten bei der Behandlung der Vaginalmykose. *Mycoses*, 11:617-618.
- Stahlmann R, Schulz-Schalge T, Lode H. 1991. Wirkungsweise und Pharmakokinetik neuer Azol- Antimykotika.: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Stein G, Mummaw N. 1993. Placebo-controlled trial of itraconazole for treatment of acute vaginal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother*, 37(1):89-92.
- Stein G, Christensen S, Mummaw N. 1991. Comparative study of fluconazole and clotrimazole in the treatment of vulvovaginal candidiasis. *DICP*, 25(6):582-5.
- Steinhilber D, Schubert-Zsilavec M, Roth H. 2005. *Medizinische Chemie*. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag.
- Stettendorf S, Benijts G, Vignali M, Kreysing W. 1982. Three-day therapy of vaginal candidiasis with clotrimazole vaginal tablets and econazole ovules: a multicenter comparative study. *Chemotherapy*, 28 Suppl 1:87-91.
- Stone E, Fung H, Kirschenbaum H. 2002. Caspofungin: an echinocandin antifungal agent. *Clin Ther*, 24(3):351-77; discussion 329.
- Strauss J. 1982. Ketoconazole and the liver. *J Am Acad Dermatol*, 6: 546-7.
- Svejgaard E, Ranek L. 1982. Hepatic dysfunction and ketoconazole therapy. *Ann Intern Med*, 96(6 Pt 1): 788-9.
- Szabo Z, Borbely A, Kardos G, Somogyvari F, Kemény-Beke A, Asztalos L, Rozgonyi F, Majoros L. 2010. In vitro efficacy of amphotericin B, 5-fluorocytosine, fluconazole, voriconazole and posaconazole against *Candida dubliniensis* isolates using time-kill methodology. *Mycoses*, 53(3):196-9
- Tascini C, Baldelli F, Monari C, Retini C, Pietrella D, Francisci D, Bistoni F, Vecchiarelli A. 1996. Inhibition of fungicidal activity of polymorphonuclear leukocytes from HIV-infected patients by interleukin (IL)-4 and IL-10. *AIDS*, 10(5):477-83.
- Tawara S, Ikeda F, Maki K, Morishita Y, Otomo K, Teratani N, Goto T, Tomishima M, Ohki H, Yamada A, Kawabata K, Takasugi H, Sakane K, Tanaka H, Matsumoto F, Kuwahara S. 2000. In vitro activities of a new lipopeptide antifungal agent, FK463, against a variety of clinically important fungi. *Antimicrob Agents Chemother*, 44(1):57-62.
- Temesgen Z, Barreto J, Vento S. 2009. Micafungin - the newest echinocandin. *Drugs Today (Barc)*, 45(6):469-78.
- Thienpont D, Van Cutsem J, Borgers M. 1980. Ketoconazole in experimental candidosis. *Rev Infect Dis*, 2(4):570-7.
- Thienpont D, Van Cutsem J, Van Gerven F, Heeres J, Janssen P. 1979. Ketoconazole - a new broad spectrum orally active antimycotic. *Experientia*, 15;35(5):606-7.
- Thiery M, Mrozowski B, Van Kets H. 1972. Miconazole, a new broad-spectrum antimycotic, in the treatment of vaginal candidosis. *Mykosen*, 15(1):35-7.
- Thomas H. 1957. Candidal vulvovaginitis; treatment with mycostatin. *Obstet Gynecol*, 9(2):163-6.
- Tiboni G. 1993. Second branchial arch anomalies induced by fluconazole, a bis-triazole antifungal agent, in cultured mouse embryos. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 79(3):381-4.
- Tiboni G, Giampietro F. 2005. Murine teratology of fluconazole: evaluation of developmental phase specificity and dose dependence. *Pediatr Res*, 58(1):94-9

- Tiboni G, Iammarrone E, Giampietro F, Lamonaca D, Bellati U, Di Ilio C. 1999. Teratological interaction between the bis-triazole antifungal agent fluconazole and the anticonvulsant drug phenytoin. *Teratology*, 59(2):81-7.
- Tietz H. 2012. *Candida glabrata* : pathogenicity and therapy update. *Hautarzt*, 63(11):868-71.
- Tietz H, Mendling W. 2001. *Haut- und Vaginalmykosen.*: Georg Thieme Verlag.
- Tkach J, Rinaldi M. 1982. Severe hepatitis associated with ketoconazole therapy for chronic mucocutaneous candidiasis. *Cutis*, 29: 482-4.
- Tobin J, Loo P, Granger S. 1992. Treatment of vaginal candidosis: a comparative study of the efficacy and acceptability of itraconazole and clotrimazole. *Genitourin Med*, 68(1):36-8.
- Torres H, Hachem R, Chemaly R, Kontoyiannis D, Raad I. 2005. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal. *Lancet Infect Dis*, 5(12):775-85.
- Tóth B, Pálos H. 1975. Therapeutic results achieved through the advantage of a combination of oral metronidazole and vaginal natamycin tablets in urogenital protozoan, trichobacterial and blastomyces infections.
- . *Zentralbl Gynakol*, 97(13):816-22.
- Trilles L, Fernández-Torres B, Lazéra Mdos S, Wanke B, Guarro J. 2004. In vitro antifungal susceptibility of *Cryptococcus gattii*. *J Clin Microbiol*, 42(10):4815-7.
- Troke P, Andrews R, Brammer K, Marriott M, Richardson K. 1985. Efficacy of UK-49,858 (fluconazole) against *Candida albicans* experimental infections in mice. *Antimicrob Agents Chemother*, 28(6):815-8.
- Türel O. 2011. Newer antifungal agents. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 9(3):325-38.
- Turner M, Drew R, Perfect J. 2006. Emerging echinocandins for treatment of invasive fungal infections. *Expert Opin Emerg Drugs*, 11(2):231-50.
- Uchida K, Yokota N, Yamaguchi H. 2001. In vitro antifungal activity of posaconazole against various pathogenic fungi. *Int J Antimicrob Agents*, 18(2):167-72.
- Urbina J, Lira R, Visbal G, Bartolí J. 2000. In vitro antiproliferative effects and mechanism of action of the new triazole derivative UR-9825 against the protozoan parasite *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi*. *Antimicrob Agents Chemother*, 44(9):2498-502.
- Uzun O, Kocagöz S, Cetinkaya Y, Arıkan S, Unal S. 1997. In vitro activity of a new echinocandin, LY303366, compared with those of amphotericin B and fluconazole against clinical yeast isolates. *Antimicrob Agents Chemother*, 41(5):1156-7.
- Van Cauteren H, Coussement W, Vandenberghe J, Hérin V, Vanparys P. 1987. The toxicological properties of itraconazole. In: Fromtling RA, Hrsg. *Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents*. In: Fromtling RA, Hrsg *Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents* JR Prous Science Publishers; S 263-271.
- Van Cauteren H, Lampo A, Vandenberghe J, Vanparys P, Coussement W, De Coster R, Marsboom R. 1989. Toxicological profile and safety evaluation of antifungal azole derivatives. *Mycoses*, 32 Suppl 1: 60-6.
- Van Cutsem J. 1983. The antifungal activity of ketoconazole. *Am J Med*, 74(1B):9-15.
- Van Cutsem J. 1994. Prophylaxis of *Candida* and *Aspergillus* infections with oral administration of itraconazole. *Mycoses*, 37(7-8):243-8.
- Van Cutsem J, Thienpont D. 1971. Experimental cutaneous *Candida albicans* infection in guinea-pigs. *Sabouraudia*, 9(1):17-20.
- Van Cutsem J, Van Gerven F, Janssen P. 1987a. Activity of orally, topically, and parenterally administered itraconazole in the treatment of superficial and deep mycoses: animal models. *Rev Infect Dis*, 9 Suppl 1:S15-32.

- Van Cutsem J, Van Gerven F, Janssen P. 1987b. Anti-Candida activity of azoles. *Ann Biol Clin (Paris)*, 45(6):661-8.
- Van Cutsem J, Van Gerven F, Van de Ven M, Borgers M, Janssen P. 1984. Itraconazole, a new triazole that is orally active in aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 26(4):527-34.
- van Heusden A, Merkus J. 1990. Chronic recurrent vaginal candidosis: easy to treat, difficult to cure. Results of intermittent treatment with a new oral antifungant. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 35(1):75-83.
- van Rossem K, Lowe J. 2013. A Phase 1, randomized, open-label crossover study to evaluate the safety and pharmacokinetics of 400 mg albaconazole administered to healthy participants as a tablet formulation versus a capsule formulation. *Clin Pharmacol*, 5:23-31.
- Van't Wout J. 1996. Fluconazole, itraconazole and ketoconazole in vitro activity against *Candida* spp. . *J Clin Microbiol*, 15: 238-242.
- Vasterling H. 1961. Säureschwankungen und Bakteriologie des Scheidensekretes.: Springer-Verlag.
- Vazquez J, Lynch M, Boikov D, Sobel J. 1997. In vitro activity of a new pneumocandin antifungal, L-743,872, against azole-susceptible and -resistant *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother*, 41(7):1612-4.
- Vazquez J, Schranz J, Clark K, Goldstein B, Reboli A, Fichtenbaum C. 2008. A phase 2, open-label study of the safety and efficacy of intravenous anidulafungin as a treatment for azole-refractory mucosal candidiasis. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 48(3):304-9.
- Vazquez J, Skiest D, Nieto L, Northland R, Sanne I, Gogate J, Greaves W, Isaacs R. 2006. A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS. *Clin Infect Dis*, 42(8):1179-86.
- Wallenburg H, Wladimiroff J. 1976. Recurrence of vulvovaginal candidosis during pregnancy. Comparison of miconazole vs nystatin treatment. *Obstet Gynecol*, 48(4):491-4.
- Walsh T, Viviani M, Arathoon E, Chiou C, Ghannoum M, Groll A, Odds F. 2000. New targets and delivery systems for antifungal therapy. *Med Mycol*, 38 Suppl 1:335-47.
- Wang P, Chao H, Chen C, Yuan C. 2006. Single-dose sertaconazole vaginal tablet treatment of vulvovaginal candidiasis. *J Chin Med Assoc*, 69(6):259-63.
- Wegmann T. 1988. Medizinische Mykologie- ein praktischer Leitfaden.: Edition Roche-Verlag.
- Wehrspann P. 1971. In vitro sensitivity of the most important blastomyces against Bay b 5097. *Mykosen*, 14(11):525-9.
- Weisberg M. 1986. Treatment of vaginal candidiasis in pregnant women. *Clin Ther*, 8(5):563-7.
- Weiss C. 2009. Scheidenflora und Scheidenmilieu. netdoktorat GmbH.
- Weissenbacher E, Spitzbart H. 2001. Mykosen in der Frauenheilkunde: Diagnostik und Therapie. München: medifact-publishing.
- Wellmer A. 1999. Adherence of clinical *Candida albicans* isolates to buccal epithelial cells. *Mycoses*.
- Wesel S. 1990. Itraconazole: a single-day oral treatment for acute vulvovaginal candidosis. *Br J Clin Pract Suppl*, 71:77-80.
- White M. 1996. Is vulvovaginal candidiasis an AIDS-related illness? *Clin Infect Dis*, 22 Suppl 2:S124-7.

- Wilke M. 2013. Invasive fungal infections in infants-focus on anidulafungin. *Clin Med Insights Pediatr*, 7:7-11.
- Wilks M, Wiggins R, Whiley A, Hennessy E, Warwick S, Porter H, Corfield A, Millar M. 2004. Identification and H₂O₂ Production of Vaginal Lactobacilli from Pregnant Women at High Risk of Preterm Birth and Relation with Outcome. *J Clin Microbiol*, 42(2): 713–717
- Wilton L, Kollarova M, Heeley E, Shakir S. 2003. Relative risk of vaginal candidiasis after use of antibiotics compared with antidepressants in women: postmarketing surveillance data in England. *Drug Saf*, 26(8):589-97.
- Wirth M. 2007. Immunology of the genital tract. A review. LMU- München.
- Witt A, Kaufmann U, Bitschnau M, Tempfer C, Ozbal A, Haytouglu E, Gregor H, Kiss H. 2009. Monthly itraconazole versus classic homeopathy for the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis: a randomised trial. *BJOG*, 116(11):1499-505.
- Wolf E. 2009. Vaginalflora in Aufruhr. *Pharmazeutische Zeitung*, Ausgabe 36.
- Wolf E. 2011. Vaginalmykose- Erst therapieren, dann sanieren. *Pharmazeutische Zeitung*, Ausgabe 15.
- Yamazumi T, Pfaller M, Messer S, Houston A, Hollis R, Jones R. 2000. In vitro activities of ravuconazole (BMS-207147) against 541 clinical isolates of *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother*, 44(10):2883-6.
- Yano J, Fidel PJ. 2011. Protocols for vaginal inoculation and sample collection in the experimental mouse model of *Candida vaginitis*. *J Vis Exp*, 8;(58)
- Young G, Jewell D. 2001. Topical treatment for vaginal candidiasis (thrush) in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, (4):CD000225.
- Yuan X, Li H, Yuan L, Fan L. 2010. Analysis of the diagnosis and treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis in 80 cases. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 30(10):2413-4, 2416.
- Zamorano J, Rivas M, Pérez-G M. 2003. Interleukin-4: a multifunctional cytokine. *Inmunología*: 215-224, 22.
- Zeller D. 2004. Konsequenzen progressiver trunkierender Mutationen des Transkriptionsfaktors RIM101 in *Candida albicans* für Wachstum und pH-abhängigen Dimorphismus.
- Zenclussen C. 2005. Immunological tolerance mechanisms during pregnancy. Charité Universität Berlin: Institut für Medizinische Immunologie.
- Zervos M, Meunier F. 1993. Fluconazole (Diflucan): a review. *Int J Antimicrob Agents*, 3(3):147-70.
- Zhanel G, Karlowsky J, Harding G, Balko T, Zelenitsky S, Friesen M, Kabani A, Turik M, Hoban D. 1997. In vitro activity of a new semisynthetic echinocandin, LY-303366, against systemic isolates of *Candida* species, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, and *Aspergillus* species. *Antimicrob Agents Chemother*, 41(4):863-5.
- Zheng N, Guo X, Lv W, Chen X, Feng G. 2013. Characterization of the vaginal fungal flora in pregnant diabetic women by 18S rRNA sequencing. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 32(8):1031-40.

9 Anhang

9.1 Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Medizinisch-mykologische Einteilung der Pilze (Reuter und Myers. 2004) in eigener Überarbeitung | 6 |
| Abbildung 2: Myzel (Reiche 2003) in eigener Überarbeitung..... | 7 |
| Abbildung 3: grafische Darstellung der Sprossung (Reiche 2003) in eigener Überarbeitung | 7 |
| Abbildung 4: Pseudomyzel (Reiche 2003) in eigener Überarbeitung..... | 7 |
| Abbildung 5: klinisches Bild der leichten akuten Vaginalcandidose nach (Mendling 2006) | 23 |
| Abbildung 6: klinisches Bild der mittelschweren Vaginalcandidose nach (Mendling 2006) | 24 |
| Abbildung 7: klinisches Bild der schweren Vaginalcandidose nach (Mendling 2006) | 24 |
| Abbildung 8: A: Mikroskopisches Bild einer ausgeprägten Candidose mit Pseudomyzel und vielen Leukozyten. Fluor in 0,1 % Methylenblaulösung verdünnt; B: Nativmikroskopie mit Pseudomyzel, vielen Sprosszellen und Leukozyten (400-fach, 0,1 % Methylenblaulösung), (Petersen 2011a) in eigener Darstellung | 26 |
| Abbildung 9: A: Candida albicans auf Sabouraud-Agarplatte; B: Chromagar. Kolonien von Candida albicans (weiß) und Candida glabrata (blau); C: Candida albicans auf Reisagar mit den typischen Clamydosporen am Ende eines Pseudomyzefadens (400-fache Vergrößerung), (Petersen 2011a) in eigener Darstellung..... | 27 |
| Abbildung 10: Prozentuale Verteilung vaginaler Mikroorganismen bei verschiedenen Altersgruppen unter Anwendung oraler Kontrazeptiva, (Kazi et al. 2012) in eigener Darstellung | 44 |
| Abbildung 11: Prozentuale Verteilung vaginaler Mikroorganismen bei verschiedenen Altersgruppen ohne Anwendung oraler Kontrazeptiva, (Kazi et al. 2012) in eigener Darstellung | 45 |
| Abbildung 12: Vorkommen vaginaler Stämme von 627 Probandinnen aus der Studie von Nowakowska et al. (2009)..... | 49 |

9.2 Tabellenverzeichnis

| | |
|--|-----|
| Tabelle 1: Zyklusabhängige Normwerte von Östrogen (Barousse 2004), in eigener Überarbeitung..... | 14 |
| Tabelle 2: Einteilung der Pilze nach dem D-H-S-B-System (Groß 2009) in eigener Darstellung | 19 |
| Tabelle 3: Häufigkeit von vaginal isolierten Hefearten bei 230 Patientinnen nach kultureller Anzucht und Differenzierung (Universitätsfrauenklinik Freiburg), (Petersen 2011a) in eigener Darstellung | 21 |
| Tabelle 4: tabellarische Auflistung aller in dieser Arbeit erläuterten Antimykotika..... | 28 |
| Tabelle 5: Studien, die einen Zusammenhang oraler Kontrazeptiva als prädisponierenden Faktor vaginaler Candidosen belegen..... | 45 |
| Tabelle 6: Studien, die einen Zusammenhang oraler Kontrazeptiva als prädisponierenden Faktor vaginaler Candidosen widerlegen | 47 |
| Tabelle 7: Nachweis vaginaler Mykosen nach den Ergebnissen von Nowakowska et al. (2004) | 50 |
| Tabelle 8: Studien, die einen Zusammenhang einer positiven HIV-Diagnose als prädisponierenden Faktor einer vaginalen Candidose bestätigen..... | 52 |
| Tabelle 9: Studien, die im Rahmen einer Schwangerschaft einen Zusammenhang einer positiven HIV-Diagnose als prädisponierenden Faktor einer vaginalen Candidose bestätigen..... | 53 |
| Tabelle 10: Studien zur Untersuchung der Einzeldosis-Behandlung mit 500mg Clotrimazol (Burmucic R 1984, Lindeque BG 1984, Fleury F 1985, Lebherz TB 1985) .. | 62 |
| Tabelle 11: Übersicht über die Therapie vaginaler Candida-Infektionen mit Ketoconazol in verschiedenen Behandlungszeiträumen und -dosierungen..... | 69 |
| Tabelle 12: Behandlungsschema zur Rezidivprophylaxe einer rezidivierenden vaginalen Candida-Infektion nach Weissenbacher et al. (2001)..... | 75 |
| Tabelle 13: Behandlungsschema zur Rezidivprophylaxe einer rezidivierenden vaginalen Candida-Infektion nach Donders et al. (2008) | 76 |
| Tabelle 14: Lokale Therapie der akuten und komplizierten vaginalen Candida-Infektion | 123 |
| Tabelle 15: Orale Therapie der akuten und komplizierten vaginalen Candida-Infektion | 124 |
| Tabelle 16: Orale Therapie der chronisch rezidivierenden vaginalen Candida-Infektion | 125 |

9.3 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Stefanie Kümmel
Geburtsdatum: 08.11.1988
Geburtsort: Eisenach
Familienstand: ledig
Mutter: Renate Kümmel (geborene Kripfgans)
Vater: Heiko Kümmel
Geschwister: Dr. Diana Kümmel
Staatsangehörigkeit: Deutsch

Anschrift: Hufelandweg 12
07743 Jena

Telefon: 0177-4336834
E-Mail: stefaniekuemmel@live.de

Schulausbildung

08/1995-03/1997 1. Staatliche Grundschule Eisenach
03/1997-07/1999 6. Staatliche Grundschule Eisenach
08/1999-06/2007 Elisabeth-Gymnasium Eisenach
22.06.2007 Abitur

Studium

10/2007 Immatrikulation für das Studium der Zahnmedizin an der FSU Jena
20.08.2008 Naturwissenschaftliche Vorprüfung
30.03.2010 Erster Teil der Ärztlichen Prüfung
18.01. 2013 Staatsexamen

Beruflicher Werdegang

03/2013-04/2013 Assistenzzeit in der Zahnarztpraxis Engel in Eisenach
seit 04/2013 Assistenzzeit in der Zahnarztpraxis Wolf in Eisenberg

Jena, 30.06.2014

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers

9.4 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. Udo Markert,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 30.06.2014

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers

9.5 Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. med. Udo Markert, Leiter des Placenta-Labors der Abteilung Geburtshilfe der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Friedrich-Schiller-Universität Jena, bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen. Insbesondere bedanke ich mich für die zahlreichen Ideen, welche mit in die Themenfindung Einfluss nahmen, sein offenes Ohr bei Fragen und für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens in einem so kurzen Zeitraum.

Ich danke auch meinem Chef Zahnarzt Dipl. med. Johannes Wolf für sein Verständnis und der Möglichkeit einen Tag in der Woche ganz der Erstellung meiner Promotion zu widmen.

Weiterhin gilt mein Dank Dr. Michael Engel und meiner Schwester Dr. Diana Kümmel für ihr eifriges Korrekturlesen, den vielen Denkanstößen und dem ein oder anderen Lachenfall bei der Bearbeitung ihrer Kommentare.

Ganz besonderer Dank gilt meinem Lebensgefährten Sebastian Engel. Neben der Erstellung der in dieser Arbeit enthaltenen Grafiken und seiner Mühe beim Korrekturlesen, habe ich ihm noch so viel mehr zu verdanken. Ohne seine dauerhafte Motivation, seinem Glauben an mich und uns, der Berge versetzen kann, sowie der unendlichen Kraft, die er mir in schwierigen Lebenssituationen entgegengebracht hat, wäre diese Arbeit sicher nie fertig geworden.

Schließlich und keineswegs zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, ohne deren grenzenlose und uneingeschränkte Unterstützung ich nicht an der Stelle stehen würde, an der ich heute glücklicherweise bin. Ob beim Studium, der Erstellung dieser Dissertation oder anderen Projekten, die ich mir in den Kopf gesetzt habe, wurde ich stets mit Rat und Tat und unendlich viel Herz begleitet. Vielen Dank für alles!