

Leitlinienprogramm

Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)



Österreichische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)



Schweizerische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)



Vulvovaginalkandidose

(ausgenommen chronisch mukokutane Kandidose)

AWMF-Registernummer

015/072

Leitlinienklasse

S2k

Stand

September 2020

Version

1.0

In Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft der
Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
e.V. (AWMF)



Inhaltsverzeichnis

I. VORWORT.....	6
II. LEITLINIENINFORMATIONEN.....	7
TEMPLATE-VERSION.....	7
HERAUSGEBER	7
LEITLINIENKOORDINATOR / ANSPRECHPARTNER.....	11
LEITLINIENGRUPPE.....	12
LEITLINIENKOMMISSION DER DGGG.....	14
FINANZIERUNG.....	16
PUBLIKATION.....	16
ZITIERWEISE	16
LEITLINIENDOKUMENTE	16
URHEBERRECHT.....	17
GENDERHINWEIS.....	18
BESONDERER HINWEIS.....	18
ABKÜRZUNGEN	19
III. LEITLINIENVERWENDUNG	20
BEGRÜNDUNG FÜR DIE AUSWAHL DES LEITLINIENTHEMAS	20
ÄNDERUNGEN/NEUERUNGEN	20
FRAGESTELLUNG UND ZIELE.....	20
VERSORGUNGSBEREICH.....	20
PATIENTINNEN-ZIELGRUPPE	21
ANWENDERZIELGRUPPE / ADRESSATEN	21
VERABSCHIEDUNG UND GÜLTIGKEITSDAUER	22
LEITLINIENIMPLEMENTIERUNG.....	24
IV. METHODIK.....	25
GRUNDLAGEN.....	25
EMPFEHLUNGSGRADUIERUNG	26
STATEMENTS.....	27

KONSENSUSFINDUNG UND KONSENSUSSTÄRKE	28
EXPERTENKONSENS	28
LEITLINIENREPORT	29
INTERESSENKONFLIKTE	29
1 ZUSAMMENFASSUNG DER EMPFEHLUNGEN	32
2 HINTERGRUND.....	34
3 BEGRIFFSDEFINITION	35
4 MIKROBIOLOGIE.....	36
5 VIRULENZFAKTOREN	38
6 GENITALE KOLONISATION	41
7 PRÄDISPONIERENDE WIRTSFAKTOREN	43
7.1 DIABETES MELLITUS.....	43
7.2 ANTIBIOTIKA.....	44
7.3 VAGINALE MIKROBIOTA.....	44
7.4 HORMONELLE FAKTOREN.....	45
7.5 KONTRAZEPTIVA	45
7.6 GENETISCHE FAKTOREN	46
7.7 LEBENSSTILFAKTOREN	47
8 KLINISCHE SYMPTOMATIK.....	48
9 DIAGNOSTIK.....	50
9.1 NOTWENDIGE DIAGNOSTIK.....	50
9.2 UNSINNIGE DIAGNOSTIK.....	52
10 THERAPIE.....	53
10.1 THERAPIE DER AKUTEN <i>CANDIDA</i> -VULVOVAGINITIS.....	53
10.2 NEBENWIRKUNGEN	56
10.3 RESISTENZBILDUNG	56
10.4 NON- <i>ALBICANS</i> -VAGINITIS	57
10.5 CHRONISCH REZIDIVIERENDE <i>CANDIDA</i> -VULVOVAGINITIS.....	58
10.6 THERAPIE IN DER SCHWANGERSCHAFT	61

10.7 SELBSTMEDIKATION.....	62
10.8 BEDEUTUNG VON PROBIOTIKA.....	62
10.9 ALTERNATIVE UND KOMPLEMENTÄRE MEDIZIN	64
11 AUSBLICK.....	66
11.1 IMMUNTHERAPIEN.....	66
11.2 ZUKÜNFTIGE FORSCHUNG	67
V. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	69
VI. TABELLENVERZEICHNIS	70
VII. LITERATURVERZEICHNIS.....	71

I. Vorwort

Die östrogenisierte Vagina ist häufig durch *Candida*-Arten kolonisiert, wobei es sich hierbei meistens um den Stamm *Candida albicans* handelt. Wirtsfaktoren, besonders lokale Abwehrmechanismen, Genpolymorphismen, Allergien, Serumglukosespiegel, Antibiotika, psychosozialer Stress und Östrogene beeinflussen signifikant das Risiko dafür, dass aus einer einfachen Kolonisation eine Infektion wird. Symptome der *Candida*-Vulvovaginitis wie prämenstrueller Juckreiz, Brennen und Rötung, sowie nicht riechender Ausfluss, sind zwar typisch, jedoch leiden nicht alle Frauen mit diesen Symptomen an einer Vulvovaginalkandidose.

Besonders kritisch ist daher eine häufig nicht indizierte und damit unnötige antimykotische Therapie zu betrachten, die ohne vorhergehende Anamnese, klinische Untersuchung und mikroskopische Untersuchung des Vaginalinhalts das Risiko für Resistenzen erhöht. Eine antimykotische Therapie ist zwar prinzipiell leicht durchführbar, jedoch muten die verfügbaren Therapieschemata teilweise undurchsichtig an. Hinzu kommt, dass Reservepräparate auf dem Europäischen Markt oft nur eingeschränkt verfügbar sind.

Aufgrund der hohen Prävalenz der Vulvovaginalkandidose und der damit einhergehenden Relevanz für die klinische Praxis, wurde von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. die Überarbeitung der S2k Leitlinie zur Vulvovaginalkandidose initiiert. In einem interdisziplinären Prozess, der die verschiedenen Fachgesellschaften, Berufsgruppen und Anwender einschließt, soll der aktuelle Stand des medizinischen Wissens zusammengefasst und daraus Handlungsempfehlungen für den klinische Alltag abgeleitet werden.

II. Leitlinieninformationen

Template-Version

Version 2019-12-1

Herausgeber

Federführende Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften

Jägerstr. 58–60

D-10117 Berlin

Telefon: +49 (0) 30-5148 83340

Telefax: +49 (0) 30-5148 83344

info@dggg.de

<http://www.dggg.de/>

Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)

Frankgasse 8

A-1090 Wien

oeggg@oeggg.at

<http://www.oeggg.at>

Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)

Gynécologie Suisse

Altenbergstraße 29

Postfach 6

CH-3000 Bern 8

sekretariat@sggg.ch

<http://www.sggg.ch/>

Beteiligte Fachgesellschaften:

Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft (DMyKG)

Carl-Pulfrich-Straße 1

D-07745 Jena

dmykg-geschaefsstelle@conventus.de

http://www.dmykg.de/

Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe (AGII)

Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften

Jägerstr. 58–60

D-10117 Berlin

Telefon: +49 (0) 30-5148 83340

Telefax: +49 (0) 30-5148 83344

info@dggg.de

http://www.dggg.de/

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Robert-Koch-Platz 7

D-10115 Berlin

Telefon: +49 (0) 30-246253 0

Telefon: +49 (0) 30-246253 29

ddg@derma.de

http://www.derma.de/

In Repräsentanz durch den Präsidenten der DGGG

Prof. Dr. Anton Scharl
Direktor der Frauenkliniken
Klinikum St. Marien Amberg
Mariahilfbergweg 7
92224 Amberg
Kliniken Nordoberpfalz AG
Söllnerstr. 16
92637 Weiden

In Repräsentanz durch die Präsidentin der SGGG

Dr. Irène Dingeldein
Praxis / Belegärztin Lindenhofgruppe
Längmatt 32
CH-3280 Murten

In Repräsentanz durch die Präsidentin der OEGGG

PD Dr. med. Gunda Pristauz-Telsnigg
Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Klinische Abteilung für Gynäkologie
Auenbruggerplatz 14
A-8036 Graz

In Repräsentanz durch den Vorsitzenden der DMykG

Prof. Dr. Dieter Buchheidt
III. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
D-68167 Mannheim

In Repräsentanz durch den Vorsitzenden der AGII

Priv.-Doz. Dr.med. Dr.rer.nat. Axel Schäfer

Turmstrasse 31

D-10551 Berlin

In Repräsentanz durch den Präsidenten der DDG

Prof. Dr. Tilo Biedermann

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein

Technische Universität München

Biedersteiner Straße 29

80802 München

Leitlinienkoordinator / Ansprechpartner

Der hier genannte Koordinator hat maßgeblich an der Leitlinienplanung, -organisation, -anmeldung, -entwicklung, -redaktion, -implementierung und -evaluierung und -publikation beigetragen.

Inhaltliche Fachanfragen zu den in der Leitlinie abgehandelten Themen sind zunächst ausschließlich an den Koordinator zu richten.

Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Alex Farr

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Abteilung für Geburtshilfe und Feto-Maternale Medizin

Medizinische Universität Wien, Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien

Währinger Gürtel 18-20

A-1090 Wien

Telefon: +43 (1) 40400-28220

Fax: +43 (1) 40400-28620

alex.farr@meduniwien.ac.at

www.meduniwien.ac.at

Journalistische Anfragen sind an den Herausgeber oder alternativ an die Leitlinienkommission der DGGG dieser Leitlinie zu richten.

Leitliniengruppe

Tabelle 1: Federführender und koordinierender Leitlinienautor

Autor/in	AWMF-Fachgesellschaft
PD DDr. Alex Farr	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Die folgenden Fachgesellschaften / Arbeitsgemeinschaften / Organisation / Verein haben Interesse an der Mitwirkung bei der Erstellung des Leitlinientextes und der Teilnahme an der Konsensuskonferenz bekundet und Vertreter für die Konsensuskonferenz benannt:

Tabelle 2: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe (alphabetisch geordnet)

DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe (AGII)
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.
Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft (DMyKG)
Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)
Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)

Der Berufsverband der Deutschen Dermatologen wurde im Rahmen der Beteiligung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft involviert, entsandte jedoch keine/n eigene/n Mandatsträger/In.

Die methodische Beratung der Leitlinie wurde dankenswerterweise von Dr. Monika Nothacker (AWMF-zertifizierter Leitlinienberaterin/-moderatorin) übernommen.

Tabelle 3: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Patientenzielgruppe

AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
keine

Tabelle 4: beteiligte Leitlinienautoren/innen (alphabetisch geordnet)

Autor/in Mandatsträger/in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Prof. Dr. Isaak Effendy	DDG
PD DDr. Alex Farr	OEGGG/DGGG
Dr. Brigitte Frey Tirri	SGGG
Prof. Dr. Herbert Hof	DMyKG
Prof. Dr. Peter Mayser	DDG
Prof. Dr. Werner Mendling	DGGG
Prof. Dr. Ljubomir Petricevic	OEGGG
Prof. Dr. Markus Ruhnke	DMyKG
Prof. Dr. Martin Schaller	DDG
PD DDr. Axel Schäfer	AGII
Prof. Dr. Birgit Willinger	DMyKG

Leitlinienkommission der DGGG

Abbildung 1: Grafische Darstellung der Leitlinienkommission

Leitlinienkommission der DGGG, OEGGG und SGGG

Leitlinienprogramm



Präsident und Vorstand der DGGG Prof. Dr. Anton Scharl		
Leitlinienbeauftragter AWMF-Leitlinienbeauftragter Prof. Dr. Matthias W. Beckmann	Leitliniensekretariat Dr. Paul Gaß, Dr. Gregor Olmes, Christina Meixner	
Stellv. Leitlinienbeauftragter Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer	Ehrevorsitzende Prof. Dr. Dietrich Berg Prof. Dr. Rolf Kreienberg	
Delegierte der DGGG Leitlinienkommission		
Gynäkologische Onkologie Prof. Dr. Olaf Ortmann Prof. Dr. Tanja Fehm	Wiederherstellende und plastische Gynäkologie PD Dr. Max Dieterich Dr. Hermann Zoche	Operative Gynäkologie Prof. Dr. Uwe Ulrich Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer
Reproduktionsmedizin Prof. Dr. Bettina Toth Prof. Dr. Wolfgang Würfel	Gynäkologische Endokrinologie Prof. Dr. Ludwig Kiesel Prof. Dr. Petra Stute	Urogynäkologie Prof. Dr. Werner Bader PD Dr. Kaven Baessler
Pränatalmedizin Prof. Dr. Franz Kainer Prof. Dr. Ulrich Gembruch	Konservative Gynäkologie PD Dr. Friederike Siedentopf Prof. Dr. Matthias David	Geburtsmedizin Prof. Dr. Holger Stepan Prof. Dr. Frank Louwen
Junges Forum Dr. Vera Hepp Martin Weiss	BLFG Dr. Hermann Zoche Dr. Martina Gropp-Meier	BVF Dr. Christian Albring (Präsident) Dr. Klaus Doubek
Österreichische Vertretung (OEGGG) Prof. Dr. Karl Tamussino Prof. Dr. Hanns Helmer		Schweizerische Vertretung (SGGG) Prof. Dr. Daniel Surbek Prof. Dr. René Hornung

Stand: Dezember 2018

<http://www.dggg.de/leitlinien>

© DGGG, SGGG und OEGGG 2018

<https://www.dggg.de/start/ueber-die-dggg/organe-der-dggg/kommissionen/>

Leitlinienbeauftragter der DGGG

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

Universitätsstrasse 21-23

D-91054 Erlangen

<http://www.frauenklinik.uk-erlangen.de>

Leitlinienbeauftragter der SGGG

Prof. Dr. med. Daniel Surbek

Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und feto-maternale Medizin

Inselspital Bern

Effingerstraße 102

CH-3010 Bern

Leitlinienbeauftragter der OEGGG

Prof. Dr. med. Karl Tamussino

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz

Auenbruggerplatz 14

A-8036 Graz

Leitliniensekretariat des Leitlinienprogramms der DGGG, OEGGG und SGGG

Dr. med. Paul Gaß, Christina Meixner

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

Universitätsstrasse 21-23

D-91054 Erlangen

Telefon: +49 (0) 9131-85/44063 oder +49 (0) 9131-85/33507

Telefax: +49 (0) 9131-85/33951

leitlinien@dggg.de

<http://www.dggg.de/leitlinienstellungennahmen/>

Finanzierung

Das DGGG Leitlinienprogramm unterstützte finanziell das Leitlinienprojekt mit EUR 3.500. Dazu gehörten Moderationskosten, Kosten für Literaturlaufarbeitung und Nutzen von Internetplattformen zur Konsensuskonferenzen.

Publikation

Das derzeitige Publikationsorgan ist die *Geburtshilfe und Frauenheilkunde (GebFra)* des Thieme Verlags. In diesem wird nach Veröffentlichung der Leitlinie angestrebt, die Langversion (bei maximal 10-12 Seiten des Leitlinientexts) oder die Kurzversion zu publizieren. Ein Supplement im *Frauenarzt* ist möglich. Die aktuelle Version zum Download dieser Leitlinie finden Sie auf der Website der AWMF.

<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-072.html>

Zitierweise

Die korrekte Zitierweise dieser Langversion der Leitlinie besteht aus folgender Syntax. Diese Syntax ist bei der Benutzung im Rahmen von Publikationen bei Fachjournalen zu beachten, wenn in den Autorenhinweisen keine eigene Zitierweise vorgegeben wird:

Vulvovaginal candidosis. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/072, September 2020).

<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-072.html>

Leitliniendokumente

Dieses gesamte Leitliniendokument wird als Langversion bezeichnet. Um den Umgang des Leitlinieninhalts für spezielle Situationen (Praxisalltag, Vorträge) oder nicht medizinische Interessensgruppen (Patienten, Laien) zu erleichtern, wird in dieser Leitlinie die Erstellung einer **Kurzversion** und einer **DIA-Version** angestrebt.

Nach den Vorgaben des AWMF-Regelwerks (Version 1.0) ist für die Erstellung dieser Leitlinie eine **Interessenkonflikterklärung** nötig.

Des Weiteren wird für die Erstellung einer Leitlinie ab S2-Niveau (S2e/S2k/S3) ein ausführlicher Leitlinienreport mit ggf. Evidenztabelle(n) (S2e/S3) eingefordert und wird mit der Langversion publiziert. Dazu finden Sie im separaten Kapitel Publikation mehr.

Die Zusammenfassung der Interessenkonflikte aller Leitlinienautoren und den Leitlinienreport finden Sie in diesem Dokument in einem separaten Kapitel Interessenkonflikte.

Urheberrecht

Der Inhalt der Nutzungsrechte umfasst „das Recht der eigenen nicht auszugsweisen Vervielfältigung, Verbreitung und Speicherung, öffentlicher Zugänglichmachung auch durch interaktive Produkte oder Dienste das Vortragsrecht sowie das Recht zur Wiedergabe durch Bild und Tonträger in gedruckter und elektronischer Form, sowie das Anbieten als Anwendungssoftware für mobile Betriebssysteme.“. Die Autoren können ihre Nutzungsrechte an Dritte einmalig übertragen, dies geschieht entgegen §32 des UrhG immer unentgeltlich. Dabei werden beispielsweise der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) einfache Nutzungsrechte zur Veröffentlichung auf ihrer Homepage übertragen. Des Weiteren ist es möglich ein beschränktes einmaliges Nutzungsrecht zu übertragen. Diese Dritten (Verlage etc.) sind berechtigt, die Leitlinie z.B. in einer Fachzeitschrift zu veröffentlichen, als Buch herauszubringen oder auch in Form eines Computerprogramms (App) für Endnutzer zur Verfügung zu stellen (sogenanntes öffentliches Zugänglichmachen). Sie sind jedoch nicht berechtigt, ihrerseits weitere Personennutzungsrechte einzuräumen.

Die Einräumung von Nutzungsrechten für wissenschaftliche-medizinische Leitlinien im Sinne der Autoren als Miturheber erfolgt im Sinne §8 des Urheberrechtsgesetzes (UrhG). Urheber sind natürliche Personen dieses Werkes nach §2 des UrhG, also alle Autoren der Leitlinie, welche als Miturhebergemeinschaft bezeichnet wird. Diese Gemeinschaft räumt mit Erstellung ihres öffentlich zugänglichen Werkes der medizinischen Fachgesellschaft, z.B. der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), nur repräsentativ Nutzungs- und/oder Verwertungsrechte ein. Die Urheber nach §2 des UrhG bleibt jedoch immer die Miturhebergemeinschaft.

Genderhinweis

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die durchgehende Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche männliche Personenbezeichnungen gelten für beiderlei Geschlecht.

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

Abkürzungen

Tabelle 5: Verwendete Abkürzungen

Ak	Antikörper
BMI	Body-Mass-Index
C	<i>Candida</i>
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CF	Cystische Fibrose
ECHA	European Chemicals Agency
GBS	Gruppe B Streptokokken
GDM	Gestationsdiabetes Mellitus
IUS	Intrauterine Spirale
KOH	Kaliumhydroxid
Lcr35	<i>Lactobacillus casei rhamnosus 35</i>
LNG	Levonorgestrel
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MPA	Medroxyprogesteronacetat
OTC	Over-the-counter
PCR	Polymerase Kettenreaktion
PVP-I	Jodpovidon
RVVC	Rezidivierende Vulvovaginalkandidose
VVC	Vulvovaginalcandidose/-kandidose

III. Leitlinienverwendung

Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Die Vulvovaginalkandidose ist ein Krankheitsbild von hoher klinischer Relevanz. Sie ist für einen signifikanten Anteil von Konsultationen in gynäkologischen Praxen verantwortlich. Die Diagnostik wird häufig nicht zielgerichtet durchgeführt und die Therapie unter anderem ohne vorhergehende Diagnostik "over-the-counter" verabreicht. Es existieren mannigfaltige Behandlungsoptionen, welche die Auswahl des optimalen Therapeutikums oftmals erschweren.

Änderungen/Neuerungen

Zur vorigen Leitlinie aus dem 12/2013 ergaben sich wie folgt Änderungen und Neuerungen:

- ➔ Erweitern der Literaturreferenzen
- ➔ Update von Diagnostik und Therapie
- ➔ Einarbeiten aktueller Inhalte

Fragestellung und Ziele

Ziel ist die optimale Betreuung von Patientinnen mit Vulvovaginalkandidose im ambulanten, teilstationären und stationären Versorgungssektor. Ebenso stellt die Prävention und Früherkennung der Vulvovaginalkandidose ein Ziel dieser Leitlinie dar. Bei entsprechender Symptomatik wird eine zielgerichtete Diagnostik und Therapie angestrebt. Hierdurch sollen unnötige Therapie und dadurch etwaig entstehende Resistenzen vermieden werden.

Versorgungsbereich

- ➔ Ambulanter Versorgungssektor
- ➔ Teilstationärer Versorgungssektor
- ➔ Stationärer Versorgungssektor
- ➔ Spezialisierte Versorgung

Patientinnen-Zielgruppe

Diese Leitlinie richtet sich an Frauen jeden Alters.

Anwenderzielgruppe / Adressaten

Diese Leitlinie richtet sich an folgende Personenkreise:

- ➔ Gynäkologinnen/Gynäkologen mit Klinikanstellung
- ➔ Gynäkologinnen/Gynäkologen in der Niederlassung
- ➔ Dermatologinnen/Dermatologen mit Klinikanstellung
- ➔ Dermatologinnen/Dermatologen in der Niederlassung
- ➔ Mikrobiologinnen/Mikrobiologen mit Klinikanstellung
- ➔ Mikrobiologinnen/Mikrobiologen in der Niederlassung

Weiter Adressaten sind (zur Information):

- ➔ HausärztInnen/Hausärzte
- ➔ Hebammen mit Klinikanstellung
- ➔ Hebammen in der Niederlassung
- ➔ Pflegekräfte
- ➔ Biomedizinische AnalytikerInnen
- ➔ Medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften und Berufsverbände
- ➔ Gesundheitspolitische Einrichtungen und Entscheidungsträger auf Bundes- und Landesebene
- ➔ Kostenträger

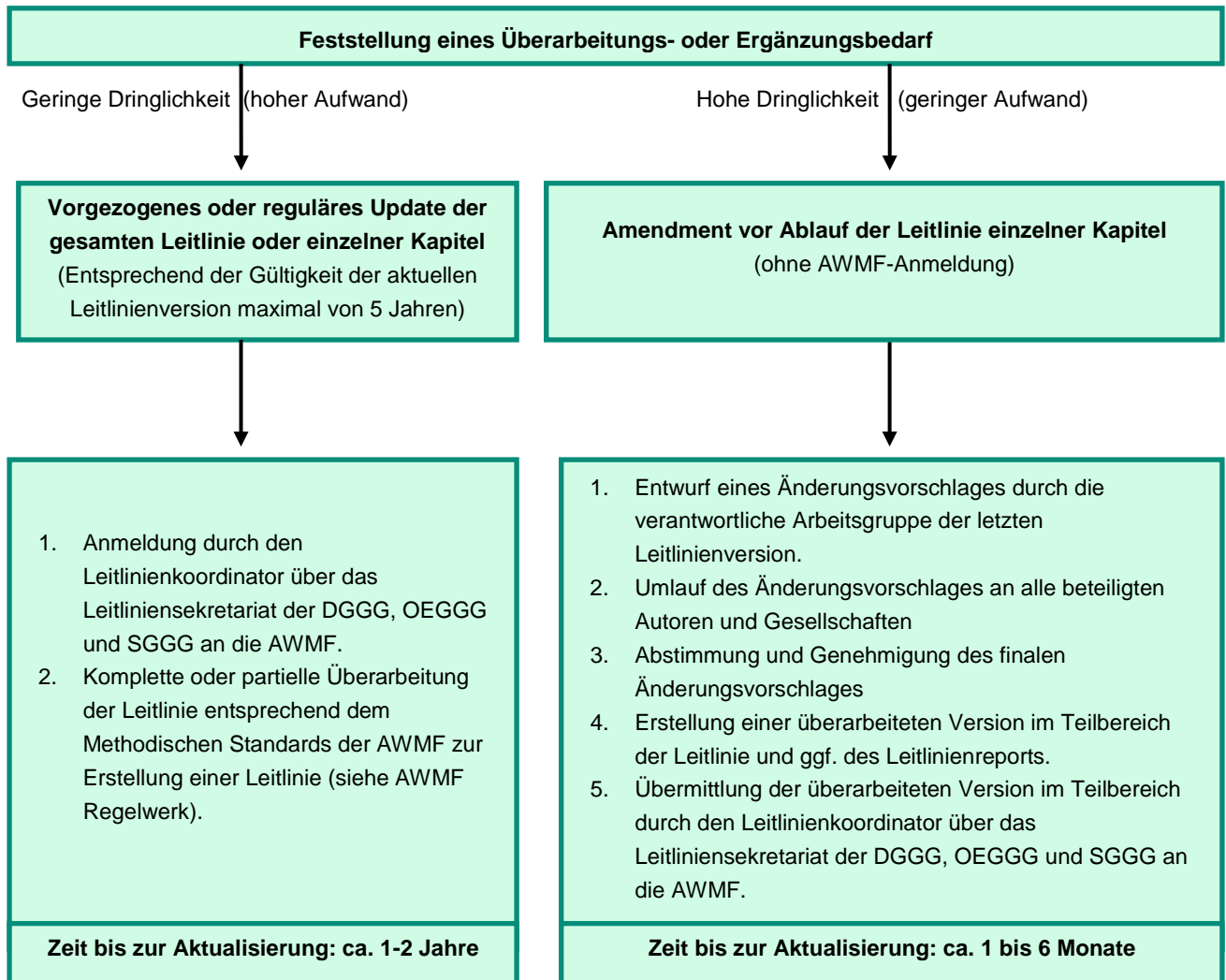
Verabschiedung und Gültigkeitsdauer

Die Gültigkeit dieser Leitlinie wurde durch die Vorstände/Verantwortlichen der beteiligten Fachgesellschaften/Arbeitsgemeinschaften/Organisationen/Vereine, sowie durch den Vorstand der DGGG und der DGGG-Leitlinienkommission sowie der SGGG und OEGGG im September 2020 bestätigt und damit in seinem gesamten Inhalt genehmigt. Diese Leitlinie besitzt eine Gültigkeitsdauer von 01.09.2020 bis 31.08.2025. Diese Dauer ist aufgrund der inhaltlichen Zusammenhänge geschätzt.

Überarbeitung und Aktualisierung

Bei dringendem Bedarf kann eine Leitlinie früher aktualisiert werden, bei weiterhin aktuellem Wissenstand kann ebenso die Dauer auf maximal 5 Jahre verlängert werden.

Die Leitlinienkommission der DGGG, SGGG und OEGGG hat dazu ein übersichtliches Flow-Chart entwickelt, welches zunächst für jede gemeinsame Leitlinie dieser Fachgesellschaften gilt:



Ansprechpartner für diese Prozesse sind die federführende Autoren der Leitliniengruppe in enger Zusammenarbeit innerhalb der festgelegten Gültigkeitsdauer oder nach Ablauf der Gültigkeit die Leitlinienkommission der DGGG.

Leitlinienimplementierung

Leitlinien sind als „Handlungs- und Entscheidungskorridore“ zu verstehen, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss. Die Anwendbarkeit einer Leitlinie oder einzelner Empfehlungsgraduierungen muss in der individuellen Situation vom Arzt geprüft werden im Hinblick auf die Indikationsstellung, Beratung, Präferenzermittlung und die Beteiligung der Patientin an der Therapie-Entscheidung in Zusammenhang der verfügbaren Ressourcen.

Die verschiedenen Dokumentenversionen dieser Leitlinien dienen dem Klinik-nahen Einsatz, welcher Sie in Kapitel Leitliniendokumente finden.

IV. Methodik

Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie wird durch die Vergabe der Stufenklassifikation vorgegeben. Das AWMF-Regelwerk (Version 1.0) gibt entsprechende Regelungen vor. Es wird zwischen der niedrigsten Stufe (S1), der mittleren Stufe (S2) und der höchsten Stufe (S3) unterschieden. Die niedrigste Klasse definiert sich durch eine Zusammenstellung von Handlungsempfehlungen, erstellt durch eine nicht repräsentative Expertengruppe. Im Jahr 2004 wurde die Stufe S2 in die systematische Evidenzrecherche-basierte (S2e) oder strukturelle Konsens-basierte Unterstufe (S2k) gegliedert. In der höchsten Stufe S3 vereinigen sich beide Verfahren.

Diese Leitlinie entspricht der Stufe: **S2k**

Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage 2012.

<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>

Empfehlungsgraduierung

Während mit der Darlegung der Qualität der Evidenz (Evidenzstärke) die Belastbarkeit der publizierten Daten und damit das Ausmaß an Sicherheit / Unsicherheit des Wissens ausgedrückt wird, ist die Darlegung der Empfehlungsgrade Ausdruck des Ergebnisses der Abwägung erwünschter / und unerwünschter Konsequenzen alternativer Vorgehensweisen.

Die Verbindlichkeit definiert die medizinische Notwendigkeit einer Leitlinienempfehlung ihrem Inhalt zu folgen, wenn die Empfehlung dem aktuellen Stand der Wissenschaft entspricht. In nicht zutreffenden Fällen darf bzw. soll von der Empfehlung dieser Leitlinie abgewichen werden. Eine juristische Verbindlichkeit ist durch den Herausgeber nicht definierbar, weil dieser keine Gesetze, Richtlinien oder Satzungen (im Sinne des Satzungsrechtes) beschließen darf. Dieses Vorgehen wird vom obersten deutschen Gericht bestätigt (Bundesgerichtsurteil VI ZR 382/12).

Die Evidenzgraduierung und Empfehlungsgraduierung einer Leitlinie auf S2k-Niveau ist nicht vorgesehen. Es werden die einzelnen Empfehlungen nur sprachlich – nicht symbolisch – unterschieden. Die Wahl der Semantik wurde durch die Leitlinienkommission der DGGG, OEGGG und SGGG mit dem Hintergrund festgelegt, dass es sowohl im Deutschen als auch im Englischen keine eindeutige bzw. zweifelsfreie Semantik für eine Verbindlichkeit geben kann. Die gewählte Formulierung des Empfehlungsgrades sollte im Hintergrundtext erläutert werden.

Tabelle 6: Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig)

Beschreibung der Verbindlichkeit	Ausdruck
Starke Empfehlung mit hoher Verbindlichkeit	Soll / Soll nicht
Einfache Empfehlung mit mittlerer Verbindlichkeit	Sollte / Sollte nicht
Offene Empfehlung mit geringer Verbindlichkeit	Kann / Kann nicht

Tabelle 7: Graduierung von Empfehlungen

(englischsprachig nach Lomotan et al. Qual Saf Health Care. 2010)

Description of binding character	Expression
Strong recommendation with highly binding character	must / must not
Regular recommendation with moderately binding character	should / should not
Open recommendation with limited binding character	may / may not

Statements

Sollten fachliche Aussagen nicht als Handlungsempfehlungen, sondern als einfache Darlegung Bestandteil dieser Leitlinie sein, werden diese als „**Statements**“ bezeichnet. Bei diesen Statements ist die Angabe von Evidenzgraden nicht möglich.

Konsensusfindung und Konsensusstärke

Im Rahmen einer strukturellen Konsensusfindung (S2k/S3-Niveau) stimmen die zur Abstimmung berechtigten MandatsträgerInnen der Sitzung die ausformulierten Statements und Empfehlungen ab. Hierbei kann es zu signifikanten Änderungen von Formulierungen etc. kommen. Abschließend wird abhängig von der Anzahl der Teilnehmer eine Stärke des Konsensus ermittelt.

Tabelle 8: Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung

Symbolik	Konsensusstärke	Prozentuale Übereinstimmung
+++	Starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
++	Konsens	Zustimmung von > 75-95% der Teilnehmer
+	Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50-75% der Teilnehmer
-	Kein Konsens	Zustimmung von < 51% der Teilnehmer

Expertenkonsens

Wie der Name bereits ausdrückt, sind hier Konsensus-Entscheidungen speziell für Empfehlungen/Statements ohne vorige systemische Literaturrecherche (S2k) oder aufgrund von fehlender Evidenzen (S2e/S3) gemeint. Der zu benutzende Expertenkonsens (EK) ist gleichbedeutend mit den Begrifflichkeiten aus anderen Leitlinien wie „Good Clinical Practice“ (GCP) oder „klinischer Konsensuspunkt“ (KKP). Die Empfehlungsstärke graduiert sich gleichermaßen wie bereits zuvor beschrieben ohne die Benutzung der aufgezeigten Symbolik, sondern rein semantisch („soll“/„soll nicht“ bzw. „sollte“/„sollte nicht“ oder „kann“/„kann nicht“).

Leitlinienreport

Die MandatsträgerInnen dieser Leitlinie wurden aufgrund ihrer Mitarbeit in den Vorversionen der Leitlinien und deren einschlägiger Fachkenntnis ausgewählt. Die Vorversion der Leitlinie wurde durch den Leitlinienkoordinator nach Literaturrecherche zwischen Januar und März 2020 aktualisiert und überarbeitet. Primär wurde hierfür eine Medline/PubMed-Literaturrecherche mit Schlüsselwort „Vulvovaginal candidosis“ durchgeführt und ergab 3.901 Titel seit der Registrierung in Medline (Letztstand Mai 2020). Eine Suche mit den Schlüsselworten „Vulvovaginal candidosis therapy studies“ ergab 450 Arbeiten. Alle Arbeiten wurden nach Titel und Abstract durchsucht, wobei nur wenige prospektive bzw. randomisiert-kontrollierte Studien übrigblieben. Es wurden 7 Metaanalysen gefunden [2,9-14] sowie 4 publizierte Leitlinien, von denen 2 eine Vorversion der hier vorliegenden Leitlinie darstellten [15-18]. Auf eine Extraktion in Evidenztabelle wurde bei Klassifikation S2k verzichtet. Gleichwohl wurde die Literatur durch die beteiligten Experten kritisch gewürdigt. Nach Sichtung aktueller Studiendaten und Empfehlungen wurde die bestehende Version der Leitlinie überarbeitet und teilweise umgeschrieben. Die erste überarbeitete Version wurde am 2.3.2020 an die MandatsträgerInnen zur Korrektur ausgesandt. Bis 4.5.2020 hatten alle MandatsträgerInnen ihre Korrekturen an den Leitlinienkoordinator übermittelt. Die Version mit allen genannten Änderungen wurde zur finalen Durchsicht an die MandatsträgerInnen am 11.7.2020 ausgesandt und bis zum 26.7.2020 von allen bestätigt und freigegeben. Die strukturierte Konsensfindung fand durch die 11 entsandten MandatsträgerInnen in insgesamt vier Runden mittels dem Online-Umfragetool SurveyMonkey zwischen dem 4.5.2020 und 1.6.2020 statt.

Interessenkonflikte

Alle Teilnehmer der Leitlinienerstellung haben mit dem „AWMF-Formular zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben“ (Stand: 01/2018) ihre Interessen dokumentiert.

Die Angaben in den COI-Erklärungen wurden in der Konsensusgruppe diskutiert und hinsichtlich thematischer Relevanz und geringer, moderater und hoher Interessenkonflikt bewertet. Alle Interessenkonflikte der Teilnehmer wurden als nicht thematisch relevant oder als gering eingestuft, so dass auf eine Konsequenz wie Stimmenthaltung verzichtet wurde. Die pluralistische Leitliniengruppe, die strukturierte Konsensfindung und die Diskussion der Interessenerklärungen können als protektive Faktoren gewertet werden, die einer Verzerrung durch Interessenkonflikte entgegenwirken.

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der Leitliniengruppe beschlossen wurden:

Tabelle 9: Zusammenfassung und Umgang mit Interessenkonflikte

	Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem wiss. Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fachgesellschaften, klinischer Schwerpunkt, persönliche Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz und Konsequenz
EFFENDY, Isaak	ÄKWL	Galderma	Nein	Nein	Abbvie, Almira, Janssen, Pfizer, Novartis, UCB	Nein	Mitglied: DDG, DMykG, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für antimykotische Chemotherapie, Vereinigung für Operative und Onkologische Dermatologie, Deutsche Kontaktallergie-Gruppe der DDG, Dermatologischen Infektiologie der Tropendermatologie der DDG	Therapie (gering), keine Konsequenz
FARR, Alex	Nein	Nein	MedMedia, Dr. Kade, Fortbildungskolleg, GenePlanet	Nein	AGFFM, CCP, Wiss. Fonds der Stadt Wien, Hologic	Nein	Mitglied: OEGGG, DGGG, DMykG; Vorstandsmitglied: ÖGfPPM, ESIDOG	keine
FREY TIRRI, Brigitte	Nein	TEVA	Medinform	Nein	Nein	Nein	Mitglied: SGGG, Präsidentin AG Kolposkopie, Mitglied Arbeitskommission für Kontrazeption, Expertengruppe Notfallkontrazeption	Diagnostik (gering), keine Konsequenz
HOF, Herbert	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Arbeitgeber: Labor Limbach	keine
MAYSER, Peter	Nein	Nein	Nein	Springer Verlag	Nein	Nein	Mitglied: DMykG, DDG	keine

	Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem wiss. Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fachgesellschaften, klinischer Schwerpunkt, persönliche Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz und Konsequenz
MENDLING, Werner	Dr. August Wolff GmbH, Sekisui, Dr. Kade	Johnson & Johnson, ProFem	Dr. Kade, Aristo, Dr. August Wolff GmbH	Medinova, Pierre Fabre	Pierre Fabre	Nein	Gründungsmitglied AGII und ISIDOG, monatliche Abhaltung von Fortbildungsseminaren	Diagnostik und Therapie (gering), keine Konsequenz
PETRICEVIC, Ljubomir	Dr. August Wolff GmbH, HSO Wien	Nein	MedMedia, Allergosan	Nein	HSO Wien	Nein	Vorsitzender des Beirats ISIDOG, Vizepräsident ESIDOG	Diagnostik und Therapie (gering), keine Konsequenz
RUHNKE, Markus	Thüringer Aufbau-bank	Daicho Sankyo, Kedplasma, Ergomed	DGI Referenz	Forum Sanitas	Nein	Nein	Mitglied: DGHO, ESMO, DGIM, DKG, AIO, ASORS, DMykG, DGI, PEG, EORTS, ISHAM	keine
SCHALLER, Martin	Galderma	Galderma	Abbvie, Janssen	Galderma	Galderma	Nein	Editor in Chief des Journals „Mycoses“	keine
SCHÄFER, Axel	Nein	Nein	BVB der Frauen-ärzte	Nein	Nein	Nein	Vorstand der AGII	keine
WILLINGER, Birgit	Nein	RKI	BioMerieux, Diasorin, Pfizer	Nein	Nein	Nein	Mitglied: ÖGHMP, Vorsitzende Sektion für Antimykotische Therapie der PEG, Stv. Vorsitzende der DMykG	Diagnostik (gering), keine Konsequenz

1 Zusammenfassung der Empfehlungen

Etwa 70–75% aller Frauen leiden mindestens einmal in ihrem Leben an einer Vulvovaginalkandidose (Vulvovaginalcandidose, VVC). Es existieren Risikogruppen, bei denen, sofern möglich, die Ausschaltung des eventuell prädisponierenden Wirtsfaktors angestrebt werden sollte. Bei prämenopausalen, schwangeren, asymptomatischen, gesunden Frauen, sowie bei Frauen mit akuter VVC (ohne Anamnese für chronisch rezidivierende VVC) handelt es sich beim Nachweis von Sprosspilzen meistens um *Candida albicans*.

Die Diagnosestellung der VVC soll immer durch eine Kombination aus klinischer Symptomatik und dem mikroskopischen Nachweis von (Pseudo-)Hyphen bzw. Pseudomyzelien im Nativpräparat mittels Licht- oder Phasenkontrastmikroskopie erfolgen. Symptome alleine ermöglichen es nicht, verlässlich zwischen den Ursachen einer Vaginitis zu unterscheiden. In Zweifelsfällen, bei rezidivierenden oder komplizierten Fällen, soll eine Pilzkultur mit Artbestimmung durchgeführt werden. Eine serologische Bestimmung von Antikörpertitern sollte nicht durchgeführt werden.

Die Diagnose VVC soll vor Induktion einer Therapie stets ärztlich gesichert sein. Die lokale Therapie der akuten VVC ist mit Imidazolen (z.B. Clotrimazol), Polyenen (z.B. Nystatin) oder Ciclopiroxolamin als Vaginaltabletten, Ovula oder Cremes möglich. Als orale Therapie können Triazole (z.B. Fluconazol) verordnet werden, gemeinsam mit antimykotischen Cremes zur Behandlung der Vulva. Alle gängigen Antimykotika sind gut verträglich. Die unterschiedlichen Therapieregime führen zu ähnlich guten Therapieergebnissen. Antiseptika sind potentiell wirksam, wirken aber auch gegen die physiologische Vaginalflora. Eine asymptomatische Kolonisation soll nicht behandelt werden, ebenso wenig wie ein asymptomatischer Sexualpartner.

Die Therapie der chronisch rezidivierenden *Candida albicans*-Vulvovaginitis besteht aufgrund des Mangels an kausal wirksamen immunologischen Therapiemöglichkeiten in einer Suppressionstherapie mit einem oralen Triazol (z.B. Fluconazol) im Sinne einer dosisreduzierten Erhaltungstherapie. In jedem Fall sollen aufgrund der Gefahr einer Resistenzentwicklung unnötige antimykotische Therapien vermieden werden.

Infektionen mit Non-*albicans*-Arten wie etwa *Candida glabrata* gehen meist mit mildereren klinischen Zeichen einher. Die bei *Candida albicans* üblichen vaginalen oder oralen Therapieoptionen sind bei Non-*albicans*-Vaginitiden weniger oder kaum wirksam. Die Möglichkeiten für alternative Therapien sind hierbei beschränkt, da etwa Borsäurezäpfchen, Amphotericin-B und vaginales 17%-iges Flucytosin im deutschsprachigen Raum nicht oder nur eingeschränkt erhältlich sind.

Candida krusei ist gegen Fluconazol oder Itraconazol *in-vivo* praktisch resistent. Wenn die primär lokale Therapie mit Clotrimazol bei einer *Candida krusei*-Vaginitis versagen sollte, kann daher Posaconazol 400 mg zweimal täglich oral für 15 Tage in Kombination mit einer lokalen Nystatin- und/oder Ciclopiroxolamin-Therapie erwogen

werden. Allerdings ist Posaconazol nicht für die VVC zugelassen. Im Falle einer *Candida glabrata*-Vaginitis sollte ebenso auf Reservepräparate zurückgegriffen werden, da die konventionelle vaginale oder orale Behandlung hier für gewöhnlich versagt.

Während einer Schwangerschaft sollte innerhalb der letzten 6 Wochen eine vaginale Kolonisation mit *Candida* antimykotisch behandelt werden, um das Risiko für eine vertikale Transmission während der Geburt mit darauffolgendem Mundsoor und Windeldermatitis beim Neugeborenen zu reduzieren. Die orale Therapie mit Fluconazol sollte während der Frühschwangerschaft vermieden werden, und stattdessen primär lokal behandelt werden. Screening und Therapie auf VVC in der Frühschwangerschaft können erwogen werden. Peripartal können VVC zu Vaginalverletzungen, Wochenbettinfektionen und schlechter Wundheilung führen.

2 Hintergrund

Die VVC stellt einen häufigen Konsultationsgrund in gynäkologischen Praxen dar [1,2]. Abgesehen von ihrer hohen Prävalenz ist die VVC mit einem hohen Leidensdruck für die betroffene Patientin verbunden [3]. Umfragen zufolge entwickeln 70–75% aller Frauen mindestens einmal im Leben eine VVC. Diese durch *Candida* (C.)-Stämme bedingte Erkrankung kann durch verschiedene Faktoren, wie etwa Wirtsfaktoren, lokale Abwehrmechanismen, Genpolymorphismen, Allergien, Serumglukosespiegel, Antibiotika, psychosozialem Stress, Östrogene und sexuelle Aktivität begünstigt oder induziert werden [4]. Die meisten Episoden haben jedoch keinen definierbaren Trigger [5,6].

Es ist bekannt, dass die östrogenisierte Vagina in mindestens 20%, während einer Schwangerschaft oder bei immunsupprimierten Patientinnen sogar in 30% mit *Candida* kolonisiert ist, sofern kulturell untersucht wird. Bei Verwendung von nicht-kulturellen Methoden werden Hefepilze in über 60% der Fälle gefunden [7]. Meistens handelt es sich hierbei um *Candida albicans*, seltener um Non-*albicans*-Arten wie etwa *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* oder *C. parapsilosis* [8]. Infektionen mit Non-*albicans*-Arten gehen meist mit mildereren Symptomen einher als dies bei einer *C. albicans*-Vaginitis üblich ist. Generell tritt die Non-*albicans*-Vaginitis häufiger in der Schwangerschaft, nach Antibiotikatherapie oder bei jenen Frauen auf, die erhöhte Östrogenspiegel aufweisen, etwa durch eine Hormonersatztherapie oder orale Kontrazeptiva mit hohem Östrogengehalt [5].

Im Falle einer VVC sind mannigfaltig Behandlungsoptionen möglich, wobei die verfügbaren Schemata teilweise undurchsichtig anmuten, was u.a. dem äquivalenten Therapieerfolg verschiedener Therapien zuzuschreiben ist. *Candida glabrata* ist gegen die üblichen Dosierungen aller für gynäkologische Zwecke zugelassenen Antimykotika klinisch nicht ausreichend empfindlich. Deshalb werden in diesem Fall alternative Therapieempfehlungen ausgesprochen, wobei einige Präparate nur schwer erhältlich sind, über internationale Apotheken bezogen werden müssen oder nicht für diese Indikation zugelassen sind.

Diese Leitlinie soll als Orientierungshilfe dienen. Sie hat dabei die Aufgabe, wissenschaftliche Evidenz und klinische Praxiserfahrung zu werten, gegensätzliche Standpunkte zu klären und unter Abwägung von Nutzen und Schaden eine im interdisziplinären Konsens getroffene Statement bzw. eine entsprechende Empfehlung abzugeben. Grundlage dieses Konsenses ist die Recherche und Analyse der vorhandenen Literatur.

3 Begriffsdefinition

Konsensbasierte Empfehlung 3.E1	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Die Bezeichnungen „Candidose“, „Kandidose“ und „ <i>Candida</i> -Vulvovaginitis“ sollen gegenüber der Bezeichnung „Candidiasis“ bevorzugt werden.	

Die VVC ist eine Infektion der primär östrogenisierten Vagina und des Vestibulums, die sich auf die Außenseite der kleinen Labien, der großen Labien, sowie auf die Interkrural- und Perianalregion ausdehnen kann. Eine Candidose der Zervix oder des Endometriums ist nicht bekannt. Eine konnatale, fetale Candidose und eine *Candida*-Amnionitis sind sehr selten, aber möglich. Die Bezeichnung „Candidose“ oder „*Candida albicans*-Vulvovaginitis“ werden bevorzugt [19]. Die Endung „-iasis“ sollte parasitären Infektionen vorbehalten bleiben (z.B. Trichomoniasis) [20], wird aber wegen der weiten Verbreitung im angloamerikanischen Schrifttum häufig benutzt.

4 Mikrobiologie

Konsensbasiertes Statement 4.S1

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei prämenopausalen, schwangeren, asymptomatischen, gesunden Frauen, sowie bei Frauen mit akuter VVC (ohne Anamnese für chronisch rezidivierende VVC), handelt es beim Nachweis von Hefepilzen meistens um *Candida albicans*

Candida albicans bildet in-vitro Blastosporen, Keimschläuche, Pseudomyzelien, echte Myzelien und auf Spezialnährböden auch Chlamydosporen. *Candida glabrata* bildet ausschließlich Blastosporen. Die Pseudohyphenbildung (außer von *C. glabrata* und einigen anderen *Candida*-Arten, die in Form von Blastosporen vorkommen) ist Hinweis für eine Infektion [1,21]. *Candida*-Spezies (spp.) unterscheiden sich in-vitro in ihrer Pathogenität, so dass sich die Ausprägung einer Candidose je nach Spezies und mehr oder weniger schwachen Abwehrmechanismen des Wirtes unterschiedlich entwickeln kann [22].

Bei prämenopausalen, schwangeren, asymptomatischen und gesunden Frauen, sowie bei Frauen mit akuter VVC, ist in 85–95% *C. albicans* die ursächliche Spezies. Diese Spezies ist *C. africana* sehr ähnlich, die aber nur mit speziellen diagnostischen Verfahren identifiziert werden kann [23,24]. Exakte epidemiologische Daten fehlen hierzu. Es existieren zwar regionale Unterschiede in der Verteilung der *Candida*-Spezies, wiewohl Arbeiten aus dem deutschsprachigen [25,26] und englischsprachigen Raum [27] vergleichbare Zahlen berichten. In einer retrospektiven PCR-gestützten Analyse von 93.775 zervikovaginalen Abstrichen aus 4 Jahren, die zur Abklärung von VVC entnommen worden waren, waren *C. albicans* mit 89%, *C. glabrata* mit 7,9% und andere *Candida*-Arten mit jeweils unter 2% Häufigkeit vertreten [28].

Non-albicans-Arten, besonders *C. glabrata*, werden häufiger bei postmenopausalen, diabetischen und immunsupprimierten Frauen vorgefunden [26,29-34]. *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* und andere Spezies können in Einzelfällen eine Vulvovaginitis mit typischen Symptomen verursachen [1,26,35-37]. *Saccharomyces cerevisiae* ist grundsätzlich apathogen und verursacht daher keine Beschwerden [38,39], auch wenn dieser im Sinne eines Kommensalismus in 1–2% der vaginalen Kulturen identifiziert werden kann [26,33].

Bei asymptomatischen Frauen und bei jenen mit akuter *Candida*-Vaginitis konnten verschiedene Genotypen von *Candida albicans* identifiziert werden [40]. Durch molekularbiologische Methoden konnten identische *Candida albicans*-Stämme sowohl im Orointestinaltrakt und der Scheide der Frau, als auch im Sperma des

asymptomatischen Partners nachgewiesen werden [41]. Ebenso im Orintestinaltrakt und in der Scheide auftretend ist *C. dubliniensis* - eine Spezies, die in einigen Ländern zunehmend bei Frauen mit VVC isoliert wurde und relativ nah mit *C. albicans* verwandt ist [42,43].

5 Virulenzfaktoren

Konsensbasiertes Statement 5.S2

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Der Schritt von der Kolonisation zur Vaginitis ist bisher nicht ganz verstanden und belegt die Bedeutung von Wirtsfaktoren.

Die Pathogenese der VVC hängt nicht nur von der Virulenz des Erregers, sondern auch von der individuellen Prädisposition und Infektabwehr ab. Eigentlich sind Hefepilze typische Opportunisten, die bei einer Schwäche der lokalen bzw. systemischen Infektabwehr eine Infektion hervorrufen, wie z.B. den Mundsoor bei HIV-positiven Personen. Die VVC ist allerdings eine Infektion der ansonsten gesunden Frau. Noch nicht ganz klar ist, warum aus einer einfachen Kolonisation mit *Candida* spp. eine akute, hochentzündliche Affektion entsteht. Tabelle 10 zeigt die Kolonisation mit verschiedenen *Candida*-Stämmen bei HIV-positiven und HIV-negativen Frauen.

Tabelle 10: *Candida*-Kolonisation der Vagina bei HIV-positiven bzw. HIV-negativen Frauen [26]

Candida-Spezies	HIV-pos. Patientinnen (24/66; 36,4%)		HIV-neg. Patientinnen (88/383; 22,9%)		p
	N	%	N	%	
<i>C. albicans</i>	14	58,3	77	87,5	0,001
<i>C. glabrata</i>	8	33,3	6	6,8	
<i>C. krusei</i>	0	-	2	2,3	
<i>C. dubliniensis</i>	0	-	1	1,1	
<i>C. parapsilosis</i>	1	4,2	1	1,1	
<i>C. famata</i>	0	-	1	1,1	
<i>C. magnoliae</i>	1	4,2	0	-	
Gesamt	24	100	88	100	

Die Unwissenheit über den Schritt von der Kolonisation zur Vaginitis belegt die Bedeutung von Wirtsfaktoren [44]. Bekannt ist, dass es nach der Kolonisation zunächst zur Adhärenz am Vaginalepithel, und darauffolgend mittels Virulenzfaktoren zur Invasion, Infektion und Inflammation kommt. Einige der *Candida*-Virulenzfaktoren, z.B. Proteasen, Lipasen und Candidalysin, befähigen eben manche aus der großen Zahl von Hefepilzen, eine Infektion zu erzeugen. Bei der Bildung von Pseudohyphen werden Pilzbestandteile gebildet, die eine heftige Chemotaxis von Granulozyten stimulieren, die daraufhin die Entzündung verursachen [45]. Hierbei könnte Candidalysin eine Rolle spielen, da es einerseits als peptidisches Toxin von *C. albicans* eine zytotoxische Wirkung auf die Wirtszellen hat, die Invasion fördert, Leukozyten rekrutiert [46,47], und andererseits die unspezifische Infektabwehr stimuliert [48].

Die Adhärenz der *Candida*-Zelle [49] an der Vaginalwand wird durch Mannoproteine ermöglicht [50,51]. Die Fähigkeit zur (Pseudo-)Hyphenbildung und die Sekretion von hydrolytischen Proteinen wie z.B. sekretorische Aspartatproteinasen (Sap 1 bis 10) sind wahrscheinlich die bedeutendsten Virulenzfaktoren [52-54]. Diese korrelieren mit der Pathogenität [55,56]. Siderophore ermöglichen die Nutzung von Wirtseisen [57,58]. Weitere Faktoren sind eine starke pH-Toleranz von 2–11 [59], sowie das Vorhandensein von Enzymen, die *Candida albicans* das Überleben in Makrophagen ermöglichen [60]. Zytologische Beobachtungen weisen darauf hin, dass Pseudohyphenfilamente mit Hefezellen bei saurem vaginalen pH-Wert (pH 4,0–5) dominieren, und dies mit der Koexpression von typischen hyphenassoziierten Genen gekoppelt ist [61].

Bei der akuten Infektion scheint es zu einer Aktivierung von Inflammasom-Rezeptoren der vaginalen Epithelzellen durch die Bildung von Virulenz- und Immun-Entzündungsfaktoren zu kommen. Pilzbestandteile, wie Glucan, Mannan und Chitin binden an spezifische Rezeptoren von Makrophagen und stimulieren diverse Zytokine [62]. Beta-Glucan bindet an Dectin-1 und stimuliert die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen [63]. Dies wiederum führt zur Aktivierung der angeborenen Immunität und des NLRP3-Inflammasoms [61], welches für die VVC von großer Bedeutung ist [64-66].

Wichtig sind in diesem Kontext auch Biofilme, in denen Pilze allein oder symbiotisch mit anderen in einer Matrixsubstanz organisiert und geschützt sind [67]. Auler et al. [68] und Chassot et al. [69] beschrieben ein Biofilm-Phänomen von *C. albicans* an Intrauterinpressaren. Ähnliches wurde von Muzny und Schwebke [67] beschrieben. Die Frage des Biofilms ist von besonderem Interesse, da es bisher unklar ist, ob *Candida* spp. sich wie Krankheitserreger oder Kolonisatoren verhalten und zum Wechsel von einem Kommensalismus in einen pathogenen Zustand beitragen [67]. Bei systematischen Untersuchungen von Frauen mit VVC wurde das schon seit längerem bekannte Phänomen [70], dass Pseudohyphen von *Candida* 8–10 Zelllagen tief in das Vaginalgewebe vordringen, beschrieben [71,72].

Eine Voraussetzung für die Invasion von *Candida* ist der Übergang von der Hefeform in die Hyphenform, was wiederum durch die Anwesenheit von Östrogenen begünstigt wird, da Pilze zytoplasmaständige Östrogenrezeptoren enthalten [73]. Wenn diese Östrogenrezeptoren stimuliert werden, steigt die Pathogenität und Virulenz von *Candida*, was wiederum erklärt, warum Frauen im gebärfähigen Alter, insbesondere bei hormoneller Kontrazeption und Schwangerschaft, häufiger an einer VVC leiden [66,67].

6 Genitale Kolonisation

Konsensbasiertes Statement 6.S3

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die einfache Kolonisation mit *Candida*-Spezies ist häufig, oft vorübergehend und außerhalb der Schwangerschaft meist nicht therapiebedürftig.

Entsprechend der Östrogenisierung der Vagina sind Mädchen vor der Menarche und Frauen nach der Menopause (ohne Hormonersatztherapie) weniger häufig vaginal kolonisiert und praktisch niemals von einer VVC betroffen [74]. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass VVC nur nach Zugabe von Östrogenen bei kastrierten Tieren auftrat. Gesunde, nicht schwangere und prämenopausale Frauen sind in etwa 20–30% der Fälle vaginal kolonisiert (Tabelle 11).

Tabelle 11: *Candida*-Spezies bei Patientinnen mit positiver vaginaler Kultur [26]

<i>Candida</i> -Spezies	Prämenopausal (82/338, 24,3%)		Postmenopausal (6/45, 13,3%)		Schwanger (52/192, 27,1%)		Nicht schwanger (30/146, 20,5%)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
	<i>p</i> = 0,003				<i>p</i> = 0,02			
<i>C. albicans</i>	75	91,5	2	33,3	48	92,4	27	90
<i>C. glabrata</i>	4	4,9	2	33,3	2	3,8	2	6,7
<i>C. krusei</i>	1	1,2	1	16,7	1	1,9	0	-
<i>C. dubliniensis</i>	1	1,2	0	-	1	1,9	0	-
<i>C. famata</i>	0	-	1	16,7	0	-	0	-
<i>C. parapsilosis</i>	1	1,2	0	-	0	-	1	3,3
Gesamt	82	100	6	100	52	100	30	100

Es gibt keinen eindeutigen Hinweis für einen Anstieg der Häufigkeit von Candidosen in der Gynäkologie, weder bei akuten, noch bei chronisch rezidivierenden Ereignissen. Schwangere Frauen sind in etwa 30% der Fälle im dritten Trimenon und jene mit

Immundefiziten meist häufiger vaginal kolonisiert, sofern die Diagnostik kulturelle Nachweismethoden umfasst [26,34].

Mittels PCR-Methoden steigt der Nachweis einer vaginalen Kolonisation erheblich an [75]. Die vaginale Kolonisation kann jedoch individuell von Zeit zu Zeit wechseln. Zu beachten ist etwa, dass ein positiver Befund auf *C. glabrata* meist nur eine Kolonisation darstellt. In einer longitudinalen Kohorten-Studie mit 1.248 asymptomatischen gesunden jungen Frauen waren 70% von ihnen über die Dauer eines Jahres mindestens einmal mit *Candida* spp. kolonisiert, allerdings nur 4% von ihnen bei allen Visiten, die alle drei Monate stattfanden. Als Risikofaktor wurden kürzlich zurückliegender sexueller Verkehr, die Injektion vom Ovulationshemmer Medroxyprogesteronacetat (MPA) und die gleichzeitige Kolonisation mit Laktobazillen und Streptokokken der Gruppe B (GBS) identifiziert [76].

Das Sperma des Partners kann mit dem identischen *Candida*-Stamm wie der in der Vagina kolonisiert sein [41], obwohl der Partner symptomfrei ist. Die *Candida*-Balanitis ist behandlungsbedürftig, jedoch kann eine vorübergehende Rötung der Eichel nach Verkehr mit einer *Candida*-kolonisierten Frau auch reaktiv sein. Es ist nicht klar, ob die Kolonisation des Genitaltraktes des Partners oder die des Orointestinaltraktes beider Partner als Quelle für chronisch rezidivierende *Candida*-Vaginitiden eine Rolle spielt [1,77].

Die relativ niedrige Eradikationsrate von 62% nach antimykotischer Therapie könnte auch durch die hohe genetische Heterogenität der *Candida albicans*-Genotypen bedingt sein. So konnte etwa gezeigt werden, dass *Candida* noch etwa 1–2 Monate nach der Therapie persistiert, was wohl weniger spezifischen Genotypen, als einer Erhöhung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) zuzurechnen ist [78].

7 Prädisponierende Wirtsfaktoren

Konsensbasierte Empfehlung 7.E2	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Etwa 70–75% aller Frauen leiden mindestens einmal in ihrem Leben an einer VVC, wobei bestimmte Risikogruppen existieren, bei denen (sofern möglich), neben ordnungsgemäßer Diagnostik und Therapie der VVC, zusätzlich die Ausschaltung des prädisponierenden Wirtsfaktors angestrebt werden sollte.	

Etwa 70–75% der ansonsten gesunden Frauen entwickeln zumindest einmal im Leben eine VVC. Dies entspricht etwa 3.619 pro 100.000 Frauen zwischen 15–54 Jahren in Deutschland [6]. Viele von ihnen leiden aber unter mehr als 4 Episoden pro Jahr, was als chronisch rezidivierende VVC (RVVC) beschrieben wird [1,32]. Bei einer Internetumfrage an 6.000 Frauen in 5 europäischen Ländern und den USA gaben je nach Land 30–50% der Frauen an, wenigstens einmal an einer VVC gelitten zu haben; etwa 9% hatten für einige Jahre an einer RVVC gelitten [79].

7.1 Diabetes mellitus

Patientinnen mit Diabetes mellitus leiden häufiger unter einer VVC, wobei die Therapie meistens dann versagt, wenn sich die Serumglukosespiegel nicht im Normalbereich befinden [29,80]. Dieser Zusammenhang ist bei schwangeren Frauen umstritten [81]. Da Gestationsdiabetes (GDM) mit einer gestörten Stoffwechselkontrolle, einem höheren Body-Mass-Index (BMI) und einer beeinträchtigten Leukozytenfunktion assoziiert ist [6,82], konnte eine Korrelation zwischen GDM und veränderter Vaginalflora bzw. Infektionen festgestellt werden [45–48,83,84]. Eine erhöhte Glykämie im Vaginalgewebe erhöht die Pilzadhäsion, das Pilzwachstum und prädisponiert Vaginalepithelzellen für die Bindung von Hefen. Zusätzlich kann eine Glykämie von 10–11 mmol/l den Abwehrmechanismus des Wirts beeinträchtigen. Eine Hyperglykämie senkt die Migration der Neutrophilen und schwächt ihre chemotaktischen und phagozytischen Kräfte, wodurch die Empfindlichkeit gegenüber einer VVC erhöht wird [6,82].

In der Schwangerschaft wurde sowohl GDM, als auch die abnorme Vaginalflora, mit ungünstigen Schwangerschaftsergebnissen in Zusammenhang gebracht [81]. Von *Candida* verursachte Infektionen scheinen häufiger mit GDM assoziiert zu sein. Zusätzlich wurden Assoziationen zwischen einer abnormalen Vaginalflora und dem Vorkommen von vorzeitigem Blasensprung, vorzeitiger Entbindung und Chorioamnionitis sowie Wochenbettkomplikationen bei Frauen mit GDM berichtet [85]. Bei Frauen mit chronisch RVVC wurde eine schwächere Glukosetoleranz als bei

gesunden Kontrollen berichtet [86]. Auch Adipositas dürfte, verbunden mit Intertrigo durch Scheuern und Schwitzen, zu Candidosen im Genitalbereich beitragen.

Obwohl *Candida glabrata* weniger virulent ist, sind Frauen mit Typ II Diabetes mellitus häufiger kolonisiert als gesunde Frauen [87,88]. Die antidiabetisch wirksamen SGLT2-Hemmer (Dapagliflozin und Canagliflozin), welche die Glykosurie erhöhen, erhöhen auch die Episoden einer VVC [5,89,90]. Auch Frauen mit einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit für Diabetes mellitus, wie etwa jene mit Cystischer Fibrose (CF), haben ein erhöhtes Risiko an VVC zu erkranken [91,92]. Bei wiederholt auftretenden Episoden einer VVC bei Diabetikerinnen ist jedenfalls auch die Kontrolle und Einstellung der antidiabetischen Medikation angebracht [46].

7.2 Antibiotika

Frauen, die bereits vaginal mit *Candida* kolonisiert sind, haben ein bis 33% höheres Risiko, nach einer antibiotischen Behandlung eine VVC zu entwickeln [93-96]. Trotzdem bleibt die Pathogenese der VVC nach Antibiotikatherapie unbekannt. Aufgrund klinischer Erfahrung kann eine antimykotische Prophylaxe nach Antibiotikatherapie zwar erwogen werden, erscheint aber u.a. aus Gründen der Resistenzbildung nicht generell empfehlenswert [97]. Die am häufigsten verschriebene wirksamste VVC-Prophylaxe stellt die Einnahme von 150 mg Fluconazol zusammen mit der Einnahme der Antibiotika dar, wobei diese zu Beginn und am Ende bzw. einmal wöchentlich verabreicht werden kann. Eine andere Möglichkeit besteht in der gleichzeitigen Einnahme von oralen oder vaginalen Probiotika. Diese Theorie basiert auf der Annahme, dass Frauen mit VVC unwirksame oder eine verringerte Anzahl vaginaler oder intestinaler Laktobazillen aufweisen bzw. sich dieser Zustand während der Antibiotikatherapie entwickelt. Hierzu bedarf es allerdings noch weiterer Studien [97].

7.3 Vaginale Mikrobiota

Obwohl die VVC oft bei Frauen mit einer normalen vaginalen Mikrobiota auftritt, wurden niedrigere Zahlen von Laktobazillen bei Frauen mit VVC, gegenüber jenen ohne VVC, berichtet [98]. Es scheint hierbei besonders auf die Diversität der Mikrobiota anzukommen, wobei das Muster bei VVC nicht so eindeutig wie etwa bei bakterieller Vaginose zu sein scheint [46]. Eine höhere Diversität der Mikrobiota ist bei der Kombination VVC mit bakterieller Vaginose zu verzeichnen, was am einfacheren Eindringen in die Vaginalepithelien in dieser Situation liegen könnte [99]. Weiters besteht eine antagonistische Wirkung einiger Laktobazillen gegen *Candida* [100,101].

Diese antagonistische Wirkung betrifft spezielle Stämme, wie etwa *Lactobacillus rhamnosus* [102-106]. So konnte etwa die vaginale Verabreichung von *Lactobacillus rhamnosus* zweimal täglich für 1 Woche nach vaginalem Miconazol bzw. *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr 35 zu einer suffizienten vaginalen Besiedlung derselben führen und nach 6 Monaten die Rezidivrate der VVC verringern [106,107]. Dieser Schutz

durch Laktobazillen beruht hauptsächlich auf deren Fähigkeit, an Vaginalepithelzellen zu haften und das Wachstum von Krankheitserregern zu hemmen. Zu diesem Zweck werden verschiedene Mechanismen eingesetzt, wie etwa Immunmodulation, Produktion von antimikrobiellen Substanzen wie organischen Säuren, Wasserstoffperoxid und Bakteriozinen, Konkurrenz um Nährstoffe und Hemmung der Adhäsion von Pathogenen an Epithelzellrezeptoren [108].

7.4 Hormonelle Faktoren

Das im Vaginalepithel unter Östrogeneinwirkung gespeicherte Glykogen dient Pilzen als Nährsubstrat [74]. Weiters sind Östrogene für die Bildung von Hemmstoffen durch die Epithelzellen verantwortlich, welche die antimykotische Funktion der Granulozyten behindern, und somit eine Leukozytenanergie bewirken [45-47]. Die Leukozytenanergie bei Vaginalmykose wird dadurch erklärt, dass die Epithelzellen unter bestimmten Umständen, wozu ein erhöhter Östrogenspiegel zählt, Hemmstoffe wie Heparansulfat bilden, welche verhindern, dass die relevanten Rezeptoren der Granulozyten mit den entsprechenden Liganden der Pilze interagieren [45,47].

Aufgrund des Östrogenspiegels und dem hohen Glykogengehalt werden am häufigsten mitzyklisch bzw. in der lutealen Phase des Menstruationszyklus Symptome der VVC angegeben, während es zu einem raschen Rückgang der Symptome nach Abfall der Östrogenkonzentration während der Menstruation kommt [109]. Neben Frauen mit kombinierten oralen Kontrazeptiva mit hohem Östrogenanteil, sind etwa auch postmenopausale Frauen mit Hormonersatztherapie, signifikant häufiger von einer VVC betroffen, im Vergleich zu jenen ohne Hormonersatztherapie [110]. Neben diesen Einflussfaktoren kann die hormonelle Situation der Frau auch einen direkten Einfluss auf die Immunantwort und die Pathogenität von *Candida* haben [111].

7.5 Kontrazeptiva

Die vaginale Kolonisation mit *Candida*-Spezies wird von oralen Kontrazeptiva mit niedrigem Östrogenanteil, welche den Kohlenstoffmetabolismus nicht nennenswert beeinflussen [112], vermutlich nicht erhöht [113]. Ähnlich verhält es sich mit der Frequenz von vaginalen Candidosen [114], wobei dies nicht unumstritten ist [115,116]. In einem systematischen Review konnte ein Trend zur Zunahme von VVC gezeigt werden, wenn orale Kontrazeptiva eingenommen wurden, was allerdings von der Dosierung des Östrogenanteils abhängig zu sein scheint [117]. Gestagene alleine scheinen einen protektiven Effekt gegen VVC zu haben [46,118]. Bezüglich der Anwendung von Hormonspiralen empfehlen Donders et al. [82] „Levonorgestrel releasing intrauterine systems“ (LNG-IUS) bei Frauen mit chronisch RVVC oder einem erhöhten Risiko für VVC zu meiden. Die Wahrscheinlichkeit für eine VVC war innerhalb des ersten Jahres LNG-IUS-Anwendung besonders, und nach 5 Jahren immer noch deutlich erhöht.

7.6 Genetische Faktoren

Für Rückfälle der VVC können auch genetische Faktoren verantwortlich sein, nachdem Genpolymorphismen des mannosebindenden Lektins [119,120] und ein Non-Sekretor-Phänotyp der AB0-Lewis-Blutgruppe als Risikofaktoren identifiziert werden konnten [121]. In Familien mit gehäuft auftretender chronisch RVVC wurden Mutationen beschrieben, wie etwa jene, die für den Verlust der letzten 9 Aminosäuren in der Kohlenhydrat-Erkennungsdomäne verantwortlich ist. Die dadurch veränderte Form des Lectins Dectin-1 führt zu einer unzureichenden Produktion von Zytokinen (Interleukin-17, Tumornekrose-Faktor, Interleukin-6) nach Stimulation mit β -Glucan oder *Candida albicans*. Im Gegensatz dazu scheint die Phagozytose und damit auch die Abtötung der Hefepilze bei betroffenen Patientinnen unbeeinflusst zu sein, was erklärt, warum ein Dectin-1-Mangel nicht mit Pilzinfektionen assoziiert ist. Die Symptomatik tritt bei homozygoten früher als bei heterozygoten MutationsträgerInnen auf, wobei neben genetischen Effekten auch hormonelle Effekte zu berücksichtigen sind. Die entsprechende Mutation ist in Teilen von Europa und Afrika mit einer Prävalenz von 3–7% relativ häufig [122].

Da Infektion gleich Kolonisation plus Disposition ist, leiden immunsupprimierte Menschen häufiger an VVC. Faktoren der angeborenen und erworbenen humoralen Immunität, die *Candida* spp. neutralisieren sollen um den Schritt von der asymptomatischen Kolonisation zur Adhärenz und Infektion zu verhindern, sind ebenso von Interesse. Th-1-induzierte dendritische T-Zellen/Langerhans'sche Zellen werden von Interleukin-12 gefördert. Orale und vaginale Epithelzellen sind hierbei in der Lage, den *Candida*-Polymorphismus (kolonisierende Blastosporen oder infizierende Pseudohyphen) zu differenzieren. Sie produzieren proinflammatorische Zytokine, die neutrophile Granulozyten aktivieren. In der Vagina sind diese allerdings nicht protektiv, sondern führen zur Inflammation.

Es konnte gezeigt werden, dass Immunbotenstoffe aus der Familie der Typ I Interferone, bekannt als Signalmoleküle, die bei Infektionen eigentlich die körpereigene Immunabwehr steuern, bei *Candida glabrata*-Infektionen die korrekte Bildung jener Proteine, die Eisen aus Makrophagen ausschleusen, stören. Wird nun der Pilz von den Makrophagen gefressen und in das Phagolysosom aufgenommen, so reichert sich in dieser Organelle nun fälschlicherweise überschüssiges Eisen an, das wiederum vom Pilz für dessen Wachstum verwertet werden kann. Ein Makrophage alleine kann bis zu 50 Pilzzellen fressen, die monatelang in ihm überleben und sich beim Platzen der Makrophagen weiterverbreiten – und damit auch die Infektion weiter verstärken [7].

In jüngerer Zeit wurden auch Antikörper (Ak) gegen *Candida*-Bestandteile als relevant beschrieben. Demnach sind Ak-produzierende B-Zellen bei VVC als protektiv anzusehen [123-127]. Frauen mit atopischer Diathese und Typ I Allergien entwickeln signifikant häufiger eine VVC als Gesunde [128]. Die klinischen Zeichen der VVC, wie Rötung und Juckreiz werden besonders bei Rezidiven als Ausdruck allergischer Phänomene gesehen [1,129]. Frauen mit einer Vorgeschichte für chronisch RVVC

exprimieren im symptomfreien Intervall Hitzeschock-Proteine, die ähnliche immunologische Abwehrreaktionen auslösen können wie *Candida*-Zellen [130,131].

7.7 Lebensstilfaktoren

Sobel [1] unterstreicht in einer Arbeit die wahrscheinlich unterschätzte Rolle des sexuellen Verhaltens für Rückfälle von VVC, da nach Sexualverkehr, insbesondere Oralverkehr, gehäuft Re-Infekte beobachtet werden können [93,116,132]. Weiters ist bekannt, dass psychosozialer Stress vermutlich über Immunsuppression eine chronisch RVVC auslösen kann [133,134]. Umgekehrt übt die Candidose einen negativen Einfluss auf das Arbeits- und Sozialleben der Patientin aus. Ernährung wird von einigen FachexpertInnen als relevant für die Entstehung einer VVC angesehen, da die Einnahme von zucker- und kohlehydratreichen Nahrungsmitteln, aber auch von jenen mit hohem Hefegehalt oder von Milchprodukten, mit einem verstärkten Pilzwachstum assoziiert war [86,135]. Gemüse- und Eiweißprodukte können jedenfalls ohne Einschränkungen konsumiert werden. Joghurt kann aufgrund seiner probiotischen Wirkung positive Effekte haben, ebenso wie Haferkleie und Leinsamen, welche antimykotische Eigenschaften aufweisen [8]. Die Evidenz in diesem Bereich ist allerdings als schwach zu bewerten.

8 Klinische Symptomatik

Konsensbasiertes Statement 8.S4

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Juckreiz ist das Hauptsymptom der VVC, wobei nicht alle Frauen, die Juckreiz beklagen, tatsächlich eine VVC haben. Neben Juckreiz klagen Betroffene häufig über vaginale Rötung, Wundheitsgefühl, Brennen, Dyspareunie und Dysurie. Symptome alleine ermöglichen es nicht, verlässlich zwischen den Ursachen einer Vaginitis zu unterscheiden.

Prämenopausale Frauen leiden meist unter einer vaginalen Candidose, die sich auf das Vestibulum und die Vulva ausdehnen kann, während postmenopausale Frauen primär in der Leisten-/Inguinalregion sowie der Vulva betroffen sind. Es gibt keine *Candida*-Zervizitis. Bei prämenopausalen Frauen treten die Symptome typischerweise prämenstruell auf, da die von Östrogenen induzierte Zellproliferation und von Progesteron induzierte Zytolyse Glykogen freisetzt, das von Laktobazillen verstoffwechselt werden kann, so dass der Glukosespiegel im Gewebe erhöht ist [93].

Aus klinischer und therapeutischer Sicht ist eine Einteilung in komplizierte und unkomplizierte Fälle zu empfehlen [1]. Allerdings werden die darin zur Abgrenzung erwähnten Pseudohyphen nicht immer in allen Fällen sogenannter „unkomplizierter Candidosen“ mikroskopisch identifiziert. In etwa 90% ist Juckreiz das wichtigste, jedoch nicht verlässliche Symptom, da nur 35–40% jener Frauen, die Juckreiz beklagen, tatsächlich eine VVC haben [26,75,136]. Vaginaler Fluor kann unterschiedlich sein, von der Konsistenz dünnflüssig (oft zu Beginn einer akuten VVC) bis flockig sein, oder bei chronisch RVVC oft gänzlich fehlen [6,137]. Im Gegensatz zur bakteriellen Vaginose riecht Fluor bei VVC nicht unangenehm und ist meist von weißlich klumpiger Konsistenz [6].

Neben dem meist prämenstruellen Juckreiz in der Vulva und/oder der Vagina beklagen die meisten Patientinnen mit VVC eine vaginale Rötung, Wundheitsgefühl, Brennen, Dyspareunie und Dysurie [6]. Diese Symptome alleine erlauben es dem Kliniker allerdings oft nicht, verlässlich zwischen den Ursachen einer Vaginitis zu unterscheiden. Juckreiz und Rötung sind bei VVC nicht immer vorliegend [136]. Die kleinen Labien können ödematös sein und besonders bei RVVC kommen häufig brennende Rhagaden vor.

Die Symptomatik der VVC scheint unter anderem mit dem Vorkommen von extrazellulären Matrix-Metalloproteinasen und im Speziellen der Matrix-Metalloproteinase-8 (MMP-8) assoziiert zu sein [138]. Die in ausgeprägten Fällen auftretende und nach erfolgreicher Therapie der Candidose persistierende

Vestibulodynie wird durch eine Fibroblasten-medierte proinflammatorische Immunantwort auf *Candida* induziert [139].

Neben den typischen Symptomen einer VVC durch *C. albicans* ist die *C. glabrata*-Vaginitis selten und kommt gewöhnlich im späten prä- und peripausalen Lebensabschnitt vor [27,35,140-142]. Die *C. krusei*-Vaginitis [37] und die *C. parapsilosis*-Vaginitis [36] sind meist ähnlich wie jene durch *C. glabrata* mit nur milden klinischen Symptomen und Beschwerden verbunden. *Saccharomyces cerevisiae* ist apathogen und als Verursacher einer Vaginitis daher unwahrscheinlich [38,39,143].

Die Vulvakandidose wird aus dermatologischer Sicht in eine vesikulöse, ekzematöide und folliculäre Form unterschieden [15]. Viele Frauen mit sekundärer Vestibulodynie berichten von VVC vor Ausbruch der vestibulären Schmerzen. In einem Tierversuch konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen VVC und Vestibulodynie, sowie die Einsprossung ungewöhnlich vieler und dicker Nerven in die oberflächlichen Epithelschichten, mit signifikanten immunhistochemischen Veränderungen dargestellt werden [144].

Die Symptomatik der VVC bringt, insbesondere bei rezidivierenden Geschehen (RVVC) eine mit etablierten Evaluationskriterien gemessene Einschränkung der Lebensqualität mit sich. Diese ist vergleichbar mit jener von Patientinnen, die an Asthma bronchiale oder chronisch obstruktiver Bronchitis leiden, und ist assoziiert mit einer signifikant reduzierten Produktivität im Berufs- und Alltagsleben [145].

9 Diagnostik

Konsensbasierte Empfehlung 9.E3

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Diagnose VVC soll anhand der Kombination aus Klinik und dem mikroskopischen Nachweis von (Pseudo-)Hyphen gestellt werden, wobei bei unklaren Fällen die Diagnostik auf kulturelle Methoden erweitert werden soll.

Die klinische Diagnose der VVC kann mitunter schwierig sein, denn trotz *Candida*-Nachweis bei z.B. Juckreiz im Introitus muss nicht immer eine VVC vorliegen. In einer prospektiven Studie zur Genauigkeit der klinischen Diagnose von bakterieller Vaginose, Trichomoniasis und VVC bei 535 Soldatinnen mit vulvovaginalen Beschwerden betrug Sensitivität und Spezifität der Diagnose mit klassischer Diagnostik (Anamnese, vaginaler Untersuchung, pH-Wert, Mikroskopie des Nativpräparates) 83,8% bzw. 84,8% [146], was die Ergebnisse von vorangegangenen Studien bestätigte [147].

9.1 Notwendige Diagnostik

Konsensbasierte Empfehlung 9.E4

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die mikroskopische Untersuchung mit Kochsalzlösung bei 400-facher Vergrößerung soll zur Orientierung als erster diagnostischer Schritt durchgeführt werden.

In der Diagnostik ist das Vorhandensein von (Pseudo-)Hyphen erforderlich, um eine *Candida*-bedingte Vaginitis nachzuweisen und von der asymptomatischen Kolonisation zu unterscheiden. Essentiell sind die Anamnese, die gynäkologische Untersuchung und die mikroskopische Untersuchung des Fluors mittels Kochsalzlösung (oder alternativ 10%-iger KOH-Lösung) bei zumindest 400-facher Vergrößerung (10x Okular plus 40x Objektiv) im Licht- oder besser Phasenkontrastmikroskop [38,148]. Gegebenenfalls kann auch eine pH-Messung erfolgen. Sprosszellen (Blastosporen) oder (Pseudo-)Hyphen können in etwa 50–80% der Fälle der VVC im Mikroskop gefunden werden [1,147], während sie bei Kolonisation nur in etwa der Hälfte der Fälle mikroskopisch gesehen werden. Es können, müssen aber nicht, vermehrt Leukozyten im Fluor gefunden werden. Falls mikroskopisch keine Blastosporen oder (Pseudo-)Hyphen gefunden werden können, ist die Keimmenge vermutlich so gering,

dass die Untersuchung mit geringer Sensitivität negativ bleibt. Da die Kultur sensitiver ist und da trotz geringer Pilzlast eine Entzündung ausgelöst werden kann, sollte z.B. bei einer chronisch RVVC die kulturelle Untersuchung mit Artbestimmung durchgeführt werden. Die Bestimmung der MHK ist in der Regel nicht notwendig [93,149,150], da die klinische Resistenz nicht mit der MHK korreliert [1].

Das typische Medium zur kulturellen Diagnostik der *Candida*-Arten ist der Sabouraud-2%-Glucose-Agar. Zusätzlich kommen andere Medien zum sensitiven Nachweis von *Candida* zum Einsatz, wie etwa zur Differenzierung CHROMagar™ oder Mikrostix-*Candida*. Chromogene Medien bieten die Möglichkeit, bestimmte *Candida* spp. aufgrund ihrer Pigmentierung sofort zu identifizieren und erleichtern den Nachweis von Mischkulturen bei gleichzeitigem Vorkommen von zwei oder mehreren unterschiedlichen Hefearten, z.B. *C. albicans* und *C. glabrata*. Die Patientin leidet in diesem Fall üblicherweise unter einer *C. albicans*-Vaginitis, während nach einer Behandlung die meist resistente *C. glabrata in-situ* verbleibt. Diese ist dann meistens nur kolonisierend vorhanden und muss bei Beschwerdefreiheit nicht erneut therapiert werden. Eine *in-vitro* Empfindlichkeitstestung ist allenfalls bei Nachweis von Non-*albicans*-Arten und chronisch-rezidivierenden Verläufen anzudenken.

Unter Anwendung eines modernen DNA-Hybridierungstests des vaginalen Fluors vom Spekulum der gynäkologischen Untersuchung kann eine Sensitivität und Spezifität bei der Detektion von *Candida* spp. von bis zu 96,3% erreicht werden [151]. Die Detektion mittels Whole-Genome-Sequencing besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität in der *Candida*-Diagnostik [152]. Tabelle 12 zeigt die Verteilung der *Candida*-Spezies bei Frauen mit akuter VVC in Europa.

Tabelle 12: Verteilung der *Candida*-Spezies bei Frauen mit akuter VVC in Europa [25]

<i>Candida</i>-Spezies	N	%
<i>C. albicans</i>	450	94,8
<i>C. glabrata</i>	10	2,1
<i>C. krusei</i>	4	0,8
andere (<i>C. tropicalis</i> , <i>C. kefyr</i> , <i>C. africana</i> , <i>S. cerevisiae</i>)	11	2,3
Gesamt	475	100

9.2 Unsinnige Diagnostik

Konsensbasiertes Statement 9.S5

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Serologische Tests, vor allem Antikörperspiegelbestimmungen, haben in der Diagnostik der VVC keinen Stellenwert.

Serologische Tests werden als nicht nützlich in der Diagnostik der VVC angesehen, da Antikörperspiegel sowohl bei Frauen mit, als auch bei Frauen ohne VVC, etwa aufgrund einer intestinalen Kolonisation messbar sind. Die oberflächliche VVC verursacht keine erhöhten Antikörperspiegel.

10 Therapie

Konsensbasierte Empfehlung 10.E5

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die akute VVC sollte je nach individuellen Bedürfnissen der Frau entweder mit lokalen oder mit oralen Antimykotika behandelt werden, während bei einer chronisch RVVC primär die orale Therapie, eventuell im Sinne einer länger andauernden Suppressionstherapie, durchgeführt werden sollte.

Die asymptomatische vaginale Kolonisation bedarf selbst bei hoher Keimzahl keiner Therapie, falls die Patientin immunkompetent ist und nicht unter einer chronisch RVVC leidet. Im Falle einer Infektion besteht selbst bei niedriger Keimzahl eine Therapiebedürftigkeit, wobei zahlreiche Therapiemöglichkeiten existieren [153]. Die im Folgenden genannten Wirkstoffe kommen zum Einsatz: Azole, welche die Bildung von Lanosterol zu Ergosterol der Hefezellmembran verändern [154]; Polyene, welche Komplexe mit dem Ergosterol der Sprosspilzmembran bilden und so deren Permeabilität verändern [155]; Ciclopiroxolamin, welches wichtige Enzyme, die Eisen benötigen, durch Chelatbildung behindern [156]. Im Falle einer chronisch RVVC kann eine Dosis-reduzierende Suppressionstherapie erwogen werden. Hierzu besteht ein Schema mit Fluconazol 200 mg oral an 3 Tagen pro Woche während der ersten Woche, bei Beschwerde- bzw. Pilzfreiheit wöchentlich über 2 Monate, dann alle 2 Wochen über 4 Monate, anschließend einmal monatlich über 6 Monate.

10.1 Therapie der akuten *Candida*-Vulvovaginitis

Konsensbasiertes Statement 10.S6

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Therapie der akuten VVC mit topischen oder oralen Imidazolderivaten, Polyenen und Ciclopiroxolamin zeigt äquivalente Therapieerfolge. Die Behandlung eines asymptomatischen Sexualpartners ist bei einer akuten VVC nicht indiziert.

Die akute VVC sollte bei Erstmanifestation lokal, primär mit topischen Imidazolderivaten (Clotrimazol, Econazol, Isoconazol, Fenticonazol, Miconazol) behandelt werden (Tabelle 13). Es existieren Vaginalsuppositorien und -cremes mit Dosierungen bzw. Zubereitungen für eine Behandlungsdauer zwischen 1 und 3 Tagen, sowie zwischen 6 und 7 Tagen [157]. Das *Centers for Disease Control and Prevention*

(CDC) in den USA empfiehlt ebenso Tioconazol, Butaconazol oder Terconazol lokal, diese sind aber im deutschsprachigen Raum nur eingeschränkt erhältlich [158].

Alternative Therapieoptionen bei der nicht-schwangeren Frau sind orale Triazole (Fluconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol), Polyene (Nystatin) [1,159,160], oder Ciclopiroxolamin [161]. Das Polyen Amphotericin-B ist nur als Lutschtablette oder Suspension, jedoch nicht für den vaginalen Gebrauch erhältlich.

Tabelle 13: Therapieoptionen bei Erstmanifestation einer akuten VVC

Lokalthherapie (bei Erstmanifestation)		
Clotrimazol	200 mg Vaginaltabletten 1x tgl für 3 Tage	
	500 mg Vaginaltablette einmalig	
Econazol	150 mg Vaginalzäpfchen 2x tgl. alle 12 Stunden	
	150 mg Vaginalzäpfchen 1x tgl. für 3 Tage	
Fenticonazol	600 mg Vaginalkapsel 1x tgl.	<i>Bei Bedarf wiederholen</i>
Isoconazol	150 mg Vaginalzäpfchen 2x tgl. alle 12 Stunden	
	150 mg Vaginalzäpfchen 1x tgl. für 3 Tage	
	600 mg Vaginalzäpfchen einmalig	
Alternative Therapien (bei massiver Erstmanifestation)		
Fluconazol	150 mg oral einmalig	
	50 mg oral 1x tgl. für 7–14 Tage	
	100 mg oral 1x tgl. für 14 Tage	<i>Bei Immunsupprimierten Pat.</i>
Itraconazol	100 mg oral 2x2 Kapseln tgl. postprandial	
	100 mg oral 1x2 Kapsel tgl. für 3 Tage	
Nystatin	100.000 I.E. Vaginaltablette für 14 Tage	
	200.000 I.E. Vaginaltablette für 6 Tage	
Ciclopiroxolamin	50 mg (1 Applikatorfüllung) 1x tgl. für 6–14 Tage	<i>evtl. über internationale Apotheke</i>

Die mykologischen und klinischen Heilungsergebnisse nach den verschiedenen geprüften Therapieverfahren sind zwischen den verschiedenen Therapien äquivalent und bewegen sich zwischen 85% bei 1–2 Wochen und 75% bei 4–6 Wochen nach Behandlungsende [9,25,162-164]. Die Heilungsergebnisse bei nicht-schwangeren Frauen scheinen unter lokaler und oraler Therapie vergleichbar zu sein [165]. So konnte etwa gezeigt werden, dass die Lokalthherapie mit 500 mg Clotrimazol als Vaginaltabletten oder auch 10%-iger Vaginalcreme genauso effektiv wie die einmalige orale Gabe von 150 mg Fluconazol ist [166]. Ebenso konnten keine signifikanten Unterschiede bei der subjektiven Symptomlinderung zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen festgestellt werden.

In der Schwangerschaft scheinen die Heilungsergebnisse mit topischen Imidazolen signifikant besser als mit topischem Nystatin zu sein [12].

Falls die Candidose die Region der Vulva außerhalb des Introitus vaginae oder die Inguinalregion miteinschließt, ist eine antimykotische Hautcreme (z.B. Clotrimazol) für eine Behandlungsdauer von einer Woche zweimal täglich empfehlenswert. Die kombinierte Behandlung der akuten VVC intravaginal und zusätzlich mit Creme für den äußeren Genitalbereich und die Vulva scheint günstigere Heilungsergebnisse zu erzielen, als die intravaginale Therapie alleine. Allerdings liegen dazu kaum Studien vor [167,168].

Die notwendige Menge an Creme für die topische Therapie wird seitens der Hersteller mit ungefähr einem halben Zentimeter Stranglänge angegeben. Um direkt zum Ort der Entzündungsreaktion vorzudringen und damit Rezidiven von unerreichten hinteren Stellen vorzubeugen, existieren Applikatoren, mit denen Vaginaltabletten und Cremes in den Fornix vaginae vorgeschoben und appliziert werden können.

Eine alleinige Behandlung der Vulva ohne die gleichzeitige Eradikation von Mikroorganismen im Vaginalreservoir kann zwar eine vorübergehende symptomatische Linderung bringen, jedoch nicht zur endgültigen Heilung verhelfen. Ein wirksames Management beruht nicht auf dem maximalen Aufwand, alle Hefepilze aus dem unteren Genitaltrakt auszurotten, sondern auf der Verringerung ihrer Anzahl in einem Maße, bei dem die Beschwerden verschwinden. Letzteres kann durch die Anwendung von vaginalen und/oder oralen Antimykotika in gleichwertiger Weise erzielt werden [169].

Neben den Antimykotika können Antiseptika wie etwa Dequaliniumchlorid als alternative Therapieoptionen eingesetzt werden [170,171]. Auch Octenidin dient zur Desinfektion und ist als Alternative bei akuter VVC erprobt [172,173].

Die „blinde“ Behandlung des asymptomatischen Sexualpartners ist für die Patientin ohne Nutzen [1,174,175]. Es existieren keine eindeutigen Studienergebnisse zur Frage ob die Mitbehandlung des kolonisierten aber asymptomatischen Partners einen Nutzen für die betroffene Patientin hat.

Die Prävalenz der VVC ist bei HIV-positiven Frauen erhöht. In einer Leitlinie zur Behandlung von opportunistischen Infektionen und HIV wird auf die Problematik und

möglichen Therapieprobleme hingewiesen [176]. Sexualpartner von betroffenen Frauen sollten bei eigener Disposition zu *Candida*-Balanitis auf die erhöhte Infektionsgefahr aufmerksam gemacht werden. Es existieren Berichte über einen protektiven Effekt auf die *Candida*-Kolonisation von Immunsupprimierten durch die Verabreichung einer antiretroviralen Therapie bei HIV-positiven Frauen [177].

10.2 Nebenwirkungen

Konsensbasiertes Statement 10.S7	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Alle gängigen vaginalen und topischen Antimykotika sind grundsätzlich gut verträglich.	

Alle gängigen vaginalen und topischen Antimykotika werden grundsätzlich gut vertragen. Azole und Ciclopiroxolamin können in 1–10% der Fälle leichtes lokales Brennen verursachen [25,160]. Lokale Reaktionen bzw. Irritationen führen häufig zu einer reduzierten Compliance der Patientin und können als Resistenz gegen die Therapie fehlinterpretiert werden [178].

Allergische Reaktionen sind möglich, aber selten. Das hydrophile Fluconazol und das lipophile Itraconazol verursachen bei den üblichen Dosierungen selten Nebenwirkungen. Bei der systemischen Therapie verursacht Itraconazol jedoch deutlich mehr Nebenwirkungen als Fluconazol (z.B. anaphylaktoide Reaktionen, Kopfschmerzen, u.a.).

Bei einer systemischen Azol-Therapie sollten jedoch auch Wechselwirkungen mit weiteren Therapeutika beachtet werden, insbesondere wenn diese über Cytochrom P450 3A4 verstoffwechselt werden. Bei der lokalen Anwendung von Azol-Antimykotika ist die Patientin darüber aufzuklären, dass die Funktionsfähigkeit und Zuverlässigkeit von Gummidiaphragmen sowie Latex-Kondomen beeinträchtigt sein kann.

10.3 Resistenzbildung

Konsensbasierte Empfehlung 10.E6	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Unnötige antimykotische Therapien können durch Selektion weniger empfindlicher Stämme zu Resistenzen führen und sollen daher vermieden werden.	

Obwohl vaginale *Candida albicans*-Spezies mit höheren MHK gegen Fluconazol gefunden wurden [179], sind Fälle von Azol-Resistenzen bei vaginaler Candidose bisher sehr selten zu verzeichnen [179,180]. Fluconazol-resistente *Candida*-Spezies können das Resultat von jahrelanger, wahlloser Medikamentenverordnung sein. Alter, Vorerkrankungen, ein geschwächtes Immunsystem oder eine schwere Immunsuppression (z.B. im Rahmen von Transplantationen) gelten als Risikofaktoren für eine Resistenzbildung. Es besteht zwar Verständnis über die Azolresistenz in Hefen, allerdings sind die Behandlungsmöglichkeiten für Patientinnen mit refraktären Symptomen begrenzt. Neue therapeutische Optionen und Strategien sind erforderlich, um die Herausforderung der Azolresistenz zu bewältigen [3].

10.4 Non-*albicans*-Vaginitis

Konsensbasierte Empfehlung 10.E7	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei chronisch RVVC und Non- <i>albicans</i> -Vaginitiden sollte geprüft werden, ob die angegebenen Symptome für eine Mykose sprechen und (nach Resistenzprüfung) tendenziell Reserve-Antimykotika zur Anwendung kommen. Dies gilt insbesondere für Infektionen mit <i>Candida glabrata</i> .	

Wiewohl der Nachweis von *Candida glabrata* häufig nur auf eine Kolonisation hindeutet, versagt bei tatsächlichen *Candida glabrata*-Vaginitiden für gewöhnlich die übliche vaginale oder orale Behandlung. Im Falle einer *Candida glabrata*-Vaginitis kann die lokale Gabe von Nystatin oder Ciclopiroxolamin erwogen werden.

Sobel et al. [181] empfehlen im Falle von *C. glabrata* die vaginale Applikation von 600 mg Borsäurezäpfchen für 14 Tage, während andere Autoren Amphotericin-B empfehlen [182]. Die European Chemicals Agency (ECHA) warnt vor der Applikation von Borsäure, da sie die Fruchtbarkeit beeinträchtigen und embryotoxisch sein kann. Als *ultima ratio* unter Anwendung und unter Anwendung kontrazeptiver Maßnahmen kann Borsäure als magistrale Rezeptur im Einzelfall und ausschließlich bei nicht-schwangeren Frauen in Erwägung gezogen werden. Der Einsatz von Borsäure sollte jedenfalls auf den „Off-label-use“ in Ausnahmefällen limitiert werden [8].

Als mögliche Alternative gilt das ebenso magistral herzustellende Pyrimidin-Derivat 17%-iges 5-Flucytosin, das in therapieresistenten Fällen nach einer zweiwöchigen vaginalen Behandlung in 90% der Fälle erfolgreich war [181]. Die Therapie mit Echinocandinen (z.B. Micafungin) ist nur bei massiven Beschwerden vertretbar, da es sich um eine Therapie für eine nicht-zugelassene Indikation mit sehr geringer Evidenz handelt [183].

Die *Candida krusei*-Vaginitis ist gegen Fluconazol und Itraconazol, aber teilweise auch gegen Posaconazol und einige Imidazole resistent. Nach dem primären

Therapieversuch mit topischem Clotrimazol 100 mg für 2 Wochen kann eine Therapie mit Ciclopiroxolamin [38] oder Nystatin [37] versucht werden. Nebenwirkungen, Toxizität und Allergien scheinen klinisch nicht bedeutend zu sein. Entsprechend der Seltenheit solcher Fälle gibt es jedoch kaum Studienergebnisse. Dequaliniumchlorid ist *in-vitro* wirksam und kann als etwaige Alternative angesehen werden [170,171], ebenso wie Octenidin und andere Antiseptika [172,173].

Candida dubliniensis scheint im Vergleich zu *C. albicans* eine geringere Virulenz in Bezug auf infektiöse Geschehen der tieferen Organe und der Blutbahn zu besitzen [184]. Der aktuellen Datenlage zufolge ist *C. dubliniensis* zwar empfindlich auf Imidazole, entwickelt jedoch Resistenzen gegen Fluconazol, im Speziellen bei Patientinnen unter Langzeittherapie [185]. *C. tropicalis* und *C. guilliermondii* sollten wie eine konventionelle *C. albicans*-Vaginitis behandelt werden. *C. kefyr* ist apathogen und daher als Verursacher einer Vaginitis unwahrscheinlich.

10.5 Chronisch rezidivierende *Candida*-Vulvovaginitis

Konsensbasierte Empfehlung 10.E8

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei einer chronisch RVVC kann eine antimykotische Langzeitbehandlung durchgeführt werden, wobei verschiedene Schemata mit geringer Evidenz existieren.

Da Infektion gleich Kolonisation plus Disposition ist und eine Therapie gegen die Disposition (die immunologische lokale Schwäche) bisher nicht erprobt ist, werden lokale oder orale Erhaltungstherapien (Suppressionstherapien) bei chronisch RVVC empfohlen, um Rückfälle zu vermeiden [163,186-189]. Die chronisch RVVC ist mit einer chronischen Erkrankung vergleichbar [190].

Die Ergebnisse von Therapien mit Clotrimazol 500 mg lokal, Ketoconazol 100 mg oral und Fluconazol 150 mg oral sind vergleichbar, wobei Ketoconazol Tabletten seit dem Jahr 2012 nicht mehr erhältlich sind. Bei etwa der Hälfte der Patientinnen tritt bereits kurz nach Beendigung der Initialtherapie ein Rückfall auf [163,189]. In einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie mit 387 Frauen, die 150 mg Fluconazol wöchentlich für 6 Monate erhielten, waren 42,9% der Patientinnen mit Fluconazol und 21,9% der Patientinnen mit Placebo nach 12 Monaten krankheitsfrei [163]. Die Therapie mit lokalem Nystatin scheint bei der chronisch RVVC, insbesondere bei Non-*albicans*-Stämmen und Fluconazol-resistenten Stämmen wirksam zu sein [159].

Donders et al. [120,191] empfehlen im Falle einer chronisch RVVC eine Initialdosis von 200 mg Fluconazol an 3 Tagen in der ersten Woche, gefolgt von einem Erhaltungsregime ab Beschwerde- bzw. Pilzfreiheit mit einmal 200 mg Fluconazol pro Monat über ein Jahr (Abb. 2). Hierbei waren knapp 90% nach 6 Monaten und 77%

nach einem Jahr krankheitsfrei [120,191]. Die kumulative Gesamtdosis beim Schema nach Donders beträgt 3.800 mg Fluconazol in 6 Monaten und 5.000 mg pro Jahr. Bei Einnahme von 150 mg Fluconazol pro Woche beträgt diese nach 6 Monaten 3.600 mg und 7.200 mg pro Jahr bei etwa gleichen Therapieergebnissen.

Laut neuesten Erkenntnissen haben Frauen mit familiärer Atopie, längerer Symptombdauer und schwerer vaginaler Exkoration ein erhöhtes Risiko, nicht auf eine Fluconazol-Erhaltungstherapie anzusprechen [192]. Die Fluconazol-Suppressionstherapie scheint insgesamt jedoch hochwirksam bei der Vorbeugung von VVC-Symptomen zu sein, jedoch ist sie selten kurativ [48]. Ein Rückfall tritt häufig nach Absetzen der Erhaltungstherapie wieder auf. Die Entwicklung einer Arzneimittelresistenz bei *C. albicans*-Isolaten nach einer langandauernden antimykotischen Therapie ist eine Komplikation, über die bisher wenig bekannt ist.

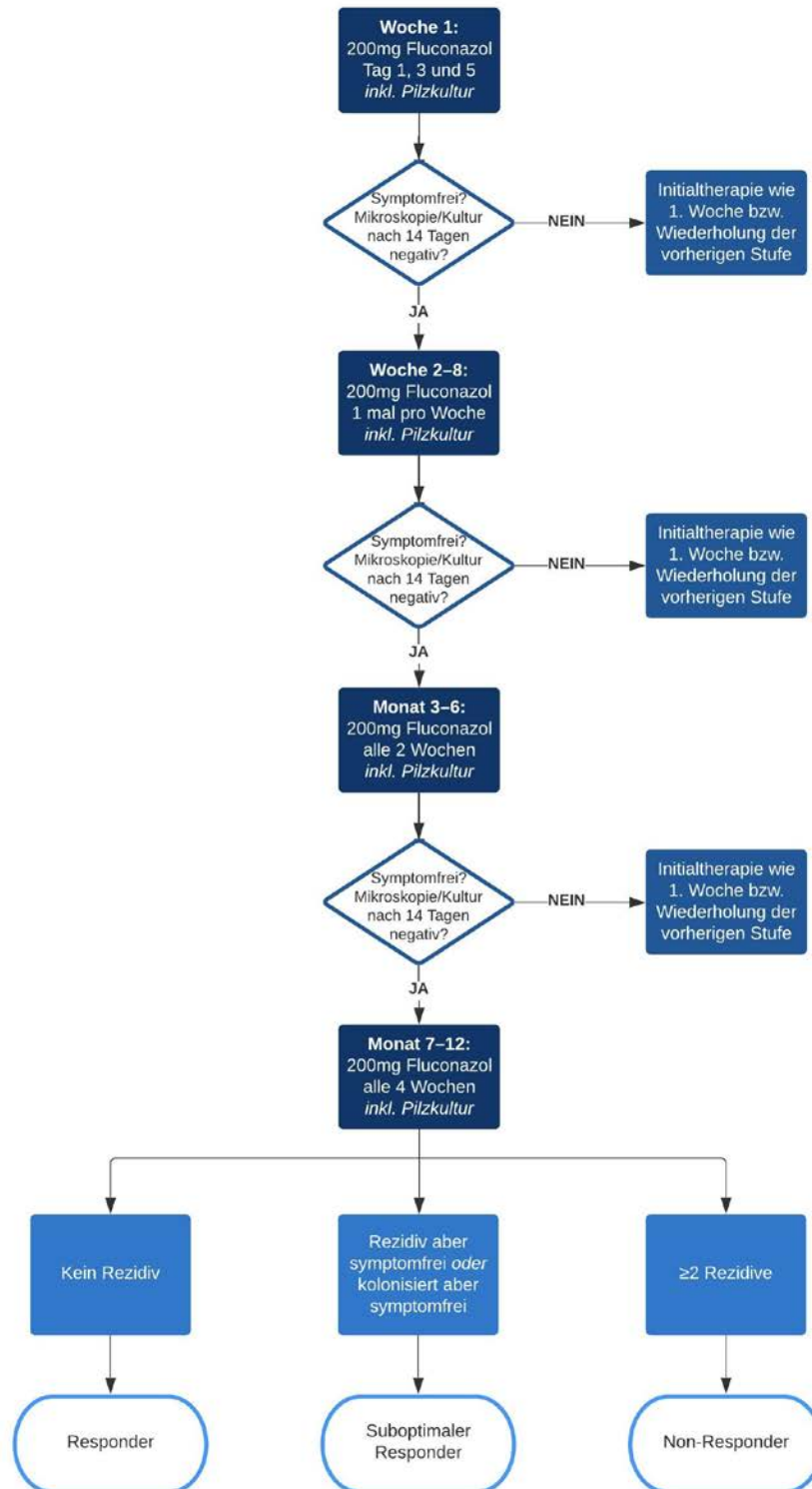
Grinceviciene et al. [193] berichten, dass das sexuelle Verhalten kein Risikofaktor für das Nicht-Ansprechen auf eine Fluconazol-Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit einer chronisch RVVC zu sein scheint. Desweiteren stützt diese Studie die Annahme, dass asymptomatische Sexualpartner von jenen Patientinnen, die an einer chronisch RVVC leiden, keine Behandlung benötigen, um die Rezidivrate bei diesen Frauen zu verbessern [193]. Im Falle von Beschwerden oder beim Nachweis von Hefepilzen am Penis oder im Sperma des Partners kann eine Fluconazol-Therapie mit einmalig 150 mg für diesen indiziert werden.

Bei jenen Frauen, die an einer chronisch RVVC leiden, sollte in Erwägung gezogen werden, ein liegendes Intrauterinpessar zu entfernen, da bei Levonorgestrel-haltigen, aber auch bei Kupferspiralen, signifikant häufiger kulturell *Candida albicans* gefunden wurde, als bei Frauen ohne Rezidive [194]. Erst nach Entfernen des Intrauterinpessars unter laufender Fluconazol-Therapie wurden diese Frauen für längere Zeit rezidivfrei [195].

Während die Therapie einer akuten VVC 1–7 Tage dauert und aus einem kurzfristig verabreichten typischen Wirkstoff oder einer Einzeldosis besteht, und damit Heilungsraten von über 80% erreicht werden können, kann dies bei der chronisch RVVC nicht berichtet werden. Die längerfristige Therapie mit Fluconazol verringert zwar die klinische Rezidivrate während der Therapie bei RVVC-Patientinnen, eine langfristige Remission bleibt jedoch meist aus. Darüber hinaus gibt es gut charakterisierte Sicherheitsrisiken für Fluconazol, darunter Lebertoxizität, Arzneimittelwechselwirkungen, sowie Warnhinweise zur Schwangerschaft.

Die Ergebnisse einer rezenten Studie [196] brachten zuversichtliche Ergebnisse in Bezug auf einen neuartigen Wirkstoff: VT-1161 ist ein oraler, selektiver Inhibitor der fungalen Lanosterin-Demethylase (CYP51A1), der durch seinen gezielten Mechanismus Sicherheitsprobleme und Wirksamkeitsbeschränkungen gezielt minimiert. VT-1161 zeigte in der Therapie einer chronisch RVVC eine starke Aktivität gegen Azol-resistente *C. albicans* und Non-*albicans*-Arten wie *C. glabrata* und *C. krusei*, da die betroffenen Patientinnen über 48 Wochen keine Rezidive zeigten [196].

Abbildung 2: Suppressionstherapie mit Fluconazol bei chronisch RVVC



10.6 Therapie in der Schwangerschaft

Konsensbasierte Empfehlung 10.E9

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Im Falle einer VVC während der Schwangerschaft soll insbesondere im ersten Trimenon mit lokalem Clotrimazol behandelt werden, um das Risiko für fetale Fehlbildungen und einen Frühabort zu vermeiden.

In mehreren retrospektiven Studien [197-200] sowie in einer prospektiv randomisierten Studie [201] wurde eine signifikante Reduktion von Frühgeburten nach einer vaginalen Behandlung mit Clotrimazol im Falle einer VVC im ersten Trimester der Schwangerschaft festgestellt. In einer australischen Studie mit relativ kleiner Fallzahl wurde eine Tendenz zur Reduktion von Frühgeburten nach Clotrimazol im ersten Trimester berichtet [202]. Eine weitere retrospektive Arbeit berichtete über eine erhöhte Frühgeburtenrate nach rezidivierender asymptomatischer *Candida*-Kolonisation in der Frühschwangerschaft [203]. Ein etwaiger Effekt scheint insbesondere im zweiten Trimenon relevant zu sein [204].

Fast alle der gesunden reifen Neugeborenen, die während der vaginalen Geburt von der mütterlichen Vagina mit *C. albicans* kolonisiert worden sind, bekommen während des ersten Lebensjahres mit einem Gipfel in der 2.–4. Lebenswoche einen Mundsoor und/oder eine sogenannte „Windeldermatitis“ [205,206]. Es gibt daher eine Empfehlung zur prophylaktischen Therapie der asymptomatischen *Candida*-Kolonisation in den letzten Wochen der Schwangerschaft, um beim Neugeborenen während der vaginalen Geburt die Kolonisation und nachfolgende Infektionen zu verhindern. Dadurch wird das Risiko von Mundsoor und Windeldermatitis signifikant von 10% auf 2% in der 4. Lebenswoche reduziert [205,207,208]. Die Dauer der topischen Therapie sollte 6–7 Tage betragen.

Initial wurden bei Triazolen, die seit 1990 Anwendung finden, keine neonatalen Missbildungen nach der Einnahme im ersten Trimenon beobachtet [197,209]. Die Einnahme von Fluconazol in der gynäkologisch üblichen Dosis von 150–300 mg/Tag galt während der Schwangerschaft lange als unbedenklich, wiewohl nicht für Schwangere zugelassen. Bei geringen Dosen von ≤ 150 mg scheint auch kein embryopathisches Risiko zu bestehen [13]. Bei einer kumulativen Dosis von 150–6.000 mg Fluconazol im ersten Trimenon wurde jedoch in einer großen dänischen Registerstudie ein signifikant höheres Vorkommen der fetalen Fallot-Tetralogie berichtet (Odds ratio 3,16, 95% Konfidenzintervall, 1,49–6,71) [210]. Allerdings waren die Fallzahlen in dieser Studie relativ klein. Dieselbe Arbeitsgruppe berichtete über ein erhöhtes Abortrisiko nach oraler Fluconazol-Therapie während der Frühschwangerschaft [211].

In der US-Amerikanischen „National Birth Defects Prevention Study“ wurden die Daten von 43.257 Frauen analysiert. Die Autoren fanden eine signifikante Assoziation zwischen einer niedrig-dosierten Fluconazol-Einnahme während des ersten Trimenons und dem Vorkommen von fetalen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten sowie der Transposition der großen Gefäße [212]. Zur Anwendung von Dequaliniumchlorid als Alternative während der Schwangerschaft existieren zwar wenige klinische Studien, welche jedoch über gute Verträglichkeit und Effektivität berichten [170,171,173].

10.7 Selbstmedikation

Konsensbasierte Empfehlung 10.E10	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Therapie der VVC soll nach einer korrekt durchgeführten und ärztlich gesicherten Diagnose, anhand von Anamnese, Klinik, Nativpräparat und ggf. Pilzkultur, erfolgen.	

Die Selbstmedikation oder OTC-Therapie (OTC, over-the-counter) der VVC mit Clotrimazol, und in einigen Ländern auch mit Fluconazol, wird mittlerweile in weit mehr als 80% der Fälle betrieben. Die ersten hoffnungsvollen Erwartungen der frühen 90er Jahre des vorigen Jahrhunderts aufgrund von Mitteilungen, dass Patientinnen ihre VVC fast immer selbst korrekt diagnostizieren könnten, konnten langfristig nicht erfüllt werden [76,213]. Laut einer Studie litten lediglich ein Drittel der Frauen, die vaginale Antimykotika zur Selbsttherapie gekauft hatten, tatsächlich an einer VVC [214]. Daher sollte nur nach einer korrekt durchgeführten, ärztlich gesicherten Diagnose behandelt werden, um Resistenzbildung und ungerechtfertigte Nebenwirkungen zu vermeiden.

10.8 Bedeutung von Probiotika

Konsensbasiertes Statement 10.S8	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Probiotika scheinen sich positiv auf die Vorbeugung einer VVC auszuwirken, wobei die Evidenz diesbezüglich begrenzt ist.	

Aufgrund der antagonistischen Wirkung mancher Laktobazillen bei der durch *Candida* verursachten Vulvovaginitis werden Probiotika als natürlicher Ansatz zur Vorbeugung und Behandlung von Infektionen angesehen. Extragenitale Lokalisationen wie der Darm dienen als Reservoir für die Rekolonisation bei Frauen mit chronisch RVVC [215], weshalb etwa orale Probiotika bei Frauen mit chronisch RVVC, aber auch bei

jenen mit Kontraindikationen gegen Antimykotika in Erwägung gezogen werden können [8,216].

Neben der oralen Gabe von Probiotika konnte die intramuskuläre Injektion von nicht-H₂O₂-bildenden Laktobazillen, die eine unspezifische Immunstimulation sowie die Bildung von Antikörpern zur Folge hat, zuversichtliche Resultate zeigen [217-220]. Es konnten Laktobazillen identifiziert werden, die *in-vitro* einen direkt fungiziden bzw. immunstimulierenden Effekt haben [103]. Andere scheinen *in-vivo* nach Therapie einer VVC die vaginale Pilzkolonisation signifikant zu verringern [104].

Eine Studie zeigte, dass die monatliche Zugabe von Laktobazillen für je 6 Tage zusätzlich zu einer Itraconazol Einzeldosis gegenüber Itraconazol alleine keine Verbesserung der Rezidivrate der chronisch RVVC brachte. Die Maßnahmen brachten allerdings einen signifikant besseren Erfolg als klassische Homöopathie [221]. In einer anderen Studie mit vaginal applizierten Probiotika (*L. plantarum* I1001) konnte gezeigt werden, dass diese die Wirksamkeit einer Einzeldosis von 500 mg Clotrimazol, bei der Verhinderung eines erneuten Auftretens von VVC erhöhen konnten [222].

Probiotika könnten eine wirksame Strategie zur Vorbeugung einer VVC sein, etwa auch bei der *Candida glabrata*-Vaginitis [223]. Es ist bekannt, dass sie den Übergang von pathogenen Mikroben vom Magen-Darm-Trakt in die Vagina blockieren, die Immunantwort des Wirts modulieren, die Abwehrkräfte des Epithels und damit die Expression entzündlicher Gene, die durch die VVC induziert wurde, beeinflussen. Des Weiteren besitzen Probiotika eine direkt-fungizide Wirkung, welche das Wachstum von *Candida* hemmen und dessen Adhäsion an Epithelzellen behindern können [224].

Neben Laktobazillen scheint Lactoferrin eine interessante Verbindung zur Verringerung des Risikos einer vaginalen Candidose zu sein. Lactoferrin ist ein eisenbindendes Glykoprotein, welches in Milch und in Zervixschleim enthalten ist. Eine Studie von Russo et al. [216] untersuchte die Fähigkeit einer oralen Mischung von Laktobazillen mit Lactoferrin das Wiederauftreten von VVC nach einer konventionellen Therapie mit Clotrimazol zu reduzieren. Beobachtungen zeigten, dass eine Erhaltungstherapie mit Probiotika und Lactoferrin die Rezidivrate der VVC signifikant reduzieren konnte.

Da die Mehrheit der Probiotika den Status eines Medizinproduktes innehaben, könnte es mit Gültigkeit von neuen Verordnungen in Bezug auf das Medizinproduktegesetz zu Änderungen in der Verfügbarkeit kommen, insbesondere falls es den Herstellern nicht gelingt, Probiotika auf eine Arzneimittelzulassung umzustellen.

10.9 Alternative und komplementäre Medizin

Konsensbasiertes Statement 10.S9

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Es existieren diverse Therapiealternativen in der Behandlung der VVC, die jedoch selten evidenzbasiert sind.

Borsäure besitzt antibakterielle, antimykotische und antivirale Aktivität sowie antiseptische und adstringierende Eigenschaften. Sie wird als topisches Pulver eingesetzt und hilft das Wachstum von *Candida* spp. zu kontrollieren. Es werden Juckreiz und Entzündungen gelindert und die Heilung beschleunigt. Sobel et al. [225] konnten zeigen, dass in 73 Fällen einer mit Borsäure behandelten symptomatischen Vaginitis, 64% der Patientinnen eine Verbesserung der Symptome und nachfolgend eine negative Kultur hatten. Weiters fanden Sobel und Chaim [226], dass die Behandlung mit Borsäure in 77% zu einer mykologischen Eradikation und in 81% zu einem endgültigen Heilerfolg führte. Borsäure-Kapseln können im Prinzip als Magistralrezepturen auf ärztliche Verordnung hin in Apotheken hergestellt werden, sollen aber keinesfalls als Erstmaßnahme eingesetzt werden [8]. Deren Einsatz sollte auf den „Off-label-use“ in Ausnahmefällen limitiert sein.

Das Jod von Povidon (PVP-I), Jodopovidon bzw. Jodpovidon, ist ein chemischer Komplex, welcher 9–12% aktives Jod enthält. Dieses besitzt ein breites Spektrum an keimtötenden Wirkungen gegen grampositive und gramnegative Bakterien, Viren und Pilze. PVP-I wird als antiseptische topische Lösung, Salbe oder Vaginalsuppositorium eingesetzt. Sein Wirkmechanismus beruht auf der Oxidation von Aminosäuren. *In-vitro* wurde eine fungizide Wirkung gegen *Candida*-Arten sowie gegen *Trichomonas vaginalis* nachgewiesen, da es die Bildung von Biofilmen hemmt. Insgesamt bewirkt die Verwendung von PVP-I eine rasche Linderung der Symptome [8].

Propolis wird als eine vielversprechende Alternative in der Therapie der VVC beschrieben. Es weist antimikrobielle, entzündungshemmende, antiseptische, hepatoprotektive, antitumorale, immunmodulatorische, wundheilende, anästhetische und antioxidative Eigenschaften auf. Seine biologische Aktivität gegen VVC scheint sehr gut definiert zu sein. Capoci et al. [8,227] konnten über eine antimykotische Wirkung von Propolis auf *C. albicans* und seine Hemmung der Biofilmbildung als mögliche präventive Strategie bei VVC berichten. Es ist in der Dermatologie jedoch seit längerem bekannt, dass Propolis Kontaktallergien auslösen kann [7].

Salvina officinalis ist eine weitere Therapiealternative. Der positive Effekt dieser Pflanze wird auf das Vorhandensein von Cis-Thujon und Kampfer zurückgeführt. Kampfer und Borneol im ätherischen Öl von *Salvina officinalis* wirken antimykotisch, insbesondere gegen *Candida albicans*. In einer Studie wurde die Therapie mit *Salvina*

officinalis Vaginaltabletten alleine oder auch gemeinsam mit Clotrimazol als erfolgreich beschrieben [228].

Ein weiterer alternativer Therapieansatz, insbesondere bei der chronisch rezidivierenden *Candida*-Vulvovaginitis, besteht in der Therapie mit Gestagenen [118,229]. In einer Studie wurde die Langzeitverabreichung des Ovulationshemmers Medroxyprogesteronacetat (MPA) für die Behandlung der chronisch RVVC bewertet. Anhand einer visuellen Analogskala wurde an 20 Patientinnen die Häufigkeit von Rezidiven, mögliche Nebenwirkungen und der Verbrauch von Antimykotika bewertet. MPA zeigte hierbei das Potential die Symptomatik zu reduzieren und den Konsum von Antimykotika im zweiten Jahr des Gestagenkonsums erheblich zu reduzieren [118]. Bei Gestagenen in Form einer Hormonspirale (LNG-IUS) sollte allerdings bedacht werden, dass durch die Fremdkörperwirkung und damit verbundene Adhäsion von pathogenen Keimen die Anfälligkeit für Infektionen erhöht ist [82].

11 Ausblick

11.1 Immuntherapien

Konsensbasiertes Statement 11.S10

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bis dato existieren keine zugelassenen Immuntherapien gegen die *Candida*-Vaginitis.

Bis dato existieren noch keine zugelassenen Immuntherapeutika bzw. Impfungen gegen Pilzinfektionen [46]. Ein sicherer und wirksamer Impfstoff würde daher eine wesentliche Verbesserung des Managements von z.B. der chronisch RVVC, bedeuten. Die Impfstoffe NDV-3A (klinische Phase I und II abgeschlossen) [230] sowie PEV7 [231] stellen potentielle zukünftige Impfstoffe dar, welche in den kommenden Jahren zur Verfügung stehen könnten.

Vor über 30 Jahren präsentierten Rosedale und Brown [232] erste ermutigende Ergebnisse zu einer Hyposensibilisierung bei Candidose. *In-vitro*-Studien mit einem autologen membrangebundenen *Candida albicans*-Antigen einer Patientin mit chronisch RVVC ergaben bessere immunologische Reaktionen als mit kommerziellen *Candida*-Antigenen [233,234]. Rigg et al. [235] berichteten über eine *Candida*-Allergentherapie. Moraes et al. [236] sowie Rusch und Schwiertz [237] berichteten über eine *Candida*-Autovakzination, die aber nur die allergoide Komponente im Sinne einer Desensibilisierung betraf. Trotz dieser Bemühungen ist bis dato ein therapeutischer Durchbruch ausgeblieben - und das, obwohl viele Untersuchungen zum besseren Verständnis der Immunpathogenese der *Candida*-Vaginitis durchgeführt wurden [22,44,52,119,128,129,238-242].

Neben zahlreichen Ansätzen, Antikörperbildung gegen systemische Candidosen zu induzieren, sind Impfstoffe gegen Mundsoor und VVC mittlerweile in erste klinische Erprobungen gerückt. In Tierversuchen und ersten Studien beim Menschen führten diese zu guter Antikörper-Bildung mit Hoffnung auf eine klinische Wirksamkeit, die nach der Boosterung anhält [123,127].

In einer präklinischen Studie wurde der Prüfimpfstoff NDV-3 getestet, der den N-terminalen Teil des *Candida albicans*-Agglutinin-ähnlichen Sequenz-3-Proteins (Als3p), welches mit einem Aluminiumhydroxid-Adjuvans in phosphatgepufferter Salzlösung formuliert ist, enthält. Das Als3p-Impfantigen schützte Mäuse vor oropharyngealer, vaginaler und disseminierter Candidose, ebenso wie vor Haut- und Weichteilinfektion mit *Staphylococcus aureus* [243,244]. In einer Mausmodellstudie konnte weiters gezeigt werden, dass eine einzelne Verabreichung von lebenden *Saccharomyces cerevisiae*-Zellen eine *Candida*-Clearance in Mengen hervorruft, die mit der Behandlung mit Fluconazol vergleichbar sind [245].

Schlussendlich ist noch die intramuskuläre Injektion von nicht-H₂O₂-bildenden, „aberrierenden“ Laktobazillen zu erwähnen, welche eine Antikörperbildung und unspezifische Immunreaktion induziert und bei Trichomoniasis und bakterieller Vaginose erfolgreich eingesetzt werden konnte. Die Injektion führt bei chronisch RVVC zwar zu keiner Reduktion der Anzahl an Rezidiven, wohl aber zu einer signifikanten Verbesserung der körperlichen und seelischen Leistungsfähigkeit [246].

11.2 Zukünftige Forschung

Konsensbasiertes Statement 11.S11	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Es existiert umfassender Bedarf an präklinischer, translationaler und klinischer Forschung im Bereich der VVC bzw. der chronisch RVVC.	

Einer der Schwerpunkte in der Forschung der letzten Jahre war zweifelsohne die klinische Testung von neuen oralen Wirkstoffen. Neben dem zuvor genannten VT-1161 [196], stellt der Beta-Glucan-Synthase Inhibitor Ibrexafungerp (vormals SCY-078) eine vielversprechende Zukunftsperspektive, insbesondere für Patientinnen mit chronisch RVVC, welche während einer Langzeittherapie nicht ausreichend auf Fluconazol angesprochen haben, dar [77,247-249]. Bei den vaginalen Wirkstoffen existieren neue Ansätze, wie etwa jener, Clotrimazol mit dem nicht-steroidalen Analgetikum Diclofenac zu kombinieren (ProF-001, Phase III).

Sofern die Ergebnisse der Phase-III-Studien weiterhin so vielversprechend sind wie bisher, könnte sich mit dem Markteintritt von neuen Wirkstoffen insbesondere die Therapie der chronisch RVVC deutlich verbessern.

Die verbleibenden Wissenslücken, die weiterer Forschung bedürfen sind etwa jene:

- Wie kann gegen Virulenzfaktoren von *Candida albicans* vorgegangen werden?
- Wie kann die Adhäsion von *Candida*-Zellen am Vaginalepithel gehemmt werden?
- Wie kann die Abwehrkraft der Vagina (T-Lymphozyten-Stimulation, humorale Faktoren, Allergie) verbessert werden?
- Welche Interaktionen von *Candida* mit der Vaginalflora gibt es?
- Kann man *in-vitro* sowie *in-vivo* nachweisen, dass apathogene Hefepilze auch eine echte Mykose verursachen?

Wichtige klinische Fragestellungen die es in der Zukunft zu beantworten gilt, sind etwa die Folgenden:

- Was sollen wir gegen die Zunahme von Resistenzen tun?

- Welche alternativen Therapien existieren bei Resistenzen gegen Fluconazol?
- Bieten Probiotika tatsächlich eine äquivalente Therapiealternative oder ist ihr Einsatz darauf limitiert, als Begleitmedikation eine chronisch RVVC zu verhindern?

Einige Fragen bleiben offen und dies führt dazu, dass der Themenkomplex der Candidose in Zukunft ein interessantes und offenes Tätigkeitsfeld für präklinische, translationale und klinische Forschung bleiben wird.

V. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Grafische Darstellung der Leitlinienkommission</i>	14
<i>Abbildung 2: Suppressionstherapie mit Fluconazol bei chronisch RVVC</i>	60

VI. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Federführender und koordinierender Leitlinienautor</i>	12
<i>Tabelle 2: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe (alphabetisch geordnet)</i> ...	12
<i>Tabelle 3: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Patientenzielgruppe</i>	13
<i>Tabelle 4: beteiligte Leitlinienautoren/innen (alphabetisch geordnet)</i>	13
<i>Tabelle 5: Verwendete Abkürzungen</i>	19
<i>Tabelle 6: Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig)</i>	26
<i>Tabelle 7: Graduierung von Empfehlungen (englischsprachig nach Lomotan et al. Qual Saf Health Care. 2010)</i>	27
<i>Tabelle 8: Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung</i>	28
<i>Tabelle 9: Zusammenfassung und Umgang mit Interessenkonflikte</i>	30
<i>Tabelle 10: Candida-Kolonisation der Vagina bei HIV-positiven bzw. HIV-negativen Frauen [26]</i>	38
<i>Tabelle 11: Candida-Spezies bei Patientinnen mit positiver vaginaler Kultur [26]</i>	41
<i>Tabelle 12: Verteilung der Candida-Spezies bei Frauen mit akuter VVC in Europa [25]</i>	51
<i>Tabelle 13: Therapieoptionen bei Erstmanifestation einer akuten VVC</i>	54

VII. Literaturverzeichnis

1. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *The Lancet* 2007; 369: 1961–1971
2. Xie HY, Feng D, Wei DM, Mei L, Chen H, Wang X, Fang F. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11: CD010496
3. Barajas JF, Wehrs M, To M, Cruickshanks L, Urban R, McKee A, Gladden J, Goh EB, Brown ME, Pierotti D, Carothers JM, Mukhopadhyay A, Keasling JD, Fortman JL, Singer SW, Bailey CB. Isolation and Characterization of Bacterial Cellulase Producers for Biomass Deconstruction: A Microbiology Laboratory Course. *Journal of microbiology & biology education* 2019; 20
4. Cole AM. Innate host defense of human vaginal and cervical mucosae. *Current topics in microbiology and immunology* 2006; 306: 199–230
5. Denning DW, Kneale M, Sobel JD, Rautemaa-Richardson R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases* 2018; 18: e339–e347
6. Yano J, Sobel JD, Nyirjesy P, Sobel R, Williams VL, Yu Q, Noverr MC, Fidel PL, Jr. Current patient perspectives of vulvovaginal candidiasis: incidence, symptoms, management and post-treatment outcomes. *BMC Womens Health* 2019; 19: 48
7. Nyman GSA, Tang M, Inerot A, Osmancevic A, Malmberg P, Hagvall L. Contact allergy to beeswax and propolis among patients with cheilitis or facial dermatitis. *Contact dermatitis* 2019; 81: 110–116
8. Thais Chimati F, Von Dolinger de Brito Röder D, Dos Santos Pedroso R. Alternative and complementary therapies for vulvovaginal candidiasis. *Folia Microbiologica (2019)* 2018; 64: 133–141
9. Pitsouni E, Iavazzo C, Falagas ME. Itraconazole vs fluconazole for the treatment of uncomplicated acute vaginal and vulvovaginal candidiasis in nonpregnant women: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 153–160
10. Roberts CL, Algert CS, Rickard KL, Morris JM. Treatment of vaginal candidiasis for the prevention of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2015; 4: 31
11. Watson MC, Grimshaw J, Bond CM, Mollison J, Ludbrook A. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal agents for the treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush): a systematic review. *BJOG* 2002; 109: 85–95
12. Young G, Jewell D. Topical treatment for vaginal candidiasis (thrush) in pregnancy. *The Cochrane Database of systematic Reviews* 2001, DOI:
13. Howley MM. Using meta-analyses to improve risk estimates of specific birth defects. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2019; 126: 1553–1553
14. Hanson L, VandeVusse L, Jerme M, Abad CL, Safdar N. Probiotics for Treatment and Prevention of Urogenital Infections in Women: A Systematic Review. *J Midwifery Womens Health* 2016; 61: 339–355
15. Mendling W. Die Vulvovaginalkandidose. 2010, DOI:

16. Mendling W, Brasch J. Guideline vulvovaginal candidosis (2010) of the German Society for Gynecology and Obstetrics, the Working Group for Infections and Infectimmunology in Gynecology and Obstetrics, the German Society of Dermatology, the Board of German Dermatologists and the German Speaking Mycological Society. *Mycoses* 2012; 55 Suppl 3: 1–13
17. Mendling W, Brasch J, Cornely OA, Effendy I, Friese K, Ginter–Hanselmayer G, Hof H, Mayser P, Mylonas I, Ruhnke M, Schaller M, Weissenbacher ER. Guideline: vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072), S2k (excluding chronic mucocutaneous candidosis). *Mycoses* 2015; 58 Suppl 1: 1–15
18. Bond CM, Watson MC. The development of evidence–based guidelines for over–the–counter treatment of vulvovaginal candidiasis. *Pharm World Sci* 2003; 25: 177–181
19. Odds FC, Arai T, Disalvo AF, Evans EG, Hay RJ, Randhawa HS, Rinaldi MG, Walsh TJ. Nomenclature of fungal diseases: a report and recommendations from a Sub–Committee of the International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM). *Journal of medical and veterinary mycology : bi–monthly publication of the International Society for Human and Animal Mycology* 1992; 30: 1–10
20. Loeffler W. Terminology of human mycoses. Nomenclature of mycotic diseases of man. List of accepted German terms translated, arranged and published, together with comments, for the International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM). *Mykosen* 1983; 26: 346–384
21. Mendling W. *Vaginose, Vaginitis, Zervizitis und Salpingitis*. 2006; 2. Auflage
22. De Bernardis F, Boccanera M, Cassone A. The Role of Humoral Immunity against Vaginal Candida Infection. In *Fungal Immunology*: Springer; 2005:345–355
23. Romeo O, Criseo G. *Candida africana* and its closest relatives. *Mycoses* 2011; 54: 475–486
24. Sharma C, Muralidhar S, Xu J, Meis JF, Chowdhary A. Multilocus sequence typing of *Candida africana* from patients with vulvovaginal candidiasis in New Delhi, India. *Mycoses* 2014; 57: 544–552
25. Mendling W, Krauss C, Fladung B. A clinical multicenter study comparing efficacy and tolerability of topical combination therapy with clotrimazole (Canesten, two formats) with oral single dose fluconazole (Diflucan) in vulvovaginal mycoses. *Mycoses* 2004; 47: 136–142
26. Mendling W, Niemann D, Tintelnot K. Vaginal colonisation with *Candida* species with special focus on *Candida dubliniensis*. A prospective study. 2007; 67: 1132–1137
27. Hettiarachchi N, Ashbee HR, Wilson JD. Prevalence and management of non–albicans vaginal candidiasis. *Sex Transm Infect* 2010; 86: 99–100
28. Vermitsky JP, Self MJ, Chadwick SG, Trama JP, Adelson ME, Mordechai E, Gyax SE. Survey of vaginal–flora *Candida* species isolates from women of different age groups by use of species–specific PCR detection. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 1501–1503
29. Goswami R, Dadhwal V, Tejaswi S, Datta K, Paul A, Haricharan RN, Banerjee U, Kochupillai NP. Species–specific prevalence of vaginal candidiasis among patients with diabetes mellitus and its relation to their glycaemic status. *J Infect* 2000; 41: 162–166

30. Goswami D, Goswami R, Banerjee U, Dadhwal V, Miglani S, Lattif AA, Kochupillai N. Pattern of *Candida* species isolated from patients with diabetes mellitus and vulvovaginal candidiasis and their response to single dose oral fluconazole therapy. *J Infect* 2006; 52: 111–117
31. De Leon EM, Jacober SJ, Sobel JD, Foxman B. Prevalence and risk factors for vaginal *Candida* colonization in women with type 1 and type 2 diabetes. *BMC Infect Dis* 2002, DOI:
32. Corsello S, Spinillo A, Osnengo G, Penna C, Guaschino S, Beltrame A, Blasi N, Festa A. An epidemiological survey of vulvovaginal candidiasis in Italy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2003; 110: 66–72
33. Paultsch A, Weger W, Ginter-Hanselmayer G, Marth E, W. B. A 5-year (2000–2004) epidemiological survey of *Candida* and non-*Candida* yeast species causing vulvovaginal candidiasis in Graz. *Austria Mycoses* 2006; 49: 471–475
34. Odds F. *Candida and Candidosis*, 2nd edn. UK: Bailliere Tindall. In: WB Saunders; 1988
35. Spinillo A, Capuzzo E, Egbe TO, Baltaro F, Nicola S, Piazza G. *Torulopsis glabrata* Vaginitis *Obstetrics and gynecology* 1995; 85: 993–998
36. Nyirjesy P, Alexander AB, Weitz MV. Vaginal *Candida parapsilosis* – Pathogen or bystander? *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005; 13: 37–41
37. Singh S, Sobel JD, Bhargava P, Boikov D, Vazquez JA. Vaginitis due to *Candida krusei*: Epidemiology, Clinical aspects, and therapy *CID* 2002; 35
38. Mendling W. Vaginose, Vaginitis, Zervizitis und Salpingitis. 2006, DOI:
39. Sobel JD, Vazquez J, Lynch M, Meriwether C, Zervos MJ. Vaginitis due to *Saccharomyces cerevisiae*: epidemiology, clinical aspects, and therapy. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 93–99
40. Li J, Fan SR, Liu XP, Li DM, Nie ZH, Li F, Lin H, Huang WM, Zong LL, Jin JG, Lei H, Bai FY. Biased genotype distributions of *Candida albicans* strains associated with vulvovaginal candidosis and candidal balanoposthitis in China. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1119–1125
41. Mendling W, Gutschmidt J, Gantenberg R. Vergleich der Stammspezifität von Hefepilzen verschiedener Lokalisation bei Frauen mit Vaginalcandidosen *Mycoses* 1998; 41: 23–25
42. Odds FC, Bernaerts R. CHROMagar candida, a New differential isolation medium for presumptive identification of clinically important *Candida* species. *Journal of Clinical Microbiology* 1994; 32: 1923–1929
43. Sullivan DJ, Moran GP, Coleman DC. *Candida dubliniensis*: ten years on. *FEMS Microbiol Lett* 2005; 253: 9–17
44. Fidel PL. Immunity in vaginal candidiasis. *Current opinion in infectious diseases* 2005; 18: 107–111
45. Yano J, Peters BM, Noverr MC, Fidel PL, Jr. Novel Mechanism behind the Immunopathogenesis of Vulvovaginal Candidiasis: "Neutrophil Anergy". *Infection and immunity* 2018; 86
46. Willems HME, Ahmed SS, Liu J, Xu Z, Peters BM. Vulvovaginal Candidiasis: A Current Understanding and Burning Questions. *Journal of fungi* 2020; 6
47. Naglik JR, Gaffen SL, Hube B. Candidalysin: discovery and function in *Candida albicans* infections. *Curr Opin Microbiol* 2019; 52: 100–109

48. Ho J, Wickramasinghe DN, Nikou SA, Hube B, Richardson JP, Naglik JR. Candidalysin Is a Potent Trigger of Alarmin and Antimicrobial Peptide Release in Epithelial Cells. *Cells* 2020; 9
49. Farrell SM, Hawkins DF, Ryder TA. Scanning electron microscope study of *Candida albicans* invasion of cultured human cervical epithelial cells. *Sabouraudia* 1983; 21: 251–254
50. Trumbore DJ, Sobel JD, . Recurrent Vuvovaginal Candidiasis: vaginal epithelial cell susceptibility to *Candida albicans* adherence *Obstetrics and gynecology* 1986; 67
51. Sobel JD, Myers PG, Kaye D, Levison ME. Adherence of *Candida albicans* to human vaginal and buccal epithelial cells. *J Infect Dis* 1981; 143: 76–82
52. De Bernardis F, Agatensi L, Ross IK, Emerson GW, Lorenzini R, Sullivan PA, Cassone A. Evidence for a role for secreted aspartate proteinase of *Candida albicans* in vulvovaginal candidiasis. *J Infect Dis* 1990; 161: 1276–1283
53. Naglik J, Albrecht A, Bader O, Hube B. *Candida albicans* proteinases and host/pathogen interactions. *Cell Microbiol* 2004; 6: 915–926
54. Ruchel R, Tegeler R, Trost M. A comparison of secretory proteinases from different strains of *Candida albicans*. *Sabouraudia* 1982; 20: 233–244
55. M. G. Potential role of phospholipases in virulence and fungal pathogenesis. *Clinical Microbiology Reviews* 2000; 13: 122–143
56. Cassone A, De Bernardis F, Mondello F, Ceddia T, Agatensi L. Evidence for a correlation between proteinase secretion and vulvovaginal candidosis. *J Infect Dis* 1987; 156: 777–783
57. Ghannoum MA, Abu-Elteen KH. Pathogenicity determinants of *Candida*. *Mycoses* 1990; 33: 265–282
58. Ismail A, Lupan DM. Utilization of siderophores by *Candida albicans*. *Mycopathologia* 1986; 96: 109–113
59. Meinhof W. [Hydrochloric acid tolerance of *Candida albicans*]. *Mykosen* 1974; 17: 339–347
60. Lattif AA, Prasad R, Banerjee U, Gupta N, Mohammad S, Baquer NZ. The glyoxylate cycle enzyme activities in the pathogenic isolates of *Candida albicans* obtained from HIV/AIDS, diabetic and burn patients. *Mycoses* 2006; 49: 85–90
61. Roselletti E, Monari C, Sabbatini S, Perito S, Vecchiarelli A, Sobel JD, Cassone A. A Role for Yeast/Pseudohyphal Cells of *Candida albicans* in the Correlated Expression of NLRP3 Inflammasome Inducers in Women With Acute Vulvovaginal Candidiasis. *Front Microbiol* 2019; 10: 2669
62. Cunha C, Carvalho A, Esposito A, Bistoni F, Romani L. DAMP signaling in fungal infections and diseases. *Front Immunol* 2012; 3: 286
63. Underhill DM, Pearlman E. Immune Interactions with Pathogenic and Commensal Fungi: A Two-Way Street. *Immunity* 2015; 43: 845–858
64. Roselletti E, Perito S, Gabrielli E, Mencacci A, Pericolini E, Sabbatini S, Cassone A, Vecchiarelli A. NLRP3 inflammasome is a key player in human vulvovaginal disease caused by *Candida albicans*. *Sci Rep* 2017; 7: 17877

65. Camilli G, Tabouret G, Quintin J. The Complexity of Fungal beta-Glucan in Health and Disease: Effects on the Mononuclear Phagocyte System. *Front Immunol* 2018; 9: 673
66. Pericolini E, Perito S, Castagnoli A, Gabrielli E, Mencacci A, Blasi E, Vecchiarelli A, Wheeler RT. Epitope unmasking in vulvovaginal candidiasis is associated with hyphal growth and neutrophilic infiltration. *PLoS One* 2018; 13: e0201436
67. Muzny CA, Schwebke JR. Biofilms: An Underappreciated Mechanism of Treatment Failure and Recurrence in Vaginal Infections. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 601–606
68. Auler ME, Morreira D, Rodrigues FF, Abr Ao MS, Margarido PF, Matsumoto FE, Silva EG, Silva BC, Schneider RP, Paula CR. Biofilm formation on intrauterine devices in patients with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Med Mycol* 2010; 48: 211–216
69. Chassot F, Negri MF, Svidzinski AE, Donatti L, Peralta RM, Svidzinski TI, Consolaro ME. Can intrauterine contraceptive devices be a *Candida albicans* reservoir? *Contraception* 2008; 77: 355–359
70. Schnell JD, Voigt WH. [The behavior of candida on squamous epithelium]. *Archiv fur Gynakologie* 1974; 217: 377–382
71. Swidsinski A, Guschin A, Tang Q, Dorffel Y, Verstraelen H, Tertychnyy A, Khayrullina G, Luo X, Sobel JD, Jiang X. Vulvovaginal candidiasis: histologic lesions are primarily polymicrobial and invasive and do not contain biofilms. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220: 91 e91–91 e98
72. Harriott MM, Lilly EA, Rodriguez TE, Fidel PL, Noverr MC. *Candida albicans* forms biofilms on the vaginal mucosa. *Microbiology* 2010; 156: 3635–3644
73. Zhao X, Malloy PJ, Ardies CM, Feldman D. Oestrogen-binding protein in *Candida albicans*: antibody development and cellular localization by electron immunocytochemistry. *Microbiology* 1995; 141 (Pt 10): 2685–2692
74. Dennerstein G, Ellis DH. Oestrogen, glycogen and vaginal candidiasis. *Obstetrics and gynecology* 2001; 41: 326
75. Weissenbacher T, Witkin SS, Ledger WJ, Tolbert V, Gingelmaier A, Scholz C, Weissenbacher ER, Friese K, Mylonas I. Relationship between clinical diagnosis of recurrent vulvovaginal candidiasis and detection of *Candida* species by culture and polymerase chain reaction. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279: 125–129
76. Beigi RH, Meyn LA, Moore DM, Krohn MA, Hillier SL. Vaginal yeast colonization in nonpregnant women: a longitudinal study. *Obstetrics and gynecology* 2004; 104: 926–930
77. Ruhnke M, Grosch-Worner I, Lischewski A, Neubauer A, Steinmuller A, Trautmann M, Morschhauser J. Genotypic relatedness of yeast isolates from women infected with human immunodeficiency virus and their children. *Mycoses* 1999; 42: 385–394
78. Tapia CV, Hermosilla G, Fortes P, Alburquenque C, Bucarey S, Salinas H, Rodas PI, Diaz MC, Magne F. Genotyping and Persistence of *Candida albicans* from Pregnant Women with Vulvovaginal Candidiasis. *Mycopathologia* 2017; 182: 339–347
79. Foxman B, Muraglia R, Dietz JP, Sobel JD, Wagner J. Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: results from an internet panel survey. *Journal of lower genital tract disease* 2013; 17: 340–345

80. Bohannon NJ. Treatment of vulvovaginal candidiasis in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 451–456
81. Marschalek J, Farr A, Kiss H, Hagmann M, Gobl CS, Trofaier ML, Kueronya V, Petricevic L. Risk of Vaginal Infections at Early Gestation in Patients with Diabetic Conditions during Pregnancy: A Retrospective Cohort Study. *PLoS One* 2016; 11: e0155182
82. Donders GGG, Bellen G, Ruban K, Van Bulck B. Short- and long-term influence of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena(R)) on vaginal microbiota and *Candida*. *J Med Microbiol* 2018; 67: 308–313
83. Ahmed MO, Elramalli AK, Baptiste KE, Daw MA, Zorgani A, Brouwer E, Willems RJL, Top J. Whole Genome Sequence Analysis of the First Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Isolates from a Libyan Hospital in Tripoli. *Microbial drug resistance* 2020, DOI: 10.1089/mdr.2019.0095
84. Houston DK, Neiberg RH, Miller ME, Hill JO, Jakicic JM, Johnson KC, Gregg EW, Hubbard VS, Pi-Sunyer X, Rejeski WJ, Wing RR, Bantle JP, Beale E, Berkowitz RI, Cassidy-Begay M, Clark JM, Coday M, Delahanty LM, Dutton G, Egan C, Foreyt JP, Greenway FL, Hazuda HP, Hergenroeder A, Horton ES, Jeffery RW, Kahn SE, Kure A, Knowler WC, Lewis CE, Martin CK, Michaels S, Montez MG, Nathan DM, Patricio J, Peters A, Pownall H, Regensteiner J, Steinburg H, Wadden TA, White K, Yanovski SZ, Zhang P, Kritchevsky SB. Physical Function Following a Long-Term Lifestyle Intervention Among Middle Aged and Older Adults With Type 2 Diabetes: The Look AHEAD Study. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2018; 73: 1552–1559
85. Zhang X, Liao Q, Wang F, Li D. Association of gestational diabetes mellitus and abnormal vaginal flora with adverse pregnancy outcomes. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e11891
86. Donders GG, Prenen H, Verbeke G, Reybrouck R. Impaired tolerance for glucose in women with recurrent vaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 989–993
87. De Leon EM, Jacober SJ, Sobel JD, Foxman B. Prevalence and risk factors for vaginal *Candida* colonization in women with type 1 and type 2 diabetes. *BMC Infect Dis* 2002; 2
88. Ray D, Goswami R, Banerjee U, Dadhwal V, Goswami D, Mandal P, Sreenivas V, Kochupillai N. Prevalence of *Candida glabrata* and its response to boric acid vaginal suppositories in comparison with oral fluconazole in patients with diabetes and vulvovaginal candidiasis. *Diabetes Care* 2007; 30: 312–317
89. Unnikrishnan AG, Kalra S, Purandare V, Vasawala H. Genital infections with sodium glucose cotransporter-2 inhibitors: Occurrence and management in patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2018; 22
90. Nyirjesy P, Sobel JD, Fung A, Mayer C, Capuano G, Ways K, Usiskin K. Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 1109–1119
91. Sawyer SM, Bowes G, Phelan PD. Vulvovaginal candidiasis in young women with cystic fibrosis. *BMJ* 1994; 308: 1609

92. Sawyer SM, Phelan PD, Bowes G. Reproductive Health in Young Women with Cystic Fibrosis: Knowledge, Behaviour and Attitudes. *Journal of Adolescent Health* 1995; 17: 46–50
93. Eckert LO, Hawes SE, Stevens CE, Koutsky LA, Eschenbach DA, Holmes SP. Vulvovaginal Candidiasis: clinical manifestations, risk factors, management algorithm *Gynecol* 1998; 92: 757–765
94. Pirotta M, Gunn JM, Chondros P. Not trush again! women´s experience of post-antibiotic vulvovaginitis. *MJA* 2003; 179: 43–46
95. Pirotta MV, Garland SM. Genital Candida species detected in samples from women in Melbourne, Australia, before and after treatment with antibiotics. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 3213–3217
96. Xu J, Schwartz K, Bartoces M, Monsur J, Severson RK, Sobel JD. Effect of antibiotics on vulvovaginal candidiasis: a MetroNet study. *J Am Board Fam Med* 2008; 21: 261–268
97. Shukla A, Sobel JD. Vulvovaginitis Caused by Candida Species Following Antibiotic Exposure. *Curr Infect Dis Rep* 2019; 21: 44
98. Auger O, Joly J. Microbial Flora associated with Candida albicans Vulvovaginitis. *Obstetrics and gynecology* 1980; 55
99. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Mendling W, Dorffel Y, Schilling J, Halwani Z, Jiang XF, Verstraelen H, Swidsinski S. Infection through structured polymicrobial Gardnerella biofilms (StPM-GB). *Histology and histopathology* 2014; 29: 567–587
100. Aagaard K, Riehle K, Ma J, Segata N, Mistretta TA, Coarfa C, Raza S, Rosenbaum S, Van den Veyver I, Milosavljevic A, Gevers D, Huttenhower C, Petrosino J, Versalovic J. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. *PLoS One* 2012; 7: e36466
101. Hummelen R, Macklaim JM, Bisanz JE, Hammond JA, McMillan A, Vongsa R, Koenig D, Gloor GB, Reid G. Vaginal microbiome and epithelial gene array in post-menopausal women with moderate to severe dryness. *PLoS One* 2011; 6: e26602
102. De Seta F, Parazzini F, De Leo R, Banco R, Maso GP, De Santo D, Sartore A, Stabile G, Inglese S, Tonon M, Restaino S. Lactobacillus plantarum P17630 for preventing Candida vaginitis recurrence: a retrospective comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 182: 136–139
103. Mailander-Sanchez D, Wagener J, Schaller M. Potential role of probiotic bacteria in the treatment and prevention of localised candidosis. *Mycoses* 2012; 55: 17–26
104. Martinez RC, Seney SL, Summers KL, Nomizo A, De Martinis EC, Reid G. Effect of Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14 on the ability of Candida albicans to infect cells and induce inflammation. *Microbiol Immunol* 2009; 53: 487–495
105. Pendharkar S, Brandsborg E, Hammarstrom L, Marcotte H, Larsson PG. Vaginal colonisation by probiotic lactobacilli and clinical outcome in women conventionally treated for bacterial vaginosis and yeast infection. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 255
106. Ismail AM, Abbas AM, Shams AH, Kamel MA, Makarem MH. The effect of use of vaginal LActobacillus rhamnosus for prevention of recurrence of vulvovaginal candidiasis: a randomized controlled trial *Thai Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2017; 25: 62–68

107. Cruickshank JG, Gelfand M. Superadded bacterial infection in acute and chronic forms of urinary bilharziasis. *The Central African journal of medicine* 1977; 23: 16–18
108. Santos CMA, Pires MCV, Leao TL, Hernandez ZP, Rodriguez ML, Martins AKS, Miranda LS, Martins FS, Nicoli JR. Selection of Lactobacillus strains as potential probiotics for vaginitis treatment. *Microbiology* 2016; 162: 1195–1207
109. Dennerstein GJ, Ellis DH. Oestrogen, glycogen and vaginal candidiasis. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* 2001; 41: 326–328
110. Fischer G, Bradford J. Vulvovaginal candidiasis in postmenopausal women: the role of hormone replacement therapy. *Journal of lower genital tract disease* 2011; 15: 263–267
111. Kalo-Klein A, Witkin SS. Candida albicans: cellular immune system interactions during different stages of the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1132–1136
112. Gaspard U, Scheen A, Endrikat J, Buicu C, Lefebvre P, Gerlinger C, Heithecker R. A randomized study over 13 cycles to assess the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on carbohydrate metabolism. *Contraception* 2003; 67: 423–429
113. Davidson F, Oates JK. The pill does not cause 'thrush'. *British journal of obstetrics and gynaecology* 1985; 92: 1265–1266
114. B. F. The epidemiology of vulvovaginal candidiasis: risk factors. *AJPH* 1990; 80
115. Cetin M, Ocak S, Gungoren A, Hakverdi AU. Distribution of Candida species in women with vulvovaginal symptoms and their association with different ages and contraceptive methods. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 584–588
116. Rylander E, Berglund AL, Krassny C, Petrini B. Vulvovaginal candida in a young sexually active population: prevalence and association with oro-genital sex and frequent pain at intercourse. *Sex Transm Infect* 2004; 80: 54–57
117. van de Wijgert JH, Verwijs MC, Turner AN, Morrison CS. Hormonal contraception decreases bacterial vaginosis but oral contraception may increase candidiasis: implications for HIV transmission. *AIDS (London, England)* 2013; 27: 2141–2153
118. Spacek J, Kestranek J, Jilek P, Lesko D, Plucnarova S, Buchta V. Comparison of two long-term gestagen regimens in the management of recurrent vulvovaginal candidiasis: A pilot study. *Mycoses* 2017; 60: 260–265
119. Babula O, Lazdane G, Kroica J, Linhares IM, Ledger WJ, Witkin SS. Frequency of Interleukin-4 (IL-4) – 589 Gene Polymorphism and vaginal concentrations of IL-4, Nitric Oxide and Mannose-Binding Lectin in Women with recurrent vulvovaginal Candidiasis. *CID* 2005; 40
120. Donders GG, Babula O, Bellen G, Linhares IM, Witkin SS. Mannose-binding lectin gene polymorphism and resistance to therapy in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. *BJOG* 2008; 115: 1225–1231
121. Chaim W, Foxman B, Sobel JD. Association of recurrent vaginal candidiasis and secretory ABO and Lewis Phenotype *JID* 1997; 176
122. Ferwerda B, Ferwerda G, Plantinga TS, Willment JA, van Spriel AB, Venselaar H, Elbers CC, Johnson MD, Cambi A, Huysamen C, Jacobs L, Jansen T, Verheijen K, Masthoff L, Morre SA, Vriend G, Williams DL, Perfect JR, Joosten LA, Wijmenga C, van der Meer JW, Adema

- GJ, Kullberg BJ, Brown GD, Netea MG. Human dectin-1 deficiency and mucocutaneous fungal infections. *N Engl J Med* 2009; 361: 1760–1767
123. Cassone A, Casadevall A. Recent progress in vaccines against fungal diseases. *Curr Opin Microbiol* 2012; 15: 427–433
124. Holland SM, Vinh DC. Yeast infections – Human genetics on the rise *New England Journal of Medicine* 2009; 361
125. de Jong MA, Vriend LE, Theelen B, Taylor ME, Fluitsma D, Boekhout T, Geijtenbeek TB. C-type lectin Langerin is a beta-glucan receptor on human Langerhans cells that recognizes opportunistic and pathogenic fungi. *Mol Immunol* 2010; 47: 1216–1225
126. Romani L. Immunity to fungal infections. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 1–23
127. Vecchiarelli A, Pericolini E, Gabrielli E, Pietrella D. New approaches in the development of a vaccine for mucosal candidiasis: progress and challenges. *Front Microbiol* 2012; 3: 294
128. Neves NA, Carvalho LP, De Oliveira MA, Giraldo PC, Bacellar O, Cruz AA, Carvalho EM. Association between atopy and recurrent vaginal candidiasis. *Clin Exp Immunol* 2005; 142: 167–171
129. Witkin SS, Giraldo PC, Linhares IM. New insights into the immune pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. 2000; 12: 114–118
130. Giraldo P, Neuer A, Korneeva IL, Ribeiro-Filho A, Simoes JA, Witkin SS. Vaginal heat shock protein expression in symptom-free women with a history of recurrent vulvovaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180
131. Raska M, Belakova J, Horynova M, Krupka M, Novotny J, Sebestova M, Weigl E. Systemic and mucosal immunization with *Candida albicans* hsp90 elicits hsp90-specific humoral response in vaginal mucosa which is further enhanced during experimental vaginal candidiasis. *Med Mycol* 2008; 46: 411–420
132. Reed BD, Zazove P, Pierson CL, Gorenflo DW, Horrocks J. *Candida* transmission and sexual behaviors as risks for a repeat episode of candida vulvovaginitis. *Journal of Womens Health* 2003; 12
133. Ehrstrom SM, Kornfeld D, Thuresson J, Rylander E. Signs of chronic stress in women with recurrent candida vulvovaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1376–1381
134. Meyer H, Goettlicher S, Mendling W. Stress as a cause of chronic recurrent vulvovaginal candidosis and the effectiveness of the conventional antimycotic therapy. *Mycoses* 2006; 49: 202–209
135. Cruickshank R. Acquired Immunity: Bacterial Infections. *Modern trends in immunology* 1963; 1: 107–129
136. Anderson MR, Klink K, Cohn A. Evaluation of Vaginal Complaints. *JAMA* 2004; 291
137. Spacek J, Jilek P, Buchta V. The serum levels of calcium, magnesium, iron and zinc in patients with recurrent vulvovaginal candidosis during attack, remission and in healthy controls *Mycoses* 2005; 48: 391–395
138. Beghini J, Linhares IM, Giraldo PC, Ledger WJ, Witkin SS. Differential expression of lactic acid isomers, extracellular matrix metalloproteinase inducer, and matrix

- metalloproteinase-8 in vaginal fluid from women with vaginal disorders. *Bjog* 2015; 122: 1580–1585
139. Falsetta ML, Foster DC, Woeller CF, Pollock SJ, Bonham AD, Haidaris CG, Stodgell CJ, Phipps RP. Identification of novel mechanisms involved in generating localized vulvodynia pain. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 38 e31–38 e12
140. Fidel PL, Vazquez JA, Sobel JD. *Candida glabrata*: Review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *C. albicans*. *Clinical Microbiology Reviews* 1999, DOI: 80–96
141. Sobel JD. Vulvovaginitis due to *Candida glabrata*. An emerging problem *Mycoses* 1998; 41: 18–22
142. Mendling W. [Torulopsis in gynecology]. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 1984; 44: 583–586
143. Savini V, Catavittello C, Manna A, Talia M, Febbo F, Balbinot A, D'Antonio F, Di Bonaventura G, Celentano C, Liberati M, Piccolomini R, D'Antonio D. Two cases of vaginitis caused by itraconazole-resistant *Saccharomyces cerevisiae* and a review of recently published studies. *Mycopathologia* 2008; 166: 47–50
144. Farmer MA, Taylor AM, Bailey AL, Tuttle AH, MacIntyre LC, Milagrosa ZE, Crissman HP, Bennett CJ, Ribeiro-da-Silva A, Binik YM, Mogil JS. Repeated vulvovaginal fungal infections cause persistent pain in a mouse model of vulvodynia. *Sci Transl Med* 2011; 3: 101ra191
145. Aballea S, Guelfucci F, Wagner J, Khemiri A, Dietz JP, Sobel J, Toumi M. Subjective health status and health-related quality of life among women with Recurrent Vulvovaginal Candidosis (RVVC) in Europe and the USA. *Health and Quality of Life Outcomes* 2013; 11
146. Lowe NK, Neal JL, Ryan-Wenger NA. Accuracy of the clinical diagnosis of vaginitis compared with a DNA probe laboratory standard. *Obstetrics and gynecology* 2009; 113: 89–95
147. Müller J, Nold B, Kubitzka D, Baumert J. Quantitative Untersuchungen über die Döderlein-Flora gesunder sowie mykosekranker Probandinnen unter lokaler Isoconazol-Nitrat-Therapie. *Monographie Excerpta Medica* 1981, DOI: 81–93
148. Mylonas I, Bergauer F. Diagnosis of vaginal discharge by wet mount microscopy: a simple and underrated method *Obstetrics and gynecology* 2011; 66
149. Nyirjesy P, Seeney SM, Terry Grody MH, Jordan CA, Buckley HR. Chronic fungal vaginitis: The value of cultures. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173
150. Hoffstetter SE, Barr S, LeFevre C, Leong FC, Leet T. Self-reported yeast symptoms compared with clinical wet mount analysis and vaginal yeast culture in a specialty clinic setting. *The Journal of reproductive medicine* 2008; 53: 402–406
151. Mulhem E, Boyanton BL, Robinson-Dunn B, Ebert C, Dzebo R. Performance of the Affirm VP-III using residual vaginal discharge collected from the speculum to characterize vaginitis in symptomatic women. *Journal of lower genital tract disease* 2014; 18: 344–346
152. Bradford LL, Chibucos MC, Ma B, Bruno V, Ravel J. Vaginal *Candida* spp. genomes from women with vulvovaginal candidiasis. *Pathogens and disease* 2017; 75

153. Wilson C. Recurrent vulvovaginitis candidiasis; an overview of traditional and alternative therapies. *Advance for nurse practitioners* 2005; 13: 24–29; quiz 30
154. Plempel M. [Pharmacokinetics of imidazole–antimycotics]. *Mykosen* 1980; 23: 16–27
155. Scheklakow ND, Delektorski WW, Golodova OA. [Ultrastructural changes in *Candida albicans* caused by polyene antibiotics (author's transl)]. *Mykosen* 1981; 24: 140–152
156. Niewerth M, Kunze D, Seibold M, Schaller M, Korting HC, Hube B. Ciclopirox olamine treatment affects the expression pattern of *Candida albicans* genes encoding virulence factors, iron metabolism proteins, and drug resistance factors. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1805–1817
157. Ritter W. Pharmacokinetics of azole compounds. 1988, DOI: 397–429
158. [Anonym]. Sexually Transmitted Diseases: Summary of 2015 CDC Treatment Guidelines. *Journal of the Mississippi State Medical Association* 2015; 56: 372–375
159. Fan S, Liu X, Liang Y. Miconazole nitrate vaginal suppository 1,200 mg versus oral fluconazole 150 mg in treating severe vulvovaginal candidiasis. *Gynecol Obstet Invest* 2015; 80: 113–118
160. Mendling W. Azoles in the therapy of vaginal candidosis. 1988, DOI: 480–506
161. Wajnberg M, Wajnberg A. [A comparative double blind trial with vaginal creams of cyclopyroxolamine and miconazole in vulvovaginal candidosis (author's transl)]. *Mykosen* 1981; 24: 721–730
162. Nurbhai M, Grimshaw J, Watson M, Bond C, Mollison JA, Ludbrook A. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (trush). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; 4
163. Sobel JD, Wiesenfeld H., Martens M. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *New England Journal of Medicine* 2004; 35: 875–883
164. Cohen L. Is more than one application of an antifungal necessary in the treatment of acute vaginal candidiasis? *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 961–964
165. Zhou X, Li T, Fan S, Zhu Y, Liu X, Guo X, Liang Y. The efficacy and safety of clotrimazole vaginal tablet vs. oral fluconazole in treating severe vulvovaginal candidiasis. *Mycoses* 2016; 59: 419–428
166. Mendling W, Krauss C, Fladung B. A clinical multicenter study comparing efficacy and tolerability of topical combination therapy with clotrimazole (Canesten, two formats) with oral single dose fluconazole (Diflucan) in vulvovaginal mycoses. *Mycoses* 2004; 47: 136–142
167. Quereux C, Gelas B, Chevallier T, Petit F, Micheletti MC. [Evaluation of the efficacy and speed of action of sertaconazole nitrate suppository and cream combined treatment for vulvovaginal candidiasis]. *Gynecologie, obstetrique & fertilité* 2000; 28: 238–244
168. Mendling W, Schlegelmilch R. Three-Day Combination Treatment for Vulvovaginal Candidosis with 200 mg Clotrimazol Vaginal Suppositories and Clotrimazol Cream for the Vulva is Significantly Better than Treatment with Vaginal Suppositories Alone – an Earlier, Multi-Centre, Placebo-Controlled Double Blind Study. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2014; 74: 355–360

169. Donders GG, Sobel JD. Candida vulvovaginitis: A store with a buttry and a show window. *Mycoses* 2017; 60: 70–72
170. Mendling W, Weissenbacher ER, Gerber S, Prasauskas V, Grob P. Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293: 469–484
171. Della Casa V, Noll H, Gonser S, Grob P, Graf F, Pohlig G. Antimicrobial activity of dequalinium chloride against leading germs of vaginal infections. *Arzneimittel-Forschung* 2002; 52: 699–705
172. Friese K, Neumann G, Siebert J. Topical antiseptics as an alternative in the treatment of acute vulvovaginal candidosis. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268: 194–197
173. Frey Tirri B. Antimicrobial topical agents used in the vagina. *Current problems in dermatology* 2011; 40: 36–47
174. Bisschop MP, Merkus JM, Scheygrond H, van Cutsem J. Co-treatment of the male partner in vaginal candidosis: a double-blind randomized control study. *British journal of obstetrics and gynaecology* 1986; 93: 79–81
175. Buch A, Skytte Christensen E. Treatment of vaginal candidosis with natamycin and effect of treating the partner at the same time. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 61: 393–396
176. Thoden J, Potthoff A, Bogner JR, Brockmeyer NH, Esser S, Grabmeier-Pfistershammer K, Haas B, Hahn K, Harter G, Hartmann M, Herzmann C, Hutterer J, Jordan AR, Lange C, Mauss S, Meyer-Olson D, Mosthaf F, Oette M, Reuter S, Rieger A, Rosenkranz T, Ruhnke M, Schaaf B, Schwarze S, Stellbrink HJ, Stocker H, Stoehr A, Stoll M, Trader C, Vogel M, Wagner D, Wyen C, Hoffmann C. Therapy and prophylaxis of opportunistic infections in HIV-infected patients: a guideline by the German and Austrian AIDS societies (DAIG/OAG) (AWMF 055/066). *Infection* 2013; 41 Suppl 2: S91–115
177. Alczuk Sde S, Bonfim-Mendonca Pde S, Rocha-Brischiliari SC, Shinobu-Mesquita CS, Martins HP, Gimenes F, Abreu AL, Carvalho MD, Pelloso SM, Svidzinski TI, Consolaro ME. Effect of highly active antiretroviral therapy on vaginal *Candida* spp. isolation in HIV-infected compared to HIV-uninfected women. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2015; 57: 169–174
178. das Neves J, Pinto E, Teixeira B, Dias G, Rocha P, Cunha T, Santos B, Amaral MH, Bahia MF. Local treatment of vulvovaginal candidosis : general and practical considerations. *Drugs* 2008; 68: 1787–1802
179. Richter SS, Galask RP, Messer SA, Hollis RJ, Diekema DJ, Pfaller MA. Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2155–2162
180. Mathema B, Cross E, Dun E, Park S, Bedell J, Slade B, Williams M, Riley L, Chaturvedi V, Perlin DS. Prevalence of vaginal colonization by drug-resistant *Candida* species in College-age women with previous exposure to over the counter azole antifungals *Clin Infect Dis* 2001; 33
181. Sobel JD, Zervos M, Reed BD, Hooton T, Soper D, Nyirjesy P, Heine MW, Willems J, Panzer H. Fluconazole susceptibility of vaginal isolates obtained from women with complicated *Candida* vaginitis: clinical implications. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 34–38

182. Phillips AJ. Treatment of non-albicans Candida vaginitis with amphotericin B vaginal suppositories. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 2009–2012; discussion 2012–2003
183. Healey KR, Katiyar SK, Castanheira M, Pfaller MA, Edlind TD. Candida glabrata mutants demonstrating paradoxical reduced caspofungin susceptibility but increased micafungin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 3947–3949
184. Gilfillan G, Sullivan DJ, Haynes K, Parkinson T, Coleman DC, Gow NAR. Candida dubliniensis: phylogeny and putative virulence factors. *Microbiology* 1998; 144: 829–838
185. Moran GP, Sanglard D, Donnelly SM, Shanley DB, Sullivan DJ, Coleman DC. Identification and expression of multidrug transporters responsible for fluconazole resistance in candida dubliniensis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1998, DOI: 1819–1830
186. Sobel JD. Management of recurrent vulvovaginal candidiasis with intermittent ketokonazole prophylaxis. *Obstetrics and gynecology* 1985; 65
187. Davidson F, Mould RF. Recurrent genital candidosis in women and the effect of intermittent prophylactic treatment *British Journal of Venereal Diseases* 1978; 54: 176–183
188. Roth AC, Milsom I, Forssman L, Wählen P. Intermittent prophylactic treatment of recurrent vaginal candidiasis by postmenstrual application of a 500 mg clotrimazole vaginal tablet. *Genitourin Med* 1990; 66: 357–360
189. Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 15–21
190. Donders GG, Bellen G, Mendling W. Management of recurrent vulvo–vaginal candidosis as a chronic illness. *Gynecol Obstet Invest* 2010; 70: 306–321
191. Donders G, Bellen G, Byttebier G, Verguts L, Hinoul P, Walckiers R, Stalpaert M, Vereecken A, Van Eldere J. Individualized decreasing–dose maintenance fluconazole regimen for recurrent vulvovaginal candidiasis (ReCiDiF trial). *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 613 e611–619
192. Donders GGG, Grinceviciene S, Bellen G, Jaeger M, Ten Oever J, Netea MG. Is non–response to fluconazole maintenance therapy for recurrent Candida vaginitis related to sensitization to atopic reactions? *Am J Reprod Immunol* 2018; 79: e12811
193. Grinceviciene S, Ruban K, Bellen G, Donders GGG. Sexual behaviour and extra–genital colonisation in women treated for recurrent Candida vulvo–vaginitis. *Mycoses* 2018; 61: 857–860
194. Cakiroglu Y, Caliskan S, Doger E, Ozcan S, Caliskan E. Does removal of CU–IUD in patients with biofilm forming candida really maintain regression of clinical symptoms? *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology* 2015; 35: 600–603
195. von Zglinicki W. Die Hormonspirale als Risikofaktor für chronische Infektionen 2011, DOI:
196. Brand SR, Degenhardt TP, Person K, Sobel JD, Nyirjesy P, Schotzinger RJ, Tavakkol A. A phase 2, randomized, double–blind, placebo–controlled, dose–ranging study to evaluate

- the efficacy and safety of orally administered VT-1161 in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: 624 e621–624 e629
197. Czeizel AE, Tóth M, Rockenbauer M. No teratogenic effect after Clotrimazole therapy during pregnancy. *Epidemiology* 1999, DOI:
198. Czeizel AE, Fladung B, Vargha P. Preterm birth reduction after clotrimazole treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 116: 157–163
199. Czeizel AE, Puhó EH, Kazy Z. The use of data set of the Hungarian case-control surveillance of congenital abnormalities for evaluation of birth outcomes beyond birth defects *Cent Eur J Public Health* 2007; 15: 147–153
200. Hay P, Czeizel AE. Asymptomatic trichomonas and candida colonization and pregnancy outcome. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 2007; 21: 403–409
201. Kiss H, Petricevic L, Husslein P. Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. *BMJ* 2004, DOI: 10.1136/bmj.3869.519653.EB: 1–5
202. Roberts CL, Rickard K, Kotsiou G, Morris JM. Treatment of asymptomatic vaginal candidiasis in pregnancy to prevent preterm birth: an open-label pilot randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2011; 11: 18
203. Farr A, Kiss H, Holzer I, Husslein P, Hagmann M, Petricevic L. Effect of asymptomatic vaginal colonization with *Candida albicans* on pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94: 989–996
204. Holzer I, Farr A, Kiss H, Hagmann M, Petricevic L. The colonization with *Candida* species is more harmful in the second trimester of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 295: 891–895
205. Blaschke-Hellmessen R. Subpartale Übertragung von *Candida* und ihre Konsequenzen *Mycoses* 1998; 41: 31–36
206. Blaschke-Hellmessen R. [Epidemiological studies of the occurrence of yeasts in children and their mothers]. *Mykosen* 1968; 11: 611–616
207. Schnell JD. Epidemiology and the prevention of peripartal mycoses. *Chemotherapy* 1982; 28 Suppl 1: 66–72
208. Mendling W, Spitzbart H. Antimykotische Therapie der vaginalen Hefepilz-Kolonisation von Schwangeren zur Verhütung von Kandidamykosen beim Neugeborenen. 2008; 15: S1
209. Mastroiacovo P, Mazzone T, Botto LD, Serafini MA, Finardi A, Caramelli L, Fusco D. Prospective assessment of pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluconazole *Am J Obstet Gynecol* 1996, DOI:
210. Molgaard-Nielsen D, Pasternak B, Hviid A. Use of oral fluconazole during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2013; 369: 830–839
211. Molgaard-Nielsen D, Svanstrom H, Melbye M, Hviid A, Pasternak B. Association Between Use of Oral Fluconazole During Pregnancy and Risk of Spontaneous Abortion and Stillbirth. *JAMA* 2016; 315: 58–67

212. Howley MM, Carter TC, Browne ML, Romitti PA, Cunniff CM, Druschel CM. Fluconazole use and birth defects in the National Birth Defects Prevention Study. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 657 e651–659
213. Walker PP, Reynolds MT, Ashbee HR, Evans EG. Vaginal yeasts in the era of „over the counter“ antifungals *Sex Transm Infect* 2000; 76: 437–438
214. Ferris DG, Nyirjesy P, Sobel JD, Soper D, Pavletic A, Litaker MS. Over-the-counter antifungal drug misuse associated with patient-diagnosed vulvovaginal candidiasis. *Obstetrics and gynecology* 2002; 99: 419–425
215. Mardh PA, Novikova N, Stukalova E. Colonisation of extragenital sites by *Candida* in women with recurrent vulvovaginal candidosis. *BJOG* 2003; 110: 934–937
216. Russo R, Superti F, Karadja E, De Seta F. Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment. *Mycoses* 2019; 62: 328–335
217. Hilton E, Isenberg HD, Alperstein P, France K, M.T. B. Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* as prophylaxis for candida vaginitis *Annals of Internal Medicine* 1992; 116: 353–357
218. Jeavons HS. Prevention and treatment of vulvovaginal candidiasis using exogenous *Lactobacillus*. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2003; 32: 287–296
219. Pirota M, Gunn J, Chondros P, Grover S, O'Malley P, Hurley S, Garland S. Effect of lactobacillus in preventing post-antibiotic vulvovaginal candidiasis: a randomised controlled trial. *BMJ* 2004; 329: 548
220. Falagas ME, Betsi GI, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 266–272
221. Witt A, Kaufmann U, Bitschnau M, Tempfer C, Ozbal A, Haytouglu E, Gregor H, Kiss H. Monthly itraconazole versus classic homeopathy for the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis: a randomised trial. *BJOG* 2009; 116: 1499–1505
222. Crompton R, Williams H, Ansell D, Campbell L, Holden K, Cruickshank S, Hardman MJ. Oestrogen promotes healing in a bacterial LPS model of delayed cutaneous wound repair. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 2016; 96: 439–449
223. Chew SY, Cheah YK, Seow HF, Sandai D, Than LT. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 exhibit strong antifungal effects against vulvovaginal candidiasis-causing *Candida glabrata* isolates. *J Appl Microbiol* 2015; 118: 1180–1190
224. Kosgey JC, Jia L, Fang Y, Yang J, Gao L, Wang J, Nyamao R, Cheteu M, Tong D, Wekesa V, Vasilyeva N, Zhang F. Probiotics as antifungal agents: Experimental confirmation and future prospects. *Journal of microbiological methods* 2019; 162: 28–37
225. Sobel JD, Chaim W, Nagappan V, Leaman D. Treatment of vaginitis caused by *Candida glabrata*: use of topical boric acid and flucytosine. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003; 189: 1297–1300
226. Sobel JD, Chaim W. Treatment of *Torulopsis glabrata* Vaginitis: Retrospective Review of Boric Acid Therapy *Clin Infect Dis* 1997; 24: 649–652

227. Capoci IR, Bonfim-Mendonca Pde S, Arita GS, Pereira RR, Consolaro ME, Bruschi ML, Negri M, Svidzinski TI. Propolis Is an Efficient Fungicide and Inhibitor of Biofilm Production by Vaginal *Candida albicans*. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 287693
228. Ahangari F, Farshbaf-Khalili A, Javadzadeh Y, Adibpour M, Sadeghzadeh Oskouei B. Comparing the effectiveness of *Salvia officinalis*, clotrimazole and their combination on vulvovaginal candidiasis: A randomized, controlled clinical trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2019; 45: 897-907
229. Huang Y, Merkatz RB, Hillier SL, Roberts K, Blithe DL, Sitruk-Ware R, Creinin MD. Effects of a One Year Reusable Contraceptive Vaginal Ring on Vaginal Microflora and the Risk of Vaginal Infection: An Open-Label Prospective Evaluation. *PLoS One* 2015; 10: e0134460
230. Morschhauser J, Ruhnke M, Michel S, Hacker J. Identification of CARE-2-negative *Candida albicans* isolates as *Candida dubliniensis*. *Mycoses* 1999; 42: 29-32
231. Conti PC, Pinto-Fiamengui LM, Cunha CO, Conti AC. Orofacial pain and temporomandibular disorders: the impact on oral health and quality of life. *Brazilian oral research* 2012; 26 Suppl 1: 120-123
232. Rosedale N, Browne K. Hyposensitisation in the management of recurring vaginal candidiasis. *Annals of allergy* 1979; 43: 250-253
233. Mendling W, Koldovsky U. Investigations by cell-mediated immunologic Tests therapeutic trials with thymopentin *Infect Dis Obstet Gynecol* 1996, DOI:
234. Koldowsky H, Kariger U, Mendling W. Herstellung eines autologen membrangebundenen *Candida*-Antigens und in-vitro-Untersuchungen zu seinen immunologischen Reaktionen. 1999, DOI: 25-32
235. Rigg D, Miller MM, Metzger WJ. Recurrent allergic vulvovaginitis: treatment with *Candida albicans* allergen immunotherapy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 332-336
236. Moraes PS, de Lima Goiaba S, Taketomi EA. *Candida albicans* allergen immunotherapy in recurrent vaginal candidiasis. *Journal of investigational allergology & clinical immunology* 2000; 10: 305-309
237. Rusch K, Schwiertz A. *Candida* autovaccination in the treatment of vulvovaginal *Candida* infections. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 96: 130
238. Ip W, Lau Y. Role of mannose-binding lectin in the innate defense against *Candida albicans*: enhancement of complement activation. but lack of opsonic function, in phagocytosis by human dendritic cells. *JID* 2004; 190
239. Mendling W. Investigations by cell-mediated immunologic tests and therapeutic trials with thymopentin in vaginal mycoses. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1996; 4: 225-231
240. Weissenbacher TM, Witkin SS, Gingelmaier A, Scholz C, Friese K, Mylonas I. Relationship between recurrent vulvovaginal candidosis and immune mediators in vaginal fluid. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 144: 59-63
241. Wozniak KL, Palmer G, Kutner R, Fidel PL. Immunotherapeutic approaches to enhance protective immunity against *Candida* vaginitis. *Med Mycol* 2005; 43: 589-601

242. Cassone A, De Bernardis F, Torososantucci A. An outline of the role of anti-Candida antibodies within the context of passive immunization and protection from candidiasis. *Current molecular medicine* 2005; 5: 377–382
243. Schmidt CS, White CJ, Ibrahim AS, Filler SG, Fu Y, Yeaman MR, Edwards JE, Hennessey JP. NDV-3, a recombinant alum-adjuvanted vaccine for Candida and Staphylococcus aureus, is safe and immunogenic in healthy adults. *Vaccine* 2012; 30: 7594–7600
244. Edwards JE, Schwartz MM, Schmidt CS, Sobel JD, Nyirjesy P, Schodel F, Marchus E, Lizakowski M, DeMontigny EA, Hoeg J, Holmberg T, Cooke MT, Hoover K, Edwards L, Jacobs M, Sussman S, Augenbraun M, Drusano M, Yeaman MR, Ibrahim AS, Filler SG, Hennessey JP. A Fungal Immunotherapeutic Vaccine (NDV-3A) for Treatment of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis—A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 1928–1936
245. Wilson D. A tale of two yeasts: Saccharomyces cerevisiae as a therapeutic against candidiasis. *Virulence* 2017; 8: 15–17
246. Mendling W, Birkner V. Die Vakzination mit inaktivierten Laktobazillen oder mit Heliotherapie kann die Lebensqualität von Frauen mit chronisch rezidivierender vulvovaginaler Kandidose verbessern—eine prospektive 3-armige randomisierte Studie. 2011; 71: 767–772
247. Dolphin A, Cruickshank R. Penicillin Therapy in Acute Bacterial Endocarditis. *British medical journal* 1945; 1: 897–901
248. Cruickshank J. An Address on THE BACTERIAL FLORA OF THE INTESTINE IN HEALTH AND IN CHRONIC DISEASE. *British medical journal* 1928; 2: 555–558
249. Franz R, Ruhnke M, Morschhauser J. Molecular aspects of fluconazole resistance development in Candida albicans. *Mycoses* 1999; 42: 453–458