

# Präventive Behandlung der rezidivierenden vulvovaginalen Candidose mit dem Probiotikum Gynophilus® (LCR35®)\*

## Ergebnisse der Candiflore-Beobachtungsstudie

A. M. Kern, J. M. Bohbot, J. M. Cardot

U ngefähr 70 % bis 75 % aller Frauen sind mindestens einmal in ihrem Leben von einer vulvovaginalen Candidose (VVC) betroffen, besonders im reproduktionsfähigen Alter. Bei etwa 40 % bis 50 % kommt es zu einer weiteren Infektion. Die Inzidenzrate von rezidivierender VVC (RVVC) wird auf 5 % bis 8 % geschätzt (1). Als rezidivierend gilt eine VVC, wenn sie mindestens vier Mal pro Jahr auftritt, wobei zwei der Infektionen durch eine gynäkologische Untersuchung mittels Abstrich und Kultur nachgewiesen werden müssen. Diese Erkrankung wirkt sich äußerst negativ auf die Lebensqualität der Patientinnen aus und führt zu hohen Gesundheitsausgaben (2, 3). Die Behandlung einer RVVC gestaltet sich auf Grund der vielschichtigen Pathogenese der Erkrankung schwierig. Die herkömmliche Erhaltungstherapie mit oralen oder lokalen Antimykotika muss über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten durchgeführt werden. Dennoch ist die Rückfallrate mit 60 % bis 70 % extrem hoch, meist tritt innerhalb von zwei Monaten nach Behandlungsende eine erneute Infektion auf (4). Darüber hinaus kommt es häufig zu unerwünschten Wirkungen auf Grund der Antimykotika-Behandlung, wobei ein langfristiger Einsatz dieser Medikamente besonders das Auftreten von bakterieller Vaginose (BV) begünstigen kann [5]. Die vaginale Verabreichung von probiotischen Keimen (Laktobazillen), die die Vaginalflora wieder aufbauen und in der Lage sind, das Wachstum bzw. das Anhaften von *Candida albicans* am Vaginalepithel zu hemmen, erscheint als interessante therapeutische Alternative, um eine rezidivierende VVC zu verhindern (6).

### Patientinnen und Methoden

Das Hauptziel der Candiflore-Studie, die als nationale Longitudinalstudie im niedergelassenen Bereich durchgeführt wurde, bestand darin, die Wirksamkeit einer präventiven Behandlung mit einem vaginal verabreichten Probiotikum (Gynophilus®) zu untersuchen, indem die Anzahl der Rezidive in der behandelten Gruppe mit einer nicht behandelten Gruppe verglichen wurde.

Gynophilus® ermöglicht die Wiederherstellung des Gleichgewichts einer veränderten Vaginalflora. Mehrere in-vitro- und in-vivo-Studien haben gezeigt, dass der Laktobazillen-Stamm LCR35 in Gynophilus® in der Lage ist, sich am Vaginalepithel festzusetzen und dort über einen langen Zeitraum zu überleben (7). LCR35 normalisiert den vaginalen pH-Wert und ist dank der Erzeugung verschiedener bakteriozider Substanzen (7) imstande, das Wachstum von pathogenen Keimen zu hemmen, die z.B. für Pilzinfektionen (*Candida albicans*) oder bakterielle Vaginosen (*Gardnerella vaginalis* und *Prevotella bivia*) verantwortlich sind. Das Probiotikum ist in Form von Gelatinekapselformen erhältlich, die 350 mg Lcr Regenerans® mit mindestens 108 cfu (koloniebildende Einheiten) enthalten.

Bei der Erstuntersuchung wurden die Einschlusskriterien überprüft (Alter  $\geq$  18 Jahre, akute Episode mit mindestens zwei lokalen und zwei funktionellen Symptomen sowie mindestens 4 Rezidive pro Jahr, wobei zwei der Infektionen durch eine gynäkologische Untersu-

## Zusammenfassung

Die vaginale Verabreichung des Probiotikums Gynophilus® (LCR35) wird gut vertragen und führt zu einer Verringerung der Anzahl und der Häufigkeit von rezidivierenden Candidosen bei gleichzeitiger Steigerung der Lebensqualität. Diese Behandlung ist damit eine vielversprechende Zusatztherapie bei Patientinnen, die schlecht auf die klassische antimykotische Behandlung ansprechen oder die keine wiederholten Therapien mit diesen Präparaten vertragen bzw. sich lieber alternativen therapeutischen Maßnahmen zuwenden, die natürlicher und besser verträglich sind.

## Schlüsselwörter

Rezidivierende vulvovaginale Candidose, Prävention, Probiotika, LCR35®, Lcr Regenerans®.

chung mittels Abstrich und Kultur nachgewiesen werden müssen). Weiters wurden die Charakteristika der RVVC dokumentiert (Dauer der Erkrankung, Häufigkeit, Ergebnis der Kultur, funktionelle und lokale Symptome sowie die für den letzten Schub und die aktuelle Episode verschriebenen Behandlungen). Die therapeutischen Maßnahmen im Falle einer RVVC umfassten eine Standardbehandlung, die bei zwei Drittel der Patientinnen durch eine präventive Behandlung mit Gynophilus® begleitet wurde. Ein Drittel der Patientinnen erhielt keine Gynophilus-Zusatztherapie.

Die empfohlene Dosierung lag bei zwei Kapseln pro Tag (morgens und abends) über einen Zeitraum von 7 Tagen, danach 1 Kapsel (abends) als Erhaltungstherapie über einen Zeitraum von 14 Tagen. Im Rahmen einer routinemäßigen Nachfolgeuntersuchung 6 Monate später wurden folgende Daten gesammelt: Anzahl der Rezidive seit Einschluss in die Studie, funktionelle und lokale Symptome, verschriebene Behandlungen seit dem Einschluss in die Studie und anlässlich der jetzigen Untersuchung. Ferner wurden die Auswirkungen der RVVC auf die Lebensqualität mittels einer visuellen Analogskala (VAS) bei den zwei Untersuchungen evaluiert. Am Ende der Studie erfolgte eine Gesamteinschätzung durch die Patientin und durch den Arzt in Bezug auf die Entwicklung der RVVC sowie eine Gesamteinschätzung der Verträglichkeit und Akzeptanz der Behandlung mit Gynophilus® durch die Patientin.

## Ergebnisse

Von Oktober 2009 bis April 2011 haben 121 niedergelassene Gynäkologen 514 Patientinnen in die Studie eingeschlossen (= Gesamtkollektiv zur Auswertung der zusätzlich verschriebenen Behandlungsmethoden und der Verträglichkeit). Zur Auswertung des primären Endpunktes (Anzahl der Rückfälle in den letzten 6 Monaten, die bei der Nachfolgeuntersuchung angegeben wurde) konnten 409 Frauen (Durchschnittsalter  $33,6 \pm 9,6$  Jahre) herangezogen werden, die zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie eine durchschnittliche Häufigkeit von  $5,4 \pm 2,2$  Rückfällen pro Jahr aufwiesen. Bei den 288 mit Gynophilus® behandelten Patientinnen spricht das Ergebnis eindeutig für diese Form der prä-

ventiven Behandlung, verglichen mit der nicht behandelten Kontrollgruppe (121 Patientinnen). In der behandelten Gruppe hatte ein signifikant geringerer Prozentsatz von Frauen eine oder mehrere RVVC (43,4 % versus 71,1 %;  $p < 0,0001$ ) und wies eine signifikant geringere durchschnittliche Anzahl an Rezidiven auf ( $0,86 \pm 1,21$  versus  $1,36 \pm 1,30$  Rückfälle;  $p = 0,0005$ ) [Abbildung 1].

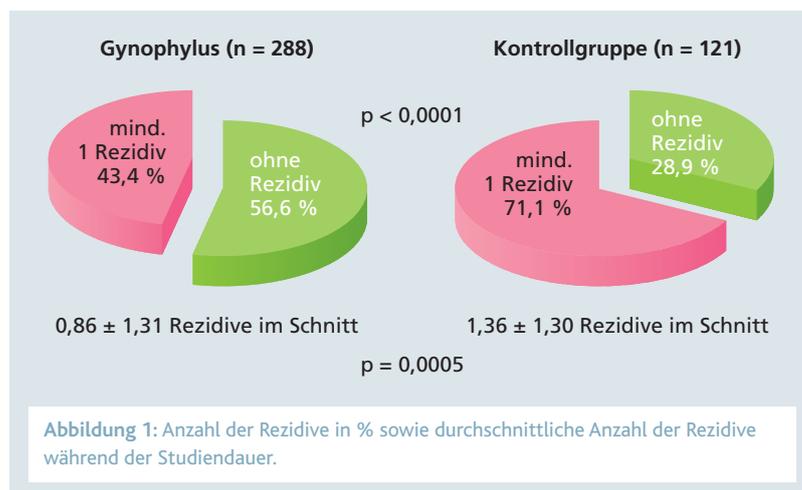


Abbildung 1: Anzahl der Rezidive in % sowie durchschnittliche Anzahl der Rezidive während der Studiendauer.

Darüber hinaus hat die präventive Behandlung mit Gynophilus® die Begleitbeschwerden der RVVC im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich verbessert.

Funktionelle Symptome	Gynophilus-Gruppe	Kontrollgruppe	Signifikanz [p]
Dyspareunie	27,9 %	45,4 %	$p = 0,0006$
Unwohlsein	40,4 %	54,6 %	$p = 0,0088$
Gefühl des Brennens	27,5 %	39,5 %	$p = 0,0176$
Dysurie	4,5 %	13,4 %	$p = 0,0015$
<b>Lokale Symptome</b>			
Erythem	31,7 %	46,2 %	$p = 0,0055$
Ödem	11,5 %	22,7 %	$p = 0,0038$
Fissuren	9,1 %	19,3 %	$p = 0,0038$
Leukorrhöe	33,4 %	53,8 %	$p = 0,0001$

Zudem zeigt die Gesamtbeurteilung der Entwicklung der RVVC eine deutliche Verringerung des Auftretens von Rückfällen, wobei die Verbesserung öfter in der behandelten Gruppe festgestellt wird, sowohl von den Pa-

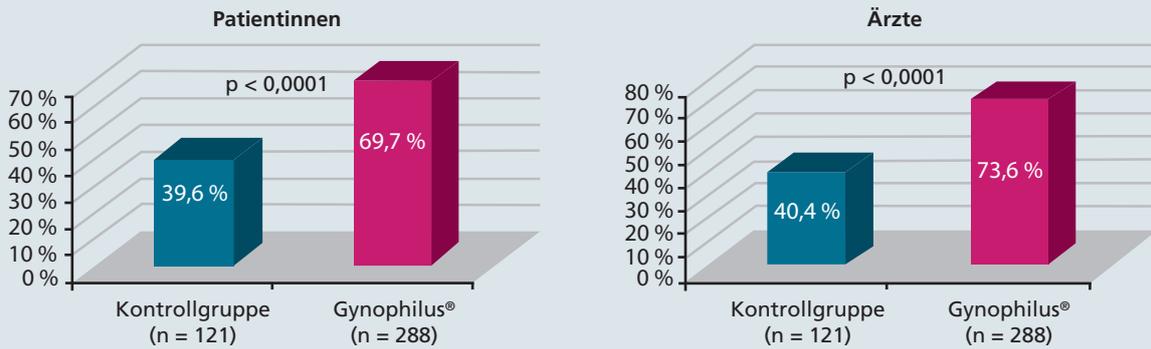


Abbildung 2: Gesamtbewertung der Entwicklung der RVVC: Prozentsatz der Patientinnen bzw. der Ärzte, die eine deutliche Verbesserung festgestellt haben.

tientinnen (69,7 % versus 39,6 %) als auch von den Ärzten (73,6 % versus 40,4 %;  $p < 0,0001$ ) [Abbildung 2].

Zum Zeitpunkt des Einschusses in die Studie war die Lebensqualität durch die VVC stark beeinträchtigt ( $67,7 \pm 18,9$  mm), ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen. Die in der Gynophilus-Gruppe festgestellte klinische Verbesserung hatte auch eine verbesserte Lebensqualität zur Folge, die signifikant deutlicher ausfiel als jene bei der Kontrollgruppe (48,9 % versus 26,1 %;  $p = 0,0269$ ) [Abbildung 3].

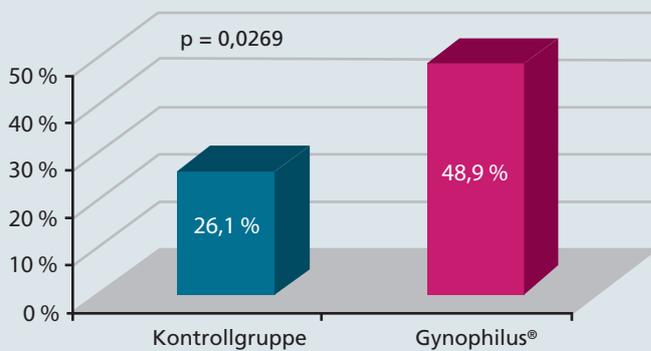


Abbildung 3: Anzahl der Patientinnen [%] mit gesteigerter Lebensqualität.

Zusätzliche Maßnahmen zur Behandlung von RVVC während des Studienzeitraumes waren in der Gynophilus-Gruppe seltener notwendig, der Prozentsatz der Patientinnen, die ein Antimykotikum erhielten, war deutlich geringer (29,7 % versus 47,3 % in der Kontrollgruppe).

Die Verträglichkeit bei jenen 364 Frauen, die Gynophilus® erhalten haben, war ausgezeichnet. Bei lediglich 1,6 % der Patientinnen (n = 6) trat eine schwach ausgeprägte unerwünschte Wirkung auf (Juckreiz, Unbehagen oder vaginaler Ausfluss), die mit dem Produkt in Verbindung gebracht werden konnte. Für die Mehrheit der Patientinnen (81,4 %) war die Behandlung sehr zufriedenstellend oder zufriedenstellend.

## Diskussion

### Limitierung der herkömmlichen Behandlung der RVVC

Trotz der geringen Anzahl an Vergleichsstudien lässt sich sagen, dass die besten Ergebnisse bei der Behandlung von RVVC bis dato mit einer langfristigen Erhaltungstherapie erzielt wurden, bei der ein systemisches Antimykotikum, Fluconazol, mit einer Dosierung von 150 mg pro Woche zum Einsatz kam. Dennoch handelt es sich dabei um eine suppressive Behandlung, welche zwar das Wachstum bremst, aber nicht für eine Beseitigung des ursächlichen Hefepilzes sorgt. Man hat festgestellt, dass 60 % bis 70 % der Patientinnen nach dem Absetzen von Fluconazol, das über einen Zeitraum von 6 Monaten wöchentlich eingenommen wurde, innerhalb der nächsten zwei Monate einen Rückfall erlitten (4). In den meisten Fällen ist der Rückfall auf denselben Stamm zurückzuführen, der schon für das Auftreten der ersten Infektion verantwortlich war. Somit muss die Patientin einen weiteren Behandlungszyklus durchlaufen. Die optimale Dauer dieser zweiten Therapie ist nicht bekannt. Sobel (9) schlägt vor, die Patientinnen über einen Zeitraum von einem Jahr zu behandeln, wobei er zugeben muss, dass die Patientinnen auch nach Beendigung der Erhaltungstherapie eine hohe Rückfallquote aufweisen. Diese Rückfallquote ist ähnlich jener, die nach 6 Monaten Medikamentenverabreichung festgestellt wird. Die Heilung bleibt für eine beträchtliche Anzahl von Frauen ungewiss, die somit Fluconazol über Monate oder Jahre hinweg einnehmen müssen, wobei manche Patientinnen die vorgeschlagene Dosierung nicht gut vertragen. Darüber hinaus stellt sich die durchaus wichtige Frage der Resistenz gegenüber den Azolderivaten. Die Entstehung einer Resistenz ist äußerst selten, aber es ist durchaus angebracht, die Empfindlichkeit von *C. albicans* gegenüber den Azolen zu prüfen, sollte es keine klinische Reaktion geben bzw. die Beseitigung des Krankheitserregers scheitern. Die Behandlung dieser Erkrankung erfordert somit besser verträgliche Therapien und alternative therapeutische Ansätze (9).

## Probiotika und RVVC: Überblick über die Fachliteratur

Ogleich die Pathogenese der VVC weiterhin kontrovers diskutiert wird, scheint es doch so zu sein, dass bei einer Störung des Gleichgewichts der Vaginalflora die Ausbreitung der *Candida* begünstigt wird, was wiederum für den Einsatz von Probiotika spricht, die diese Flora wieder aufbauen. Es gilt allgemein als anerkannt, dass die Wirkungen von Probiotika stammabhängig sind und sie für ein und dieselbe Spezies nicht von einem Stamm zum anderen extrapoliert werden können. Die heute verfügbaren in-vitro- und in-vivo-Daten legen nahe, dass der Einsatz von bestimmten probiotischen *Lactobacillus*-Stämmen eine für die Verhinderung von wiederkehrender VVC potentiell interessante therapeutische Option darstellen könnte (6). Dennoch wies der Großteil der klinischen Studien, die in einem 2006 durchgeführten Review analysiert wurden, methodologische Probleme auf und ließ keine definitiven Schlussfolgerungen zu. Die Mehrheit der Studien hatte entweder eine geringe Anzahl von in der Studie eingeschlossenen Frauen oder eine geringe Anzahl von Frauen, welche die Studie beendeten. Zudem wurde im Großteil der Studien nicht erwähnt, ob die Fälle von RVVC, die vor der Auswahl der Patientinnen angegeben wurden, durch Kulturen von Vaginalsekretionen bestätigt oder von den Patientinnen selbst diagnostiziert wurden. Außerdem wiesen manche Studien keine Kontrollgruppe auf, um die Ergebnisse der Frauen, die Laktobazillen erhalten hatten, mit den Ergebnissen von nicht behandelten Frauen oder von mit einem Placebo behandelten Frauen zu vergleichen. Schließlich haben einige der Untersuchungen die Wirksamkeit von bestimmten Probiotika im Hinblick auf das Verhindern einer VVC nur bei Frauen mit hohem Risiko (HIV positiv oder unter antibiotischer Behandlung) untersucht (6).

Selbst wenn es zurzeit erst begrenzt verfügbare klinische Nachweise zur Unterstützung des Einsatzes von Probiotika bei der Prävention von wiederauftretender VVC gibt, gelten Laktobazillen, insbesondere *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. cristaptus* und *L. fermentum* als Wirkstoffe, die bei Frauen mit einer hohen Rezidivrate (mehr als 3 Vorfälle pro Jahr) potentiell präventiv wirken können, insbesondere im Falle von unerwünschten Wirkungen oder Gegenanzeigen bei Antimykotika, da beim Einsatz dieser Probiotika unerwünschte Wirkungen sehr selten sind (6, 10).

### Ziel der vorliegenden Studie

Das Protokoll dieser Studie erfüllt zwei der oben genannten methodologischen Kriterien:

- eine ordnungsgemäß berechnete Anzahl an Studienteilnehmern. Die Anzahl der Studienteilnehmer ermöglichte eine zufriedenstellende Aussagekraft, um die Wirksamkeit des untersuchten Produktes zu beurteilen;
- eine nicht behandelte Kontrollgruppe. Es erscheint wichtig, darauf hinzuweisen, dass es sich hier um die erste probiotische Studie handelt, die bei 500 Patientinnen durchgeführt wurde. Diese Anzahl an Studien-

teilnehmerinnen ist weit höher als die Anzahl bei veröffentlichten Studien. Damit ist es möglich, die Anzahl an Patientinnen festzulegen, die für die Durchführung von zukünftigen interventionellen Studien erforderlich ist. Derartige Studien sind unerlässliche Voraussetzungen für die Ausarbeitung von Empfehlungen zur Änderung der aktuellen therapeutischen Maßnahmen im Falle einer RVVC.

Es ist bekannt, dass die RVVC eine Erkrankung ist, die sich auf die Gesundheit der Patientinnen, ihr Sozialleben und ihr Selbstbild auswirkt. Untersuchungen in Bezug auf die Lebensqualität von Frauen, die unter RVVC leiden, zeigen, dass sich 33 % permanent krank fühlen, auch wenn die Rückfälle zeitlich auseinander liegen, 79 % über eine Beeinträchtigung ihres Sexuallebens klagen (Angst vor Schmerzen, Angst, den Partner anzustecken ...) und 75 % über Schwierigkeiten berichten, am sozialen oder beruflichen Leben teilzunehmen. Selbst eine milde Erkrankungsform hat Auswirkungen auf das „Selbstbild“: 24 % schämen sich für die Krankheit, 36 % sorgen sich wegen der Folgen der Infektion, 71 % geben an, frustriert zu sein. Fehlende Informationen zur Genese der Rückfälle und die Unzulänglichkeit der Langzeitergebnisse der üblichen Behandlungsformen tragen zu diesen negativen Auswirkungen von RVVC bei (3). Somit ist in unserer Studie die bei den präventiv mit *Gynophilus*® behandelten Frauen festgestellte Steigerung der Lebensqualität, die mit der klinischen Verbesserung einher ging, ein besonders interessantes Ergebnis.

Da *Gynophilus*® gut vertragen wird, ist es besonders für Frauen geeignet, die die wiederholten Behandlungen mit Imidazolen in Form von Vaginalzäpfchen nicht vertragen oder die bei der oralen Einnahme von Fluconazol über Übelkeit und/oder Erbrechen klagen. Ferner besteht bei *Gynophilus*® kein Risiko für eine Hepatotoxizität, die bei einer längeren Behandlung mit Fluconazol unter Umständen als Komplikation auftreten kann, vor allem in Fällen von zuvor aufgetretenen Leberproblemen. (10, 11).

## Schlussfolgerung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um die erste groß angelegte Studie mit einem eindeutig positiven Ergebnis zu Gunsten der vaginalen Verabreichung eines Probiotikums zur Verhinderung von Rückfällen bei VVC. Im aktuellen Kontext, in dem es keine bekannte herkömmliche Behandlung gibt, um eine Heilung von RVVC zu garantieren, erscheint die Gabe eines lokalen Probiotikums als eine vielversprechende unterstützende Behandlung von Patientinnen, die schlecht auf die klassischen antimykotischen Behandlungen ansprechen oder die keine wiederholten Kuren mit diesen Präparaten vertragen bzw. die sich lieber alternativen therapeutischen Maßnahmen zuwenden, die natürlicher sind und besser vertragen werden. ■

## Bibliographie

1. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet* 2007;369:1961-71.
2. Foxman B, Barlow R, d'Arcy H et al. *Candida* vaginitis: self-reported incidence and associated costs. *Amer Sex Transm Dis Assoc* 2000; 27:230-5.
3. Lachowsky M, Winaver D. *Aspects psychosomatiques de la consultation en gynécologie*. Elsevier Masson SAS 2007:213-4.
4. Sobel JD. Management of patients with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Drugs* 2003;63: 1059-66.
5. Martínez RC, Franceschini SA, Patta MC et al. Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14. *Let Appl Microbiol* 2009;48: 269-74.
6. Falagas ME, Betsi GI, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review. *J Antimicrobiol Chemother* 2006; 58:266-72.
7. Coudeyras S, Jugie G, Vermerie M, Forestier C. Adhesion of human probiotic *Lactobacillus rhamnosus* to cervical and vaginal cells and interaction with vaginosis and vaginitis-associated pathogens. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2008;2008: 549640. Epub 2009 Jan 27.
8. Combes T, Salhi A. Données microbiologiques nouvelles sur la souche du *Lactobacillus* contenue dans la spécialité *Trophigil*®. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1997;92:183-7.
9. Sobel JD. Management of recurrent vulvovaginal candidiasis: unresolved issues. *Curr Infect Dis Rep* 2006;8:481-6.
10. Jeavons H. Prevention and treatment of vulvovaginal candidiasis using exogenous *Lactobacillus*. *J Obstet Gynecol Neonat Nurs* 2003; 32:287-96.
11. Sheary B, Dayan L. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Aust Fam Physician* 2005;34:147-50.

**Interessenskonflikt:** J. M. Bohbot gibt an, beratender Arzt des Labors Lyocentre zu sein und J. M. Cardot gibt an, einen Beratungsvertrag mit dem Labor Lyocentre/ProbioNov zu haben.