

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtsmedizin
des
Vivantes Klinikum Am Urban, Berlin

DISSERTATION

Dreiarmige klinische Therapiestudie zur Behandlung der
chronisch rezidivierenden Vaginalkandidose mit einer
apparativen Heliotherapie im Vergleich zu einer
antimykotischen Therapie (Ciclopirox-Olamin) und einer
Vakzinationsbehandlung (Inaktivierte Laktobazillusstämme)

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Victoria Birkner

aus Bielefeld

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. W. Mendling
2. Prof. Dr. E. R. Weissenbacher
3. Priv.- Doz. Dr. Dr. A.-P. Schäfer

Datum der Promotion: 11. 2. 2009

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Ätiologie der Vaginalkandidose.....	6
1.2.	Klinische Aspekte.....	8
1.2.1	Allgemeines.....	8
1.2.2	Klinik.....	9
1.2.3	Risikofaktoren für eine vermehrte Hefepilzkolonisation.....	10
1.2.4	Mechanismus der Infektion.....	10
1.2.5	Erregerspektrum.....	11
1.2.6	Nachweismethoden.....	12
1.3	Therapie der akuten Vaginalkandidose.....	12
1.4	Therapie der chronisch rezidivierenden Vaginalkandidose.....	12
1.5	Adjuvante immunologische Therapien und Überlegungen.....	14
2	Fragestellung	15
2.1	Ciclopirox-Olamin (inimur® myko) Taurus Pharma.....	17
2.2	Medizinische Heliotherapie.....	17
2.3	Laktobazillus-Injektion Gynatren® von Strathmann AG & Co KG Hamburg.....	20
3	Material und Methoden	20
3.1	Beobachtungskollektiv.....	20
3.1.1	Einschlusskriterien.....	21
3.1.2	Ausschlusskriterien.....	21
3.1.3	Abbruchkriterien (Drop-out).....	22
3.1.4	Richtlinien für die Studie und untersuchende Einrichtungen.....	22
3.1.5	Studienablauf.....	23
3.2	Behandlungsgruppen.....	25
3.2.1	Ciclopirox-Olamin (inimur® myko) Vaginalsuppositorien.....	25
3.2.2	Medizinische Lichttherapie (Heliotherapie).....	26
3.2.3	Vakzination mit Laktobazillusstämmen (Gynatren®).....	28
3.3	Studienmedikation Fungata® (Fluconazol 150 mg Tabletten) Firma Pfizer GmbH bei Rezidiv.....	30
3.4	Klinische Untersuchung und Verarbeitung der Proben in den zuständigen Einrichtungen.....	30
3.5	Allgemeine Laborparameter – Patientinnensicherheit.....	31
3.6	Wirksamkeitskriterium Rezidivhäufigkeit über Pilzkultur (Hauptzielvariable).....	32
3.7	Wirksamkeitskriterium Gesundheitszustand und Lebensqualität (Hauptzielvariablen).....	33
3.7.1	SF 36-Fragebogen.....	33
3.7.2	PLC-Fragebogen.....	33
3.8	Nebenzielkriterien.....	34
3.8.1	Vaginalsekrete.....	34
3.8.2	Patientinnenblut.....	34
3.8.3	Immunsystem – Allgemeines.....	35
3.8.4	Immunologische Grundlagen der chronisch rezidivierenden Vaginal- kandidose - Auswahl der Untersuchungsparameter für die Studie.....	36
3.8.5	Serum Patientinnen - Auswahl der immunologischen Parameter und Erläuterungen.....	37

3.8.6	Bestimmung von Zytokinen im Serumblut und im Vaginalsekret der Patientinnen.....	38
3.8.7	slgA im Vaginalsekret.....	40
3.9	Laborparameter Datenbeschreibung Düsseldorf.....	40
3.9.1	Kurzanleitung ELISA IL10 Immunoassay Kit (nach dem Biosource-Protokoll).....	41
3.9.2	Erstellung einer slgA Standardkurve.....	43
3.9.3	Bestimmung von slgA in Vaginalsekreten und Seren.....	43
4	Biometrische Auswertung und Dokumentationen.....	46
4.1	Dokumentation.....	46
4.2	Statistische Berechnungen.....	46
5	Ergebnisse.....	48
5.1	Patientinnen.....	48
5.1.1	Demographische Daten.....	48
5.1.2	Gynäkologische Anamnese.....	49
5.1.3	Rezidivhäufigkeit vor Studienbeginn (Hauptzielvariable im Vergleich).....	50
5.2	Wirksamkeit.....	50
5.2.1	Akute vaginale Symptomatik an Visite 1, Visite 2 und Visite 3.....	50
5.2.2	Gynäkologische Untersuchung.....	50
5.2.3	Objektive vaginale Befunde.....	53
5.2.4	Mikroskopische Untersuchung des Vaginalsekrets.....	54
5.2.5	Wirksamkeitskriterium Rezidivhäufigkeit (Hauptzielvariable).....	55
5.3	Nachweisraten und Artenspektrum im Gesamtkollektiv.....	57
5.4	Rezidivbehandlung im Studienprotokoll.....	57
5.5	Veränderungen der Lebensqualität anhand des PLC-Fragebogens.....	59
5.6	Veränderung des Gesundheitszustandes anhand des SF 36-Fragebogens.....	64
5.6.1	Körperlicher SF 36-Gesamtsummenscore.....	66
5.6.2	Psychischer SF 36-Gesamtsummenscore.....	68
5.6.3	Einzelanalysen der acht SF 36-Dimensionen.....	70
5.7	Medikamentenverbrauch der Patientinnen im Studienjahr.....	75
5.8	Zusätzliche Behandlungsmaßnahmen.....	75
5.9	Nebenwirkungen der Vakzination mit Laktobazillusstämmen Gynatren®	76
5.10	Partnerschaft und Sexualität.....	76
5.11	Arzt als Gesprächspartner für die Patientin bei Vaginalkandidosen und Sexualität.....	77
5.12	Zufriedenheit mit Studientherapie.....	78
6	Veränderungen der Immunologischen Laborwerte.....	79
6.1	Mann-Whitney-Test allgemein.....	80
6.2	Mann-Whitney-Test – Vergleich Visite 1 zu 2.....	81
6.3	Mann-Whitney-Test – Vergleich Visite 1 zu 3.....	83
6.4	Tabellenübersicht: Zuordnung der Immunologischen Werte.....	85
7	Diskussion und Interpretation der Ergebnisse.....	91
7.1	Beurteilung des Untersuchungskollektivs.....	91
7.2	Beurteilung Wirksamkeit.....	91

7.3	Ist die chronisch rezidivierende Vaginalkandidose eine Psychosomatische Erkrankung? - Beurteilung der Untersuchungsparameter Lebensqualität (PLC) und psychischer und körperlicher Gesundheitszustand (SF 36).....	94
7.4	Beurteilung Veränderungen der Lebensqualität (PLC-Fragebogen).....	97
7.5	Beurteilung Veränderungen des Gesundheitszustandes (SF 36-Fragebogen).....	98
7.6	Beurteilung der Wirksamkeit durch Senkung des Medikamenten-Verbrauchs.....	100
7.7	Zufriedenheit mit Studientherapie.....	101
7.8	Zusammenfassung und Interpretation der immunologischen Laborparameter (Nebenzielparameter).....	101
7.8.1	Zelluläre Immunreaktionen im Vergleich.....	102
7.8.2	Lokale Immunreaktionen im Vergleich.....	105
8	Zusammenfassung	109
9	Literaturverzeichnis	113
10	Tabellenverzeichnis	121
11	Abbildungsverzeichnis	123
12	Anhänge	
12.1	Anhang 1: Einverständniserklärung	
12.2	Anhang 2: Dokumentationsbogen der gynäkologischen Untersuchung	
12.3	Anhang 3: Fragebogen zum Gesundheitszustand SF 36	
12.4	Anhang 4: Fragebogen zur Lebensqualität PLC	
12.5	Anhang 5: Individualfragebogen 1	
12.6	Anhang 6: Individualfragebogen 2 (Abschlussuntersuchung)	
13	Eidesstattliche Erklärung	
14	Lebenslauf	
15	Danksagung	

1 Einleitung

1.1 Ätiologie der Vaginalkandidose

Im Verlauf der letzten Jahre haben Pilzinfektionen im Bereich der Schleimhauterkrankungen, Hauterkrankungen und systemischen Erkrankungen erheblich zugenommen (Ruhnke 2002).

Etwa 5 Millionen Frauen in Deutschland erkranken pro Jahr an einer vaginalen Kandidainfektion. Nach einer Schätzung verlaufen 5% aller Vaginalkandidosen chronisch rezidivierend mit mehr als 4 Episoden/Jahr trotz topischer und systemischer Behandlungen (Mendling 2003a, 2003b, 2006).

Die chronisch rezidivierende Vaginalkandidose (am häufigsten durch *Candida albicans* ausgelöst) ist nur unbefriedigend zu therapieren, so dass eine hohe Rezidivquote von 50% vorliegt (Sobel 1986, 1993, 2007). Die Beschwerden der Patientinnen sind auch für eine bestehende Partnerschaft belastend und führen häufig zur Ratlosigkeit beim behandelnden Arzt. Häufig leiden die Frauen unter massiven Beschwerden bei der Sexualität und einem mangelnden Körperbild. Gynäkologen fühlen sie mangels Ausbildung oft nicht kompetent und verneinen die Zuständigkeit oder bagatellisieren das Problem der Patientin (Buddeberg 1981, Gromus 1993).

Es fehlt die effektive Heilung der Erkrankung mit Aussicht auf Rezidivfreiheit. Neben der oft quälenden Symptomatik sind die Patientinnen einer hohen psychosozialen Belastung ausgesetzt (Meyer 2006, Mendling 2007).

Im Bereich Forschung gibt es nur wenige, die sich mit diesem Krankheitsbild wissenschaftlich auseinandersetzen. Niedergelassene GynäkologInnen widmen sich erfahrungsgemäß trotz einer großen Patientinnengruppe in der Praxis nur ungern diesem Kollektiv (Mendling 1998b).

Die rezeptfreie Selbstmedikation durch die Patientin mit antimykotischen Lokalthapeutika führt laut amerikanischen Studien zur Selektion primär resistenter Candidaarten. In 2/3 der Fälle ist die Behandlung gar nicht indiziert (Ferris 2002). Ein unkritischer Einsatz von Antimykotika in unterschiedlichsten Dosierungen erfolgt durch die Patientin ohne Kontrolle des behandelnden Arztes. Hieraus resultieren unnötig Sensibilisierungen, Übertherapien und Reizungen der Vagina. Der Medikamentenabusus durch die Patientin lässt sich nur schwer korrigieren, da erfahrungsgemäß eine ärztliche Konsultation nur flüchtig ist und wegen Sparzwängen im Gesundheitssystem nicht hinreichend vergütet wird. Eine

Behandlung mit antimykotischen Substanzen ist aber nur dann sinnvoll, wenn die Diagnostik professionell durchgeführt worden ist. Leider zeigt sich auch aufgrund von deutlichen Sparzwängen eine mangelhafte Diagnostik. Viele Ärzte behandeln rein symptomatisch ohne präzise Anamnese, Pilzkultur oder Nativpräparat (Mendling 2006).

Die Ätiologie der chronisch rezidivierenden Vaginalkandidose ist noch unklar. Man nimmt an, dass es sich um eine Störung handelt, die vorwiegend im Bereich der lokalen Abwehrfunktion liegt. Es besteht ein Mangel an T-Zellen und Makrophagen (Fidel 1996a, Sobel 2003). Bisher geht man davon aus, dass die lokale Abwehrfunktion gestört ist, die humorale Abwehr aber intakt. Hier fehlt es aber noch an Untersuchungen, denn es gibt auch Hinweise für eine gestörte humorale Komponente (Bernardis 2005). Die Adhäsion der Pilze wird durch eine direkt antifungale Wirkung von Plattenepithelzellen der Vagina behindert (Verminderung einer Expression von Genen, die eine Adhäsion der Pilze begünstigt). Bei rezidivierender Vaginalkandidose ist diese Aktivität aber vermindert (Ledger 2006, Hof 2006). Dazu kommen, wie man neuerdings weiß, individuelle Risiken durch Genpolymorphismen zustande (Ledger 2007). Endogene und exogene psychosomatische Stressoren (Meyer 2006, Mendling 2007) scheinen außerdem stärker als rein somatische Faktoren bahrend zu sein.

Hauptziel dieser Untersuchung ist der Vergleich von drei Therapieansätzen zur Behandlung der chronisch rezidivierenden Vaginalkandidose hinsichtlich der Rezidivrate über ein Jahr. Im Vergleich stehen

1. eine suberythematöse Bestrahlung mit einem UV- sonnenähnlichen Spektrum (Heliotherapie, Firma Dr. Kern, Sonnendusche Tan Can),
2. eine antimykotische Therapie mit Ciclopirox-Olamin (inimur® myko, Taurus Pharma) sowie
3. eine Vakzinationsbehandlung mit einem Laktobazilluspräparat (Gynatren®, Strathmann AG & Co KG Hamburg).

Neben dem rein antimykotischen Therapiearm mit Ciclopirox-Olamin werden somit eine zellulär-immunologisch wirkende (Lichttherapie) und eine Kombination aus zellulär und humoral-immunologischer Therapie (Laktobazillus Vakzine) getestet.

Außerdem wurde der psychosomatischen Komponente durch Einbeziehen validierter Fragebögen in Kombination mit intensiver Betreuung Rechnung getragen.

Weitere Hauptzielparameter der Studie sind die subjektive Befindlichkeit und der Gesundheitszustand (SF 36) sowie die Lebensqualität (PLC) der Patientin (Siegrist 1996, Bullinger 2000).

Als Nebenzielparameter werden immunologische Messwerte aus dem Serum (quantitative Immunglobuline und Interleukine) und aus dem Vaginalsekret (Interleukine und Immunglobulin A) erhoben.

Gegenstand der Untersuchung ist eine differenzierte Erfassung von Parametern sowohl im immunologischen als auch im psychosomatischen Bereich, die Rückschlüsse auf den Behandlungserfolg und zukünftigen Umgang mit Patientinnen mit chronisch rezidivierender Vaginalkandidose zulassen könnten.

1.2 Klinische Aspekte

1.2.1 Allgemeines

Die Hefepilzinfektion ist eine opportunistische Erkrankung, d.h. Kolonisation plus Disposition der Patientin führen zu einer Infektion mit Symptomatik.

Der Ursprung der vaginalen Kolonisation mit Kandidastämmen liegt im Mund und Magen-Darmtrakt. Er ist morbiditätsabhängig sehr häufig bei alten und kranken Menschen mit kariösen Zähne oder Zahnprothesen. Bei der chronisch rezidivierenden Vaginalkandidose geht man davon aus, dass es sich nicht um eine Neuinfektion mit immer neuen Pilzen handelt, sondern um ein Rezidiv der immer gleichen Kandidaart, die nie komplett eliminiert werden konnte.

Eine symptomlose Kolonisation der Vagina mit Hefepilzen, die nach einer Studie (Niemann 2005) in Berlin bei 600 Frauen in 23% bei gesunden, nichtschwangeren Frauen vorkommt, muss nicht behandelt werden.

In der Schwangerschaft (24-36. SSW) ist Behandlung angeraten, topisch bis zu 7 Tagen mit Clotrimazol etc., denn für das gesunde, reife Neugeborene sind Hefepilze pathogen. In 90% der bei der vaginalen Geburt kolonisierten Kinder verursachen sie, innerhalb des 1. Lebensjahres mit dem Häufigkeitsgipfel in der 2.-4. Lebenswoche, einen Mundsoor oder eine Windeldermatitis (Blaschke-Hellmessen 2006).

Die Hefepilzkolonisation ist abhängig vom Glukoseangebot in der Vagina, welches sich nach dem zyklischen Verlauf der Sexualsteroiden sowie der Wirtsabwehr richtet. In der Lutealphase im Zyklus und in der Schwangerschaft bildet der hohe Östrogenspiegel einen Risikofaktor für die Pilzinfektion der Vagina. Bei *Candida albicans* wurden Östrogenrezeptoren nachgewiesen (Tarry 2005), so dass sie direkt auf die Östrogene reagieren und von der Hefeform in die invasive Hyphenform überwechseln (Hof 2006, Friese 2003). Deshalb sind Frauen postmenopausal oder vor der Menarche weniger mit einer Vaginalkandidose belastet.

1.2.2 Klinik

Typisches Symptom ist der Juckreiz, alle weiteren Symptome wie Brennen, Ausfluß, Rötung, Dysurie, Dyspareunie können auch bei anderen Genitalinfektionen auftreten. In einer Studie von Odds (1988) sind viele Symptome und anamnestische Hinweise auf eine Mykose unspezifisch und nicht verlässlich. Nur das Symptom „Juckreiz“ gilt neben dem Erregernachweis im Vaginalsekret als verlässlicher Indikator für eine Kandidainfektion. Dies ergab eine Studie mit 1.249 Frauen zum Erleben des Krankheitsbildes, bei der fast 90% der Frauen Juckreiz als Hauptsymptom angegeben hatten (WBA 1992).

Differentialdiagnostisch sind bakterielle Vaginose, Vulvovaginitis, Trichomoniasis, Herpes genitalis-Rezidive, aber auch andere Erkrankungen der Vulva wie vulvares Vestibulitissyndrom oder Lichen sclerosus sind zu unterscheiden.

Nach der Leitlinie Vulvovaginal-Kandidose der DGGG (Mendling 2003b) unterteilt man das Krankheitsbild:

In eine **leichte** Form mit subjektiven Symptomen wie Brennen und/oder Juckreiz, geringem Fluor, aber dem Fehlen von Entzündungszeichen.

Die **mittelschwere** Form zeigt mit den gleichen Symptomen das Bild einer Kolpitis.

Bei der **schweren** Vaginalkandidose sind ein ausgeprägtes Bild einer nekrotisierenden Kolpitis und häufig brennende Schmerzen zu finden.

Rezidivierende Formen

Trotz antimykotischer Therapie treten immer wieder erneut Zeichen einer Vaginalkandidose auf: positive Pilzkultur; Bestätigung des mikroskopischen Bildes und klinische Beschwerden.

Prädisponierende Faktoren für das Entstehen einer rezidivierenden Vaginalkandidose sind in der nachfolgenden Abbildung 1 aufgeführt. Wenn einer dieser Faktoren vorliegt, kann keine sinnvolle Behandlung der Vaginalkandidose erfolgen, da die Ursache für das Entstehen der Kandidose nicht behoben wird (Eckert 1998).

Abbildung 1: Risikofaktoren für die rezidivierende Vaginalkandidose

Erkrankungen
Immundefekte, Granulozytopenie, Hämatologische Erkrankungen, Malignom/Tumoren, Diabetes mellitus, Endokrinopathien, Schwere Allgemeinerkrankheiten, Niereninsuffizienz, HIV Infektion
Therapeutische Maßnahmen:
Langzeitbehandlung mit Antibiotika oder Zytostatika, Immunsuppressiva, Kortikosteroide, Strahlentherapie, Intensivtherapie

1.2.3 Risikofaktoren für eine vermehrte Hefepilzkolonisation

HIV-positive Frauen sind signifikant häufiger mit *Candida*-Spezies kolonisiert als Nicht-infizierte Frauen (Niemann 2005, Duerr 1997). Hefepilze sind typische Opportunisten, die bei einer Schwäche der lokalen bzw. systemischen Infektabwehr eine Infektion hervorrufen (Soorösophagitis als eine AIDS-definierte Erkrankung). Auch ein hormoneller Einfluss auf das Vaginalepithel konnte nach neuen Studien aus Schweden gezeigt werden (Ildgruben 2003, Tarry 2005). Hoch dosierte hormonelle Kontrazeptiva können eine morphologische Veränderung am Vaginalepithel auslösen. Studienpatientinnen mit Depot-Medroxyprogesteron und Levonorgestrelimplantaten zeigten vermehrte Leukozyten im Vaginalepithel. Die Gabe von Antiandrogenen (Farkas 1980) und Gestagenen (Beigi 2004) begünstigen die vaginale Kolonisation. Eine weitere Studie (Hamad 2004) belegte, dass Östrogen unabhängig von prädisponierenden Faktoren in der Lage ist, die Persistenz einer vaginalen Kandidose zu fördern.

1.2.4 Mechanismus der Infektion

Candida albicans hat die Fähigkeit zur *Adhärenz* an der Oberfläche der Wirtszelle. Diese Fähigkeit ermöglicht den Pilzen das Eindringen in tiefere Epithelschichten. Dabei kann sich durch *Kolonisation* ein Pilzrasen auf der Epithelschicht durch gegenseitige Verankerung an den Zellwandmolekülen bilden.

Voraussetzung für die Invasion ist der Übergang von Hefeform in eine Hyphenform, besonders bei *Candida albicans* unter Östrogeneinfluss. Darunter steigt die Pathogenität, da an der Spitze der Pseudohyphen hohe Proteasenaktivität gemessen worden ist.

Beim Eindringen in das Gewebe werden Interzellularbrücken gespalten und Aminosäuren vom Pilz aufgenommen. Es besteht auch die Möglichkeit zur Spaltung von Immunglobulinen durch virulente Pilze durch Verfügung von SAP (saure Aspartatproteinasen, die Aminosäuren durch Spaltung freisetzen und dem Pilz als Nahrung dienen). Dies ist der wichtigste Pathogenitätsfaktor (Rüchel 1982, Ghannoum 2000, Müller 1999).

Hefepilze können selbst über Entzündungsmediatoren wie Prostaglandine und Leukotriene die Umwandlung in Hyphenform auslösen. Genetische Faktoren können eine Prädisposition für eine Vaginalkandidose ermöglichen.

Die entscheidende Rolle bei der Abwehr von Sprosspilzinfektionen wird durch die zellvermittelte Immunität, hauptsächlich über Lymphozyten und Phagozyten, getragen. Die humorale Immunität (Antikörper der B-Zellen) ist kaum beteiligt. Entscheidend für die Entstehung einer Infektion ist die lokal erworbene Immunität der Vagina und damit verbunden die Epithelzellen der Vaginalwand. Die Stimulierung der Zytokinproduktion (Prostaglandine, Leukotriene) der Vaginalzellen, die von der Patientin, aber auch von den Pilzen selbst gebildet werden, scheint regulatorisch wirksam zu sein (Müller 1999, Fidel 2002). Wenn die Grundimmunisierung der Patientin nicht ausreicht, können *Candida*-Spezies in tiefer liegende Schichten des Vaginalepithels eindringen und invasiv proliferieren (Metzner 1993, Spitzbart 1988).

1.2.5 Erregerspektrum

Bei Mykosen wird nach Rieth (1967) zwischen Dermatophyten, Hefen und Schimmelpilzen (D-H-S-System) unterschieden. In der Frauenheilkunde sind nur Hefepilze von Bedeutung, die man zu den imperfekten Hefen ordnet. Man kann derzeit 160 Arten (Kurtzmann 1998) identifizieren.

Bei Vaginalkandidosen ist der Erreger zu 90% *Candida albicans*, in 2-5% *Candida glabrata*, in 1-3% *Candida krusei*, daneben *Candida tropicalis*, *Candida kefyr*, *Candida parapsilosis*, *Candida guilliermondii* und andere (Mendling 2004, Mendling 2003b, Niemann 2005).

Candida dubliensis wurde zu 30% bei HIV-positiven und AIDS-Patienten im Oropharynx gesichert. Nach aktuellen Studien (Niemann 2005) kann diese Art auch bei HIV-positiven Frauen als unbedeutend für die Frauenheilkunde eingestuft werden.

1.2.6 Nachweismethoden

Lokale Infektionen mit Sprosszellen zeigen äußerlich oft einen weißliche Belag in der Vagina oder Vulva, der aus Sprosszellen, Pseudohyphen, Epithelzellen oder Leukozyten gekennzeichnet ist. Im mikroskopischen Untersuchungspräparat erkennt man Sprosspilze als Blastosporen und/oder Pseudohyphen. Die Sensitivität des mikroskopischen Nativpräparates liegt bei Vaginalkandidose bei 40-90%.

Deshalb hat man die Empfehlung zur Pilzkultur ausgesprochen, da diese erst die Diagnose sichern kann und eine Artbestimmung erlaubt (Mendling 2003b). Hierüber lässt sich dann auch eine Sensitivitätsbestimmung durchführen, welche eine gezielte Therapie möglich macht.

1.3 Therapie der akuten Vaginalkandidose

Bei der Vaginalkandidose werden Medikamente mit antimykotischen Substanzen eingesetzt. Diese beruhen auf einer fungistatischen und/oder fungiziden Wirkung auf den Pilz.

Die Behandlung der akuten Vaginalkandidose erfolgt normalerweise mit Polyenen oder Imidazolen, Ciclopirox-Olamin oder Amphotecerin B. Sie zeigen bei Sprosspilzen kaum Resistenzen und werden bis zu 30% (Clotrimazol) resorbiert. Mit der 1-Tag, der 3-Tage oder der 6-Tage-Therapie werden in ca. 75% der Fälle nach 4-6 Wochen Beschwerde- und Pilzfreiheit gefunden (Cohen 1985, Gerhard 1989, Mendling 2005).

1.4 Therapie der chronisch rezidivierenden Vaginalkandidose

Im Gegensatz zur akuten Infektion hat sich bei chronischer Vaginalkandidose die nebenwirkungsarme Gabe von 100mg-300mg Fluconazol als orales Antimykotikum in der rezidivierenden Einmalgabe etabliert.

Zur Rezidivprophylaxe empfiehlt sich folgendes Schema (Sobel 2004):

Initial 300mg Fluconazol oral 1x1 bei Candida albicans.

Anschließend Fluconazol 150 mg

1x pro Woche für die Dauer von 2-4 Wochen

1x pro 2 Wochen für die Dauer von 4-6 Wochen

1x pro 4 Wochen für die Dauer von 4-6 Monaten

Ein neuer Vorschlag nach Donders (2003) ermöglicht ein abgestuftes und individualisiertes Therapieschema mit reduzierter Gesamtdosis von Fluconazol. In einer Studie von Donders et al. (Donders 2007) blieben 70% der Patientinnen nach einem Jahr rezidivfrei. Die Rückfallquote innerhalb des Studienjahres betrug 1% pro Woche. Die Rezidivintervalle konnten von 1,8 auf 13,7 Monate gestreckt werden. Eine endgültige Heilung der Patientin kann jedoch nur zu 50-60% erzielt werden. Bei hartnäckigen Fällen der chronischen Vaginalkandidose sollte ein prophylaktisches Individualschema mit Fluconazol in ausgewogener Dosis durchgeführt werden. Bei Candida glabrata Besiedlung ist eine Dosierung von 800mg Fluconazol für 12-21 Tage notwendig. In der Literatur und in Studien werden Resistenzen beschrieben und deuten auf eine Unempfindlichkeit einiger Candidaarten wie Candida krusei und Candida glabrata besonders gegenüber oralen Triazolen hin. In diesen Fällen könnte eine Resistenzbestimmung vor Behandlung einer chronischen Vaginalkandidose notwendig sein. In 20% der Fälle ist aufgrund der zunehmenden Resistenz der Hefepilze keine Wirksamkeit von Fluconazol zu erwarten. Ursache dürfte die zu häufige Anwendung von topischen und oralen Formen von Fluconazol sein. Entscheidend ist hier die Identifizierung der Candida-Spezies vor Therapiebeginn (Schwarz 2003).

Die Wirkungsweise der oralen Antimykotika in hohen Dosen ist fungizid, dass heißt durch Hemmung mikrosomaler, Cytochrom-P450 abhängiger Enzyme wird die Pilzmembransynthese gestört (Wachstumshemmung).

Partnertherapie

Bei chronisch rezidivierender Vaginalkandidose ist eine Partneruntersuchung (Sperma, Mundhöhle, Magen-Darmtrakt) sowie eine anschließende Behandlung mit oralen Triazolen des Mannes umstritten, da in randomisierten Studien kein sicherer Benefit für die Patientin resultierte, obwohl im Rahmen von Studien (Mendling 1998a) über ein DNS-Fingerprinting in 50% der Fälle eine Identifikation von identischen

Hefepilzisolaten des Spermas wie in der Vagina der Partnerin gezeigt werden konnte.

1.5. Adjuvante immunologische Therapien und Überlegungen

Ein möglicher und zukunftsweisender Behandlungserfolg bei einer chronisch rezidivierenden Vaginalkandidose muss im Spektrum der immunologischen Maßnahmen gesucht werden, von denen es bisher keine etablierte Therapie gibt. Man geht davon aus, dass Patientinnen mit chronischer Vaginalkandidose eine Schwächung der zellulär vermittelten lokalen Immunität aufweisen. Studien zeigen Veränderungen des zellulären wie auch humoralen Abwehrsystems auf lokaler und systemischer Ebene (Fidel 1997, Witkin 1986a, 2000a, Kaufmann 1989).

Das vermehrte Vorkommen des Krankheitsbildes bei Patientinnen mit supprimierter zellulärer Immunität liefert einen Hinweis auf eine Abwehrschwäche in diesem Bereich (Niemann 2005, Sobel 2003). Fidel hält den Wechsel von einem T-Helfer (TH1) Zelltyp-1 zu einer TH2 vermittelten Immunabwehr im Rahmen einer HIV Erkrankung für eine mögliche Ursache der erhöhten Inzidenz von Vaginalkandidosen. Eine vom TH2-Zelltyp vermittelte Immunreaktion unterdrückt die normale entzündliche Immunreaktion, die durch TH1-Zellen vermittelt wird (Fidel 1996b, Fidel 1997).

In einer Untersuchung bei Vaginalkandidosen zeigte sich trotz nachweislicher Entzündung kein erhöhter Nachweis von Abwehrzellen, was auf eine Blockierung der zellulären Abwehr schließen lässt (Mendling 1996, Witkin 1986b).

Studien im Gebiet der Immunstimulation durch Anregung der peripheren T-Lymphozyten mit Thymopentin, später durch das Präparat LeukoNormCytoChemia® (Spitzbart 1993, Seebacher 2005) zeigten mittelfristig eine Verringerung der Rezidivanfälligkeit von Patientinnen mit relativem Mangel an peripheren T-Lymphozyten. Durchschlagende Erfolge, die langfristig bestehen bleiben, konnten aber noch nicht erzielt werden.

Monozyten, Makrophagen und T-Lymphozyten spielen bei der vaginalen Candidakolonisation eine tragende Rolle (Mendling 2006).

Weiterhin deutet die Typisierung der Candidakulturen darauf hin, dass es sich eher um einen Rückfall als um eine Reinfektion handelt (Sobel 1986, 2003).

Wenig erforscht ist bisher das Gebiet der erworbenen Abwehr für vaginale Infektionen, diese sind aber entscheidend für die Entstehung und Virulenz einer Pilzbesiedelung.

Witkin (1986b) zeigte in Untersuchungen, dass Frauen mit chronisch rezidivierender Vaginalkandidose gegenüber anderen Frauen eine signifikant reduzierte proliferatorische Lymphozytenantwort auf *Candida-albicans*-Antigen aufwiesen. Er konnte zeigen, dass ein Immundefekt, der candidabezogen war, mit einer allergischen Antwort und Ausschüttung von Prostaglandin-E-2 verbunden ist. Die Histaminfreisetzung stimuliert Makrophagen, Prostaglandin-E-2, welches wiederum T-Lymphozyten, IL 2 und den Wachstumsfaktor hemmt. Eine Kandidakolonisation triggert die Vagina zu klinischer Infektion.

Neuere Studien ermittelten eine Produktion von Zytokinen (IL 10, IL 12 und IL 4) als lokale Kontrolle der vaginalen Candidakolonisation (E. R. Weissenbacher 2002, S. Weissenbacher 2000, Tolbert 2003). IL 12 als Indikator für eine intakte zellvermittelte Immunität der Vagina sowie IL 10 und IL 4 als Aktivatoren der allergischen Immunantwort könnten für die unterschiedlichen Behandlungsansätze sowie einer möglichen Interleukin-12 Zytokin oder IL 4-Antikörper Therapie ausschlaggebend sein. Ledger et al. (2006) erkannte in Studien einen Genpolymorphismus mit erhöhter Produktion von varianten Zytokin IL 4-Allelen bei chronisch rezidivierender Vaginalkandidose im Gegensatz zur Kontrollgruppe. Immer wieder zeigen sich im Verlauf von Untersuchungen allergische Komponenten. *Candida* Ig-E und Prostaglandin E-2 waren bei chronisch rezidivierender Vaginalkandidose im Gegensatz zu gesunden Frauen signifikant erhöht (E. R. Weissenbacher 2004, T. Weissenbacher 2004).

2 Fragestellung

In den letzten 15 Jahren sind zahlreiche Untersuchungen auf der Suche nach einem adäquaten Therapieansatz für Patientinnen mit chronisch rezidivierender Vaginalkandidose durchgeführt worden. Eine rein antimykotische Behandlung ist bei vielen Frauen ineffektiv und unbefriedigend. Auch ein intensiviertes Behandlungsschema nach Donders (2003, 2007) kann bei anamnestisch belasteten Patientinnen bei 50-70% zum Rezidiv führen. Untersuchungsgegenstand der vorliegenden Studie sollen die Auswirkungen einer Stärkung des Immunsystems

(Heliotherapie, Vakzinationsbehandlung) sowie die Erfassung der Lebensumstände jeder Patientin sein.

Es wurden drei Therapiearme zur Behandlung der chronisch rezidivierenden Vaginalkandidose verglichen.

1. eine suberythematöse Bestrahlung mit einem UV-sonnenähnlichen Spektrum (Heliotherapie, Firma Dr. Kern, Sonnendusche Tan Can),
2. eine antimykotische Therapie mit Ciclopirox-Olamin (inimur® myko, Taurus Pharma) sowie
3. eine Vakzinationsbehandlung mit einem Laktobazilluspräparat (Gynatren®, Strathmann AG & Co KG Hamburg).

Hauptzielkriterium der Studie war die Erfassung der Rezidivhäufigkeit über ein Studienjahr. Nebenzielkriterien waren die subjektive Befindlichkeit und Lebensqualität (SF 36, PLC-Fragebogen) sowie immunlogische Laborparameter (quantitative Immunglobuline, Lymphozyten, Differentialblutbild; Zytokine im Blut und Vaginalsekret sowie sekretorisches Immunglobulin A im Vaginalsekret).

Die Symptome einer vaginalen Hefepilzinfektion sind unterschiedlich ausgeprägt. Die klassischen, aber unspezifischen Zeichen einer Vaginalkandidose sind auch bei vielen anderen Infektionen des Genitaltraktes zu finden. Deshalb sollte gleichzeitig untersucht werden, inwieweit das Auftreten dieser Symptome mit dem kulturellen Nachweis einer Pilzkultur korreliert.

Über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr wurde in drei Konsultationsblöcken das Rezidivverhalten durch Pilzkultur, die subjektiven und objektiven Symptome der Patientin durch den Arzt dokumentiert sowie eine Kontrolle spezifischer Laborparameter im Serum und Vaginalsekret untersucht.

Zusätzlich erfolgte eine validierte Befragung der Patientin in schriftlicher Form zu Lebensqualität und Befindlichkeit, um einen Zusammenhang zu eventuellen psychosomatischen Hintergründen oder Stressoren (exogen oder endogen) herstellen zu können.

Die Patientin erhielt eine enge Bindung an das Prüfungszentrum und meldete sich bei jeglicher Form von Beschwerden dort und wurde von den Prüfärzten gesehen (größtmöglicher Ausschluß einer Selbstbehandlung).

2.1 Ciclopirox-Olamin (inimur® myko) Taurus Pharma

Die Anwendung der Vaginalsuppositorien erfolgte 1x/Tag an 6 aufeinanderfolgenden Tagen. Ciclopirox-Olamin ist ein 2-Aminoethanolsalz von Ciclopirox, einem Pyronderivat (Fachinformation 2001). Der Wirkmechanismus von Ciclopirox-Olamin ist bis heute nicht gänzlich geklärt. Die Substanz reichert sich im Innern der Pilzzelle stark an, wobei es irreversibel an bestimmte Strukturen wie Zellwand, Zellmembran, Mitochondrien etc. gebunden wird. Die Aufnahme von lebensnotwendigen Substanzen wie Aminosäuren, Kalium und Phosphat-Ionen wird gehemmt. Dadurch kommt es zur Hemmung der Nukleinsäuresynthese und Proteinsynthese. Gleichzeitig wird eine direkte Veränderung der Struktur der Zytoplasmamembran mit Zellyse eingeleitet.

Der fungizide Wirkstoff hat in vitro insbesondere für die Non-Albicans-Arten eine deutlich bessere Wirksamkeit als vergleichbare Imidazole und Polyene.

Unter den Vaginalmykotika besitzt Ciclopirox-Olamin das breiteste Wirkspektrum. Erregerlücken und resistente Candida-Stämme sind im Hinblick auf den Wirkstoff nicht bekannt. Aus diesem Grund wurde das Präparat als Vergleichstherapie in der Studie angewandt.

Es liegen für dieses Präparat kaum wissenschaftliche Vergleichsstudien vor (Tietz 2001, 1999, 2007). Gewählt wird es als effektives Monotherapeutikum bei der akuten Vulvovaginalmykose als auch als Kombinationspartner der komplexen Behandlung von chronisch rezidivierenden Infektionen.

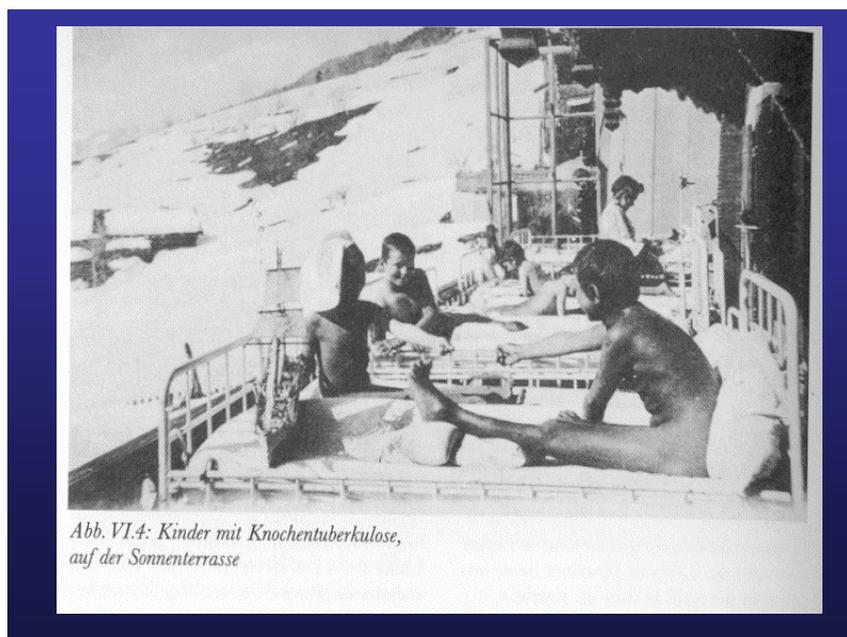
2.2 Medizinische Heliotherapie

Im Rahmen einer seriellen suberythematösen Bestrahlung mit ultravioletem Licht sind nach bisherigen Erfahrungen günstige Wirkungen bei den Patientinnen zu erwarten (Barth 1992, Bühring 1995, 2002).

Die immunmodulierende Wirkung wird vor allem über Vitamin D vermittelt und den im Körper ubiquitär nachgewiesenen Vitamin D-Rezeptoren zur Verfügung gestellt. Durch Lichttherapie erzielte man auch immunstimulierende Wirkungen. Studien zeigten eine positive Auswirkung von suberythemalen Bestrahlungsserien in Behandlung von Infekten des Respirationstraktes (Pose 1999).

Es konnte eine signifikante Steigerung der Phagozytosefähigkeit bei Granulozyten sowie eine Zunahme an T-Suppressorzellen und B-Lymphozyten nach suberythemalen Bestrahlungen ermittelt werden (Bühning 1996, Scherf 1996). Im Rahmen von Studien sind erhöhte Interleukin 1-Freisetzung, Interferonproduktion und Beeinflussung verschiedener Immunglobuline und Komplementfaktoren untersucht worden (Barth 1992, Bühning 1995). Auch zeigte sich eine Wachstumshemmung des Mycels von *Candida albicans* bei niedrig dosierter UVB-Langzeitbestrahlung (Brasch 2004).

Eine therapeutisch gut dosierte Lichttherapie hat gute präventive und kurative Effekte auf den Organismus. In der Praxis wird die gesamte Körperoberfläche nach Hauttypeinschätzung der Patienten mit niedrigen, streng suberythematischen Intensitäten vor allem in der lichtarmen Jahreszeit durchgeführt. Das Risiko einer Tumorentstehung ist bei regelrechter und sinnvoller Anwendung zu vernachlässigen.



*Abb. VI.4: Kinder mit Knochentuberkulose,
auf der Sonnenterrasse*

Abbildung 2 (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Bühning)

Erste medizinische Konzepte von einer heilenden Wirkung der Sonne werden um die Zeit 500 n. Chr. von Herodot überliefert. Erst im 19. Jahrhundert wurde die Behandlung mit Licht in der europäischen Medizin wieder aufgenommen. Durch die Entdeckung der ultravioletten Strahlung durch den Physiker Ritter begannen die ersten wissenschaftlichen Untersuchungen (Barth 2002, Raab 2002).

Die Eröffnung einer ersten Lichtanstalt (siehe Abb. 2) durch den Schweizer Arzt A. Rikli (1823-1906) und die Verleihung des Medizin-Nobelpreises an den Dänen Niels

Finsen (1903) zur erfolgreichen Behandlung der Hauttuberkulose waren wichtige Höhepunkte in der Geschichte der Lichttherapie.

Die Lichttherapie erlangte in den letzten drei Jahrzehnten wieder zunehmend an Bedeutung, wobei heutzutage der Schwerpunkt im Bereich der Behandlung dermatologischer Krankheitsbilder wie Psoriasis vulgaris oder atopischer Dermatitis liegt. Sowohl das kutane T-Zell Lymphom als auch die Sklerodermie werden mit extrakorporaler UV-Bestrahlung behandelt. In neueren Studien widmete man sich dem Zusammenhang zwischen den Auswirkungen der UV-Strahlung auf das Immunsystem. Bei seriell durchgeführten UV-Bestrahlungen wurden signifikante Verbesserungen von Infekten des Respirationstraktes und des Kreislaufsystems (Hypertonus) verzeichnet. Günstige Wirkungen des Lichtes auf das ossäre System sind seit längerem bekannt und werden weitreichend genutzt (Behandlung Rachitis, Postmenopausale Osteoporose, Osteomalazie).

Die Eindringtiefe der Strahlung ist wellenlängenabhängig, vor allem kurzwelliges Licht des UVB- und UVC-Spektrums ist stark geschädigend. Langwelliges Licht (UVA Spektrum) wird kaum noch von der Haut absorbiert (Black 1997).

Spektrum der Wellenlängen nach Plewig:

UVA 320-400 nm: langwellig

UVB 290-320 nm: kurzwellig

UVC 190-290 nm: kurzwellig

Kurzwellige UVB-Strahlen (aber auch möglicher Zusammenhang zu Tumorinduktion) sind laut Studien biologisch aktiver und wirksamer als UVA-Strahlen.

Die Haut beherbergt Teile des Immunsystems, hier findet die Reifung von Lymphozyten statt. Durch die Einwirkung von UV-Strahlen kommt es in der Haut zur Schädigung der Langerhanszellen, damit zu einer Aktivierung der T-Helferzellen TH2, was zu einer Unterdrückung der lokalen entzündlichen Abwehrreaktion führt (Entstehung einer malignen Entartung der Haut).

Der Zusammenhang für die Entwicklung von Hauttumoren: Basaliom, Lentigo-Maligna-Melanom und dem kutanen Plattenepithelcarcinom sind gesichert.

Das maligne Melanom entsteht durch genetische Disposition sowie durch Belastung der Haut im Kindesalter bei anhaltender Sonnenexposition.

2.3 Laktobazillus-Injektion Gynatren® von Strathmann AG & Co KG Hamburg

Gynatren®, früher SolcoTrichovac®, wurde zu Beginn der 1980er Jahre von der Schweizer Firma Solco zur Behandlung der „unspezifischen Vaginitis“ (heute bakterielle Vaginose) und der Trichomoniasis entwickelt.

Gynatren® enthält 7×10^9 (9) inaktivierte Keime von 8 spezifischen Laktobazillusstämmen und induziert die Bildung spezifischer Antikörper. Diese richten sich gegen veränderte Stämme der Döderlein-Flora, die kaum noch Milchsäure und Wasserstoffperoxid produzieren. Der Körper bildet nach der Injektion Immunglobulin A, das sich als sekretorisches Immunglobulin A (sIgA) dann auch im Zervikalsekret erhöht nachweisen lässt. Im Bereich der unspezifischen Immunstimulation konnte bei in vitro Experimenten eine kurzfristige Aktivierung von B-Zellen und NK-Zellen dargestellt werden. Es werden intravaginal vorhandene, nicht H₂O₂-bildenden Laktobazillen immunologisch zurückgedrängt, so dass eine Begünstigung der physiologischen Laktobazillusflora stattfinden kann (Karkut 1984).

Klinisch konnten durch diese Behandlung bei rezidivierender „unspezifischer Vaginitis“ und Trichomoniasis beachtliche Erfolge erzielt werden (Rüttgers 1988, Siboulet 1991).

Die Nebenwirkungen einer Behandlung sind ähnlich der einer Immunisierung. So können im Sinne einer Gegenreaktion des Körpers in Einzelfällen leichtes Fieber, grippeähnliche Symptome oder lokale Entzündungsreaktionen auftreten.

Gynatren® ist derzeit in Deutschland für die Behandlung von Vaginalkandidosen nicht zugelassen. Erfahrungsberichte und Pilotstudien zeigen aber ein therapeutisches Ansprechen bei dieser Indikation (Ramm 1995, Milovanovic 1982).

3 Material und Methoden

3.1 Beobachtungskollektiv

Das Studienkollektiv wurde über Anschreiben an niedergelassene GynäkologInnen der Stadt Berlin und eine Anzeige in der Tagespresse rekrutiert.

Nach Einteilung über Randomliste wurden je Gruppe mindestens 20 Frauen mit der Diagnose einer chronisch rezidivierenden Vaginalkandidose (mindestens 4 Rezidive innerhalb von 12 Monaten) den jeweiligen Behandlungsarmen zugeordnet.

Der Studienplan sah eine serielle Bestrahlung über 6 Wochen insgesamt 3x/Woche mit ultraviolettem Licht (sonnenähnliches Spektrum) oder eine Vakzinationsbehandlung mit Gynatren® oder eine Standardtherapie mit inimur® myko Vaginalsuppositorien vor.

Im Falle eines erneuten Rezidivs bei Studienabschluss und/oder während der Studie wurden die Patientinnen symptomatisch durch eine standardisierte Therapie:

1 Kapsel Fungata® oral (Fluconazol 150 mg) behandelt. Bei andauernden Beschwerden entschieden die Studienärzte das weitere Behandlungsvorgehen mit anderen medikamentösen Therapien (Ciclopirox-Olamin bei Candida glabrata oder Candida kruseii sowie Antibiotikagabe bei Kolpitis oder bakterieller Vaginose). Darüber erfolgte eine genaue Dokumentation.

3.1.1 Einschlusskriterien

Frauen ab dem 18. bis zum 67. Lebensjahr (6 Patientinnen postmenopausal) mit chronisch rezidivierender Vaginalkandidose (mindestens 4 Rezidive/Jahr) wurden in einem 6-12-wöchigen Vorberichtszeitraum in die Studie eingeschleust.

Die Aufnahme der Patientinnen in die Studie erfolgte durch kooperierende GynäkologInnen mit fachärztlichem Attest oder durch die Prüfärzte selbst (Pilzkultur auf Sabouraud-Agar).

Vorraussetzung der Teilnahme an der Studie war ein negativer Schwangerschaftsnachweis.

3.1.2 Ausschlusskriterien

- Schwere internistische Begleiterkrankungen
- Tumorerkrankung in der Anamnese
- Diabetes mellitus
- dauerhafte Antibiotika-Einnahme
- Chemotherapie und/oder Bestrahlung
- Immunsuppressive Therapie (z.B. Kortison)
- aktuelle Einnahme immunstimulierender Substanzen (z.B. Echinazin, Mistel, Thymus)
- Patientinnen, die zu einer adäquaten Kooperation nicht fähig waren

- bekannte Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenabhängigkeit
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung in den letzten 3 Monaten
- Hautkrankheiten
- bekannte Lichttherapie
- Einnahme von Medikamenten, die eine Photosensibilisierung hervorrufen

3.1.3 Abbruchkriterien (Drop-out)

Als Drop-out galten Patientinnen, die während des Screenings eine negative Pilzkultur hatten oder während des Behandlungszeitraums die Therapie abbrachen oder im Nachbeobachtungszeitraum die Studie abgebrochen haben. Alle Drop-outs wurden in einer Intent-to-treat Auswertung berücksichtigt.

3.1.4 Richtlinien für die Studie und untersuchende Einrichtungen

Vor Beginn der Studie wurde ein zustimmendes Votum einer unabhängigen Ethikkommission eingeholt (Zulassung am 15.2.2002).

Den Vorschriften des Arzneimittelgesetzes in Bezug auf die Durchführung der Studie wurde entsprochen (Paul-Ehrlich-Institut, Bundesamt für Sera und Impfstoffe sowie BfArM - Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte).

Die vorgelegten Protokollbögen genügten den allgemeinen Vorschriften des Datenschutzes; es war keine Identifizierung durch Dritte möglich.

Die Patientinnen wurden durch eine Probandenversicherung bei der Feuerversicherungsgesellschaft versichert.

Die Fallzahlschätzung der Studie wurde von Prof. Dr. Hopfenmüller in der Abteilung für Medizin und Statistik des Klinikums Benjamin Franklin (Berlin) durchgeführt.

Im Zeitraum Mitte März 2002 bis Mai 2003 wurden insgesamt 90 Frauen im Vivantes Klinikum Am Urban (Direktor: Prof. Dr. W. Mendling) untersucht (Prüfärzte Victoria Birkner und Dr. M. Essers, Freie Universität Berlin, Abteilung für Naturheilkunde). Die Lichttherapie wurde am gleichen Standort durch den Prüfarzt Dr. M. Essers (Freie Universität Berlin, Abteilung für Naturheilkunde) durchgeführt.

Die Biometrie und Statistische Auswertung erfolgte durch ein unabhängiges Institut der Firma DABIO vertreten durch Frau Dr. Wöhling und Frau Dr. Maschek in Höhenkirchen.

3.1.5 Studienablauf

Nach Zuteilung per Randomliste der Patientinnen in die Behandlungsgruppe wurde die Anamnese erhoben und eine gynäkologische Untersuchung einschließlich Mikrobiologie durchgeführt (Vaginalsekret und Pilzkultur). Gleichzeitig wurden serologische Immunparameter im peripheren Blut bestimmt (**humoral und zellulär**). Zur Anamnese wurden demografische Daten, Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen, Beginn der Beschwerden und aktuelle Symptomatik abgefragt. Gleichzeitig musste von der Patientin anonym jeweils eine Einschätzung per validierten Fragebögen zur Lebensqualität (PLC) sowie zur aktuellen Befindlichkeit (SF 36) ausgefüllt werden. Zur Visite 1 und Visite 3 wurde ein von den Prüfern entwickelter, nicht standardisierter Individualfragebogen (IDF 1 und IDF 2) der Patientin zur schriftlichen Beantwortung gegeben.

Jede Patientin wurde ausführlich über die Studie aufgeklärt und unterzeichnete eine Einwilligung zur Datenverarbeitung.

Das auf der folgenden Seite abgebildete Ablaufschema zeigt eine Übersicht der genauen Zeitabstände der Untersuchungsintervalle.

Tabelle 1: Ablaufschema der Untersuchungsreihen

	Zeitraum/Dauer	Behandlungsgruppen		
		Heliotherapie Bestrahlung mit sonnenähnlichem Spektrum	Antimykotikum Ciclopirox- Olamon	Vakzinationstherapie Laktobazillus Vakzine
1. Visite 1 2002 April-Juni	Vorberichtszeitraum 6-12 Wochen	Kultureller Nachweis einer Kandida-Infektion und mindestens 4 Rezidive in den letzten 12 Monaten Entweder durch Prüfarzte oder durch fachärztliches Attest belegt. Gynäkologische Untersuchung, Anamnese, Pilzkultur, Vaginalsekret, Blutuntersuchung, Validierte Fragebögen zum Gesundheitszustand (SF 36) und Lebensqualität (PLC) sowie Individualfragebogen IDF 1 Med./Sex. schriftlich		
		Behandlungsschema		
2.	Behandlungszeitraum 6 Tage-6 Wochen	3 Bestrahlungen pro Woche, über 6 Wochen	Entsprechend den Empfehlungen des pharmazeutischen Herstellers 6 x 1 supp.	Entsprechend den Empfehlungen des pharmazeutischen Herstellers: 3 Dosen in Abständen von 2 Wochen i. m., (Booster nach 1 Jahr)
3. Visite 2 Juni-Sept. 2002	6-12 Wochen nach Behandlungsbeginn	Standardisierte körperliche und immunologische Untersuchung und validierte Fragebögen SF 36 + PLC schriftlich		
4. Visite 3 Feb.-Mai 2003	12 Monate nach Behandlung	Standardisierte körperliche und immunologische Untersuchung und validierte Fragebögen SF 36 + PLC schriftlich sowie Individualfragebogen schriftlich IDF 2 Med./Zufriedenheit		
14 Monate nach Behandlung		Abschlussgespräch und Befundbesprechung		

3 3.2 Behandlungsgruppen

3.2.1 Ciclopirox-Olamin (inimur® myko) Vaginalsuppositorien

(Das Medikament wurde freundlicherweise von der Firma Taurus Pharma GmbH Frankfurt als Ärztemuster zur Verfügung gestellt.)

Ciclopirox-Olamin Vaginalzäpfchen N1 (100mg Ciclopirox-Olamin pro Vaginalsuppositorium) war der Behandlungsarm einer Studiengruppe (n=30). Die Patientinnen wurden per Randomliste in die Gruppe gelost und erhielten bei Symptombeginn durch die Studienärzte eine Medikation mit 6 Vaginalzäpfchen zur Einnahme über 6 Tage vorzugsweise zur Nacht. Bei erneutem Rezidiv im Verlauf der Studie wurden die Patientinnen nach Studienprotokoll mit Fluconazol 150 mg (Pfizer) oder bei Nachweis von *Candida glabrata* oder *Candida krusei* erneut mit Ciclopirox-Olamin behandelt.

Da eine abnehmende Empfindlichkeit bis Resistenz gegenüber *Candida glabrata* und *Candida krusei* beobachtet wird und es im sonstigen Behandlungsangebot der rezidivierenden Vaginalkandidose zu deutlichen Resistenzsituationen kommt, wurde Ciclopirox-Olamin als Wirkstoff bei den Studienteilnehmerinnen angewandt (Tietz 2001, 2007).

Die MHK-Werte (Minimale Hemmkonzentration) für Fluco- und Itraconazol und Clotrimazol liegen bei diesen Erregern um das 2-3fache höher. Der Wirkstoff Ciclopirox-Olamin verzeichnet jedoch bei minimaler Hemmkonzentration eine hohe Empfindlichkeit gerade auch bei Resistenzkeimen. Erregerlücken sind bisher noch nicht bekannt.

Gerade bei Patientinnen mit chronisch rezidivierender Vaginalkandidose fehlt häufig eine Differenzierung der Pilze, so dass Patientinnen zu geringfügig therapiert werden und deshalb Resistenzbildung gefördert wird.

Ciclopirox-Olamin ist bei der akuten sowie chronischen (hier 12 Tage Therapie) Vaginalkandidose einsetzbar und bedingt keine Speziesdiagnostik. Es besitzt unter den Vaginaltherapeutika das breiteste Wirkspektrum in vitro. Nebenwirkungen sind als leichtes Brennen und Juckreiz beschrieben worden, eventuell als Zeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion. Aufgrund des Gehaltes an Benzoesäure können an Haut und Schleimhäuten Überempfindlichkeitsreaktionen entstehen.

3.2.2 Medizinische Lichttherapie (Heliotherapie)

(Die Kosten der gesamten Studie wurden dankenswerter Weise weitgehend von der Firma Dr. Kern GmbH, 35759 Driedorf, Sonnendusche Tan Can getragen.)

Geräteausstattung und technische Daten

Die Heliotherapie wurde mittels eines Ganzkörpergerätes "Sonnendusche Tan Can 8000 Dr. Kern" durchgeführt. Die Durchführung der Bestrahlung, Einweisung der Patientinnen in das Gerät, Durchführung der Haut-Assessments (siehe Tab. 2 unten) an den Patientinnen wurde vom Prüfarzt Dr. Essers übernommen.

Technische Daten der Geräte: Versorgungsspannung: 230 V/50 Hz, Nennleistung 8600 W, Absicherung: 3x16 A, Höhe x Breite x Tiefe: 1,1 x 2,45 x 0,88 cm

Anschluß: Schutzkontaktsteckdose 10 A, TÜV- und GS-geprüft, funkentstört.

Von den bei der Untersuchung eingesetzten Lampen wurden die Spektren durch das Institut für Lichttechnik der TU Berlin (Prof. Kaase) ausgemessen. Es handelte sich um die Bestrahlungsstärken für UVA und UVB sowie für das Erythem und die Vitamin- D-Wirksamkeit nach DIN bzw. CIE. Die Bestrahlungszeiten und das Bestrahlungsschema wurden nach diesen Werten festgelegt. Vor jeder Bestrahlung erfolgte ein Haut-Assessment, um dermatologische Risikofaktoren und Gefährdungen für die Patientinnen auszuschließen. Während der Behandlung war immer ein Arzt anwesend.

Aufgrund der individuellen Einstellung der Bestrahlungsparameter wurden diese nicht vor Studienbeginn definiert. Nach Studienende wurden die angewandten Bestrahlungsparameter von allen Patientinnen ermittelt.

Tabelle 2: Bestrahlungszeiten nach Hauttypenteilung (Haut-Assessment)

Hauttyp	Beschreibung	Bezeichnung	Sonnenbrand	Bräunung	Eigenschutzzeit In der Sonne
I	Haut: auffallend hell Sommersprossen: stark Haare: rötlich Augen: blau, selten braun Brustwarzen: sehr hell	Keltischer Typ (2%)	Immer, schwer, schmerzhaft	Keine, Rötung, nach 1-2 Tagen weiß, Haut schält sich	5-10 Minuten
II	Haut: etwas dunkler als I Sommersprossen: selten Haare: blond bis braun Augen :blau, grün, grau Brustwarzen: hell	Hell-häutiger Europäer (12%)	Immer, schwer, schmerzhaft	Kaum, Haut schält sich	10-20 Minuten
III	Haut: hell bis hellbraun Sommersprossen: keine Haare: dunkelblond, braun Augen: grau, braun Brustwarzen: dunkler	Dunkelhäutiger Europäer (78%)	Seltener, mäßig	Durchschnitt	20-30 Minuten
IV	Haut: hellbraun, oliv Sommersprossen: keine Haare: dunkelbraun Augen: dunkel Brustwarzen: dunkel	Mittelmeerischer Typ (8%)	kaum	Schnell, tief	40 Minuten

Anwendung und Ablauf der Heliotherapie

Die Patientinnen der Heliotherapiegruppe (n=30) wurden nach Randomisierung und Beschwerdenbeginn in den Monaten April-Juni 2003 dreimal wöchentlich über insgesamt 6 Wochen bestrahlt. Dabei handelte es sich um ein UVA- und UVB-haltiges sonnenähnliches Spektrum in ansteigender, stets suberythematöser Dosierung.

Die Versuchspersonen durften sich während des gesamten Studienverlaufs weder dem natürlichen Sonnenlicht in einem das Übliche überschreitende Ausmaß, noch künstlichem UV-Licht in Solarien aussetzen.

Die Patientinnen wurden stehend in der Sonnedusche Tan Can ganzkörperbestrahlt und waren vollständig entkleidet. Der Abstand von der Bestrahlungsquelle betrug etwa 15 cm, während der Bestrahlungszeit trugen die Patientinnen Schutzbrillen für die Augen. Die Bestrahlungszeit in der ersten Sitzung betrug 3 Minuten. Dies entspricht einer suberythematösen Dosis von 0,5 MED (Minimale Erythemale Dosis) einer Person mit Hauttyp 2.

Die Erythemschwelle ist definiert als Bestrahlungsdosis, bei der nach 24 Stunden auf der bestrahlten Haut im Vergleich zur unbestrahlten Fläche ein gerade noch sichtbares Erythem festgestellt werden kann.

Bei jeder folgenden Bestrahlung wurde die Dauer um eine zusätzliche Minute verlängert. Berechnungsformel für die individuelle Bestrahlungszeit:

Bestrahlung (t) = 3min + (Bestrahlungstag-1) x min

So kam es an 18 Terminen zu maximal 20 Minuten Bestrahlungszeit (3 Minuten + 18-1 Minuten). Bei Hautspannungen oder Rötungen am Bestrahlungstag blieb die Bestrahlungszeit gleich oder wurde verringert. Bei Nebenwirkungen oder Problemen wurde Rücksprache mit den Studienärzten gehalten.

Das Bestrahlungsschema ermöglichte somit eine individuelle, flexible Bestrahlungszeit mit dem Ziel einer maximalen Strahlendosis unterhalb der Erythemschwelle.

3.2.3 Vakzination mit Laktobazillusstämmen (Gynatren®)

(Die Ampullen wurden freundlicherweise von der Firma Strathmann AG & Co KG Hamburg als Ärztemuster zur Verfügung gestellt.)

Die Immunisierung in der randomisierten Studiengruppe (n=30) erfolgte per Nachweis einer positiven Pilzkultur. Die Patientinnen erhielten nach ausführlicher Aufklärung über die Injektion und deren Nebenwirkungen im Abstand von 14 Tagen jeweils 3 x 1 Ampulle (0,5ml) Gynatren® intramuskulär injiziert. Dies entsprach einer Grundimmunisierung mit dem Impfstoff. Zur Auffrischung wurde eine Einzeldosis von 0,5ml (Booster) nach 12 Monaten verabreicht. Laut Angaben des Herstellers hält der

Impfstoff 6-12 Monate an, mit der Auffrischung wird eine Verlängerung des Infektionsschutzes um 24 Monate garantiert.

Als Nebenwirkungen können laut Herstellerangaben gelegentlich lokale Reaktionen wie Rötung, Schwellung, Spannungsgefühl oder Schmerzen ausgehend von der Injektionsstelle auftreten. Selten treten Allgemeinreaktionen wie Fieber, Schüttelfrost Kopfschmerzen und Abgeschlagenheit auf. Sehr selten sind allergische bis anaphylaktische Reaktionen. Hier ist die weitere Behandlung abzurechnen (siehe Kapitel 5.9 Nebenwirkungen der Vakzination).

Gynatren® Wirkmechanismus

Eine Ampulle (0,5ml) enthält 7×10^9 inaktivierte Keime von 8 spezifizierten Laktobazillusstämmen zu gleichen Anteilen: Lactobacillus rhamnosus (3), Lactobacillus vaginalis (3), Lactobacillus fermentum (1), Lactobacillus salivarius (1), isotonische Kochsalzlösung, Phenol.

Die „Impfung“ induziert die Bildung von spezifischen Antikörpern, die im Antikörper-Antigen-Komplex die Fähigkeit besitzen, aberrante Laktobazillen zu lysieren.

Physiologische Laktobazillen der Vaginalflora bleiben erhalten. Im Rahmen einer Kreuzreaktion des Antigenkontaktes bei bakteriellen Erregern oder Trichomonaden werden diese über die Oberfläche von aberranten Laktobazillen gebunden.

Gynatren®-induzierte Antikörper binden an Trichomonaden (Nachweis über Fluoreszenzmarkierung) und schädigen damit ihre Fähigkeit zur Adhärenz an der Epithelzelle.

Es findet eine Stimulation der sIgA-Antikörper im Serum und Vaginalsekret sowie eine Proliferation von polyklonalen B-Zellen und auch kurzfristige Steigerung der Aktivität von Makrophagen und NK-Zellen statt. Diese gebildeten Antikörper richten sich spezifisch gegen Keime der Vaginitis (Milanovich 1982).

3.3 Studienmedikation Fungata® (Fluconazol 150 mg Tabletten)

Firma Pfizer GmbH bei Rezidiv

(Die Vaginaltabletten wurden freundlicherweise von der Firma Pfizer GmbH Karlsruhe als Ärztemuster zur Verfügung gestellt.)

Die Patientinnen erhielten die Auflage zur sofortigen Vorstellung bei rezidivierenden Symptomen nach Studieneinschluß (Juckreiz, Brennen, Ausfluß oder Schmerzen) bei den Prüfärzten in der Klinik. Es wurde ein gynäkologischer Befund erhoben und eine Pilzkultur angelegt. Bei mikroskopischer Bestätigung eines Rezidivs wurde die Patientin mit der standardisierten Studienmedikation Fungata® 1 Kapsel per os behandelt (Houang 1990, Gebrauchsinformation Pfizer 2004). Zeigten sich in der Pilzkultur Sprosspilze der Art *Candida krusei* oder *Candida glabrata* wurde mit Ciclopirox-Olamin supp. (12 Tage) behandelt, da für diese hohes Resistenzverhalten für Fluconazol besteht.

3.4 Klinische Untersuchung und Verarbeitung der Proben in den zuständigen Einrichtungen

Die Erfassung der körperlichen Symptome und deren Korrelation mit tatsächlichen gynäkologischen Befunden wurden im Vivantes Klinikum Am Urban, Klinik für Gynäkologie und Geburtsmedizin (Direktor Prof. Dr. med. W. Mendling) durch die Prüfärzte Victoria Birkner und Dr. M. Essers vorgenommen.

Während der drei Untersuchungseinheiten waren eine periphere Blutabnahme, das Anlegen einer Pilzkultur sowie eine Probeentnahme des Vaginalsekrets jeder Studienpatientin und das Aushändigen der standardisierten Fragebögen (PLC und SF 36) obligat.

Anhand eines Dokumentationsbogens wurden in der ersten Untersuchungsreihe (Visite 1, siehe Anhang 2) folgende demografische Daten erfasst:

- Alter der Patientin
- Familienstand
- Anzahl der Kinder
- Nikotin- und Alkoholkonsum
- Kontrazeptionsanwendung
- Medikamentöse Anwendung von Antimykotika (lokal/systemisch) vor Studienbeginn/pro Jahr und
- Selbstmedikation durch Patientin

Anhand einer gynäkologischen Anamnese wurden die Patientinnen nach den zurückliegenden, individuellen Symptomen und der Rezidivhäufigkeit/Jahr einer Vaginalkandidose befragt. Im Anschluß dokumentierten die Prüfarzte die aktuelle Befindlichkeit der Patientin zum Untersuchungszeitpunkt durch Abfragung der subjektiven Beschwerden: Juckreiz, Brennen, Schmerzen, Dysurie, Dyspareunie und Fluor genitalis.

Danach erfolgte die gynäkologische Untersuchung mit Abgleich der objektiven Symptome: Rötung der Vagina/Vulva, Kolpitis, Fluor genitalis, ph-Wert und Erstellung eines Nativpräparates aus dem Vaginalsekret der Patientin.

Anschließend wurde das Präparat bei 400-facher Vergrößerung mit dem Phasenkontrastmikroskop nach Kriterien der bakteriellen Vaginose beurteilt (Amsel 1983):

- Döderlein Flora
- Leukozyten/Gesichtsfeld
- Trichomonaden
- Blastosporen, Pseudomycel, Mycel, Sprosszellen

Im 2. und 3. Abschnitt der Untersuchungsreihe (Visite 2+3, Seite 2 des Dokumentationsbogens) wurden die körperlichen Symptome, der objektive gynäkologische Befund sowie das Nativpräparat aus dem Vaginalsekret der Patientin erfasst und beurteilt.

Bei Rezidivverdacht wurde die Patientin möglichst zeitnah ohne vorherige Selbstmedikation in die Klinik einbestellt und untersucht. Hier wurde in jedem Fall eine Pilzkultur angelegt. Bei medizinischer Notwendigkeit wurde die Patientin von den Prüfarzten mit Studienmedikation Fungata® oder bei anderen Diagnosen wie Bakterieller Vaginose mit Metronidazol vaginal behandelt. Auch kamen als Empfehlung zur Linderung von Beschwerden wie Juckreiz etc. bei negativem Kulturnachweis und unauffälligem Nativpräparat naturheilkundliche Therapien wie Teebaum-Ölgemisch oder Substitution mit Laktobazilluspräparaten bei Senkung des vaginalen ph-Wertes zum Einsatz.

3.5 Allgemeine Laborparameter zur Patientinnensicherheit

Die Auswahl der Untersuchungsparameter dienen in einem Teil der Patientinnensicherheit im Rahmen der BfArM-Studie (Bundesinstitut für Arzneimittel

und Medizinprodukte), da in zwei Behandlungsarmen Medikamente eingesetzt wurden (Ciclopirox-Olamin und Gynatren®). So wurde die regelmäßige Kontrolle der Transaminasen, des Blutbildes mit Infektionsparameter CRP sowie dem Kreatinin jeder Studienpatientin gesichert.

3.6 Wirksamkeitskriterium Rezidivhäufigkeit über Pilzkultur (Hauptzielvariable)

Das Anlegen von Pilzkulturen von jeder Studienpatientin erfolgte standardisiert zu jeder Visite 1, 2, 3 und zusätzlich bei Verdacht auf Rezidiv und diente der Absicherung der Diagnose. Ziel der Studie war der Vergleich der Rezidivhäufigkeit jeder Patientinnengruppe mit chronischer Vaginalkandidose zu Beginn der Behandlung über einen Beobachtungszeitraum von 1 Jahr.

Von jeder Patientin wurde zur vorgeschriebenen Untersuchungsreihe eine Pilzkultur erstellt, bei Rezidiv erfolgte eine zusätzliche Pilzkultur. Die Prüffärzte haben nach Befunderhalt eines Rezidivs und deutlicher Symptomatik der Patientin diese umgehend benachrichtigt und nach Studienprotokoll behandelt.

Mykologische Diagnostik

Der Versand von Watteträgern als Vaginalabstrich jeder Patientin erfolgte über den Postweg an die Dermatologische Klinik der Charité und wurde dort im Mykologischen Labor durch Prof. Dr. med. Hans Jürgen Tietz weiterverarbeitet. Es erfolgte eine Aufzucht und Anzucht auf Candida Select® (Bio Rad)-Agar. Damit wurde die Koloniemorphologie und Farbreaktion der Candida-Arten unterschieden. Die angelegten Kulturen wurden bei 37° für 48-72h bebrütet. Eine anschließende biochemische Differenzierung durch bioMérieux® ID 32 C ermöglichte die Identifizierung der Hefearten anhand von 32 verschiedenen Assimilationsreaktionen. Abschließend wurde eine mikroskopische Kontrolle der Kolonien und deren mikromorphologischen Kriterien nach Anzucht auf ReisAgar durchgeführt.

3.7 Wirksamkeitskriterium Gesundheitszustand und Lebensqualität (Hauptzielvariablen)

3.7.1 SF 36-Fragebogen (Anhang 3)

Die Beurteilung bzw. die Änderung des Gesundheitszustandes innerhalb eines Jahres nach Behandlung wurde anhand des Fragebogens SF 36 erhoben.

Der SF 36-Fragebogen beinhaltet acht Dimensionen (Bullinger 2000), aus denen zwei Gesamtsummenscores errechnet wurden: Der körperliche Gesamtsummenscore und psychische Gesamtsummenscore. Durch Transformation der Skalenwerte wurde der „Rohwert“ jeder Dimension berechnet. Hohe Werte der Gesamtsummenscores spiegeln einen positiven Verlauf wider.

Berechnung der Transformation:

Transformierte Skala $\frac{[(\text{tatsächlicher Rohwert} - \text{niedrigster Rohwert})]}{\text{Mögliche Spannweite des Rohwertes}} \times 100$

Mögliche Spannweite des Rohwertes

Beispiel: Ein Rohwert von 21 in der Dimension „Körperliche Funktionsfähigkeit“ würde wie folgt transformiert: $\frac{[(21-10)]}{20} \times 100 = 55$, wobei der niedrigste Rohwert=10

20

betrüge und die mögliche Spannweite des Rohwertes=20 wäre.

Tabelle 3: Aufbau SF 36-Fragebogen zum Gesundheitszustand

Summenscore	Skala	Summe der endgültigen Werte	Niedrigster und höchst möglicher Rohwert	Mögliche Spannweite des Rohwertes
Körperlicher Summenscore	Körperliche Funktionsfähigkeit	Frage Nr. 3a bis 3j	10,30	20
	Körperliche Rollenfunktion	Frage Nr. 4a bis 4d	4, 8	4
	Körperliche Schmerzen	Frage Nr. 7 und 8	2,12	10
	Allgemeine Gesundheit	Frage Nr. 1, 11a bis 11d	5,25	20
Psychischer Summenscore	Vitalität	Frage Nr. 9a, 9e, 9g, 9i	4,24	20
	Soziale Funktionsfähigkeit	Frage Nr. 6, 10	2,10	8
	Emotionale Rollenfunktion	Frage Nr. 5a bis 5c	3,6	8
	Psychisches Wohlbefinden	Frage Nr. 9b, 9d, 9f, 9h	5,30	25

3.7.2 PLC-Fragebogen (Anhang 4)

Die Lebensqualität wurde mittels PLC-Fragebogen dokumentiert.

Der PLC-Fragebogen (Profil der Lebensqualität chronisch Kranker) ist ein validiertes Medium zur Erfassung der Lebensqualität.

Der PLC-Fragebogen umfasst 6 Skalen (Siegrist 1996), die das subjektive Leistungsvermögen, die Genuss- und Entspannungsfähigkeit, die positive Stimmung, die negative Stimmung, das Kontaktvermögen und das Zugehörigkeitsgefühl abfragt. Der Fragebogen wurde bei der Erstuntersuchung, 6 Wochen und 12 Monate nach Behandlungsbeginn von den Patientinnen ausgefüllt. Der Fragebogen ist aus 6 Skalen aufgebaut, wobei die Werte der Skalen anhand verschiedener Fragen ermittelt werden. Die Fragen wurden mittels eines Scores von 0 (gar nicht) bis 4 (sehr gut) beantwortet. Der maximal erreichbare Wert besteht aus 4 Punkten pro Skala.

Tabelle 4: Aufbau PLC-Fragebogen zur Lebensqualität

Skala 1	Subjektives Leistungsvermögen
Skala 2	Genuss- und Entspannungsfähigkeit
Skala 3	Positive Stimmung
Skala 4	Negative Stimmung
Skala 5	Kontaktvermögen
Skala 6	Zugehörigkeitsgefühl

3.8 Nebenzielkriterien

3.8.1 Vaginalsekrete

Zum gleichen Untersuchungstermin wurde im Rahmen der gynäkologischen Untersuchung bei jeder Patientin Vaginalsekret entnommen und in 1ml NaCl 0,9% in einer Küvette verdünnt. Nach Kennzeichnung der Proben wurde eine en bloc-Versendung der Proben nach Tieffrierung auf minus 20 Grad in die Heinrich-Heine-Universitätsklinik Düsseldorf an die Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Immunologie von Frau Prof. Dr. rer. nat. Ursula Koldovsky und die Laborantin Frau Simone Bork weitergeleitet und bearbeitet.

Vor Ort erfolgte die Analyse und Berechnungen der Studienparameter der Zytokine (IL 10, IL12, IL13, IL16 und sIgA im Vaginalsekret).

3.8.2 Patientinnenblut

Zu jeder Untersuchungsreihe (Visite 1-3) erhielt die Patientin eine periphere Blutabnahme zur Bestimmung der Routinelaborwerte zur Kontrolle auf Nebenwirkungen und Arzneimittelreaktionen (BfArM-Studie).

Folgende Laborwerte wurden durch das Präsenzlabor des Vivantes Klinikum Am Urban (Leitung: PD Dr. med. Jürgen Kaden) ermittelt.

Folgende Werte wurden hier bestimmt:

1. Kreatinin (mg/dl)
2. Transaminasen: GOT, GPT (U/l)
3. CRP (C-reaktives Protein mg/dl)
4. Fibrinogen (mg/dl)
5. Kleines Blutbild: Leukozyten (/nl), Erythrozyten (/pl), Haemoglobin (g/dl), Haematokrit (l/l), MCV (fl), MCH (pg), MCHC (g/dl), Thrombozyten (/nl)
6. Differentialblutbild: Basophile Granulozyten (%), Eosinophile Granulozyten, Neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten

3.8.3 Immunsystem - Allgemeines

Das angeborene Immunsystem ist dual angelegt und besteht aus dem zellulären T-Zellsystem sowie dem B-Zellsystem und wird mit den jeweils von ihm gebildeten Antikörpern als humorales Immunsystem bezeichnet.

Das zelluläre Immunsystem wird vertreten durch T-Zellen und die von ihnen sezernierenden Lymphokinen. Die Funktion der T-Zellen beinhaltet:

- Direkte zytotoxische Wirkung
- Erkennung von Antigenen durch T-Helferzellen
- Regulation der Immunantwort durch helfende oder supprimierende Wirkung auf Effektorzellen des angeborenen Immunsystems

Das humorale Immunsystem

B-Zellen exprimieren auf ihrer Zellmembran Rezeptoren mit der Struktur von IgM-, IgG- oder IgD-Molekülen (Immunglobulinketten). Die Antikörper binden bakteriell an Antigene, welche die Elimination von Bakterien herbeiführen.

Die Funktion der B-Zellen beinhaltet:

- Agglutination von Mikroben (IgM)
- Bindung und Opsonierung von Mikroben (IgG)
- Sezernierung auf Schleimhäuten (IgA)
- Allergische Reaktionen auslösen (IgE)

(Thomas 1998)

3.8.4 Immunologische Grundlagen der chronisch rezidivierenden

Vaginalkandidose - Auswahl der Untersuchungsparameter für die Studie

Bei der chronisch rezidivierenden Vaginalkandidose konnte in verschiedenen Untersuchungen (Witkin 1986b, 1988, 2000b, Fegeler 1978) die Beteiligung der zellulären Abwehr verifiziert, aber nicht eindeutig durch Abwehrzellen nachgewiesen werden. Man geht von einer eventuellen Blockierung der zellulären Abwehr aus und sucht auf dem Gebiet der lokalen Immunität nach Ursachen.

Makrophagen, T-Lymphozyten und mononukleäre Lymphozyten scheinen für das vaginale Wachstum von Candida zuständig zu sein. Die Aktivierung von T-Helferzellen (CD 4+ T-Lymphozyten) führt im ersten Schritt zur TH 1-Antwort und setzt Zytokine frei, die wiederum IL 1, IL 12 und Interferon- γ aktivieren. Der 2. Schritt über die TH2 Antwort bewirkt die Stimulation der Antikörperproduktion IL 4, IL 5 und IL10 und hemmt die zelluläre Abwehr.

Laut Witkin (2000a) können Frauen, deren T-Zellen auf Candida mit der TH2-Antwort reagieren (genetisch oder durch Umweltfaktoren bedingt), deutlich geringer das Wachstum von Candida begrenzen und entwickeln daher eine chronisch rezidivierende Vaginalkandidose.

Sardyko stellte fest, dass die T-Zellproliferation nach Stimulation von Candida-Antigen bei erkrankten Frauen signifikant geringer war als in der gesunden Gruppe (Sardyko 1998).

Fidel fand in seinen Studien eine Schwächung der zellulär vermittelten Immunität eher auf lokaler als auf systemischer Ebene als Ursache für die Entstehung der chronisch rezidivierenden Vaginalkandidose (Fidel 1995, Witkin 1988).

Man konnte nachweisen, dass Frauen mit diesem Krankheitsbild gegenüber gesunden Frauen eine signifikant reduzierte Lymphozytenantwort auf Candida-albicans-Antigen zeigen. Dieser Immundefekt war candidaspezifisch und zeigte sich häufig bei Frauen mit vaginalen allergischen Reaktionen und erhöhter Produktion von Prostaglandin E₂. (Histamine stimulieren Makrophagen, diese bilden Prostaglandin E₂, welches wiederum T-Lymphozyten und IL 2 hemmt.) Auch in aktuellen Studien (E. R. Weissenbacher 2004, Tolbert 2003) ist eine allergische Reaktion der Vagina und eine Aktivierung der zellvermittelten Immunität (T-Zellreaktion und Ausschüttung von Zytokinen) eindeutig zu finden.

Der zukünftige therapeutische Ansatz bei chronisch rezidivierender Vaginalkandidose könnte derzeit im Bereich Zytokinbehandlung (Tolbert 2003) und Anticandidaantikörperbehandlung liegen (Bernardis 2005, Koldovsky 1999).

Im Rahmen dieser Studie sollte die Produktion von Zytokinen und deren Zusammenhang zur lokalen vaginalen Immunität geklärt und untersucht werden. Gleichzeitig wurde im Bereich der zellulären Abwehr die Lymphozytendifferenzierung zur Prüfung einer T-Zellreaktion untersucht. Auf der humoralen Ebene des Immunsystems wurde der Verlauf der Monoklonalen Immunglobuline (IgM, IgG, IgA) mit dem Schwerpunkt des sekretorischen IgA im Vaginalsekret (lokale Immunität) kontrolliert.

3.8.5 Serum Patientinnen - Auswahl der immunologischen Parameter und Erläuterungen

Eine zeitgleiche Probenreihe aus dem Serum der Patientinnen zu den jeweiligen drei Visiten diente der Analyse von zellulären und humoralen immunologischen Parametern.

Die Bestimmung der 1. Lymphozytendifferenzierung (T-Zellen) sowie 2. der Monoklonalen Immunglobuline (B-Zellen) erfolgte durch das Labor des Vivantes Klinikum Am Friedrichshain (Leitung PD med. Christopher Dr. Patzelt).

Es wurden Oberflächenmarker von T-Zellen und Antigen-präsentierenden Zellen in der Studie anhand des Serums der Patientinnen bestimmt.

Diese Oberflächenmarker von T-Zellen werden durch fortlaufende Nummerierung für Zelloberflächenstrukturen markiert, die selektiv als Differenzierungsantigene von Leukozyten exprimiert werden und durch die Bindung verschiedener monoklonaler Antikörper nachgewiesen werden können.

Es erfolgt eine Erläuterung der jeweiligen Bezeichnungen und ihrer Bedeutung für die T-Zell-Antigenerkennung für diese Studie.

1. Lymphozytendifferenzierung:

CD 3: Glykoprotein, das Bestandteil des Antigen-Rezeptorkomplexes von T-Zellen ist

CD 4: T-Helferzellen, **CD 8:** T-Supressorzellen, **CD 19:** B-Lymphozyten, **CD 4/CD 8:**

Quotient aus T-Helferzellen/T-Supressorzellen, **CD 16:** natürliche Killerzellen

CD 4 und **CD 8:** Die meisten T-Zellen mit Antigenrezeptor, die den Thymus

verlassen, exprimieren entweder das CD 4- oder CD 8-Molekül. Deren Funktionen

sind: Den T-Zell-Antigen-Rezeptor in Reaktionsbereitschaft zu stellen.

2. Monoklonale Immunglobuline:

IgG, IgM, IgA (mg/dl)

Bei monoklonalen Proteinen kann es sich um Monomere oder Fragmente von

Immunglobulin (leichte, schwere Proteinketten) handeln. Der Nachweis von

monoklonalen Immunglobulinen im Serum bzw. Urin ist ein labordiagnostischer

Befund, der auf eine extreme Proliferation einer Ig produzierenden B-Zellfamilie

hinweist (Thomas 1998:759-762, Pichler 1995).

3.8.6 Bestimmung von Zytokinen im Serumblut und im Vaginalsekret der Patientinnen

Die Bestimmung von (Interleukin) **IL10, IL 12, IL 13, IL 16** und **IgA** im Serum und

sekretorisches IgA im Vaginalsekret erfolgte durch die o.a. Institution von Prof. Dr.

med. U. Koldovsky über Probenversand.

Zytokine sind Botenstoffe, die neben Hormonen und Neurotransmittern die

wichtigsten Kommunikationsmittel zwischen humanen Zellen darstellen. Sie werden

auch als Proteine mit immunregulatorischen Eigenschaften bezeichnet. Zytokine sind

an unterschiedlichen Prozessen der Zellaktivierung, Zelldifferenzierung,

Zellproliferation und Zell-Zell-Interaktion beteiligt.

Sie besitzen keine Enzymaktivität und ähneln den Polypeptid-Hormonen. Es handelt

sich überwiegend um Glykoproteine, die von den Zellen meist über klassische

sekretorische Mechanismen freigesetzt werden. Man kann das Ausmaß von

Entzündungsreaktionen über die Zytokine abschätzen. Wichtig sind Zytokine zur

Beurteilung der Aktivität einer bestimmten Erkrankung, da eine Verschiebung im

Zytokinegleichgewicht mit dem Ausmaß der krankheitsspezifischen Schädigung

korrelieren kann, die mit einer Aktivierung des adaptiven oder angeborenen

Immunsystems einhergeht. Eine Beurteilung der Krankheitsprognose und Einschätzung des Therapieerfolges ist über Zytokine möglich (Ibelgaufits 1992:159f., 244-248; Volk 1998).

Wirkungen von Interleukinen in der Übersicht:

Unter der Leitung von Prof. Koldovsky wurde folgende Auswahl der Zytokine als Nebenzielparameter für die Studie gewählt:

IL10: > B-Zell-Aktivierung

> Fähigkeit zur Inhibition der Synthese von proinflammatorischen Zytokinen

> IL10 hat eine potente Fähigkeit, die antigenpräsentierende Eigenschaften von antigenpräsentierenden Zellen zu supprimieren.

Die Exprämierung erfolgt hauptsächlich in Monozyten, TH 2 Zellen, und Mastzellen.

IL 10 wird freigesetzt von zytotoxischen T-Zellen, um die Aktionen von NK Zellen während der Immunantwort zu unterdrücken.

IL12: Wird produziert von Makrophagen (Dendritischen Zellen) und ist notwendig für die Differenzierung der nativen T-Zellen in TH 1 Zellen. Es besitzt die Fähigkeit zur Natural-Killer-Zellen Aktivität.

Es stimuliert die Produktion von Interferon- γ (Protein, das eine virusunspezifische antivirale Aktivität aufweist. Wirkt immunmodulierend und antiproliferativ).

IL 12 reduziert die IL4 vermittelte Suppression von Interferon- γ .

IL13: Wird hauptsächlich durch TH 2 produziert und ist ein wichtiger Mediator allergischer Entzündungen, überlappend mit IL4.

> IL13 ist ein zentraler Mediator mit physiologischen Veränderungen, die durch allergische Reaktionen im Gewebe stattfinden.

Es ist nicht nur ein lymphoides Zytokin, sondern agiert als molekulare Brücke zwischen allergisch inflammatorischen Zellen und nichtimmunkompetenten Zellen.

Es kann deren physiologische Funktion ändern.

IL16: Ist chemotaktisch bedeutsam für Lymphozyten und aktiviert CD 4 Monozyten.

Heute weiß man, dass auch eosinophile Granulozyten und Makrophagen aktiviert werden. IL 16 wird durch Lymphozyten und auch Epithelzellen freigesetzt und induziert Chemokine.

(Trinchieri 1994, Mantovani 1989, Ibelgaufits 1992:159f., 244-248)

3.8.7 sIgA im Vaginalsekret

Der Parameter sekretorisches IgA im Vaginalsekret diente in der Studie als lokaler Immunitätsparameter für die Sezernation von Ig an Schleimhäuten. Es sollte geprüft werden, ob lokale periphere immunologische Veränderungen anhand des sIgA im Vaginalsekret in den unterschiedlichen Behandlungsarmen darstellbar sind.

In Vorstudien wurde das sIgA im Zervikovaginalsekret zur Überprüfung der lokalen oder peripheren Immunität gemessen (Mendling 1994, 1996, Fidel 1996b).

Bisher zeigte sich in diesen Studien keine signifikante Erhöhung des sIgA gegenüber der akuten und chronischen rezidivierenden Vaginalkandidose. Weitere vaginale Immunzellen, IgA im Blut, Makrophagen und Granulozyten im Vaginalsekret wurden in ähnlicher Häufigkeit nachgewiesen. In einer anderen Untersuchung auf dem Gebiet der Immunstimulation wurden Frauen mit chronisch rezidivierender Vaginalkandidose erfolgreich mit T-Lymphozyten stimuliert, deren candidaspezifisches IgA im Serum erniedrigt war (Spitzbart 1993, 2001).

3.9 Laborparameter Datenbeschreibung Düsseldorf (Onkologisch-Immunologisches Labor der Frauenklinik an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf)

Die Erstellung der folgenden Laborparameter beruhen auf dem Biosource International Immunoassay Kit California für die aufgeführten Proteine und Zytokine:

Proteine.

- ermittelte Proteinkonzentrationen (in µg/mL) in den Vaginalsekretproben aller 3 Serien (dabei wurden in den Fällen, in denen nicht mehr genug Material zur Verfügung stand, jeweils der aus den Proben errechnete Mittelwert von 73,3 µg/mL benutzt)

Zytokine Serum IL13, IL16.

- ermittelte relative Konzentration der Zytokine IL13 und IL16 im Serum (in pg/ml)

Zytokine Vaginal IL10, IL12, IL13, IL16.

- ermittelte relative Konzentration der Zytokine IL10 bis IL16 in den Vaginalsekreten der Patientinnen (in pg/mL)

Zytokine Vaginal Proteine IL16.

- berechnete absolute Konzentration von IL16 in den Vaginalsekreten der Patientinnen bezogen auf die Proteinkonzentration in der Probe (pg/10µg Gesamtprotein)

Zytokine Vaginal Proteine IL 10, IL12, IL13.

- berechnete absolute Konzentration von IL 10, IL12 und IL13 in den Vaginalsekreten der Patientinnen bezogen auf die Proteinkonzentration in der Probe (pg/10µg Gesamtprotein)

Vaginal Proteine Gesamt.

- Übersicht über die berechnete absolute Konzentration von IL2 - IL16 in den Vaginalsekreten der Patientinnen bezogen auf die Proteinkonzentration in der Probe (pg/10µg Gesamtprotein)

slgA im Vaginalsekret und IgA im Serum.

berechnete Konzentration verglichen mit einer Standardkurve für slgA im Vaginalsekret ng/µl, slgA bezogen auf die Proteinkonzentration in der Probe (ng/10/µg) und IgA im Serum (µg/µl)

3.9.1 Kurzanleitung ELISA IL10 Immunoassay Kit (nach dem Biosource-Protokoll)

- alle Komponenten auf Raumtemperatur bringen
- Waschen mit 400µl Puffer für je 15-30sek wirken lassen

IL 10 Standard

- 1. Standard mit Standard Diluent Buffer auf 5000pg/ml verdünnen
- mischen und 10min stehen lassen
- 8 Konzentrationen herstellen

pg/ml	500	250	125	62,5	31,2	15,6	7,8	0
Standard Diluent Buffer	450µl	200	200	200	200	200	200	200
von höher konzentriertem Standard	50µl vom 1.Standard	200	200	200	200	200	200	---

Streptavidin Arbeitslösung

- auf Raumtemperatur mischen
- langsam pipettieren
- 10µl des 100 x Konzentrats pro 1ml Streptavidin-Peroxidase (HRP) Diluent für 8 Wells einsetzen
- d.h. für die ganze Platte 120µl des 100 x Konzentrates zu 12ml Streptavidin HRP Diluent geben

Wash Buffer

- das 25 x Konzentrat auf Raumtemperatur bringen
- kurz mixen
- auf 1x Puffer mit Wasser verdünnen
- d.h. 100ml auf 2,5 Liter
50ml auf 1,25 Liter

Protokoll:

- je 50µl Standard oder Probe in die Well Platte pipettieren
- Zugabe von je 50µl Inkubation Buffer
- Platte abkleben und 2h bei Raumtemperatur inkubieren lassen
- 4 x Waschen
- je 100µl Biotinylierter IL16 Antikörper (Biosource International, Immunoassay Kit, California) hinzugeben
- Platte abkleben und 2h bei Raumtemperatur inkubieren lassen
- 4 x Waschen
- dann je 100µl Streptavidin-Peroxidase HRP Arbeitslösung hinzupipettieren
- Platte abkleben und 30min bei RT inkubieren
- 4 x Waschen

- Zugabe von je 100µl Stabilized Chromogen (Biosource International, California) pro Well
- Inkubation für 30min bei Raumtemperatur im Dunkeln
- Zugabe von je 100µl Stop Solution pro Well
- Extinktionsmessung

3.9.2 Erstellung einer sIgA Standardkurve

- Colostrum human secretory IgA Stocklösung, mit einer Konzentration von 2,4 mg/ml (erhalten aus The University of Alabama at Birmingham, Department of Microbiology)
- Standardreihe von folgenden Konzentrationen erstellen:

	Konzentration	Verdünnung		PBS
#1	120 ng/µl	1:20	200µl Stocklösung	3,8 ml
#2	60 ng/µl	1:40	100µl von #1	1,9 ml
#3	30 ng/µl	1:80	100µl von #2	1,9 ml
#4	15 ng/µl	1:160	100µl von #3	1,9 ml
#5	7,5 ng/µl	1:320	100µl von #4	1,9 ml
#6	3,75 ng/µl	1:640	100µl von #5	1,9 ml

3.9.3 Bestimmung von sIgA in Vaginalsekreten und Seren

1.Tag

- Inkubation der Platten mit je 100µl Probe (Sekret oder Serum) oder Standard
- zudem Negativproben ohne Antigen anlegen
- kurzes Schwenken der Platten
- Platten mit Folie abkleben und über Nacht bei 4°C inkubieren

2.Tag

- Ausklopfen der Platten
- Blockierung mit jeweils 200µl Coating Puffer (1% Gelatine) pro Well
- Inkubation bei Raumtemperatur für 2h

- 2maliges Waschen mit je 200µl PBS-Tween (PBS Puffer mit Tween 20:Sorbitan mono-9-octadecenoate polyoxy-1-1ethanyl (0,05%))
- Zugabe von je 100µl 0,002%-Glutaraldehyd
- Inkubation der Platten für ½h bei 37°C, danach ½h bei 4°C
- 3maliges Waschen mit je 200µl PBS-Tween (0,05%)
- Zugabe von je 100µl Anti-Human IgA (Firma DAKO München; Rabbit Anti Human IgA; #A-0262) in einer Verdünnung von 1:500 mit PBS-Tween (0,05%)
- Inkubation bei 4°C über Nacht

Ziel der Zugabe von Anti-IgA ist es, unspezifische Bindungen von Anti-sIgA an nicht sekretorisches IgA zu vermeiden. Das IgA wird im Vorfeld durch bindende Antikörper blockiert.

3.Tag

- 3maliges Waschen mit je 200µl PBS-Tween (0,05%)
- Zugabe von je 100µl Anti-sIgA (SIGMA; Monoclonal Anti-Human Secretory Component (IgA) clone GA-1; #I-6635) in der Verdünnung 1:50.000
- Inkubation für 2h bei Raumtemperatur (kurz vor Ablauf der 2stündigen Inkubation Herstellung des Enzymkonjugates!)
- 3maliges Waschen mit je 200µl PBS-Tween (0,05%)
- Zugabe von je 100µl Enzymkonjugat
- Inkubation bei Raumtemperatur für 1h
- 4maliges Waschen mit je 200µl PBS-Tween (0,05%)
- Farbreaktion durch Zugabe eines ABTS-Gemisches, je 100µl
- eine Farbnegativprobe nur mit Substratpuffer behandeln
- Inkubation für 20min bei Raumtemperatur im Dunkeln
- Stoppen der Reaktion durch Zugabe von je 50µl 1N H₂SO₄
- Extinktionsmessung bei 405 nm

Reagenzien

Coating Puffer

- Lösung A: 0,2M Na₂CO₃ (21,2 g/L)
- Lösung B: 0,2M NaHCO₃ (16,8 g/L)

- Gebrauchslösung: 17mL Lösung A
8 mL Lösung B
ad 100mL Aqua dest., pH 10.6

Coating Puffer (1% Gelatine)

- Coating Puffer mit 1% Gelatine (löst sich bei 37°C)

PBS-Tween (0,05%)

- 500µl Tween 20 auf 1L PBS Puffer (SIGMA)

0,002%-Glutaraldehyd

- 12,5µl von 8% Glutaraldehyd (SIGMA) auf 50mL PBS

Enzymkonjugat

- 50µl Anti Mouse IgG Peroxidase Konjugat (SIGMA; Aldrich, München #A-5906) und 50µl inaktiviertes FCS (Foetales Kälberserum) mit einer Pipette mischen und bei 37°C für 30min inkubieren
- dann das Gemisch mit PBS-Tween (0,05%) auf 50ml auffüllen (Verdünnung von 1:1000)

ABTS-Gemisches:

Die Peroxidase (POD) katalysiert unter Verbrauch von Wasserstoffperoxid die Oxidation von 2,2-Azino-di 3-Ethylbenzthiazolinsulfonate 6 (ATBS) zu einem grünen Farbstoff. Die Reaktion lässt sich aufgrund des charakteristischen Absorptionsmaximums des Farbstoffes bei 405nm photometrisch verfolgen.

- Substratpuffer
- plus 2mM ABTS (d.h. 1,1 g/l)
- plus 2,5mM H₂O₂ (d.h. 30µl einer 3%igen H₂O₂ Lösung auf 10ml Substratpuffer; unmittelbar vor der Reaktion zugeben)

Substratpuffer

- 0,1M Na-Acetat
- 0,05M NaH₂PO₄ x H₂O
- ad ph 4

4 Biometrische Auswertung und Dokumentationen

4.1 Dokumentation

Alle verfügbaren Patientinnendaten wurden berücksichtigt und für die Wirksamkeitsanalyse ausgewertet.

Dokumentationen, die nicht lesbar oder eindeutig waren oder nicht zugeordnet werden konnten, wurden als „keine Angabe“ ausgewertet. Die statistischen Auswertungen beziehen sich auf die Anzahl der tatsächlich vorliegenden Dokumentationen an den Visiten 1, 2, und 3, die zu Beginn, etwa 6-12 Wochen und 12 Monate nach Therapiebeginn stattfanden. Dokumentationen von Patientinnen, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden für die Auswertung der Studie berücksichtigt, soweit sie vorhanden waren.

4.2 Statistische Berechnungen

Alle verfügbaren Daten wurden entweder in Mittelwerten mit Standardabweichung, Minimum und Maximum oder in Prozent angegeben. Differenzen in den Mittelwerten wurden mittels Wilcoxon-Vorzeichenrangtest verglichen, diejenigen der proportional verteilten Werte mittels Chi-Quadrat-Test. Eine statistische Signifikanz wurde bei einer Wahrscheinlichkeit von 95% ($p < 0,05$) angenommen. Alle verfügbaren Patientinnendaten wurden berücksichtigt und in einer Intend-to-Treat (ITT) Analyse statistisch ausgewertet.

Das Hauptzielkriterium war die **Rezidivhäufigkeit** (Klinische Symptome mit Pilznachweis) innerhalb eines Jahres nach Behandlung bei Patientinnen mit chronisch rezidivierender Vaginalkandidose. Die Anzahl wurden im Vorher-Nachher-Vergleich mittels Differenzen und 95%-Konfidenzintervallen dargestellt.

Die mikroskopischen Befunde und die Pilzkulturen wurden auf Übereinstimmung verglichen.

Unterschiede zwischen den Visiten in den **SF 36**-Summenscores (Vorher-Nachher-Vergleich) wurden anhand der mittleren Differenzen berechnet und mittels 95%-Konfidenzintervallen beschrieben sowie statistisch mit dem Wilcoxon-Vorzeichenrangtest deskriptiv analysiert. Ein Unterschied war signifikant, wenn $p < 0,05$ war.

Zur Berechnung der statistischen Signifikanz der 6 Skalen des **PLC**-Fragebogens zur Lebensqualität wurden die Angaben aus der Testanordnung verwendet, welche eine

signifikante Änderung bei Abweichung des Testwertes um eine Standardbreite vom Vorwert beschreiben. Unterschiede zwischen den Visiten in den PLC-Skalen (Vorher-Nachher-Vergleich) wurden anhand von mittleren Differenzen berechnet und zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen beschrieben und statistisch mit dem Wilcoxon-Vorzeichenrangtest deskriptiv analysiert. Ein Unterschied war signifikant, wenn $p < 0,05$ war.

Die **Laborwerte** und **Immunologischen Werte** wurden mittels Mittelwerten und Standardabweichungen dargestellt und nach Abweichungen von den Normwerten geschaut. Bei Abweichungen von den Normwerten wurden Shift-Tabellen kreiert, um die Veränderung vom Ausgangswert zum Endwert zu beobachten.

Zusätzlich erfolgte eine Berechnung für die Zytokine und sekretorisches IgA über den A) Mann-Whitney-Test und B) Anova Test.

A ist parameterfreier Signifikanztest zur Prüfung der Hypothese, dass zwei unabhängige Stichproben aus derselben Grundgesamtheit stammen.

Signifikant sind Werte $<0,05$, dies entspricht 5%.

B ist eine Varianzanalyse. Sie ermöglicht eine Analyse von Abhängigkeiten zwischen einer oder mehreren metrisch skalierten abhängigen Variablen und einem unabhängigen Faktor. Hier werden alle Wertegruppen daraufhin überprüft, ob sie sich im Laufe der Untersuchungsreihe verändern.

Individualfragebogen IDF 1 und IDF 2

In Visite 1 und Visite 3 haben wir einen nicht standardisierten Individualfragebogen (siehe Anhang 5 und 6) für die Patientinnen eingefügt. Hier wurden Fragen zur Sexualität und Partnerschaft im Zusammenhang mit der Pilzerkrankung, sowie Kommunikation und Ermittlung der Gesprächspartner bei sexuellen Problemen, die Arzt-Patientinnen-Beziehung, der Medikamentenverbrauch während der Studie im Vorher-Nachher-Vergleich und die Zufriedenheit mit der Behandlung innerhalb der Studie beantwortet. Hier wurde ausschließlich eine beschreibende Statistik angewendet.

5 Ergebnisse

5.1 Patientinnen

Insgesamt wurden 90 Patientinnen mit chronisch rezidivierender Vaginalkandidose in die Studie aufgenommen. Je 30 Patientinnen wurden auf die drei Untersuchungsgruppen randomisiert verteilt.

Insgesamt brachen 22 Patientinnen während des Verlaufs die Studie ab oder wurden von den Prüfern ausgeschlossen:

Gruppe A Vakzination: n=5: Nr. 66, 80, 55, 20, 33

Gruppe B Antimykotikum: n=9: Nr.3, 17, 23, 25, 44, 50, 61, 65, 83

Gruppe C Heliotherapie: n=8: Nr.11, 48, 28, 53, 54, 70, 86, 90

Soweit Dokumentationen dieser Patientinnen für die Wirksamkeitsanalyse vorlagen und auswertbar waren, wurden sie für die statistische Auswertung (Intend-to-Treat) berücksichtigt.

5.1.1 Demographische Daten

Das mittlere Alter der Patientinnen und die Anzahl ihrer Kinder waren zwischen den Gruppen vergleichbar. Das mittlere Alter betrug 35 Jahre und die Anzahl der Kinder belief sich im Mittel auf ein Kind (Tab. 5):

Tabelle 5: Demographische Daten - Alter

GRUPPE	N	Alter [Jahre]					Anzahl der Kinder				
		n	MW	Std.	Mi n	Max	n	MW	Std.	Min	Max
Vakzination	29	29	35.3	11.9	18	58	28	0.8	1.0	0	3
Antimykotikum	30	30	34.8	13.2	19	67	25	0.9	1.1	0	3
Heliotherapie	30	29	35.7	10.3	22	57	26	1.1	1.6	0	7

MW = Mittelwert,
Std. = Standardabweichung,
Min = Minimum,
Max = Maximum

Etwa ein Drittel der Patientinnen pro Gruppe war verheiratet (Tab. 6) und zirka zwei Drittel der Patientinnen pro Gruppe hatten eine feste Partnerschaft:

Tabelle 6: Demographische Daten - Lebensgemeinschaft

GRUPPE	N	Ledig			Verheiratet			Verwitwet			Geschieden			Partner		
		K. A.	Ja	Nein	K. A.	Ja	Nein	K. A.	Ja	Nein	K. A.	Ja	Nein	K. A.	Ja	Nein
Vakzination	30	1	16	13	1	11	18	1	1	28	1	2	27	1	19	10
Anti-mykotikum	30	5	12	13	5	10	15	5	0	25	5	6	19	5	17	8
Heliotherapie	30	4	12	14	4	11	15	4	1	25	4	4	22	4	21	5

k. A. = Keine Angabe

Der Nikotingenuss der Patientinnen war am höchsten in der Vakzinations-Gruppe (10 Patientinnen). In den Vergleichsgruppen lag die Anzahl der Raucherinnen bei 5-7 Patientinnen pro Gruppe. Ähnlich verhielt es sich mit dem regelmäßigen Alkoholkonsum (Tab. 7):

Tabelle 7: Demographische Daten – Nikotin- und Alkoholgewohnheiten

GRUPPE	N	Nikotin			Alkohol		
		K. A.	Ja	Nein	K. A.	Ja	Nein
Vakzination	30	0	10	20	0	10	20
Anti-mykotikum	30	7	5	18	7	6	17
Heliotherapie	30	4	7	19	4	5	21

k. A. = keine Angabe

Die meisten Patientinnen verhüteten mittels oraler Kontrazeption (Ovulationshemmer). In der Vakzinations-Gruppe waren es 17 Patientinnen, in der Antimykotikum-Gruppe belief sich die Anzahl auf 12 und in der Heliotherapie-Gruppe auf 11 Patientinnen. Kondome, Intrauterinpessars und Diaphragma wurden weniger oder gar nicht verwendet (Tab. 8):

Tabelle 8: Demographische Daten - Verhütung

GRUPPE	N	Pille			Intrauterin Pessar			Kondom			Diaphragma	
		K. A.	Ja	Nein	K. A.	Ja	Nein	K. A.	Ja	Nein	K. A.	Nein
Vakzination	30	0	17	13	0	2	28	0	7	23	0	30
Anti-mykotikum	30	5	12	13	5	1	24	5	2	23	5	25
Heliotherapie	30	4	11	15	4	2	24	4	4	22	4	26

k. A. = keine Angabe

5.1.2 Gynäkologische Anamnese

Vor Behandlungsbeginn wurden die Patientinnen nach ihren vaginalen Symptomen zum Zeitpunkt einer Pilzinfektion befragt. Am häufigsten klagten die Patientinnen in allen drei Untersuchungsgruppen über Juckreiz, gefolgt von Brennen und Ausfluß (Tab. 9):

Tabelle 9: Anamnese – vaginale Symptomatik

GRUPPE	N	Juckreiz		Brennen		Rötung		Ausfluss		Dysurie		Dyspareunie	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Vakzination	30	23	76.7	13	43.3	4	13.3	16	53.3	1	3.3	1	3.3
Anti-mykotikum	30	21	70.0	17	56.7	5	16.7	13	43.3	4	13.3	0	0
Heliotherapie	30	23	76.7	13	43.3	4	13.3	13	43.3	0	0	2	6.7

5.1.3 Rezidivhäufigkeit vor Studienbeginn (Hauptzielvariable im Vergleich)

Während Visite 1 wurden alle Patientinnen bezüglich der Anzahl der Rezidive im vergangenen Jahr befragt (Tab. 10). Vor Studienbeginn lag die Rezidivquote im Mittelwert in allen drei Gruppen bei ca. 7 Infektionen/Jahr. Hierbei wurden die Anamnesen der Patientinnen sowie Pilznachweise von den niedergelassenen Fachärzten hinzugezogen.

Tabelle 10: Anzahl der Rezidive vor Studienbeginn

GRUPPE	VISITE	N	Rezidive				
			n	MW	Std.	Min	Max
Vakzination	V1	30	30	7.7	2.8	4	12
Anti-mykotikum	V1	30	30	6.5	2.3	4	12
Heliotherapie	V1	30	30	7.1	2.7	4	12

V1 = Visite 1 (Vor Studienbehandlung), MW = Mittelwert, Std. = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum

5.2 Wirksamkeit

5.2.1 Akute vaginale Symptomatik an Visite 1, Visite 2 und Visite 3

Die vaginale Symptomatik wurde in den gynäkologischen Untersuchungen an Visite 1 (vor Studienbeginn), Visite 2 (ca. 6 –12 Wochen nach Therapie) und Visite 3 (ca. 12 Monate nach Therapie) dokumentiert. Dazu wurden die Patientinnen nach ihren subjektiven Beschwerden, wie Juckreiz, Brennen, Schmerzen, Ausfluss, Dyspareunie und Dysurie befragt (Tab. 11).

5.2.2 Gynäkologische Untersuchung

In einer ärztlichen gynäkologischen Untersuchung wurden die Parameter: Rötung der Vulva, Fluorkriterien, pH-Wert des Vaginalsekrets beschrieben.

Mikroskopisch wurde die Döderlein-Flora (einfach positiv, zweifach positiv), die Leukozytenanzahl (mehr als 25>Gesichtsfeld) sowie der Pilznachweis dokumentiert (Tab. 12, Abb. 6).

Der akute **Juckreiz** als Hauptsymptom der Patientinnen nahm in allen drei Behandlungsgruppen an den Visiten signifikant ab (Abb. 3).

In der Vakzinations-Gruppe sank die Anzahl der Patientinnen mit Juckreiz am stärksten von 83,3% an Visite 1 auf 23,3% an Visite 3. Schon ca. 6-12 Wochen nach

Behandlungsbeginn klagten nur noch 26,7% der Frauen über Juckreiz. Ein vergleichbares Verhalten war in den beiden anderen Beobachtungsgruppen zu beobachten: In der Antimykotikum-Gruppe sank die Zahl der Patientinnen mit Juckreiz von 70,0% an Visite 1 auf 30,0% an Visite 3 und in der Heliotherapie-Gruppe von 80,0% auf 33,3%.

Die akuten Symptome, **Brennen, Ausfluss und Dysurie** zeigten ähnliche Verläufe. An den zwei Nachbeobachtungsvisiten fiel die Anzahl der Patientinnen mit entsprechender Symptomatik weiter ab (Abb. 4).

In der Vakzinations- und in der Heliotherapie-Gruppe war die Anzahl der Patientinnen mit akuten **Schmerzen** am geringsten an Visite 2 (jeweils 6,7%, das entspricht 2 Patientinnen) und steigerte sich nur leicht auf 13,3% bzw. 10,0% der Patientinnen an Visite 3 (Abb. 5). In der Antimykotikum-Gruppe sank die Anzahl der Patientinnen mit akuten vaginalen Schmerzen von 63,3% auf 6,7% an Visite 2 und weiterhin auf 3,3% an Visite 3.

Die Anzahl der Patientinnen mit akuter **Dyspareunie** war am geringsten an Visite 2 in der Vakzinations- und der Antimykotikum-Gruppe (jeweils 6,7%, das entspricht 2 Patientinnen) und steigerte sich gering an Visite 3 auf 13,3% bzw. 10,0%, wobei der Ausgangswert 43,3% bzw. 60,0% betrug (Abb. 5). In der Heliotherapie-Gruppe lag die Anzahl der Patientinnen mit **Dyspareunie** an Visite 1 bei 53,3% und sank an Visite 2 auf 16,7% und weiter auf 6,7% an Visite 3.

Tabelle 11: Subjektive Beschwerden an den Visiten 1, 2 und 3

GRUPPE	VISITE	N	Juckreiz		Brennen		Schmerzen		Ausfluss		Dysurie		Dyspareunie	
			n	%	n	%	N	%	N	%	n	%	n	%
Vakzination	Visite 1	30	25	83.3	19	63.3	17	56.7	27	90.0	8	26.7	13	43.3
	Visite 2	30	8	26.7	6	20.0	2	6.7	11	36.7	5	16.7	2	6.7
	Visite 3	30	7	23.3	4	13.3	4	13.3	6	20.0	1	3.3	4	13.3
Anti-mykotikum	Visite 1	30	21	70.0	22	73.3	19	63.3	21	70.0	11	36.7	18	60.0
	Visite 2	30	12	40.0	12	40.0	2	6.7	8	26.7	3	10.0	2	6.7
	Visite 3	30	9	30.0	6	20.0	1	3.3	11	36.7	2	6.7	3	10.0
Heliotherapie	Visite 1	30	24	80.0	21	70.0	11	36.7	23	76.7	9	30.0	16	53.3
	Visite 2	30	12	40.0	8	26.7	2	6.7	6	20.0	2	6.7	5	16.7
	Visite 3	30	10	33.3	4	13.3	3	10.0	8	26.7	0	0	2	6.7

Abbildungen zur Symptomatik

Abbildung 3: Juckreiz in % - Patientinnen an Visiten 1, 2 und 3

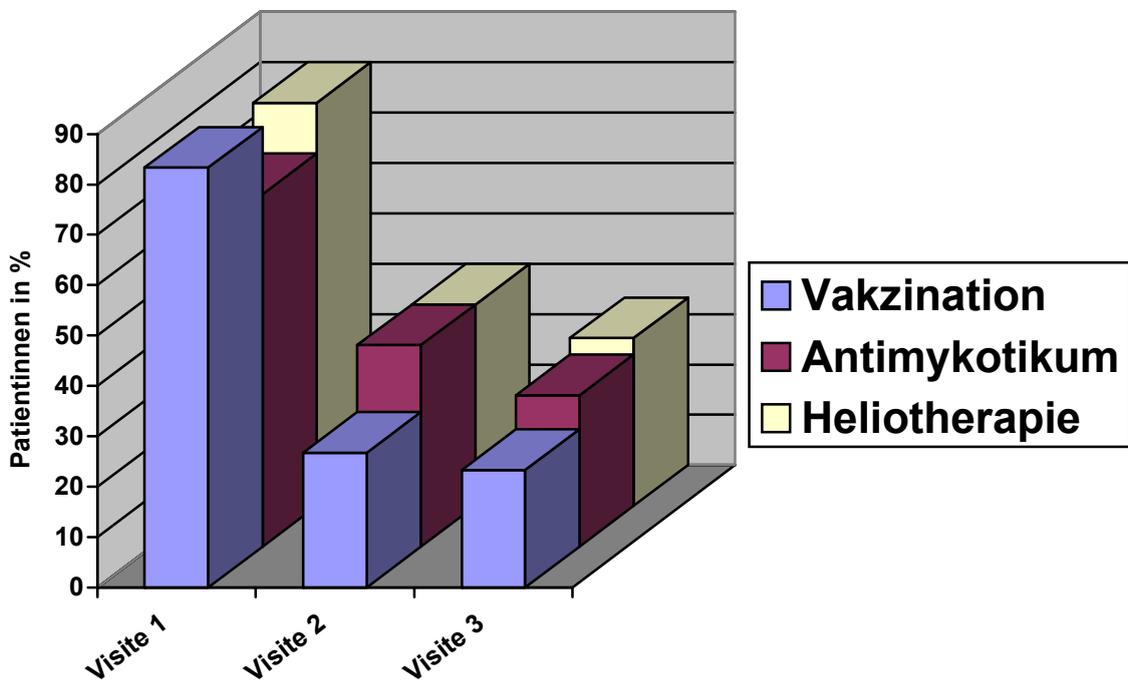


Abbildung 4: Brennen in % - Patientinnen an Visiten 1, 2 und 3

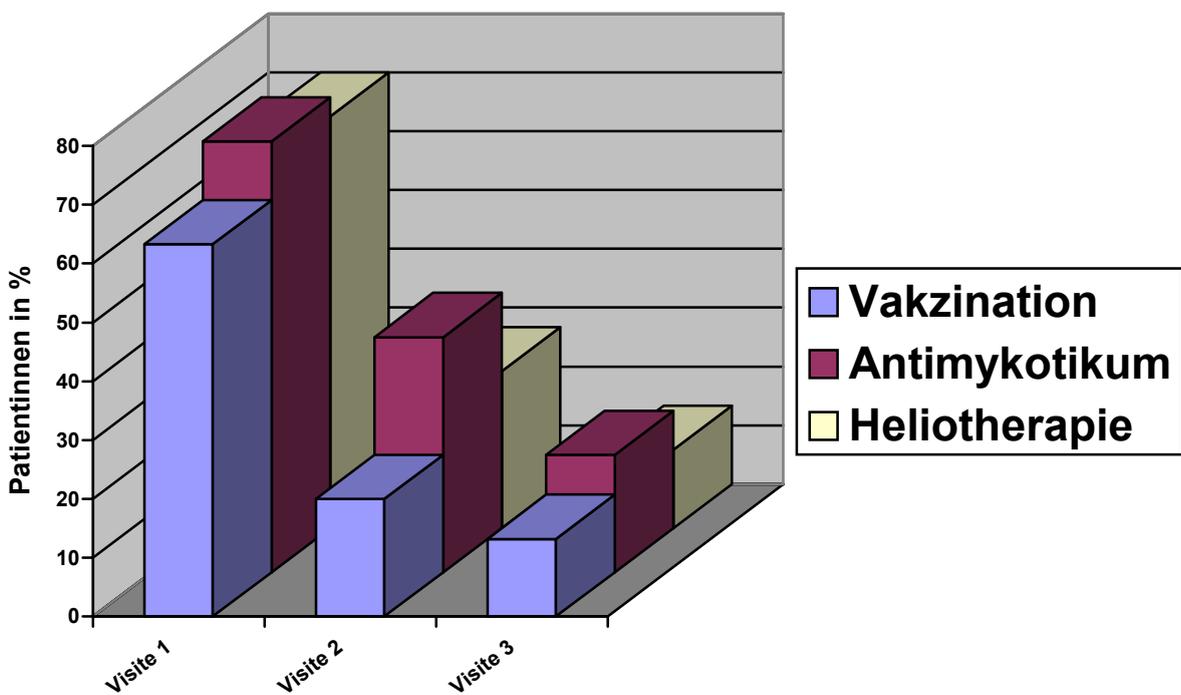
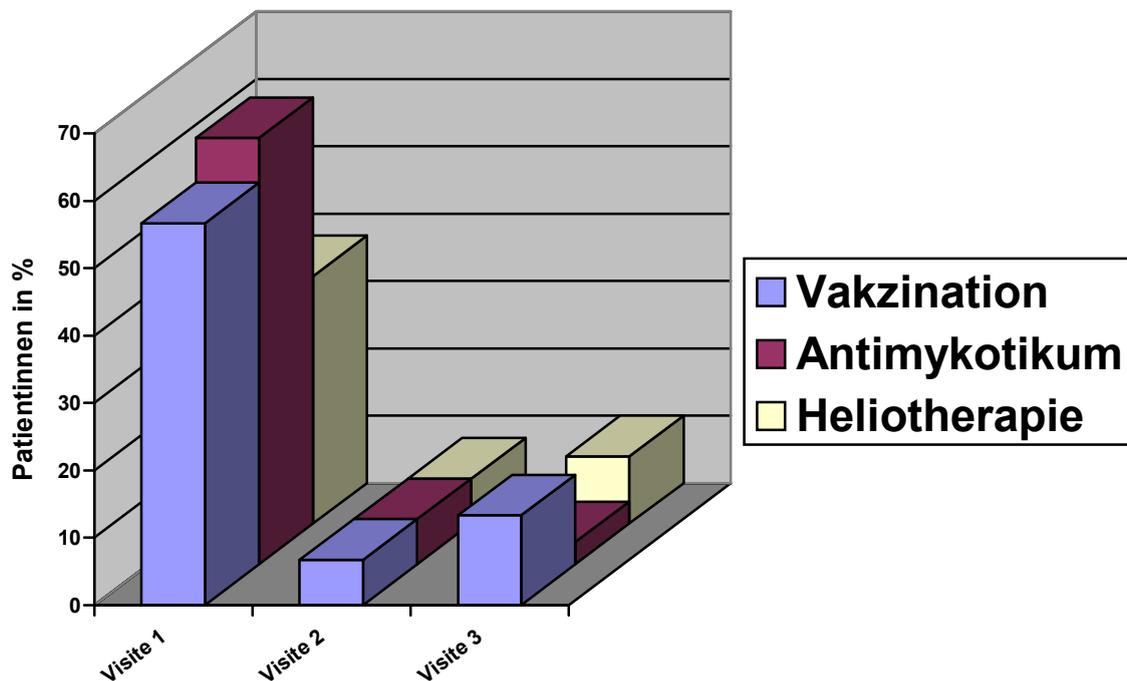


Abbildung 5: Schmerzen in % - Patientinnen an Visiten 1, 2 und 3



5.2.3 Objektive vaginale Befunde

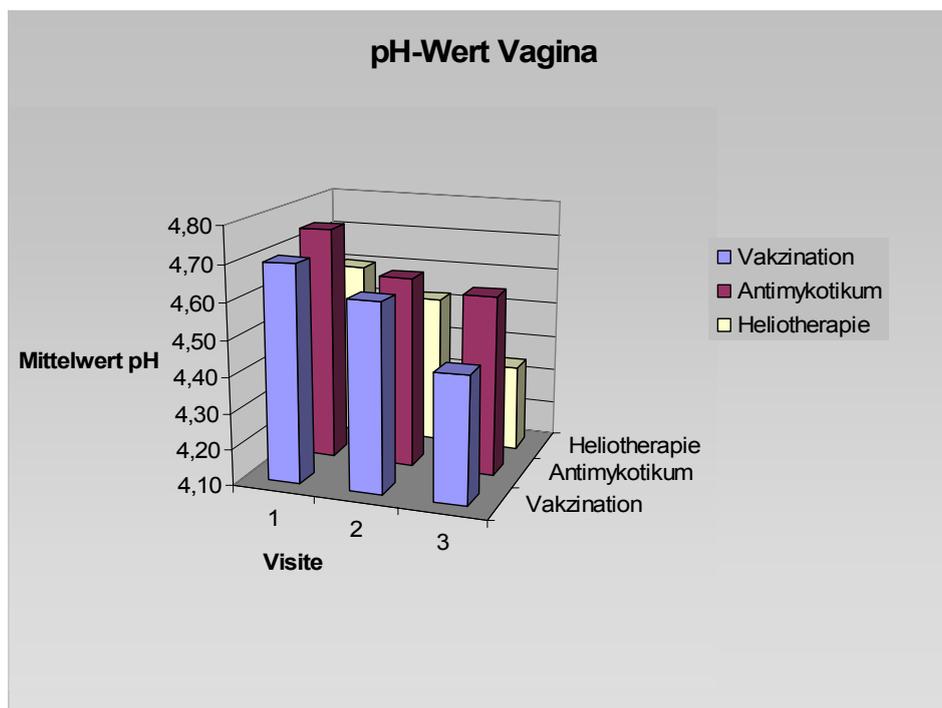
Durch die Prüfärzte wurden objektive Befunde der Vagina im Rahmen der Visiten dokumentiert. Dazu gehörte eine Bestimmung des vaginalen pH-Wertes, die mikroskopische Befundung des Vaginalsekrets im Nativpräparat über Leukozytenanzahl, Döderleinbakterien, Nachweis von Pilzkriterien (Pseudohyphen; Blastosporen).

Der **pH-Wert** der Scheide war zu Beginn der Behandlung bei der Mehrzahl der Patientinnen oberhalb des Normwertes von 4,4 (klinisch unauffälliger pH-Wert der Scheide = 4,0 bis 4,4). Hier lag der **Mittelwert in allen Gruppen bei 4,6**.

Bei zahlreichen Patientinnen lag gleichzeitig eine Bakterielle Vaginose vor.

In der Vakzinations-Gruppe verringerte sich die Anzahl der Patientinnen mit erhöhten pH-Werten und betrug am Ende der Beobachtungszeit durchschnittlich **4,45**. In der Antimykotikum-Gruppe sank der pH-Wert im Durchschnitt auf **4,6**. In der Heliotherapie-Gruppe betrug der pH-Wert im Mittel **4,35** am Ende der Beobachtungszeit, und lag somit im Normbereich (Abb. 6).

Abbildung 6: pH-Wert Vaginalsekret Visite 1-3



5.2.4 Mikroskopische Untersuchung des Vaginalsekrets

An den Visiten 1, 2 und 3 wurden die mikroskopischen Befunde der vaginalen Untersuchung dokumentiert.

In der Vakzinations-Gruppe nahm die Anzahl der Patientinnen mit einer „zweifachen“ Döderlein-Flora innerhalb der ersten 6 Wochen nach Studienbeginn von 10% auf 17% zu und steigerte sich nochmals im zweiten Beobachtungssegment auf 30%.

In der Antimykotikum-Gruppe blieb die Anzahl der „zweifachen“ Döderlein-Flora in Visite 2 gleichbleibend bei 10%, erst im letzten Beobachtungszeitraum steigerte sich die Anzahl auf 23,3%.

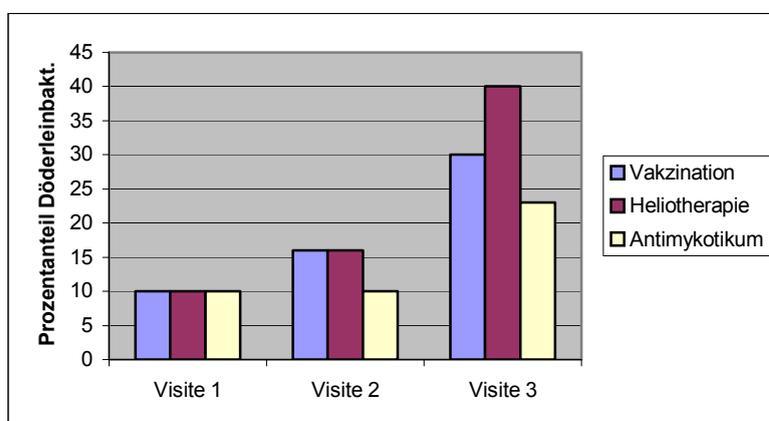
In der Heliotherapie-Gruppe zeigte sich der stärkste Anstieg der Döderlein-Flora von Visite 2-3 von 16,7% auf 40%. Dies ist signifikant mit $p=0,002$.

Die weiteren mikroskopischen Untersuchungsbefunde sind in Tab. 12 dargestellt. Sie zeigen in allen 3 Gruppen ähnliche Änderungen der Anwesenheit von Leukozyten und der Verringerung eines Nachweises von Pilzbefunden von Visite 1-3. Hier zeigt sich kein signifikantes Ergebnis.

Tabelle 12: Mikroskopische Befunde an den Visiten 1, 2 und 3

GRUPPE	VISITE	N	Döderleinbakt. (2-fach positiv)		Mehr als 25 Leukozyten		Blastosporen		Pseudohyphen		Pilzmycel	
			n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
Vakzination	Visite 1	30	3	10.0	12	40.0	0	0	11	36.7	4	13.3
	Visite 2	30	5	16.7	20	66.7	6	20.0	8	26.7	9	30.0
	Visite 3	30	9	30.0	16	53.3	3	10.0	4	13.3	3	10.0
Antimykotikum	Visite 1	30	3	10.0	9	30.0	0	0	10	33.3	5	16.7
	Visite 2	30	3	10.0	13	43.3	4	13.3	7	23.3	4	13.3
	Visite 3	30	7	23.3	11	36.7	1	3.3	2	6.7	2	6.7
Heliotherapie	Visite 1	30	3	10.0	7	23.3	0	0	12	40.0	2	6.7
	Visite 2	30	5	16.7	12	40.0	3	10.0	10	33.3	8	26.7
	Visite 3	30	12	40.0	14	46.7	5	16.7	5	16.7	5	16.7

Abbildung 7: Veränderung der Döderlein-Flora Visite 1-3



5.2.5 Wirksamkeitskriterium Rezidivhäufigkeit (Hauptzielvariable)

Die Untersuchung der Rezidivhäufigkeit wurde mittels Pilzkulturen als vaginaler Abstrich auf Candida Select®-Agar durchgeführt und diente zur Absicherung der Diagnose.

Die Patientinnen wurden während der Nachbeobachtungszeit immer mittels Pilzkultur untersucht, wenn diese subjektiv der Meinung waren, ein Rezidiv läge vor.

Tabelle 13 zeigt die mittlere Anzahl der positiven Pilzkulturen in der Nachbeobachtungszeit. Im Vergleich zu den anderen beiden Behandlungsgruppen fiel die Anzahl an positiven Pilzkulturen in der Heliotherapie-Gruppe deutlich geringer aus. Die Mittelwerte der Antimykotikum- und Heliotherapie-Gruppen betragen 1,8 und 2,0 positive Pilzkulturen.

Der Vorher-Nachher-Vergleich der Häufigkeit der Rezidive zeigte hoch signifikante Abnahmen in allen drei Behandlungsgruppen (**jeweils $p < 0.0001$**), wobei zu bedenken ist, dass die Anzahl der Rezidive im Vorjahr der Behandlung nicht immer

mittels Pilznachweis abgesichert war, sondern durch die Befragung der Patientinnen und den einzelnen Nachweisen der niedergelassenen Fachärzte.

Im Vorberichtsraum (2 Monate vor Studienbeginn) wurde aber jede randomisierte Patientin mit positiver Pilzkultur bestätigt.

Die Rezidivhäufigkeit während der Studie ist durch Pilzkulturen kontrolliert worden. Der Gruppenvergleich zeigte allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen bezüglich der Veränderung der Rezidivhäufigkeit.

Tabelle 13: Positive Pilzkulturen ein Jahr vor der Behandlung und innerhalb der einjährigen Beobachtungszeit

Gruppe	Zeitraum	N	Rezidive				
			n	MW	Std.	Min	Max
Vakzination	1	30	30	7.7	2.8	4	12
	2	30	30	1.4	1.6	0	5
Anti-mykotikum	1	30	30	6.5	2.3	4	12
	2	30	23	1.8	1.6	0	6
Heliotherapie	1	30	30	7.1	2.7	4	12
	2	30	23	2.0	1.9	0	6

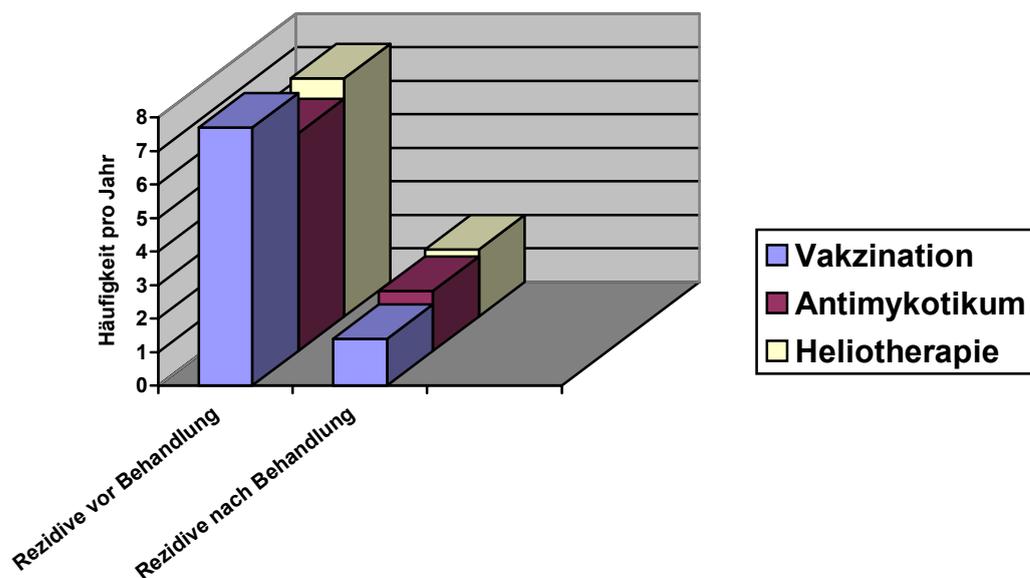
Zeitraum 1 = Rezidive im Jahr vor Studienbeginn

Zeitraum 2 = Rezidive während der einjährigen Nachbeobachtungszeit (Nachweis mit Pilzkultur)

MW = Mittelwert, Std. = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum, N = Gesamtanzahl der Patienten, n = aktuelle Patientenzahl

Signifikanz: $p < 0.0001$

Abbildung 8: Rezidivhäufigkeit pro Jahr



5.3 Nachweisraten und Artenspektrum im Gesamtkollektiv

Die Anzahl der Proben umfasste 375 Pilzkulturen über den Untersuchungsabschnitt April 2002 bis Mai 2003. Insgesamt wurden über den gesamten Studienverlauf 184 positive Pilzkulturen jeweils zu den festgelegten Untersuchungsabschnitten und bei Rezidivbeschwerden gewonnen. Das Spektrum der nachgewiesenen Hefen stellte sich wie folgt dar:

Spezies	Anzahl	%-Verteilung
C. albicans	n=170	92%
C. glabrata	n=11	5,9%
C. kruseii	n=1	0,54%
C. tropicalis	n=0	0
C. parapsilosis	n=2	1,1%

Die prozentuale Aufteilung des Gesamtkollektivs entspricht den aktuellen Untersuchungsdaten (Mending 2004). Bei 92% der Candida-Spezies handelte es sich um Candida albicans. Der Non-albicans-Anteil am Spektrum betrug 7,54%.

5.4 Rezidivbehandlung im Studienprotokoll

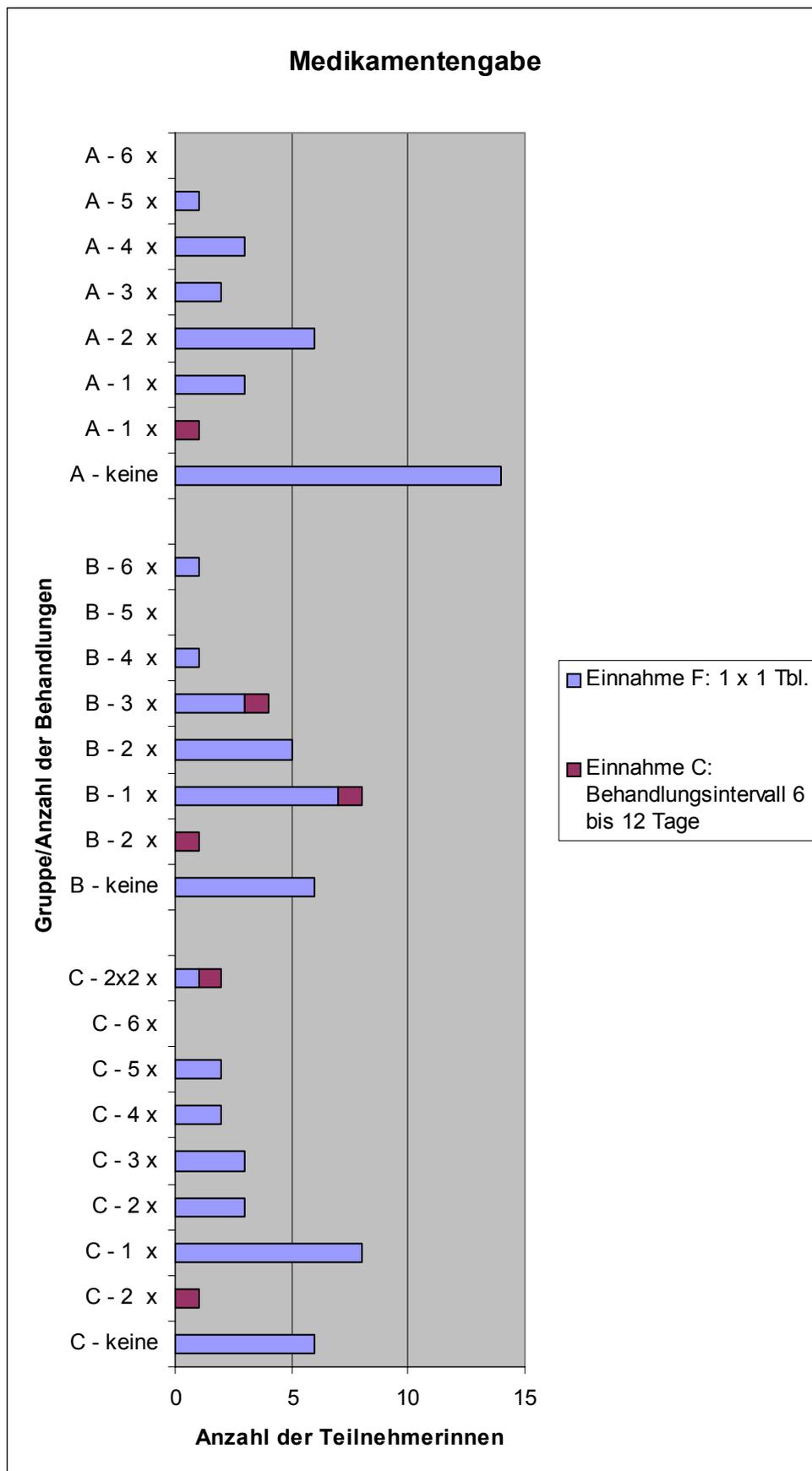
Wenn eine Patientin im Studienablauf ein bestätigtes Rezidiv der Vaginalkandidose trotz Studientherapie erlitt und weiterhin symptomatisch war, wurde im Rahmen der Studie 1 Kapsel Fungata® (150 mg Fluconazol) verabreicht. Nur bei Befall von Candida glabrata oder Candida kruseii (siehe Abb. oben) erhielt die Patientin eine 6 bis 12-tägige Behandlung mit Ciclopirox-Olamin supp. (1x1 Tabl. supp./Tag). Aus ethischen Gründen war eine medikamentöse Nicht-Behandlung eines symptomatischen Rezidivs für die Patientin nicht vertretbar. Da der gesamte Studienablauf auf ein Jahr Follow-Up angelegt war, musste in Einzelfällen die medikamentöse Behandlung eingesetzt werden.

Die Übersicht (Abb. 9) zeigt eine Aufteilung der Medikamentengabe in den drei Behandlungsgruppen, wieviele medikamentöse Einnahmen von Fungata® und/oder Ciclopirox-Olamin vaginal notwendig waren.

F= 1 Kapsel Fungata®

C= Ciclopirox-Olamin-Behandlung vaginal (12 Tage supp. je 1x/Tag)

Abb. 9 Rezidivbehandlung mit Fluconazol und/oder Ciclopirox-Olamin



5.5 Veränderungen der Lebensqualität anhand des PLC-Fragebogens

Die Mittelwerte der sechs Skalen sind in der folgenden Übersicht dargestellt.

➤ Validierter Fragebogen mit 6 Skalen im Vorher-Nachher-Vergleich beinhaltet die Erfassung von:

- Subjektivem Leistungsvermögen
- Genuss- und Entspannungsfähigkeit
- Positive Stimmung
- Negative Stimmung
- Kontaktvermögen
- Zugehörigkeitsgefühl

Die Anwendung des Fragebogens erfolgte in schriftlicher Form durch die Patientin zu jeder Visite. Die graphischen Darstellungen der Mittelwerte verdeutlichen den Verlauf der Lebensqualität in den ersten sechs Wochen und ein Jahr nach Behandlung (Tab. 14, 15).

Tabelle 14: Mittlere Skalenwerte des PLC-Fragebogen zur Lebensqualität Skala 1-3

Gruppe	Visite	N	PLC Skala 1					PLC Skala 2					PLC Skala 3				
			n	MW	Std.	Min	Max	n	MW	Std.	Min	Max	n	MW	Std.	Min	Max
Vakzination	Visite 1	30	25	2.30	0.73	1.00	3.38	25	2.28	0.73	0.88	3.38	25	1.77	0.85	0.20	3.20
	Visite 2	30	30	2.48	0.79	0.88	3.88	30	2.48	0.76	0.75	4.00	30	1.99	0.89	0.20	3.20
	Visite 3	30	27	2.67	0.73	1.13	3.50	27	2.77	0.64	1.13	3.63	27	2.38	0.77	0.40	3.60
Antimykotikum	Visite 1	30	24	2.48	0.58	1.25	3.50	24	2.45	0.66	1.25	3.75	24	1.86	0.81	0.40	3.00
	Visite 2	30	23	2.57	0.77	1.13	4.00	23	2.68	0.65	1.50	3.88	23	2.09	0.93	0.40	4.00
	Visite 3	30	22	2.50	0.65	1.25	3.75	22	2.60	0.56	1.50	3.63	22	1.88	0.77	0.00	3.20
Heliotherapie	Visite 1	30	25	2.48	0.69	1.25	3.75	25	2.66	0.75	1.25	4.00	25	1.98	0.80	0.60	3.40
	Visite 2	30	23	2.60	0.85	0.63	3.75	23	2.66	0.67	1.25	3.75	23	2.14	0.85	0.60	3.60
	Visite 3	30	23	2.84	0.67	1.13	3.75	23	2.90	0.51	1.38	3.63	23	2.42	0.65	0.80	4.00

N = Anzahl randomisierter Patienten, n = tatsächliche Anzahl der Patienten, MW = Mittelwerte, Std. = Standard, Min. = Minimum, Max. = Maximum

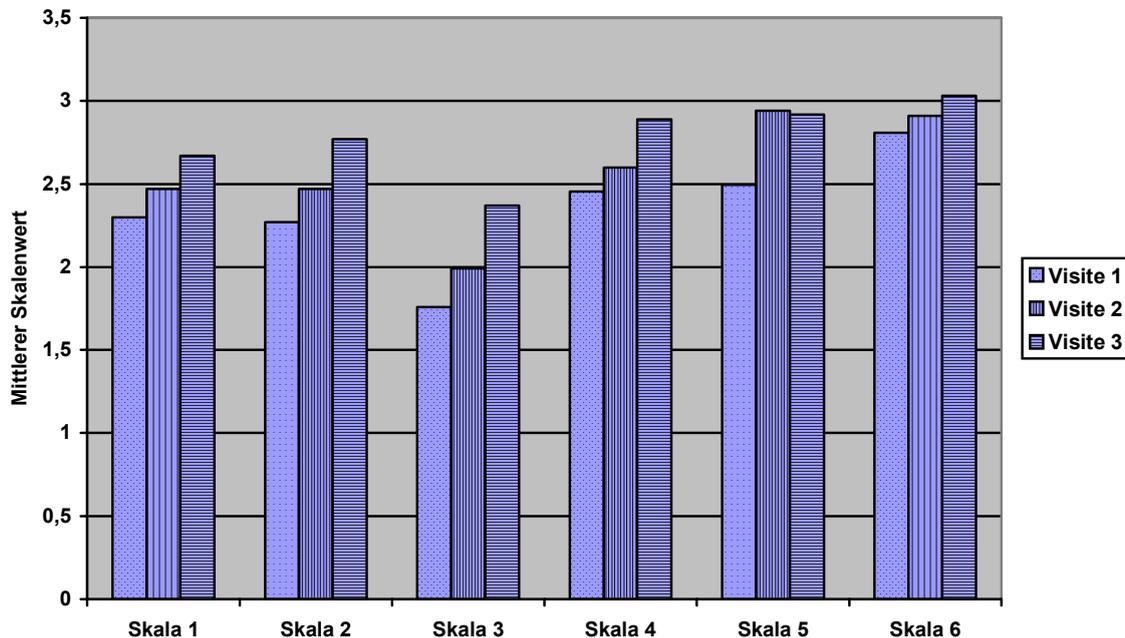
Tabelle 15: Mittlere Skalenwerte des PLC-Fragebogens zur Lebensqualität Skala 4-6

		N	PLC Skala 4					PLC Skala 5					PLC Skala 6				
			n	MW	Std.	Min	Max	n	MW	Std.	Min	Max	n	MW	Std.	Min	Max
Vakzination	Visite 1	30	25	2.46	0.91	0.38	3.88	25	2.49	0.70	0.83	3.83	25	2.80	0.68	1.40	4.00
	Visite 2	30	30	2.60	0.77	1.00	3.88	30	2.94	0.74	1.16	4.50	30	2.91	0.70	1.60	4.00
	Visite 3	30	27	2.89	0.87	1.13	3.88	27	2.91	0.73	1.33	4.00	27	3.02	0.74	1.20	4.00
Antimykotikum	Visite 1	30	24	2.53	0.91	1.00	3.88	24	2.72	0.74	0.83	4.00	24	2.82	0.64	1.40	4.00
	Visite 2	30	23	2.77	0.89	0.50	4.00	23	2.83	0.68	1.66	4.00	23	2.90	0.76	1.40	4.00
	Visite 3	30	22	2.72	0.85	0.50	4.00	22	2.82	0.51	1.00	3.50	22	2.87	0.95	0.60	5.00
Heliotherapie	Visite 1	30	25	2.66	0.98	0.88	3.88	25	2.74	0.85	1.16	4.00	25	3.19	0.73	1.20	4.00
	Visite 2	30	23	2.80	0.87	1.25	3.88	23	2.77	0.74	0.83	4.00	23	3.15	0.91	1.20	5.20
	Visite 3	30	23	3.03	0.68	1.38	3.88	23	2.93	0.57	1.62	3.83	23	3.29	0.61	2.00	4.00

N = Anzahl randomisierter Patienten, n = tatsächliche Anzahl der Patienten, MW = Mittelwerte, Std. = Standard, Min. = Minimum, Max. = Maximum

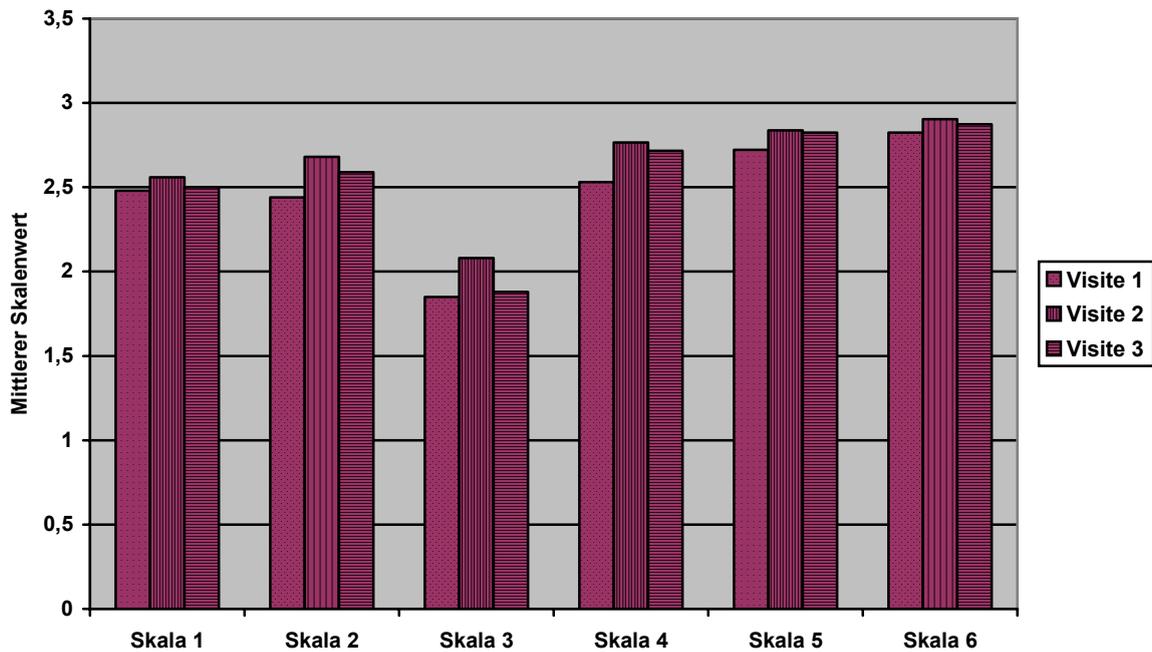
Im Säulendiagramm findet man eine Darstellung der Mittelwerte von Visite 1-3 für die jeweilige Behandlungsgruppe:

Abbildung 10: Mittelwerte des PLC-Fragebogen - **Vakzination**



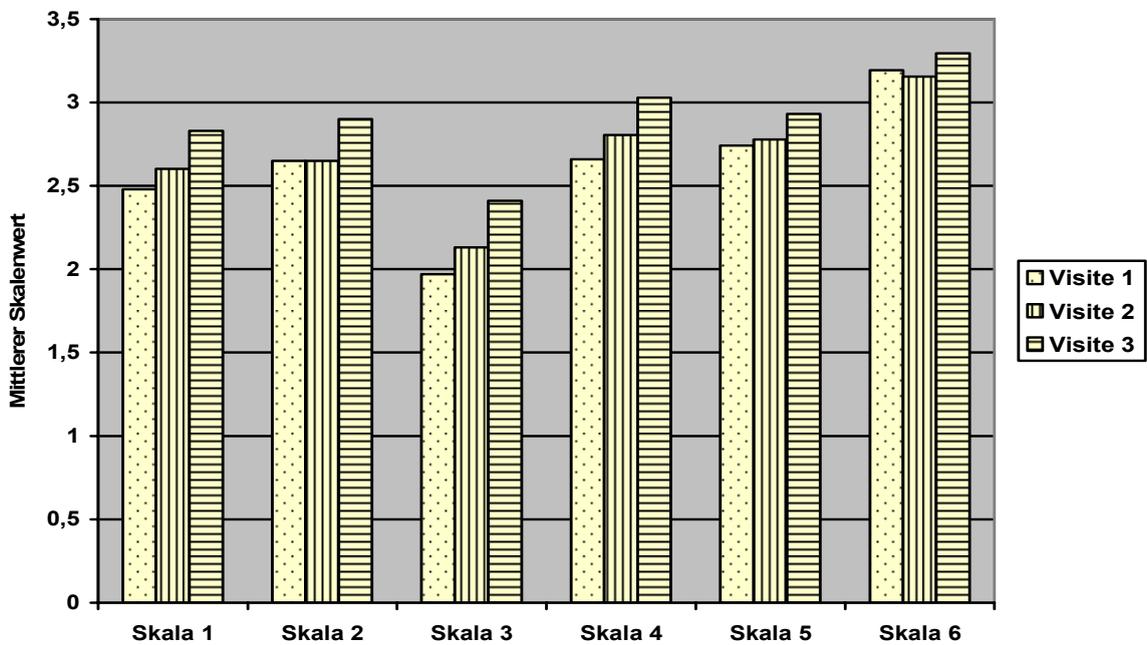
- Skala 1 = subjektives Leistungsvermögen
- Skala 2 = Genuss- und Entspannungsfähigkeit
- Skala 3 = Positive Stimmung
- Skala 4 = Negative Stimmung
- Skala 5 = Kontaktvermögen
- Skala 6 = Zugehörigkeitsgefühl

Abbildung 11: Mittelwerte des PLC-Fragebogen - **Antimykotikum**



Skala 1 = subjektives Leistungsvermögen
 Skala 2 = Genuss- und Entspannungsfähigkeit
 Skala 3 = Positive Stimmung
 Skala 4 = Negative Stimmung
 Skala 5 = Kontaktvermögen
 Skala 6 = Zugehörigkeitsgefühl

Abbildung 12: Mittelwerte des PLC-Fragebogen - **Heliotherapie**



Skala 1 = subjektives Leistungsvermögen
 Skala 2 = Genuss- und Entspannungsfähigkeit
 Skala 3 = Positive Stimmung
 Skala 4 = Negative Stimmung
 Skala 5 = Kontaktvermögen
 Skala 6 = Zugehörigkeitsgefühl

Die mittleren Differenzen jeder Skala zwischen den Visiten (Vorher-Nachher-Vergleich) sind in den folgenden Tabellen (16,17,18) dargestellt.

Tabelle 16: Mittlere Differenzen der PLC Skalen zwischen den Visiten - **Vakzination**

Vakzinations-Gruppe	Differenz	Untere Grenze des 95 % - KI	Mittelwert	Obere Grenze des 95 % - KI	p-Wert* (Wilcoxon signed rank)
Skala 1	Differenz V3-V1	-0.0871030	0.2754545	0.6380121	0.21
	Differenz V2-V1	-0.1629761	0.1470000	0.4569761	0.60
	Differenz V3-V2	-0.1303436	0.1392593	0.4088621	0.19
Skala 2	Differenz V3-V1	-0.0170945	0.3638636	0.7448218	0.0502
	Differenz V2-V1	-0.1714852	0.1400000	0.4514852	0.77
	Differenz V3-V2	-0.0797994	0.2131481	0.5060957	0.11
Skala 3	Differenz V3-V1	0.0038196	0.5000000	0.9961804	0.056
	Differenz V2-V1	-0.2537879	0.1200000	0.4937879	0.66
	Differenz V3-V2	-0.0857935	0.2666667	0.6191268	0.13
Skala 4	Differenz V3-V1	-0.1477210	0.3409091	0.8295392	0.14
	Differenz V2-V1	-0.2902134	0.1200000	0.5302134	0.04
	Differenz V3-V2	-0.1616637	0.2500000	0.6616637	0.023
Skala 5	Differenz V3-V1	0.0318285	0.3586818	0.6855351	0.03
	Differenz V2-V1	0.1127294	0.4086800	0.7046306	0.01
	Differenz V3-V2	-0.3407855	-0.0680000	0.2047855	0.72
Skala 6	Differenz V3-V1	-0.1934259	0.1181818	0.4297895	0.46
	Differenz V2-V1	0.2916312	0.0280000	0.3476312	0.82
	Differenz V3-V2	0.1534567	0.0925926	0.3386419	0.50

Signifikanz, wenn $p < 0,05$

Tabelle 17: Mittlere Differenzen der PLC Skalen zwischen den Visiten - **Antimykotikum**

Antimykotikum-Gruppe	Differenz	Untere Grenze des 95 % - KI	Mittelwert	Obere Grenze des 95 % - KI	p-Wert* (Wilcoxon signed rank)
Skala 1	Differenz V3-V1	-0.2935245	0.0835714	0.4606673	0.71
	Differenz V2-V1	-0.2069287	0.0511364	0.3092014	0.81
	Differenz V3-V2	-0.3997613	-0.0395455	0.3206704	0.97
Skala 2	Differenz V3-V1	-0.0355567	0.2559524	0.5474614	0.09
	Differenz V2-V1	0.0096425	0.2784091	0.5471757	0.043
	Differenz V3-V2	-0.4155084	-0.0909091	0.2336902	0.70
Skala 3	Differenz V3-V1	-0.2231106	0.2000000	0.6231106	0.21
	Differenz V2-V1	-0.0712458	0.2454545	0.5621549	0.058
	Differenz V3-V2	-0.6790265	-0.1727273	0.3335720	0.08
Skala 4	Differenz V3-V1	0.0241148	0.3216667	0.6192185	0.59
	Differenz V2-V1	-0.0960158	0.2781818	0.6523795	0.17
	Differenz V3-V2	-0.5071498	-0.0222727	0.4626043	0.55
Skala 5	Differenz V3-V1	-0.1533782	0.1949048	0.5431877	0.25
	Differenz V2-V1	-0.0732196	0.1483636	0.3699469	0.26
	Differenz V3-V2	-0.3519285	-0.0155000	0.3209285	0.86
Skala 6	Differenz V3-V1	-0.2812021	0.1333333	0.5478687	0.49
	Differenz V2-V1	-0.1290494	0.1090909	0.3472312	0.35
	Differenz V3-V2	-0.4322179	-0.0181818	0.3958543	0.77

Signifikanz, wenn $p < 0,05$

- Skala 1 = subjektives Leistungsvermögen
- Skala 2 = Genuss- und Entspannungsfähigkeit
- Skala 3 = Positive Stimmung
- Skala 4 = Negative Stimmung
- Skala 5 = Kontaktvermögen
- Skala 6 = Zugehörigkeitsgefühl

Tabelle 18: Mittlere Differenzen der PLC Skalen zwischen den Visiten – **Heliotherapie**

Heliotherapie Gruppe	Differenz	Untere Grenze des 95 % - KI	Mittelwert	Obere Grenze des 95 % - KI	p- Wert* (Wilcoxon signed rank)
Skala 1	Differenz V3-V1	0.0989397	0.3598636	0.6207876	0.01
	Differenz V2-V1	-0.1036885	0.1325909	0.3688703	0.22
	Differenz V3-V2	-0.0653966	0.2282609	0.5219184	0.13
Skala 2	Differenz V3-V1	0.0311555	0.2843182	0.5374808	0.046
	Differenz V2-V1	-0.2868228	0.0056818	0.2981865	0.90
	Differenz V3-V2	-0.0045918	0.2447826	0.4941570	0.059
Skala 3	Differenz V3-V1	0.2395480	0.5272727	0.8149974	0.0002
	Differenz V2-V1	-0.0508569	0.2272727	0.5054024	0.08
	Differenz V3-V2	-0.0742461	0.2782609	0.6307678	0.10
Skala 4	Differenz V3-V1	0.0563988	0.3640909	0.6717830	0.10
	Differenz V2-V1	-0.1408287	0.1256818	0.3921923	0.08
	Differenz V3-V2	-0.0409501	0.2226087	0.4861675	0.11
Skala 5	Differenz V3-V1	-0.0997281	0.2599545	0.6196372	0.28
	Differenz V2-V1	-0.1750837	0.0694091	0.3139019	0.74
	Differenz V3-V2	-0.1221918	0.1516087	0.4254092	0.30
Skala 6	Differenz V3-V1	-0.1727203	0.1454545	0.4636294	0.47
	Differenz V2-V1	-0.3611178	-0.0090909	0.3429360	0.71
	Differenz V3-V2	-0.2072425	0.1391304	0.4855034	0.24

Signifikanz, wenn $p < 0,05$

Skala 1 = subjektives Leistungsvermögen

Skala 2 = Genuss- und Entspannungs-fähigkeit

Skala 3 = Positive Stimmung

Skala 4 = Negative Stimmung

Skala 5 = Kontaktvermögen

Skala 6 = Zugehörigkeitsgefühl

Die Auswertung auf eine signifikante Änderung der PLC-Skalen ergab, dass sich in der **Vakzinations-Gruppe** die Skala 5 „Kontaktvermögen“ signifikant über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum verbesserte ($p = 0.03$), während Skala 2 „Genuss- und Entspannungsvermögen“ und Skala 3 „positive Stimmung“ gerade eben das Signifikanzniveau erreichten ($p = 0.0502$ bzw. $p = 0.056$). Weitere signifikante Veränderungen wurden in den Zeiträumen Visite 1 bis Visite 2 ($p = 0.04$) und Visite 2 bis Visite 3 ($p = 0.02$) für die Skala 4 „negative Stimmung“ gefunden, d.h. die negative Stimmung verschlechterte sich bei den Patientinnen in diesen Zeiträumen signifikant. Allerdings kam es nicht zu einer signifikanten Zunahme der negativen Stimmung über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum.

In der **Antimykotikum-Gruppe** verschlechterte sich über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum keine Skala signifikant. Eine signifikante Verbesserung im Zeitraum zwischen Visite 1 und Visite 2 wurde für die Skala 2 „Genuss- und Entspannungsvermögen“ berechnet ($p = 0.04$).

In der **Heliotherapie-Gruppe** änderten sich die Skalen 1 bis 3 signifikant über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum von Visite 1 bis Visite 3, d.h., die Patientinnen erfuhren eine signifikante Verbesserung des „subjektiven Leistungsvermögens“

($p = 0.01$), der „Genuss- und Entspannungsfähigkeit“ ($p = 0.04$) und der „positiven Stimmung“ ($p = 0.0002$).

Der Vergleich der mittleren Differenzen für alle drei Zeiträume (V3-V1, V2-V1, V3-V2) zwischen den Gruppen für jede Skala (Skala 1 bis 6) ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen.

Der **Vorher-Nachher-Vergleich** der individuellen Skalen innerhalb der Gruppen zeigte, dass sich in der **Heliotherapie-Gruppe** drei von sechs Skalen signifikant verbesserten: so steigerten sich das „subjektive Leistungsvermögen“ und das „Genuss- und Entspannungsvermögen“ sowie die „positive Stimmung“ signifikant. Nicht signifikant über den Gesamtbeobachtungszeitraum waren die Skalen „negative Stimmung“, „Kontaktvermögen“ und „Zugehörigkeitsgefühl“.

In der **Vakzinations-Gruppe** erreichte die Skala 5 „Kontaktvermögen“ eine signifikante Verbesserung über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum. Die Skalen 2 und 3 „Genuss- und Entspannungsvermögen“ und „positive Stimmung“ verfehlten knapp die Signifikanz. Die „negative Stimmung“ nahm signifikant zu in den Zeiträumen von Visite 1 bis Visite 2 und von Visite 2 bis Visite 3, nicht aber über den Gesamtzeitraum.

In der **Antimykotikum-Gruppe** kam es zu einer signifikanten Änderung der Skala 2 „Genuss- und Entspannungsvermögen“ in den ersten 6 Wochen nach Therapiebeginn. Keine weitere Skala erreichte Signifikanz. Es gab keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen den mittleren Veränderungen der sechs Skalen.

5.6 Veränderung des Gesundheitszustandes anhand des SF 36-Fragebogens

Der SF 36 ist ein Fragebogen zur Ermittlung des Gesundheitsstatus. Er enthält acht Dimensionen, die zusammen zwei Gesamtsummenscores, den körperlichen und psychischen Gesamtsummenscore, ergeben. Beide Gesamtsummenscores und die Summenscores der einzelnen Subdimensionen wurden für jede Untersuchungsgruppe statistisch deskriptiv berechnet.

Der **körperliche Gesamtsummenscore** enthält die Dimensionen körperliche Funktionsfähigkeit (PFI), körperliche Rollenfunktion (ROLPH), körperliche Schmerzen (PAIN) und allgemeine Gesundheitswahrnehmung (GHP).

Der **psychische Summenscore** umfasst die Vitalität (VITAL), soziale Funktionsfähigkeit (SOCIAL), emotionale Rollenfunktion (ROLEM) und psychisches Wohlempfinden (MHI). Ein Anstieg der Werte in den Gesamtsummenscores spiegelt eine Verbesserung der körperlichen bzw. psychischen Gesundheit wieder.

Die Mittelwerte und die dazugehörigen unteren und oberen Grenzen der 95%-Konfidenzintervalle (KI) der beiden Gesamtsummenscores sind in den folgenden Tabellen (Tab. 19, 20, 21) und Abbildungen (Abb. 13 und 14) dargestellt. In allen drei Gruppen war der körperliche Leidensdruck stärker ausgeprägt als der psychische. Vor Therapiebeginn (Visite 1) waren die mittleren Ausgangswerte der beiden Gesamtsummenscores zwischen den Gruppen vergleichbar und lagen bei 50 Punktwerten für den körperlichen bzw. 42 Punktwerten für den psychischen Gesamtsummenscore, wobei der mittlere psychische Gesamtsummenscore in der Heliotherapie-Gruppe leicht erhöht war mit 43 Punktwerten (Tab. 21 und Tab. 23).

5.6.1 Körperlicher SF 36-Gesamtsummenscore

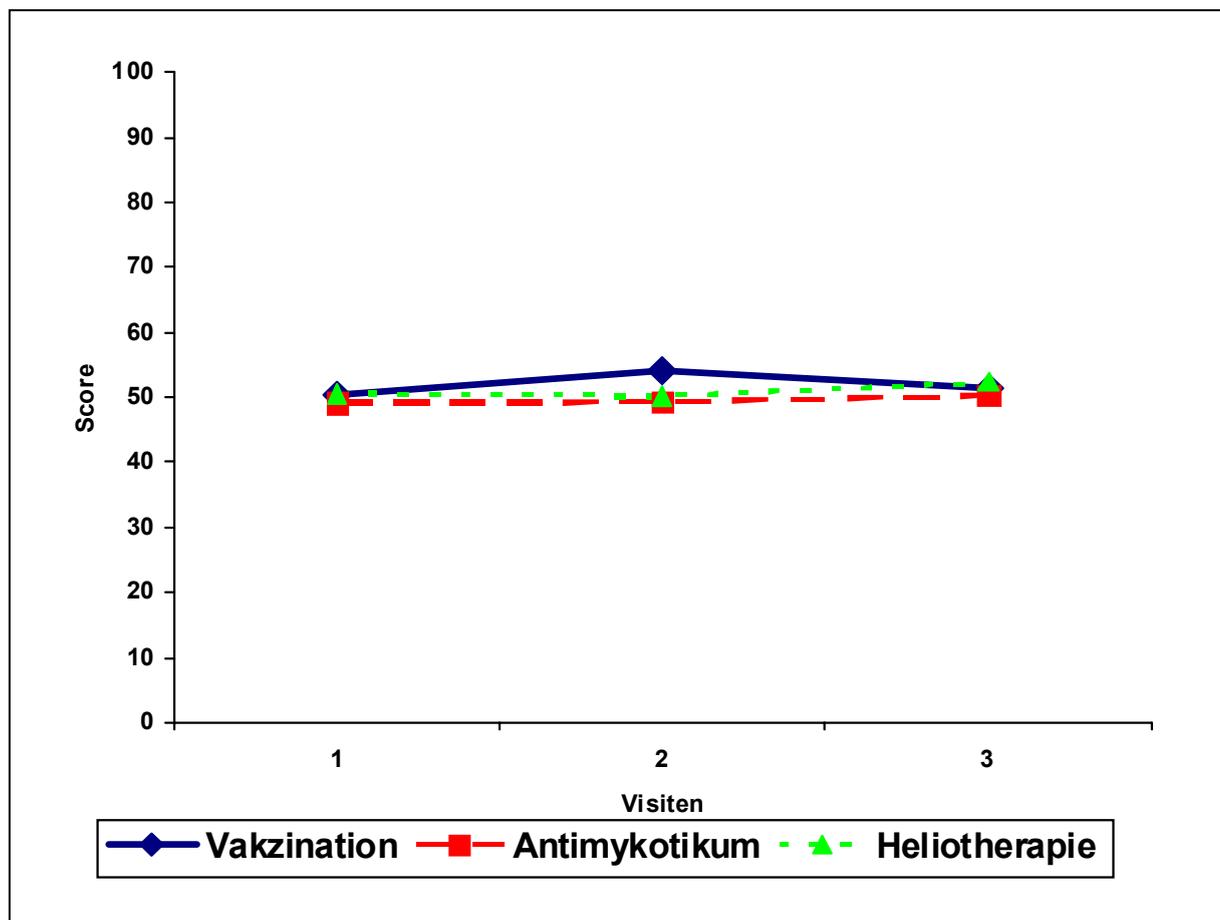
Der mittlere körperliche Gesamtsummenscore zeigte in allen Gruppen eine leichte Verbesserung (Tab. 19, Abb. 13). In der Vakzinations-Gruppe hingegen war der stärkste Anstieg von Visite 1 bis Visite 2, danach sank der mittlere körperliche Gesamtsummenscore ab, war aber höher als der Ausgangswert an Visite 3.

Tabelle 19: Körperlicher Gesamtsummenscore (Mittelwerte und Konfidenzintervalle)

		N	n	Standard. körperliche Gesamtsummenscore				95%-Konfidenzintervall	
				MW	Std.	Min	Max	unterer	oberer
Vakzination	Visite 1	30	27	50.3	5.9	38	63	48.0184	52.6644
	Visite 2	30	27	54.0	6.9	39	64	51.2466	56.6980
	Visite 3	30	27	51.3	8.7	32	64	47.8635	54.7363
Anti-mykotikum	Visite 1	30	24	49.1	10	19	62	44.7945	53.4874
	Visite 2	30	23	49.2	11	19	61	44.3120	53.9994
	Visite 3	30	21	50.2	12	19	62	44.8209	55.5680
Heliotherapie	Visite 1	30	24	50.5	8.3	32	63	46.9367	53.9831
	Visite 2	30	22	50.1	11	24	68	45.3993	54.8704
	Visite 3	30	23	52.3	8.3	33	67	48.7205	55.9197

MW = Mittelwert, Std. = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum

Abbildung 13: Mittlere körperliche Gesamtsummenscores SF 36



Der **Vorher-Nachher-Vergleich** der mittleren Differenzen des körperlichen Gesamtsummenscores innerhalb einer Behandlungsgruppe zeigte, dass es nur eine signifikante Verbesserung des körperlichen Gesundheitszustandes in der Vakzinations-Gruppe zwischen Visite 1 und Visite 2 gab (Tab. 20). Die übrigen Vergleiche der mittleren Differenzen des körperlichen Gesamtsummenscores waren nicht signifikant.

Tabelle 20: 95%-Konfidenzintervalle der mittleren Differenzen des körperlichen Gesamtsummenscores

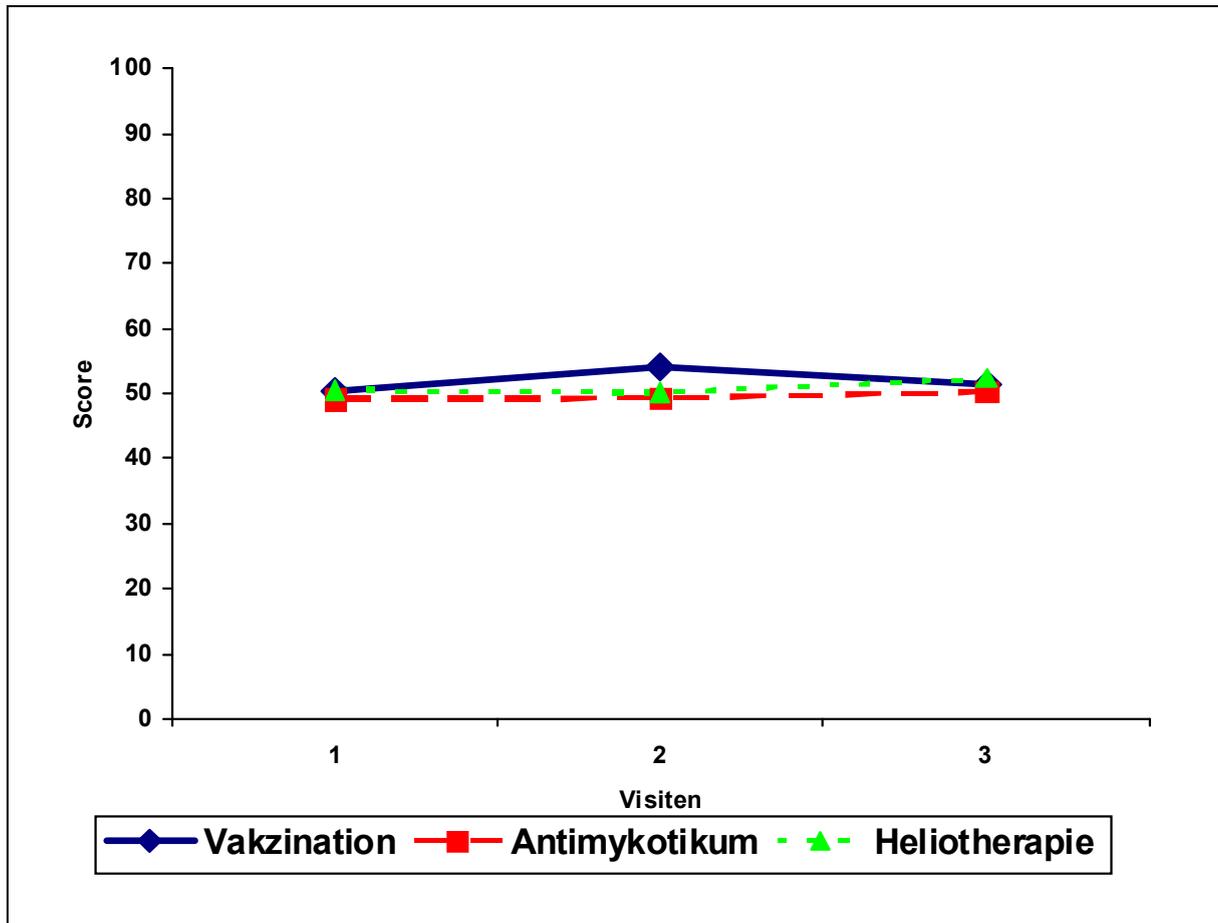
Gruppe	Differenz		Untere	Obere	p-Wert* (Wilcoxon signed rank)
			Grenze des 95 % - KI	Grenze des 95 % - KI	
Vakzination	Differenz	V3-V1	-1.3729	4.9520	0.0774
	Differenz	V2-V1	1.4196	6.5399	0.0010
	Differenz	V3-V2	-5.7199	1.3874	0.3420
Anti- mykotikum	Differenz	V3-V1	-1.918	3.9651	0.5958
	Differenz	V2-V1	-4.2015	3.0194	0.9875
	Differenz	V3-V2	-1.7570	4.8033	0.3168
Heliotherapie	Differenz	V3-V1	-0.6827	4.1289	0.1730
	Differenz	V2-V1	-5.1306	1.9427	0.4392
	Differenz	V3-V2	-1.0047	7.1471	0.4392

MW = Mittelwert, KI = Konfidenzintervall, * Signifikanz, wenn $p < 0,05$

Der Gruppenvergleich zeigte, dass sich die mittleren Differenzen V2-V1 des körperlichen Gesamtsummenscores signifikant zwischen der Vakzinations- und der Heliotherapie-Gruppe (jeweils $p = 0.046$) unterschieden. In der Vakzinations-Gruppe gab es eine signifikante Verbesserung der körperlichen Ausgangssituation 6 Wochen nach Behandlungsbeginn, währenddessen sich der körperliche Gesamtsummenscore der Patientinnen der Heliotherapie-Gruppe verschlechterte. Weitere signifikante Gruppenunterschiede wurden nicht gefunden.

5.6.2 Psychischer SF 36-Gesamtsummenscore

Abbildung 14: Mittlere psychischer Gesamtsummenscores SF 36



Der psychische Gesamtsummenscore verbesserte sich auch von Visite 1 zu Visite 3 in allen Gruppen, zeigte aber die stärkste Verbesserung und den höchsten mittleren Scorewert an Visite 2 in der Antimykotikum- und der Heliotherapie-Gruppe (Tab. 21, Abb. 14). Im Gegensatz dazu verschlechterte sich der mittlere Scorewert an Visite 2 in der Vakzinations-Gruppe.

Tabelle 21: Psychischer Gesamtsummenscore (Mittelwerte und Konfidenzintervalle)

		N	Standard. psychischer Gesamtsummenscore				95 % Konfidenzintervall		
			n	MW	Std.	Min	Max	unterer	Oberer
Vakzination	Visite 1	30	27	41.9	12	19	60	37.0459	46.7930
	Visite 2	30	27	40.5	12	14	59	35.8037	45.1200
	Visite 3	30	27	44.9	11	18	58	40.4061	49.4764
Anti-mykotikum	Visite 1	30	24	41.8	14	11	66	36.0653	47.5103
	Visite 2	30	23	44.0	11	18	66	39.0727	48.9552
	Visite 3	30	21	43.1	12	19	67	37.7302	48.4316
Heliotherapie	Visite 1	30	24	43.2	11	21	59	38.5907	47.8238
	Visite 2	30	22	46.9	14	12	58	40.8583	52.9400
	Visite 3	30	23	46.6	11	18	56	41.9107	51.3858

MW = Mittelwert, Std. = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum

Die mittleren Differenzen zwischen der Ausgangssituation (V1) und den folgenden zwei Visiten (V2, V3) sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 22: Differenzen zwischen den mittleren psychischen Gesamtsummenscores

		n	MW	Std.	Min	Max
Vakzination	Differenz V3-V1	25	2.4	12	-17	28
	Differenz V2-V1	25	-2.8	13	-35	21
	Differenz V3-V2	24	4.7	17	-35	37
Anti-mykotikum	Differenz V3-V1	20	3.6	14	-25	30
	Differenz V2-V1	22	4.1	7.7	-6	20
	Differenz V3-V2	21	-0.6	12	-31	24
Heliotherapie	Differenz V3-V1	22	3.0	7.9	-18	20
	Differenz V2-V1	21	3.6	10	-24	20
	Differenz V3-V2	22	-0.5	12	-25	38

MW = Mittelwert, Std. = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum

Die mittleren Differenzen des psychischen Gesamtsummenscores zeigten, dass es in den meisten Fällen zu einer Verbesserung der Ausgangssituation kam (Tab. 22).

Drei Mittelwerte zeigten eine Verschlechterung des psychischen

Gesamtsummenscores. Zwischen den Visiten 1 und 2 kam es in der Vakzinations-Gruppe zu einer Verschlechterung der Ausgangssituation und in den Zeiträumen von Visite 2 zu Visite 3 jeweils in der Antimykotikum- und der Heliotherapie-Gruppe.

Der **Vorher-Nachher-Vergleich** der mittleren Differenzen des psychischen Gesamtsummenscores innerhalb einer Behandlungsgruppe zeigte, dass es in fast allen Vergleichen zu keiner signifikanten Verbesserung der Ausgangssituation kam (Tab. 23). Die Veränderungen der Differenzen zwischen den Visiten V3 und V1 in der Heliotherapie-Gruppe erreichten allerdings das Signifikanzniveau. In der Antimykotikum-Gruppe erreichte der Vergleich der mittleren Differenzen zwischen den Visiten V2 und V1 knapp das Signifikanzniveau von 0,05%.

Tabelle 23: 95%-Konfidenzintervalle der mittleren Differenzen des psychischen Gesamtsummenscores

Gruppe	Differenz	Untere Grenze des 95 % - KI	Obere Grenze des 95 % - KI	p-Wert* (Wilcoxon signed rank)
Vakzination	Differenz V3-V1	-2.4098	7.2910	0.4386
	Differenz V2-V1	-8.3166	2.7488	0.3229
	Differenz V3-V2	-2.3901	11.8461	0.1327
Anti-mykotikum	Differenz V3-V1	-3.0206	10.1298	0.4091
	Differenz V2-V1	0.7411	7.5404	0.0509
	Differenz V3-V2	-6.2611	5.0635	0.9333
Heliotherapie	Differenz V3-V1	-0.5536	6.4863	0.0428
	Differenz V2-V1	-1.1009	8.3735	0.0921
	Differenz V3-V2	-5.9715	4.9557	0.2725

MW = Mittelwert, KI = Konfidenzintervall; * Signifikanz, wenn $p < 0,05$

Die Vergleiche der mittleren Differenzen V3-V1, V2-V1 und V3-V2 zwischen den drei Behandlungsgruppen zeigten einen signifikanten Gruppenunterschied zwischen der Vakzinations- und der Antimykotikum-Gruppe im Vergleich V2-V1 ($p = 0.03$). Die mittleren Differenzen zeigten in der Antimykotikum-Gruppe eine signifikante Verbesserung des psychischen Gesamtsummenscores, währenddessen in der Vakzinations-Gruppe eine Verschlechterung desselbigen eintrat (Tab. 22, 23). Darüberhinaus unterschieden sich die drei Behandlungsgruppen nicht signifikant bezüglich der Änderung des psychischen Summenscores.

5.6.3 Einzelanalysen der acht SF 36-Dimensionen

Jede der acht Dimensionen wurde mit Mittelwert, Standardabweichung und Regressionskoeffizient entsprechend der normalen amerikanischen Population dargestellt und statistisch getestet. Die Ergebnisse dieser Subanalyse sind rein deskriptiv zu betrachten. Die acht Dimensionen beinhalteten:

- **Körperliche Funktionsfähigkeit (PFI)**
- **Körperliche Rollenfunktion (ROLPH)**
- **Emotionale Rollenfunktion (ROLEM)**
- **Soziale Funktionsfähigkeit (SOCIAL)**
- **Mentales Wohlbefinden (MHI)**
- **Körperlicher Schmerz (PAIN)**
- **Vitalität (VITAL)**
- **Allgemeiner Gesundheitszustand (GHI)**

In den folgenden schematischen Darstellungen der mittleren Differenzen sieht man, dass es (Abb. 15 bis 17):

- in der Vakzinations-Gruppe die größte positive Veränderung in der Subdimension „Schmerz“ (PAIN) im Zeitraum zwischen Visite 1 und Visite 2 gab (Abb. 15). Negative Veränderungen in den Beobachtungszeiträumen gab es in den Subdimensionen körperliche Funktionsfähigkeit (PHI), körperliche Rollenfunktion (ROLPH), emotionale Rollenfunktion (ROLEM) und mentales Wohlbefinden (MHI). Ausschließlich Verbesserungen konnten in den Subdimensionen soziale Funktion (SOCIAL), Vitalität (VITAL) und allgemeiner Gesundheitszustand (GHP) erreicht werden.

- in der Antimykotikum-Gruppe die größte positive Veränderung in der Subdimension „soziale Funktion“ (SOCIAL) in dem Zeitraum zwischen Visite 1 und Visite 3 gab (Abb. 16). Negative Veränderungen in den Beobachtungszeiträumen gab es in den Subdimensionen körperliche Funktionsfähigkeit (PHI), körperliche Rollenfunktion (ROLPH), emotionale Rollenfunktion (ROLEM) und mentales Wohlbefinden (MHI). Verbesserungen konnten ausschließlich in den Subdimensionen soziale Funktion (SOCIAL), Schmerz (PAIN), Vitalität (VITAL) und allgemeiner Gesundheitszustand (GHP) erreicht werden.
- in der Heliotherapie-Gruppe die größte mittlere positive Veränderung in der Subdimension körperliche Rollenfunktion (ROLPH) zwischen Visite 1 und Visite 3 gab (Abb. 17). Negative mittlere Veränderungen gab es in den Subdimensionen körperliche Funktionsfähigkeit (PHI), emotionale Rollenfunktion (ROLEM) und mentales Wohlbefinden (MHI). In den verbleibenden fünf Subdimensionen gab es ausschließlich positive Veränderungen in den Beobachtungszeiträumen.

Abbildung 15: Mittlere Differenzen der SF 36 Subdimensionen in der **Vakzinations**-Gruppe

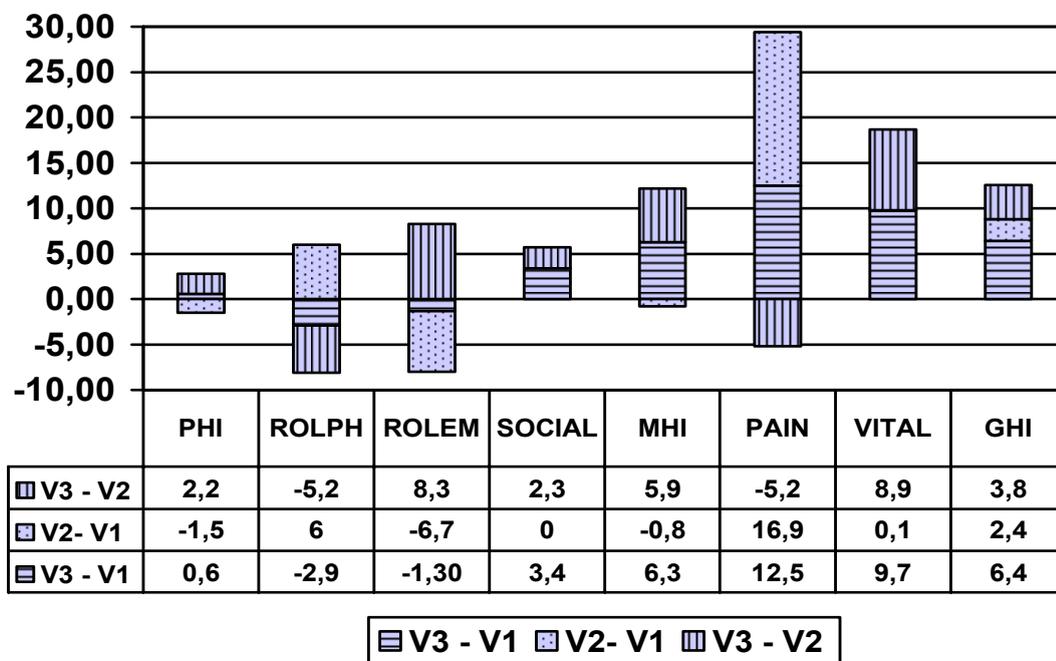


Abbildung 16: Mittlere Differenzen der SF 36 Subdimensionen in der **Antimykotikum-Gruppe**

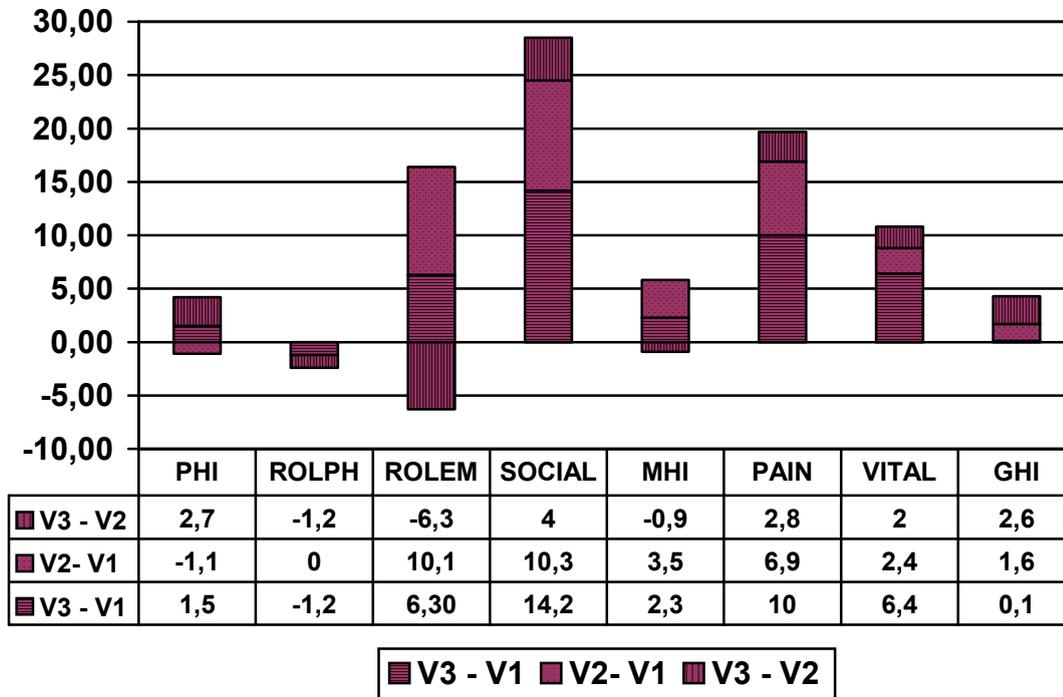
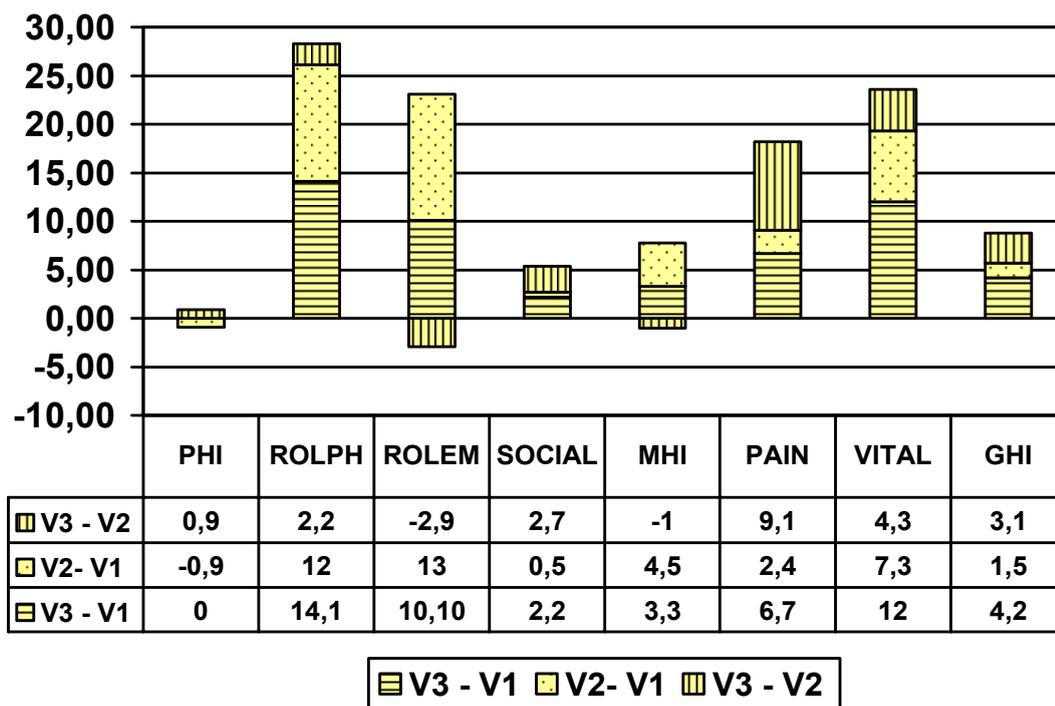


Abbildung 17: Mittlere Differenzen der SF 36 Subdimensionen in der **Heliotherapie-Gruppe**



Die folgende Tabelle 24 zeigt die zu den mittleren Differenzen gehörenden 95%-Konfidenzintervalle und Signifikanzen der acht Dimensionen im Zeitraum zwischen Visite 1 (Ausgangssituation vor Behandlung) und Visite 3 (Abschlussuntersuchung nach ca. 12 Monaten) im Vorher-Nachher-Vergleich:

Tabelle 24: Vorher-Nachher-Vergleich der Differenzen (V3-V1) aus den Summenscores der acht Dimensionen

Gruppe	Dimension	Untere Grenze des 95 % - KI	MW	Obere Grenze des 95 % - KI	p-Wert* (Wilcoxon signed rank)
Vakzination	PFI	-2.7813	0.6	4.0634	0.80
	ROLPH	-20.0986	-2.9	14.3294	0.70
	ROLEM	-15.9164	-1.3	13.2498	0.78
	SOCIAL	-4.6567	3.4	11.3875	0.46
	MHI	-2.1453	6.3	14.7606	0.27
	PAIN	0.7611	12.5	24.1619	0.04
	VITAL	2.2098	9.7	17.1491	0.01
	GHI	-0.0035	6.4	12.7035	0.09
Antimykotikum	PFI	-4.0283	1.5	7.0586	0.20
	ROLPH	-16.6588	-1.2	14.2778	0.79
	ROLEM	-15.9605	6.3	28.6589	0.65
	SOCIAL	1.3716	14.2	27.0374	0.03
	MHI	-6.9883	2.2	11.3520	0.53
	PAIN	-0.1640	10.0	20.1640	0.07
	VITAL	-3.2188	6.4	15.9460	0.26
	GHI	-8.3247	0.1	8.5628	0.80
Heliotherapie	PFI	-3.9175	0.0	3.9175	0.93
	ROLPH	-3.3702	14.1	31.6311	0.09
	ROLEM	-3.2046	10.1	23.4944	0.07
	SOCIAL	-5.5829	2.2	9.9307	0.61
	MHI	-3.0542	3.3	9.5997	0.31
	PAIN	-0.0823	6.7	13.4736	0.07
	VITAL	4.1064	12.0	19.9844	0.004
	GHI	-2.1917	4.2	10.5395	0.15

MW = Mittelwert, KI = 95%-Konfidenzintervall, *Signifikanz, wenn $p < 0,05$

Die Veränderungen über den einjährigen Beobachtungszeitraum waren in den acht Subdimensionen im Mittel nicht immer positiv, d.h. es gab auch Verschlechterungen der Ausgangssituationen in allen drei Behandlungsgruppen.

Der **Vorher-Nachher-Vergleich** der mittleren Differenzen ergab, dass sich in der Vakzinations-Gruppe zwei der acht Subdimensionen (**Schmerz und Vitalität**) signifikant verbesserten. In der Antimykotikum-Gruppe gab es eine signifikante Verbesserung (**soziale Funktionsfähigkeit**). Auch in der Heliotherapie-Gruppe verbesserte sich signifikant zur Ausgangssituation eine der acht Subdimensionen (**Vitalität**) (Tab. 25):

Tabelle 25: Signifikanzen - p-Werte der Vorher-Nachher-Analyse der mittleren Differenzen

Gruppe	Dimension	p-Wert* (Wilcoxon signed rank)		
		V3- V1*	V2 – V1**	V3 - V2***
Vakzination	PFI	0.80	0,09	0,31
	ROLPH	0.70	0,47	0,64
	ROLEM	0.78	0,41	0,44
	SOCIAL	0.46	0,84	0,58
	MHI	0.27	0,9	0,2
	PAIN	0.04	0,001	0,36
	VITAL	0.01	1,0	0,01
	GHI	0.09	0,45	0,23
Antimykotikum	PFI	0.20	0,95	0,17
	ROLPH	0.79	0,95	0,78
	ROLEM	0.65	0,21	0,67
	SOCIAL	0.03	0,09	0,3
	MHI	0.53	0,26	0,87
	PAIN	0.07	0,2	0,55
	VITAL	0.26	0,39	0,53
	GHI	0.80	0,64	0,38
Heliotherapie	PFI	0.93	0,59	1,0
	ROLPH	0.09	0,16	0,85
	ROLEM	0.07	0,14	1,0
	SOCIAL	0.61	0,89	0,68
	MHI	0.31	0,19	0,41
	PAIN	0.07	0,73	0,11
	VITAL	0.004	0,02	0,29
	GHI	0.15	0,68	0,38

Gesamtbeobachtungszeitraum; ** 6 Wochen nach Behandlungsbeginn (erstes Beobachtungssegment), *** 6 Wochen bis ca. 12 Monate nach Behandlungsbeginn (zweites Beobachtungssegment); Signifikanz, wenn $p < 0,05$

In der Vakzinations-Gruppe war auffallend, dass eine der zwei Subdimensionen, die im Gesamtbeobachtungszeitraum signifikante Verbesserung erreichten, sich im ersten Beobachtungssegment signifikant verbesserte (PAIN). Die zweite Subdimension (VITAL) erreichte im zweiten Beobachtungssegment (V3-V2) Signifikanz (Tab. 25).

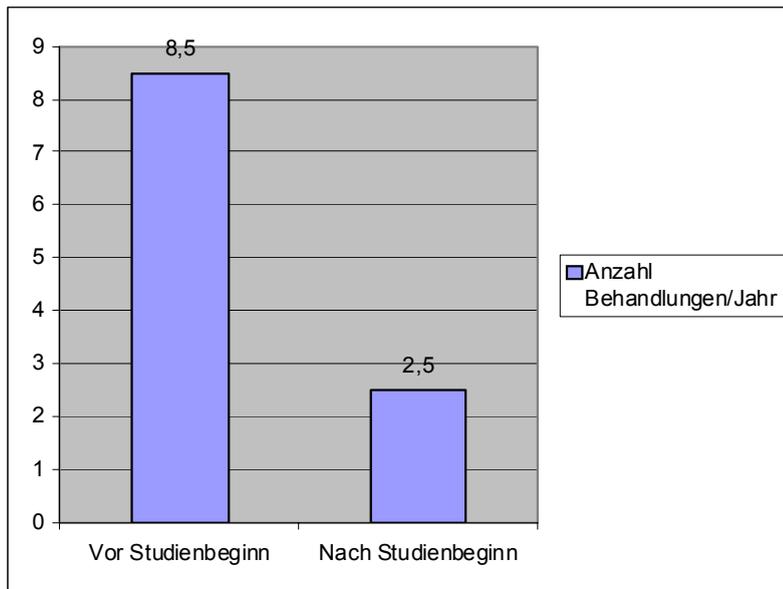
In der Antimykotikum-Gruppe verbesserte sich über den Gesamtbeobachtungszeitraum die Subdimension SOCIAL signifikant im Vergleich zur Ausgangssituation. Alle anderen Vergleiche waren nicht signifikant.

In der Heliotherapie-Gruppe verbesserte sich nur die Subdimensionen VITAL in den Vergleichen Visite 2 mit Visite 1 sowie über die Gesamtbeobachtungszeit.

5.7 Medikamentenverbrauch der Patientinnen im Studienjahr

Wir befragten die Patientinnen zum Medikamentenverbrauch lokal und oder systemisch durch Verordnung des Frauenarztes oder in eigenständiger Anwendung (OTC Selbstmedikation). In der grafischen Darstellung (Abb. 18) wird der Verbrauch vor Studienbeginn und nach Studienablauf gezeigt:

Abbildung 18: Medikamentenverbrauch Patientinnen



5.8 Zusätzliche Behandlungsmaßnahmen

Vor Beginn der Applikation der Studienmedikation wurden die Patientinnen nach ihrer bisherigen medikamentösen Therapien befragt (Tab. 26). In allen drei Behandlungsgruppen lag der Anteil an Patientinnen, die sich selbst behandelten, bei ca. 30%. Der Anteil an Patientinnen mit nicht-medikamentösen Behandlungen lag in der Vakzinations-Gruppe mit 20 Patientinnen am höchsten. Lokale Medikamente wurden in allen drei Behandlungsgruppen durchschnittlich 7 bis 8 Mal im vorausgegangenen Jahr benutzt. Am häufigsten wandten die Patientinnen der Heliotherapie-Gruppe systemische Medikamente im vorausgegangenen Jahr an (Mittelwert = 2,4). Die Vergleichsgruppen kamen auf durchschnittlich 1,5 Anwendungen/Jahr.

Tabelle 26: Befragung vor Studienbeginn – Bisherige Medikation

GRUPPE	N	Selbstmedikation			Nicht-medikamentöse Behandlung?			Medikamente lokal (Häufigkeit)					Medikamente systemisch (Häufigkeit)				
		K. A.	Nein	Ja	K. A.	Ja	Nein	n	MW	Std.	Min	Max	n	MW	Std.	Min	Max
Vakzination	30	1	16	13	1	20	9	29	7,6	2,6	0	12	29	1,4	2,3	0	8
Antimykotikum	30	7	13	10	7	14	9	23	7,8	4,8	1	20	23	1,3	2,0	0	7
Heliotherapie	30	6	13	11	5	13	12	23	6,6	3,2	0	14	23	2,4	3,6	0	15

MW = Mittelwert, Std. = Standardabweichung

5.9 Nebenwirkungen der Vakzination mit Laktobazillusstämmen Gynatren®

Wir haben bei zwei Patientinnen Arzneimittelreaktionen beobachten können, die bei einer Patientin zum Studienausschluß geführt hat. Nach Gabe der ersten Injektion kam es nach 12 Stunden zu grippeähnlichen Symptomen mit Fieber und Muskelschmerzen, besonders an der Einstichstelle. Die Prüfärzte baten die Patientinnen zur erneuten Vorstellung in die Klinik. Die Prüfärzte untersuchten die Patientinnen, dokumentierten deren Symptome und veranlassten eine Blutuntersuchung zur Bestimmung der Entzündungsparameter. Die Symptome waren nach 3 Tagen weitestgehend abgeklungen. Die Blutuntersuchungen zeigten einen Anstieg der Leukozyten sowie des CRP. Es wird von einer Fremdeiweißreaktion ausgegangen. In der Ausgabe *arznei-telegramm* 2001, 32, Nr. 1 werden ähnliche Symptome als Unverträglichkeit bei Gynatren® dokumentiert. (Eine Meldung der beiden Patientinnen ging an das Paul-Ehrlich-Institut).

5.10 Partnerschaft und Sexualität

Die Belastung der Partnerschaft durch die chronisch wiederkehrende Pilzinfektion wurde von den Patientinnen der drei Behandlungsgruppen unterschiedlich bewertet. So waren in der Vakzinations-Gruppe die Partnerschaften der Patientinnen zu etwa gleichen Teilen „sehr belastet“ (26,7%), „einigermaßen belastet“ (30,0%) und „kaum belastet“ (30,0%). In der Antimykotikum- und der Heliotherapie-Gruppe gaben die meisten Patientinnen an, dass ihre Partnerschaft „einigermaßen belastet“ sei, wobei in diesen beiden Gruppen in 26,7% der Fälle keine Angaben gemacht wurden (Tab. 27):

Tabelle 27: Belastung der Partnerschaft durch Pilzinfektion

GRUPPE	N	Belastung der Partnerschaft durch Pilzinfektion									
		Keine Angabe		Sehr belastet		Einigermaßen belastet		Kaum belastet		Nicht belastet	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Vakzination	30	0	0	8	26.7	9	30.0	9	30.0	4	13.3
Anti-mykotikum	30	8	26.7	8	26.7	9	30.0	4	13.3	1	3.3
Heliotherapie	30	8	26.7	3	10.0	9	30.0	3	10.0	7	23.3

In allen drei Behandlungsgruppen war die Sexualität in der Mehrzahl der Patientinnen „sehr belastet“ durch die Pilzinfektion (Tab. 28):

Tabelle 28: Belastung der Sexualität durch Pilzinfektion

GRUPPE	N	Belastung der Sexualität durch Pilzerkrankung									
		Keine Angabe		Sehr belastet		Einigermaßen belastet		Kaum belastet		Nicht belastet	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Vakzination	30	1	3.3	14	46.7	7	23.3	7	23.3	1	3.3
Antimykotik.	30	8	26.7	12	40.0	5	16.7	3	10.0	2	6.7
Heliotherapie	30	7	23.3	10	33.3	7	23.3	5	16.7	1	3.3

5.11 Arzt als Gesprächspartner für die Patientin bei Vaginalkandidosen und Sexualität

Die Mehrzahl der Patientinnen in allen drei Gruppen gab an (siehe Anhang Individualfragebogen 1 und 2), dass sie Konflikte, die sich aus der Pilzerkrankung ergeben, mit ihrem Frauenarzt besprechen können. In der Vakzinations-Gruppe belief sich die Anzahl an Patientinnen auf 70,0%.

Die meisten Patientinnen, für die ihr Frauenarzt kein Gesprächspartner war, gaben in der Vakzinations- und der Heliotherapie-Gruppe „Thema hat keinen Platz“ und „keine Zeit“ als Begründung an. In der Antimykotikum-Gruppe war die meist genannte Begründung „aus Scham“ und „kein Verständnis des Frauenarztes“.

Tabelle 29: Arzt als Gesprächspartner für pilzbedingte Konflikte

Gruppe	N	Arzt als Gesprächspartner für pilzbedingte Konflikte											
		Nein		Ja		Keine Angabe		Keine Zeit	Wenn nein, warum (Mehrfachnennungen möglich)				
		n	%	n	%	n	%		Möchte den Gynäkologen nicht belasten	Aus Scham	Thema hat keinen Platz	Kein Verständnis	Andere Gründe
Vakzination	30	8	26.7	21	70.0	1	3.3	4	0	1	4	3	2
Antimykotikum	30	6	20.0	14	46.7	10	33.3	2	0	2	1	2	3
Heliotherapie	30	6	20.0	17	56.7	7	23.3	3	1	0	3	0	1

5.12 Zufriedenheit mit Studientherapie

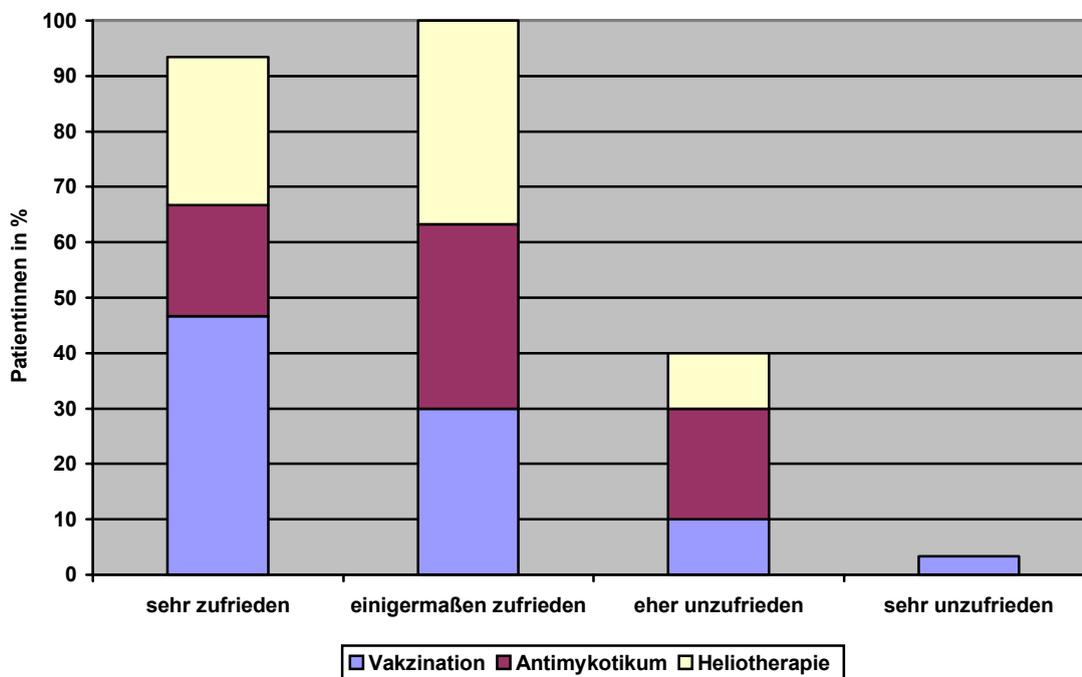
Am Ende der Studie wurden die Patientinnen nach ihrer Zufriedenheit mit der Studientherapie befragt (Tab. 30). Die Patientinnen der Vakzinations-Gruppe waren in der Mehrzahl (46,7%) „sehr zufrieden“. „Einigermaßen zufrieden“ war die Mehrheit der mit Antimykotikum und mit Heliotherapie behandelten Patientinnen (33,3% bzw. 36,7%).

Tabelle 30: Zufriedenheit mit Studientherapie

GRUPPE	N	Zufriedenheit									
		Keine Angabe		Sehr zufrieden		Einigermaßen zufrieden		Eher unzufrieden		Sehr unzufrieden	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Vakzination	30	3	10.0	14	46.7	9	30.0	3	10.0	1	3.3
Anti-mykotikum	30	8	26.7	6	20.0	10	33.3	6	20.0	0	0
Heliotherapie	30	8	26.7	8	26.7	11	36.7	3	10.0	0	0

Abbildung 19 verdeutlicht, dass die Patientinnen der Vakzinations-Gruppe am zufriedensten mit der Studientherapie waren:

Abbildung 19: Zufriedenheit mit Studientherapie



6 Veränderungen der Immunologischen Laborwerte

Im Rahmen der Studie wurden als Nebenzielkriterien die Zytokine im Blut und im Vaginalsekret der Patientinnen in regelmäßigen Visitenabständen überprüft. Zytokine als Proteine mit immunregulatorischen Eigenschaften dienen der genauen Abschätzung des Ausmaßes einer Entzündungsreaktion oder der „Aktivität“ einer Erkrankung und wurden deshalb zur Überprüfung des Behandlungserfolges eingesetzt. In der Darstellung des Mann-Whitney-Tests erfolgt im Abgleich mit dem Wilcoxon Test eine statistische Berechnung über den Vergleich der immunologischen Werte und deren Veränderungen im Verlauf der drei Visiten und prüft diese auf Signifikanz. Es handelt sich um einen Rangsummentest, der bei biologischen Tests mit unterschiedlichen Befunden in der jeweiligen Stichprobe angewendet wird. Der Test geht davon aus, dass zwei Reihen von Befundergebnissen der Größe nach geordnet und durchnummeriert werden. Weist die eine Stichprobe (R1) im Durchschnitt kleinere/oder größere Werte als die andere Stichprobe (R2) auf, unterscheiden sich die Rangsummen beider Stichproben. Man kann dann Signifikanzen bestimmen über die Formel:

$$U1 = mn + m(m + 1): 2 - R1$$

$$U2 = mn + m(m + 1): 2 - R2$$

$$U1 + U2 = mn$$

Dieser Test findet hier vor allem Anwendung, da die Normalverteilung der Werte und die gleiche Varianz für einen t-Test nicht gegeben sind. Die Werte aus beiden Stichprobengruppen werden zusammengeführt und eine Rangliste nach den Absolutwerten aufgestellt (Siegel 2001, Weiß 2002).

Oneway Anova (Asymptotische Signifikanz) ist eine statistische Varianzanalyse. Dies ist ein Verfahren zur Analyse von Abhängigkeiten zwischen einer oder mehreren metrisch skalierten abhängigen Variablen und einem unabhängigen Faktor. Hier werden alle Wertegruppen daraufhin überprüft, ob sie sich im Laufe der Untersuchungsreihe verändern (Backhaus 2006).

Signifikanzen sind mit Schriftmarkierung im Text hervorgehoben.

6.1. Mann-Whitney-Test allgemein

Hier wird eine statistische Betrachtung aller Patientinnen unabhängig vom Behandlungsarm im Test durch die Gruppenvariable (a) allgemein dargestellt. Der Vergleich bezieht sich auf den Visitenabschnitt Visite 1 zu Visite 2. (Tab. 31a, 31b)

Tabelle 31a: Vergleich Mann-Whitney-Test

	Interleukin 10 im Vaginalsekret (pg/ml)	Interleukin 12 im Vaginalsekret (pg/ml)	Interleukin 13 im Vaginalsekret (pg/ml)	Interleukin 16 im Vaginalsekret (pg/ml)	sekretorisches Immunglobulin A in Vaginalsekret (ng/ul)	sekretorisches Immunglobulin A bezogen auf die Proteinkonzentration (ng/10µg Protein)
Mann-Whitney-U	395,000	317,500	1150,500	2228,500	155,500	405,500
Wilcoxon-W	2951,000	2873,500	3635,500	4784,500	1866,500	2116,500
Z	-8,338	-8,782	-4,970	-,782	-6,313	-4,104
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,000	,000	,434	,000	,000

a Gruppenvariable: Untersuchung; Z Standardnormalverteilung

Tabelle 31b: Vergleich Mann-Whitney-Test

	Interleukin 10 bezogen auf Proteinkonzentration (pg/10ug)	Interleukin 12 bezogen auf Proteinkonzentration (pg/10ug)	Interleukin 13 bezogen auf Proteinkonzentration (pg/10ug)	Interleukin 16 bezogen auf Proteinkonzentration (pg/10ug)	Interleukin 13 im Serum (pg/ml)	Interleukin 16 im Serum (pg/ml)
Mann-Whitney-U	775,000	525,000	1002,000	2290,500	2336,000	2035,500
Wilcoxon-W	3260,000	3010,000	3280,000	4775,500	4614,000	4313,500
Z	-6,529	-7,777	-5,391	-,381	-,219	-1,462
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,000	,000	,703	,827	,144

a Gruppenvariable: Untersuchung; Z Standardnormalverteilung

Zusammenfassend zeigen sich Signifikanzen zwischen den Interleukinen IL10, IL12 und IL13, wenn diese auf die Proteinkonzentration bezogen sind. Auch zeigen sich Signifikanzen beim sIgA im Vaginalsekret sowie sIgA bezogen auf die Proteinkonzentration. Nun wird der gleiche Test in die drei Behandlungsarme aufgespalten, um die Signifikanzen der einzelnen Werte zu prüfen.

6.2 Mann-Whitney-Test – Vergleich Visite 1 zu 2

Hier wird der gleiche Test nach Behandlungsarmen aufgespalten.

Vergleich Visite **1 zu 2** (Tab. 32a, 32b)

Tabelle 32a: Mann-Whitney-Test Vergleich - Visite 1 zu Visite 2

Arm		Interleukin 10 im Vaginal- sekret (pg/ml)	Interleukin 12 im Vaginal- sekret (pg/ml)	Interleukin 13 im Vaginal- sekret (pg/ml)	Interleukin 16 im Vaginal- sekret (pg/ml)	Sekreto- risches Immuno- globulin A in Vaginal- sekret (ng/ul)	Sekreto- risches Immuno- globulin A bezogen auf die Proteinkon- zentration (ng/10µg Protein)
Vakzination	Mann-Whitney-U	35,500	10,000	133,000	260,000	37,500	69,500
	Wilcoxon-W	413,500	388,000	511,000	638,000	268,500	300,500
	Z	-5,263	-5,852	-3,637	-1,208	-3,322	-2,121
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	.000	.000	.000	,227	.001	,034
	Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]					,000(a)	,033
Anti-mykotikum	Mann-Whitney-U	38,000	23,000	127,000	192,000	15,000	36,000
	Wilcoxon-W	291,000	276,000	358,000	445,000	168,000	189,000
	Z	-4,792	-5,143	-2,099	-1,174	-3,101	-1,871
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	.000	.000	,036	,240	.002	,061
	Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]			,050		,001	,066
Heliotherapie	Mann-Whitney-U	56,500	64,000	126,000	206,000	2,000	30,000
	Wilcoxon-W	309,500	317,000	379,000	459,000	212,000	240,000
	Z	-4,245	-4,181	-2,589	-,846	-4,328	-3,092
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	.000	.000	.010	,398	.000	.002
	Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]					.000	.001

a Gruppenvariable: Untersuchung
Z Standardnormalverteilung

Tabelle 32b: Mann-Whitney-Test Vergleich - Visite 1 zu Visite 2

Arm		Interleukin 10 bezogen auf Proteinkon- zentration (pg/10ugP.)	Interleukin 12 bezogen auf Proteinkon- zentration (pg/10ug)	Interleukin 13 bezogen auf Proteinkon- zentration (pg/10ug)	Interleukin 16 bezogen auf Proteinkon- zentration (pg/10ug)	Interleukin 13 im Serum (pg/ml)	Inter- leukin 16 im Serum (pg/ml)
Vakzination	Mann- Whitney-U	102,000	41,000	122,000	299,500	362,000	320,000
	Wilcoxon- W	480,000	419,000	500,000	677,500	713,000	671,000
	Z	-3,923	-5,250	-3,862	-,462	-,038	-,762
	Asympto- tische Signifikanz (2-seitig)	<u>.000</u>	<u>.000</u>	<u>.000</u>	,644	,969	,446
	Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]						
Anti- mykotikum	Mann- Whitney-U	56,000	37,500	113,000	184,000	161,500	151,500
	Wilcoxon- W	287,000	268,500	303,000	415,000	351,500	341,500
	Z	-4,254	-4,705	-2,084	-1,142	-,874	-,847
	Asympto- tische Signifikanz (2-seitig)	<u>.000</u>	<u>.000</u>	,037	,253	,382	,397
	Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]			,050		,583	,402
Heliotherapie	Mann- Whitney-U	99,500	89,000	96,000	213,000	229,000	221,000
	Wilcoxon- W	352,500	342,000	327,000	466,000	482,000	474,000
	Z	-3,037	-3,458	-3,233	-,681	-,924	-,946
	Asympto- tische Signifikanz (2-seitig)	<u>.002</u>	<u>.001</u>	<u>.001</u>	,496	,355	,344
	Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]						

a Gruppenvariable: Untersuchung
Z Standardnormalverteilung

6.3 Mann-Whitney-Test – Vergleich Visite 1 zu 3

Hier wird der gleiche Test nach Behandlungsarm aufgespalten.

Vergleich Visite **1 zu 3**:

Statistik für Test mit Gruppenvariable (Untersuchung)

Tabelle 33a: Mann-Whitney-Test Vergleich - Visite 1 zu Visite 3

Arm		Interleukin 10 im Vaginalsekret	Interleukin 12 im Vaginalsekret	Interleukin 13 im Vaginalsekret	Interleukin 16 im Vaginalsekret	Sekretorisches Immunglobulin A in Vaginalsekret	sekretorisches Immunglobulin A bezogen auf die Proteinkonzentration
Vakzination	Mann-Whitney-U	40,500	136,000	238,000	109,500	69,000	102,000
	Wilcoxon-W	340,500	436,000	538,000	409,500	300,000	312,000
	Z	-4,920	-2,980	-,814	-3,689	-2,134	-,701
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	.000	.003	,416	.000	,033	,484
	Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]					,033	,501
Antimykotikum	Mann-Whitney-U	25,500	165,500	122,000	110,000	46,500	38,000
	Wilcoxon-W	178,500	318,500	312,000	246,000	151,500	143,000
	Z	-4,579	-,609	-1,270	-1,954	-,649	-1,229
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	.000	,542	,204	,051	,517	,219
	Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,000	,547	,219	,052	,525	,238
Heliotherapie	Mann-Whitney-U	73,500	193,000	152,000	171,000	29,500	75,000
	Wilcoxon-W	263,500	446,000	362,000	361,000	219,500	246,000
	Z	-3,417	-,418	-1,080	-,995	-3,006	-,719
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	.001	,676	,280	,320	.003	,472
	Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	.000		,296(a)		.002	,494

a Gruppenvariable: Untersuchung
Z Standardnormalverteilung

Tabelle 33b: Mann-Whitney-Test - Vergleich Visite 1 zu Visite 3

Arm		Interleukin 10 bezogen auf Proteinkonzentration	Interleukin 12 bezogen auf Proteinkonzentration	Interleukin 13 bezogen auf Proteinkonzentration	Interleukin 16 bezogen auf Proteinkonzentration	Interleukin 13 im Serum	Interleukin 16 im Serum
Vakzination	Mann-Whitney-U	69,500	141,000	199,000	128,500	185,000	284,500
	Wilcoxon-W	369,500	441,000	499,000	428,500	438,000	537,500
	Z	-4,280	-2,874	-1,650	-3,296	-3,117	-,459
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	.000	.004	,099	.001	.002	,646
	Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]						
Anti-mykotikum	Mann-Whitney-U	34,500	144,000	119,000	92,000	107,000	112,500
	Wilcoxon-W	170,500	280,000	309,000	228,000	297,000	190,500
	Z	-4,189	-,947	-1,106	-2,486	-,487	-,061
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	.000	,344	,269	.013	,626	,951
	Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,000	,356	,286	,012	,795	,952
Heliotherapie	Mann-Whitney-U	95,000	185,000	176,000	176,500	134,500	137,000
	Wilcoxon-W	285,000	416,000	386,000	366,500	270,500	273,000
	Z	-2,672	-,393	-,398	-,851	-2,088	-1,520
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,008	,694	,691	,395	,037	,129
	Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,007(a)	,708(a)	,708(a)		,113(a)	,134(a)

a Gruppenvariable: Untersuchung
Z Standardnormalverteilung

Durch die statistische Zusammenfassung aller Zytokine im Vergleich musste im Anschluß eine Zuordnung der Signifikanzen erfolgen. Diese ist in der Tabelle 34 am Ende des folgenden Kapitels (Seite 87-90) angelegt. Bei der Berechnung der Varianzanalyse (Anova, Asymptotische Signifikanz) berechnet man zunächst die beobachtete Gesamtvarianz in allen Gruppen. Dazu fasst man alle Messwerte aus allen Gruppen zusammen, errechnet den Gesamtmittelwert und die Gesamtvarianz. Alle signifikanten Werte wurden dann im Mittelwertvergleich (Tabelle 34) der jeweiligen Behandlungsarme und Untersuchungsabschnitte (Visite 1-2, Visite 1-3) auf Wirksamkeit der Therapie und Veränderungen der Laborwerte hin verglichen.

6.4 Tabellenübersicht: Zuordnung der Immunologischen Werte

Im Rahmen einer deskriptiven Statistik zeigt Tabelle 34 (Seite 87-90) die Verteilung der Mittelwerte für die jeweiligen immunologischen Parameter im Vergleich zu den drei Behandlungsarmen und zu den drei unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten (Visite 1, 2, 3). **Signifikanzen sind hervorgehoben durch Unterstreichung nach Vergleich mit den Berechnungen des Mann-Whitney-Tests.**

Schaut man sich die Mittelwerte in der deskriptiven Statistik an, sieht man, dass die Mittelwerte abhängig vom Untersuchungszeitpunkt stark variieren.

Man kann aber eine Tendenz der signifikanten Mittelwerte und deren statistischen Überprüfung über den Mann-Whitney-Test ablesen. Es folgt eine inhaltliche Erläuterung zu den einzelnen Parametern und deren Auswahl für die Studie:

- **Interleukin 12 (IL 12)** ist ein proinflammatorisches Zytokin, das auf dem TH 1 Weg von T-Helferzellen (CD 4+, T-Lymphozyten) aktiviert wird und die zellvermittelte Abwehr fördert (Stimulation von Interferon- γ und CD 4-Zellen).

IL 12 im Vaginalsekret sowie IL 12 (bezogen auf die Proteinkonzentration) sinkt in allen drei Gruppen signifikant von Visite 1-2. Im letzten Untersuchungsabschnitt von Visite 2-3 zeigen alle drei Gruppen einen Anstieg von IL 12, der aber den Ausgangswert von Visite 1 nicht erreicht (Seite 87-88). Das bedeutet, dass von Visite 1 zu Visite 2 in allen Gruppen die Entzündungsmarker rückläufig waren.

- **Interleukin 10 (IL 10)**, hauptsächlich in TH2 Zellen und Mastzellen exprimiert, hat die Fähigkeit inflammatorische Zytokine zu inhibieren und antigenpräsentierende Eigenschaften von Zellen zu unterdrücken. Es wirkt antagonistisch zu IL 12, indem es die TH2 Reaktionen fördert und zur Produktion von IgE und Prostaglandinen führt. Es wird freigesetzt von zytotoxischen T-Zellen, um die Aktionen der Natürlichen Killerzellen (NK Zellen) zu unterdrücken.

In der Tabelle 34 (Seite 87) sieht man bei den Parametern IL 10 (bezogen auf die Proteinkonzentration) und IL 10 im Vaginalsekret in allen drei Behandlungsarmen einen zum größten Teil signifikanten Abfall der IL 10 Werte. Dies spricht für einen Behandlungserfolg. Jedoch gibt es keinen signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich.

- **Interleukin 13 (IL13)** wird von T-Lymphozyten in der TH2 Reaktion produziert und stimuliert die Bildung und Differenzierung von B-Lymphozyten. Weiterhin inhibiert

IL 13 die Makrophagen und ist ein wichtiger Mediator bei allergischen Entzündungen und Reaktionen. Gleichzeitig ist es ein Mediator für physiologische Veränderungen, die durch allergische Reaktionen im Gewebe stattfinden.

Signifikant sind die Veränderungen in der Studie bei den Werten IL13 (bezogen auf die Proteinkonzentration). Unter Heliotherapie und Vakzination zeigt sich ein Abfall von Visite 1-2. In Visite 3 liegen die Werte deutlich über dem Ausgangswert. IL13 im Serum zeigt nur unter Vakzination einen signifikanten Abfall des Wertes von Visite 1-2 sowie Anstieg bei Visite 3. Unter Heliotherapie und Antimykotikum steigt der Wert von Visite 1-2 und sinkt zu Visite 3.

IL 13 im Vaginalsekret sinkt signifikant unter Heliotherapie von Visite 1-2, steigt dann zu Visite 3 deutlich an. Auch unter Vakzination und Antimykotikum sinken die Werte von Visite 1-2, steigen zu Visite 3 wieder an. Das bedeutet, dass es von Visite 1 zu Visite 2 vor allem unter der Heliotherapie zu einem Absinken der allergischen Reaktionen kommt.

- Interleukin 16 (IL 16) wird in Mastzellen, T-Zellen, Epithelzellen und dendritischen Zellen exprimiert. Es induziert Chemokine und bindet Zellen, die CD 4+ an der Oberfläche tragen.

IL 16 (bezogen auf die Proteinkonzentration) steigt bei der Vakzination und dem Antimykotikum von Visite 1-2 signifikant an. Zu Visite 3 sinkt der Wert wieder deutlich. Unter der Heliotherapie bleiben die Werte gleich. IL 16 im Serum und im Vaginalsekret zeigen in allen drei Visiten keine signifikanten Verläufe. Die Werte sinken tendenziell unter der Heliotherapie von Visite 1-2 und steigen wieder zu Visite 3 an.

- Sekretorisches Immunglobulin A (sIgA) aus dem Vaginalsekret

Das sIgA kann lokale periphere Reaktion des zellulären und humoralen Immunsystems zeigen (Mendling 1994, Witkin 1986a). In der Literatur war in Studien zur chronisch rezidivierenden Vaginalkandidose eine Erniedrigung des sIgA im Vaginalsekret beschrieben worden. IgA im Blut und sekretorisches IgA an Vaginalzellen wurden gleich häufig bei akuter Kandidose oder gesunden Frauen ermittelt. In der Untersuchungsreihe des IgA im Serum kam es leider beim Transport von Proben aus Berlin nach Düsseldorf zu einem deutlichen Verlust, so dass hier keine statistische Berechnung erfolgen konnte.

Am Beispiel der signifikanten Veränderung des sekretorischen IgA im Vaginalsekret zeigt sich durchgehend bei allen drei Behandlungsgruppen ein signifikanter Abfall

von IgA von Visite 1-2 und in Visite 3 ein Anstieg von IgA, der aber nicht mehr signifikant ist und auch nicht das Anfangsniveau von Visite 1 erreicht. IgA (bezogen auf die Proteinkonzentration) sinkt signifikant unter Heliotherapie von Visite 1-2 und steigt zu Visite 3 unter das Ausgangsniveau. Der Verlauf bei Vakzination und Antimykotikum ist ähnlich, aber hier nicht signifikant.

Tabelle 34: Mittelwerte Zytokine und sIgA im Vergleich
(Signifikanzen sind durch Unterstreichungen hervorgehoben)

PARAMETER	GRUPPE	VISITE	N	WERT				
				n	MW	Std.	Min	Max
IL10 bezogen auf Proteingestanzkonzentration	Vakzination <u>V1-V2 p=0,00</u>	Visite 1	30	22	0.623	0.351	0.00	1.48
		Visite 2	30	27	0.212	0.321	0.00	1.09
		Visite 3	30	24	0.172	0.256	0.00	1.20
	Antimykotikum <u>V1-V2 p=0,00</u>	Visite 1	30	22	1.161	1.736	0.09	6.76
		Visite 2	30	21	0.287	0.428	0.00	1.89
		Visite 3	30	15	0.216	0.414	0.00	1.54
	Heliotherapie <u>V1-V2 p= 0, 002</u> <u>V1-V3 p= 0,003</u>	Visite 1	30	20	<u>0.950</u>	1.618	0.00	7.36
		Visite 2	30	22	<u>0.211</u>	0.366	0.00	1.66
		Visite 3	30	20	<u>0.231</u>	0.241	0.00	0.86
IL 10 im Vaginalsekret	Vakzination <u>V1-V2 p=0,00</u>	Visite 1	30	22	<u>4.833</u>	2.036	0.00	7.93
		Visite 2	30	27	<u>0.960</u>	0.769	0.00	3.38
		Visite 3	30	24	1.150	0.840	0.00	3.09
	Antimykotikum <u>V1-V2 p=0,00</u>	Visite 1	30	22	<u>8.208</u>	12.598	0.63	49.57
		Visite 2	30	22	<u>1.276</u>	1.042	0.00	4.97
		Visite 3	30	16	1.210	1.006	0.00	3.26
	Heliotherapie <u>V1-V3 p=0,001</u>	Visite 1	30	21	<u>6.612</u>	11.056	0.00	54.00
		Visite 2	30	22	1.043	0.642	0.00	2.92
		Visite 3	30	20	<u>1.988</u>	2.940	0.00	14.06
IL 12 bezogen auf Proteinkonzentration	Vakzination <u>V1-V3 p=0,04</u> <u>V1-V2 p=0,00</u>	Visite 1	30	23	<u>1.185</u>	1.362	0.18	5.71
		Visite 2	30	27	0.163	0.315	0.00	1.57
		Visite 3	30	24	<u>0.621</u>	0.949	0.05	4.80
	Antimykotikum <u>V1-V2 P=0,00</u>	Visite 1	30	22	<u>0.720</u>	0.601	0.05	2.57
		Visite 2	30	21	<u>0.160</u>	0.230	0.00	0.88
		Visite 3	30	15	1.001	1.325	0.01	4.91
	Heliotherapie <u>V1-V2 P=0,001</u>	Visite 1	30	21	<u>1.997</u>	5.224	0.00	24.19
		Visite 2	30	22	<u>0.104</u>	0.199	0.00	0.88
		Visite 3	30	20	0.762	0.709	0.12	2.26

PARAMETER	GRUPPE	VISITE	N	WERT				
				n	MW	Std.	Min	Max
IL 12 im Vaginalsekret	Vakzination <u>V1-V3 p=0,03</u> <u>V1-V2 P=0,00</u>	Visite 1	30	23	<u>8.999</u>	9.799	1.35	41.89
		Visite 2	30	27	0.646	0.909	0.00	4.84
		Visite 3	30	24	<u>4.050</u>	1.179	1.06	5.90
	Antimykotikum <u>V1-V2 P=0,00</u>	Visite 1	30	22	5.301	4.551	0.37	18.83
		Visite 2	30	22	0.594	0.494	0.00	1.83
		Visite 3	30	16	3.903	1.274	0.46	5.22
	Heliotherapie <u>V1-V2 p=0,00</u>	Visite 1	30	22	14.209	37.395	0.00	177.38
		Visite 2	30	22	0.465	0.286	0.00	1.03
		Visite 3	30	20	4.538	0.785	2.99	6.78
IL 13 bezogen auf Proteinkonzentration	Vakzination <u>V1-V2 P=0</u>	Visite 1	30	23	1.785	1.694	0.00	7.99
		Visite 2	30	27	0.936	2.822	0.00	13.90
		Visite 3	30	24	3.020	6.759	0.00	30.73
	Antimykotikum	Visite 1	30	19	1.528	1.756	0.00	5.73
		Visite 2	30	19	0.415	0.732	0.00	2.09
		Visite 3	30	15	8.219	15.399	0.00	59.08
	Heliotherapie <u>V1-V2 p=0,001</u>	Visite 1	30	20	<u>1.485</u>	2.020	0.00	7.59
		Visite 2	30	21	<u>0.274</u>	0.499	0.00	1.49
		Visite 3	30	20	5.700	11.941	0.00	43.45
IL 13 im Serum	Vakzination <u>V1-V3 p=0,003</u>	Visite 1	30	28	<u>17.074</u>	38.926	0.00	192.75
		Visite 2	30	26	13.706	25.085	0.00	79.57
		Visite 3	30	22	<u>0.232</u>	1.087	0.00	5.10
	Antimykotikum	Visite 1	30	19	31.342	132.70	0.00	579.12
		Visite 2	30	19	65.995	198.96	0.00	749.59
		Visite 3	30	11	12.918	36.594	0.00	121.70
	Heliotherapie	Visite 1	30	24	46.131	195.72	0.00	962.77
		Visite 2	30	22	55.471	252.38	0.00	1185.3
		Visite 3	30	17	2.200	9.071	0.00	37.40
IL 13 Vaginalsekret	Vakzination <u>V1-V2 p=0,00</u>	Visite 1	30	23	14.011	12.779	0.00	58.60
		Visite 2	30	27	4.827	10.307	0.00	38.23
		Visite 3	30	24	24.288	47.952	0.00	225.33
	Antimykotikum	Visite 1	30	19	12.638	16.199	0.00	54.20
		Visite 2	30	21	4.182	9.655	0.00	40.90
		Visite 3	30	16	35.433	51.410	0.00	177.25
	Heliotherapie <u>V1-V2 P=0,10</u>	Visite 1	30	20	7.308	8.378	0.00	32.68
		Visite 2	30	22	3.949	7.774	0.00	27.80
		Visite 3	30	20	22.960	30.543	0.00	100.72

PARAMETER	GRUPPE	VISITE	N	WERT					
				n	MW	Std.	Min	Max	
IL 16 bezogen auf Proteinkonzentration	Vakzination V1-V3 p=0,001	Visite 1	30	24	<u>11.838</u>	17.678	0.00	86.76	
		Visite 2	30	27	19.099	34.556	0.65	133.73	
		Visite 3	30	24	<u>2.796</u>	5.597	0.00	22.05	
	Antimykotikum V1-V3 p=0,013	Visite 1	30	22	<u>17.520</u>	31.709	0.00	155.72	
		Visite 2	30	21	16.832	28.869	1.08	107.93	
		Visite 3	30	15	<u>5.033</u>	9.353	0.00	36.74	
	Heliotherapie	Visite 1	30	22	11.093	17.207	0.00	58.76	
		Visite 2	30	22	10.248	12.901	0.32	43.58	
		Visite 3	30	20	11.687	27.476	0.00	110.77	
	IL 16 im Serum	Vakzination	Visite 1	30	28	184.34	414.52	0.00	2222.8
			Visite 2	30	26	192.27	522.73	0.00	2687.0
			Visite 3	30	22	184.32	482.76	0.00	2312.4
Antimykotikum		Visite 1	30	19	330.45	945.87	0.00	4216.2	
		Visite 2	30	19	1474.6	4876.6	0.00	20893	
		Visite 3	30	11	554.81	1518.2	0.00	5127.6	
Heliotherapie		Visite 1	30	24	330.57	1164.4	0.00	5782.4	
		Visite 2	30	22	360.59	1299.7	0.00	6163.3	
		Visite 3	30	17	64.704	67.956	0.00	267.94	
IL 16 Vaginalsekret		Vakzination	Visite 1	30	24	90.432	127.53	0.00	636.21
			Visite 2	30	27	99.462	261.09	11.10	1395.1
			Visite 3	30	24	17.188	33.294	0.00	161.69
	Antimykotikum	Visite 1	30	22	125.76	233.25	0.00	1141.9	
		Visite 2	30	22	62.731	35.833	9.65	144.98	
		Visite 3	30	16	188.58	522.90	0.00	2092.7	
	Heliotherapie	Visite 1	30	22	70.426	99.912	0.00	430.87	
		Visite 2	30	22	64.794	45.086	6.75	162.85	
		Visite 3	30	20	71.925	210.18	0.00	939.41	
	Proteinkonzentration	Vakzination	Visite 1	30	24	90.970	56.282	40.00	260.00
			Visite 2	30	27	126.67	123.30	10.00	470.00
			Visite 3	30	24	140.53	108.83	10.00	390.00
Antimykotikum		Visite 1	30	22	76.058	24.450	25.00	175.00	
		Visite 2	30	21	126.67	145.91	10.00	630.00	
		Visite 3	30	15	148.89	138.84	10.00	450.00	
Heliotherapie		Visite 1	30	22	99.998	131.98	20.00	680.00	
		Visite 2	30	22	133.18	97.593	10.00	370.00	
		Visite 3	30	20	129.50	107.38	20.00	350.00	

PARAMETER	GRUPPE	VISITE	N	WERT				
				n	MW	Std.	Min	Max
Sekretorisches IgA bezogen auf Protein-konzentration	Vakzination	Visite 1	30	12	3.113	2.362	0.00	8.25
		Visite 2	30	21	1.158	1.739	0.00	7.65
		Visite 3	30	20	2.593	3.458	0.08	16.10
	Antimykotikum	Visite 1	30	7	3.008	1.240	1.43	4.64
		Visite 2	30	17	2.205	3.784	0.00	15.10
		Visite 3	30	13	4.359	6.523	0.22	24.00
	Heliotherapie <u>V1-V2 p=0,002</u>	Visite 1	30	11	<u>4.643</u>	3.670	0.45	12.72
		Visite 2	30	20	<u>0.633</u>	0.990	0.00	2.95
		Visite 3	30	19	3.142	2.970	0.52	10.30
IgA Serum <u>Missing data</u>	Vakzination	Visite 1	30	27	7.922	5.530	0.00	16.30
		Visite 2	30	0	0	0	0	0
		Visite 3	30	0	0	0	0	0
	Antimykotikum	Visite 1	30	19	6.605	5.530	0.00	16.50
		Visite 2	30	0	0	0	0	0
		Visite 3	30	0	0	0	0	0
	Heliotherapie	Visite 1	30	24	8.783	5.956	0.00	20.10
		Visite 2	30	0	0	0	0	0
		Visite 3	30	0	0	0	0	0
Sekretorisches IgA Vaginalsekret	Vakzination <u>V1-V2 p=0,001</u>	Visite 1	30	12	<u>24.442</u>	11.672	0.00	35.20
		Visite 2	30	21	<u>8.443</u>	7.750	0.00	23.00
		Visite 3	30	21	16.900	6.743	2.00	36.90
	Antimykotikum <u>V1-V2 p=0,002</u>	Visite 1	30	7	<u>25.229</u>	9.753	11.40	36.60
		Visite 2	30	17	<u>8.082</u>	8.297	0.00	30.20
		Visite 3	30	13	18.877	5.326	10.00	32.10
	Heliotherapie <u>V1-V3 p=0,003</u> <u>V1-V2 p=0,00</u>	Visite 1	30	11	<u>25.645</u>	8.370	11.60	36.00
		Visite 2	30	20	4.960	5.947	0.00	18.00
		Visite 3	30	20	<u>17.255</u>	5.178	3.80	34.30

7 Diskussion und Interpretation der Ergebnisse

7.1 Beurteilung des Untersuchungskollektives

Um eine möglichst große Gruppe von Patientinnen mit chronisch rezidivierender Vaginalkandidose untersuchen zu können, strebten wir eine Kooperation mit niedergelassenen Gynäkologen der Stadt Berlin an. Das Probandinnenkollektiv wurde auf Ein- und Ausschlusskriterien hin befragt und in die Studie nur bei kulturellem Pilznachweis aufgenommen. Voraussetzung für die Aufnahme war ein Krankheitsbild mit mindestens vier Rezidiven im vorangegangenen Jahr. Über eine Randomliste wurden die Patientinnen per Zufall einer der drei Behandlungsgruppen zugeordnet.

In einem Vorberichtszeitraum von zwei Monaten wurden die Patientinnen am Studienstandort Vivantes Klinikum Am Urban, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtsmedizin, gynäkologisch von einem der beiden Prüfärzte untersucht. Das Durchschnittsalter lag in den drei Behandlungsgruppen bei 35 Jahren. Dies entspricht einem repräsentativem Bild, wie es auch in einer gynäkologischen Praxis vertreten ist. Patientinnen im reproduktiven Alter konsultieren hier vermehrt den Frauenarzt, entsprechend auch dem Östrogenisierungsgrad der Vagina und der Präsenz von Vaginalkandidosen.

Eine Grundvoraussetzung der Studienteilnahme war die enge Anbindung der Patientin an den Studienort und das Prüfärzteam. Die regelmäßigen Untersuchungsabschnitte und die ärztliche Präsenz auch an den Wochenenden ermöglichten allen Probandinnen eine hohe Sicherheit und Vertrauensbildung. Nur so konnte eine eigenständige Selbstmedikation durch die Patientin größtenteils unterbunden werden.

7.2 Beurteilung der Wirksamkeit

In den drei standardisierten Untersuchungsabschnitten (Visite 1, 2, 3) wurde die objektive und subjektive vaginale Symptomatik der Patientinnen überprüft. Hauptzielparameter war die Rezidivhäufigkeit gesichert durch Pilzkultur. Das subjektive Hauptsymptom Juckreiz nahm in allen drei Behandlungsgruppen signifikant ab.

Akute Symptome wie Brennen, Schmerzen, Dyspareunie und Ausfluss zeigten ähnliche Verläufe. Am stärksten konnten diese Veränderungen in der Vakzinations-Gruppe beobachtet werden.

Objektive vaginale Untersuchungsbefunde zeigten Veränderungen in der Verbesserung des vaginalen pH-Wertes, im Nachweis von Döderlein-Flora, in mikroskopischen Befunden wie Abnahme der Leukozytenanzahl und Abnahme der Pilznachweise.

Die **Hauptzielvariable** Rezidivhäufigkeit als Wirksamkeitskriterium der Studie zeigte im Vorher-Nachher-Vergleich hoch signifikante Abnahmen in allen drei Behandlungsgruppen ($p < 0,0001$). Die Rezidivhäufigkeit lag im Jahr vor Studienbeginn bei einem Mittelwert von ca. 7 Episoden/Jahr und sank auf ca. 1,4 - 2 Episoden/Jahr. Der Gruppenvergleich zeigt nur geringfügige Differenzen, obwohl die Rezidivhäufigkeit in der Vakzinations-Gruppe am stärksten sank. Die Therapie der jeweils akuten objektiven und subjektiven Symptomatik ist in den drei Studienarmen gleichwertig. Auch fanden sich in den Studienarmen gleich häufig weiter kulturell Pilze im Vaginalsekret, aber die Frauen kamen in den Studienarmen der Heliotherapie und besonders in der Vakzinationstherapie mit Laktobazillen besser zurecht, was sich in den Fragebögen Lebensqualität und Gesundheitszustand bemerkbar machte (siehe 7.3).

Offensichtlich beeinflusst auch die intensive Zuwendung durch die Studienbetreuung die Rezidivrate der Patientinnen, da überraschend in allen Gruppen signifikant positive Verläufe aufgezeigt werden konnten. Dieses Resultat ist bemerkenswert, da eine endgültige Erregerelimination trotz erfolgreicher Infektionssuppression mit geringer medikamentöser Dosierung von Fluconazol in wöchentlicher, systemischer Gabe bei Patientinnen mit chronisch rezidivierender Vaginalkandidose nicht gelingt. In zahlreichen Untersuchungen von Sobel (1993, 2003, 2004) hingegen stieg die Rezidivrate nach Beendigung des Therapieschemas auf das Niveau eines unbehandelten Kollektivs zurück. Donders (2003, 2007) konnte mit seinem neuen Therapieschema eine Rezidivfreiheit von 70% nach einem Jahr (davon 6 Monate kontinuierliche Therapie) erreichen. Doch danach nahm die Rezidivrate wöchentlich um 1% zu.

Zu bedenken ist in unserer Studie die nicht immer überprüfbare Qualität des Pilznachweises. Im Jahr vor Studienbeginn wurden die Patientinnen zur Rezidivhäufigkeit befragt und diese vom Frauenarzt bestätigt. Nicht immer lag dann

eine Pilzkultur vor. Darauf mussten sich die Prüfarzte verlassen und konnten den kulturellen Pilznachweis nur bei der Aufnahme der Patientin selbst durchführen. Die Rezidive im Nachbeobachtungszeitraum seit Beginn der Studie wurden dann regelmäßig von den Prüfarzten durch Pilzkultur bestätigt. Nur Patientinnen mit positivem Pilznachweis via Kultur wurden zu der Studie zugelassen.

Laut Literaturangaben gelingt bei Frauen mit Beschwerden wie Juckreiz, Rötung und entsprechenden Symptomen in weniger als 35% der Fälle ein kultureller Hefepilznachweis (Niemann 2005, Tolbert 2003).

Auch die hier vorliegenden Studienergebnisse bestätigen diesen Eindruck und stellen zur Disposition, dass in weiteren Studien zur Untersuchung der chronisch rezidivierenden Vaginalkandidose der Candidanachweis in jedem Fall über eine Pilzkultur oder PCR erhoben werden muss.

Schnell (1982) stellte zwar bei methodischen Untersuchungen fest, dass ein Pilznachweis auf Sabouraud-Agar schon bei einem Inokulum von 10^2 Zellen von *Candida albicans* gelingt, doch scheinen genauere Angaben durch Candida-PCR nötig zu sein.

Möglicherweise erklärt der kulturelle Candidanachweis allein nicht die gesamte klinische Symptomatik, die man allgemein als Pilzinfektion annimmt. Die Hinweise aus den immunologischen Untersuchungen von Tolbert (2003) und E. R.

Weissenbacher (2004) sowie die schwachen klinischen Symptome bei chronisch rezidivierender Vaginalkandidose, die Jilek (2005) beschrieb, lassen hier auch allergiforme Vorgänge vermuten, für deren Entstehen keine großen Candidazahlen nötig sind.

Die im Verlauf der Studie vaginal gemessenen Zytokine (IL 10 und IL 13) könnten für eine Supprimierung der allergischen Immunantwort sprechen (IL 10 sinkt von Visite 1-3). Auch die Reduzierung von IL 13 von Visite 1-2 als wichtigstem Mediator für allergische Reaktionen zeigt diese Tendenz. Ein deutlicher Wiederanstieg von IL13 im Behandlungsintervall nach sechs Monaten von Visite 1-3 bestätigt dies ebenfalls. Dies könnte die deutliche Abnahme der vaginalen Symptome Juckreiz, Brennen und Rötung erklären.

Es stellt sich auch die Frage, ob es tatsächlich zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Pilznachweises in allen drei Behandlungsarmen kam oder ob in der nur durch Befragung der vorbehandelnden Ärzte determinierten Anamnese der

Pilznachweis verlässlich erbracht worden war. Hier können wir nur auf deren Angaben vertrauen. Es überrascht jedenfalls, dass die beiden immunologischen Therapiearme (Vakzination und Heliotherapie) gleich gute klinische Ergebnisse (Reduktion von Juckreiz, Brennen und negative Pilzkultur) ergaben wie die Antimykotikagabe.

7.3 Ist die chronisch rezidivierende Vaginalkandidose eine psychosomatische Erkrankung?

Beurteilung der Untersuchungsparameter Lebensqualität (PLC) und psychischer und körperlicher Gesundheitszustand (SF 36)

Nach Durchführung einer multivarianten Langzeitstudie (1991-1994) durch den Gynäkologen Göttlicher und den Psychologen Meyer in Bamberg (Göttlicher 1998) und auf Grund aktueller Studien (Mendling 2007) erhärtet sich die These eines direkten Zusammenhanges mit Stressfaktoren, die direkt bahrend für das Entstehen einer Vulvovaginalkandidose sind (Abb. 20).

Unter Berücksichtigung der bekannten prädisponierenden Risikofaktoren (siehe Tab. 1) kann die hohe Inzidenz an Neuinfektionen und die Beständigkeit der Rezidive nicht ausreichend erklärt werden. In der oben angeführten Langzeitstudie wurden anhand sehr hoher Fallzahlen in einer gynäkologischen Facharztpraxis risikosteigernde und risikomindernde Faktoren für das Entstehen einer Vaginalkandidose ermittelt. Dabei konnte eine Faktorenkonstellation statistisch nachgewiesen werden, die zu 50% mit einer Pilzinfektion korreliert war.

Epidemiologisch nachgewiesene Risikofaktoren, die mykosebegünstigend sind, sind demnach Berufstätigkeit, Rauchen, Gravidität, Alter <40 Jahre, Wohnsitz in der Stadt, Pille.

Der empirische Nachweis dieser Faktorenkonstellationen für eine mykosebegünstigende oder mykoseprotektive Konstellation könnte für den klinischen Alltag der Ärzte und dem Patientinnenkollektiv zur Risikoeinschätzung von Nutzen sein. Es klärt aber nicht die kausalen Zusammenhänge der Entstehung und der Resistenz dieses Beschwerdebildes.

Die nach den Autoren so genannte Göttlicher-Meyer-Hypothese zeigte, dass Stress die eigentliche Hauptursache auch für die Rezidivhäufigkeit der Vaginalkandidose ist. Die übliche Antimykotikatherapie hat nach neuesten Studien keinen Einfluss auf die

Wahrscheinlichkeit weiterer Rezidive. Es kommt lediglich zur Symptombeseitigung, aber nicht zur Beeinflussung des Entstehens der Vaginalkandidose (Meyer 2006, Mendling 2007). „In vielen Fällen sind Stressoren die eigentliche Ursache der Vulvovaginalkandidose - auch ihrer hohen Rezidivgefahr.“ (Göttlicher 1998) Stressoren sind dauerhafte Lebenssituationen, in denen Anspannung und Überforderung das Immunsystem schwächen.

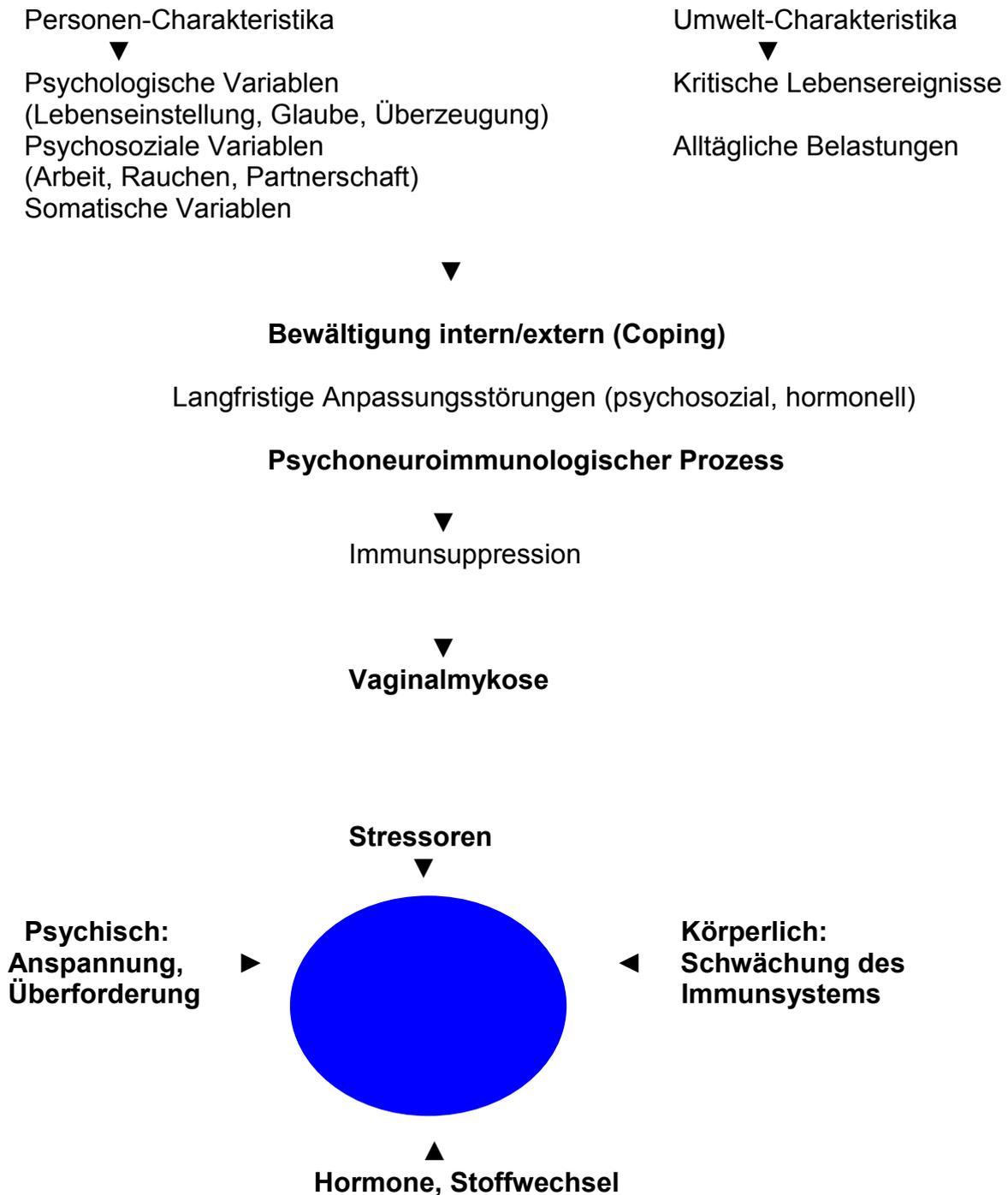
Die Behandlungsstrategien der Zukunft müssten für diese Patientinnen deshalb in einer gravierenden Veränderung ihrer Lebensumstände und psychosozialen Beziehungen liegen und mit einer allgemeinen Stärkung des Immunsystems einhergehen.

Gleichzeitig erhärtet eine aktuelle Studie aus Schweden (Ehrström 2005) die These, dass Frauen mit chronisch rezidivierender Vaginalkandidose einen deutlichen Marker für chronischen Stress aufweisen, der sich durch erhöhte Werte im morgendlichen Kortisolspiegel des Speichels messen lässt.

So gesehen erklären sich vielleicht die hier vorliegenden guten Ergebnisse: In allen drei Behandlungsarmen wurden die Patientinnen ungewöhnlich gut und häufig betreut. Viele riefen mehrfach wöchentlich an, um sich zeitaufwendig beraten zu lassen. Darüberhinaus ist anzunehmen, dass die immunmodulatorische Wirkung der Vakzinationstherapie sowie der Heliotherapie die Pilz**infektion** mehr zur Pilz**kolonisation** zurückdrängte. Im Verlauf der Studie waren die Patientinnen deutlich beschwerdefreier und der körperliche Gesundheitszustand besonders in der Vakzinations- und Heliogruppe signifikant gebessert.

Abbildung 20: Psychosomatisches Modell für die Entstehung von Vulvovaginalmykosen
(modifiziert nach König 2000 bzw. Göttlicher 1998)

Stressmodell der Vulvovaginalmykose



7.4 Beurteilung der Veränderungen der Lebensqualität (PLC-Fragebogen)

Die kontinuierlich validierte Erfassung der Skalen (Subjektives Leistungsvermögen, Genuss- und Entspannungsfähigkeit, Positive Stimmung, Negative Stimmung, Kontaktvermögen und Zugehörigkeitsgefühl) zu jeder Untersuchungsvisite ermöglichte die qualifizierte Einschätzung der jeweiligen Lebenssituation der Patientin. Dies war zugleich ein ideales, schriftliches Medium für die Patientin zur Rückschau und Betrachtung der Lebens- und Verhaltenssituation in den letzten drei Monaten.

In der Antimykotikum-Gruppe kam es signifikant zur Verbesserung der Skala Genuss- und Entspannungsfähigkeit in den ersten sechs Wochen nach Therapiebeginn. Keine weitere Skala zeigte Signifikanzen.

Die Antimykotikum-Gruppe diente als Kontrollgruppe. Im Gegensatz zu den Gruppen Heliotherapie und Vakzination fand hier keine Immunstimulation statt.

In der statistischen Auswertung des **Vorher-Nachher-Vergleich** gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen den Veränderungen der oben angegebenen Skalen. Die Gruppen erhielten den gleichen ärztlichen Betreuungs- und Zuwendungsaufwand, und hiermit erklärt sich vielleicht auch der Benefit im Bereich Lebensqualität für das gesamte Patientinnenkollektiv.

In der **Heliotherapie**-Gruppe verbesserten sich drei von sechs Skalen signifikant über den Gesamtbeobachtungszeitraum (Subjektives Leistungsvermögen, Genuss- und Entspannungsvermögen sowie Positive Stimmung). Dies entsprach auch dem Eindruck der Prüfarzte, dass die Patientinnen durch eigenständige Beteiligung am Behandlungsprozess durch die sechswöchige Anwendung der Heliotherapie in hohem Maße in den Heilungsprozess eingebunden waren. Interessanterweise hält die Verbesserung der Lebensqualität auch nach Abschluß der Behandlung signifikant in dieser Gruppe an.

In der **Vakzinations**-Gruppe verbesserte sich die Skala Kontaktvermögen signifikant und die Skalen Positive Stimmung und Genuss- und Entspannungsvermögen verfehlten knapp die Signifikanz über den ganzen Nachbeobachtungszeitraum. Hier zeigte sich zugleich eine signifikante Zunahme der „Negativen Stimmung“ von Visite 1-2 und Visite 2-3. Eine Erklärung dieser Stimmungsveränderung bei gleichzeitiger Zunahme der Positiven Stimmung ist schwer zu deuten. Da es kaum Studien zum Vergleich gynäkologischer Mykologie und psychosomatischer Korrelationen gibt, ist diese Arbeit ein wichtiger Beitrag zur Notwendigkeit einer Analyse des Lebensprofils

von Patientinnengruppen in Studien mit chronisch rezidivierender Vaginalkandidose. Buddeberg (1983, 1985) verwies schon damals auf die Missstände in der Kommunikationsachse zwischen Arzt und Patientin, und unterstrich den deutlichen Zusammenhang von Sexualstörungen bei Frauen mit rezidivierenden Infektionen als Ausdruck psychosomatischer Probleme.

7.5 Beurteilung der Veränderungen des Gesundheitszustandes (SF 36-Fragebogen)

Zur Erfassung des körperlichen und psychischen Gesundheitszustandes wurden im Rahmen des SF 36-Fragebogens jeweils acht Dimensionen (Körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden) der Patientinnen analysiert. **In allen drei Therapie-Gruppen war der körperliche Leidensdruck größer als der psychische.**

Diese ausführliche schriftliche Befragung zeigte recht differenziert, welche Veränderungen bei den Patientinnen während des Studienjahrs unter intensiver ärztlicher Betreuung und Behandlung auftraten.

Der stärkste signifikante Anstieg im körperlichen Gesamttempfinden lag in der Vakzinations-Gruppe während den ersten sechs Wochen. Im Gruppenvergleich unterschieden sich die Vakzinations- und Heliotherapie-Gruppe bezüglich der Veränderung des körperlichen Gesamtsummenscores innerhalb der ersten sechs Wochen nach Therapiebeginn zugunsten der Vakzinations-Behandlung signifikant. In den meisten Fällen kam es zu einer Verbesserung der Ausgangssituation. Das psychische Befinden, die emotionale Rollenfunktion sowie das mentale Wohlbefinden zeigten in allen drei Gruppen eine Verbesserung der Ausgangssituation.

Die psychische Situation verbesserte sich in der Heliotherapie-Gruppe über den gesamten Beobachtungszeitraum. Dies entsprach auch dem Eindruck der Prüfärzte, dass die Patientinnen der Heliotherapie deutlich an psychischer Stabilität und Selbstwertgefühl durch die körperliche Behandlung gewannen.

In der Antimykotikum-Gruppe ergab sich nur in den ersten sechs Wochen nach Behandlungsbeginn eine Verbesserung, gleichzeitig eine Verschlechterung bei der

Vakzinations-Gruppe. Jedoch zeigte sich im Vorher-Nachher-Vergleich des psychischen Gesamtsummenscores innerhalb der Behandlungsgruppen, dass es in fast allen Vergleichen zu keiner signifikanten Verbesserung der Ausgangssituation kam. Nur in der Heliotherapie-Gruppe erreichten die Veränderungen zwischen Visite 1 und Visite 3 Signifikanzniveau. Eine Erklärung für dieses Ergebnis kann mit der intensivierten Behandlungsphase für die Patientinnen unter der Heliotherapie und Vakzination in den ersten 2-3 Monaten zusammenhängen (Zuwendungseffekt der Prüfarzte). Im Rahmen einer erfolgreichen Immunstimulation in den beiden erwähnten Therapieverfahren profitiert die Vakzinationsgruppe signifikant im körperlichen Gesamtsummenscore, aber hauptsächlich im oben aufgeführten Behandlungszeitraum.

Die rein deskriptive Beurteilung der einzelnen **Subdimensionen** des SF 36 zeigt anschaulich in den Abbildungen 15, 16, 17 (Kapitel 5.6.3.), dass in der Vakzinations- und in der Heliotherapiegruppe körperliche Veränderungen wie positive Schmerzwahrnehmung, Steigerung der Vitalität, Verbesserung der sozialen Funktionsfähigkeit und allgemeiner Gesundheitszustand dokumentiert wurden. In der Antimykotikum-Gruppe verschlechterten sich die Werte im Bereich körperliche und emotionale Rollenfunktion sowie mentales Wohlbefinden. Die Kategorien Schmerzempfinden, Vitalität und Gesundheitszustand verbesserten sich.

Die **Subdimensionen des SF 36** zeigten in der Signifikanzanalyse, dass sich in der **Vakzinations-Gruppe Schmerzen und Vitalität** über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum signifikant verbesserten, wobei in den ersten sechs Wochen Schmerzen und in dem anschließenden Nachbeobachtungszeitraum Vitalität signifikant waren. In der **Antimykotikum-Gruppe** kam es in den ersten sechs Wochen zu keinen signifikanten Verbesserungen der Ausgangssituation. Nur die Subdimension **SOCIAL** (Soziale Funktionsfähigkeit) verbesserte sich signifikant über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum. In der **Heliotherapie-Gruppe** zeigte nur die Subdimension **VITAL** (Vitalität) signifikante Verbesserungen gegenüber der Ausgangssituation in den ersten sechs Wochen und im gesamten Nachbeobachtungszeitraum. Die Herausarbeitung der körperlichen Items zeigt eindrücklich, dass das Abnehmen belastender Symptome wie Schmerzen sowie eine Zunahme der Vitalität auch im Nachbeobachtungszeitraum bis zum Studienende signifikant anhält.

Wahrscheinlich lässt sich mittels regelmäßiger Betreuung durch Fachpersonal sowie maßgeblichen Lebensveränderungen im Sinne einer Stressreduktion die immunologische Disposition der Patientin langfristig stabilisieren.

7.6 Beurteilung der Wirksamkeit durch Senkung des Medikamentenverbrauchs

Auffällig war der deutliche Rückgang des eigenständigen oder ärztlichen Einsatzes von Medikamenten. Im Mittel lag die bisherige Anwendung von lokalen Antimykotika als Selbstbehandlung vor Studienbeginn bei 30% in allen drei Gruppen. Die Patientinnen gaben bei der schriftlichen Befragung an, ca. 8,5 Behandlungen/Jahr durchgeführt zu haben. Dabei wurde die lokale Behandlung durch Salben und Vaginalsuppositorien als OTC-Präparat („over the counter“) durchgeführt, welche die Patientinnen nicht rezeptpflichtig in der Apotheke ohne vorherige Arztkonsultation erhalten haben. Die systemische Therapie durch den Frauenarzt wurde im Mittelwert 1,5-2,4 x/Jahr eingesetzt (s. Abb. 18, Seite 75).

Im Verlauf des Studienjahres konnte der Medikamentenverbrauch auf 2,5 Behandlungen/Jahr in allen drei Gruppen gesenkt werden. In den Gruppen Vakzination und Heliotherapie zeigte sich eine größere Zufriedenheit und Stabilität des Gesundheitszustandes. In der Antimykotikum-Gruppe nahm die Unzufriedenheit mit der Studienbehandlung zu (Abbildung 19, Seite 78).

Unser Studienergebnis bestätigt, dass Patientinnen zu oft ohne vorherige Arztkonsultation Antimykotika verwenden (Ferris 2002) oder dass Ärzte zu leichtfertig Antimykotika verschreiben, ohne eine sichere Diagnose gestellt zu haben (Mendling 2006:132, Walker 2000).

Die Studienpatientinnen hatten zunächst große Skepsis, sich auf die Studienbedingungen einzulassen, dass nur die Prüfarzte bei sicherem Rezidivverdacht medikamentös behandeln dürfen. Aber schon zur zweiten Visite waren die Patientinnen oft stabilisiert und sehr einsichtig, sich nur bei positiver Pilzkultur behandeln zu lassen. Es gab viele Patientinnen mit vaginalen Anzeichen einer Überbehandlung und „Allergisierung“ durch Salbenbehandlung, ähnlich dem vulgären Vestibulitissyndrom, dem laut Literaturangaben in 75% der Fälle eine antimykotische Salbenbehandlung vorausging (Mendling 2006:146-150). Dieses

Kollektiv hat eindeutig von der Studienbetreuung und Sicherheit der Diagnosestellung profitiert.

7.7 Zufriedenheit mit der Studientherapie

In der Beurteilung der Studientherapie durch die Patientinnen zeigt sich deutlich, dass die Vakzinations-Gruppe mit 46% „Sehr zufrieden“, die Heliotherapie zu 37% mit „Einigermassen zufrieden“ und die Antimykotikum-Gruppe mit „Eher unzufrieden“ abschließt.

Dieses Bild spiegelt den zukünftigen Behandlungsansatz für Patientinnen mit chronischer Vaginalkandidose wider:

Die Behandlung sollte auch ein immunstärkendes Verfahren beinhalten, um die Situation der Patientin langfristig zu verbessern und stabil zu halten.

Dazu gehören eine gute Diagnostik und Anamnese, die sowohl körperliche als auch psychosomatische Aspekte mit erfasst. Ein regelmäßiges Anlegen von Pilzkulturen sollte obligat sein, um besser einschätzen zu können, ob Beschwerden wirklich von Pilzen herrühren oder nicht.

7.8 Diskussion und Interpretation der immunologischen und allgemeinen Laborparameter (Nebenzielparameter)

Als ein Problem der Studie stellte sich der für die Immunparameter zu große Abstand der Untersuchungszeiträume heraus. Das Erfassen der genauen Schwankungsbreiten der Laborparameter und deren Zuordnung zum Gesundheitszustand der Patientin waren erschwert zu korrelieren.

Der Abstand Visite 1-2 betrug ca. 2-3 Monate, nächster Untersuchungszeitpunkt zur Visite 3 waren dann 10-12 Monate nach Behandlungsbeginn. Zwischenzeitlich sind die Patientinnen nur bei Rezidivverdacht gesehen worden. Man kann also zum Zeitpunkt der Visite 3 nicht genau überprüfen, wodurch die Werte verändert wurden. Die allgemeinen Laborparameter dienen der Patientinnensicherheit unter dem Einsatz von Studienmedikamenten. Die Verlaufskontrollen der Transaminasen, Kreatininwerte, Entzündungsparameter (Differentialblutbild, CRP, Immunglobuline im Serum) waren insgesamt unauffällig.

7.8.1 Zelluläre Immunreaktionen im Vergleich

Im Rahmen der Studie sollte auch geprüft werden, ob bei der chronisch rezidivierenden Vaginalkandidose ein Abfall der T-Helfer-Lymphozyten wie bei einer Immunschwäche nachweisbar ist (Reef 1995). HIV-Patientinnen haben einen verstärkten vaginalen und oralen Pilzbefall (Fidel 1993, 1995). Der Wechsel einer TH1 Reaktion zu einer TH2 vermittelten Immunabwehr und damit verbunden die Unterdrückung der normalen entzündlichen Immunreaktion könnte als Ursache für das steigende Risiko gelten, an einer Kandidose zu erkranken. Signifikante Abnahmen der Granulozytenphagozytosefähigkeit sowie der NK-Zellaktivität (Golikova 1991) sind bei erkrankten Frauen beschrieben. Witkin (1989) fand bei einem Viertel der betroffenen Patientinnen eosinophile Zellen sowie das Auftreten von candidaspezifischen IgE Antikörpern in der Vagina.

Grundlage der Studie waren Voruntersuchungen der Abteilung für Naturheilkunde (Prof. Dr. M. Bühring, Berlin) im Bereich Immunstimulation durch Heliotherapie bei Hypertonie, Asthma bronchiale und Dermatosen (Bühring 2002, Barth 2002, Schildmann 2000) gewesen. Hier konnte ein Anstieg der Lymphozytensubpopulation nach Lichttherapie nachgewiesen werden. In der hier vorliegenden Studie wurde das Verhalten der Lymphozytensubpopulationen sowie Immunglobuline im Blut hinsichtlich ihrer Anzahl vor und nach der Behandlung gemessen.

Tabelle 35: Immunreaktionen des T-Zellsystems sowie Immunglobuline im Blut (Auszug)

PARAMETER	GRUPPE	VISITE	WERT					
			N	n	MW	Std	Min	Max
cd3_dr_p (%)	Vakzination	Visite 1	30	30	4.67	3.51	1.0	17.0
		Visite 2	30	30	3.27	1.96	1.0	9.0
		Visite 3	30	29	8.93	10.52	1.0	53.0
	Anti-mykotikum	Visite 1	30	25	5.12	5.42	1.0	27.0
		Visite 2	30	23	4.83	5.80	1.0	30.0
		Visite 3	30	22	8.18	12.30	2.0	62.0
	Heliotherapie	Visite 1	30	26	4.85	2.49	0.0	11.0
		Visite 2	30	23	2.78	1.76	1.0	9.0
		Visite 3	30	23	5.61	3.79	2.0	14.0

PARAMETER	GRUPPE	VISITE	N	WERT				
				n	MW	Std	Min	Max
cd3_ilsr (%)	Vakzination	Visite 1	30	30	11.87	7.10	3.0	40.0
		Visite 2	30	30	12.43	7.11	4.0	40.0
		Visite 3	30	29	25.97	19.94	3.0	86.0
	Anti-mykotikum	Visite 1	30	25	11.76	4.24	3.0	20.0
		Visite 2	30	23	14.78	6.47	6.0	31.0
		Visite 3	30	22	26.00	18.53	9.0	79.0
	Heliotherapie	Visite 1	30	26	12.19	5.94	4.0	28.0
		Visite 2	30	23	12.26	5.05	5.0	24.0
		Visite 3	30	23	24.13	16.16	9.0	71.0
IgA (mg/dl)	Vakzination	Visite 1	30	30	172.53	59.73	52.0	303.0
		Visite 2	30	30	180.60	65.78	59.0	372.0
		Visite 3	30	28	182.25	68.80	65.0	345.0
	Anti-mykotikum	Visite 1	30	25	186.48	107.24	62.0	556.0
		Visite 2	30	23	180.17	94.22	62.0	482.0
		Visite 3	30	21	194.14	111.05	60.0	546.0
	Heliotherapie	Visite 1	30	26	205.08	70.39	101.0	370.0
		Visite 2	30	23	208.61	67.54	90.0	359.0
		Visite 3	30	23	208.61	69.69	82.0	342.0
IgG (mg/dl)	Vakzination	Visite 1	30	30	1105.8	199.94	642.0	1576.0
		Visite 2	30	30	1071.6	223.59	569.0	1496.0
		Visite 3	30	28	1089.6	230.94	622.0	1699.0
	Anti-mykotikum	Visite 1	30	25	1242.8	271.60	893.0	2121.0
		Visite 2	30	23	1174.3	260.14	772.0	1877.0
		Visite 3	30	21	1227.4	297.77	848.0	2022.0
	Heliotherapie	Visite 1	30	26	1204.4	206.02	908.0	1809.0
		Visite 2	30	23	1141.1	222.18	860.0	1739.0
		Visite 3	30	23	1163.7	206.95	882.0	1720.0

PARAMETER	GRUPPE	VISITE	N	WERT				
				n	MW	Std	Min	Max
IgM (mg/dl)	Vakzination	Visite 1	30	30	120.60	55.99	22.0	268.0
		Visite 2	30	30	122.10	58.51	30.0	257.0
		Visite 3	30	28	114.71	58.20	27.0	254.0
	Anti-mykotikum	Visite 1	30	25	127.44	46.02	45.0	230.0
		Visite 2	30	23	125.43	42.01	44.0	215.0
		Visite 3	30	21	133.48	53.05	49.0	270.0
	Heliotherapie	Visite 1	30	26	126.35	57.50	39.0	227.0
		Visite 2	30	23	130.52	53.65	46.0	204.0
		Visite 3	30	23	123.65	54.72	45.0	210.0

Bei den Patientinnen in allen drei Behandlungsgruppen zeigte sich auf zellulärer Ebene des Immunsystems nur im Bereich der T-Zellmarker (**cd3-Ag-exprimierte T-Zellen**) eine nicht signifikante Aktivierung des Markers von Visite 1-3. Am stärksten war die Aktivierung in der Gruppe Vakzination und Heliotherapie (siehe Tabelle 35). Ein weiterer Aktivitätsmarker der T-Zellen (**cd3_ilr**), der IL 2 Rezeptoren exprimiert, zeigte in allen drei Gruppen von Visite 1-3 einen deutlichen Anstieg der Werte (siehe Tabelle 35). Im Vergleich zu den Behandlungserfolgen auf dem Gebiet der T-Lymphozytenanregung durch Thymopentin (Mendling 1996) oder der Stimulation der T-Lymphozyten durch Leukonorm® (Spitzbart 1993, 1999) konnten wir hier in der Studie zwar einen signifikanten Anstieg von T-Lymphozyten nach Behandlung erzielen, im Gruppenvergleich zeigen sich aber kaum Unterschiede.

Im Bereich der Immunglobuline im peripheren Blut (IgA, IgM, IgG) gab es keine eindeutigen Veränderungen. Es fehlt der Untersuchungsparameter IgE, der in anderen Untersuchungen (E. R. Weissenbacher 2004, Witkin 1996) gemessen wurde und dort eine erhöhte TH2 Reaktivität bei chronischer Vaginalkandidose sowie Hypersensitivität mit Ausschüttung von Histamin und IgE auslöste.

Verlaufskontrollen der T-Helferzellen (**cd4_cd8 Quotient, cd4_a**), der T-Suppressorzellen (**cd8_p, cd8_a**), der natürlichen Killerzellen (**NK-Zellen:cd16_a, cd16_p**) und der B-Lymphozyten (**cd19_a, cd19_p**) zeigten keine wesentlichen Veränderungen.

Witkin (1986b) bestätigt eine verminderte Lymphozytenproliferation bei erkrankten Frauen, da diese im Gegensatz zu gesunden Frauen Prostaglandine mit einer hemmenden Wirkung auf die T-Zellteilung ausschütten. Dies konnten wir in der vorliegenden Studie nicht feststellen.

Die nicht signifikanten Veränderungen könnten damit zusammenhängen, dass die gemessenen Parameter für den vermuteten Immundefekt keine entscheidende Rolle spielen. Der große Untersuchungsabstand von Visite 2 zu Visite 3 (6 Monate) muss hier kritisch miteinbezogen werden. Durch den hohen individuellen Betreuungsaufwand für die Patientinnen mit Rezidivverdacht gab es in dieser Zeitspanne Kontakt zu den Patientinnen, aber keine weiteren Blutuntersuchungen. Zum Zeitpunkt der letzten Visite (3) wurden körperlicher und psychischer Status der Patientin neu erfasst und eine aktuelle Blutabnahme durchgeführt. Unklar bleibt, zu welchem Zeitpunkt der Anstieg der T-Zellmarker stattfand, und ob dies nicht als normales Phänomen zu deuten ist. Andererseits könnte man diesen Effekt als Phänomen der psychoneuroimmunologischen Stimulation diskutieren, da das psychische Wohlbefinden und die Lebensqualität von Visite 1-2 in fast allen Gruppen ansteigt und zu Visite 3 wieder leicht absinkt. Unserer Hauptzielparameter, die Rezidivhäufigkeit, sinkt jedenfalls in allen drei Gruppen von Visite 1-3 signifikant.

7.8.2 Lokale Immunreaktionen im Vergleich

Fidel (1997) stellte fest, dass es phänotypische Unterschiede bezüglich der T-Lymphozyten im Blut und den Immunzellen der Vagina gibt. Zirkulierende CD 4- und CD 8-Zellen haben zwar Anteil an der Immunabwehr bei systemischem Kandidabefall, diese bieten jedoch keinen Schutz gegen die Kandidainfektion der Vagina. Diese Ergebnisse brachten Fidel (1995, 2002) zu dem Schluß, dass eine Schwäche der zellulär vermittelten Immunität eher auf lokaler, als auf systemischer Ebene als Ursache für die Entstehung der chronisch rezidivierenden Vaginalkandidose zu suchen ist. Auch Untersuchungen von Mendling und Koldovsky (1996, 1989) bestätigen dieses Ergebnis.

Nach den zahlreichen Untersuchungen von Witkin (1988, 2000a), Geraldo (2000) und E. R. Weissenbacher (2004) konnte man eine deutliche allergische Komponente bei Frauen mit chronisch rezidivierender Vaginalkandidose erkennen. Man fand

Hinweise für eine erhöhte Produktion von Prostaglandin E-2, das gleichzeitig eine hemmende Wirkung auf T-Lymphozyten hat.

Tolbert (2003) und E. R. Weissenbacher (2002) forschten zur lokalen Immunantwort im Vaginalsekret bei chronisch rezidivierender Vaginalkandidose über Zytokine (IL 10, IL 12, IL 4) und konnten festhalten, dass es signifikant zu einem Anstieg von IL 4 bei Patientinnen mit chronisch rezidivierender Vaginalkandidose kommt. In weiteren Untersuchungen konnte ein Zusammenhang zwischen dem Nachweis von IL 12 im Vaginalsekret auf eine Aktivierung der zellvermittelten Immunität und bei fehlendem Nachweis auf eine defekte lokale Immunität festgestellt werden. Die Aktivität von IL 10 im Vaginalsekret wurde als allergische Reaktion mit Produktion von IgE und Prostaglandinen im Rahmen der Vaginalkandidose gedeutet. Hierzu wurde ein entsprechender Therapieansatz diskutiert (S. Weissenbacher 2000, E. R. Weissenbacher 2004).

Da das Kandidawachstum in der Vagina auch durch das Immunsystem reguliert wird und hier die T-Zell-vermittelte Immunität eine wesentliche Rolle spielt, wurden in der vorliegenden Studie die lokalen sIgA-Werte im Vaginalsekret und die Produktion von Zytokinen im Blut und im Vaginalsekret vergleichend untersucht.

Das **Zytokin IL 10** (bezogen auf die Proteinkonzentration und im Vaginalsekret) zeigte in allen drei Behandlungsgruppen ein signifikantes Absinken des Wertes ($p=0,00$) von Visite 1-2. Nur die Heliotherapie-Gruppe zeigte im gesamten Beobachtungszeitraum (Visite 1-2 und Visite 1-3) ein signifikantes Absinken des IL 10 Wertes. Dies könnte als Behandlungserfolg gewertet werden, da das antiinflammatorische Zytokin IL 10 die Abwehrreaktion hemmt. Gleichzeitig ist der Nachweis von IL10 ein Stimulans für die Produktion von allergischen Reaktionen durch Erhöhung von IgE und Ausschüttung von Prostaglandinen (S. Weissenbacher 2000). Jedoch gibt es keinen Gruppenunterschied, nur unter der Heliotherapie lässt sich in der letzten Untersuchungsreihe dieses Ergebnis noch bestätigen.

Wahrscheinlich fehlen aufgrund der mangelnden Produktion von IL 10 ausreichend Monozyten, die Vorläuferzellen von Dendritischen Zellen sind. Es handelt sich um eine Steuerung der zellulären Immunantwort über Antigenpräsentation und Beeinflussung der T-Zellen über Zytokine. Damit verbunden könnte auch keine ausreichende Reifung von Dendritischen Zellen für die Produktion von IL 12

stattfinden. Somit lässt sich ein Absinken von sowohl IL 10 als auch IL 12 erklären (Koldovsky, persönliche Mitteilung vom 4. Februar 2008).

Beim **Zytokin IL 12** zeigten sich signifikante Verläufe, da der Wert von Visite 1-2 in allen drei Gruppen sinkt. IL 12 sollte bei Behandlungserfolg ansteigen, da IL 12 wichtig ist für die Differenzierung der T-Zellen in Richtung TH1 Reaktion sowie die Aktivierung von CD 8 als zytotoxischen Zellen. Als Erklärung dafür könnte die immunstimulierende Therapie (Vakzination, Heliotherapie) zumindest lokal die Aktivierung von dendritischen Zellen und die Aktivierung der TH1-Immunantwort verhindert haben. In der Betrachtung von Visite 1-3 stieg der Wert dann in allen drei Gruppen bei der Visite 3 an, signifikant unter der Vakzination.

Der Nachweis von IL 12 bei symptomatischen Patientinnen deutet in Studien auf eine Aktivierung und Stabilität der zellvermittelten Immunität der Vagina hin (Tolbert 2003, S. Weissenbacher 2000).

Es wäre deshalb interessant, eine Unterscheidung zwischen symptomatischer und asymptomatischer Patientin zum Zeitpunkt der Untersuchung mit dem Nachweis von IL 12 im Vaginalsekret zu korrelieren.

Im Rahmen der Untersuchung wurde IL 13 im Serum und im Vaginalsekret gewählt, da es von TH2 Zellen freigesetzt wird, und die IgE-Produktion von aktivierten B-Zellen induziert. Interessanterweise zeigt das **Zytokin IL 13** als Mediator für allergische Reaktionen unter der Vakzination von Visite 1-2 und Visite 1-3 einen signifikanten Abfall des Wertes ($p=0,01$), der sehr gut mit dem Behandlungserfolg korreliert. Auch in der Heliotherapie-Gruppe sinkt der Wert im Vaginalsekret signifikant von Visite 1-2. Sowohl in der Vakzinations- als auch Heliotherapie-Gruppe steigt IL 13 im Vaginalsekret an und liegt über dem Ausgangswert. Eine Erklärung wäre hier der Therapieerfolg bei der immunstimulierenden Behandlungsformen für den Abschnitt Visite 1-2. Hier könnte zukünftig die lokale Bestimmung des IL 13 im Vaginalsekret für die Anwendung eines antiallergischen und immunstimulierenden Therapieansatzes bei chronisch rezidivierender Vaginalkandidose erfolgreich sein.

Interleukin 16 war zum Zeitpunkt der Untersuchung noch wenig bekannt. Es aktiviert CD 4+ Monozyten und scheint auch von Epithelzellen aus IL 16 zu produzieren. (Koldovsky, persönliche Mitteilung vom 4. Februar 2008) Der erhöhte Nachweis von

IL 16 bei Asthmatikern in Zusammenhang mit Allergenen und einer Erhöhung der T-Zellaktivität konnte in dieser Studie nicht gefunden werden.

IL 16 sinkt in allen drei Behandlungsgruppen. Nur unter der Vakzination gibt es einen Anstieg von Visite 1 zu Visite 2. Hier kann kein Zusammenhang zur Behandlung erklärt werden.

Das **Sekretorische IgA** im Vaginalsekret als lokaler Parameter zeigte unter den gegebenen Studienbedingungen in allen drei Behandlungsgruppen einen signifikanten Abfall im Vaginalsekret von Visite 1-2 ($p=0,01$ unter Vakzination, $p=0,02$ unter Antimykotikum, $p=0,00$ unter Heliotherapie) und einen Anstieg des Wertes zur Visite 3, der aber nicht mehr das Ausgangsniveau erreichte.

In der Studie von Mendling und Koldovsky (1996) war das sIgA im Vaginalsekret bei chronisch rezidivierender Vaginalkandidose eher leicht erniedrigt, gleichzeitig fand sich kein Unterschied im Proteingehalt des Vaginalsekretes zwischen gesunden und erkrankten Frauen. Östradiol kontrolliert die IgA-Bewegung vom Blut zum Gewebe und reguliert damit auch das mukosale Abwehrsystem. Schwangere haben hohe sIgA Spiegel im Gegensatz zu Frauen mit niedrig dosierten Ovulationshemmern (Mendling 1994). Andere Untersuchungen (Spitzbart 1993, 2001) zeigten Erfolg bei einer Behandlung mit T-Lymphozyten-Stimulator bei Patientinnen, deren candidaspezifisches IgA im Serum erniedrigt war.

Laut Herstellerdaten von Gynatren® (Firma Strathmann AG & Co KG Hamburg) wird nach Vakzination ein signifikanter Anstieg von sekretorischem IgA im Serum der Patientinnen beschrieben, der erst im Verlauf von Monaten bis zur Boosterung langsam abfällt (Milovanovic 1982).

Durch den Transportverlust von Proben für das sIgA im Serum konnten hier leider keine Vergleichswerte erhoben werden.

Es bleibt offen, ob der signifikante Abfall des sIgA im Vaginalsekret, **trotz** signifikanter Abnahme der körperlichen Symptome und Verbesserung der Lebenssituation, eventuell ein Messfehler war, zumal auch die Kontrolle aus den Serumwerten fehlt. Wenn man einen Vergleich zu den Zytokinen im Vaginalsekret herstellt, müsste man die immunstimulierende Therapie (Vakzination, Heliotherapie) ansosten nämlich als nicht erfolgreich werten.

Desweiteren wurde in der statistischen Berechnung der Immunparameter nicht zwischen akuter und chronischer Symptomatik der einzelnen Patientinnen

unterschieden, sondern es wurde rein deskriptiv vorgegangen und ein Vergleich der Mittelwerte pro Visite und Gruppe angelegt. Man sollte auch einen Vergleich der einzelnen Streubereiche der Werte herausarbeiten, was in Anbetracht der großen Datenfülle die eigenen Möglichkeiten gesprengt hat. Dies müsste in einer weitergehenden immunologischen Arbeit erneut herausgearbeitet werden.

8 Zusammenfassung

Das Anliegen der vorliegenden Untersuchung war, verschiedene Faktoren für das Entstehen der chronisch rezidivierende Vaginalkandidose zu erforschen.

Die Arbeit versucht Zusammenhänge zwischen der körperlichen Symptomatik, dem psychosomatischen Aspekt und den immunologischen Parametern eines Studienkollektivs mit chronischem Beschwerdebild zu entschlüsseln.

Die Studie wurde im Vivantes Klinikum Am Urban, Klinik für Geburtsmedizin und Frauenheilkunde, im Zeitraum von April 2002 bis Mai 2003 bei 90 Patientinnen mit chronisch rezidivierender Vaginalkandidose durchgeführt.

Untersuchungsgegenstand war die Beobachtung klinischer und immunologischer Parameter bei den Patientinnen, die je nach randomisierter Gruppe mit einer suberythematösen Lichttherapie, einer Vakzination mit aberrierenden Laktobazillen oder medikamentösen Therapie durch Antimykotika behandelt wurden.

Hauptzielparameter der Studie waren das Rezidivverhalten der Patientinnen (Nachweis durch Pilzkultur) sowie das Erfassen der Lebensqualität (PLC) und des Gesundheitszustandes (SF 36) über validierte Fragebögen im Verlauf eines gesamten Studienjahres.

Als Nebenzielparameter zur Klärung der lokalen Immunantwort wurden Zytokine IL 10, IL 12, IL 13, IL 16 in Blut und Vaginalsekret sowie das sIgA im Vaginalsekret erfasst. Die zelluläre Immunreaktion wurde über den Verlauf der Lymphozytensubpopulationen und der Immunglobuline im Blut kontrolliert.

Unter möglichst optimalen Betreuungsbedingungen im klinischen Alltag wurden die Patientinnen zu insgesamt drei Untersuchungsblöcken (Visite 1 = 1. Untersuchung, Visite 2 = 6-12 Wochen nach Behandlung, Visite 3 = 12 Monate nach Behandlungsbeginn) gebeten. Hier erfolgte eine objektive körperliche Untersuchung der Patientin,

das Anlegen einer Pilzkultur, eine Kontrolle des Nativpräparates sowie eine subjektive Erhebung des körperlichen Befindens.

Den Patientinnen stand jederzeit bei Beschwerden oder Rezidivverdacht die Möglichkeit zur ärztlichen Konsultation durch die Prüfürzte zur Verfügung. In schwierigen Fällen, die dauerhaft zum Rezidiv führten, war wie berichtet die Studienmedikation Fluconazol zusätzlich eingesetzt worden. Das hat den Behandlungserfolg aller Behandlungsgruppen positiv beeinflusst.

Eine besondere Schwierigkeit der Studie stellte der hohe Betreuungs- und Behandlungsbedarf der Patientinnen mit chronischem Beschwerdebild und raschem Frustrationsverhalten dar. Hiermit lässt sich auch die hohe Drop out-Rate der Patientinnen erklären (22 von 90). Eine Patientinnengruppe mit großem Leidensdruck und psychosozialen Einschränkungen lässt sich nach unserer Studienerfahrung nur schwer für eine Langzeitstudie zur Behandlung von chronisch rezidivierender Vaginalmykose motivieren, wenn nicht in naher Zukunft eine akzeptable Therapie für die Patientin in Aussicht steht.

Die Hauptzielvariable der Studie zeigte eine beeindruckende Senkung der Rezidivhäufigkeit/Jahr von 7,7 auf 1,4 Episoden/Jahr in der Vakzinationsgruppe. Dieses Ergebnis war in allen drei Behandlungsgruppen ähnlich (Senkung der Rezidivrate unter Heliotherapie von 7,1 auf 2,0 und unter Antimykotika von 6,5 auf 1,8 Episoden /Jahr). Auch die akuten körperlichen Symptome (Juckreiz, Brennen, Dyspareunie) nahmen im Studienverlauf deutlich ab. Dies wird auch in der validierten Befragung zu Gesundheitszustand (SF 36-Fragebogen) und Lebensqualität (PLC-Fragebogen) bestätigt.

Am stärksten ergaben sich signifikant positive Veränderungen der Lebensqualität im Vorher-Nachher-Vergleich in der Heliotherapie- und Vakzinations-Gruppe.

Bei der Beurteilung des Gesundheitszustandes zeigte sich, dass in allen drei Gruppen der körperliche Leidensdruck größer war als der psychische.

Die körperliche Rollenfunktion im Sinne der Gesundheit (Kontakte zu anderen Menschen), das Körperbild (Krankheitsbild und Gesellschaft) sowie die körperliche Funktionsfähigkeit verbesserte sich leicht in allen drei Gruppen. Der stärkste Anstieg lag in der Vakzinations-Gruppe.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass psychische und körperliche Veränderungen der Patientinnen im Laufe des Behandlungsjahres zur Besserung des Gesundheitszustandes führten, jedoch nur in geringen Teilen mit signifikant

messbaren Werten. Auch nach Einschätzung der Prüfarzte kann eine Stabilisierung des körperlichen und psychischen Zustandes der Patientinnen beschrieben werden. Es muss allerdings auch berücksichtigt werden, dass die intensive medizinische und menschliche Betreuung und die Zuständigkeit für die Probleme der Patientinnen das Ausmaß des Behandlungserfolges sicher mit gestaltet haben.

Die Korrelation der somatischen und psychischen Befunde wurden mit immunologischen Nebenzielparametern, die sowohl zelluläre als auch lokale Immunreaktionen umfassten, verglichen. Die umfangreichen Untersuchungen im Serum und Vaginalsekret der Patientinnen zeigten auf zellulärer Ebene des Immunsystems keine signifikanten Veränderungen. Die Lymphozyten-subpopulationen im Bereich der T-Zellmarker (cd3-Ag exprimierte T-Zellen und cd3- α) zeigten in allen drei Behandlungsgruppen eine Aktivierung.

Die lokalen Immunreaktionen ließen sich im Bereich des Zytokin IL 10, IL 12 und IL 13 signifikant messen. Hier zeigte sich beim antiinflammatorischen Zytokin IL 10 in allen drei Behandlungsgruppen ein Abfall des Wertes nach Behandlung, jedoch gibt es keinen Gruppenunterschied. Dies ist in der Studie kontrovers diskutiert worden. Beim proinflammatorischen Zytokin IL 12 sinkt der Wert signifikant von Visite 1-2 nach der Behandlung. In der Behandlungspause vor Visite 3 steigen die Werte aber dann wieder an.

Da das proinflammatorische IL 12 die allergische Reaktion von IL 4 senkt und die Differenzierung der T-Zellen aktiviert, hätte man einen Anstieg der Werte besonders unter Vakzination und Heliotherapie erwarten können.

Das Zytokin IL 13 als Mediator für allergische Reaktionen zeigt unter Vakzination und auch unter Heliotherapie einen signifikanten Abfall der Werte, der gut mit dem Behandlungserfolg korreliert. Nach sechsmonatiger Behandlungspause steigt aber das Zytokin wieder an, was die Zunahme der körperlichen Symptome (Abbildung 13) der Patientinnen widerspiegelt.

Durch das sIgA im Vaginalsekret lässt sich in der vorliegenden Studie keine Steigerung des Wertes durch Immunstimulation auslösen, wie es in Vorstudien beschrieben wurde.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass die immunstimulierenden Verfahren (Heliotherapie und Vakzination) zu der positiven Veränderung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität sowie der deutliche Verbesserung der

körperlichen Symptomatik beitragen. Dieses Ergebnis spiegelt sich jedoch nur geringfügig in den immunologischen Laborparametern wider. Ein wesentlicher Beitrag ist im Bereich Senkung der Selbstmedikation gelungen. Das Leidensbild der chronisch rezidivierenden Vaginalkandidose ist geprägt von medikamentöser Übertherapie und häufigen Nebenwirkungen durch chronische Salbenbehandlungen, Anwendung von Vaginalsuppositorien etc., die rezeptfrei in jeder Apotheke für die Patientin erhältlich sind. Hier konnte der Medikamenteneinsatz von 8,5/Jahr auf 2,5 Behandlungen reduziert werden. Diagnose und Therapie dieses Krankheitsbildes sind nach wie vor ein Problem in der Schulmedizin. Patientinnen und Ärzte führen oft Juckreiz oder Brennen auf eine Hefepilzinfektion zurück. Jedoch liegt häufig trotz Symptomatik keine kulturell beweisbare Kandidainfektion vor, so dass die Vermutung nahe liegt, dass das lokale Immunsystem der Vagina eine Rolle bei der Symptomatik spielt. So könnten weitere Untersuchungen auf dem Gebiet der antiallergischen Therapie und der Behandlung mit Zytokinen (Interleukin-Antikörper) zukunftsweisend sein.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen auch, dass ein erheblicher Anteil der Disposition der Patientinnen durch psychische Faktoren geprägt ist. Hierzu gehören Belastungen des Alltags, der Beziehungen, der Umwelt und das eigene Coping mit diesen Situationen. Durch die intensive ärztliche Betreuung der Studienpatientinnen und Nachweiskontrollen durch Pilzkultur konnten die behandelten Frauen die Sicherheit gewinnen, dass nicht hinter jedem vaginalen Symptom eine Kolonisation mit Pilzbefall vorlag. Gleichzeitig konnten kolonisierte Patientinnen, die weiterhin kulturell Pilze im Vaginalsekret aufwiesen, im besten Fall Strategien für sich entwickeln, die den Umgang mit immer wiederkehrenden vaginalen und körperlichen Beschwerden verbesserte. Die Disposition der Patientinnen konnte unter Veränderung der Lebensqualität und des körperlichen Gesundheitszustandes deutlich stabilisiert werden und führte im Endergebnis zu einem weniger symptomatischen und zufriedeneren Studienkollektiv.

Literaturverzeichnis

- Amsel R. (1983), Non specific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* Vol 74:14-22
- Backhaus M. (2006), *Multivariate Analysemethoden. Eine anwendungsorientierte Einführung*. Springer, Berlin
- Barth J. (1992), Positive Effekte der UV-Strahlung auf den menschlichen Organismus. In: Bühring M. und Jung E. G. (Hrsg.), *UV-Biologie und Heliotherapie*. Hippokrates, Stuttgart, S. 19-32
- Barth J. (2002), Natürliche Wirkungen der UV-Strahlung und Lichttherapie im Überblick. In: Barth J. (Hrsg.), *Naturheilverfahren und Unkonventionelle Medizinische Richtungen*. Springer LoseblattSysteme, Heidelberg, Sektion 18.01, Mai
- Beigis R. H. et al. (2004), Vaginal yeast colonization in nonpregnant women: A longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* Vol 104:926-930
- Bernardis F. de (2005), The role of immunity against vaginal Candida infection. In: Fidel P. L. et al. *Fungal immunity: From an organ perspective*. Springer, Heidelberg New York 345-355
- Black H. S. et al. (1997), Photocarcinogenesis: An overview. *J. of Photochemistry and Photobiology B: Biology* Vol 40:29-47
- Blaschke-Hellmessen R., Schnell J. D., H. Spitzbart, Mendling W. (2006), Subpartale Übertragung von Sprosspilzen von der Mutter auf das Kind. *Der Frauenarzt* Vol 47:714-722
- Brasch J., Kay C. (2004), Wachstumsbeeinflussung von *Candida albicans* durch niedrig dosierte UVB-Langzeitbestrahlung. *Mycoses* Vol 47:354
- Buddeberg C., Merz J. (1981), Sexuelle Probleme in der Allgemeinpraxis. *Schweizer Rundschau Med* Vol 70:2129-2135
- Buddeberg C. (1985), Psychosomatische Aspekte genitaler Infektionskrankheiten. *Therapeut Umschau/Rev Thérapeut* Vol 42:812-815
- Bühring M. (1995), Physikalische Medizin und klassische Naturheilverfahren, Teil 1: UV-Behandlungen und Heliotherapie. In: Allhoff, P.J. et al. (Hrsg.), *Präventivmedizin. Lose-Blatt-Werk im Springer Verlag, Heidelberg, Sektion 08.01, Juni*
- Bühring M., Kühn G. (1996), Aktivierung der unspezifischen Immunabwehr unter serieller Bestrahlung mit physiologisch dosiertem ultravioletten Licht. *Phys.Rehab.Kur.Med.* Vol 6
- Bühring M. (2002), Präventive Aspekte der Heliotherapie und von UV-Behandlungen. In: Barth J. (Hrsg.), *Naturheilverfahren und Unkonventionelle Medizinische Richtungen*. Springer LoseblattSysteme, Heidelberg, Sektion 18.09, Mai

Bullinger M. (2000), Lebensqualitätsforschung aus medizinpsychologischer und -soziologischer Perspektive. Hogrefe Verlag, Göttingen

Cohen L. (1985), Is more than one application of antifungal necessary in the treatment of an acute vaginal candidosis? Am J.Obstet Gynecol Vol 152:961-964

Donders G. (2003), Prevention of recurrences in women with recurrent vulvovaginal candidiasis with an individualized, degressive, prophylactic fluconazole regimen: the multicentric ReCiDiF study. 8th World Congr Infect Dis Obstet Gynecology, Venice 8-11th Nov 2003, Abstracts

Donders G. et al. (2007), Prevention of recurrences in women with recurrent vulvovaginal candidiasis with an individualized, degressive, prophylactic fluconazole regimen: the multicentric ReCiDiF study. Mycoses Vol 50:355-356

Duerr A. et al. (1997), Immune Compromise and Prevalence of Candida Vulvovaginitis in Human Immunodeficiency Virus-Infected Women. Am J Obstet Gynecol Vol 90:252-256

Eckert L. O., Stevens C. E. (1998), Vulvovaginal candidiasis: clinical manifestations, risk factors and management algorithm. Am J Obstet Gynecol Vol 92:757-765

Ehrström E. et al. (2005), Signs of chronic stress in women with recurrent candida vulvovaginitis. Am J Obstet Gynecol Vol 193:1376-1381

Fachinformation (2001), TAURUS PHARMA GmbH, inimur® myko Vaginalzäpfchen mit Ciclopirox-Olamin, Stand der Information Juni 2001

Farkas H., Simon N. (1980), Der Einfluß von Antiandrogenen auf die Entstehung von vaginalen Candidosen. Mycoses Vol 14:203

Fegeler K., Nolting S. (1978), Tierexperimentelle Untersuchungen zur Immunität bei Infekten mit Candida albicans. Mykosen Vol 21:127-137, 177-198

Ferris D. G. (2002), Over-the-counter antifungal drug misuse associated with patient diagnosed vulvovaginal candidosis. Am J Obstet Gynecol Vol 99:419-425

Fidel P. L. Jr., Sobel J. D. (1993), Candida specific TH 1-type responsiveness in mice with experimental vaginal candidiasis. Infection and Immunity Vol 61:4202-4207

Fidel P. L. Jr., Sobel J. D. (1995), Circulating CD4 und CD8 T-cells have little impact on host defense against experimental vaginal candidiasis. Infection and Immunity Vol 63:2243-2258

Fidel P. L. Jr, Sobel J. D. (1996a), Immunopathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. Clinical Microbiology Rev Vol 9:335-348

Fidel P. L. Jr (1996b), T lymphocytes in the murine vaginal mycosa are phaenotypically distinct from those in periphery. Infection & Immunity Vol 64:3793-3799

Fidel P. L. Jr. et al. (1997), Vaginal-associated immunity in women with recurrent vulvovaginal candidiasis: Evidence for vaginal Th 1-Type responses following intravaginal challenge with Candida antigen. J Int Dis Vol 176:728-739
Friese K., Schäfer A., Hof H. (2003), Infektionskrankheiten in Gynäkologie und Geburtshilfe. Springer Berlin, S. 518-532

Fidel P. L. Jr., Steele C. (2002), Cytokine und Chemokine Production by Human Oral and Vaginal Epithelial Cells in Response to Candida albicans. Infection and Immunity Vol 70: 577-583

Gebrauchsinformation Pfizer (2004), Fungata. PFIZER PHARMA, Karlsruhe, Stand der Information: 12/2004

Geraldo P. et al. (2000), Vaginal colonisation by candida in asymptomatic women with and without a history of recurrent vulvovaginal candidiasis. Am J Obstet Gynecol Vol 95:413-416

Gerhard I., Runnebaum B. (1989), Typische Einmaltherapie mit Ketonazol: Eine doppelblind randomisierte Studie bei Vaginalmykose. Mycoses Vol 32:253-265

Ghannoum M. A. (2000), Potential role of phospholipases in virulence and fungal pathogenesis. Clin Microbiol Rev Vol 13:122-143

Göttlicher S., Meyer H. (1998), Vulvovaginalmykose. Klinische Ergebnisse einer epidemiologischen Langzeitstudie. Thieme Verlag, Stuttgart

Golikova E. A. et al. (1991), The natural killer activity of the peripheral blood mononuclear cells in candidiasis. Zhurnal microbiologii, Epidemiologii i Immunibiologii Vol 8:61-64

Gromus B. (1993), Weibliche Phantasien und Sexualität. Quintessenz, München

Hamad M. (2004), Estrogen-dependant induction of persistent vaginal candidosis in naïve mice. Mycoses Vol 47:304-309

Houang E. T. et al. (1990), Fluconazole Levels in Plasma and Vaginal Secretions of Patients after a 150-Milligram Single Oral Dose and Rate of Eradication of Infection in Vaginal Candidiasis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy Vol 34:909-910

Hof H. (2006), Vaginale Candidose. Der Gynäkologe Vol 39:206-213

Ibelgaufts H. (1992), Lexikon Zytokine. Medikon Verlag München, Seiten 48-50, 159-160, 244-257

Ildgruben A. K. et al. (2003), Influence of Hormonal Contraceptives on the Immune Cells and Thickness of Human Vaginal Epithelium. Am J Obstet Gynecol Vol 102:571-582

Jilek P. et al. (2005), Systemic immunity in patients with recurrent vulvovaginal candidiasis. Ceska Gynekol. Vol 70:453-459

- Karkut G., Milanovich R. et al. (1984), Wirkung einer Laktobazillus-Immuntherapie auf die Genitalinfektion der Frau. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* Vol 44:311-314
- Kaufmann S. H. E. (1989), Immunologische Abwehrmechanismen bei Pilzinfektionen. *Dtsch Ärztebl* Vol 86:B2189-B3191
- König H. (2000), Stress und Vulvovaginalmykose – eine empirische Studie zur Bedeutung von Distress bei der Erstmanifestation von Rezidiven vulvovaginaler Candidamykosen. Unveröffentlichte Diplomarbeit im Fach Psychologie, Universität Bamberg
- Koldowsky H. et al. (1999), Herstellung eines autologen membrangebundenen Candida-Antigens und In-vitro-Untersuchungen zu seinen immunologischen Reaktionen. In: Metzner G., Weissenbacher E. R. (Hg.), *Candida-Infektionen des weiblichen Genitaltraktes*. Medifact, München, S. 25-32
- Kurtzmann C. P., Fell J. W. (1998), *The yeasts. A taxonomic study*, 4th edition. Elsevier, Amsterdam
- Ledger W. J., Witkin S. S. (2006), Are you a lumpner or a splitter? *Am J Obstet Gynecol* Vol 195:1205-1209
- Ledger W. J., Witkin S. S. (2007), *Vulvovaginal Infections*. ASM Press, Washington
- Mantovani A., Dejana E. (1989), Cytokines as communication signals between leukocytes and endothelial cells. *Immunology Today* Vol 10:370-375
- Mendling W., Koldovsky O. (1989), Immunological findings in patients with chronically recurrent vaginal candidosis and new therapeutical approaches. *Mycoses* 32:386-390
- Mendling W., Metzger P. (1994), Bestimmung des sekretorischen Immunglobulin A im Zervikovaginalsekret gesunder Frauen mit einer Elisa-Methode. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* Vol 54:417-420
- Mendling W., Koldovsky O. (1996), Investigations by Cell-Mediated Immunologic Tests and Therapeutic trails with Thymopentin in Vaginal Mycoses. *Inf Dis in Ob and Gyn* Vol 4:225-231
- Mendling W., Gutschmidt J. (1998a), Vergleich der Stammspezifität von Hefepilzen verschiedener Lokalisationen bei Frauen mit Vaginalkandidosen. *Mycoses* Vol 41 (Suppl. 2):23-25
- Mendling W. (1998b), Past and presence of mycology in German gynecology and and obstetrics. *Mycoses* Vol 41 (Suppl 2):26-30
- Mendling W. (2003a), DGGG Leitlinie Vulvovaginal-Kandidose. *Der Frauenarzt* Vol 44:781-785
- Mendling W. und Seebacher C. (2003b), Leitlinie zur Vulvovaginalkandidose: Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft und der Arbeitsgemeinschaft Infektionen und

Infektionsimmunologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe.
Mycoses Vol 46:365-369

Mendling W., Krauss C., Fladung B. (2004), A clinical multi-center-study comparing efficacy and tolerability of topical combination therapy with Clotrimazole (Canesten, two formats) with oral single dose fluconazole (Diflucan) in vulvovaginal mycoses. Mycoses Vol 47:136-142

Mendling W., Spitzbart H. (2005), Empfehlungen zur antimykotischen Therapie der vaginalen Hefepilz-Kolonisation von Schwangeren, um Kandidamykosen beim Neugeborenen zu verhüten. DGGG Leitlinienverzeichnis, Frauenarzt Vol 46:59-61

Mendling W. (2006), Vaginose, Vaginitis, Zervizitis und Salpingitis. Springer Medizin Verlag, Heidelberg

Mendling W., Meyer H., Göttlicher S. (2007), Stress als wesentliche Ursache der rezidivierenden Vaginalkandidose. Der Frauenarzt Vol 48:565-573

Mendling W. (2008), Leitlinie Vulvovaginalkandidose. AWMF online (im Erscheinen)

Metzner G. (1993) et.al., Erkrankungen mit Immunpathogenese. München, Bern, New York: Zuckschwerdt, 1993

Meyer H., Göttlicher S., Mendling W. (2006), Stress as a cause of chronic recurrent vulvovaginal candidosis and the effectiveness of the conventional antimycotic therapy. Mycoses 49:202-209

Milovanovic R. (1982), IgA-Antikörper im Vaginalsekret nach der Impfung mit SolcoTrichovac. Gynäk Rsch Vol 22 (Suppl. 2):46-48

Müller F-MC. et al. (1999), Adhärenz und Invasion. Mycoses Vol 42:39-42

Niemann D. (2005), Studie zum Nachweis von Candida-Spezies im Vaginalsekret unter besonderer Berücksichtigung von Candida dubliniensis. Dissertation Berlin

Odds F. C. et al. (1988), Candida concentrations in the vagina and their association with signs and symptoms of vaginal candidosis. JMed Vet Mycol Vol 26:277-283

Pichler W. (1995), Prinzipien des Immunsystems. Urban und Schwarzenberg, München

Pose M. (1999), Systemisch apparative Heliotherapie bei Kindern mit Atemwegsinfekten. Dissertation FU Berlin

Raab W. (2002), Lichttherapie – Geschichtlicher Überblick. In: Barth J. (Hrsg.), Naturheilverfahren und Unkonventionelle Medizinische Richtungen. Springer LoseblattSysteme, Heidelberg, Sektion 18.02, Mai

Ramm S. (1995), Rezidivschutz bei vaginaler Candidiasis – Sinnvolle therapeutische Alternative. Therapiewoche Vol 9:1838-1841

Reef S. E. (1995), Opportunistic candida infections in patients infected with HIV: prevention issues and priorities. *Clinical Infectious Diseases* Vol 21 (Suppl.1):99-102

Rieth H. (1967), D-H-S Diagnostik. *Fortschr Med* Vol 85:594-595

Rüchel R. (1982), Comparison of secretory proteinases from different strains of *Candida albicans*. *Sabouraudia* Vol 20:233-244

Rüttgers H. (1988), Bacterial Vaginitis: Protection against Infection and Secretory Immunglobulin Levels in the Vagina after Immunization Therapy with Gynatren®. *Gynecology & Obstet. Invest.* Vol 26:240-249

Ruhnke M. (2002), Pilzinfektionen bei immunsupprimierten Patienten. unimed science, Bremen

Sardyko N. V. (1998), Proliferative response and suppressor activity of lymphocytes in candidiasis. *Zhurnal microbiologii, Epidemiologii i Immunibiologii* Vol 3:51-55

Scherf H. P. (1996), Steigerung der Phagozytoserate polymorphkerniger Leukozyten durch UV Ganzkörperbestrahlung und extrakorporale Blutbestrahlung. *Dermat. Monatsschrift* Vol 171:319-323

Schildmann J. (2000), Auswirkungen einer seriellen Bestrahlung mit UVA-haltigem Spektrum versus UVB-haltigem Spektrum auf klinische und immunologische Parameter bei chronisch rezidivierender Vaginalkandidose. Unveröffentlichte Vorstudie bei Malte Bühring, Prof. Dr. med. Lehrstuhl für Naturheilkunde Universitätsklinikum Benjamin Franklin und Immanuel-Krankenhaus, Berlin-Wannsee

Schnell J. D. (1982), Vaginalmykose und perinatale Pilzinfektion. S. Karger, Basel

Schwarz T. F. (2003), Resistente Hefepilze auf dem Vormarsch. *gynäkologie + geburtshilfe* Vol 1:14

Seebacher C. (2005), Leitlinie Dermatologie/Mykologie – Candidose der Haut. AWMF online

Siboulet A. (1991), Impfung gegen nichtspezifische bakterielle Vaginose. *Gynäk. Rundschau* Vol 31:153-160

Siegel S. (2001), Nichtparametrische statistische Methoden. Klotz, Eschborn, 5. unveränderte Auflage

Siegrist J., Broer M., Junge A. (1996). Profil der Lebensqualität chronisch Kranker. Manual. Beltz Test GmbH, Göttingen

Sobel J. D. (1986), Recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med* Vol 315:1455-1458

Sobel J. D. (1993), Genital Candidiasis. In: Bodey, G. P. (Hrsg.), *Candidiasis: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment*. Raven Press, New York, 225-247

- Sobel J. D. (1998), Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *Am J Obstet Gynecol.* Vol 179:557-558
- Sobel J. D. (2003), Management of patients with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Drugs* Vol 63:1059-1066
- Sobel J. D., Duerr A. (2003), HIV Epidemiology Research Study (HERS) Group, Longitudinal study of mucosal *Candida* species colonization and candidiasis among human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and at-risk HIV-seronegative women. *Inf Dis in Ob and Gyn* Vol 188:118-127
- Sobel J. D. et al. (2004), Maintenance Fluconazole Therapy for Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. *The New England Journal of Medicine* Vol 351:876-883
- Sobel J. D. (2007), Vulvovaginal candidosis. *The Lancet* Vol 369:1961-1971
- Spitzbart H. (1988), Die tiefe Vaginalmykose - ein diagnostisch-therapeutisch schwieriges Krankheitsbild. *Zentralblatt Gynäkologie* Vol.110:19-20
- Spitzbart H. (1993), Die Bedeutung der *Candida*-Serologie für die rezidivierende Vaginalkandidose. In: Metzner G. (1993), Erkrankungen mit Immunpathogenese – Neue Therapiemöglichkeiten. Zuckschwerdt, München, S. 55-58
- Spitzbart H., Weissenbacher E. R. (2001), Immuntherapie bei chronisch rezidivierender Vulvovaginalcandidose. In: Metzner G. (Hg.), Immuntherapeutische Perspektiven in Klinik und Praxis. Zuckschwerdt, München, S. 102-107
- Tarry W. et al. (2005), *Candida albicans*: the estrogen target for vaginal colonization. *J Surg Res* Vol 129:278-282
- Tietz H. J., Sterry W. (1999), Antimykotika von A – Z. Blackwell Wissenschaftsverlag, Berlin Wien
- Tietz H. J. (2001), Ciclopirox-Olamin in der Therapie bei akuten und chronisch rezidivierenden vulvovaginalen Kandidosen. *Gyne* Vol 22:1-4
- Tietz H. J. (2007), Jede Mykose ist heilbar. Neue Aspekte der Diagnostik und Therapie von Vaginalmykosen mit Ciclopirox-Olamin. *Gynäkologie-Journal* Ausgabe 07-2007 (Verlag ASCONEX Husum)
- Trinchieri G., Scott P. (1994), The role of interleukin 12 in the immune response, disease and therapy. *Immunology Today* Vol 15:458-463
- Tolbert V. B. (2003), Relationship between *Candida* Species and Cytokine Gene Polymorphisms in Women with Chronic Recurrent Vulvovaginitis. Dissertation LMU München
- Thomas L. et al. (1998), Labor und Diagnose. Springer, 5. Auflage, S. 733-742, 759-762, 782-791

- Volk H.-D. et al. (1998), Zytokine und Zytokin-Rezeptoren. In: Thomas L. et al. (1998), Labor und Diagnose. Springer, 5. Auflage, S. 782-791
- Walker P. P. et al. (2000), Vaginal yeasts in the era of «over the counter» antifungals. *Sex Transm Infect* Vol 76:437-438
- WBA-Institut (1992), Projekt Nr. 339/105/92. Hamburg
- Weiß C. (2002), Basiswissen Medizinische Statistik. Springer, Berlin
- Weissenbacher E. R. et al. (2002), Diagnostik und Therapie der Chronisch Rezidivierenden Vulvo-Vaginal-Candidose (CRVVC). *Infektionen im neuen Millennium*. Medifact Publishing, München, S. 25-29
- Weissenbacher E. R., Weissenbacher T., Spitzbart H. (2004), Die Bedeutung der Interleukine und des Candida-IgE bei der chronisch rezidivierenden Vaginalcandidose. *Mycoses* Vol 47 (Suppl. 1):37-40
- Weissenbacher S., Witkin S. S., Tolbert V. (2000), Free in PMC Value of Candida polymerase chain reaction and vaginal cytokine analysis for the differential diagnosis of women with recurrent vulvovaginitis. *Infect Dis Obstet Gynecol* Vol. 8 :244-247
- Weissenbacher T. (2004), Nachweis von Candida und Bestimmung der Zytokine Interleukin-4, Interleukin-5 und Interleukin-13 sowie von Prostaglandin E2, Candida-spezifischem IgE und Gesamt-IgE im Vaginalsekret bei Frauen mit Verdacht auf chronisch rezidivierende Vulvovaginalcandidose. Dissertation LMU München
- Witkin S. S., Ledger W. J. (1986a), A macrophage defect in women with recurrent vaginitis and its reversal in vitro by prostaglandin inhibitors. *Am J Obstet Gynecol* 155:790-795
- Witkin S. S. (1986b), Inhibition of Candida-induced lymphocyte proliferation by antibody of Candida albicans. *Am J Obstet Gynecol* Vol 68:696-699
- Witkin S. S., Ledger W. J. (1988), A localized vaginal response in women with recurrent vaginitis. *J Allergy Clin Immunol* Vol 81:412-416
- Witkin S. S., Ledger W. J. (1989), Vaginal eosinophils and IgE antibodies to Candida albicans in women with recurrent vaginitis. *J Med Vet Mycol* Vol 27:57-58
- Witkin S. (1996), Synergism between candida albicans and histamine in the induction of prostaglandin E2: Susceptibility to recurrent vaginal candidal vaginitis, XI. Int. Taggung Inf Gyn Geburt Urol München 21.-25.2.1996
- Witkin S. S. (2000a), New insights into the immune pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Int J Gynecol Obstet* Vol 183:114-118
- Witkin S. S. et al. (2000b), Individual immunity and susceptibility to female genital tract infection. *Am J Obstet Gynecol* Vol 183:252-256

10 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Ablaufschema der Untersuchungsreihen.....	24
Tab. 2: Bestrahlungszeiten nach Hauttypeinteilung (Haut-Assessment).....	27
Tab. 3: Aufbau SF 36-Fragebogen zum Gesundheitszustand.....	33
Tab. 4: Aufbau PLC-Fragebogen zur Lebensqualität.....	34
Tab. 5: Demographische Daten – Alter.....	48
Tab. 6: Demographische Daten – Lebensgemeinschaft.....	48
Tab. 7: Demographische Daten – Nikotin- und Alkoholgewohnheiten.....	49
Tab. 8: Demographische Daten – Verhütung.....	49
Tab. 9: Anamnese – vaginale Symptomatik.....	49
Tab. 10: Anzahl der Rezidive vor Studienbeginn.....	50
Tab. 11: Subjektive Beschwerden an den Visiten 1, 2 und 3.....	51
Tab. 12: Mikroskopische Befunde an den Visiten 1, 2 und 3.....	55
Tab. 13: Positive Pilzkulturen ein Jahr vor der Behandlung und innerhalb der einjährigen Beobachtungszeit.....	56
Tab. 14: Mittlere Skalenwerte des PLC-Fragebogens zur Lebensqualität Skala 1-3.....	59
Tab. 15: Mittlere Skalenwerte des PLC-Fragebogens zur Lebensqualität Skala 4-6.....	60
Tab. 16: Mittlere Differenzen der PLC Skalen zwischen den Visiten – Vakzination.....	62
Tab. 17: Mittlere Differenzen der PLC Skalen zwischen den Visiten – Antimykotikum.....	62
Tab. 18: Mittlere Differenzen der PLC Skalen zwischen den Visiten – Heliotherapie.....	63
Tab. 19: Körperlicher Gesamtsummenscore (Mittelwerte und Konfidenzintervalle).....	66
Tab. 20: 95%-Konfidenzintervalle der mittleren Differenzen des körperlichen Gesamtsummenscores.....	67
Tab. 21: Psychischer Gesamtsummenscore (Mittelwerte und Konfidenzintervalle).....	68
Tab. 22: Differenzen zwischen den mittleren psychischen Gesamtsummenscores.....	69
Tab. 23: 95%-Konfidenzintervalle der mittleren Differenzen des psychischen Gesamtsummenscores.....	69
Tab. 24: Vorher-Nachher-Vergleich der Differenzen (V3-V1) aus den Summenscores der acht Dimensionen.....	73

Tab. 25: Signifikanzen – p-Werte der Vorher-Nachher-Analyse der mittleren Differenzen.....	74
Tab. 26: Befragung vor Studienbeginn – Bisherige Medikation.....	75
Tab. 27: Belastung der Partnerschaft durch Pilzinfektion.....	76
Tab. 28: Belastung der Sexualität durch Pilzinfektion.....	77
Tab. 29: Arzt als Gesprächspartner für pilzbedingte Konflikte.....	77
Tab. 30: Zufriedenheit mit Studientherapie.....	78
Tab. 31a: Vergleich Mann-Whitney-Test.....	80
Tab. 31b: Vergleich Mann-Whitney-Test.....	80
Tab. 32a: Mann-Whitney-Test Vergleich Visite 1 zu Visite 2.....	81
Tab. 32b: Mann-Whitney-Test Vergleich Visite 1 zu Visite 2.....	82
Tab. 33a: Mann-Whitney-Test Vergleich Visite 1 zu Visite 3.....	83
Tab. 33b: Mann-Whitney-Test Vergleich Visite 1 zu Visite 3.....	84
Tab. 34: Mittelwerte Interleukine und sIgA im Vergleich.....	87
Tab. 35: Immunreaktionen des T-Zellsystems sowie Immunglobuline im Blut (Auszug).....	102

11 **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Risikofaktoren für die rezidivierende Vaginalkandidose.....	10
Abb. 2: Abbildung einer Klinik mit Lichttherapie (Bereitstellung Prof. Bühring).....	18
Abb. 3: Juckreiz in % – Patientinnen an Visiten 1, 2 und 3.....	52
Abb. 4: Brennen in % – Patientinnen an Visiten 1, 2 und 3.....	52
Abb. 5: Schmerzen in % – Patientinnen an Visiten 1, 2 und 3.....	53
Abb. 6: pH-Wert Vaginalsekret Visite 1-3.....	54
Abb. 7: Veränderung der Doederleinflora Visite 1-3.....	55
Abb. 8: Rezidivhäufigkeit pro Jahr	56
Abb. 9: Rezidivbehandlung mit Fluconazol und/oder Ciclopirox-Olamin.....	58
Abb. 10: Mittelwerte des PLC-Fragebogen – Vakzination.....	60
Abb. 11: Mittelwerte des PLC-Fragebogen – Antimykotikum.....	61
Abb. 12: Mittelwerte des PLC-Fragebogen – Heliotherapie.....	61
Abb. 13: Mittlere körperliche Gesamtsummenscores SF 36.....	66
Abb. 14: Mittlere psychischer Gesamtsummenscores SF 36.....	68
Abb. 15: Mittlere Differenzen der SF 36 Subdimensionen in der Vakzinationsgruppe-Gruppe.....	71
Abb. 16: Mittlere Differenzen der SF 36 Subdimensionen in der Antimykotikum-Gruppe.....	72
Abb. 17: Mittlere Differenzen der SF 36 Subdimensionen in der Heliotherapie-Gruppe.....	72
Abb. 18: Medikamentenverbrauch Patientinnen.....	75
Abb. 19: Zufriedenheit mit Studientherapie.....	78
Abb. 20: Psychosomatisches Modell für die Entstehung von Vulvovaginalmykosen.....	96

FREIE UNIVERSITÄT BERLIN
Fachbereich Humanmedizin
Universitätsklinikum Benjamin Franklin
Klinik für Naturheilkunde und Allgemeinmedizin
Abteilung für Naturheilkunde
Leiter: Prof. Dr. med. M. Bühring

FU

BERLIN

Anhang 1 (1/5)

POSTANSCHRIFT: IMMANUEL-KRANKENHAUS Abteilung für Naturheilkunde
Königstraße 63, D - 14109 Berlin

06.03.02

Einverständniserklärung

Studie: Dreiarmlige klinische Therapiestudie zur Behandlung von wiederholt auftretenden Pilzinfektionen im Genitalbereich.

Patientin.....
Name/Vorname

Geb.-Datum..... Pat.-Nr.....

Ich bin durch meinen Arzt.....

über Ziel, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung dieser Studie aufgeklärt worden. Alle meine Fragen dazu wurden beantwortet.

Ich willige in die Teilnahme an dieser Studie ein. Mir ist bekannt, daß ich jederzeit ohne Angaben von Gründen meine Einwilligung widerrufen kann, ohne daß mir daraus Nachteile für meine Behandlung entstehen.

Mir ist bekannt, daß zu meinem Schutz eine Versicherung abgeschlossen wurde. Was ich zu beachten habe, um diesen Versicherungsschutz nicht zu gefährden, wurde mitgeteilt.

Ich versichere, daß ich mich im Zeitraum der Studie nur im Einvernehmen mit meinem behandelnden Frauenarzt einer anderen Behandlung unterziehe, Notfälle sind von dieser Regelung selbstverständlich ausgeschlossen. Eine Notfallbehandlung werde ich dem Prüfarzt nachträglich melden.

Insofern im Zusammenhang mit der klinischen Studie die Zeichen einer Erkrankung oder Befindensstörung neu auftreten, so melde ich diese sofort dem Prüfarzt und informiere auch die zuständige Versicherung.

Bei wissenschaftlichen Untersuchungen werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie die folgende freiwillige Einwilligung voraus:

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobene Daten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung weitergegeben werden können.

Ich entbinde die/ den Prüferin/-arzt gegenüber den staatlichen Gesundheitsbehörden und gegenüber dem Monitor von ihrer/ seiner Schweigepflicht insofern, als Gesundheitsbehörden und Monitor, soweit zur Überprüfung der korrekten Datenübertragung erforderlich, Einsicht in die im Rahmen dieser klinischen Prüfung erfolgten Originalaufzeichnungen nehmen können. Ich erkläre ausdrücklich, dass ich das fett gedruckte Datenschutzkapitel in der Patienteninformation gelesen habe.

Ort

Datum

.....
Unterschrift des Arztes

.....
Unterschrift der Patientin

FREIE UNIVERSITÄT BERLIN
Fachbereich Humanmedizin
Universitätsklinikum Benjamin Franklin
Klinik für Naturheilkunde und Allgemeinmedizin
Abteilung für Naturheilkunde
Leiter: Prof. Dr. med. M. Bühring

FU

BERLIN

Ausgang 1 (3/5)

POSTANSCHRIFT: IMMANUEL-KRANKENHAUS Abteilung für Naturheilkunde
Königstraße 63, D - 14109 Berlin

06.03.02

Information für die Patientinnen

Dreiarmige, klinische Therapiestudie zur Behandlung von wiederholt auftretenden Pilzinfektionen im Genitalbereich.

Sehr geehrte Patienten,

zunächst bedanken wir uns für Ihr Interesse an dieser Behandlungsstudie.

Dieser Handzettel soll Ihnen erste Informationen zum Studienablauf und zum medizinischen Hintergrund der Therapien vermitteln.

Sie leiden unter einer wiederkehrenden Candida-Infektion im Genitaltrakt, deren Ursache sehr wahrscheinlich in einer Störung der immunologischen Abwehr liegt. Zur Behandlung dieser Krankheit werden z. Zt. verschiedene Therapien eingesetzt, deren Effektivität im Vergleich noch nicht ausreichend untersucht ist.

Insbesondere ist es von erheblicher Bedeutung für die therapeutische Praxis wissenschaftlich abzuklären, welche Behandlungsstrategie für die chronische Verlaufsform der vaginalen Pilzinfektion auf Dauer am wirksamsten ist. Kurzfristige Behandlungserfolge werden zweifelsohne am ehesten mit sog. Anti-Mykotika (Anti-Pilz-Mittel) erzielt.

Studienverlauf und Therapien:

Eine Gruppe von Ihnen erhält eine sog. Lichttherapie. Wie Sie vielleicht wissen, wird Licht medizinisch in vielfacher Hinsicht therapeutisch eingesetzt, z. B. als unspezifische Reizbehandlung zur Steigerung der Infektabwehr, zur Behandlung von Depressionen oder zur Verbesserung von Herz-Kreislauffunktionen, auch Veränderungen im Hormon- und Knochenstoffwechsel konnten belegt werden. Schwerwiegende Nebenwirkungen oder Komplikationen der Therapie konnten bislang nicht festgestellt werden.

Eine zweite Gruppe behandeln wir mit einer anderen immunstimulierenden Therapie. Intramuskulär werden wir 3-5mal Injektionen mit inaktivierten Laktobazillus-Stämmen vornehmen. Auch diese Behandlung wird im allgemeinen gut vertragen, gelegentlich können Fieber und grippeähnliche Symptome auftreten und lokal kann es an der Injektionsstelle zu Entzündungsreaktionen kommen. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind in der Literatur nur ein einziges Mal beschrieben (generalisierte allergische Reaktion nach Injektion).

Die Behandlung mit einem antimykotischen Präparat stellt eine effektive Standardtherapie dar, die im allgemeinen gut verträglich ist und so gut wie keine unerwünschten Wirkungen zeigt.

Der Studienablauf gestaltet sich wie folgt:

1. Körperliche Untersuchung durch die Studienärzte, laborchemische und mikrobiologische Untersuchung.
2. Nach einem Zufallsprinzip werden Sie einer von drei Untersuchungsgruppen zugeordnet. Die Behandlung dauert max. 6 Wochen.
3. Nach der Behandlung erfolgt erneut eine körperliche Untersuchung, Laborchemie und Mikrobiologie werden ebenfalls wiederholt.
Ein viertel und ein halbes Jahr nach der Behandlung werden Sie erneut körperlich untersucht und schriftlich nach befragt. Bei typischen Beschwerden im Genitalbereich in dieser Zeit erfolgt eine erneute gynäkologische Untersuchung durch die Prüfärzte. Wir bitten Sie im gesamten Studienzeitraum ein Tagebuch über Ihre Beschwerden zu führen

Studienziel:

Ziel dieser Studie ist es, eine Verminderung der Häufigkeit des Wiederauftretens dieser Erkrankung zu bewirken und die Wirksamkeit der verschiedenen Therapiearme im Vergleich zu testen.

Bei eventuell auftretenden Beschwerden oder Komplikationen oder Veränderungen jedweder medizinischer Therapie während der Studie melden Sie sich bitte umgehend bei einem der Studienärzte. Eine Schwangerschaft muß den Prüfärzten unmittelbar nach Bekanntwerden mitgeteilt werden.

Freiwilligkeit der Teilnahme an der Studie:

Selbstverständlich können Sie jederzeit, ohne die Angabe von Gründen und ohne daß Ihnen daraus ein Nachteil entsteht, aus der Studie wieder ausscheiden.

Versicherung:

Sollte wider Erwarten bei Ihnen doch eine Schädigung durch die Behandlung bzw. das Prüfärzneimittel auftreten, so trägt eine eigens für diese Studie abgeschlossenen Probandenversicherung entsprechend § 40 AMG alle Folgekosten.

Sie sind als Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung entsprechend den gesetzlichen Bestimmungen gegen etwaige im Zusammenhang mit der Prüfung auftretende Gesundheitsschädigungen versichert. Davon ausgeschlossen sind allerdings Gesundheitsschädigungen und Verschlimmerungen bereits bestehender Krankheiten, die auch dann eingetreten wären, wenn Sie nicht an der Prüfung teilgenommen hätten.

Sie gefährden Ihren Versicherungsschutz, wenn Sie sich während der Dauer einer klinischen Prüfung einer anderen medizinischen Behandlung ohne Zustimmung des Leiters der klinischen Prüfung oder des Prüfarztes unterziehen oder eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, nicht unverzüglich anzeigen.

Dies gilt natürlich nicht im Rahmen von Notfallsituationen, wie z.B. die notärztliche Versorgung bei Verkehrsunfällen, in denen die Zustimmung des Prüfarztes oder des Leiters der klinischen Prüfung nicht eingeholt werden kann. Auch hier bleibt der Versicherungsschutz selbstverständlich bestehen. Dennoch müssen Sie Ihren Prüfarzt über die zusätzliche medizinische Versorgung nachträglich informieren.

Die Versicherungsbestimmungen sehen es vor, dass eine Gesundheitsschädigung dem Versicherer vom Geschädigten anzuzeigen ist. Sie können die Anzeige aber auch dem Prüfarzt oder dem Leiter der klinischen Prüfung erstatten, da diese auch zur Weitergabe verpflichtet sind.

Dokumentation und Datenschutz:

Während der Behandlung mit Arzneimitteln werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und niedergeschrieben. Die Aufzeichnung der im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobenen Daten erfolgt zunächst in Originalunterlagen bzw. Ihrer Krankenakte, in die der behandelnde Arzt auch bisher alle Befunde eingetragen hat. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich anonymisiert in einen gesonderten Dokumentationsbogen eingetragen. Nach dem deutschen Arzneimittelgesetz ist die Durchführung einer klinischen Prüfung nur zulässig, wenn Sie mit der Aufzeichnung Ihrer Krankheitsdaten und deren Weitergabe an die zuständigen Gesundheitsbehörden (örtliche Überwachungsbehörde und Bundesgesundheitsbehörden) einverstanden sind.

Mit Ihrem Einverständnis zur Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entbinden Sie die Prüfarzte gegenüber den staatlichen Stellen von ihrer Schweigepflicht insofern, als die Gesundheitsbehörden, soweit zur Überprüfung der korrekten Datenübertragung notwendig, Einsicht in die im Rahmen dieser klinischen Prüfung erfolgten Originalaufzeichnungen nehmen können.

Weitere Fragen:

Wenn Sie Fragen in Bezug auf die Studie oder medizinische Fachbegriffe haben, können Sie sich jederzeit an Ihren betreuenden Prüfarzt wenden, der gerne bereit ist, Ihre Anliegen mit Ihnen zu besprechen. Ihre persönlichen Angaben werden vertraulich behandelt. Sollten während oder nach Beendigung der Studie Beeinträchtigungen Ihrer Gesundheit auftreten, wenden Sie bitte auch an den jeweiligen diensthabenden Prüfarzt.

Wenn alle mit Ihrer Teilnahme an der Studie verknüpften Fragen geklärt sind und Sie teilnehmen möchten, unterschreiben Sie bitte die Einverständniserklärung.

Das positive Votum einer Ethik-Kommission liegt vor.

Wir danken für Ihre Mitarbeit!



Deutsches Netz
Gesundheitsfördernder
Krankenhäuser gem. e.V.



Health
Promoting
Hospitals

Ein Netz der
Weltgesundheitsorganisation
(WHO)



Auhang 2 (112)
URBAN
KLINIKUM

Dokumentationsbogen "UV-Therapie und Vulvovaginale Candidose"

Name+ Vorname:

Adresse:

Tel.:

Pat.Nr:

Geburtsdatum:

Familienstand:

ledig
verheiratet
verwitwet

Partnerschaften:

ja

nein

Kinder:

ja

nein

Anzahl:

Untersuchungsdatum:

Zuweisender Arzt:

Nikotinabusus:

ja(...Zig./d)

nein

Alkohol(regelmäßig):

ja(...Menge/die)

nein

Medikamente:

ja

nein

Welche?

Begleiterkrankungen:

Allergie:

Gynäkologische Anamnese:

Menarche:

Kontrazeptiva:

.....

Pille

IUP

Kondome

Diaphragma

Nein

L.R.+Zykluslänge:

Beginn der Beschwerden:

Symptome:

Dauer der jetzigen Beschwerden (Tage):



Häufigkeit der Rezidive pro Jahr:

Jahreszeitliche Häufung im

Juckreiz im Introitus	ja	nein
Brennen der Vulva	ja	nein
Schmerzen der Vulva	ja	nein
Dysurie	ja	nein
Dyspareunie	ja	nein
Ausfluß	ja	nein

Körperlicher Untersuchungsbefund:

Rötung der Vulva	ja	nein
Kolpitis	ja	nein
Fluor:	dünn	dick
	gelb-eitrig	weiß
	übelriechend	grün

ph-Vaginalsekret:.....

Nativpräparat aus Vaginalsekret:

Döderleinflora
mehr als 25 Leukos /Gesichtsfeld(400-fach)
Bakterielle Vaginose/Clue Cells
Trichomonaden
Blastosporen
Pseudohyphen
Pilzmycel
Sporen

Pilzkultur:

Hefepilz:Candida.....

SS-Test:

Diagnose:

Rez.Vulvovaginalcandidose(VVC):2-4 Rezidive/Jahr

Chron.-rez.VVC:mehr als 4 Rezidive/Jahr

SF-36

Anhang 3 (1/6)

FRAGEBOGEN ZUM GESUNDHEITZUSTAND

In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Ausgezeichnet	1
Sehr gut	2
Gut	3
Weniger gut	4
Schlecht	5

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Derzeit viel besser als vor einem Jahr.	1
Derzeit etwas besser als vor einem Jahr	2
Etwa so wie vor einem Jahr	3
Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr	4
Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr.	5

3. Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

Tätigkeiten	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a) anstrengende Tätigkeiten , z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
b) mittelschwere Tätigkeiten , z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
c) Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
d) mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
e) einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
f) sich beugen, knien, bücken	1	2	3
g) mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
h) mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
i) eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
j) sich baden oder anziehen	1	2	3

4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer **körperlichen Gesundheit** irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

	JA	NEIN
a) Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b) Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c) Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
d) Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. ich mußte mich besonders anstrengen)	1	2

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund **seelischer Probleme** irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten).

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

	JA	NEIN
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden und Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Überhaupt nicht	1
Etwas	2
Mäßig	3
Ziemlich	4
Sehr	5

7. Wie stark wären Ihre Schmerzen in den vergangen 4 Wochen?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Ich hatte keine Schmerzen	1
Sehr leicht	2
Leicht	3
Mäßig	4
Stark	5
Sehr stark	6

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagsaktivitäten zu Hause und im Beruf behindert?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Überhaupt nicht	1
Etwas	2
Mäßig	3
Ziemlich	4
Sehr	5

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht). Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

BEFINDEN	Immer	Mei- stens	Ziem- lich oft	Manch- mal	Selten	Nie
a) voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
b) sehr nervös?	1	2	3	4	5	6
c) so niedergeschlagen, daß Sie nichts aufheitern konnte?	1	2	3	4	5	6
d) ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
e) voller Energie?	1	2	3	4	5	6
f) entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
g) erschöpft?	1	2	3	4	5	6
h) glücklich?	1	2	3	4	5	6
i) müde?	1	2	3	4	5	6

10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Immer	1
Meistens	2
Manchmal	3
Selten	4
Nie	5

11. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
a) Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
b) Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
c) Ich erwarte, daß meine Gesundheit nachläßt	1	2	3	4	5
d) Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5

Anhang 4 (1/10)

PLC

Code-Nr.:

Sehr geehrte Patientin !

Sehr geehrter Patient !

Bitte beantworten Sie alle Fragen so, wie es Ihrem eigenen Empfinden am besten entspricht. Kreuzen Sie bitte bei jeder Frage - wenn nicht anders angegeben - nur eine Antwortmöglichkeit an. Sollten Sie zwischen zwei Antworten schwanken, so entscheiden Sie sich für diejenige, die Ihres Erachtens am ehesten zutrifft (bitte keine Kreuze zwischen den Zahlen!).

Die Fragen haben im allgemeinen folgende Form :

z.B.: Wie gut waren Sie in den letzten 7 Tagen insgesamt in der Lage, alle Anforderungen zu erfüllen, die an Sie im Beruf oder Haushalt gestellt werden

gar nicht	schlecht	mäßig	gut	sehr gut
0	1	2	3	4

Beziehen Sie Ihre Antworten - wenn nicht anders angegeben - auf den Zeitraum der letzten 7 Tage.

Ihre Angaben werden selbstverständlich vertraulich behandelt und ohne Namensnennung ausgewertet. Ihr Patienten-Code ist nur Ihrem Arzt bekannt.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Wie sehr fühlten Sie sich in den letzten 7 Tagen insgesamt

in Ihrer Leistungsfähigkeit eingeschränkt

gar nicht 0	etwas 1	mäßig 2	stark 3	sehr stark 4
----------------	------------	------------	------------	-----------------

Wie gut waren Sie in den letzten 7 Tagen insgesamt in der Lage...

alle Anforderungen zu erfüllen, die an Sie im Beruf oder im Haushalt gestellt werden

gar nicht 0	schlecht 1	mäßig 2	gut 3	sehr gut 4
----------------	---------------	------------	----------	---------------

körperlich anstrengende Arbeiten zu verrichten

gar nicht 0	schlecht 1	mäßig 2	gut 3	sehr gut 4
----------------	---------------	------------	----------	---------------

sich den ganzen Tag zu konzentrieren

gar nicht 0	schlecht 1	mäßig 2	gut 3	sehr gut 4
----------------	---------------	------------	----------	---------------

Hektik und Stress bei der alltäglichen Arbeit auszuhalten

gar nicht 0	schlecht 1	mäßig 2	gut 3	sehr gut 4
----------------	---------------	------------	----------	---------------

Ihren Hobbies nachzugehen

gar nicht 0	schlecht 1	mäßig 2	gut 3	sehr gut 4
----------------	---------------	------------	----------	---------------

sich zu etwas aufzuraffen

gar nicht 0	schlecht 1	mäßig 2	gut 3	sehr gut 4
----------------	---------------	------------	----------	---------------

Anhang 4 (3/10)

Wie gut waren Sie in den letzten 7 Tagen insgesamt in der Lage...

abzuschalten und zu entspannen

gar nicht 0	schlecht 1	mäßig 2	gut 3	sehr gut 4
----------------	---------------	------------	----------	---------------

sich von Ihren Sorgen und Ängsten abzulenken oder ablenken zu lassen

gar nicht 0	schlecht 1	mäßig 2	gut 3	sehr gut 4
----------------	---------------	------------	----------	---------------

etwas mit Appetit zu essen

gar nicht 0	schlecht 1	mäßig 2	gut 3	sehr gut 4
----------------	---------------	------------	----------	---------------

nachts gut zu schlafen

gar nicht 0	schlecht 1	mäßig 2	gut 3	sehr gut 4
----------------	---------------	------------	----------	---------------

etwas zu genießen oder sich über etwas zu freuen

gar nicht 0	schlecht 1	mäßig 2	gut 3	sehr gut 4
----------------	---------------	------------	----------	---------------

sich für etwas zu interessieren

gar nicht 0	schlecht 1	mäßig 2	gut 3	sehr gut 4
----------------	---------------	------------	----------	---------------

den Kontakt zu Freunden oder Bekannten aufrechtzuerhalten

gar nicht 0	schlecht 1	mäßig 2	gut 3	sehr gut 4
----------------	---------------	------------	----------	---------------

(Schablone 2)

Anhang 4 (4/10)

Wie gut waren Sie in den letzten 7 Tagen insgesamt in der Lage...

anderen Hilfe und Unterstützung zu geben

gar nicht	schlecht	mäßig	gut	sehr gut
0	1	2	3	4

anderen mitzuteilen, was Sie bewegt

gar nicht	schlecht	mäßig	gut	sehr gut
0	1	2	3	4

an dem, was andere bewegt, Anteil zu nehmen

gar nicht	schlecht	mäßig	gut	sehr gut
0	1	2	3	4

gemeinsam mit anderen etwas zu unternehmen

gar nicht	schlecht	mäßig	gut	sehr gut
0	1	2	3	4

Ihre Wünsche und Bedürfnisse durchzusetzen

gar nicht	schlecht	mäßig	gut	sehr gut
0	1	2	3	4

selbst etwas dazu beizutragen, daß es Ihnen besser geht

gar nicht	schlecht	mäßig	gut	sehr gut
0	1	2	3	4

alltäglichen Ärger oder Enttäuschungen zu ertragen

gar nicht	schlecht	mäßig	gut	sehr gut
0	1	2	3	4

(Schablone 3)

Auftrag 4 (5/10)

In welchem Ausmaß fühlten Sie sich in den letzten 7 Tagen...

traurig und niedergeschlagen

gar nicht 0	etwas 1	mäßig 2	stark 3	sehr stark 4
----------------	------------	------------	------------	-----------------

aufmerksam und konzentriert

gar nicht 0	etwas 1	mäßig 2	stark 3	sehr stark 4
----------------	------------	------------	------------	-----------------

nervös und aufgeregt

gar nicht 0	etwas 1	mäßig 2	stark 3	sehr stark 4
----------------	------------	------------	------------	-----------------

gut gelaunt und guter Dinge

gar nicht 0	etwas 1	mäßig 2	stark 3	sehr stark 4
----------------	------------	------------	------------	-----------------

teilnahmslos und gleichgültig

gar nicht 0	etwas 1	mäßig 2	stark 3	sehr stark 4
----------------	------------	------------	------------	-----------------

beunruhigt und besorgt

gar nicht 0	etwas 1	mäßig 2	stark 3	sehr stark 4
----------------	------------	------------	------------	-----------------

aktiv und voll Energie

gar nicht 0	etwas 1	mäßig 2	stark 3	sehr stark 4
----------------	------------	------------	------------	-----------------

(Schablone 4)

Anhang 4 (6/10)

In welchem Ausmaß fühlten Sie sich in den letzten 7 Tagen...

ausgeglichen und entspannt

gar nicht 0	etwas 1	mäßig 2	stark 3	sehr stark 4
----------------	------------	------------	------------	-----------------

erschöpft und matt

gar nicht 0	etwas 1	mäßig 2	stark 3	sehr stark 4
----------------	------------	------------	------------	-----------------

gereizt und ärgerlich

gar nicht 0	etwas 1	mäßig 2	stark 3	sehr stark 4
----------------	------------	------------	------------	-----------------

ängstlich und bedroht

gar nicht 0	etwas 1	mäßig 2	stark 3	sehr stark 4
----------------	------------	------------	------------	-----------------

verzweifelt und hoffnungslos

gar nicht 0	etwas 1	mäßig 2	stark 3	sehr stark 4
----------------	------------	------------	------------	-----------------

hoffnungsvoll und zuversichtlich

gar nicht 0	etwas 1	mäßig 2	stark 3	sehr stark 4
----------------	------------	------------	------------	-----------------

einsam, auch wenn Sie in Gesellschaft waren

gar nicht 0	etwas 1	mäßig 2	stark 3	sehr stark 4
----------------	------------	------------	------------	-----------------

(Schablone 5)

Anhang 4 (7/10)

In welchem Ausmaß fühlten Sie sich in den letzten 7 Tagen...

einer vertrauten Person richtig nahe

gar nicht 0	etwas 1	mäßig 2	stark 3	sehr stark 4
----------------	------------	------------	------------	-----------------

wohl und zugehörig im Kreise von Familie oder Freunden

gar nicht 0	etwas 1	mäßig 2	stark 3	sehr stark 4
----------------	------------	------------	------------	-----------------

Wie sehr hatten Sie in den letzten 7 Tagen...

den Eindruck, andere würden sich von Ihnen zurückziehen

gar nicht 0	etwas 1	mäßig 2	stark 3	sehr stark 4
----------------	------------	------------	------------	-----------------

das Gefühl, ernstgenommen und verstanden zu werden

gar nicht 0	etwas 1	mäßig 2	stark 3	sehr stark 4
----------------	------------	------------	------------	-----------------

das Gefühl, daß Ihnen alles schnell zu anstrengend wird

gar nicht 0	etwas 1	mäßig 2	stark 3	sehr stark 4
----------------	------------	------------	------------	-----------------

(Schablone 6)

Anhang 4 (8/10)

Achtung: Die folgenden Fragen bitten wir Sie lediglich beim ersten Ausfüllen dieses Fragebogens zu beantworten!

Geschlecht männlich
weiblich

Wann sind Sie geboren? Geburtsjahr: []

Welchen Familienstand haben Sie?

- A Ich bin verheiratet und lebe mit meinem Ehepartner zusammen
B Ich bin verheiratet und lebe von meinem Ehepartner dauernd getrennt
C Ich bin ledig
D Ich bin geschieden
E Ich bin verwitwet

Leben Sie mit einem Partner zusammen?

ja
nein

Welchen höchsten allgemeinbildenden Schulabschluß haben Sie?

- A Ich habe den Hauptschulabschluß (Volksschulabschluß)
B Ich habe den Realschulabschluß (Mittlere Reife)
C Ich habe die Fachhochschulreife
D Ich habe die allg. oder fachgebundene Hochschulreife (Abitur)

Welchen beruflichen Ausbildungsabschluß haben Sie?
(Bitte nur den höchsten Abschluß nennen!)

- A Ich bin noch in beruflicher Ausbildung (Auszubildende/r), Student/in
B Ich habe keinen beruflichen Abschluß und bin nicht in beruflicher Ausbildung
C Ich habe eine betriebliche Berufsausbildung (Lehre) mit Erfolg abgeschlossen
D Ich habe eine Ausbildung an einer Fachschule, Meister-, Technikerschule, Berufs- oder Fachakademie mit Erfolg abgeschlossen
E Ich habe einen Fachhochschulabschluß
F Ich habe einen Universitätsabschluß

Anhang 4 (9/10)

Gibt es Personen - in Ihrer Familie oder in Ihrem Freundeskreis -, die für Sie wichtig sind und auf deren Hilfe Sie sich wirklich verlassen können?

- nein, keine Person
- ja, eine Person
- ja, mehrere Personen

Gab es in den letzten 6 Monaten irgendwelche Ereignisse, die für Sie besonders wichtig waren oder die Ihr Leben veränderten? (z.B. Tod od. schwere Krankheit einer nahestehenden Person, folgenreiche berufliche Veränderung, Trennung, Umzug)

- nein
- ja, nämlich _____

Gab es sonst irgendetwas, das Ihr Befinden in den letzten 7 Tagen deutlich beeinflusste? (z.B.: gesundheitliche Beeinträchtigung, Ärger, Aufregung)

- nein
- ja, nämlich _____

Man weiß, daß manche Krankheiten, aber auch einige Medikamente, die Sexualität des Patienten beeinflussen können. Wir möchten Sie zum Schluß fragen:

Haben Sie Beeinträchtigungen oder Veränderungen Ihrer Sexualität beobachtet? (Mehrfachnennungen möglich)

- nein, keine Beeinträchtigung oder Veränderung
- ja, Abnahme des sexuellen Verlangens
- ja, Schwierigkeiten aufgrund der körperlichen Anstrengung beim Geschlechtsverkehr
- ja, sexuelle Funktionsstörungen, z.B. Schwierigkeiten bei der Erektion oder beim Orgasmus
- entfällt, da seit längerem keine sexuellen Aktivitäten

Anhang 4 (10/10)

Sind Sie zur Zeit berufstätig bzw. befinden Sie sich in einem Arbeitsverhältnis?

ja (auch bei Unterbrechung der Berufstätigkeit, z.B. durch
Krankheit, für nicht länger als 1/2 Jahr) []

Welche Tätigkeit üben Sie aus?

Anzahl der Wochenstunden: _____
falls nicht vollzeit erwerbstätig (ca. 38,5 Wochenstunden):
ich übe unabhängig von meiner Krankheit eine
Teilzeittätigkeit aus []
meine Teilzeittätigkeit ergibt sich aus einer
krankheitsbedingten Erwerbsminderung []

nein []

Welche Aussage trifft für Sie zu, falls Sie gegenwärtig nicht berufstätig sind?

- A Ich bin Rentner(in) []
und zwar seit (Jahr) _____
vor meiner Rente war ich berufstätig,
und zwar zuletzt als: _____
- B Ich war nie berufstätig (z.B. Hausfrau) []
- C Ich bin arbeitslos []
- D Ich bin länger als 1/2 Jahr krankgeschrieben []
- E Ich nehme an einer Umschulungs- oder
Rehabilitationsmaßnahme teil []
- F Anderes, und zwar _____ []

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit !

Anhang 5 (1/9)

Fragebogen:

1. Studiennummer (siehe Tagebuch):
Alter
Beruf
2. Wie oft mussten Sie im letzten Jahr **vor** Studienbeginn Medikamente gegen die vaginale Pilzkrankung anwenden?

lokal ca. Mal systemisch ca. Mal
3. Gab es unerwünschte Nebenwirkungen? ja... nein...
Wenn ja, welche?
.....
.....
.....
.....
4. An welche Präparate können Sie sich konkret erinnern und wie häufig haben Sie es jeweils angewandt?
.....
.....
.....
.....
5. Welches Medikament hat Ihnen am meisten geholfen?
6. Haben Sie sich die Medikamente auch selbst besorgt, ohne Wissen der Gynäkologen?

ja ... nein ...

Wenn ja, wie oft?
Welche Symptome hatten Sie zu diesem Zeitpunkt?
.....
.....
.....
.....

Aulaufsatz (2/4)

7. Haben Sie auch nicht-medikamentöse Behandlungsversuche unternommen?

ja ... nein ...

Wenn ja, welche?

.....
.....
.....
.....
.....

8. Welche naturheilkundlichen Therapien einschließlich Homöopathie, Akupunktur etc. haben Sie ausprobiert?

.....
.....
.....
.....

9. Haben Sie sich bislang auch mit speziellen Diäten behandelt?

ja ... nein ...

Wenn ja, welche?

.....
.....
.....

Mit welchem Erfolg?

.....
.....

10. Litten Sie unter einem Pilzbefall im Magen-Darmtrakt?

ja ... nein ...

Wenn ja, welche Behandlung haben Sie erfahren und mit welchem Erfolg?

.....
.....

Αυγουστος (3/4)

11. Wie zufrieden waren Sie jeweils mit dem Behandlungserfolg der nicht-medikamentösen Therapien?

- | | |
|---------------------------|-------------------------|
| 1. sehr unzufrieden | 2. ziemlich unzufrieden |
| 3. einigermaßen zufrieden | 4. sehr zufrieden |

(Bitte eine Zahl jeweils der durchgeführten Therapie w.o. zuordnen!)

12. Wie zufrieden waren Sie in den letzten 12 Monaten mit der Behandlung durch Ihren Frauenarzt bezüglich der Pilzerkrankung?

- | | |
|---------------------------|-------------------------|
| 1. sehr unzufrieden | 2. ziemlich unzufrieden |
| 3. einigermaßen zufrieden | 4. sehr zufrieden |

13. Wie belastet ist Ihre Partnerschaft durch die Pilzerkrankung?

- | | |
|--------------------------|-------------------|
| 1. sehr belastet | 3. kaum belastet |
| 2. einigermaßen belastet | 4. nicht belastet |

.....
.....

14. Wie belastet ist Ihre Sexualität durch die Pilzerkrankung?

- | | |
|--------------------------|-------------------|
| 1. sehr belastet | 3. kaum belastet |
| 2. einigermaßen belastet | 4. nicht belastet |

15. Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem Sexualleben?

- | | |
|---------------------------|-------------------------|
| 1. sehr unzufrieden | 2. ziemlich unzufrieden |
| 3. einigermaßen zufrieden | 4. sehr zufrieden |

16. Wie zufrieden ist ihr Partner mit Ihrem Sexualleben?

- | | |
|---------------------------|-------------------------|
| 1. sehr unzufrieden | 2. ziemlich unzufrieden |
| 3. einigermaßen zufrieden | 4. sehr zufrieden |

17. Können Sie mit Ihrem Partner über die sexuellen Konflikte sprechen, die sich aus der Pilzerkrankung für Sie ergeben?

ja ... nein ...

Wenn nein, warum nicht?

.....
.....
.....

18. Mit wem sprechen Sie über Probleme, die im Bereich Sexualität auftreten?

- | | | | |
|------------|--------------|------------------|---------------------|
| 1. Partner | 4. Freund | 7. Bruder | 10. Psychotherapeut |
| 2. Mutter | 5. Freundin | 8. Gynäkologin/e | 11. Andere |
| 3. Vater | 6. Schwester | 9. Hausarzt | |

.....
.....

19. Können Sie mit Ihrem Arzt über die Konflikte sprechen, die sich aus der Pilzerkrankung für Sie ergeben?

ja ... nein ...

Wenn nein, warum nicht?

- | | |
|---------------------|--|
| 1. keine Zeit | 2. Möchte die Gynäkologin nicht belasten |
| 3. aus Scham | 4. Thema hat keinen Platz |
| 5. kein Verständnis | 6. Andere Gründe |

.....
.....
.....

20. Wie könnte Ihrer Einschätzung nach die Behandlung vaginaler Pilzerkrankungen verbessert werden?

.....
.....
.....
.....

Vielen Dank für Ihre Angaben!

13 Eidesstattliche Erklärung

Ich, Victoria Birkner, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

„Dreiarmlige klinische Therapiestudie zur Behandlung der chronisch rezidivierenden Vaginalkandidose mit einer apparativen Heliotherapie im Vergleich zu einer antimykotischen Therapie (Ciclopirox-Olamin) und einer Vakzinationsbehandlung (Inaktivierte Laktobazillusstämmen)“

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum 11. 2. 2009

Unterschrift Victoria Birkner

14 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

15 Danksagung

Mein größter Dank gilt Herrn Prof. Dr. W. Mendling, Direktor der Kliniken für Gynäkologie und Geburtsmedizin der Vivantes Kliniken Am Urban und im Friedrichshain, für die Überlassung des Themas und seiner effektiven und immer motivierenden Unterstützung meiner Dissertation. Seine fachliche Kompetenz und sein großes Interesse an der Forschung für dieses Gebiet haben meine praktische Arbeit und die Weiterbildung zur Frauenärztin maßgeblich geprägt.

Von großer Bedeutung war die Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Naturheilkunde unter Prof. Dr. M. Bühring in Berlin. Ich möchte mich besonders herzlich bei meinem Kollegen und Prüfarzt der Studie Dr. med. M. Essers für die wertvolle Zusammenarbeit bedanken, mit seiner Hilfe wurden die exakte Durchführung der Heliotherapie sowie die gemeinsamen, regelmäßigen Untersuchungen der Patientinnen gewährleistet.

Der Firma Dr. Kern GmbH, Sonnendusche Tan Can, danke ich für die Bereitstellung der technischen Infrastruktur der Heliotherapie sowie der großzügigen Finanzierung der Studie.

Maßgeblich beteiligt an der praktischen Umsetzung und Auswertung der Immunologischen Untersuchungsparameter waren Frau Prof. Dr. rer. nat. Ursula Koldovsky und deren Doktorandin Frau Simone Bork der Heinrich-Heine-Universitätsklinik Düsseldorf, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Immunologie. Ihnen danke ich sehr für die kompetente Zusammenarbeit. Mein Dank gilt den zuverlässigen Mitarbeiterinnen des Präsenzlabors des Klinikum Am Urban sowie der Abteilung für Labormedizin im Klinikum am Friedrichshain unter der Leitung von PD Dr. J. Kaden sowie seinem Vorgänger PD Dr. C. Patzelt. Wertvolle Unterstützung in der Bearbeitung der Pilzkulturen erhielten wir aus dem Mykologischen Labor der Charité Berlin von Herrn Prof. H. J. Tietz durch Frau Deutsch.

Für die komplexen statistischen Auswertungen danke ich der Firma DABIO vertreten durch Frau Dr. Wöhling und Frau Dr. Maschek in Höhenkirchen.

Vor allem möchte ich mich bei meiner Freundin Charlotte Beisswingert für ihre mentale Unterstützung und Geduld bei den Korrekturarbeiten danken, denn ohne sie hätte die Arbeit keinen Abschluß gefunden.

Zuletzt meiner Tochter Matilda für viele Stunden, in denen sie eigentlich mit mir spielen wollte.