

Die Bedeutung der Interleukine und des *Candida*-IgE bei der chronisch rezidivierenden Vulvovaginalcandidose

The significance of interleukins and of *Candida*-IgE in chronic recurrent vulvovaginal candidosis

E. R. Weissenbacher, T. Weissenbacher und H. Spitzbart

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum München Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Germany

Zusammenfassung

Wir untersuchten 104 Patientinnen mit einer chronisch rezidivierenden Vulvovaginalcandidose. Als Kontrollgruppe dienten 41 völlig gesunde Frauen. Es wurde zunächst die kulturelle Anzüchtung mit Differenzierung von *Candida* durchgeführt. In 29,8% fanden wir *Candida* spp. im Scheideninhalt. Zwei Frauen der Kontrollgruppe waren kolonisiert. Weiterhin bestimmten wir die Interleukine IL 4, 5 und 13, wobei lediglich bei IL 4 ein signifikanter Anstieg der Werte zu verzeichnen war. Außerdem wurden Prostaglandin E2, das Gesamt-IgE und das *Candida*-spezifische IgE bestimmt. Auch hier waren Prostaglandin E2 und das *Candida*-IgE im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht, während das Gesamt-IgE keine signifikante Erhöhung zeigte. Daraus ergibt sich eine allergische Komponente bei der chronisch rezidivierenden Vulvovaginalcandidose, die dazu Anlass gibt, über die Therapie erneut nachzudenken.

Summary

We examined 104 patients with chronic recurrent vulvovaginal candidosis; 41 healthy women were selected for the control group. Vaginal samples were taken, and yeasts were grown and tested for *Candida* strains: 29.8% of samples contained *Candida* spp.; two of the control women were infected. We also identified interleukin IL-4, 5 and 13, but there was only significant increase in IL-4. In addition, prostaglandin E2, whole IgE and *Candida*-specific-IgE was identified. Also here prostaglandin E2 and the *Candida* IgE were significantly higher in comparison with the control group, while whole IgE showed no significant increase. This resulted in an allergic component in the chronic recurrent vulvovaginal candidosis, which suggested that therapy should be reconsidered.

Schlüsselwörter: Candidose, vulvovaginale Infektion, Rezidiv, Interleukine, Prostaglandine, IgE.

Key words: Candidosis, vulvovaginal infection, relapse, interleukins, prostaglandin, IgE.

Einleitung

Eine chronisch rezidivierende Vulvovaginalcandidose (CRVVC) ist durch mindestens 4 Rezidive pro Jahr

determiniert.¹ Im Vordergrund der Symptomatologie steht der Juckreiz. Daher ist es verständlich, dass sich zwischenmenschliche Probleme ergeben, die schließlich zu psychischen Störungen bei der Patientin führen. Um die Symptome zu beseitigen, sind die therapeutischen Maßnahmen von besonderer Bedeutung. Es gibt verschiedene Behandlungsmöglichkeiten, die jedoch nur in 50 bis 60% der Fälle Wirkung zeigen. Hier wäre zu nennen die Intervallgabe von Fluconazol oder Itraconazol (Schema nach Weissenbacher) oder die

Korrespondenz zu: Professor Dr med.habil. H. Spitzbart, Espachstraße 6, D-99084 Erfurt, Germany. Tel.: +49-361-3454310. Fax: +49-361-3454310.

Angenommen zur Publikation: 6 Februar 2004

Kombination von Antimykotika mit Immunstimulationen. Da die therapeutischen Erfolge unbedingt verbesserungswürdig sind, haben wir versucht, ursächliche Faktoren für das Krankheitsbild der CRVVC zu finden.

Material und Methoden

Von 104 Patientinnen mit einer klinisch nachgewiesenen CRVVC aus der gynäkologisch-mikrobiologischen Sprechstunde der Universitätsfrauenklinik in München-Großhadern bestimmten wir im Vaginalsekret verschiedene Parameter. Als Kontrollgruppe dienten 41 gesunde Frauen aus der Sprechstunde, die lediglich zu Kontroll-Untersuchungen erschienen. Zunächst entnahmen wir pro Patientin 3 Vaginalabstriche, die zur mikrobiologischen Diagnostik, Beimpfung der Sabouraudplatte und zur Bestimmung der Begleitflora benutzt wurden. Danach wurden 3 ml Scheideninhalt durch Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung gewonnen, um Zytokine (IL), Prostaglandin E₂ (PgE₂), das Gesamt-IgE (IgE) und das *Candida*-IgE (C-IgE) zu bestimmen. Wir verwendeten dazu verschiedene Kits. Zur PCR kamen die Primer der Firma Perkin Elmer zum Einsatz, während die Interleukine mit einer ELISA der Firma Biosource Internat. Camarillo bestimmt wurden. Von der Firma Euroimmun Lübeck bezogen wir die Kits zur Bestimmung des Gesamt-IgE und für das *Candida*-spezifische IgE die Kits der Firma AlerCheck Portland Maine.

Ergebnisse

Zunächst führten wir den kulturellen Erregernachweis durch. Dazu verwendeten wir die Sabouraudplatte und zur Differenzierung eine Chromagarplatte (Tabelle 1).

Von den 104 Frauen mit einer CRVVC hatten nur 29,8% eine positive Kultur. Also waren zwei Drittel der Patientinnen *Candida*-negativ. Differenziert man die Keime auf Chromagarplatte, so waren außer *Candida albicans* auch *Candida glabrata* in 5,8% der Fälle vorhanden. Da 2 Patientinnen ohne klinischen Befund aus der Kontrollgruppe auch positiv waren, spricht dies für eine Kolonisation. Untersucht man das gleiche Patientengut mit einer PCR, dann kann man ein anderes und höheres Ergebnis erwarten (Tabelle 2).

Im Gegensatz zur Kultur waren bei 42,3% von 104 Patientinnen *Candida* nachweisbar. Dies entspricht fast der Hälfte der untersuchten Frauen. Mit unserer PCR-Methode war es möglich neben *Candida albicans* auch *Candida glabrata* zu bestimmen. Das Vorkommen von *Candida glabrata* lag bei 5,8%. In der Kontrollgruppe fanden wir bei 2 kolonisierten Frauen auch bei einer weiteren gesunden Frau *Candida krusei*. Fasst man die

Ergebnisse zusammen, dann ergibt sich die Tatsache, dass etwa die Hälfte der Frauen mit dem klinischen Bild einer CRVVC mykologisch aber negativ ist. Dies scheint aber unserer bisherigen Annahme, dass alle Frauen mit einer klinischen CRVVC *Candida*-positiv sind, zu widersprechen.

Da die Scheide ein immunkompetentes Organ ist, welches durch die Produktion von Zytokinen lokal auf eine Infektion reagiert, haben wir mittels einer ELISA die Interleukine IL 4, 5 und 13 bestimmt. Wir sind davon ausgegangen, dass sie bei allergischen Reaktionen eine Rolle spielen (Tabelle 3).^{2, 3}

Betrachtet man die Ergebnisse, so fällt auf, dass die Mittelwerte von IL 4 bei Frauen mit einer CRVVC im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht sind. Hingegen sind die Interleukine 5 und 13, die auch für eine allergische Reaktion von Wichtigkeit sind, bei unseren Untersuchungen aber nicht signifikant erhöht.

Wir bestimmten das Prostaglandin E₂ (Tabelle 4). Auch das Gesamt-IgE im Scheideninhalt schien uns zum Ausschluss anderer allergischer Reaktionen wichtig. Weiterhin war uns das *Candida*-spezifische IgE von Bedeutung.

Bei den CRVVC-Patientinnen fanden wir eine verminderte lokale zellvermittelte Immunität. Es waren Prostaglandin E₂ und *Candida*-IgE signifikant erhöht. Durch die Erhöhung der IL 4-Konzentration ist es zur verstärkten Produktion von C-IgE gekommen, was spezifisch ist für eine allergische Reaktion. Das Prostaglandin wirkt über die zellvermittelte Immunität und führt über Stimulierung von *Candida albicans* ebenfalls zur Allergie.⁴

Es erhebt sich nun die Frage, welche Werte sind bei *Candida*-positiven und *Candida*-negativen CRVVC-Patientinnen zu erwarten? Tabelle 4 wird darüber Auskunft geben.

Betrachtet man die Werte, dann fällt auf, dass zwischen den *Candida*-positiven und *Candida*-negativen Patientinnen mit einer klinischen CRVVC kein Unterschied besteht. Alle Patientinnen haben eine signifikante Erhöhung von IL 4, Prostaglandin E₂ und *Candida*-spezifischem IgE.

Tabelle 1 Kultureller Nachweis von *Candida* aus Scheidenabstrichen

	<i>Candida</i> -positiv	<i>Candida</i> -negativ
CRVVC-Patientinnen (n = 104)	31 (29,8%)	73 (70,2%)
<i>Candida albicans</i>	25 (24,0%)	
<i>Candida glabrata</i>	6 (5,8%)	
Kontrollgruppe (n = 41)	2 (4,9%)	39 (95,1%)
<i>Candida albicans</i>	2 (4,9%)	

Tabelle 2 *Candida*-Nachweis mittels PCR bei Frauen mit CRVVC und der Kontrollgruppe

	PCR positiv	PCR negativ
CRVVC-Patientinnen (n = 104)	44 (42,3%)	60 (57,7%)
<i>Candida albicans</i>	38 (36,5%)	
<i>Candida glabrata</i>	6 (5,8%)	
Kontrollgruppe (n = 41)	3 (7,3%)	38 (92,7%)
<i>Candida albicans</i>	2 (4,9%)	
<i>Candida krusei</i>	1 (2,4%)	

Tabelle 3 Zytokine 4, 5, 13 bei Patientinnen mit einer CRVVC und der Kontrollgruppe

	CRVVC-Patientinnen (n = 104) Mittelwert	Kontrollgruppe (n = 41)	P-Wert
Interleukin 4 (pg ml ⁻¹)	54,5	24,0	<0,001
Interleukin 5 (pg ml ⁻¹)	13,0	16,0	0,48
Interleukin 13 (pg ml ⁻¹)	0,0	10,0	0,34

Tabelle 4 Bestimmung von Prostaglandin E2 (PgE2), Gesamt-IgE und *Candida*-IgE im Vaginalsekret von Frauen mit CRVVC und der Kontrollgruppe

	CRVVC-Patientinnen (n = 104) Mittelwerte ml ⁻¹	Kontrollgruppe (n = 41) Mittelwerte ml ⁻¹	P-Wert
Prostaglandin E2 (pg ml ⁻¹)	897,0	336	0,001
Gesamt IgE (pg ml ⁻¹)	0,0	1,0	0,95
<i>Candida</i> IgE	0,042 OD	0,034 OD	0,02

Diskussion

Unser Patientengut stammt aus einer Spezialsprechstunde und die Frauen wurden von praktizierenden Gynäkologen überwiesen. Meist kamen sie nicht nur zur Erstkonsultation, sondern waren schon länger in unserer Betreuung. Die Diagnose wurde von einem erfahrenen gynäkologischen Infektiologen gestellt. Dies ist von besonderer Wichtigkeit, um auch andere Vulva- und Scheideninfektionen differentialdiagnostisch ausschließen zu können. Auch die Beachtung von psychosomatischen Problemen spielt dabei eine Rolle.⁵

Bei unseren kulturellen Untersuchungen auf der Pilzplatte lag die Nachweisrate nur bei 29,8%. Dies lässt sich mit der Keimzahl erklären, die für das Anwachsen einer Kultur erforderlich ist. Diese Werte entsprechen allerdings nicht unseren Vorstellungen, dass die Infektion mit *Candida albicans* eine Vorausset-

Tabelle 5 Verhältnis von PCR-positiven und PCR-negativen Patientinnen zu den Immunmodulatoren im Vaginalsekret

	Positive Patientinnen (n = 44) Mittelwerte ml ⁻¹	Negative Patientinnen (n = 60) Mittelwerte ml ⁻¹
Interleukin 4 (pg ml ⁻¹)	62,0	52,0
Interleukin 5 (pg ml ⁻¹)	15,5	8,5
Interleukin 13 (pg ml ⁻¹)	0,0	0,0
Prostaglandin E2 (pg ml ⁻¹)	994,0	868,0
Gesamt IgE (pg ml ⁻¹)	1,5	0,0
<i>Candida</i> IgE	0,047 OD	0,041 OD

zung für das Vorliegen einer CRVVC ist. Die Differenzierung der *Candida* spp. durch die Chromagarplatte war für unsere Untersuchungen ausreichend. Eine wesentlich sensitivere Methode ist der Nachweis von *Candida* mit Hilfe der PCR (Tabelle 5). Bei unseren Untersuchungen fanden wir in 42,3% *Candida albicans* bzw. *Candida glabrata*. Diese Differenzierung war mit Hilfe der eingesetzten PCR möglich. Obwohl unterschiedliche Meinungen über den Nachweis mit Hilfe der PCR bestehen und auch Ergebnisse stark differieren, konnten auch andere Autoren unsere gefundenen Werte bestätigen⁶⁻⁹ Andere Autoren führten auch viele Untersuchungen bei nicht wirklichen klinischen CRVVC-Patientinnen durch.⁹

Das antiinflammatorische Zytokin IL 4 hemmt die zellvermittelte Immunität und steigt auch bei chronischen Entzündungen an. Die zellvermittelte Immunität ist aber auch die Ursache für die rezidivierenden Beschwerden und somit lokal wichtiger als systemisch¹⁰⁻¹². Die Konsequenz einer lokalen Immunantwort ist der Anstieg von Prostaglandin E2 und damit die Proliferation von *Candida*.¹³⁻¹⁵ Damit ist die allergische Komponente aufgeklärt. Ob es sich um eine reine Störung des Immunsystems der Mukosa handelt, kann diskutiert, aber nicht entschieden werden.¹⁶ Da die eben genannten Parameter auch bei Frauen mit einer CRVVC, die *Candida*-negativ sind, erhöht sind und von den *Candida*-positiven Patientinnen sich nicht unterscheiden, ergeben sich natürlich für die Behandlung der CRVVC Konsequenzen.^{14,16-19} Es muss über die Diagnostik bei einer klinisch gesicherten CRVVC nachgedacht werden, aber der Pilznachweis sollte durch die PCR durchgeführt werden.^{20,21} Weiterhin sollten nach unseren Untersuchungen mindestens die 3 Parameter, also Prostaglandin E2, IL 4 und *Candida*-IgE bestimmt werden. Obwohl dies Kosten verursacht, wird es nur eine kleine Anzahl von Patientinnen betreffen, die sonst unnötigerweise über längere Zeit mit Antimykotika

behandelt würden. Weiterhin ist über die Therapie solcher Patientinnen nachzudenken, denn oftmals ist die Gabe von Antiallergika wohl doch indiziert.

Literaturverzeichnis

- 1 Weissenbacher ER, Spitzbart H. Mykosen in der Frauenheilkunde; Fluorpraktikum II 2. Auflage Medifact-publishing München S 2001; **11–13**: 35–8.
- 2 Fidel PL Jr. The protective immune response against vaginal candidiasis: lessons learned from clinical studies and animal models. *Int Rev Immunol* 2002; **21**: 515–48.
- 3 Fidel PL Jr, Lynch ME, Sobel JD. *Candida*-specific cell-mediated immunity is demonstrable in mice with experimental vaginal candidiasis. *Infect Immun* 1993; **61**: 1990–5.
- 4 Johnson AG. *Immunologie auf 70 Seiten*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2001.
- 5 Dodson MG, Friedrich EG Jr Psychosomatic vulvovaginitis. *Obstet Gynecol* 1978; **51**(1 Suppl): 23s–5s.
- 6 Mardh PA, Novikova N, Witkin SS, Korneeva I, Rodriques AR. Detection of *Candida* by polymerase chain reaction vs mikroskopy and culture in women diagnosed as recurrent vulvovaginal cases. *Int J STD AIDS* 2003; **14**: 753–6.
- 7 Novikova N, Rodriques A, Mardh PA. Can the diagnosis of recurrent vulvo- vaginal candidosis be improved by use of vaginal lavage and culture on chromogenic agar? *Infect Dis Obstet Gynecol* 2002; **10**: 89–92.
- 8 Horvath LL, Hospenthal DR, Murray CK, Dooley DP. Direct isolation of *Candida* spp. from blood culture on chromogenic medium CHROMagar Candida. *J Clin Microbiol* 2003; **41**: 2629–32.
- 9 Giraldo P, von Nowaskonski A, Gomes FA, Linhares I, Neves NA, Witkin SS. Vaginal colonization by *Candida* in asymptomatic women with and without a history of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Obstet Gynecol* 2000; **95**: 413–6.
- 10 Witkin SS. Immunology of recurrent vaginitis. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1987; **15**: 34–7.
- 11 Witkin SS, Jeremias J, Ledger WJ. A localized vaginal allergic response in women with recurrent vaginitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; **81**: 412–6.
- 12 Witkin SS, Linhares I, Giraldo P, Jeremias J, Ledger WJ. Individual immunity and susceptibility to female genital tract infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000; **183**: 252–6.
- 13 Ricer RE, Guthrie RM. Allergic vaginitis, a possibly new syndrome. A case report. *J Reprod Med* 1988; **33**: 781–3.
- 14 Rigg D, Miller MM, Metzger WJ. Recurrent vulvovaginitis: treatment with *Candida albicans* allergen immunotherapy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; **162**: 332–6.
- 15 Witkin SS, Kalo-Klein A, Galland L, Teich M, Ledger WJ. Effect of *Candida albicans* plus histamine on prostaglandin E2 production by peripheral blood mononuclear cells from healthy women and women with recurrent candidal vaginitis. *J Infect Dis* 1991; **164**: 396–9.
- 16 Clancy R, Corrigan E, Dunkley M, Evers F, Beagley K. Recurrent vulvovaginal candidiasis-allergy or immune deficiency? *Int Arch Allergy Immunol* 1999; **118**: 349–50.
- 17 Faith A, Richards DF, Verhoef A, Lamb JR, Lee TH, Hawrylowicz CM. Impaired secretion of interleukin-4 and interleukin-13 by allergen-specific T cells correlates with defective nuclear expression of NF-AT2 and jun B: relevance of immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2003; **44**: 1209–15.
- 18 Pirotta MV, Gunn JM, Chondros P. 'Not thrush again!' Women's experience of postantibiotic vulvovaginitis. *Med J Aust* 2003; **179**: 43–6.
- 19 Rosedale N, Browne K. Hyposensitisation in the management of recurring vaginal candidiasis. *Ann Allergy* 1979; **43**: 250–3.
- 20 Saporiti AM, Gomez D, Levalle S, Galeano M, Davel G, Vivot W, Roderio L. Vaginal candidiasis: etiology and sensitivity profile to antifungal agents in clinical use. *Rev Argent Microbiol* 2001; **33**: 217–22.
- 21 Weissenbacher ER, Weissenbacher S, Witkin S, Tolbert V, Ledger WJ. *Diagnostik und Therapie der Chronisch Rezidivierenden Vulvo-Vaginal-Candidose (CRVVC)*. *Infektionen im neuen Millennium*. 1. München: Auflage Medifact Publishing, 2002: 25–9.