

Vulvovaginal Candidosis (Excluding Mucocutaneous Candidosis): Guideline of the German (DGGG), Austrian (OEGGG) and Swiss (SGGG) Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/072, September 2020)

Vulvovaginalkandidose (ausgenommen mukokutane Kandidose): Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG (S2k-Level, AWMF-Registernummer 015/072, September 2020)

Authors

Alex Farr¹, Isaak Effendy², Brigitte Frey Tirri³, Herbert Hof⁴, Peter Mayser⁵, Ljubomir Petricevic¹, Markus Ruhnke⁶, Martin Schaller⁷, Axel P. A. Schäfer⁸, Birgit Willinger⁹, Werner Mendling¹⁰

Affiliations

- 1 Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Austria
- 2 Hautklinik, Klinikum der Stadt Bielefeld, Bielefeld, Germany
- 3 Frauenklinik, Kantonsspital Baselland, Liestal, Switzerland
- 4 MVZ Labor Limbach und Kollegen, Heidelberg, Germany
- 5 Facharzt für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Biebental, Germany
- 6 Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Helios Klinikum Aue, Aue, Germany
- 7 Hautklinik, Zentrum für Dermato-Onkologie, Universität Tübingen, Tübingen, Germany
- 8 Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Berlin, Germany
- 9 Abteilung für Klinische Mikrobiologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Austria
- 10 Deutsches Zentrum für Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe, Wuppertal, Germany

Key words

Candida albicans, guideline, pruritus, vulvovaginal candidosis

Schlüsselwörter

Candida albicans, Leitlinie, Pruritus, vulvovaginale Kandidose

received 21. 12. 2020
accepted after revision 23. 12. 2020

Bibliography

Geburtsh Frauenheilk 2021; 81: 398–421

DOI 10.1055/a-1345-8793

ISSN 0016-5751

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Correspondence

Priv.-Doz. Dr. med. univ. Dr. scient. med. Alex Farr
Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Abteilung für
Geburtshilfe und Feto-Maternale Medizin, Medizinische
Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Austria
alex.farr@meduniwien.ac.at

ABSTRACT

Aim The aim of this official guideline, published and coordinated by the German (DGGG), Austrian (OEGGG) and Swiss (SGGG) Societies of Gynecology and Obstetrics in collaboration with the DMykG, DDG and AGI societies, was to provide consensus-based recommendations obtained by evaluating the relevant literature for the diagnosis, treatment and management of women with vulvovaginal candidosis.

Methods This S2k guideline represents the structured consensus of a representative panel of experts with a range of different professional backgrounds commissioned by the Guideline Committee of the above-mentioned societies.

Recommendations This guideline gives recommendations for the diagnosis, management, counseling, prophylaxis and screening of vulvovaginal candidosis.

ZUSAMMENFASSUNG

Ziel Das Ziel dieser offiziellen Leitlinie, die von der DGGG, OEGGG und SGGG unter Beteiligung der DMykG, DDG und AGII publiziert und koordiniert wurde, ist es, durch die Evaluation der relevanten Literatur einen konsensbasierten Überblick über die Diagnostik und das Management der Vulvovaginalkandidose zu geben.

Methoden Diese S2k-Leitlinie wurde durch einen strukturierten Konsens von repräsentativen Mitgliedern verschiedener Professionen im Auftrag der Leitlinienkommission der genannten Gesellschaften entwickelt.

Empfehlungen Diese Leitlinie gibt Empfehlungen zu Diagnostik, Management, Beratung, Prophylaxe und Screening der Vulvovaginalkandidose.

I Guideline Information

Guidelines program of the DGGG, OEGGG and SGGG

For information on the guidelines program, please refer to the end of this guideline.

Citation format

Vulvovaginal Candidosis (Excluding Mucocutaneous Candidosis): Guideline of the German (DGGG), Austrian (OEGGG) and Swiss (SGGG) Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/072, September 2020). *Geburtsh Frauenheilk* 2021; 81: 398–421

Guideline documents

The complete long version and a slideshow version of this guideline as well as a list of the conflicts of interest of all of the authors are available in German on the homepage of the AWMF: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-072.html>

Guideline authors

See ▶ **Tables 1** and **2**.

Abbreviations

Ab	antibodies
BMI	body mass index
C	<i>Candida</i>
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CF	cystic fibrosis
ECHA	European Chemicals Agency
GBS	group B Streptococcus
GDM	gestational diabetes mellitus
IUS	intrauterine system
KOH	potassium hydroxide
Lcr35	<i>Lactobacillus casei rhamnosus</i> 35
LNG	levonorgestrel
MIC	minimal inhibitory concentration
MPA	medroxyprogesterone acetate
OTC	over-the-counter

▶ **Table 1** Lead author and/or coordinating guideline author.

Author	AWMF professional society
Priv.-Doz. DDR. Alex Farr	Austrian Society of Gynecology and Obstetrics (OEGGG), Germany Society of Gynecology and Obstetrics (DGGG)

▶ **Table 2** Contributing guideline authors.

Author Mandate holder	DGGG working group/AWMF/non-AWMF professional society/ organization/association
Prof. Dr. Isaak Effendy	German Diabetes Society (DDG)
Priv.-Doz. DDR. Alex Farr	OEGGG/DGGG
Dr. med. Brigitte Frey Tirri	Swiss Society of Gynecology and Obstetrics (SGGG)
Prof. Dr. Herbert Hof	German-speaking Mycological Society (DmykG)
Prof. Dr. Peter Mayser	German Diabetes Society (DDG)
Prof. Dr. Werner Mendling	German Society of Gynecology and Obstetrics (DGGG)
Prof. Dr. Ljubomir Petricevic	Austrian Society of Gynecology and Obstetrics (OEGGG)
Prof. Dr. Markus Ruhnke	German-speaking Mycological Society (DmykG)
Prof. Dr. Martin Schaller	German Diabetes Society (DDG)
Priv.-Doz. DDR. Axel Schäfer	Working Group on Infections and Immunology (AGII)
Prof. Dr. Birgit Willinger	German-speaking Mycological Society (DmykG)

PCR	polymerase chain reaction
PVP-I	povidone-iodine
RVVC	recurrent vulvovaginal candidosis
VVC	vulvovaginal candidosis

II Guideline Application

Purpose and objectives

The purpose of this guideline is to provide optimal care for patients with vulvovaginal candidosis in outpatient, semi-inpatient and inpatient care settings. Other objectives are the prevention and early detection of vulvovaginal candidosis. The aim is to describe targeted diagnostic procedures and treatments for cases with specific symptoms. This should prevent unnecessary treatment and thereby also reduce the potential for patients to develop resistance to treatment.

Targeted care settings

- outpatient care
- semi-inpatient care
- inpatient care
- specialized care

Target user groups/target audience

- hospital-based gynecologists
- gynecologists in private practice
- hospital-based dermatologists
- dermatologists in private practice
- hospital-based microbiologists
- microbiologists in private practice

Additionally

- general practitioners
- hospital-based midwives
- midwives in private practice
- nursing staff
- biomedical analysts
- medical and scientific societies and professional associations
- health policy institutions and decision-makers at regional and national levels
- funding bodies

Adoption and period of validity

The validity of this guideline was confirmed by the executive boards/heads of the participating professional societies/working groups/organizations/associations as well as by the boards of the DGGG, the DGGG Guideline Commission, the SGGG and the OEGGG in September 2020 and was thus approved in its entirety. This guideline is valid for the period from 1st September 2020 through to 31st August 2025. Because of the contents of this guideline, this period of validity is only an estimate.

III Methodology

Basic principles

The method used to prepare this guideline was determined by the class to which this guideline was assigned. The AWMF Guidance Manual (version 1.0) has set out the respective rules and requirements for different classes of guidelines. Guidelines are differentiated into lowest (S1), intermediate (S2), and highest (S3) class. The lowest class is defined as consisting of a set of recommendations for action compiled by a non-representative group of experts. In 2004, the S2 class was divided into two subclasses: a systematic evidence-based subclass (S2e) and a structural consensus-based subclass (S2k). The highest S3 class combines both approaches.

This guideline has been classified as S2k.

Grading of recommendations

A grading of evidence based on the systematic search, selection, evaluation and synthesis of an evidence base which is then used to grade the recommendations is not envisaged for S2k guidelines. The different individual statements and recommendations are only differentiated linguistically, not by the use of symbols (► Table 3).

► Table 3 Grading of recommendations.

Level of obligation to comply with the recommendation	Terminology
Strong recommendation, highly binding	must/must not
Recommendation, moderately binding	should/should not
Open recommendation, not binding	may/may not

Statements

Expositions or explanations of specific facts, circumstances or problems without any direct recommendations for action included in this guideline are referred to as “statements”. It is **not** possible to provide any information about the grading of evidence for these statements.

Achieving consensus and level of consensus

At structured NIH-type consensus-based conferences (S2k/S3 level), authorized participants attending the session vote on draft statements and recommendations. The process is as follows. A recommendation is presented, its contents are discussed, proposed changes are put forward, and finally, all proposed changes are voted on. If a consensus is not achieved (> 75% of votes), there is another round of discussions, followed by a repeat vote. Finally, the extent of consensus is determined based on the number of participants (► Table 4).

► **Table 4** Level of consensus based on extent of agreement.

Symbol	Level of consensus	Extent of agreement in percent
+++	Strong consensus	> 95% of participants agree
++	Consensus	> 75–95% of participants agree
+	Majority agreement	> 50–75% of participants agree
–	No consensus	< 51% of participants agree

Expert consensus

As the term already indicates, this refers to consensus decisions taken specifically with regard to recommendations/statements made without a prior systematic search of the literature (S2k) or where evidence is lacking (S2e/S3). The term “expert consensus” (EC) used here is synonymous with terms used in other guidelines such as “good clinical practice” (GCP) or “clinical consensus point” (CCP). The strength of the recommendation is graded as previously described in the chapter on the grading of recommendations; it is only expressed semantically (“must”/“must not” or “should”/“should not” or “may”/“may not”) without the use of symbols.

IV Guideline

1 Definition

Consensus-based recommendation 1.E1	
Expert consensus	Level of consensus ++
The terms “candidosis” and “ <i>Candida</i> vulvovaginitis” should be used in preference to the term “candidiasis”.	

VVC is an infection of the substantially estrogenized vagina and vestibulum, which can spread to the external surface of the labia minora and the labia majora as well as to the intercrural and perianal region. There are no known cases of candidosis of the cervix or the endometrium. Congenital fetal candidosis and *Candida* amnionitis are very rare but possible. The terms “candidosis” or “*Candida albicans* vulvovaginitis” are preferred [1]. The ending “-iasis” should be reserved for parasitic infections (e.g., trichomoniasis) [2] but is often used because of its widespread use in English-language texts.

2 Microbiology

Consensus-based statement 2.S1	
Expert consensus	Level of consensus +++
The most commonly detected fungal organism in premenopausal, pregnant, asymptomatic, healthy women and women with acute VVC (with no history of chronic recurrent VVC) is <i>Candida albicans</i> .	

In vitro, *Candida albicans* forms blastospores, germ tubes, pseudomycelia, and true mycelia as well as chlamydozoospores on special culture medium. *Candida glabrata* only forms blastospores. Pseudohyphae formation (with the exception of *C. glabrata* and some other *Candida* types, which occur in the form of blastospores) is an indication of infection [3, 4]. In premenopausal, pregnant, asymptomatic and healthy women as well as women with acute VVC, *C. albicans* is the causative species in 85–95% of cases. This species (spp.) is very similar to *C. africana* which can only be identified with the help of special diagnostic procedures [5, 6]. Precise epidemiological data for this are lacking. There are regional differences in the distribution of *Candida* species, although studies from German-speaking [7, 8] and English-speaking [9] areas report similar numbers. In a retrospective PCR-based analysis of 93 775 cervicovaginal smears over 4 years which were taken to evaluate the cause of VVC, *C. albicans* was present in 89%, *C. glabrata* in 7.9% and other *Candida* species in less than 2% of cases [10]. Non-*Candida albicans* types, particularly *C. glabrata*, are found more often in postmenopausal, diabetic, and immunosuppressed women [8, 11–16]. *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* and other species may cause vulvovaginitis and its typical symptoms in individual cases [4, 8, 17–19]. *Saccharomyces cerevisiae* is basically apathogenic and therefore causes no symptoms [20, 21], even if it is present as a commensal organism in 1–2% of vaginal cultures [8, 15].

3 Virulence factors

Consensus-based statement 3.S2	
Expert consensus	Level of consensus +++
The step from colonization to vaginitis is still not well understood and confirms the importance of host factors.	

The pathogenesis of VVC depends not only on the virulence of the pathogen but also on the individual’s predisposition and immune response. Yeast pathogens are generally typical opportunists which can cause infection when the local or systemic immune response is weak. It is still not clear why simple colonization with *Candida* in a healthy person can result in an acute, highly infectious disorder.

The lack of knowledge about the shift from colonization to vaginitis confirms the importance of host factors [22]. Colonization is followed by adherence to the vaginal epithelium, then by invasion, infection and inflammation aided by the pathogen’s virulence factors. Fungal components are created during pseudohyphae formation, stimulating strong chemotaxis by granulocytes which then causes inflammation [23].

Adherence of *Candida* cells [24] to the vaginal wall is facilitated by mannoproteins [25, 26]. The ability to form (pseudo) hyphae and secrete hydrolytic proteins are relevant virulence factors [27–29], which are correlated with pathogenicity [30, 31]. Sidrophores and pH tolerance [32] as well as the presence of enzymes which allow *Candida albicans* to survive in macrophages [33] are other important mechanisms for the development of infection.

In an acute infection, the formation of virulence factors and immune-inflammatory factors appears to activate the inflammasomes of the vaginal epithelial cells. Components of the fungal wall such as glucan, mannan and chitin bind to specific macrophage receptors and stimulate different cytokines [34]. One of the preconditions for invasion by *Candida* is the yeast-hypha transition, which is encouraged by the presence of estrogens, as fungi contain cytoplasmic estrogen receptors [35].

4 Genital colonization

Consensus-based statement 4.S3

Expert consensus

Level of consensus +++

Simple colonization with *Candida* species is common, often transient, and usually does not require treatment unless it occurs during pregnancy.

As colonization is connected to vaginal estrogenization, it is far less common in girls who have not yet begun menstruating or women after menopause (who are not taking hormone replacement therapy) and they almost never have VVC [36]. Overall, there is no clear indication for an increased incidence of candidosis in gynecology, neither acute nor chronic recurrent disease. According to the results from culture-based detection methods, around 30% of pregnant women are affected in the third trimester of pregnancy [8, 16].

The use of PCR significantly improves the detection of vaginal colonization [37]. However, the extent of vaginal colonization will vary at different times in each individual. It should be noted that positive findings for *C. glabrata* usually only indicate colonization. Risk factors for colonization with *Candida* spp., which occurs in around 70% of all young healthy women, are reported to be recent sexual intercourse, injection of the ovulation inhibitor medroxyprogesterone acetate (MPA) and colonization with lactobacilli and group B Streptococcus (GBS) [38].

The partner's sperm may be colonized by the identical *Candida* strain found in the vagina [39], even though the partner may be asymptomatic. *Candida* balanitis requires treatment; however, temporary redness of the glans after sexual intercourse with a *Candida*-colonized woman may also be a reaction. It is not clear whether colonization of the partner's genital tract or of the orointestinal tract of both partners could play a role as the source of chronic recurrent episodes of *Candida* vaginitis [4, 40].

5 Predisposing host factors

Consensus-based recommendation 5.E2

Expert consensus

Level of consensus +++

Around 70–75% of all women will suffer from VVC at least once in their lifetime, although there are some higher risk groups for whom, in addition to appropriate diagnosis and treatment of VVC, the aim should also be to eliminate the predisposing host factor (where possible).

5.1 Diabetes mellitus

Patients with diabetes mellitus suffer more often from VVC, and treatment usually fails when serum glucose levels are not within normal ranges [11, 41]. Increased glycemia in vaginal tissue increases fungal adhesion and fungal growth and predisposes vaginal epithelial cells to bind yeast cells. Moreover, glucose levels of 10–11 mmol/l impairs the host's defense mechanism. Hyperglycemia reduces neutrophil migration and weakens their chemotactic and phagocytic ability, increasing the host's susceptibility to VVC [42, 43]. Antidiabetic SGLT2 inhibitors increase glycosuria, thereby also increasing the number of episodes of VVC [44–46]. If diabetic women experience recurrent episodes of VVC, their antidiabetic medication may need to be checked and adjusted [47].

5.2 Antibiotics

Women with prior vaginal *Candida* colonization have a 33% higher risk of developing VVC after treatment with antibiotics [48–51]. The most commonly prescribed and most effective prophylaxis against VVC is to take 150 mg fluconazole when also taking antibiotics, with fluconazole taken either at the beginning and at the end of the course of antibiotics or just once a week. Another option consists of taking oral or vaginal probiotics when taking antibiotics [52].

5.3 Vaginal microbiota

Lower numbers of lactobacilli were found in women with VVC compared to those without VVC [53]. Certain lactobacilli have an antagonistic effect on *Candida* species [54, 55]. This antagonistic effect has been reported for special strains such as *Lactobacillus rhamnosus* [56–60]. The protection proved by lactobacilli is primarily based on the ability of lactobacilli to adhere to vaginal epithelial cells, thereby inhibiting the growth of pathogens [61].

5.4 Hormonal factors

The glycogen stored in the vaginal epithelium under the influence of estrogen serves as a nutritive medium for fungi [62]. Estrogens also promote the formation of inhibitors by epithelial cells which hinder the antimycotic function of granulocytes, leading to leukocyte energy [23, 47, 63]. Because of the association with estrogen levels and high glycogen levels, VVC symptoms are usually reported mid-cycle or in the luteal phase of the menstrual cycle, with symptoms decreasing rapidly during menstruation [62]. Postmenopausal women are significantly more often affected by VVC if they are taking hormone replacement therapy [64].

5.5 Contraceptives

It has been reported that taking oral contraceptives increases the incidence of VVC, but this appears to depend on the dosage of the estrogen component [65]. Progestogens by themselves appear to exert a protective effect against VVC [47, 66]. As regards the use of contraceptive coils, Donders et al. [43] recommend that women with chronic RVVC and women who have an increased risk of VVC should avoid levonorgestrel-releasing intrauterine systems (LNG-IUS).

5.6 Genetic factors

Genetic factors (e.g., gene polymorphisms of mannose-binding lectin [67,68] and non-secretor phenotypes of ABO and Lewis blood groups) may also be responsible for relapses of VVC [69]. As infection equals colonization plus disposition, immunosuppressed women suffer more often from VVC [70]. Ab-producing B cells are considered to offer some protection against VVC [71–75]. Women with atopic diathesis and type I allergies develop VVC more often than healthy women do [76].

5.7 Lifestyle factors

Sexual behavior may result in a relapse of VVC [48,77,78]. It is presumed that psychosocial stress may trigger chronic RVVC due to immunosuppression [79,80]. Candidosis has a negative impact on patients' work life and social life. Some specialists are also of the opinion that patients' diet may be relevant for the development of VVC [81,82].

6 Clinical symptoms

Consensus-based statement 6.S4	
Expert consensus	Level of consensus +++
The main symptom of VVC is itching, although not all women who complain of itching actually have VVC. In addition to itching, affected women often also complain of vaginal redness, soreness, burning, dyspareunia and dysuria. These symptoms by themselves are not sufficient to reliably differentiate between the causes of vaginitis.	

Premenopausal women usually suffer from vaginal candidosis, which can spread to the vestibulum and the vulva, while postmenopausal women primarily experience symptoms in the groin/inguinal area and the vulva. *Candida cervicitis* is unknown. In premenopausal women, symptoms typically occur prior to menstruation, when estrogen-induced cell proliferation and progesterone-induced cytolysis release glycogen which is then metabolized by lactobacilli, leading to increased tissue glucose levels [83].

From a clinical and therapeutic standpoint, differentiating between complicated and uncomplicated cases is recommended [4]. In around 90% of cases, itching is the most important although not the most reliable symptom; only 35–40% of women who complain of itching actually have VVC [8,37,84]. Vaginal discharge may vary. At the start of an episode of VVC, the consistency of discharge is often thin, usually whitish and curdy, while there may be no discharge at all in cases with chronic RVVC [42,85]. In contrast to bacterial vaginosis, the discharge occurring with VVC does not have an offensive smell [42].

In addition to itching of the vulva and/or in the vagina, most patients with VVC complain of vaginal redness, soreness, burning, dyspareunia and dysuria [42]. But these symptoms by themselves often do not permit the clinician to reliably differentiate between the causes of vaginitis. Itching and redness are not always present in VVC [84]. The labia minora may be edematous, while burning fissuring is common, especially in cases with RVVC.

Typical VVC symptoms are usually caused by *C. albicans*; *C. glabrata* vaginitis is rare and usually only occurs in late premenopause and perimenopause [9,17,86–88]. *C. krusei* vaginitis [19]

and *C. parapsilosis* vaginitis [18] have a similar presentation as *C. glabrata* vaginitis, with only mild clinical symptoms. *Saccharomyces cerevisiae* are an unlikely cause of vaginitis [20,21,89]. Dermatologically, vulvar candidosis is differentiated into vesicular, eczematoid and follicular forms. Women with secondary vestibulodynia often report VVC prior to an episode of vestibular pain.

Overall, VVC symptoms result in a reduction of patients' quality of life comparable to that of patients suffering from bronchial asthma or chronic, obstructive bronchitis. VVC is therefore also associated with significantly lower productivity in professional and daily life [90].

7 Diagnostic procedures

Consensus-based recommendation 7.E3	
Expert consensus	Level of consensus +++
The diagnosis of VVC must be based on a combination of clinical examination and microscopic evidence of (pseudo) hyphae, although in unclear cases, diagnostic procedures should be expanded to include culture tests.	

7.1 Necessary diagnostic procedures

Consensus-based recommendation 7.E4	
Expert consensus	Level of consensus +++
The first diagnostic step must consist of microscopic examination of the discharge using a saline solution and 400× magnification.	

To obtain a diagnosis, (pseudo) hyphae must be present to allow detection of *Candida*-related vaginitis and differentiate it from asymptomatic colonization. The diagnosis must be based on the patient's history, a gynecological examination, and microscopic examination of the vaginal discharge using a saline solution (or alternatively a 10% potassium hydroxide solution) at a magnification of at least 400× (10× ocular lens plus 40× objective lens) under a light microscope or phase-contrast microscope [20,91]. pH measurement may also be done, if necessary. Blastospores or (pseudo) hyphae are found on microscopic examination in around 50–80% of cases with acute VVC [4,92]. An increased number of leukocytes may be found in the discharge, although that is not always necessarily the case. If no blastospores or (pseudo) hyphae are found on microscopic examination, the number of pathogens is probably so low that microscopic examination, which has a low sensitivity, will be negative. As culturing is more sensitive and because infection may be triggered even if the fungal load is low, culturing and determination of species should be done, especially in patients with chronic RVVC. As resistance is not correlated with the MIC, their identification is not of primary importance [83,93,94].

The typical medium used in the culture-based diagnosis of *Candida* species is Sabouraud 2% glucose agar. Other media include CHROMagar™ and Mikrostix-*Candida*. Chromogenic culture media offer the opportunity to identify specific *Candida* spp. immediately, based on their pigmentation, making it easier to identify and differentiate mixed cultures when several different yeast

strains are present. In such cases, the patient will typically be suffering from *C. albicans* vaginitis, while the generally resistant *C. glabrata* often remains in situ following treatment. *C. glabrata* is usually only present in the form of colonization and treatment is not required if symptoms are absent. In vitro sensitivity testing should only be considered if non-*Candida albicans* species are present and in cases with chronic recurrent infection.

Modern DNA hybridization testing of the vaginal discharge obtained from the speculum used for the gynecological examination has a sensitivity and specificity of up to 96.3% for the detection of *Candida* spp. [95]. Detection based on whole genome sequencing has the highest sensitivity and specificity of all *Candida* diagnostic procedures [96].

7.2 Unnecessary diagnostic procedures

Consensus-based statement 7.S5

Expert consensus	Level of consensus +++
Serological tests, particularly tests to determine antibody levels, are not useful for diagnosing VVC.	

8 Therapy

Consensus-based recommendation 8.E5

Expert consensus	Level of consensus +++
Acute VVC should be treated either with topical or oral antifungals, according to the individual woman's requirements, while the primary therapy for chronic RVVC should be oral therapy, possibly in the form of long-term suppressive therapy.	

8.1 Therapy for acute *Candida* vaginitis

Consensus-based statement 8.S6

Expert consensus	Level of consensus +++
The use topical or oral imidazole derivatives, polyenes or ciclopiroxolamine to treat acute VVC will result in the same therapeutic success. Treatment of an asymptomatic sexual partner is not indicated in cases with acute VVC.	

Asymptomatic vaginal colonization does not require treatment, even if high numbers of pathogens are present, as long as the patient is immunocompetent and does not suffer from chronic RVVC. If infection is present, the patient will require treatment even when the pathogen count is low. There are numerous therapeutic options [97]. The following substances are used for treatment: azoles prevent the conversion of lanosterol to ergosterol in yeast cell membranes [98]; polyenes form complexes using the ergosterol in yeast cell membranes and changing their permeability [99]; ciclopirox olamine hampers important iron-dependent enzymes through the formation of chelate [100]. A lower-dosage suppressive therapy may be considered for patients with chronic RVVC. Such a regimen would consist of 200 mg oral fluconazole 3 days per week (for 1 week); if the patient is then symptom-free and mycology tests are negative, maintenance therapy is continued with 200 mg oral fluconazole once a week for 2 months,

then every 2 weeks for 4 months, and finally once a month for 6 months.

Vaginal suppositories and creams are available in dosages and preparations for treatments lasting between 1 and 3 days or between 6 and 7 days [101]. Alternative treatment options for non-pregnant women consist of oral triazoles (fluconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole), polyenes (nystatin) [4, 102, 103], or ciclopirox olamine (► **Table 5**) [104].

► **Table 5** Treatment options for acute *Candida* vaginitis.

Topical therapy (for a first-time manifestation)		
Clotrimazole	200 mg vaginal tablets 1 × daily for 3 days	
	single 500 mg vaginal tablet	
Econazole	150 mg vaginal suppository 2 × daily every 12 hours	
	150 mg vaginal suppository 1 × daily for 3 days	
Fenticonazole	600 mg vaginal capsule 1 × daily	Repeat if required
Isoconazole	150 mg vaginal suppository 2 × daily every 12 hours	
	150 mg vaginal suppository 1 × daily for 3 days	
	single 600 mg vaginal suppository	
Alternative therapies (in cases with a massive first-time manifestation)		
Fluconazole	single oral 150 mg dose	
	50 mg orally 1 × daily for 7–14 days	
	100 mg orally 1 × daily for 14 days	For immuno- suppressed patients
Itraconazole	100 mg orally 2 × 2 capsules daily postprandial	
	100 mg orally 1 × 2 capsules daily for 3 days	
Nystatin	100 000 IU vaginal tablet for 14 days	
	200 000 IU vaginal tablet for 6 days	
Ciclopirox- olamine	50 mg (1 applicator filling) 1 × daily for 6–14 days	poss. pro- cured through an inter- national pharmacy

8.2 Side effects

Consensus-based statement 8.57	
Expert consensus	Level of consensus +++
All established vaginal and topical antifungals are well tolerated.	

All established vaginal and topical antifungals are tolerated well. Azoles and ciclopirox olamine may cause slight local burning in 1–10% of cases [7, 103]. Unfortunately, local irritation leads to a reduction in patient compliance and may be mistakenly interpreted as resistance to therapy [105]. Allergic reactions are possible but rare. Hydrophilic fluconazole and lipophilic itraconazole rarely cause any side effects when administered using standard dosages. In systemic therapy, however, itraconazole causes significantly more side effects than fluconazole (e.g., anaphylactoid reactions, headaches, etc.). With systemic azole therapy, it is important to be aware of possible interactions with other therapeutic agents, particularly if they are metabolized through cytochrome P450 3A4 enzymes. Prior to any topical application of azole antifungal agents, patients must be informed that these agents may impair the functionality and reliability of rubbers diaphragms and latex condoms.

8.3 Development of resistance

Consensus-based recommendation 8.E6	
Expert consensus	Level of consensus +++
Unnecessary antifungal therapies may lead to resistance due to selection of less susceptible strains and must therefore be avoided.	

8.4 Therapy of non-*Candida albicans* vaginitis

Consensus-based recommendation 8.E7	
Expert consensus	Level of consensus +++
Cases with chronic RVVC and non- <i>Candida albicans</i> vaginitis should be investigated to see whether the reported symptoms point to mycosis and (after assessment for resistance) an alternate antifungal agent should generally be used. This particularly applies when treating infections caused by <i>Candida glabrata</i> .	

Although when *Candida glabrata* is detected, it is often only an indication of colonization, standard vaginal or oral treatments will be unsuccessful when treating true *Candida glabrata* vaginitis. Topical administration of nystatin or ciclopirox olamine may be considered for *Candida glabrata* vaginitis.

Candida krusei vaginitis is resistant to fluconazole and itraconazole and partially resistant to posaconazole and some imidazoles. After starting primary therapy with topical 100 mg clotrimazole for 2 weeks, therapy with ciclopirox olamine [20] or nystatin [19] may be initiated. There are almost no studies on the effects of treatment because such cases are very rare.

While *C. dubliniensis* is sensitive to imidazole, it tends to develop resistance to fluconazole, particularly when patients are receiving long-term therapy [106]. Vaginitis caused by *C. tropicalis* and

C. guilliermondii should be treated like a conventional *C. albicans* vaginitis. *C. kefyr* is apathogenic and therefore unlikely to be the cause of vaginitis.

8.5 Therapy of chronic recurrent *Candida* vaginitis

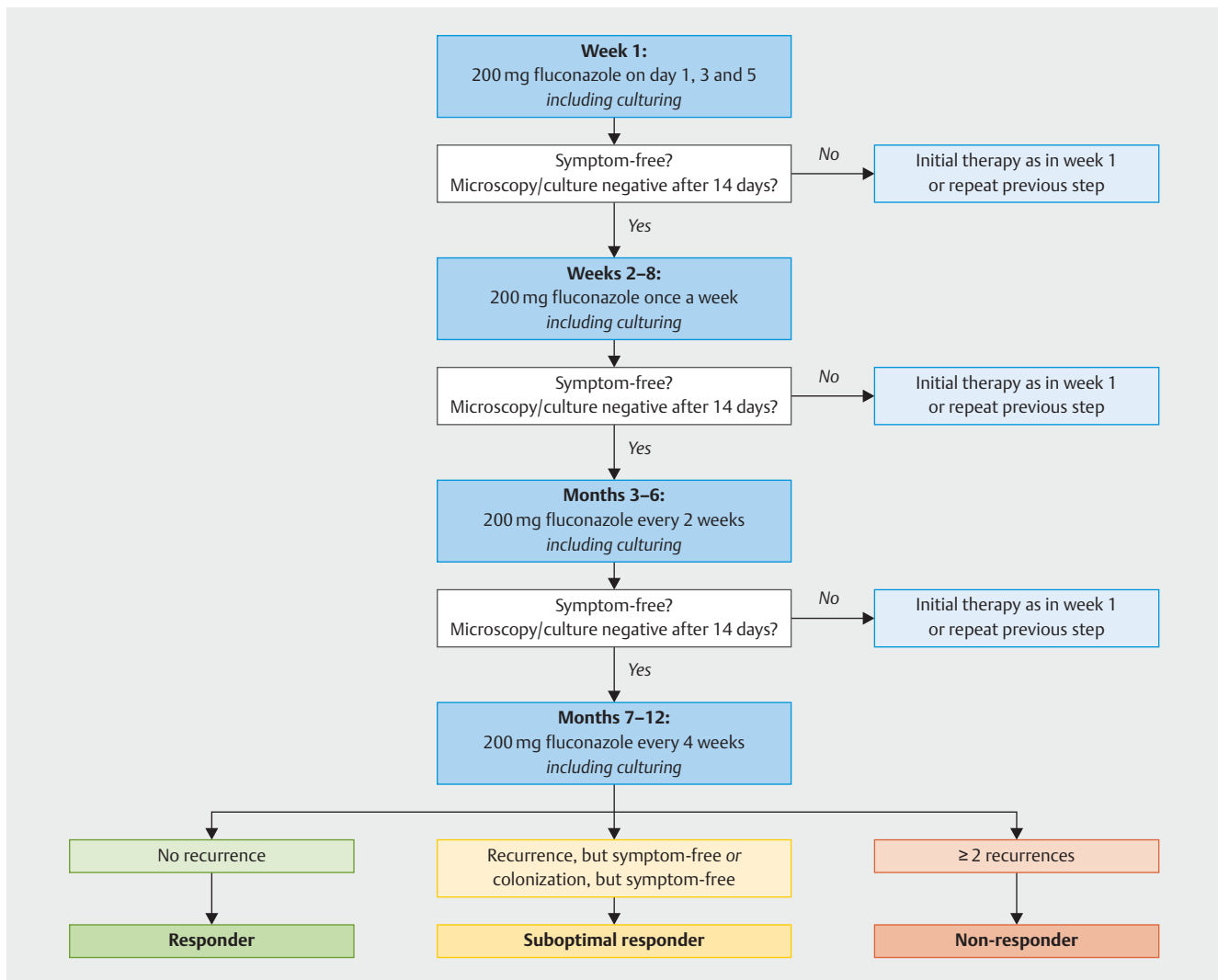
Consensus-based recommendation 8.E8	
Expert consensus	Level of consensus +++
Long-term antifungal treatment may be carried out to treat chronic RVVC, although the level of evidence for different treatment regimens is low.	

Therapy of acute VVC takes 1–7 days and consists of the short-term administration of a typical active agent or the administration of a single dose, with cure rates reported to be more than 80%. However, this does not apply to chronic RVVC. As infection equals colonization plus disposition and therapies against disposition have not yet been tested, topical or oral maintenance therapies (suppressing therapies) are recommended for chronic RVVC to prevent relapse [107–111].

The results of therapies with 500 mg topical clotrimazole, 100 mg oral ketoconazole or 150 mg oral fluconazole are comparable, but it should be noted that ketoconazole is no longer available. In a randomized placebo-controlled study of 387 women treated with 150 mg fluconazole once a week for 6 months, 42.9% of patients who received fluconazole and 21.9% of patients who received placebo were disease-free after 12 months [110]. Topical nystatin appears to be similarly effective to treat chronic RVVC, particularly non-*Candida albicans* and fluconazole-resistant strains [102].

For cases of chronic RVVC, Donders et al. [68, 112] recommend an initial dose of 200 mg fluconazole on 3 days in the first week, followed by a maintenance regimen once the patient is symptom-free or fungi can no longer be detected, consisting of a single dose of 200 mg fluconazole per month for a period of one year (► Fig. 1). With this regimen, about 90% were disease-free after 6 months and 77% after one year [68, 112]. Women with familial atopy, longer duration of symptoms, or severe vaginal abrasion have a higher risk of not responding to fluconazole maintenance therapy [113]. Fluconazole suppressive therapy appears to be highly effective in preventing VVC symptoms but it is rarely curative [114]. Relapse often occurs after maintenance therapy is discontinued.

Sexual behavior does not appear to be a risk factor for non-response to fluconazole maintenance therapy in patients with chronic RVVC [115]. Asymptomatic sexual partners of patients who suffer from chronic RVVC do not require treatment to reduce the recurrence rates of these women [115]. If a patient's partner experiences symptoms or yeast is detected on his penis or in his sperm, a single dose of 150 mg fluconazole may be indicated for the partner. For women with an intrauterine pessary who suffer from chronic RVVC, removal of the intrauterine device should be considered, as affected women receiving maintenance therapy only became recurrence-free after the intrauterine pessary was removed.



► Fig. 1 Maintenance therapy with fluconazole in patients with chronic recurrent vulvovaginal candidosis.

8.6 Therapy during pregnancy

Consensus-based recommendation 8.E9

Expert consensus Level of consensus +++

During pregnancy, particularly in the first trimester of pregnancy, VVC must be treated with topical clotrimazole to avoid the risk of fetal malformation or early miscarriage.

Several retrospective studies [116–119] and a prospective randomized study [120] have reported a significant reduction in preterm births after vaginal treatment with clotrimazole in women who had VVC in the first trimester of pregnancy. An Australian study with a relatively small number of cases reported a tendency to a lower preterm birth rate following treatment with clotrimazole in the first trimester of pregnancy [121]. Another retrospective study reported an increased preterm birth rate in women with

recurrent asymptomatic *Candida* colonization in early pregnancy [122].

Almost all healthy neonates born at term who are colonized with *C. albicans* from the maternal vagina during vaginal birth develop oral thrush and/or diaper dermatitis in the first year of life, with the incidence peaking in the 2nd–4th week of life [123, 124]. Topical treatment over 6–7 days in the last few weeks of pregnancy of pregnant women with *Candida* colonization is therefore recommended to prevent colonization and subsequent infection of neonates during vaginal birth.

The administration of fluconazole in typical gynecological dosages of 150–300 mg/day was long considered harmless during pregnancy, although it was not approved for use in pregnant women. Low doses of ≤ 150 mg do not appear to be associated with an embryopathic risk [125]. However, an increased incidence of fetal tetralogy of Fallot has been reported following a cumulative dose of 150–6000 mg fluconazole in the first trimester of pregnancy [126]. The same working group reported an increased

risk of miscarriage after oral fluconazole therapy in early pregnancy [127]. Dequalinium chloride can be an alternative treatment option [128–130].

8.7 Self-medication

Consensus-based recommendation 8.E10	
Expert consensus	Level of consensus +++
Patients must be treated for VVC after a correct and medically confirmed diagnosis based on patient history, clinical examination, fresh specimens, and culturing, where required.	

More than 80% of cases self-medicate with OTC (over-the-counter) drugs, usually clotrimazole or fluconazole, to treat VVC [38, 131]. According to one study, however, only one third of women who self-medicated with vaginal antifungal agents actually suffered from VVC [132]. Patients should therefore only be treated for VVC after receiving a correct, medically confirmed diagnosis to prevent the development of resistance and side effects.

8.8 Importance of probiotics

Consensus-based statement 8.S8	
Expert consensus	Level of consensus +++
Probiotics appear to have a positive prophylactic effect on the prevention of VVC, although the evidence for this is limited.	

Because of the antagonistic effect of certain *Lactobacillus* strains against *Candida*-related vulvovaginitis, probiotics are viewed as a natural approach for the prophylaxis and treatment of infections. Extragenital locations such as the bowel serve as reservoirs for recolonization in women with chronic RVVC [133], meaning that it could be useful to consider administering oral probiotics to women with chronic RVVC as well as to women for whom antifungal agents are contraindicated [134, 135]. Probiotics may be an effective prophylactic strategy against VVC, for example, to prevent *Candida glabrata* vaginitis [136]. Probiotics may also be directly effective; as fungicides, they inhibit the growth of *Candida* and limit adhesion to epithelial cells [137].

8.9 Alternative and complementary medicine

Consensus-based statement 8.S9	
Expert consensus	Level of consensus +++
There are a number of different therapeutic alternatives for the treatment of VVC, but they are seldom evidence-based.	

Boric acid exhibits antibacterial, antifungal and antiviral activity as well as having antiseptic and astringent properties. It is applied in the form of topical powder and helps to curb the growth of *Candida* spp. It alleviates itching and inflammation and expedites healing. Its application should be limited to off-label use in exceptional cases. Povidone-iodine (PVP-I) has a germicidal effect against bacteria, fungi and viruses, as it inhibits biofilm develop. The administration of PVP-I therefore usually results in a relatively rapid alleviation of VVC symptoms [134]. Propolis has also been described as a promising alternative for the treatment of VVC. It has antimicrobial, anti-inflammatory, antiseptic, hepatoprotective, antitumoral, immunomodulatory, wound-healing, anesthetic and antioxidative properties [134, 138]. *Salvia officinalis* is another alternative therapy option [139], as is therapy with progestogens [66, 140].

9 Outlook

9.1 Immunotherapies

Consensus-based statement 9.S10	
Expert consensus	Level of consensus +++
To date, there are no approved immunotherapies against <i>Candida</i> vaginitis.	

9.2 Future research

Consensus-based statement 9.S11	
Expert consensus	Level of consensus +++
There is a comprehensive need for preclinical, translational and clinical research into VVC and chronic RVVC.	

Funding

Funding for this guideline was provided by the German Society of Gynecology and Obstetrics (DGGG).

Acknowledgements

The authors would like to thank Valentina Sustr, Monika Nothacker, Simone Bucher, Susanne Blödt, Ulrike Weber and Paul Gaß for their kind support when preparing this guideline.

Conflict of Interest

The conflicts of interest of the authors are listed in the long version of the guideline.

Deutscher Teil

I Leitlinieninformationen

Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Informationen hierzu finden Sie am Ende der Leitlinie.

Zitierweise

Vulvovaginal Candidosis (Excluding Mucocutaneous Candidosis): Guideline of the German (DGGG), Austrian (OEGGG) and Swiss (SGGG) Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/072, September 2020). Geburtsh Frauenheilk 2021; 81: 398–421

Leitliniendokumente

Die vollständige Langfassung und eine DIA-Version dieser Leitlinien sowie eine Aufstellung der Interessenkonflikte aller Autoren befinden sich auf der Homepage der AWMF: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-072.html>

Leitliniengruppe

Siehe ▶ **Tab. 1** und **2**.

Verwendete Abkürzungen

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

▶ **Tab. 1** Federführender und/oder koordinierender Leitlinienautor.

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

▶ **Tab. 2** Beteiligte Leitlinienautoren/innen.

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

II Leitlinienverwendung

Fragestellung und Ziele

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

Versorgungsbereich

- ambulanter Versorgungssektor
- teilstationärer Versorgungssektor
- stationärer Versorgungssektor
- spezialisierte Versorgung

Anwenderzielgruppe/Adressaten

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

Des Weiteren

- HausärztInnen/Hausärzte
- Hebammen mit Klinikanstellung
- Hebammen in der Niederlassung
- Pflegekräfte
- biomedizinische AnalytikerInnen
- medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften und Berufsverbände
- gesundheitspolitische Einrichtungen und Entscheidungsträger auf Bundes- und Landesebene
- Kostenträger

Verabschiedung und Gültigkeitsdauer

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

III Methodik

Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie wird durch die Vergabe der Stufenklassifikation vorgegeben. Das AWMF-Regelwerk (Version 1.0) gibt entsprechende Regelungen vor. Es wird zwischen der niedrigsten Stufe (S1), der mittleren Stufe (S2) und der höchsten Stufe (S3) unterschieden. Die niedrigste Klasse definiert

sich durch eine Zusammenstellung von Handlungsempfehlungen, erstellt durch eine nicht repräsentative Expertengruppe. Im Jahr 2004 wurde die Stufe S2 in die systematische evidenzrecherchebasierte (S2e) oder strukturelle konsensbasierte Unterstufe (S2k) gegliedert. In der höchsten Stufe S3 vereinigen sich beide Verfahren.

Diese Leitlinie entspricht der Stufe S2k.

Empfehlungsgraduierung

Die Evidenzgraduierung nach systematischer Recherche, Selektion, Bewertung und Synthese der Evidenzgrundlage und eine daraus resultierende Empfehlungsgraduierung einer Leitlinie auf S2k-Niveau ist nicht vorgesehen. Es werden die einzelnen Statements und Empfehlungen nur sprachlich – nicht symbolisch – unterschieden (► Tab. 3).

► Tab. 3 Graduierung von Empfehlungen.

Beschreibung der Verbindlichkeit	Ausdruck
starke Empfehlung mit hoher Verbindlichkeit	soll/soll nicht
einfache Empfehlung mit mittlerer Verbindlichkeit	sollte/sollte nicht
offene Empfehlung mit geringer Verbindlichkeit	kann/kann nicht

Statements

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

Konsensusfindung und Konsensusstärke

Im Rahmen einer strukturierten Konsensuskonferenz nach dem NIH Typ (S2k/S3-Niveau) stimmen die berechtigten Teilnehmer der Sitzung die ausformulierten Statements und Empfehlungen ab. Der Ablauf war wie folgt: Vorstellung der Empfehlung, inhaltliche Nachfragen, Vorbringen von Änderungsvorschlägen, Abstimmung aller Änderungsvorschläge. Bei Nichterreichen eines Konsensus (> 75 % der Stimmen), Diskussion und erneute Abstimmung. Abschließend wird abhängig von der Anzahl der Teilnehmer die Stärke des Konsensus ermittelt (► Tab. 4).

► Tab. 4 Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung.

Sym-bolik	Konsensus-stärke	prozentuale Übereinstimmung
+++	starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer
++	Konsens	Zustimmung von > 75–95 % der Teilnehmer
+	mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50–75 % der Teilnehmer
–	kein Konsens	Zustimmung von < 51 % der Teilnehmer

Expertenkonsens

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

IV Leitlinie

1 Definition

Konsensbasierte Empfehlung 1.E1	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Die Bezeichnungen „Candidose“, „Kandidose“ und „Candida-Vulvovaginitis“ sollen gegenüber der Bezeichnung „Candidiasis“ bevorzugt werden.	

Die VVC ist eine Infektion der primär östrogenisierten Vagina und des Vestibulums, die sich auf die Außenseite der kleinen Labien, der großen Labien, sowie auf die Interkrural- und Perianalregion ausdehnen kann. Eine Kandidose der Zervix oder des Endometriums ist nicht bekannt. Eine konnatale, fetale Kandidose und eine *Candida*-Amnionitis sind sehr selten, aber möglich. Die Bezeichnung „Kandidose“ oder „*Candida-albicans*-Vulvovaginitis“ werden bevorzugt [1]. Die Endung „-iasis“ sollte parasitären Infektionen vorbehalten bleiben (z. B. Trichomoniasis) [2], wird aber wegen der weiten Verbreitung im angloamerikanischen Schrifttum häufig benutzt.

2 Mikrobiologie

Konsensbasiertes Statement 2.S1	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei prämenopausalen, schwangeren, asymptomatischen, gesunden Frauen sowie bei Frauen mit akuter VVC (ohne Anamnese für chronisch rezidivierende VVC) handelt es sich beim Nachweis von Hefepilzen meistens um <i>Candida albicans</i> .	

Candida albicans bildet in vitro Blastosporen, Keimschläuche, Pseudomyzelien, echte Myzelien und auf Spezialnährböden auch Chlamydosporen. *Candida glabrata* bildet ausschließlich Blastosporen. Die Pseudohyphenbildung (außer von *C. glabrata* und einigen anderen *Candida*-Arten, die in Form von Blastosporen vorkommen) ist Hinweis für eine Infektion [3,4]. Bei prämenopausalen, schwangeren, asymptomatischen und gesunden Frauen, sowie bei Frauen mit akuter VVC, ist in 85–95% *C. albicans* die ursächliche Spezies. Diese Spezies (spp.) ist *C. africana* sehr ähnlich, die aber nur mit speziellen diagnostischen Verfahren identifiziert

werden kann [5,6]. Exakte epidemiologische Daten fehlen hierzu. Es existieren zwar regionale Unterschiede in der Verteilung der *Candida*-Spezies, wiewohl Arbeiten aus dem deutschsprachigen [7,8] und englischsprachigen Raum [9] vergleichbare Zahlen berichten. In einer retrospektiven PCR-gestützten Analyse von 93775 zervikovaginalen Abstrichen aus 4 Jahren, die zur Abklärung von VVC entnommen worden waren, waren *C. albicans* mit 89%, *C. glabrata* mit 7,9% und andere *Candida*-Arten mit jeweils unter 2% Häufigkeit vertreten [10]. Non-*albicans*-Arten, besonders *C. glabrata*, werden häufiger bei postmenopausalen, diabetischen und immunsupprimierten Frauen vorgefunden [8,11–16]. *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* und andere Spezies können in Einzelfällen eine Vulvovaginitis mit typischen Symptomen verursachen [4,8,17–19]. *Saccharomyces cerevisiae* ist grundsätzlich apathogen und verursacht daher keine Beschwerden [20,21], auch wenn dieser im Sinne eines Kommensalismus in 1–2% der vaginalen Kulturen identifiziert werden kann [8,15].

3 Virulenzfaktoren

Konsensbasiertes Statement 3.S2	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Der Schritt von der Kolonisation zur Vaginitis ist bisher nicht ganz verstanden und belegt die Bedeutung von Wirtsfaktoren.	

Die Pathogenese der VVC hängt nicht nur von der Virulenz des Erregers, sondern auch von der individuellen Prädisposition und Infektabwehr ab. Eigentlich sind Hefepilze typische Opportunisten, die bei einer Schwäche der lokalen bzw. systemischen Infektabwehr eine Infektion hervorrufen. Noch nicht ganz klar ist, warum aus einer einfachen Kolonisation mit *Candida* bei einer gesunden Person eine akute, hochentzündliche Affektion entsteht.

Die Unwissenheit über den Schritt von der Kolonisation zur Vaginitis belegt die Bedeutung von Wirtsfaktoren [22]. Nach Kolonisation kommt es zunächst zur Adhärenz am Vaginalepithel, und darauffolgend mittels Virulenzfaktoren zur Invasion, Infektion und Inflammation. Bei der Bildung von Pseudohyphen werden Pilzbestandteile gebildet, die eine heftige Chemotaxis von Granulozyten stimulieren, die daraufhin die Entzündung verursachen [23].

Die Adhärenz der *Candida*-Zelle [24] an der Vaginalwand wird durch Mannoproteine ermöglicht [25,26]. Die Fähigkeit zur (Pseudo-)Hyphenbildung und die Sekretion von hydrolytischen Proteinen sind relevante Virulenzfaktoren [27–29], die mit der Pathogenität korrelieren [30,31]. Weiters spielen Siderophoren, die pH-Toleranz [32], sowie die Anwesenheit von Enzymen, die *Candida albicans* das Überleben in Makrophagen ermöglichen [33], zu wichtigen Mechanismen in der Entstehung der Infektion.

Bei der akuten Infektion scheint es zu einer Aktivierung von Inflammation-Rezeptoren der vaginalen Epithelzellen durch die Bildung von Virulenz- und Immun-Entzündungsfaktoren zu kommen. Pilzbestandteile, wie Glucan, Mannan und Chitin, binden an spezifische Rezeptoren von Makrophagen und stimulieren diverse Zytokine [34]. Eine der Voraussetzungen für die Invasion von *Candida* ist der Übergang von der Hefeform in die Hyphenform, was

durch die Anwesenheit von Östrogenen begünstigt wird, da Pilze zytoplasmaständige Östrogenrezeptoren enthalten [35].

4 Genitale Kolonisation

Konsensbasiertes Statement 4.S3	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die einfache Kolonisation mit <i>Candida</i> -Spezies ist häufig, oft vorübergehend und außerhalb der Schwangerschaft meist nicht therapiebedürftig.	

Entsprechend der Östrogenisierung der Vagina sind Mädchen vor der Menarche und Frauen nach der Menopause (ohne Hormonersatztherapie) weniger häufig vaginal kolonisiert und praktisch niemals von einer VVC betroffen [36]. Insgesamt gibt es keinen eindeutigen Hinweis für einen Anstieg der Häufigkeit von Candidosen in der Gynäkologie, weder bei akuten, noch bei chronisch rezidivierenden Ereignissen. Schwangere Frauen sind in etwa 30% der Fälle im 3. Trimenon betroffen, sofern die Diagnostik kulturelle Nachweismethoden umfasst [8, 16].

Mittels PCR-Methoden steigt der Nachweis einer vaginalen Kolonisation erheblich an [37]. Die vaginale Kolonisation kann jedoch individuell von Zeit zu Zeit wechseln. Zu beachten ist etwa, dass ein positiver Befund auf *C. glabrata* meist nur eine Kolonisation darstellt. Als Risikofaktor für die bei etwa 70% aller junger gesunder Frauen auftretenden Kolonisation mit *Candida* spp. wurden kürzlich zurückliegender sexueller Verkehr, die Injektion vom Ovulationshemmer Medroxyprogesteronacetat (MPA) und die Kolonisation mit Laktobazillen und Streptokokken der Gruppe B (GBS) identifiziert [38].

Das Spermium des Partners kann mit dem identischen *Candida*-Stamm wie der in der Vagina kolonisiert sein [39], obwohl der Partner symptomfrei ist. Die *Candida*-Balanitis ist behandlungsbedürftig, jedoch kann eine vorübergehende Rötung der Eichel nach Verkehr mit einer *Candida*-kolonisierten Frau auch reaktiv sein. Es ist nicht klar, ob die Kolonisation des Genitaltraktes des Partners oder die des Orointestinaltraktes beider Partner als Quelle für chronisch rezidivierende *Candida*-Vaginitiden eine Rolle spielt [4, 40].

5 Prädisponierende Wirtsfaktoren

Konsensbasierte Empfehlung 5.E2	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Etwa 70–75% aller Frauen leiden mindestens einmal in ihrem Leben an einer VVC, wobei bestimmte Risikogruppen existieren, bei denen (sofern möglich), neben ordnungsgemäßer Diagnostik und Therapie der VVC, zusätzlich die Ausschaltung des prädisponierenden Wirtsfaktors angestrebt werden sollte.	

5.1 Diabetes mellitus

Patientinnen mit Diabetes mellitus leiden häufiger unter einer VVC, wobei die Therapie meistens dann versagt, wenn sich die Serumglukosespiegel nicht im Normalbereich befinden [11, 41]. Eine erhöhte Glykämie im Vaginalgewebe erhöht die Pilzadhäsion,

das Pilzwachstum und prädisponiert Vaginalepithelzellen für die Bindung von Hefen. Zusätzlich kann eine Glykämie von 10–11 mmol/l den Abwehrmechanismus des Wirts beeinträchtigen. Eine Hyperglykämie senkt die Migration der Neutrophilen und schwächt ihre chemotaktischen und phagozytischen Kräfte, wodurch die Empfindlichkeit gegenüber einer VVC erhöht wird [42, 43]. Die antidiabetisch wirksamen SGLT2-Hemmer, welche die Glykosurie erhöhen, erhöhen auch die Episoden einer VVC [44–46]. Bei wiederholt auftretenden Episoden einer VVC bei Diabetikerinnen ist jedenfalls auch die Kontrolle und Einstellung der antidiabetischen Medikation angebracht [47].

5.2 Antibiotika

Frauen, die bereits vaginal mit *Candida* kolonisiert sind, haben ein bis 33% höheres Risiko, nach einer antibiotischen Behandlung eine VVC zu entwickeln [48–51]. Die am häufigsten verschriebene, wirksamste VVC-Prophylaxe stellt die Einnahme von 150 mg Fluconazol zusammen mit der Einnahme der Antibiotika dar, wobei diese zu Beginn und am Ende bzw. einmal wöchentlich verabreicht werden kann. Eine andere Möglichkeit besteht in der gleichzeitigen Einnahme von oralen oder vaginalen Probiotika [52].

5.3 Vaginale Mikrobiota

Es wurden niedrigere Zahlen von Laktobazillen bei Frauen mit VVC, gegenüber jenen ohne VVC, gefunden [53]. Es besteht eine antagonistische Wirkung einiger Laktobazillen gegen *Candida* [54, 55]. Diese antagonistische Wirkung betrifft spezielle Stämme, wie z. B. *Lactobacillus rhamnosus* [56–60]. Dieser Schutz durch Laktobazillen beruht hauptsächlich auf deren Fähigkeit, an Vaginalepithelzellen zu haften und das Wachstum von Krankheitserregern zu hemmen [61].

5.4 Hormonelle Faktoren

Das im Vaginalepithel unter Östrogeneinwirkung gespeicherte Glykogen dient Pilzen als Nährsubstrat [62]. Weiters sind Östrogene für die Bildung von Hemmstoffen durch die Epithelzellen verantwortlich, welche die antimykotische Funktion der Granulozyten behindern und somit eine Leukozytenanergie bewirken [23, 47, 63]. Aufgrund des Östrogenspiegels und dem hohen Glykogengehalt werden am häufigsten mitzyklisch bzw. in der lutealen Phase des Menstruationszyklus Symptome der VVC angegeben, während es zu einem raschen Rückgang der Symptome während der Menstruation kommt [62]. Postmenopausale Frauen sind signifikant häufiger von einer VVC betroffen, wenn sie eine Hormonersatztherapie erhalten [64].

5.5 Kontrazeptiva

Es scheint zu einer Zunahme von VVC unter Einnahme oraler Kontrazeptiva zu kommen, wobei dies von der Dosierung des Östrogenanteils abhängig zu sein scheint [65]. Gestagene alleine scheinen einen protektiven Effekt gegen VVC zu haben [47, 66]. Bezüglich der Anwendung von Hormonspiralen empfehlen Donders et al. [43] „Levonorgestrel releasing intrauterine systems“ (LNG-IUS) bei Frauen mit chronischer RVVC oder einem erhöhten Risiko für VVC zu meiden.

5.6 Genetische Faktoren

Für Rückfälle der VVC können auch genetische Faktoren verantwortlich sein, wie etwa Genpolymorphismen des mannosebindenden Lektins [67, 68] und ein Non-Sekretor-Phänotyp der ABO-Lewis-Blutgruppe [69]. Da Infektion gleich Kolonisation plus Disposition ist, leiden immunsupprimierte Menschen häufiger an VVC [70]. Ak-produzierende B-Zellen bei VVC werden als protektiv angesehen [71–75]. Frauen mit atopischer Diathese und Typ-I-Allergien entwickeln häufiger eine VVC als Gesunde [76].

5.7 Lebensstilfaktoren

Sexuelles Verhalten kann zu Rückfällen von VVC führen [48, 77, 78]. Psychosozialer Stress kann vermutlich über Immunsuppression eine chronische RVVC auslösen [79, 80]. Die Kandidose übt einen negativen Einfluss auf das Arbeits- und Sozialleben der Patientin aus. Ernährung wird von einigen FachexpertInnen als relevant für die Entstehung einer VVC angesehen [81, 82].

6 Klinische Symptomatik

Konsensbasiertes Statement 6.S4

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Prämenopausale Frauen leiden meist unter einer vaginalen Kandidose, die sich auf das Vestibulum und die Vulva ausdehnen kann, während postmenopausale Frauen primär in der Leisten-/Inguinalregion sowie der Vulva betroffen sind. Es gibt keine *Candida-Zervizitis*. Bei prämenopausalen Frauen treten die Symptome typischerweise prämenstruell auf, da die von Östrogenen induzierte Zellproliferation und von Progesteron induzierte Zytolyse Glykogen freisetzt, das von Laktobazillen verstoffwechselt werden kann, sodass der Glukosespiegel im Gewebe erhöht ist [83].

Aus klinischer und therapeutischer Sicht ist eine Einteilung in komplizierte und unkomplizierte Fälle zu empfehlen [4]. In etwa 90% ist Juckreiz das wichtigste, jedoch nicht verlässliche Symptom, da nur 35–40% jener Frauen, die Juckreiz beklagen, tatsächlich eine VVC haben [8, 37, 84]. Vaginaler Fluor kann unterschiedlich sein. Von der Konsistenz ist dieser oft dünnflüssig zu Beginn einer VVC, meist weißlich flockig, und bei chronischer RVVC kann dieser auch gänzlich fehlen [42, 85]. Im Gegensatz zur bakteriellen Vaginose riecht Fluor bei VVC nicht unangenehm [42].

Neben Juckreiz in der Vulva und/oder der Vagina beklagen die meisten Patientinnen mit VVC eine vaginale Rötung, Wundheitsgefühl, Brennen, Dyspareunie und Dysurie [42]. Diese Symptome alleine erlauben es dem Kliniker allerdings oft nicht, verlässlich zwischen den Ursachen einer Vaginitis zu unterscheiden. Juckreiz und Rötung sind bei VVC nicht immer vorliegend [84]. Die kleinen Labien können ödematös sein und besonders bei RVVC kommen häufig brennende Rhagaden vor.

Neben den typischen Symptomen einer VVC durch *C. albicans* ist die *C.-glabrata*-Vaginitis selten und kommt gewöhnlich im späten prä- und perimenopausalen Lebensabschnitt vor [9, 17, 86–88]. Die *C.-krusei*-Vaginitis [19] und die *C.-parapsilosis*-Vaginitis [18] sind meist ähnlich wie jene durch *C. glabrata* mit nur milden klinischen Symptomen und Beschwerden verbunden. *Saccharomyces cerevisiae* ist als Verursacher einer Vaginitis unwahrscheinlich [20, 21, 89]. Die Kandidose der Vulva wird aus dermatologischer Sicht in eine vesikulöse, ekzematöide und follikuläre Form unterschieden. Frauen mit sekundärer Vestibulodynie berichten häufig über eine VVC vor Ausbruch der vestibulären Schmerzen.

Insgesamt führt die Symptomatik der VVC zu einer Einschränkung der Lebensqualität, die vergleichbar mit jener von Patientinnen ist, die an Asthma bronchiale oder chronisch obstruktiver Bronchitis leiden. Die VVC ist daher auch mit einer signifikant reduzierten Produktivität im Berufs- und Alltagsleben vergesellschaftet [90].

7 Diagnostik

Konsensbasierte Empfehlung 7.E3

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

7.1 Notwendige Diagnostik

Konsensbasierte Empfehlung 7.E4

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

In der Diagnostik ist das Vorhandensein von (Pseudo-)Hyphen erforderlich, um eine *Candida*-bedingte Vaginitis nachzuweisen und von der asymptomatischen Kolonisation zu unterscheiden. Essenziell sind Anamnese, gynäkologische Untersuchung und mikroskopische Untersuchung von vaginalem Fluor mittels Kochsalzlösung (oder alternativ 10%iger KOH-Lösung) bei zumindest 400-facher Vergrößerung (10× Okular plus 40× Objektiv) im Licht- oder Phasenkontrastmikroskop [20, 91]. Gegebenenfalls kann auch eine pH-Messung erfolgen. Sprosszellen (Blastosporen) oder (Pseudo-)Hyphen können in etwa 50–80% der Fälle der akuten VVC im Mikroskop gefunden werden [4, 92]. Es können, müssen aber nicht, vermehrt Leukozyten im Fluor gefunden werden. Falls mikroskopisch keine Blastosporen oder (Pseudo-)Hyphen gefunden werden können, ist die Keimmenge vermutlich so gering, dass die Untersuchung mit geringer Sensitivität negativ bleibt. Da die Kultur sensitiver ist und da trotz geringer Pilzlast eine Entzündung ausgelöst werden kann, sollte z. B. bei einer chronischen RVVC die kulturelle Untersuchung mit Artbestimmung durchgeführt werden. Da Resistenzen nicht mit der MHK korrelieren, ist deren Bestimmung primär nicht notwendig [83, 93, 94].

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

Unter Anwendung eines modernen DNA-Hybridierungstests des vaginalen Fluors vom Spekulum der gynäkologischen Untersuchung kann eine Sensitivität und Spezifität bei der Detektion von *Candida* spp. von bis zu 96,3% erreicht werden [95]. Die Detektion mittels Whole-Genome-Sequencing besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität in der *Candida*-Diagnostik [96].

7.2 Unsinnige Diagnostik

Konsensbasiertes Statement 7.S5	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Serologische Tests, vor allem Antikörperspiegelbestimmungen, haben in der Diagnostik der VVC keinen Stellenwert.	

8 Therapie

Konsensbasierte Empfehlung 8.E5	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die akute VVC sollte je nach individuellen Bedürfnissen der Frau entweder mit lokalen oder mit oralen Antimykotika behandelt werden, während bei einer chronischen RVVC primär die orale Therapie, eventuell im Sinne einer länger andauernden Suppressionstherapie, durchgeführt werden sollte.	

8.1 Therapie der akuten *Candida*-Vaginitis

Konsensbasiertes Statement 8.S6	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Therapie der akuten VVC mit topischen oder oralen Imidazolderivaten, Polyenen und Ciclopiroxolamin zeigt äquivalente Therapieerfolge. Die Behandlung eines asymptomatischen Sexualpartners ist bei einer akuten VVC nicht indiziert.	

Die asymptomatische vaginale Kolonisation bedarf selbst bei hoher Keimzahl keiner Therapie, falls die Patientin immunkompetent ist und nicht unter einer chronischen RVVC leidet. Im Falle einer Infektion besteht selbst bei niedriger Keimzahl eine Therapiebedürftigkeit, wobei zahlreiche Therapiemöglichkeiten existieren [97]. Die folgenden Wirkstoffe kommen zum Einsatz: Azole, welche die Bildung von Lanosterol zu Ergosterol der Hefezellmembran verändern [98]; Polyene, die Komplexe mit dem Ergosterol der Sprosspilzmembran bilden und so deren Permeabilität verän-

dern [99]; Ciclopiroxolamin, das wichtige Enzyme, die Eisen benötigen, durch Chelatbildung behindert [100]. Im Falle einer chronischen RVVC kann eine dosisreduzierende Suppressionstherapie erwogen werden, etwa mittels eines Schemas mit Fluconazol 200 mg oral an 3 Tagen pro Woche (für 1 Woche), bei Beschwerde- bzw. Pilzfreiheit wöchentlich über 2 Monate, dann alle 2 Wochen über 4 Monate, anschließend einmal monatlich über 6 Monate.

Es existieren Vaginalsuppositorien und -cremes mit Dosierungen bzw. Zubereitungen für eine Behandlungsdauer zwischen 1 und 3 Tagen, sowie zwischen 6 und 7 Tagen [101]. Alternative Therapieoptionen bei der nicht schwangeren Frau sind orale Triazole (Fluconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol), Polyene (Nystatin) [4, 102, 103], oder Ciclopiroxolamin (► Tab. 5) [104].

► Tab. 5 Therapieoptionen bei akuter *Candida*-Vaginitis.

Lokaltherapie (bei Erstmanifestation)		
Clotrimazol	200 mg Vaginaltabletten 1 × tgl. für 3 Tage	
	500 mg Vaginaltablette einmalig	
Econazol	150 mg Vaginalzäpfchen 2 × tgl. alle 12 Stunden	
	150 mg Vaginalzäpfchen 1 × tgl. für 3 Tage	
Fenticonazol	600 mg Vaginalkapsel 1 × tgl.	bei Bedarf wiederholen
Isoconazol	150 mg Vaginalzäpfchen 2 × tgl. alle 12 Stunden	
	150 mg Vaginalzäpfchen 1 × tgl. für 3 Tage	
	600 mg Vaginalzäpfchen einmalig	
alternative Therapien (bei massiver Erstmanifestation)		
Fluconazol	150 mg oral einmalig	
	50 mg oral 1 × tgl. für 7–14 Tage	
	100 mg oral 1 × tgl. für 14 Tage	bei immunsupprimierten Patientinnen
Itraconazol	100 mg oral 2 × 2 Kapseln tgl. postprandial	
	100 mg oral 1 × 2 Kapseln tgl. für 3 Tage	
Nystatin	100 000 I. E. Vaginaltablette für 14 Tage	
	200 000 I. E. Vaginaltablette für 6 Tage	
Ciclopiroxolamin	50 mg (1 Applikatorfüllung) 1 × tgl. für 6–14 Tage	evtl. Bezug über internationale Apotheke

8.2 Nebenwirkungen

Konsensbasiertes Statement 8.S7

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Alle gängigen vaginalen und topischen Antimykotika sind grundsätzlich gut verträglich.

Alle gängigen vaginalen und topischen Antimykotika werden gut vertragen. Azole und Ciclopiroxolamin können in 1–10% der Fälle leichtes lokales Brennen verursachen [7, 103]. Lokale Irritationen führen leider zu einer reduzierten Compliance der Patientin und können als Resistenz gegen die Therapie fehlinterpretiert werden [105]. Allergische Reaktionen sind möglich, aber selten. Das hydrophile Fluconazol und das lipophile Itraconazol verursachen bei den üblichen Dosierungen selten Nebenwirkungen. Bei der systemischen Therapie verursacht Itraconazol jedoch deutlich mehr Nebenwirkungen als Fluconazol (z. B. anaphylaktoide Reaktionen, Kopfschmerzen, u. a.). Bei einer systemischen Azol-Therapie sollten jedoch auch Wechselwirkungen mit weiteren Therapeutika beachtet werden, insbesondere wenn diese über Cytochrom P450 3A4 verstoffwechselt werden. Bei der lokalen Anwendung von Azol-Antimykotika ist die Patientin darüber aufzuklären, dass die Funktionsfähigkeit und Zuverlässigkeit von Gummidiaphragmen sowie Latex-Kondomen beeinträchtigt sein kann.

8.3 Resistenzbildung

Konsensbasierte Empfehlung 8.E6

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Unnötige antimykotische Therapien können durch Selektion weniger empfindlicher Stämme zu Resistenzen führen und sollen daher vermieden werden.

8.4 Therapie der Non-*albicans*-Vaginitis

Konsensbasierte Empfehlung 8.E7

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei chronisch RVVC und Non-*albicans*-Vaginitiden sollte geprüft werden, ob die angegebenen Symptome für eine Mykose sprechen und (nach Resistenzprüfung) tendenziell Reserve-Antimykotika zur Anwendung kommen. Dies gilt insbesondere für Infektionen mit *Candida glabrata*.

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

Die *Candida-krusei*-Vaginitis ist gegen Fluconazol und Itraconazol, aber teilweise auch gegen Posaconazol und einige Imidazole resistent. Nach dem primären Therapieversuch mit topischem Clotrimazol 100 mg für 2 Wochen kann eine Therapie mit Ciclopiroxolamin [20] oder Nystatin [19] versucht werden. Aufgrund der Seltenheit solcher Fälle gibt es jedoch kaum Studienergebnisse.

C. dubliniensis ist zwar empfindlich auf Imidazole, entwickelt jedoch Resistenzen gegen Fluconazol, im Speziellen bei Patientinnen unter Langzeittherapie [106]. *C. tropicalis* und *C. guilliermondii* sollten, wie eine konventionelle *C. albicans*-Vaginitis behandelt werden. *C. kefyr* ist apathogen und daher als Verursacher einer Vaginitis unwahrscheinlich.

8.5 Therapie der chronisch rezidivierenden *Candida*-Vaginitis

Konsensbasierte Empfehlung 8.E8

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

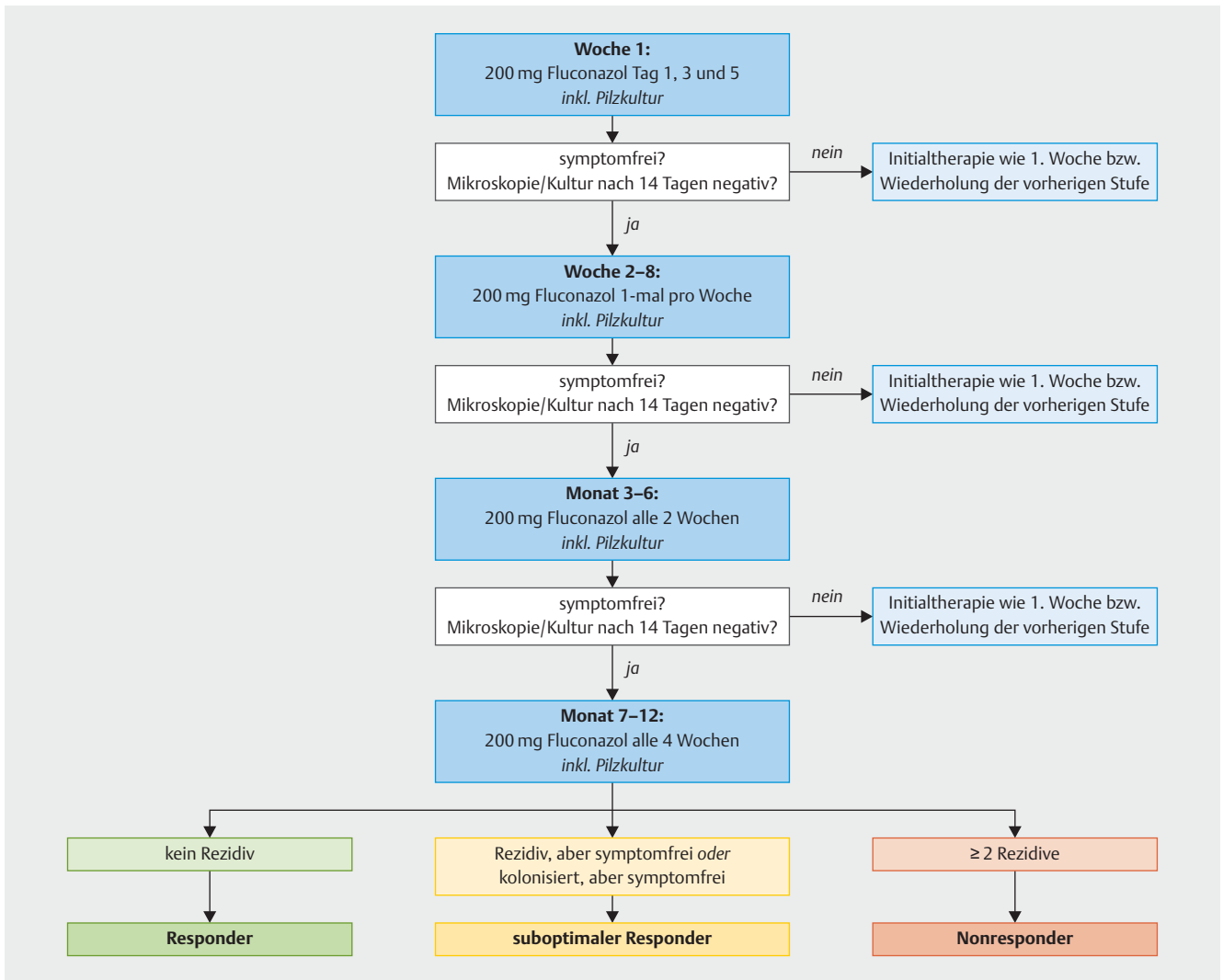
Bei einer chronischen RVVC kann eine antimykotische Langzeitbehandlung durchgeführt werden, wobei verschiedene Schemata mit geringer Evidenz existieren.

Während die Therapie einer akuten VVC 1–7 Tage dauert und aus einem kurzfristig verabreichten typischen Wirkstoff oder einer Einzeldosis besteht und damit Heilungsraten von über 80% erreicht werden können, kann dies bei der chronischen RVVC nicht berichtet werden. Da Infektion gleich Kolonisation plus Disposition ist und eine Therapie gegen die Disposition bisher nicht erprobt ist, werden lokale oder orale Erhaltungstherapien (Suppressionstherapien) bei chronischer RVVC empfohlen, um Rückfälle zu vermeiden [107–111].

Die Ergebnisse von Therapien mit Clotrimazol 500 mg lokal, Ketoconazol 100 mg oral und Fluconazol 150 mg oral sind vergleichbar, wobei Ketoconazol nicht mehr erhältlich ist. In einer randomisierten placebokontrollierten Studie mit 387 Frauen, die 150 mg Fluconazol wöchentlich für 6 Monate erhielten, waren 42,9% der Patientinnen mit Fluconazol und 21,9% der Patientinnen mit Placebo nach 12 Monaten krankheitsfrei [110]. Ebenso scheint lokales Nystatin bei der chronischen RVVC, insbesondere bei Non-*albicans*- und Fluconazol-resistenten Stämmen, wirksam zu sein [102].

Donders et al. [68, 112] empfehlen im Falle einer chronischen RVVC eine Initialdosis von 200 mg Fluconazol an 3 Tagen in der 1. Woche, gefolgt von einem Erhaltungsregime ab Beschwerdebzw. Pilzfreiheit mit einmal 200 mg Fluconazol pro Monat über 1 Jahr (► **Abb. 1**). Hierbei waren knapp 90% nach 6 Monaten und 77% nach 1 Jahr krankheitsfrei [68, 112]. Frauen mit familiärer Atopie, längerer Symptombdauer und schwerer vaginaler Exkoriation haben ein erhöhtes Risiko, nicht auf eine Fluconazol-Erhaltungstherapie anzusprechen [113]. Die Fluconazol-Suppressionstherapie scheint insgesamt jedoch hochwirksam bei der Vorbeugung von VVC-Symptomen zu sein, jedoch ist sie selten kurativ [114]. Ein Rückfall tritt häufig nach Absetzen der Erhaltungstherapie wieder auf.

Das sexuelle Verhalten scheint kein Risikofaktor für das Nichtansprechen auf eine Fluconazol-Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit einer chronischen RVVC zu sein [115]. Asymptomatische Sexualpartner von Patientinnen, die an einer chronischen RVVC leiden, benötigen keine Behandlung, um die Rezidivrate dieser Frauen zu verbessern [115]. Im Falle von Beschwerden oder beim Nachweis von Hefepilzen am Penis oder im Sperma kann eine Fluconazol-Therapie mit einmalig 150 mg für den Partner indiziert



► **Abb. 1** Erhaltungstherapie mit Fluconazol bei Patientinnen mit chronischer RVVC.

werden. Bei jenen Frauen, die an einer chronischen RVVC leiden, sollte in Erwägung gezogen werden, ein liegendes Intrauterinpeessar zu entfernen, da erst nach Entfernen des Intrauterinpeessars unter laufender Therapie betroffene Frauen rezidivfrei wurden.

8.6 Therapie während der Schwangerschaft

Konsensbasierte Empfehlung 8.E9	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Im Falle einer VVC während der Schwangerschaft soll insbesondere im 1. Trimenon mit lokalem Clotrimazol behandelt werden, um das Risiko für fetale Fehlbildungen und einen Frühabort zu vermeiden.	

In mehreren retrospektiven Studien [116–119] sowie in einer prospektiv randomisierten Studie [120] wurde eine signifikante Reduktion von Frühgeburten nach einer vaginalen Behandlung mit Clotrimazol im Falle einer VVC im 1. Trimester der Schwanger-

schaft berichtet. In einer australischen Studie mit relativ kleiner Fallzahl wurde eine Tendenz zur Reduktion von Frühgeburten nach Clotrimazol im 1. Trimester berichtet [121]. Eine weitere retrospektive Arbeit berichtete über eine erhöhte Frühgeburtenrate nach rezidivierender asymptomatischer *Candida*-Kolonisation in der Frühschwangerschaft [122].

Fast alle der gesunden reifen Neugeborenen, die während der vaginalen Geburt von der mütterlichen Vagina mit *C. albicans* kolonisiert worden sind, bekommen während des 1. Lebensjahres mit einem Gipfel in der 2.–4. Lebenswoche einen Mundsoor und/oder eine Windeldermatitis [123, 124]. Es gibt daher eine Empfehlung zur topischen Therapie für 6–7 Tage im Falle einer *Candida*-Kolonisation in den letzten Wochen der Schwangerschaft, um beim Neugeborenen während der vaginalen Geburt die Kolonisation und nachfolgende Infektionen zu verhindern.

Die Einnahme von Fluconazol in der gynäkologisch üblichen Dosis von 150–300 mg/Tag galt während der Schwangerschaft lange als unbedenklich, wiewohl nicht für Schwangere zugelas-

sen. Bei geringen Dosen von ≤ 150 mg scheint auch kein embryopathisches Risiko zu bestehen [125]. Bei einer kumulativen Dosis von 150–6000 mg Fluconazol im 1. Trimenon wurde jedoch ein höheres Auftreten der fetalen Fallot-Tetralogie berichtet [126]. Dieselbe Arbeitsgruppe berichtete über ein erhöhtes Abortrisiko nach oraler Fluconazol-Therapie während der Frühschwangerschaft [127]. Eine alternative Therapieoption während der Schwangerschaft stellt die Anwendung von Dequaliniumchlorid dar [128–130].

8.7 Selbstmedikation

Konsensbasierte Empfehlung 8.E10	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Therapie der VVC soll nach einer korrekt durchgeführten und ärztlich gesicherten Diagnose, anhand von Anamnese, Klinik, Nativpräparat und ggf. Pilzkultur, erfolgen.	

Die Selbstmedikation oder OTC-Therapie (OTC, over-the-counter) der VVC mit Clotrimazol oder Fluconazol wird mittlerweile in weit mehr als 80% der Fälle betrieben [38, 131]. Laut einer Studie litten allerdings nur ein Drittel der Frauen, die vaginale Antimykotika zur Selbsttherapie angewendet hatten, tatsächlich an einer VVC [132]. Daher sollte nur nach einer korrekt durchgeführten, ärztlich gesicherten Diagnose behandelt werden, um Resistenzbildung und Nebenwirkungen zu vermeiden.

8.8 Bedeutung der Probiotika

Konsensbasiertes Statement 8.S8	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Probiotika scheinen sich positiv auf die Vorbeugung einer VVC auszuwirken, wobei die Evidenz diesbezüglich begrenzt ist.	

Aufgrund der antagonistischen Wirkung mancher Laktobazillen bei der durch *Candida* verursachten Vulvovaginitis werden Probiotika als natürlicher Ansatz zur Vorbeugung und Behandlung von Infektionen angesehen. Extragenitale Lokalisationen wie der Darm dienen als Reservoir für die Rekolonisation bei Frauen mit chronischer RVVC [133], weshalb etwa orale Probiotika bei Frauen mit chronischer RVVC, aber auch bei jenen mit Kontraindikationen gegen Antimykotika in Erwägung gezogen werden können [134, 135]. Probiotika könnten eine wirksame Strategie zur Vorbeugung einer VVC sein, etwa auch bei der *Candida-glabrata*-Vaginitis [136]. Probiotika sind auch direkt fungizid wirksam, da sie das *Candida*-Wachstum hemmen und die Adhäsion an Epithelzellen behindern [137].

8.9 Alternative und komplementäre Medizin

Konsensbasiertes Statement 8.S9	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Es existieren diverse Therapiealternativen in der Behandlung der VVC, die jedoch selten evidenzbasiert sind.	

Borsäure besitzt antibakterielle, antimykotische und antivirale Aktivität sowie antiseptische und adstringierende Eigenschaften. Sie wird als topisches Pulver eingesetzt und hilft, das Wachstum von *Candida* spp. zu kontrollieren. Es werden Juckreiz und Entzündungen gelindert und die Heilung beschleunigt. Deren Einsatz sollte auf den „Off-label-use“ in Ausnahmefällen limitiert sein. Jodpovidon (PVP-I) besitzt keimtötende Wirkungen gegen Bakterien, Pilze und Viren, da es die Biofilmbildung hemmt. Daher bewirkt PVP-I eine meist relativ rasche Linderung der VVC-Symptome [134]. Propolis wird als eine vielversprechende Alternative in der Therapie der VVC beschrieben. Es weist antimikrobielle, entzündungshemmende, antiseptische, hepatoprotektive, antitumorale, immunmodulatorische, wundheilende, anästhetische und antioxidative Eigenschaften auf [134, 138]. *Salvia officinalis* ist eine weitere Therapiealternative [139], ebenso wie die Therapie mit Gestagenen [66, 140].

9 Ausblick

9.1 Immuntherapien

Konsensbasiertes Statement 9.S10	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bis dato existieren keine zugelassenen Immuntherapien gegen die <i>Candida</i> -Vaginitis.	

9.2 Zukünftige Forschung

Konsensbasiertes Statement 9.S11	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Es existiert umfassender Bedarf an präklinischer, translationaler und klinischer Forschung im Bereich der VVC bzw. der chronischen RVVC.	

Funding

Die Erstellung der Leitlinie wurde von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) finanziell gefördert.

Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei Valentina Sustr, Monika Nothacker, Simone Bucher, Susanne Blödt, Ulrike Weber und Paul Gaß für die freundliche Unterstützung bei der Erstellung dieser Leitlinie.

Interessenkonflikt

Die Interessenkonflikte der Autoren sind in der Langfassung der Leitlinie aufgelistet.

References

- [1] Odds FC, Arai T, Disalvo AF et al. Nomenclature of fungal diseases: a report and recommendations from a Sub-Committee of the International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM). *J Med Vet Mycol* 1992; 30: 1–10
- [2] Loeffler W. Terminology of human mycoses. Nomenclature of mycotic diseases of man. List of accepted German terms translated, arranged and published, together with comments, for the International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM). *Mykosen* 1983; 26: 346–384
- [3] Mendling W. *Vaginose, Vaginitis, Zervizitis und Salpingitis*. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2006
- [4] Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet* 2007; 369: 1961–1971
- [5] Romeo O, Criseo G. *Candida africana* and its closest relatives. *Mycoses* 2011; 54: 475–486
- [6] Sharma C, Muralidhar S, Xu J et al. Multilocus sequence typing of *Candida africana* from patients with vulvovaginal candidiasis in New Delhi, India. *Mycoses* 2014; 57: 544–552
- [7] Mendling W, Krauss C, Fladung B. A clinical multicenter study comparing efficacy and tolerability of topical combination therapy with clotrimazole (Canesten, two formats) with oral single dose fluconazole (Diflucan) in vulvovaginal mycoses. *Mycoses* 2004; 47: 136–142
- [8] Mendling W, Niemann D, Tintelnot K. Die vaginale Kolonisation durch Candidaarten unter besonderer Berücksichtigung von *Candida dubliniensis*. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2007; 67: 1132–1137
- [9] Hettiarachchi N, Ashbee HR, Wilson JD. Prevalence and management of non-albicans vaginal candidiasis. *Sex Transm Infect* 2010; 86: 99–100
- [10] Vermitsky JP, Self MJ, Chadwick SG et al. Survey of vaginal-flora *Candida* species isolates from women of different age groups by use of species-specific PCR detection. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 1501–1503
- [11] Goswami R, Dadhwal V, Tejaswi S et al. Species-specific prevalence of vaginal candidiasis among patients with diabetes mellitus and its relation to their glycaemic status. *J Infect* 2000; 41: 162–166
- [12] Goswami D, Goswami R, Banerjee U et al. Pattern of *Candida* species isolated from patients with diabetes mellitus and vulvovaginal candidiasis and their response to single dose oral fluconazole therapy. *J Infect* 2006; 52: 111–117
- [13] de Leon EM, Jacober SJ, Sobel JD et al. Prevalence and risk factors for vaginal *Candida* colonization in women with type 1 and type 2 diabetes. *BMC Infect Dis* 2002; 2: 1
- [14] Corsello S, Spinillo A, Osnengo G et al. An epidemiological survey of vulvovaginal candidiasis in Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110: 66–72
- [15] Paultsch A, Weger W, Ginter-Hanselmayer G et al. A 5-year (2000–2004) epidemiological survey of *Candida* and non-*Candida* yeast species causing vulvovaginal candidiasis in Graz, Austria. *Mycoses* 2006; 49: 471–475
- [16] Odds F. *Candida and Candidosis*, 2nd ed. London: Bailliere Tindall (WB Saunders); 1988
- [17] Spinillo A, Capuzzo E, Egbe TO et al. *Torulopsis glabrata* Vaginitis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 993–998
- [18] Nyirjesy P, Alexander AB, Weitz MV. Vaginal *Candida* parapsilosis: Pathogen or bystander? *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005; 13: 37–41
- [19] Singh S, Sobel JD, Bhargava P et al. Vaginitis due to *Candida krusei*: Epidemiology, Clinical aspects, and therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1066–1070
- [20] Mendling W. *Vaginose, Vaginitis, Zervizitis und Salpingitis*. 2. Aufl. Heidelberg: Springer; 2006
- [21] Sobel JD, Vazquez J, Lynch M et al. Vaginitis due to *Saccharomyces cerevisiae*: epidemiology, clinical aspects, and therapy. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 93–99
- [22] Fidel PL. Immunity in vaginal candidiasis. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18: 107–111
- [23] Yano J, Peters BM, Noverr MC et al. Novel Mechanism behind the Immunopathogenesis of Vulvovaginal Candidiasis: “Neutrophil Energy”. *Infect Immun* 2018; 86: e00684-17
- [24] Farrell SM, Hawkins DF, Ryder TA. Scanning electron microscope study of *Candida albicans* invasion of cultured human cervical epithelial cells. *Sabouraudia* 1983; 21: 251–254
- [25] Trumbore DJ, Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis: vaginal epithelial cell susceptibility to *Candida albicans* adherence. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 810–812
- [26] Sobel JD, Myers PG, Kaye D et al. Adherence of *Candida albicans* to human vaginal and buccal epithelial cells. *J Infect Dis* 1981; 143: 76–82
- [27] De Bernardis F, Agatensi L, Ross IK et al. Evidence for a role for secreted aspartate proteinase of *Candida albicans* in vulvovaginal candidiasis. *J Infect Dis* 1990; 161: 1276–1283
- [28] Naglik J, Albrecht A, Bader O et al. *Candida albicans* proteinases and host/pathogen interactions. *Cell Microbiol* 2004; 6: 915–926
- [29] Ruchel R, Tegeler R, Trost M. A comparison of secretory proteinases from different strains of *Candida albicans*. *Sabouraudia* 1982; 20: 233–244
- [30] Ghannoum MA. Potential role of phospholipases in virulence and fungal pathogenesis. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 122–143
- [31] Cassone A, De Bernardis F, Mondello F et al. Evidence for a correlation between proteinase secretion and vulvovaginal candidosis. *J Infect Dis* 1987; 156: 777–783
- [32] Meinhof W. [Hydrochloric acid tolerance of *Candida albicans*]. *Mykosen* 1974; 17: 339–347
- [33] Lattif AA, Prasad R, Banerjee U et al. The glyoxylate cycle enzyme activities in the pathogenic isolates of *Candida albicans* obtained from HIV/AIDS, diabetic and burn patients. *Mycoses* 2006; 49: 85–90
- [34] Cunha C, Carvalho A, Esposito A et al. DAMP signaling in fungal infections and diseases. *Front Immunol* 2012; 3: 286
- [35] Zhao X, Malloy PJ, Ardies CM et al. Oestrogen-binding protein in *Candida albicans*: antibody development and cellular localization by electron immunocytochemistry. *Microbiology* 1995; 141 (Pt 10): 2685–2692
- [36] Dennerstein G, Ellis DH. Oestrogen, glycogen and vaginal candidiasis. *Obstet Gynecol* 2001; 41: 326
- [37] Weissenbacher T, Witkin SS, Ledger WJ et al. Relationship between clinical diagnosis of recurrent vulvovaginal candidiasis and detection of *Candida* species by culture and polymerase chain reaction. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279: 125–129
- [38] Beigi RH, Meyn LA, Moore DM et al. Vaginal yeast colonization in non-pregnant women: a longitudinal study. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 926–930
- [39] Mendling W, Gutschmidt J, Gantenberg R. Vergleich der Stammspezifität von Hefepilzen verschiedener Lokalisation bei Frauen mit Vaginalcandidosen. *Mycoses* 1998; 41: 23–25
- [40] Ruhnke M, Grosch-Worner I, Lischewski A et al. Genotypic relatedness of yeast isolates from women infected with human immunodeficiency virus and their children. *Mycoses* 1999; 42: 385–394
- [41] Bohannon NJ. Treatment of vulvovaginal candidiasis in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 451–456
- [42] Yano J, Sobel JD, Nyirjesy P et al. Current patient perspectives of vulvovaginal candidiasis: incidence, symptoms, management and post-treatment outcomes. *BMC Womens Health* 2019; 19: 48
- [43] Donders GGG, Bellen G, Ruban K et al. Short- and long-term influence of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena(R)) on vaginal microbiota and *Candida*. *J Med Microbiol* 2018; 67: 308–313
- [44] Denning DW, Kneale M, Sobel JD et al. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: e339–e347

- [45] Unnikrishnan AG, Kalra S, Purandare V et al. Genital infections with sodium glucose cotransporter-2 inhibitors: Occurrence and management in patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab* 2018; 22: 837–842
- [46] Nyirjesy P, Sobel JD, Fung A et al. Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 1109–1119
- [47] Willems HME, Ahmed SS, Liu J et al. Vulvovaginal Candidiasis: A Current Understanding and Burning Questions. *J Fungi (Basel)* 2020; 6: 27
- [48] Eckert LO, Hawes SE, Stevens CE et al. Vulvovaginal Candidiasis: clinical manifestations, risk factors, management algorithm. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 757–765
- [49] Pirotta MV, Gunn JM, Chondros P. “Not thrush again!” Women’s experience of post-antibiotic vulvovaginitis. *Med J Aust* 2003; 179: 43–46
- [50] Pirotta MV, Garland SM. Genital Candida species detected in samples from women in Melbourne, Australia, before and after treatment with antibiotics. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 3213–3217
- [51] Xu J, Schwartz K, Bartoces M et al. Effect of antibiotics on vulvovaginal candidiasis: a MetroNet study. *J Am Board Fam Med* 2008; 21: 261–268
- [52] Shukla A, Sobel JD. Vulvovaginitis Caused by Candida Species Following Antibiotic Exposure. *Curr Infect Dis Rep* 2019; 21: 44
- [53] Auger P, Joly J. Microbial flora associated with Candida albicans vulvovaginitis. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 397–401
- [54] Aagaard K, Riehle K, Ma J et al. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. *PLoS One* 2012; 7: e36466
- [55] Hummelen R, Macklaim JM, Bisanz JE et al. Vaginal microbiome and epithelial gene array in post-menopausal women with moderate to severe dryness. *PLoS One* 2011; 6: e26602
- [56] De Seta F, Parazzini F, De Leo R et al. Lactobacillus plantarum P17630 for preventing Candida vaginitis recurrence: a retrospective comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 182: 136–139
- [57] Mailander-Sanchez D, Wagener J, Schaller M. Potential role of probiotic bacteria in the treatment and prevention of localised candidosis. *Mycoses* 2012; 55: 17–26
- [58] Martinez RC, Seney SL, Summers KL et al. Effect of Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14 on the ability of Candida albicans to infect cells and induce inflammation. *Microbiol Immunol* 2009; 53: 487–495
- [59] Pendharkar S, Brandsborg E, Hammarstrom L et al. Vaginal colonisation by probiotic lactobacilli and clinical outcome in women conventionally treated for bacterial vaginosis and yeast infection. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 255
- [60] Ismail AM, Abbas AM, Shams AH et al. The effect of use of vaginal Lactobacillus rhamnosus for prevention of recurrence of vulvovaginal candidiasis: a randomized controlled trial. *Thai J Obstet Gynaecol* 2017; 25: 62–68
- [61] Santos CMA, Pires MCV, Leao TL et al. Selection of Lactobacillus strains as potential probiotics for vaginitis treatment. *Microbiology* 2016; 162: 1195–1207
- [62] Dennerstein GJ, Ellis DH. Oestrogen, glycogen and vaginal candidiasis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41: 326–328
- [63] Naglik JR, Gaffen SL, Hube B. Candidalysin: discovery and function in Candida albicans infections. *Curr Opin Microbiol* 2019; 52: 100–109
- [64] Fischer G, Bradford J. Vulvovaginal candidiasis in postmenopausal women: the role of hormone replacement therapy. *J Low Genit Tract Dis* 2011; 15: 263–267
- [65] van de Wijgert JHHM, Verwijs MC, Turner AN et al. Hormonal contraception decreases bacterial vaginosis but oral contraception may increase candidiasis: implications for HIV transmission. *AIDS* 2013; 27: 2141–2153
- [66] Spacek J, Kestranek J, Jilek P et al. Comparison of two long-term gestagen regimens in the management of recurrent vulvovaginal candidiasis: A pilot study. *Mycoses* 2017; 60: 260–265
- [67] Babula O, Lazdane G, Kroica J et al. Frequency of interleukin-4 (IL-4) – 589 gene polymorphism and vaginal concentrations of IL-4, nitric oxide, and mannose-binding lectin in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1258–1262
- [68] Donders GG, Babula O, Bellen G et al. Mannose-binding lectin gene polymorphism and resistance to therapy in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. *BJOG* 2008; 115: 1225–1231
- [69] Chaim W, Foxman B, Sobel JD. Association of recurrent vaginal candidiasis and secretory ABO and Lewis phenotype. *J Infect Dis* 1997; 176: 828–830
- [70] Nyman GSA, Tang M, Inerot A et al. Contact allergy to beeswax and propolis among patients with cheilitis or facial dermatitis. *Contact Dermatitis* 2019; 81: 110–116
- [71] Cassone A, Casadevall A. Recent progress in vaccines against fungal diseases. *Curr Opin Microbiol* 2012; 15: 427–433
- [72] Holland SM, Vinh DC. Yeast infections – Human genetics on the rise. *N Engl J Med* 2009; 361: 1798–1801
- [73] de Jong MA, Vriend LE, Theelen B et al. C-type lectin Langerin is a beta-glucan receptor on human Langerhans cells that recognizes opportunistic and pathogenic fungi. *Mol Immunol* 2010; 47: 1216–1225
- [74] Romani L. Immunity to fungal infections. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 1–23
- [75] Vecchiarelli A, Pericolini E, Gabrielli E et al. New approaches in the development of a vaccine for mucosal candidiasis: progress and challenges. *Front Microbiol* 2012; 3: 294
- [76] Neves NA, Carvalho LP, De Oliveira MA et al. Association between atopy and recurrent vaginal candidiasis. *Clin Exp Immunol* 2005; 142: 167–171
- [77] Reed BD, Zazove P, Pierson CL et al. Candida transmission and sexual behaviors as risks for a repeat episode of Candida vulvovaginitis. *J Womens Health (Larchmt)* 2003; 12: 979–989
- [78] Rylander E, Berglund AL, Krassny C et al. Vulvovaginal candida in a young sexually active population: prevalence and association with oro-genital sex and frequent pain at intercourse. *Sex Transm Infect* 2004; 80: 54–57
- [79] Ehrstrom SM, Kornfeld D, Thuresson J et al. Signs of chronic stress in women with recurrent candida vulvovaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1376–1381
- [80] Meyer H, Goettlicher S, Mendling W. Stress as a cause of chronic recurrent vulvovaginal candidosis and the effectiveness of the conventional antimycotic therapy. *Mycoses* 2006; 49: 202–209
- [81] Cruickshank R. Acquired Immunity: Bacterial Infections. *Mod Trends Immunol* 1963; 1: 107–129
- [82] Donders GG, Prenen H, Verbeke G et al. Impaired tolerance for glucose in women with recurrent vaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 989–993
- [83] Eckert LO, Hawes SE, Stevens CE et al. Vulvovaginal candidiasis: clinical manifestations, risk factors, management algorithm. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 757–765
- [84] Anderson MR, Klink K, Cohrssen A. Evaluation of vaginal complaints. *JAMA* 2004; 291: 1368–1379
- [85] Spacek J, Jilek P, Buchta V. The serum levels of calcium, magnesium, iron and zinc in patients with recurrent vulvovaginal candidosis during attack, remission and in healthy controls. *Mycoses* 2005; 48: 391–395
- [86] Fidel PL jr., Vazquez JA, Sobel JD. Candida glabrata: Review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to C. albicans. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 80–96
- [87] Sobel JD. Vulvovaginitis due to Candida glabrata. An emerging problem. *Mycoses* 1998; 41: 18–22
- [88] Mendling W. [Torulopsis in gynecology]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1984; 44: 583–586

- [89] Savini V, Catavittello C, Manna A et al. Two cases of vaginitis caused by itraconazole-resistant *Saccharomyces cerevisiae* and a review of recently published studies. *Mycopathologia* 2008; 166: 47–50
- [90] Aballéa S, Guelfucci F, Wagner J et al. Subjective health status and health-related quality of life among women with Recurrent Vulvovaginal Candidosis (RVVC) in Europe and the USA. *Health Qual Life Outcomes* 2013; 11: 169
- [91] Mylonas I, Bergauer F. Diagnosis of vaginal discharge by wet mount microscopy: a simple and underrated method. *Obstet Gynecol Surv* 2011; 66: 359–368
- [92] Müller J, Nold B, Kubitzka D et al. Quantitative Untersuchungen über die Döderlein-Flora gesunder sowie mykosekranker Probandinnen unter lokaler Isoconazol-Nitrat-Therapie. In: Seeliger HPR, Hrsg. *Gyno – Travogen, Monographie Excerpta Medica*. Amsterdam: Oxford Princeton; 1981: 81–93
- [93] Nyirjesy P, Seeney SM, Grody MH et al. Chronic fungal vaginitis: the value of cultures. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173 (3 Pt 1): 820–823
- [94] Hoffstetter SE, Barr S, LeFevre C et al. Self-reported yeast symptoms compared with clinical wet mount analysis and vaginal yeast culture in a specialty clinic setting. *J Reprod Med* 2008; 53: 402–406
- [95] Mulhem E, Boyanton BL, Robinson-Dunn B et al. Performance of the Affirm VP-III using residual vaginal discharge collected from the speculum to characterize vaginitis in symptomatic women. *J Low Genit Tract Dis* 2014; 18: 344–346
- [96] Bradford LL, Chibucos MC, Ma B et al. Vaginal *Candida* spp. genomes from women with vulvovaginal candidiasis. *Pathog Dis* 2017; 75: ftx061
- [97] Wilson C. Recurrent vulvovaginitis candidiasis; an overview of traditional and alternative therapies. *Adv Nurse Pract* 2005; 13: 24–29; quiz 30
- [98] Plempel M. [Pharmacokinetics of imidazole-antimycotics]. *Mykosen* 1980; 23: 16–27
- [99] Scheklakow ND, Delektorski WW, Golodova OA. [Ultrastructural changes in *Candida albicans* caused by polyene antibiotics (author's transl)]. *Mykosen* 1981; 24: 140–152
- [100] Niewerth M, Kunze D, Seibold M et al. Ciclopirox olamine treatment affects the expression pattern of *Candida albicans* genes encoding virulence factors, iron metabolism proteins, and drug resistance factors. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1805–1817
- [101] Ritter W. Pharmacokinetics of Azole Compounds. In: Berg D, Plempel M, eds. *Sterol Biosynthesis Inhibitors*. Chichester: Ellis Horwood; 1988: 397–429
- [102] Fan S, Liu X, Liang Y. Miconazole nitrate vaginal suppository 1,200 mg versus oral fluconazole 150 mg in treating severe vulvovaginal candidiasis. *Gynecol Obstet Invest* 2015; 80: 113–118
- [103] Mendling W. Azoles in the Therapy of vaginal Candidosis. In: Berg D, Plempel M, eds. *Sterol Biosynthesis Inhibitors*. Chichester: Ellis Horwood; 1988: 480–506
- [104] Wajnberg M, Wajnberg A. [A comparative double blind trial with vaginal creams of cyclopyroxolamine and miconazole in vulvovaginal candidosis (author's transl)]. *Mykosen* 1981; 24: 721–730
- [105] das Neves J, Pinto E, Teixeira B et al. Local treatment of vulvovaginal candidosis: general and practical considerations. *Drugs* 2008; 68: 1787–1802
- [106] Moran GP, Sanglard D, Donnelly SM et al. Identification and expression of multidrug transporters responsible for fluconazole resistance in *Candida dubliniensis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1819–1830
- [107] Sobel JD. Management of recurrent vulvovaginal candidiasis with intermittent ketokonazole prophylaxis. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 435–440
- [108] Davidson F, Mould RF. Recurrent genital candidosis in women and the effect of intermittent prophylactic treatment. *Br J Vener Dis* 1978; 54: 176–183
- [109] Roth AC, Milsom I, Forssman L et al. Intermittent prophylactic treatment of recurrent vaginal candidiasis by postmenstrual application of a 500 mg clotrimazole vaginal tablet. *Genitourin Med* 1990; 66: 357–360
- [110] Sobel JD, Wiesenfeld H, Martens M. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med* 2004; 35: 875–883
- [111] Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 15–21
- [112] Donders G, Bellen G, Byttebier G et al. Individualized decreasing-dose maintenance fluconazole regimen for recurrent vulvovaginal candidiasis (ReCiDiF trial). *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 613.e1–613.e9
- [113] Donders GGG, Grinceviciene S, Bellen G et al. Is non-response to fluconazole maintenance therapy for recurrent *Candida* vaginitis related to sensitization to atopic reactions? *Am J Reprod Immunol* 2018; 79: e12811
- [114] Ho J, Wickramasinghe DN, Nikou S-A et al. Candidalysin Is a Potent Trigger of Alarmin and Antimicrobial Peptide Release in Epithelial Cells. *Cells* 2020; 9: 699
- [115] Grinceviciene S, Ruban K, Bellen G et al. Sexual behaviour and extragenital colonisation in women treated for recurrent *Candida* vulvovaginitis. *Mycoses* 2018; 61: 857–860
- [116] Czeizel AE, Tóth M, Rockenbauer M. No teratogenic effect after clotrimazole therapy during pregnancy. *Epidemiology* 1999; 10: 437–440
- [117] Czeizel AE, Fladung B, Vargha P. Preterm birth reduction after clotrimazole treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 116: 157–163
- [118] Czeizel AE, Puhó EH, Kazy Z. The use of data set of the Hungarian case-control surveillance of congenital abnormalities for evaluation of birth outcomes beyond birth defects. *Cent Eur J Public Health* 2007; 15: 147–153
- [119] Hay P, Czeizel AE. Asymptomatic trichomonas and candida colonization and pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007; 21: 403–409
- [120] Kiss H, Petricevic L, Husslein P. Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. *BMJ* 2004. doi:10.1136/bmj.3869.519653.EB
- [121] Roberts CL, Rickard K, Kotsiou G et al. Treatment of asymptomatic vaginal candidiasis in pregnancy to prevent preterm birth: an open-label pilot randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2011; 11: 18
- [122] Farr A, Kiss H, Holzer I et al. Effect of asymptomatic vaginal colonization with *Candida albicans* on pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94: 989–996
- [123] Blaschke-Hellmessen R. Subpartale Übertragung von *Candida* und ihre Konsequenzen. *Mycoses* 1998; 41: 31–36
- [124] Blaschke-Hellmessen R. [Epidemiological studies of the occurrence of yeasts in children and their mothers]. *Mykosen* 1968; 11: 611–616
- [125] Howley MM. Using meta-analyses to improve risk estimates of specific birth defects. *BJOG* 2019; 126: 1553–1553
- [126] Molgaard-Nielsen D, Pasternak B, Hviid A. Use of oral fluconazole during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2013; 369: 830–839
- [127] Molgaard-Nielsen D, Svanstrom H, Melbye M et al. Association Between Use of Oral Fluconazole During Pregnancy and Risk of Spontaneous Abortion and Stillbirth. *JAMA* 2016; 315: 58–67
- [128] Della Casa V, Noll H, Gonser S et al. Antimicrobial activity of dequalinium chloride against leading germs of vaginal infections. *Arzneimittel-Forschung* 2002; 52: 699–705

- [129] Frey Tirri B. Antimicrobial topical agents used in the vagina. *Curr Probl Dermatol* 2011; 40: 36–47
- [130] Mendling W, Weissenbacher ER, Gerber S et al. Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293: 469–484
- [131] Walker PP, Reynolds MT, Ashbee HR et al. Vaginal yeasts in the era of “over the counter” antifungals. *Sex Transm Infect* 2000; 76: 437–438
- [132] Ferris DG, Nyirjesy P, Sobel JD et al. Over-the-counter antifungal drug misuse associated with patient-diagnosed vulvovaginal candidiasis. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 419–425
- [133] Mardh PA, Novikova N, Stukalova E. Colonisation of extragenital sites by *Candida* in women with recurrent vulvovaginal candidosis. *BJOG* 2003; 110: 934–937
- [134] Felix TC, de Brito Röder DVD, Dos Santos Pedrosa R. Alternative and complementary therapies for vulvovaginal candidiasis. *Folia Microbiol (Praha)* 2019; 64: 133–141
- [135] Russo R, Superti F, Karadja E et al. Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment. *Mycoses* 2019; 62: 328–335
- [136] Chew SY, Cheah YK, Seow HF et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 exhibit strong antifungal effects against vulvovaginal candidiasis-causing *Candida glabrata* isolates. *J Appl Microbiol* 2015; 118: 1180–1190
- [137] Kosgey JC, Jia L, Fang Y et al. Probiotics as antifungal agents: Experimental confirmation and future prospects. *J Microbiol Methods* 2019; 162: 28–37
- [138] Capoci IR, Bonfim-Mendonça Pde S, Arita GS et al. Propolis Is an Efficient Fungicide and Inhibitor of Biofilm Production by Vaginal *Candida albicans*. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 287693
- [139] Ahangari F, Farshbaf-Khalili A, Javadzadeh Y et al. Comparing the effectiveness of *Salvia officinalis*, clotrimazole and their combination on vulvovaginal candidiasis: A randomized, controlled clinical trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2019; 45: 897–907
- [140] Huang Y, Merkatz RB, Hillier SL et al. Effects of a One Year Reusable Contraceptive Vaginal Ring on Vaginal Microflora and the Risk of Vaginal Infection: An Open-Label Prospective Evaluation. *PLoS One* 2015; 10: e0134460

Guideline Program

Editors

Leading Professional Medical Associations



**German Society of Gynecology and Obstetrics
(Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie
und Geburtshilfe e. V. [DGGG])**

Head Office of DGGG and Professional Societies
Jägerstraße 58–60, DE-10117 Berlin
info@dggg.de
<http://www.dggg.de/>

President of DGGG

Prof. Dr. med. Anton Scharl
Direktor der Frauenkliniken
Klinikum St. Marien Amberg
Mariahilfbergweg 7, DE-92224 Amberg
Kliniken Nordoberpfalz AG
Söllnerstraße 16, DE-92637 Weiden

DGGG Guidelines Representatives

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann
Universitätsklinikum Erlangen, Frauenklinik
Universitätsstraße 21–23, DE-91054 Erlangen

Prof. Dr. med. Erich-Franz Solomayer
Universitätsklinikum des Saarlandes
Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin
Kirrberger Straße, Gebäude 9, DE-66421 Homburg

Guidelines Coordination

Dr. med. Paul Gaß, Christina Meixner
Universitätsklinikum Erlangen, Frauenklinik
Universitätsstraße 21–23, DE-91054 Erlangen
leitlinien@dggg.de
<http://www.dggg.de/leitlinienstellungennahmen>

Stand: Dezember 2020



**Austrian Society of Gynecology and Obstetrics
(Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie
und Geburtshilfe [OEGGG])**

Frankgasse 8, AT-1090 Wien
stephanie.leutgeb@oeggg.at
<http://www.oeggg.at>

President of OEGGG

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

OEGGG Guidelines Representatives

Prof. Dr. med. Karl Tamussino
Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz
Auenbruggerplatz 14, AT-8036 Graz

Prof. Dr. med. Hanns Helmer
Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien
Währinger Gürtel 18–20, AT-1090 Wien



**Swiss Society of Gynecology and Obstetrics
(Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie
und Geburtshilfe [SGGG])**

Gynécologie Suisse SGGG
Altenbergstraße 29, Postfach 6, CH-3000 Bern 8
sekretariat@sggg.ch
<http://www.sggg.ch/>

President of SGGG

Dr. med. Irène Dingeldein
Längmatt 32, CH-3280 Murten

SGGG Guidelines Representatives

Prof. Dr. med. Daniel Surbek
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Geburtshilfe und feto-maternale Medizin
Inselspital Bern
Effingerstraße 102, CH-3010 Bern

Prof. Dr. med. René Hornung
Kantonsspital St. Gallen, Frauenklinik
Rorschacher Straße 95, CH-9007 St. Gallen