

Received: 06.05.2013

Accepted: 22.05.2013

Published: 28.06.2013

Vít Unzeitig^{1,2}, Alexandra Stará³, Jiří Dvořák⁴, Jan Nový⁵

Zastosowanie liofilizatu drożdżaków (CANDIVAC) u kobiet z nawracającą kandydozą pochwy i sromu: wyniki badań klinicznych

Use of the CANDIVAC cps. yeast plant lyophilisate in females with recurrent vulvovaginal candidiasis: clinical study results

¹ Centrum ambulantní gynekologie o primární péče, Brno, Czechy

² Gynekologicko-porodnická klinika MU a FN, Brno, Czechy

³ Gynekologická ambulanse, Praga, Czechy

⁴ Gynekologická ambulanse, Kolín, Czechy

⁵ Gynekologická ambulanse, Pílno, Czechy

Adres do korespondencji: Doc. MUDr Vít Unzeitig. CSc., Centrum ambulantní gynekologie a primární péče, Brno, Czechy, www.gynekolog.cz/dvorak; Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN, Brno, Czechy, www.fnbrno.cz; e-mail: vit@unzeitig.info

Streszczenie

Problem w przypadku nawracającej kandydozy pochwy i sromu stanowi nie tyle infekcja nowymi drożdżakami, ile skłonność do infekcji drożdżakami pochodzenia endogenego. Pomocna w tym przypadku może być immunomodulacja lizatami z drożdży (CANDIVAC), które – przyjmowane w dawce 10 kapsulek miesięcznie przez okres pół roku – istotnie statystycznie zmniejszyły występowanie nawrotów choroby i intensywność subiektywnie odczuwanych dolegliwości przez pacjentki. Nie istnieje bezpośrednia zależność między ilością drożdżaków w pochwie, stopniem morfotypów bakterii z rodzaju *Lactobacillus* (ang. *lactobacillary grading*) a dotkliwością symptomów klinicznych.

Słowa kluczowe: nawracająca kandydoza pochwy i sromu, leczenie immunomodulacyjne, liofilizaty, nawroty kandydozy pochwy i sromu

Summary

The problem of the relapsing vulvovaginal candidiasis is not due to the infection with a new yeast plant, it lies in susceptibility to being infected by one's own yeast plant. Help can be provided through immunomodulation by CANDIVAC cps. yeast lysates, which in a dose of 10 tablets per month for a period of six months brought a statistically significant reduction in the relapse occurrence as well as intensity of patients' subjective complaints. There is no direct relation between the amount of yeast in the vagina, the quality of lactobacillary grading and the degree of seriousness of clinical symptoms.

Key words: recurrent vulvovaginal candidiasis, immunomodulation therapy, lyophilisates, relapse of vulvovaginal candidiasis

WSTĘP

Kandydoza pochwy i sromu (KPS) nie jest wyłącznie problemem pacjentek, ale także opiekujących się nimi lekarzy. Przy rozszerzającym się spektrum dostępnych bez recepty leków przeciwgrzybiczych i niezachwianej pewności kobiet, że każde swędzenie i wydzielina z pochwy są spowodowane drożdżakami, dochodzi do niekontrolowanego wzrostu niewskazanego miejscowego leczenia przeciwgrzybiczego. Dopiero kolejne niepowodzenie zmusza pacjentkę do wizyty u lekarza – lekarz jest informowany jedynie o tym, że dotychczasowe leczenie (i kilka antymikotyków) już przez parę tygodni nie pomaga. W efekcie obserwujemy wprawdzie powolny, ale długofalowy rozwój częściowej odporności na klotrimazol u nieokreślonej jeszcze rzeszy kobiet, bez względu na formę aplikacji tego leku.

Do gabinetów lekarskich sukcesywnie przyjmowana jest wyselekcjonowana grupa pacjentek, które albo w ogóle nie miały problemu z infekcją drożdżakami i dotąd nieprawidłowo się leczyły, albo z niemal nieuniknioną regularnością faktycznie chorują na kandydozę pochwy. Po ponownych (i w zasadzie w większości nieudanych) próbach wyleczenia pacjentki przez lekarza u obojga pojawia się poczucie beznadziei. Pacjentka i lekarz stopniowo poszukują coraz to nowych możliwości pomocy w tej trudnej sytuacji.

Jedną z racjonalnych możliwości rozwiązania powyższego problemu kobiet z nawracającą kandydozą pochwy i sromu (NKPS) mogłaby być immunomodulacja liofilizatami drożdżaków (CANDIVAC).

MATERIAŁ I METODA

W celu uwierzytelnienia powyższego założenia podjęto badania o następujących parametrach. W 5 ambulatoriach ginekologicznych zakwalifikowano do badania 75 kobiet w wieku 18–45 lat (średnia 31,2 roku), u których w ostatnich 12 miesiącach co najmniej 4-krotnie zdiagnozowano – mikroskopowo lub laboratoryjnie – grzybicze zapalenie sromu i pochwy. Z badania wykluczono pacjentki z ostrym zapaleniem zewnętrznym dróg rodnych i bakteryjnym zapaleniem pochwy.

Kryteria wykluczające:

- cukrzyca;
- BMI wyższe niż 30;
- długotrwałe stosowanie kortykosteroidów i leków immunosupresyjnych;
- alergia poliwalentna lub alergia na składniki badanego leku;
- potwierdzone zaburzenia immunologiczne;
- nieprawidłowe krwawienie z dróg rodnych, niejasnego pochodzenia;
- ciąża lub karmienie piersią;
- stosowanie irygatorów lub środków dezynfekujących, z wyjątkiem Rosalginu i tamponów;

- oznaki ostrego zapalenia pochwy lub dysmikrobia (Total Symptom Score >5, rozmaz patologiczny, dodatni test aminowy, pH pochwy >4,7).

Subiektywne odczucia pacjentek były mierzone za pomocą Total Symptom Score (tabela 1). Na ogół jego spadek oznacza złagodzenie subiektywnych dolegliwości ocenianych przez pacjentkę.

Oprócz rozmazu z liczbą leukocytów w polu widzenia (powiększenie 400 razy), testu aminowego i pH pochwy oceniano dodatkowo stopień morfotypów bakterii z rodzaju *Lactobacillus* (ang. *lactobacillary grading*) (LG I: normalny, LG II: zakłócony, LG III: anormalny) i pobrano wymaz z przedniej ściany pochwy do posiewu mikrobiologicznego.

Po spełnieniu wstępnych kryteriów kobiety zaczęły stosować szczepionkę przygotowaną z liofilizatu masy mikrobiologicznej, która zawierała *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida crusei* i jeden szczep *Propionibacterium acnes*. Preparat był podawany w postaci doustnych kapsulek (CANDIVAC) raz dziennie na czczo przez okres 10 dni z następującą po nim 20-dniową przerwą. Ten model dawkowania był stosowany przez okres 6 miesięcy.

Wszystkie wyżej wymienione metody zastosowano przed zarejestrowaniem kobiet do badania, a także po 6 (zakończenie planowanego leczenia), 9 i 12 miesiącach od jego rozpoczęcia. Całe badanie ukończyło w sumie 68 kobiet (7 wykluczono).

Otrzymane wyniki, w tym liczba ewentualnych nawrotów NKPS, porównano ze sobą, a do ich oceny statystycznej wykorzystano test Friedmana.

WYNIKI

Do znaczących zmian ze statystycznego punktu widzenia doszło podczas oceniania subiektywnych i niektórych obiektywnych kryteriów. Podczas całorocznej obserwacji pacjentek praktycznie nie zaobserwowano zmian wartości stopnia morfotypów bakterii z rodzaju *Lactobacillus* (LG) (ang. *lactobacillary grading*) i liczby leukocytów w polu widzenia (tabela 2). Do łagodnego, ale statystycznie nieistotnego spadku doszło w przypadku kolonizacji pochwy drożdżakami (tabela 3).

Zadaniem Total Symptom Score (TSS) jest zobiektywizowanie dolegliwości pacjentek, czemu odpowiada również wyniki otrzymane w przebiegu całych badań. Już po zakończeniu leczenia doszło do statystycznie

Rodzaj problemu	Brak	Łagodne	Silne	Bardzo silne
Uplawy	0	1	2	3
Swędzenie	0	1	2	3
Pieczenie	0	1	2	3
Suma wyższa niż 5 wskazuje na ostre zapalenie, pacjentki nie można zakwalifikować do badania.				

Tabela 1. Ocena subiektywnych dolegliwości przez pacjentki przy pomocy Total Symptom Score (TSS)

	Czas trwania badania (miesiące)			
	0	6	9	12
LG I	41,2%	44,1%	39,7%	39,7%
LG II	51,4%	51,4%	57,4%	52,9%
LG III	7,4%	4,4%	2,9%	7,4%
LEU ≤ 10	92,6%	94,1%	95,6%	94,1%
LEU > 10	7,4%	5,9%	4,4%	5,9%

Tabela 2. Ocena stopnia morfotypów bakterii z rodzaju *Lactobacillus* (ang. *lactobacillary grading*, LG) i liczby leukocytów (LEU) w polu widzenia w okresie badania

znacznego zmniejszenia TSS i wartość ta utrzymała się przez następne 3 miesiące bez leczenia. Dopiero pół roku po zakończonym leczeniu wartość TSS lekko wzrosła, ale i tak była wyraźnie niższa niż na początku badania, wynik sytuuje się poza granicą istotności statystycznej (tabela 4).

Prawdopodobnie najbardziej istotnym markerem efektywności immunomodulacji jest liczba nawrotów KPS w obserwowanym okresie. Kryterium to ma istotne znaczenie dla satysfakcji pacjentek, a z tabeli 5 wynika, że różnice w częstotliwości ataków przed badaniem i po jego rozpoczęciu są znamienne statystycznie przy wszystkich kontrolach. Niezwykle ważne wydaje się porównanie liczby nawrotów KPS przed rozpoczęciem leczenia (4 i więcej w ciągu roku) z liczbą nawrotów rok po rozpoczęciu badania i jednocześnie 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (**jeden atak zaledwie u 31% kobiet, więcej niż 2 ataki tylko u 3 z nich!**).

Po opracowaniu wszystkich danych anamnestycznych otrzymanych od kobiet włączonych do badania oraz wyników poszczególnych badań stwierdzono, że:

- wrażliwość mikroskopowych badań drożdżaków jest aż o 40% niższa niż badań posiewowych;
- u kobiet z BMI wyższym niż 25 częściej stwierdzano kolonizację pochwy drożdżakami;
- u kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną nie stwierdzono częstszego występowania KPS;
- stopień morfotypów bakterii z rodzaju *Lactobacillus* (ang. *lactobacillary grading*) nie ma związku z kolonizacją pochwy drożdżakami i prawdopodobnie nie ma na nią wpływu;
- nie ma związku między subiektywnymi dolegliwościami kobiet (TSS) a stopniem morfotypów bakterii z rodzaju *Lactobacillus* (LG) (ang. *lactobacillary grading*).

	Czas trwania badania (miesiące)			
	0	6	9	12
Hodowlane	55,9%	36,8%	36,8%	39,7%
Mikroskopowe	39,7%	25,0%	20,6%	22,1%

Tabela 3. Kolonizacja pochwy drożdżakami w trakcie badania

Badanie	Total Symptom Score
Wstępne	2,4
Po 6 miesiącach	0,7
Po 9 miesiącach	0,9
Po 12 miesiącach	1,4

Tabela 4. Indeks subiektywnych dolegliwości pacjentek (TSS) w trakcie badania

OMÓWIENIE

Szacuje się, że u 5% kobiet, które w wieku rozrodczym przeszły kandydozę pochwy i sromu, wystąpi jej nawracająca forma. Jest ona spowodowana raczej czynnikami endogennymi niż wirulentnymi szczepami bakterii lub ponownym przedostaniem się drożdżaków do dróg rodnych⁽¹⁾.

Problem w przypadku nawracającej kandydozy pochwy i sromu stanowi nie tyle infekcja nowymi drożdżakami, ile skłonność do infekcji drożdżakami pochodzenia endogennego. Z tego względu podczas poszukiwania przyczyn należy starać się odkryć mechanizmy wyzwalające, które umożliwiają inwazję zwykłych komensalnych drożdżaków do błon śluzowych i wywołanie klinicznych objawów choroby. Niestety, w większości przypadków nie udaje się tego celu osiągnąć, wiemy jedynie, że nie istnieje bezpośrednia zależność między ilością drożdżaków w pochwie a znaczeniem symptomów klinicznych. Wyjaśnieniem może być alergia na niektóre komponenty *Candida albicans*⁽²⁾. Podanie leku przeciwhistaminowego w tych przypadkach zmniejsza ryzyko nawrotu. Przy potwierdzonym niedoborze odporności można przystąpić do algorytmu terapeutycznego i podawania czynników (Imunor, Immodin), Polyoxidonium, Isoprinosin. W tych przypadkach ginekolog powinien skonsultować leczenie z immunologiem lub alergologiem⁽³⁾.

Jednak w bezwzględnej większości przypadków testy nie wykazują u chorej immunodeficytu. Mówi się o wtórnym, przejściowym niedoborze odporności lub obniżeniu odporności względnej, wrodzonej. Pomoc może właśnie immunomodulacja, której zadaniem jest postawienie immunokompetentnych komórek w stan gotowości⁽⁴⁾. Do najbardziej naturalnych i bezpiecznych immunomodulatorów należą właśnie lizaty, stanowiące mieszaninę niezbędnych antygenów (w omawianym przypadku różnych typów *Candida*). Aby osiągnąć optymalny

Badanie	Częstotliwość nawrotów choroby			
	Łączna liczba pacjentek (odsetek)	1 raz	2 razy	Więcej razy
Po 6 miesiącach	10 (15%)	9	1	0
Po 9 miesiącach	16 (24%)	11	4	1
Po 12 miesiącach	21 (31%)	12	6	3 (!)

Tabela 5. Liczba nawrotów kandydozy pochwy i sromu w trakcie badania (u każdej pacjentki przed badaniem co najmniej 4 ataki choroby w ciągu roku)

efekt immunomodulacyjny, należy podawać lizaty tak, żeby przedostały się do komórek epitelialnych śluzówki. Infekcja dostaje się do organizmu właśnie poprzez powierzchnię nabłonka, a także przebiega w jego tkankach, dlatego ważne jest, aby sygnał aktywacyjny został przeniesiony bezpośrednio na immunokompetentną tkankę, jaką jest śluzówka w całym organizmie. Największą z nich jest tkanka limfatyczna w obrębie przewodu pokarmowego (ang. *gut-associated lymphoid tissue*, GALT), jej masa jest porównywalna z masą OUN. W tkance limfatycznej przebiegają podstawowe cykle immunologiczne, a odpowiedź immunologiczna rozprzestrzenia się na cały organizm⁽⁵⁾. Dlatego doustne podanie lizatu jest nieodzowne. Bardzo korzystna jest równoczesna aplikacja także indywidualnie przygotowanych lizatów z własnego materiału biologicznego (autoszczepionka). W ten sposób uwzględnia się bieżący mikrobiom chorej – taka „szyta na miarę” immunomodulacja w większości przypadków jest bardziej efektywna niż zażywanie wyłącznie szczepionek produkowanych przemysłowo.

ZAKOŃCZENIE

Przy nawracających kandydozach pochwy i sromu większą rolę odgrywają czynniki endogenne niż reinfekcje. Wśród nich także zaburzona równowaga systemu immunologicznego. Wsparcie mechanizmów immunologicznych zapewniających odporność na drożdżaki daje

również swoisty doustny preparat CANDIVAC, przygotowany ze szczepów najczęściej powodujących infekcje drożdżakowe. Jego podawanie widocznie wydłuża okres remisji, prowadzi do zmniejszenia częstości aplikacji leków przeciwgrzybiczych i zmienia właściwości odporności komórkowej⁽⁶⁾. Doświadczenia kliniczne i wyniki badań potwierdzają korzyści z powtarzanego 6-miesięcznego podawania preparatu CANDIVAC 3 miesiące po zakończeniu pierwszego cyklu leczenia.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Ledger W.J., Witkin S.S.: Vulvagenal infections. Manson Publish, London 2007.
2. Márdh P.A., Rodrigues A.G., Genç M. i wsp.: Facts and myths on recurrent vulvagenal candidosis: a review on epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, pathogenesis and therapy. *Int. J. STD AIDS* 2002; 13: 522–539.
3. Unzeitig V., Kestránek J., Špaček J.: Podání transfer-faktoru (IMUNOR) u žen s chronickým vulvagenálním diskomfortem: výsledky klinické studie. *Prakt. Gyn.* 2012; 16: 3–6.
4. Fidel P.L., Sobel J.D.: Immunopathogenesis of recurrent vulvagenal candidosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 1996; 9: 335–348.
5. Šíma P.: Bakteriální lyzáty jako imunostimulátory v prevenci onemocnění dýchacích cest. *Tempus Medicorum* 2011; 20: 18–22.
6. Koukalová D., Bystroň J., Heřmanová Z. i wsp.: Immunologický profil pacientek s recidivujícími mykotičnými kolpitidami před a po vakcinoterapii. *Alergie* 2001; 18: 117–119.

CANDIVAC – szczepionka przeciwko grzybicy pochwy i sromu. Komentarz

Mariusz Bidziński

Grzybica pochwy i sromu (GPS) to dość powszechne zjawisko. Ocenia się że niemal 80% kobiet przynajmniej raz w życiu miało incydent GPS. Okazuje się, że około 30% chorych w fazie początkowej infekcji nie odczuwa żadnych dolegliwości – tymczasem w organizmie rozwijają się zarodniki grzybów. Najczęściej są to drożdżaki z rodziny *Candida*. Nieleczona lub nieprawidłowo leczona infekcja może doprowadzić do zwiększenia częstości występowania incydentów grzybicy oraz do oporności poszczególnych szczepów drożdżaków na podawane leki. Zagadnienie postępowania w przypadku grzybicy pochwy i sromu wymaga zatem zrozumienia mechanizmów etiopatogenezy tego schorzenia.

Wiemy, że *Candida albicans* jest grzybem kolonizującym liczne obszary ludzkiego organizmu, począwszy od przewodu pokarmowego, a skończywszy na błonach śluzowych jamy ustnej i pochwy. Początkowo jest saprofitem, lecz w sprzyjających warunkach może przybrać formę patogenu, który zapoczątkuje infekcję. Środowisko gospodarza i jego stan odpornościowy są niezbędnymi warunkami zachowania symbiozy z grzybami lub rozwoju zapalenia. Liczne dowody wskazują, że nawracająca GPS spowodowana jest raczej czynnikami endogennymi niż wirulentnymi szczepami

bakterii lub ponowną kolonizacją drożdżaków w obrębie pochwy lub sromu. Poznanie tego mechanizmu uzmysłowilo, że problem leczenia GPS musi uwzględniać także działania immunoprotekcyjne. Zastosowanie szczepionek w leczeniu infekcji grzybiczej jest nieodzowne, choć także dość skomplikowane. Pozyskanie właściwej szczepionki polega na zastosowaniu właściwych antygenów, które komplementarnie zadziałają na drobnoustrój. CANDIVAC jest kompozycją liofilizatów poszczególnych gatunków grzybów. 1 kapsułka zawiera 5 mg substancji czynnej uzyskanej w procesie liofilizacji następujących inaktywowanych mikroorganizmów: *Candida albicans lysatum cryodessicatum*, *Candida krusei lysatum cryodessicatum*, *Candida glabrata lysatum cryodessicatum*, *Propionibacterium acnes lysatum cryodessicatum*. Substancje pomocnicze to tlenek krzemu III, laktoza i skrobia ziemniaczana. Taki zestaw substancji jest w stanie zapewnić immunomodulację organizmu i aktywację komórek immunokompetentnych. Z przeprowadzonych badań wynika, że 6-miesięczna kuracja preparatem CANDIVAC znamiennie obniża częstość incydentów grzybicy pochwy w badanej grupie kobiet. Wykazano także dobrą tolerancję preparatu. Zastosowanie preparatu jest efektywne i pozwala skutecznie eliminować kolejne incydenty schorzenia.