

Mendling

Vaginose, Vaginitis, Zervizitis und Salpingitis

2. Auflage

- Inklusive STD
- Mit Bildteil
zu Vulvovaginal-
Erkrankungen

W. Mendling

Vaginose, Vaginitis, Zervizitis und Salpingitis

2. erweiterte und vollständig neu bearbeitete Auflage

W. Mendling

Vaginose, Vaginitis, Zervizitis und Salpingitis

2. erweiterte und vollständig neu bearbeitete Auflage

Mit 202 Abbildungen und 73 Tabellen

Prof. Dr. med. W. Mending

Direktor der Vivantes-Kliniken
für Frauenheilkunde und Geburtsmedizin
Klinikum Am Urban
Dieffenbachstr. 1, 10967 Berlin
Klinikum im Friedrichshain
Landsberger Allee 49, 10249 Berlin

ISBN-10 3-540-30095-3 Springer Medizin Verlag Heidelberg
ISBN-13 978-3-540-30095-3 Springer Medizin Verlag Heidelberg

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Springer Medizin Verlag

springer.de
© Springer Medizin Verlag Heidelberg 2006
Printed in Germany

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Planung: Dr. Sabine Höschele, Heidelberg
Projektmanagement: Inger Berner, Heidelberg
Copyediting: Angela Wirsig-Wolf, Wolfenbüttel
Titelbild und Design: deblik, Berlin

SPIN 10827810
Satz: TypoStudio Tobias Schaedla, Heidelberg
Druck- und Bindearbeiten: Stürtz GmbH, Würzburg

Vorwort

Die Keimzelle zu diesem Lehrbuch ist die in der Reihe »Kliniktaschenbücher« im Frühjahr 1987 bei Springer erschienene Monographie »Die Vulvovaginalkandidose« mit einem Geleitwort des unvergessenen Mykologen Prof. Dr. med. Dr. med. vet. h.c. Hans Rieth. Erstmals waren in einem deutschsprachigen Buch für Kliniker alle fakultativ pathogenen Hefepilzarten auf Agar-Nährböden, mikroskopisch auf Reis-Agar und im Nativpräparat fotografisch abgebildet worden.

Im Frühjahr 1995 folgte daraus hervorgehend das Taschenbuch »Vaginose, Vaginitis und Zervizitis« mit einem Geleitwort von Prof. Dr. med. Hans A. Hirsch, dem damaligen Gründungsvorsitzenden der Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe. Neben der gynäkologischen Mykologie wurden jetzt auch die normale und die gestörte Flora der Vagina und ausgewählte sexuell übertragbare gynäkologische Infektionen des unteren Genitaltraktes besprochen.

Beide Bücher versuchten, eine Verbindung zwischen Theorie und Praxis, zwischen wissenschaftlichen Hintergründen und der täglichen Arbeit an der Patientin herzustellen.

Mit dem jetzt vorliegenden Lehrbuch wird dieser Weg fortgesetzt und abgeschlossen. Es ist das Ergebnis einer über 30-jährigen klinischen Tätigkeit, die 1974 in der damaligen Rheinischen Landesfrauenklinik und Hebammenlehranstalt Wuppertal-Elberfeld unter der Leitung von Prof. Dr. Helmut Meinrenken begann. Initiator war dort im ersten Jahr mein damaliger Oberarzt Dr. Johannes Dieter Schnell, der die Klinik zur späteren Habilitation in Düsseldorf verließ und mir empfahl: »Sie sollten sich mal weiter um die Pilze kümmern.« In einem kleinen Laborraum der Klinik begann so eine autodidaktische klinische Diagnostik, die sich auf Hefepilze und Gonokokken konzentrierte und nur möglich bzw. notwendig war, weil es zwar ein Kliniklabor, aber keinen Laborarzt gab. Dr. Manfred Plempel, Chefmykologe am Bayer Pharma-Forschungszentrum im 10 Minuten entfernten Wuppertal-Aprath, wurde dabei mein jahrelanger, freundschaftlicher Partner und Förderer. Später kam Prof. Christina Krasemann hinzu, die sich als erste Frau in der forschenden Männerwelt bei Bayer behauptet hatte und als Leiterin des entsprechenden bakteriologischen Labors in Aprath mit mir gemeinsam klinische Studien zur Anaerobierflora z. B. bei Adnexitis durchführte. Auch aus dieser Arbeit ergab sich eine wissenschaftliche Förderung und dauerhafte Freundschaft. Höhepunkt und Abschluss der Zeit in Wuppertal, dann unter der Leitung von Prof. Dr. Helge Rüttgers, wurde die externe Habilitation über die Immunologie der Vaginalkandidose an der freien Universität Witten/Herdecke im Jahr 1994. Sie wäre ohne die wissenschaftliche und freundschaftliche Unterstützung durch Prof. Ursula Koldovsky, damals Immunologin an der Frauenklinik der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf, nicht möglich gewesen. Die Ergebnisse wurden im oben genannten Buch aus dem Jahr 1995 veröffentlicht. Wichtige Förderer in Herdecke waren außerdem Prof. Dr. Günther E. Schubert, Direktor des Institutes für Pathologie der Stadt Wuppertal, und Prof. Dr. Wolfgang Hatzmann, der als Chef der Frauenklinik des Marienkrankenhauses Witten Ordinarius an der dortigen Universität war.

Während der Chefarztstätigkeit im Klinikum Frankfurt (Oder) von 1995 bis 2000 wurden neben der Lehrtätigkeit auch forschersiche Verbindungen zur Charité in Berlin geknüpft. Erste Ergebnisse, z. B. zum PCR-Fingerprinting bei Hefepilzen, wurden auf der Wissenschaftlichen Tagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft 1998 vorgetragen, die unter eigenem Vorsitz in Frankfurt (Oder) stattfand.

Im Jahr 2000 erfolgte die außerordentliche Professur an der Charité unter dem Dekanat von Prof. Dr. Wolfram Dudenhausen und der aus gesellschaftspolitischen Gründen erwünsch-

te Wechsel weg von Frankfurt (Oder) zum Städtischen Klinikum Am Urban nach Berlin, ein Jahr darauf unter neuer Trägerschaft von Vivantes Netzwerk für Gesundheit GmbH Berlin die Übertragung des Direktorats auch für die Frauenklinik des Klinikums im Friedrichshain. In all den Jahren wurden die um 1980 in Wuppertal begonnenen praxisbezogenen ganztägigen infektiologischen Seminare mit mikroskopischen Übungen am Nativpräparat und Demonstration mykologischer Kulturen fortgesetzt. Derzeit dürften etwa 7800 Frauenärzte in 185 Seminaren daran teilgenommen haben. Ich bin dankbar für viele praktische Fragen und Anregungen aus der Interaktion mit diesen Kolleginnen und Kollegen.

Das Ihnen vorliegende Buch soll die gynäkologisch-geburtshilflichen infektiologischen Fragen aktuell und möglichst umfassend darstellen. Die Leser werden sehen, dass manche Kapitel, die auch im Alltag zu den Seltenheiten gehören, kurz abgefasst sind. Andere, wie die Normalflora, die bakterielle Vaginose, die Vaginalkandidose, die Trichomoniasis, die Zervizitis durch Chlamydien oder Gonokokken und die Salpingitis, recht ausführlich.

In keinem deutschsprachigen gynäkologischen Lehrbuch wurden bisher, wenn überhaupt, mehr als einige Worte über das vulväre Vestibulitissyndrom geschrieben, das in der Kassenarztpraxis eine wichtige Rolle spielt und zum Nachteil der Patientin noch zu wenig bekannt ist. Diesem Thema ist deshalb ein eigenes Kapitel gewidmet.

Besonderer Wert wird wieder auf das Nativpräparat aus Vaginalsekret gelegt, ein nach eigener Auffassung absolutes Muss gynäkologischer Diagnostik. Wer lernt es heute in ausreichendem Maß während der Weiterbildung zum Facharzt? In der Kassenarztpraxis kommt man ohne diese einfache Maßnahme nicht einen Tag aus! Die neue Weiterbildungsordnung der Ärztekammern kennt diese Maßnahme immer noch nicht!

Es wurde bewusst nicht auf das Zitieren auch älterer Literaturstellen verzichtet – eine Arroganz heutiger Zeit, haben doch Autoren vor 15 oder 40 Jahren auch für uns heute zeitloses Wissen erarbeitet und verdienen so, nicht in Vergessenheit zu geraten. Sie werden außerdem sehen, dass im Vergleich zu den wenigen anderen Lehrbüchern zu dieser Thematik möglichst alle Aussagen belegt werden, so dass Interessierte auch nachlesen können oder Grundlagen zu eigenen wissenschaftlichen Arbeiten finden können.

Am Schluss des Buches sind tabellarisch Untersuchungsabläufe aus infektiologischer Sicht dargestellt, außerdem sollen zahlreiche farbige Abbildungen von vulvovaginalen Erkrankungen Hilfe bei der Diagnostik sein.

Das Buch, liebe Leserinnen und Leser, ist Zeugnis eines persönlichen Engagements über ein berufliches Leben hinweg, das dank der kollegialen Kommunikation mit Ihnen immer Freude gemacht hat. Ich wünsche mir, dass Sie mit diesem Buch die von mir erhoffte praxisrelevante und sachkundige Information bekommen, und bin für Ergänzungen, Anregungen oder Korrekturen dankbar. Auch würde ich mich über die Fortsetzung gynäkologisch-infektiologischer Arbeit durch jungen und motivierten Nachwuchs freuen, an dem es zurzeit mangelt.

Werner Mendling, Berlin, Mai 2006

Inhaltsverzeichnis

1	Entwicklung der Infektiologie in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe	1
1.1	Geschlechtskrankheiten und Kindbettfieber	2
1.2	Albert Döderlein und die Laktobazillen	3
1.3	Herman L. Gardner und Gardnerella vaginalis	3
1.4	Die jüngere gynäkologische Infektiologie in Deutschland	4
	Literatur	6
2	Die Flora der gesunden Vagina	7
2.1	Laktobazillen	9
2.2	Sonstige Keime der vaginalen Normalflora	10
2.2.1	Anaerobe Keime	11
2.3	Tampons und Scheidenflora	12
2.4	Verursacht Badewasser in der Scheide Infektionen?	14
	Literatur	15
3	Das Nativpräparat aus Vaginalsekret	17
	Literatur	18
4	Bakterielle Infektionen	21
4.1	Bakterielle Vaginose	22
4.1.1	Ätiologie und Pathogenese	22
4.1.2	Diagnose	26
4.1.3	Häufigkeit und Symptomatik	31
4.1.4	Medizinische Bedeutung der bakteriellen Vaginose	32
4.1.5	Therapie	37
	Literatur	40
4.2	Aerobe Vaginitis	43
4.2.1	Charakteristik	44
4.2.2	Symptome und Anamnese	44
4.2.3	Diagnose	44
4.2.4	Therapie	46
	Literatur	47
4.3	A-Streptokokken-Vaginitis	47
4.3.1	Symptomatik	47
4.3.2	Diagnose	48
4.3.3	Therapie	48
	Literatur	48
4.4	Vaginitis durch Staphylococcus aureus	48
4.5	Toxic-Shock-Syndrome durch Staphylococcus aureus oder A-Streptokokken	48
4.5.1	Definition	48
4.5.2	Symptome	49
4.5.3	Diagnose	50
4.5.4	Therapie	50
4.5.5	Eigene Kasuistiken	51
	Literatur	52
5	Sonstige vaginitisartige Scheidenerkrankungen	53
	Literatur	54
6	Genitalinfektionen in der Kinder- und Jugendgynäkologie	55
6.1	Historisches	56
6.2	Gynäkologische Untersuchungen bei Kindern	56
6.3	Vulvovaginitis	57
6.3.1	Klinik	57
6.3.2	Diagnostik	60
6.3.3	Therapie	60
	Literatur	60
7	Entwicklung der Mykologie in der deutschen Gynäkologie und Geburtshilfe	61
7.1	Gynäkologie	62
7.2	Geburtshilfe	64
	Literatur	66
8	Vulvovaginalkandidose	69
8.1	Mykologischer Überblick	70
8.2	Gynäkologisch relevante Hefepilzkrankungen	73
8.2.1	Candida albicans	73
8.2.2	Candida dubliniensis	76
8.2.3	Candida africana	76
8.2.4	Candida glabrata	77
8.2.5	Candida krusei	77
8.2.6	Saccharomyces cerevisiae	78
8.3	Vorkommen und Bedeutung von Candidaarten beim Menschen	78
8.4	Genitale Candidakolonisation der Frau	82
8.5	Kolonisation in der Schwangerschaft und neonatale Mykosen	86
8.5.1	Empfehlungen	90
8.5.2	Candidamastitis puerperalis sekundär durch vaginale Candidakolonisation	91

8.6	Immunopathogenese der chronisch rezidivierenden Vaginalkandidose	93	10.11.1	Übertragung	200
8.7	Stress als Ursache der Vaginalkandidose	95	10.11.2	Klinik	200
8.8	Anamnese	96	10.11.3	Diagnostik	200
8.9	Klinik	96		Literatur	200
8.9.1	Vulvakandidose	97	10.12	Krätze (Scabies)	200
8.9.2	Vaginalkandidose	98	10.12.1	Klinik	201
8.10	Charakteristika von Vaginalmykosen in Abhängigkeit von der Candidaart	101	10.12.2	Diagnostik	201
8.10.1	Vaginitis durch <i>Candida albicans</i> , <i>Candida tropicalis</i> oder <i>Candida krusei</i>	101	10.12.3	Therapie	201
8.10.2	<i>Candida glabrata</i> -Vaginitis	101		Literatur	201
8.10.3	Vaginitis durch <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	102	11	Azsendierende Genitalinfektionen aus klinischer Sicht	203
8.11	Diagnostik	103	11.1	Zervizitis	204
8.12	Therapie	111		Literatur	205
	Literatur	132	11.2	Endometritis	206
				Literatur	208
9	Das vulväre Vestibulitissyndrom	145	11.3	Salpingitis (Adnexitis, »pelvic inflammatory disease«, PID)	208
	Literatur	150		Literatur	214
10	Sexuell übertragbare Genitalerkrankungen	151	11.4	Tubovarialabszess	215
	Literatur	153		Literatur	217
10.1	Trichomoniasis	153	11.5	Perihepatitis (Fitz-Hugh-Curtis-Syndrom)	217
	Literatur	161		Literatur	218
10.2	Gonorrhö	162	11.6	Genitale Aktinomykose	218
	Literatur	170		Literatur	220
10.3	Genitale Chlamydia-trachomatis-Infektion	171	12	Empfehlungen zur gynäkologischen Diagnostik und Therapie	221
	Literatur	175	12.1	Abstrichtechniken in der Frauenheilkunde	222
10.4	Syphilis	176	12.2	Sinnvolle Reihenfolge der gynäkologischen Untersuchungsschritte in Praxis und Klinik	224
10.4.5	Diagnostik	179	12.3	Sinnvolle Reihenfolge der Untersuchungsschritte bei drohender Frühgeburt	225
10.4.6	Therapie	181	12.4	Empfehlungen zu Infektionsdiagnostik und Infektionsprophylaxe bei Verfahren der assistierten Reproduktion (mod. nach Weigel et al. 2002)	226
	Literatur	182		Literatur	226
10.5	Ulcus molle (weicher Schanker, Schankroid)	182	12.5	Vorgehen bei Sexualdelikten	226
	Literatur	183		Literatur	228
10.6	Granuloma inguinale	183	13	Differenzialdiagnose von Infektionen der Vulva	229
	Literatur	184		Literatur	231
10.7	Molluscum contagiosum (Dellwarzen)	184	13.1	Bildteil	231
10.7.1	Erreger	184			
	Literatur	185			
10.8	Herpes genitalis	185			
10.9	Herpes neonatorum	189			
	Literatur	191			
10.10	Humane Papillomvirusinfektionen	191			
10.10.8	Impfung	198			
	Literatur	199			
10.11	Filzläuserkrankungen (Phthiriasis pubis)	199			
				Stichwortverzeichnis	245

Entwicklung der Infektiologie in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe

- 1.1 Geschlechtskrankheiten und Kindbettfieber – 2
- 1.2 Albert Döderlein und die Laktobazillen – 3
- 1.3 Herman L. Gardner und *Gardnerella vaginalis* – 3
- 1.4 Die jüngere gynäkologische Infektiologie in Deutschland – 4
- Literatur – 6

Infektionskrankheiten sind so alt wie die Menschheit und werden vermutlich dank der Fantasie der Natur nie überwunden werden. Die Infektionserreger haben den erst seit etwa 50 Jahren bekannten Antibiotika Jahrtausende Entwicklungsgeschichte voraus und werden immer neue Generationen von Ärzten vor neue Probleme stellen. Die Entwicklung resistenter Bakterien, die HIV-Infektion oder die Vogelgrippe und die Zunahme von Pilzinfektionen bei immunsupprimierten Patienten sind aktuelle Beispiele dafür. Dazu kommt die neue Erkenntnis, dass ein erheblicher Teil der heute bekannten Krebserkrankungen von Infektionserregern zumindest gefördert wird.

Für die Frauenheilkunde und Geburtshilfe sind zunächst die früher so genannten Geschlechtskrankheiten und das Kindbettfieber von besonderer Bedeutung gewesen, aber auch die mütterliche Rötelninfektion.

Der vorliegende historische Rückblick ist sicher nicht umfassend, berücksichtigt man die große Zahl ausgezeichneter Fachleute, die sich im Laufe von nun mehr als 100 Jahren mit der gynäkologischen Infektiologie beschäftigt haben und noch beschäftigen. Doch ist es Sinn dieser Zusammenfassung, gerade junge Gynäkologinnen und Gynäkologen auf Namen und Werk früherer Untersucher auch in Deutschland hinzuweisen und deren Arbeit zu würdigen. Denn nur aus der guten Kenntnis der Vergangenheit kann Zukunft entstehen.

1.1 Geschlechtskrankheiten und Kindbettfieber

Seit dem Altertum ist die Gonorrhö in der Alten Welt bekannt. Der Name entstand durch einen Irrtum: Er bedeutet nämlich »Samenfluss«. Schon im Alten Testament gibt es Hinweise auf Geschlechtskrankheiten, die sich die Juden auf der Flucht ins Gelobte Land im Rahmen der rituellen »heiligen« Prostitution bei den Moabiterinnen zuzogen. Ähnliche Tempelprostitutionen gab es im frühen Babylon. Gonorrhö und Ulcus molle wurden nachweislich in römischen Bädern übertragen, die zu Bordellen geworden waren.

Die Syphilis wurde 1493 durch Soldaten und Matrosen des Columbus aus Amerika mitgebracht

und ist 1494 mit spanischen Söldnern im Heer des französischen Königs Charles VIII. in Italien beim Kampf um Neapel verbreitet worden (»Franzosenkrankheit«). So erlangte die Syphilis große Bedeutung in Europa. »Alle« hatten sie, auch Könige und Päpste. Sie verursachte in England große politische Wandlungen: Heinrich VIII. war an der Syphilis erkrankt und alle Kinder seiner Frauen starben oder wurden tot geboren, nur Mary überlebte, die spätere schottische Königin. Heinrich VIII. erhielt vom Papst aber nicht die gewünschte Erlaubnis zur Scheidung (weil ihm ein Sohn und Thronfolger fehlte). So machte er sich selbst zum Kirchenoberhaupt der heutigen anglikanischen Kirche Englands und heiratete Anne Boleyn, die ihm Elisabeth (die spätere Elisabeth I.) gebar. Weitere syphilitische Fehlgeburten führten dazu, dass auch Anne Boleyn durch Köpfen »abserviert« wurde.

Dem Breslauer Dermatologen Albert Neisser (1855–1916) gelang es als Erstem, Gonokokken als Erreger des Trippers zu identifizieren, und Ernst Bumm (1858–1925) züchtete sie erstmals auf Nährböden und bewies sie als Ursache der Gonoblenorrhö der Neugeborenen. Im Jahre 1884 führte Karl Sigmund Franz Credé (1819–1892) in Leipzig die nach ihm benannte Einträufelung 1%iger Silbernitratlösung in die Augen Neugeborener unmittelbar nach der Geburt zur Verhinderung der Gonoblenorrhö ein. Sie war bis 1987 in der Hebammendienstdienstordnung verpflichtend vorgeschrieben.

Am 3. März 1905 wurde mit der »Spirochaeta pallida« der Erreger der Syphilis entdeckt. Es handelte sich um eine Auftragsarbeit an die Berliner Syphilis-Klinik und das Kaiserliche Gesundheitsamt. Schon bei der ersten Untersuchung in der Hautklinik der Charité waren der Regierungsrat und Leiter des Protozoenlabors des Kaiserlichen Gesundheitsamtes Fritz Schaudinn (1861–1906), der Privatdozent und Forscher an der Berliner Syphilis-Klinik Erich Hoffmann (1868–1959) und der Bakteriologe und Koch-Schüler Fred Neufeld (1869–1945) erfolgreich (Kohl u. Winzer 2005).

Im Jahr 1847 ordnete der Assistenzarzt Ignaz Semmelweis in der Ersten Geburtshilflichen Klinik des Allgemeinen Krankenhauses in Wien an, dass sich Ärzte mit einer 4%igen Chlorkalklösung die kontaminierten Hände waschen müssen. So

konnte er innerhalb von 3 Monaten die Müttersterblichkeit von 12,2% auf 1,9% senken! Er wurde jedoch von seinen Vorgesetzten und Kollegen nicht anerkannt und wechselte frustriert als späterer Professor nach Pest (heute zusammengeführt zu Budapest), wo er 1865 starb.

1.2 Albert Döderlein und die Laktobazillen

Albert Döderlein [5.7.1860 (Augsburg) bis 10.12.1941 (Erlangen)] beschäftigte sich schon als junger Assistenzarzt (wie sein Lehrer Paul Zweifel stark von I. Semmelweis beeinflusst) zusammen mit seinem Kollegen Krönig mit infektiologischen Fragen und führte später in der Klinik Gummihandschuhe (»Touchierhandschuhe«) zur Verhinderung der Puerperalsepsis ein (Ludwig 2003). Seine »Untersuchungen über das Vorkommen von Spaltpilzen in den Lochien des Uterus und der Vagina gesunder und kranker Wöchnerinnen« (Döderlein 1887) beschrieben die nach ihm benannten Milchsäurestäbchen und ihr Wechselspiel mit Bakterien und Pilzen im Scheidensekret (Döderlein 1892).

Maunu af Heurlin (1914) aus Helsingfors, der auch in der Charité arbeitete, war wohl der Erste neben Döderlein, der sich als Frauenarzt ausführlich mit »bakteriologischen Untersuchungen der Genitalsekrete der nicht Schwangeren und nicht puerperalen Frau vom Kindes- bis ins Greisenalter unter physiologischen und gynäkologisch-pathologischen Verhältnissen« auseinandersetzte und dabei erstmals versuchte, »Reinheitsgrade« nach bakteriologischen Gesichtspunkten zu erstellen.

Robert Schröder (1921), damals noch Oberarzt der Universitätsfrauenklinik Rostock, modifizierte die später nach ihm benannten Reinheitsgrade und teilte sie anhand von 288 Fällen in 3 große bakteriologisch unterschiedliche Gruppen ein. Diese Einteilung ist heute überholt.

Ludwig Nürnberger (1930), Direktor der Universitätsfrauenklinik in Halle, stellte auf 463 Seiten (!) das damalige Wissen über Scheideninfektionen dar. Er setzte sich ausführlich mit den so genannten Reinheitsgraden der Scheide auseinander und schloss sich der Meinung Döderleins an, lediglich ein bakteriologisch normales von einem bakteri-

ologisch pathologischen Scheidensekret zu unterscheiden.

Ein neuer und damals moderner Akzent wurde von Otto Jirovec gesetzt, der mit Rudolf Peter, dem Vater der Kindergynäkologie, an der Karls-Universität Prag arbeitete und mit seiner »Klassifikation der Vaginalbiocoenose auf sechs Grundbildern« (Jirovec et al. 1948) eine neue Einteilung vornahm.

Sie hatte bis vor wenigen Jahre Gültigkeit im deutschsprachigen Raum und unterschied 6 verschiedene Bilder (I normal, II nicht eitrig mit gemischter Bakterienflora, wir würden heute dazu bakterielle Vaginose sagen, III eitrig rein bakterieller Ausfluss, IV Gonorrhö, V Trichomoniasis, VI Vaginalmykose).

1.3 Herman L. Gardner und *Gardnerella vaginalis*

Herman Lawrence Gardner (15.5.1912–14.12.1982) stellte auf dem 22. Jahrestreffen der Central Association of Obstetricians and Gynecologists in St. Louis 1954 eine preisgekrönte Arbeit vor, die er kurz darauf unter dem Titel »Haemophilus vaginalis vaginitis – a newly defined specific infection previously classified 'non-specific' vaginitis« ausführlich publizierte (Gardner und Dukes 1954, 1955). Alle zu Grunde liegenden Untersuchungen hatte Gardner selbst durchgeführt, alle bakteriologischen waren vom Co-Autor im Texas Medical Center vorgenommen worden. Dabei fanden sie bei 141 von 1181 untersuchten Frauen (12%) kulturell ein gramnegatives Stäbchen, das sie *Haemophilus vaginalis* nannten. Kurz vor der Publikation der Arbeit war es bereits von einem Urologen beschrieben worden (Leopold 1953). Gardner und Dukes fanden, dass die mikroskopische Untersuchung des Vaginalsekretes von besonderer Bedeutung sei. Vermehrte Leukozyten und nennenswerte Infektionszeichen der Vagina fehlten. Die Autoren versuchten, die 4 Koch-Postulate einer auf Bakterien bezogenen Infektionskrankheit auch hier zu testen. Das erste Postulat: Das Bakterium muss in jedem Fall der Krankheit gefunden werden. Hier wurde in 92% der Patientinnen *Haemophilus vaginalis* gesehen. Das zweite Postulat: Es muss isoliert

werden können und in einer Reinkultur wachsen. Auch dies gelang. Das dritte Koch-Postulat: Das Bakterium in Reinkultur muss, wenn es inokuliert wird, wieder die Erkrankung hervorrufen. Gardner und Dukes fanden 13 freiwillige gesunde Frauen, die mit Reinkulturen von *Haemophilus vaginalis* infiziert wurden. 10 von ihnen entwickelten keine Erkrankung und hatten auch keine positiven Kulturen hinterher. 2 der Patientinnen hatten positive Kulturen 2 und 3 Monate lang ohne klinische Zeichen. Lediglich bei einer Patientin wurde das dritte Koch-Postulat erfüllt. Gardner und Dukes glaubten allerdings, dass diese Fehlversuche am nicht optimalen Kulturmedium des Labors lägen. Das vierte Koch-Postulat: Das Bakterium muss danach wieder rekultiviert werden können. Dies gelang bei der einen erfolgreich inokulierten Patientin.

Danach gaben sie 15 vaginal gesunden freiwilligen Frauen den Fluor von Frauen mit »*Haemophilus vaginalis*-Vaginitis« in die Scheide. Dabei bekamen 11 der 15 infizierten Patientinnen die typischen Symptome der heute so genannten bakteriellen Vaginose, davon 8 innerhalb von 7 Tagen.

Gardner und Dukes waren überzeugt, dass diese »*Haemophilus vaginalis*-Vaginitis« eine sexuell übertragbare, neu entdeckte Krankheit sei, da sie auch Ehemänner bzw. Paare untersucht hatten und bei 6 Männern von 9 Frauen mit Rückfällen auch den Keim isolieren konnten. Auch 25 Jahre später – *Haemophilus vaginalis* war längst zunächst *Corynebacterium vaginale* (Dunkelberg 1971) und inzwischen *Gardnerella vaginalis* (Greenwood u. Pickett 1980) genannt worden – blieb Gardner bei seiner Überzeugung, dass diese Erkrankung eine sexuell übertragbare sei. Mit dieser Arbeit von Gardner und Dukes begann eine neue Ära in der Erforschung der vaginalen Infektionen.

In den 70er Jahren untersuchte David A. Eschenbach zusammen mit dem Bakteriologen King K. Holmes an der University of Washington in Seattle die bakteriologischen Störungen der Scheide sowie die Keimzusammensetzung bei Salpingitis. Weitere wichtige Impulse kamen von William J. Ledger, damals noch Los Angeles, später New York, Richard L. Sweet, San Francisco, sowie Gale B. Hill aus Durham, USA, die sich besonders mit der anaeroben Vaginalflora und ihrer Bedeutung für gynäkologische Infektionen beschäftigten.

Um 1983 finanzierte das National Institute of Child Health and Human Development der USA eine große Multicenterstudie mit dem Ziel, die Zusammenhänge zwischen Genitalinfektionen und Frühgeburtlichkeit zu untersuchen (Carey et al. 1993). Die wesentlichen Köpfe dieser »VIP-Study« befinden sich in der George Washington University in Seattle um den Gynäkologen David Eschenbach und den Mikrobiologen King Holmes versammelt. Der bis heute daraus erwachsende Erkenntnisgewinn ist immens und von höchster Qualität.

1.4 Die jüngere gynäkologische Infektiologie in Deutschland

Während der 60er Jahre beschäftigte man sich in Deutschland bevorzugt mit der normalen Scheidenphysiologie. Der Hygieniker und Bakteriologe Eyer (1961) aus München befasste sich kritisch mit der gestörten Mikrobiologie der Scheide und stellte fest, dass das Prinzip der ehelichen Treue einen bakteriologischen Akzent erhalte:

Die Scheide gleicht der Bakterienökologie einer abgelegenen Hofgemeinschaft, in der weder bei Mensch noch bei Tier eine Störung eintrete, solange die Ökologie der Hofgemeinschaft von außen unberührt bleibe. Glieder derselben Hofgemeinschaft sind Glieder der gleichen bakteriellen Biocoenose mit dem Effekt eines weitgehend gleichen Durchseuchungsstatus. Es verstehe sich von selbst, daß jeder Einbruch von außen das biocoenotische Gleichgewicht der Gemeinschaft störe und unter Umständen beträchtliche Folgen nach sich ziehe. Der Flüchtlingsstrom der Nachkriegszeit und die wahllose Aufnahme der Flüchtlinge in bestehende Hofgemeinschaften habe Dutzende von einschlägigen Beispielen, vor allem aus der Erregergruppe der Enterobakterien geliefert.

Wenn diese Auffassung auch heute von den meisten Wissenschaftlern so nicht geteilt wird, so erscheinen die Ausführungen von Eyer bzw. Gardner oder die von McCormack (1982) weder realitätsfremd noch unvernünftig.

Einen großartigen Überblick über die gesamte bekannte Literatur gab J. Kümmel (1971) aus Moers in seinem Buch »Das Fluor-Problem«. Er beschrieb auch als einer der Ersten eine bis heute in Methodik und Umfang in Deutschland unübertroffene Arbeit über die »Haemophilus-vaginalis-Vaginitis« (Kümmel u. Ritzerfeld 1961).

Im östlichen Teil Deutschlands hatte sich besonders Heinz Spitzbart in Leipzig und Erfurt seit den 60er Jahren mit den Laktobazillen und den Schwankungen des pH-Wertes und seinen Störungen beschäftigt und fasste das mit J. Holtorff aus Dresden und S. Engel aus Berlin unter Mitarbeit von Renate Blaschke-Hellmessen aus Dresden, W.A. Müller aus Magdeburg und Gerd Neumann, damals Berlin, in einem hervorragenden Buch über Vulvitis und Kolpitis (Spitzbart et al. 1981) zusammen.

Es ist das Verdienst von Hans A. Hirsch (1978 und 1980) und seinem Oberarzt K. Decker in Basel, später Tübingen, die sich mit Anaerobierinfektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe beschäftigt hatten, die Thematik anlässlich eines ersten und zweiten Tübinger Anaerobiergesprächs auch in Deutschland bekannt gemacht zu haben. Zu dieser Zeit begann auch Ernst Rainer Weissenbacher in München Kontakte zu David Eschenbach, Bill Ledger und Richard Sweett zu knüpfen und legte so den Grundstein für die heutigen guten wissenschaftlichen Beziehungen. Etwa gleichzeitig wiesen Herbert Werner und Christina Krasemann, beide damals Bakteriologen in Bonn, in Zusammenarbeit mit dem Gynäkologen Norbert Lang in wichtigen Untersuchungen auf die anaerobe, fakultativ pathogene Flora des Genitaltraktes hin (Lang et al. 1980).

Auf der 1. Internationalen Konferenz über Vaginosis in Kristiansand (Norwegen) traf im April 1982 die Crème de la Crème der gegenwärtigen gynäkologischen Infektiologen auf Einladung des ungarischen Mikrobiologen Peter Csángó unter Anwesenheit des kurz danach verstorbenen Herman L. Gardner zusammen. Auf diesem Symposium wurde unter Mitarbeit von Carol Spiegel, David Eschenbach, King Holmes, Per-Anders Mardh, Jorma Paavonen, Lars Weström, Alona Blackwell u. a. beschlossen, das bisher unter dem Namen

heitsbild nun bakterielle Vaginose zu nennen. Eiko E. Petersen, der ebenfalls Teilnehmer der Konferenz gewesen war, benannte die bakterielle Vaginose kurz darauf in einer deutschen Publikation »Aminkolpitis« (Petersen et al. 1983). Die Bezeichnung war ursprünglich einmal von Per-Anders Mardh scherzhaft benutzt worden (Mardh, persönliche Mitteilung 1995). Der Begriff wurde nie akzeptiert.

In der DDR hatte schon seit 1965 die Arbeitsgemeinschaft Mikrobiologie und Krankenhaushygiene in der Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe bestanden. Gründer und langjähriger Vorsitzender war Heinz Spitzbart (Leipzig/Erfurt). Mitglieder waren Renate Blaschke-Hellmessen (Dresden), Lutz Baumann (Leipzig), Helene Birnbaum (Greifswald), J. Brockmann (Halle), J. Dahl (Cottbus), L. Eckart (Halle), W. Handrick (Leipzig), Peter Hengst (Berlin), Peter Karutz (Brandenburg/Havel), Dr. Kempf (Finstertal), B. Löser (Dresden), Gerd Neumann (Rostock/Potsdam), H. Perlit (Haldensleben), W. Sadenwasser (Rostock), Gisela Schuster (Magdeburg), Günther (Jena), Christa Seyffert (Leipzig), Frau Dr. Sokolowski (Magdeburg), Prof. Dr. Weise (Magdeburg), Dr. Wolff (Halle/Leipzig), Ingrid Hannig (Berlin), Ursula Schmidt (Jena), Gerd Schrader (Erfurt), H.-J. Seewald (Jena), P. Steinert (Zwickau) und A. Stelzner (Jena).

In der alten Bundesrepublik Deutschland formierte sich auf Initiative von Eiko E. Petersen am 5.9.1987 in Freiburg die Arbeitsgemeinschaft für Infektionen in der Gynäkologie und Geburtshilfe (AGI), die sich ab 25.2.1993 auf Vorschlag von Ernst Rainer Weissenbacher (München) Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie (AGII) nennt. Gründungsmitglieder waren Rolf Becker (Berlin), H.H. Bräutigam (Hamburg), M. Deufel (Langenargen), F. Fischbach (München), Klaus Friese (Mainz), E. Goepel (Hamburg), Hans A. Hirsch (Tübingen), Frau A. Horn (Marburg), Udo B. Hoyme (Essen), K. Kosian (Wien), Joachim Martius (Würzburg), Werner Mendling (Wuppertal), Eiko E. Petersen (Freiburg), H. Prömpeler (Freiburg), Axel Schäfer (Berlin), Peter Schmidt-Rhode (Marburg), Nicolas Toussaint (Karlsruhe), Isolde Wachter (München) und Ernst Rainer Weissenbacher (München). Dazu kamen Klaus De-

cker (Ostfildern-Ruit), Dietrich Berg (Amberg), Siegfried Granitzka (Frankenthal), Edgar Harms (Köln), Peter Hengst (Berlin), Norbert Lang (Erlangen), Erich Saling und sein Sohn Peter Saling (Berlin), U. Siekmann (Konstanz), A.T. Teichmann (Aschaffenburg) und Hans Weidinger (Bayreuth).

Der erste Vorstand bestand aus dem Vorsitzenden H.A. Hirsch sowie E.E. Petersen, E.R. Weissenbacher, U.B. Hoyne und W. Mendling.

Am 15.2.1991 vereinigten sich die Gesellschaft der DDR und der alten Bundesrepublik.

Die zurzeit wahrscheinlich weltweit größte Arbeitsgruppe auf dem Gebiet der gynäkologischen Infektionen arbeitet in München, wo durch die Fusion der Frauenkliniken in der Maistraße und in Großhadern unter der Leitung von Klaus Friese, dem derzeitigen Vorsitzenden der AGII, zusammen mit E.R. Weissenbacher, H. Spitzbart und Ioannes Mylonas etwa 30 Wissenschaftler und viele Doktoranden tätig sind.

Literatur

- Af Heurlin M. Bakteriologische Untersuchungen des Genitaleskretes. Karger, Berlin 1914
- Carey JC, Yaffe SJ, Catz C. The vaginal infections and prematurity study: An overview. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36: 809–820
- Csángó PA. Obituary. *Scand J Inf Dis* 1983; (Suppl. 40): 5
- Döderlein A. Untersuchungen über das Vorkommen von Spaltpilzen in den Lochien des Uterus und der Vagina gesunder und kranker Wöchnerinnen. *Arch Gynäkol* 1887; 31: 412–447
- Döderlein A. Das Scheidensekret und seine Bedeutung für das Puerperalfieber. Besold, Leipzig 1892
- Dunkelberg WE. Isolation and identification of corynebacterium vaginale. *J. GA. State Soc. AMT* 1971. 10; 16
- Eyer H. Über Biologie und Bakteriologie des Scheidensekretes. *Arch Gynäkol* 1961; 195:11–14
- Gardner HL, Dukes CD. New etiologic agent in non-specific bacterial vaginitis. *Science* 1954; 120: 853
- Gardner HL, Dukes CD. Haemophilus vaginalis vaginitis – a newly defined specific infection previously classified »non-specific« vaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 1955; 69: 962–976
- Greenwood JR, Pickett MJ. Transfer of Haemophilus vaginalis (Gardner and Dukes) to Genus Gardnerella. *Int J System Bacteriol* 1980; 30: 170
- Hirsch HA. Erstes Tübinger Anaerobier-Gespräch. *Geburtsh Frauenheilk* 1978; 38: 169–189
- Hirsch H A. Zweites Tübinger Anaerobier-Gespräch. *Geburtsh Frauenheilk* 1980; 40: 953–972
- Jirovec O, Peter R, Malek J. Neue Klassifikation der Vaginalbiocenose auf sechs Grundbildern. *Gynaecologia* (Basel) 1948; 126: 77
- Kohl PK, Winzer I. 100 Jahre Entdeckung der Spirochaeta pallida. *Hautarzt* 2005; 56: 112–115
- Kümmel J, Ritzerfeld W. Untersuchungen über die klinische Bedeutung von »Haemophilus vaginalis«. *Geburtsh Frauenheilk* 1961; 21: 249–258
- Kümmel J. Das Fluorproblem. Enke, Stuttgart 1971
- Lang N, Werner H, Krasemann C. Die Rolle der Anaerobier im Wochenbett: klinische Bedeutung und Therapie. *Geburtsh Frauenheilk* 1980; 40: 671–677
- Leopold S. Heretofore undescribed organism isolated from the genitourinary system. *US Armed Forces Med J* 1953; 4: 263
- Ludwig H. Albert Döderlein (1860–1941): Von der Vaginalflora zur Strahlentherapie des Uteruskrebses. *Gynäkologie* 2003; 36: 554–556
- McCormack WM. Sexually transmitted diseases: Women as victims. *JAMA* 1982; 248: 177–178
- Nürnberg L. Die Erkrankungen der Scheide. In: Stoeckel (Hrsg.) *Handbuch der Gynäkologie*. 3., völlig neu überarbeitete und erweiterte Auflage des Handbuches der Gynäkologie von Veit J, Bd. 5. Bergmann, München 1930
- Petersen EE, Pelz K, Isele T, Fuchs A. Die Aminkolpitis. *Gynäkol Prax* 1983; 7: 447–455
- Schröder R. Zur Pathogenese und Klinik des vaginalen Fluors. *Zentralbl Gynäkol* 1921; 38: 1350–1361
- Spitzbart H, Holtorff J, Engel S. Vulvitis – Kolpitis. Barth, Leipzig 1981

Die Flora der gesunden Vagina

- 2.1 Laktobazillen – 9
- 2.2 Sonstige Keime der vaginalen Normalflora – 10
- 2.3 Tampons und Scheidenflora – 12
- 2.4 Verursacht Badewasser in der Scheide Infektionen? – 14
- Literatur – 15

Die Scheide des neugeborenen Mädchens ist praktisch steril und wird wie alle inneren und äußeren Oberflächen schnell von primär mütterlichen Keimen besiedelt. Schon am 3. Lebenstag ist die Scheide von Laktobazillen, koagulasnegativen Staphylokokken und von Enterokokken besiedelt. Nachdem der mütterliche Einfluss der Plazentahormone abgeklungen ist und sich somit auch der anfängliche Effekt auf Scheide und Vulva des Neugeborenen verliert, stellt sich auf dem atrophischen jugendlichen Vaginalepithel eine unspezifische Mischflora aus Haut- und Darmkeimen ein, die von *Escherichia coli* und Proteusarten dominiert wird und beim prämenstruellen Mädchen auch *Corynebakterien*, Clostridien und *Bacteroides fragilis* aufweist (Spiegel 1990), die in ähnlicher Form auch bei der postmenopausalen Frau ohne Hormonsubstitution gefunden wird. Dieses Milieu ist wenig attraktiv für Laktobazillen, aber auch für Hefepilze, da es an Glykogen mangelt.

Die Scheide gesunder Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter ist als Aufnahmeorgan für Penis und Sperma ständigen Einflüssen von fakultativ pathogenen Keimen ausgesetzt. Der gesunde Körper verfügt über natürliche Abwehrmechanismen, um vaginalen und ascendierenden Infektionen vorzubeugen. Dazu zählen die Aufrechterhaltung eines physiologischen Scheidenmilieus, der erschwerte Zugang von Keimen in das Körperinnere durch den Schleimpfropf des Gebärmutterhalskanals, humorale und zelluläre immunologische Lokalfaktoren, die nach außen gerichtete primär für den Eitransport gedachte Zilienfunktion der Eileiter sowie deren Möglichkeit, sich bei Entzündungen im Fimbrienbereich zu verschließen.

Wesentlichen Einfluss auf das Scheidenmilieu der fortpflanzungsfähigen Frau haben deren Sexualhormone. In einer Lebensphase, in der die Gefahr von Infektionen am größten ist, sorgen sie u. a. auch immunologisch für die Stabilisierung der Abwehr. Einer der wesentlichsten Faktoren ist in diesem System der Säuregrad des Scheideninhaltes. Der pH-Wert wird von den nach Döderlein (1892) benannten physiologischen Scheidenbakterien bestimmt (Abb. 2.1–2.5¹) und schützt vor fakultativ pathogenen anderen Bakterien (Eyer 1961, Schultz 1961). Das im östrogenisierten Vaginalepithel gebildete Glykogen wird zu Glukose und Maltose

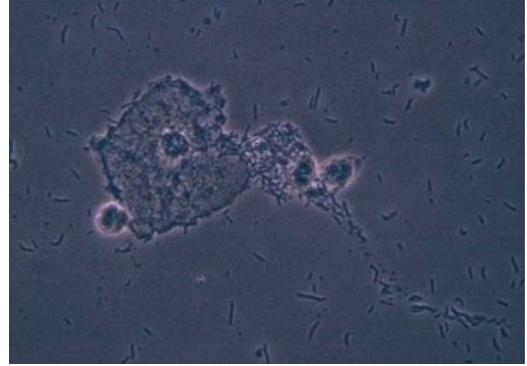


Abb. 2.1. Schöne Laktobazillusflora

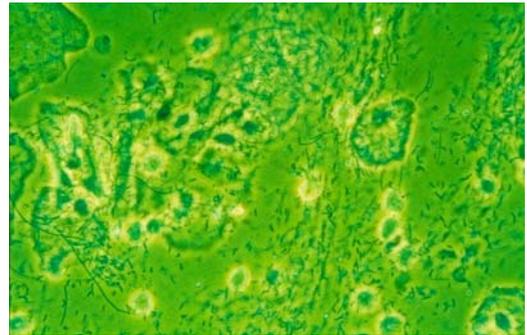


Abb. 2.2. Viele Laktobazillen, links auch *Leptothrix vaginalis*, mäßig viele Leukozyten bei großer Ektopie

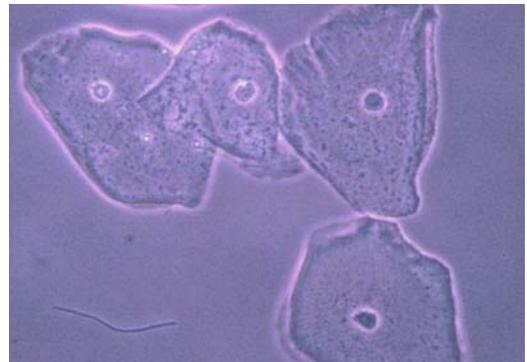
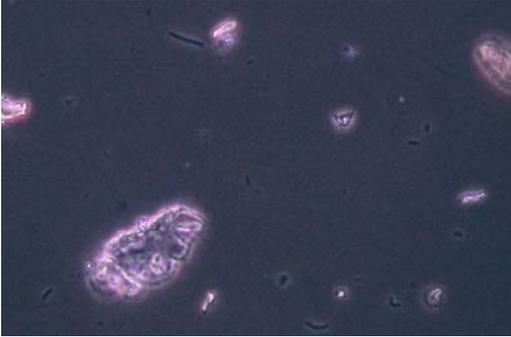
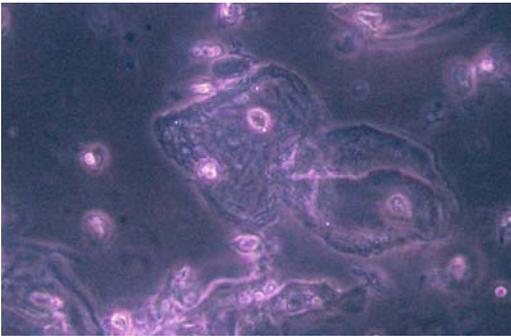


Abb. 2.3. 49 Jahre, HRT, spärliche Laktobazillusflora

¹ Alle Nativpräparate aus Vaginalsekret sind in 400facher Vergrößerung mit Phasenkontrastmikroskopie dargestellt. Alle Gram-Präparate sind in 1000facher Vergrößerung mit Ölimmersion fotografiert. Wenn nicht anders erwähnt, stammen alle Fotos vom Autor selbst.



■ **Abb. 2.4.** 60 Jahre, HRT, Laktobazillussubstitution



■ **Abb. 2.5.** Schlüsselzellartiges Phänomen durch Laktobazillen in der 2. Zyklushälfte

gespalten und stellt das wichtigste Substrat für Laktobazillen dar, die daraus Milchsäure bilden. Gleichzeitig ist ein Teil der Laktobazillen in der Lage, Wasserstoff-Peroxid (H_2O_2) zu produzieren (Eschenbach et al. 1989), das für viele Mikroorganismen, die nicht H_2O_2 verwertende Enzyme wie z. B. Katalase enthalten, in Konzentrationen von 0,75–5 $\mu\text{g/ml}$ toxisch ist. Laktobazillen hingegen fühlen sich in diesem sauren Milieu wohl.

2.1 Laktobazillen

Zwar wird mit der Bezeichnung »Döderlein-Stäbchen« der Eindruck erweckt, dass es sich bei den Laktobazillen um eine einzige Milchsäure bildende Bakterienart handele, doch ist schon seit langem bekannt, dass sich hinter dieser Bezeichnung zahlreiche weitere »Laktobazillen« verbergen, von de-

nen möglicherweise noch gar nicht alle bekannt sind. Am häufigsten werden mit herkömmlichen Kulturtechniken *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus jensenii* (Wenz 1993), *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus crispatus* und andere genannt (Hillier et al. 1992).

Nach Reid (2001) haben physiologische Laktobazillen der Scheide folgende Eigenschaften:

- Sie produzieren Milchsäure, aber auch andere Säuren.
- Sie produzieren Wasserstoffperoxid (H_2O_2), das durch Freisetzung von Sauerstoff eine oxidierende und desinfizierende Wirkung hat.
- Sie produzieren Metaboliten (Bakteriozine), die zusammen mit Milchsäure und Wasserstoffperoxid das Wachstum von fakultativ pathogenen Erregern hemmen.
- Laktobazillen produzieren auch Biosurfactants und behindern dadurch die Adhäsion von Bakterien an der Vaginalwand.
- Sie bilden Koaggregationsmoleküle und hemmen so die Ausbreitung pathogener Organismen.

Die Laktobazillen der Scheide sind gegenüber Beta-laktamantibiotika, z. B. Amoxycillin oder Cephalosporine, empfindlich, sie reagieren wenig gegenüber Doxycyclin und gegenüber Metronidazol. Clindamycin hingegen beeinflusst die Laktobazillenflora. Eigene Untersuchungen haben gezeigt, dass bereits 1 Woche nach einer 1-wöchigen oralen Therapie mit 2-mal 500 mg Metronidazol wieder eine normale Flora vorliegt (Mendling u. Krasemann 1985) (■ Abb. 4.12a–c).

Erst nach und nach gelingt es, mit modernen DNA-Techniken die verschiedenen Arten von Laktobazillen zu differenzieren (Holzapfel et al. 2001), und man stellt dabei fest, dass *Lactobacillus acidophilus* mindestens 6 verschiedenen Arten entspricht, die in eine Gruppe A und eine Gruppe B unterteilt werden (A: *Lactobacillus (L.) acidophilus*, *L. crispatus*, *L. amylovorus*, *L. gallinarum*; B: *L. gasseri* und *L. johnsonii*), außerdem in *L. jensenii* und weitere neu entdeckte Arten (Vasquez et al. 2002). So konnten mit modernen Gentechniken bei 23 gesunden schwedischen Frauen 202 verschiedene Laktobazillusstämme aus der Scheide differenziert werden. Dabei stellte sich heraus, dass

bei der Mehrzahl der Frauen eine sehr homogene Flora vorherrschte. Die gefundenen Arten waren meist *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. jensenii*, wobei *L. iners* bisher nicht als häufiger Keim in der Scheide bekannt war und erst kürzlich beschrieben worden ist (Falsen et al. 1999)!

Auch Fredricks et al. (2005) fanden kürzlich als häufigste Keime der gesunden Vagina *L. crispatus* und *L. iners*.

Oft beschriebene Keime wie *L. rhamnosus*, *L. fermentum*, *L. plantarum* und sogar *L. acidophilus* wurden hingegen mit diesen modernen Techniken überhaupt nicht identifiziert! Die Autoren weisen darauf hin, dass diese Unterschiede zu sonst üblichen Befunden möglicherweise auf Versuchstechniken und darauf zurückzuführen sind, dass klassische phänotypische (kulturelle) Unterscheidungsmerkmale zur Bestimmung der Laktobazillen heute nicht mehr geeignet sind.

Auch Hill et al. (2005) kamen nach Untersuchungen der Vaginalflora mit neuen Technologien zu ähnlichen Ergebnissen und entdeckten so sogar erstmalig *Chlamydia psittaci* in der Vagina!

Die Milchsäurestäbchen sind nicht Sporenbildend und grampositiv. Ihre Differenzierung ist nicht einfach und die gleiche Spezies kann je nach Umweltbedingungen (z. B. Agar, pH usw.) morphologisch anders aussehen. So kommen kurze und lange, gebogene und gerade oder Ketten bildende Formen vor.

Als *Leptothrix vaginalis* wird ein langes, wie ein Haar geschwungenes Stäbchen bezeichnet, das häufig bei *Trichomoniasis* beobachtet wird, aber offensichtlich nicht mit einer Pathologie korreliert werden kann. Es dürfte sich um eine anaerobe Laktobazillusart handeln (■ Abb. 2.2).

Nach von Jaschke (1925) sind im Scheideninhalt etwa 6–18 mg Milchsäure vorhanden, die zu einem pH-Wert von 3,8–4,5 beitragen. Dieser Säuregrad wird nach Eyer (1961) von keinem fakultativ pathogenen Keim getragen. *Escherichia coli* und verschiedene Streptokokken- und Staphylokokkenstämme können zwar auch in geringen Mengen Milchsäure bilden, doch ist ihre Bedeutung für die Aziditätsverhältnisse in der Scheide nur gering.

Der Säuregrad der Scheide unterliegt auch zyklischen Schwankungen, die schon Gräfenberg (1912), der Erfinder des ersten Intrauterinpeppers, kannte.

Der pH-Wert nimmt danach mit der Östrogenisierung und der damit verbundenen Milchsäureproduktion sowie der progesteroninduzierten Zytolyse prämenstruell ab.

2.2 Sonstige Keime der vaginalen Normalflora

Diverse fakultativ pathogene aerobe und anaerobe Keime werden durch das Ansteigen des pH-Wertes begünstigt. Vaginalflüssigkeit ist auch in der Lage, das Wachstum von *Escherichia coli* und B-Streptokokken, aber auch in 3 von 5 Versuchsfällen von *Lactobacillus jensenii* zu unterdrücken (Valore et al. 2002). Diese antimikrobielle Aktivität wird vom niedrigen pH-Wert der Milchsäure und von antimikrobiellen Polypeptiden verursacht.

Es ist jedoch falsch anzunehmen, dass die »saubere« Flora der gesunden Vagina nur aus Laktobazillen bestünde. Im Gegenteil befinden sich darin zahlreiche verschiedene aerobe und (meist) anaerobe Bakterienarten, allerdings in geringer Keimzahl, die bei der mikroskopischen Betrachtung des Nativpräparates aus Vaginalsekret nicht auffallen. Sie werden jedoch bei den klassischen kulturellen Untersuchungen (die wegen der u. a. von Agar abhängigen Keimselektion und revolutionärer molekularbiologischer Techniken zukünftig oft verdrängt sein werden) nachgewiesen. Beispielhaft seien die Befunde aus der Vagina von 65 prämenopausalen, gesunden Frauen angeführt (■ Tab. 2.1 und 2.2).

Zur transienten normalen Flora gehören aerobe Keime wie Staphylokokken, Streptokokken, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, auch *Staphylococcus aureus*, B-Streptokokken, Candidaarten und Mykoplasmen in geringer Keimzahl von 10^2 bis 10^4 /ml. Bei 495 gesunden Frauen wurden in 6,6% der Fälle *Staphylococcus aureus* (meist zu Beginn des Zyklus), in 10,6% *Streptococcus agalactiae* und in 19% der Fälle *Candida albicans* gefunden (Chow et al. 1986).

Die Besiedlung mit *Escherichia coli* ist signifikant von der Menstrualphase, von möglichem Antibiotikagebrauch, von der Antikonzeptionsmethode, aber auch der gleichzeitigen Isolation von Toxic-Shock-Syndrom-Toxin-1-positiven *Staphylococcus-aureus*-Stämmen abhängig, nicht aber

von sexuellen Aktivitäten, Genitalsymptomen oder Benutzung von Tampons.

Mykoplasmen sind ebenfalls häufig in der gesunden Scheide nachweisbar (■ Tab. 2.3).

■ Tab. 2.1. Anzahl von Keimarten in der Vagina

Ohne Kolpitis	Mit Kolpitis	
9,1	–	Hill 1980
8,6–8,9	9,7	Kaye 1980

■ Tab. 2.2. Vaginallflora von 65 prämenopausalen gesunden Frauen (Hill 1980)

Keim	Häufigkeit [%]
<i>Corynebacterium vaginale</i> ^a	57
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	46
<i>Bacteroides bivius</i>	34 ^b
<i>Peptococcus asacharolyticus</i>	32 ^b
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	29 ^b
<i>Peptococcus prevotii</i>	28 ^b
<i>Gaffkya anaerobia</i>	28
<i>Streptococcus faecalis</i>	28
<i>Peptococcus magnus</i>	25 ^b
<i>Escherichia coli</i>	25
<i>Veillonella parvula</i>	20
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	18 ^b
<i>Bacteroides disiens</i>	18 ^b
<i>Bacteroides fragilis</i>	<10 ^b

^a*Gardnerella vaginalis* wurde bis 1980 noch »*Corynebacterium vaginale*« genannt.

^bHäufigste Erreger bei gynäkologisch-geburtshilflicher Infektion.

■ Tab. 2.3. Mykoplasmen im Urogenitalbereich (Hof u. Dörries 2005)

Spezies	Vorkommen
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Ca. 60%
<i>Mycoplasma hominis</i>	Ca. 20%
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Ca. 15%
<i>Mycoplasma fermentans</i>	Ca. 3%

Mycoplasma hominis wurde bei 996 schwedischen Frauen im Alter von durchschnittlich 26,3 Jahren in 12,3% der Fälle in der Scheide kulturell identifiziert. Wenn *Mycoplasma hominis* vorhanden war, wurde in 74,8% der Fälle zusätzlich *Ureaplasma urealyticum* isoliert, bei den restlichen Frauen aber auch in immerhin 59% (Mardh et al. 1997). Diese Erreger sind signifikant häufiger und in höheren Keimzahlen bei bakterieller Vaginose nachweisbar.

Der kulturelle Nachweis der Bakterien und Mykoplasmen aus der Scheide ist also klinisch ohne Bedeutung. Entscheidend ist der mikroskopische Eindruck des Nativpräparates von einer natürlichen oder einer gestörten Flora in Verbindung mit klinischen Symptomen.

Nachdem Mykoplasmen fast 30 Jahre lang klinisch für unbedeutend gehalten worden sind, gibt es zumindest in Zusammenhang mit der Schwangerschaft den Verdacht, dass *Ureaplasma urealyticum* und evtl. auch andere Mykoplasmen über das Sperma für Frühaborte und über die Amnionitis für Frühgeburten verantwortlich sein könnten, so dass sogar vereinzelt die neue Forderung nach einem Screening im ersten Trimenon aufkommt (Witt 2005). Eine hervorragende Studie aus Lettland ergab allerdings keine Hinweise auf diese besondere Rolle der Mykoplasmen im Zusammenhang mit Frühgeburtslichkeit (Rezeberga et al. 2005).

Hefepilze gehören nicht zur physiologischen Flora des Menschen bzw. der Scheide, zumal sie bei Gesunden nur in etwa 20% der Fälle den Intestinaltrakt kolonisieren (Odds 1974). Sie können bei pH-Werten von 2–11 überleben (Meinhof 1974).

2.2.1 Anaerobe Keime

- Die Anaerobier der *Bacteroides-fragilis*-Gruppe gehören zur saccharolytischen normalen Darmflora (■ Tab. 2.4). *Bacteroides fragilis* und *Bacteroides thetaiotaomicron* erhalten ihre besondere Virulenz u. a. durch das Vorkommen bekapselter Stämme (Phagozytoseschutz) sowie durch Fibrinolytinsaktivität. Sie kommen besonders bei intraabdominalen Eiterungen wie Appendizitis, Peritonitis und Pyometra vor.
- Die Gattung *Prevotella* ging einerseits aus der *Bacteroides-intermedius*-Gruppe, andererseits

aus den saccharolytischen Arten der *Bacteroides-melaninogenicus*-Gruppe hervor. Ihr natürlicher Standort sind der Urogenitaltrakt (*Prevotella bivia/disiens*) oder der Oropharynx (*Prevotella intermedia*). *Prevotella bivia* und *Prevotella disiens* sind typische Erreger bei Infektionen des weiblichen Genitaltraktes wie bei bakterieller Vaginose, Endometritis und gynäkologischen Abszessen.

- c) Die Gattung *Porphyromonas* umfasst schwarz-pigmentierte asaccharolytische, strikt anaerobe,

gramnegative Stäbchen, die früher der Gattung *Bacteroides* zugeordnet waren. Es gibt nur 3 Arten, von denen 2 in der Mundhöhle vorkommen, und *Porphyromonas asaccharolytica*, die vorwiegend im Urogenitalsystem, gelegentlich auch im Darm vorkommt. Auch dieser Keim ist bei gynäkologischen Abszessen typischerweise beteiligt.

- d) *Mobiluncus*-Arten sind strikt anaerobe, sichel-förmig gebogene, durch Geißeln bewegliche Stäbchen mit gramnegativem Zellwandverhalten. Sie werden fast ausschließlich aus Vaginalsekret von Patientinnen mit bakterieller Vaginose isoliert (Burkhardt 1992).
- e) *Atopobium vaginae* ist ein grampositiver, anaerober, metronidazolresistenter Coccus. Die Gattung *Atopobium* wird zurzeit mangels kommerzieller Testsysteme als *Laktobazillus* (!) oder als *Streptococcus* verkannt. *Atopobium vaginae* wird neuerdings gehäuft bei bakterieller Vaginose nachgewiesen und scheint ein Kofaktor zu *Gardnerella vaginalis* bei der Biofilmbildung der bakteriellen Vaginose zu sein.

■ Tab. 2.4. Wichtige Anaerobier der gesunden und gestörten Vaginalflora. (Mod. nach Burkhardt 1992 und Summanen 1993)

Heutige Nomenklatur	Frühere Nomenklatur
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i> ^c	<i>Bacteroides asaccharolyticus</i>
<i>Prevotella intermedia</i> ^b	<i>Bacteroides intermedius</i>
<i>Prevotella bivia</i> ^b	<i>Bacteroides bivius</i>
<i>Prevotella disiens</i> ^b	<i>Bacteroides disiens</i>
<i>Prevotella melaninogenica</i> ^b	<i>Bacteroides melaninogenicus</i>
<i>Bacteroides fragilis</i> ^a	<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ^a	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	<i>Peptococcus asaccharolyticus</i>
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	<i>Peptococcus magnus</i>
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Peptostreptococcus vaginalis</i>	–
<i>Mobiluncus curtisii</i> ^d	Kommabakterien, anaerobe Vibrionen
<i>Mobiluncus mulieris</i> ^d	Kommabakterien, anaerobe Vibrionen
<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Haemophilus vaginalis</i> , <i>Corynebacterium vaginae</i>
<i>Atopobium vaginae</i>	(Erst seit 1999 bekannt)

2.3 Tampons und Scheidenflora

Frauen lösten das Problem der Menstruation zu allen Zeiten recht pragmatisch und bedienten sich bereits zu Zeiten des Hippokrates eines intravaginal getragenen Menstruationsschutzes aus Leinenstücken, die zu einer festen Form gerollt wurden. Auch bei Ägyptern, Assyrern und Babyloniern wurde ein innerlich getragenes saugfähiges Röllchen getragen, das bei wohlhabenden Frauen aus weichem Papyrus, bei ärmeren aus eingeweichten Wassergräsern hergestellt war. Die römischen Frauen bevorzugten ein innerlich getragenes Röllchen aus weicher Wolle, das eingefettet oder leicht gewachst wurde (Cavanagh 1960). Auf der Höhe der byzantinischen Zivilisation benutzten die Aristokratinnen und die vermögenden Frauen nur die feinste, vom Kaukasus importierte Wolle. Diese wurde in der griechischen Kolonie von Cherson auf der Krim speziell behandelt und als Tampon gerollt.

Schon immer gab es meist von männlichen Stammesfürsten, Priestern und Heilkundigen ersonnene Tabus zu Auffassungen von Menarche

und Menstruation in allen Gegenden der Erde (Esser-Mittag 1988).

In Deutschland und Europa hatten Frauen noch zu Beginn des 20. Jahrhunderts verschiedene selbst hergestellte wollene Bekleidungsstücke behelfsmäßig als Menstruationsschutz. So genannte »Monatshöschen« gab es noch, als die waschbaren Vorlagen zu Beginn der 20er Jahre von wegwerfbaren Binden abgelöst wurden.

Erst 1973 kam eine Binde auf den Markt, deren Rückseite mit einem Klebestreifen versehen war, so dass sie mit einem gewissen Tragekomfort in der Unterwäsche befestigt werden konnte.

Die Idee, einen modernen Tampon zu entwickeln, hatte eine Arztfrau in Denver/Colorado, so dass im Jahr 1936 ihrem Ehemann (!) Dr. Haas ein Patent für einen intravaginalen Monatsschutz erteilt wurde, der mit einer Papphülse eingeführt werden musste (Esser-Mittag 1988).

Es existiert eine recht umfangreiche Literatur mit über 100 wissenschaftlichen Publikationen, in der der Nachweis erbracht wird, dass Tampons und Slipeinlagen aus mikrobiologischer sowie klinischer Sicht bei normalem Gebrauch unbedenklich sind. Allgemein ist aufgrund der durchgeführten bisherigen Untersuchungen kein Einfluss eines sachgerechten Gebrauchs von Tampons und Slipeinlagen auf das messbare oder klinisch erkennbare mikrobiologische Bild der Scheide oder der Vulva nachzuweisen gewesen.

Frauen, die aktiv am beruflichen und gesellschaftlichen Leben teilnehmen oder Sport treiben, benutzen wegen des Komforts und der Ästhetik während der Menstruation eher Tampons als andere herkömmliche Arten des Wäscheschutzes. Aber auch außerhalb der Periode werden immer häufiger möglichst dünne, nicht verrutschende und möglichst saugfähige Slipeinlagen mit und ohne Duftstoffe benutzt. Es hat sich herausgestellt, dass auch junge Mädchen vor der Kohabitarche normalerweise problemlos Tampons benutzen können, ohne Sorgen um die Intaktheit des Hymens zu haben (Emans et al. 1994). Tatsächlich benutzen nach einer Studie aus Kalifornien 70% der heranwachsenden Mädchen auf Empfehlung ihrer Mutter Tampons mit oder ohne Slipeinlagen (Buchta 1995). Dennoch müssen irgendwelche Vorbehalte gegen den Gebrauch von Tampons dann bestehen,

wenn in Ländern, in denen Tampons erhältlich oder üblich sind, nicht alle Frauen diese benutzen. Das vor Jahren fälschlicherweise mit dem Gebrauch von Tampons kausal in Verbindung gebrachte Toxic-Shock-Syndrom dürfte dabei lediglich bei einigen Ärzten im Bewusstsein sein, nicht jedoch bei den Verbraucherinnen.

Vielmehr spielt die Sorge vor einer Störung des bakteriellen Gleichgewichtes der Scheide durch den Tampongebrauch gelegentlich eine Rolle, zumal es einzelne Gynäkologen gibt, die nach eigener Kenntnis solche Fehlinformationen verbreiten. Im Fall von Slipeinlagen können seltene lokale Unverträglichkeiten bzw. Allergien im Einzelfall ein Hemmnis sein. Es gibt aber in der Literatur ausreichend viele Belege dafür, dass die mikrobielle Flora der Scheide durch Tampons oder Slipeinlagen nicht gestört wird.

So haben Tampons keinen negativen Einfluss auf den vaginalen pH und die Normalflora der Scheide (Loch u. Kaiser 1977), sie beeinflussen nicht das Auftreten einer vaginalen Hefepilzinfektion (Geiger u. Foxman 1996), noch haben Tampons einen Einfluss auf die Häufigkeit von chronisch-rezidivierender Vulvovaginalkandidose (Spinillo et al. 1993) oder auf das Auftreten einer bakteriellen Vaginose (Yolsal et al. 1996). Im Gegenteil wurde von Hawes et al. (1990) gefunden, dass Frauen, die Tampons benutzen, eine etwas bessere Laktobazillusflora hatten.

Auch in der eigenen Studie mit 121 Probandinnen (Mendling 1997) konnte weder eine Störung der normalen Vaginalflora, eine negative Beeinflussung einer bestehenden Vaginalkandidose oder bakteriellen Vaginose, noch eine Beeinflussung des normalen pH-Wertes gefunden werden.

Beim Gebrauch von Slipeinlagen werden Allergien gegen einzelne Inhaltsstoffe besonders bei parfümierten Slipeinlagen ebenso selten wie unvermeidbar sein. Sie konnten in der eigenen Studie nicht beobachtet werden.

Auch die Sorge um nennenswerte Traumen im Genitalbereich durch Tampons ist unbegründet. Zwar konnte bei 80 Frauen, die Tampons benutzen, in signifikant häufigerer Anzahl die Scheide nach der Tamponbenutzung trocken oder mit winzigen Abschlüpfungen des Oberflächenepithels der Vaginalhaut gefunden werden als bei 20 Frauen, die nur äußerliche Mittel anwendeten (78% gegen 30%; Berkeley et al. 1985), doch werden die meisten

kleinen und klinisch unbedeutenden Verletzungen der Scheide nach normalem Geschlechtsverkehr gefunden (Dao et al. 1995, Smith et al. 1983). Jedenfalls wurden nur nicht klinisch bedeutsame vaginalveränderungen durch Tampons beobachtet (Herms et al. 1990).

Ältere Untersuchungen haben außerdem längst die Sorge ausgeräumt, dass Tampons evtl. den Abfluss des Menstruationsblutes aus dem Uterus hindern könnten, da sie im Gegenteil eine aufsaugende Wirkung haben. Auch die Sorge, dass ein liegendes IUD bei der Entfernung des Tampons ungewollt mitentfernt werden könnte, ist aufgrund jahrelanger und millionenfacher Erfahrung unbegründet.

Auf die im Zusammenhang mit *Staphylococcus aureus*-Besiedlung bekannt gewordene Problematik des Toxic-Shock-Syndroms wird in einem gesonderten Kapitel hingewiesen. Es ist aber inzwischen bekannt, dass das Toxic-Shock-Syndrom nicht spezifisch tamponassoziiert ist, wie man früher angenommen hat.

Auch Allergien auf Inhaltsstoffe von Tamponbestandteilen dürften selten vorkommen, da in Abstimmung mit der International Society of Contact Dermatitis vor der Einführung solcher Produkte ein unter Dermatologen als »Human-Repeat-Insult-Patch-Test« bekanntes Verfahren benutzt wird (Stadler 1996).

2.4 Verursacht Badewasser in der Scheide Infektionen?

Dieser Frage ging Siegel (1960) nach, indem 5 Frauen in den letzten 2 Schwangerschaftswochen und 5 Frauen in den ersten 3 Tagen des Wochenbettes mit einem zuvor mit Stärke getränkten und getrockneten Tampon in der Scheide angehalten wurden, 20 min lang in einer Badewanne zu sitzen. Die Frauen wurden außerdem ermutigt, sich dort auch möglichst frei zu bewegen. Dem Badewasser waren 50 ml Jod-Kalium-Lösung zugeführt. Nach dem Bad wurden die Tampons aus der Vagina entfernt und auf die Jod-Stärke-Reaktion hin untersucht.

Die Ergebnisse fielen überraschend gleichartig aus. In keinem Fall konnte der Nachweis erbracht werden, dass Wasser in die Scheide bzw. in den Tampon eingedrungen war!

Auch die Frauenklinik des Klinikums Großhadern in München untersuchte diese Frage bei 48 Probandinnen im Alter von 17–46 Jahren (Peters-Welte et al. 1989). Die Frauen mussten in 3 Versuchsdurchgängen jeweils 15 min lang in einem Schwimmbad schwimmen. Das Wasser des Schwimmbeckens wurde mit Lithiumchlorid in einer bestimmten Menge angereichert. Die Frauen erhielten Wattekügelchen bzw. Tampons ohne als auch mit Faden in die Scheide eingeführt. Die Wattekugeln wurden unter Sicht exakt im hinteren Scheidendrittel appliziert und auch so entfernt. Auch geringste Mengen eventuell eingedrungenen Wassers konnten wegen der Anreicherung mit Lithium in einem Atomabsorptionsspektralphotometer nachgewiesen werden. Es stellte sich dabei heraus, dass im Leerversuch (Wattekugeln im hinteren Scheidendrittel) nur 0,06 ml Badewasser in die Scheide eindringen, mit Tampon ohne Faden 1,7 ml und beim Tampon mit Faden 4,2 ml. Bei Patientinnen, die überwiegend Tampongrosen »mini« nahmen, drang im Leerversuch weniger Wasser ein als bei Patientinnen, die »normal« oder »extra« nahmen. Das war auch bei den Versuchen ohne Rückholfaden und mit Rückholfaden zu ersehen.

Als Schlussfolgerung muss daraus gezogen werden:

- Beim Baden und Schwimmen dringt normalerweise kein Wasser in die Scheide ein.
- Wird während des Schwimmens ein Tampon verwendet, stellt man fest: Je größer der Tampon ist, desto mehr Wasser dringt in die Scheide ein. Der Rückholfaden eines Tampons hat einerseits, auch wenn er wasserabstoßend ist, eine gewisse Dochtwirkung. Außerdem wird vermutlich mit der mechanischen Aufweitung der Scheide bei eingeführtem Tampon eine unnatürliche Öffnung zum Eindringen von Wasser geschaffen.

Es ist deshalb nicht vorstellbar, dass geringe Mengen von Bade- oder Schwimmwasser – seien sie sauber oder bakteriell kontaminiert – eine bakterielle Vaginose oder eine andere bakterielle Infektion auslösen könnten.

Es ergibt sich die Frage, ob auch Vaginalkandidosen durch in die Scheide eindringendes Wasser verursacht werden könnten.

Frauen, die häufig unter Vaginalkandidosen leiden, beobachten oft, dass eine erneute Attacke kurz nach einem Schwimmbadbesuch auftritt. Es wird dadurch der Eindruck erweckt, die Frau habe sich die Pilzinfektion im Schwimmbad »geholt«.

Man bestätigt allgemein die Gefahr einer Kolonisation durch Pilze (nicht aber durch Hefepilze) in Schwimmbädern und Saunen, da Fußmatten und Holzroste oft Dermatophyten, Hefepilze und Schimmelpilze beherbergen. *Candida albicans* konnte jedoch in Schwimmbadwasser praktisch überhaupt nicht und nur in 3,1% der Fälle im Umkleidebereich und in Damentoiletten nachgewiesen werden (Effendy u. Schirrmeister 1985), so dass die Infektionstheorie durch Schwimmbadwasser haltlos ist. Viel eher wird angenommen, dass für Hefepilze disponierte Frauen mit einer lokalen Abwehrschwäche bereits kolonisiert ins Schwimmbad kommen und vom Chlorwasser Vulvairritationen erleiden, die es der vorhandenen Hefeflora ermöglichen, von der Kolonisation in die Infektion überzugehen.

Auch die Trichomoniasis wird nicht durch Schwimmbadwasser übertragen. Trichomonaden überleben in normalem Wasser nur wenige Minuten, in gechlortem Wasser wahrscheinlich überhaupt nicht.

Virusinfektionen wie Herpes genitalis oder Papillomvirusinfekte sind in diesem Zusammenhang indiskutabel, da sie sexuell übertragen werden und ohnehin ein hoher Prozentsatz der Bevölkerung asymptomatisch kolonisiert ist.

Es wurde allerdings berichtet, dass Frauen durch bestimmte Pseudomonasarten, die im Wasser von Whirlpools vorkamen, eine Vulvitis erlitten hatten.

Literatur

- Berkeley AS, Micha JP, Freedman KS et al. The potential of digitally inserted tampons to induce vaginal lesions. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 31–5
- Buchta RM. Adolescent tampon usage: incidence and initiation of usage. *Adolesc Pediatr Gynecol* 1995; 8:17–19
- Burkhardt F (Hrsg.) *Mikrobiologische Diagnostik*. Thieme, Stuttgart 1992
- Cavanagh JR. *Fundamental marriage counseling*, Bruce Publishing Company, Milwaukee 1960
- Chow AW, Percival-Smith R, Bartlett KH, Goldring AM, Morrison BJ. Vaginal colonization with *Escherichia coli* in healthy women. Determination of relative risks by quantitative culture and multivariate statistical analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 120–126
- Dao B, Diouf A, Bambara M et al. Vaginal injuries due to coitus: 98 cases. *Contracept Fertil Sex* 1995; 23: 420–2
- Donders GGG. We, Specialists in Vulvovaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184
- Effendy J, Schirrmeister U. Mykologische Untersuchungen in den öffentlichen Schwimmbädern und Saunen von Marburg. *Mykosen* 1985; 28: 439
- Emans SJ, Woods ER, Allred EN, Grace E. Hymenal findings in adolescent women: Impact on tampon use and consensual sexual activity. *J Paediatr* 1994; 125: 153–160
- Eschenbach DA, Davick PR, Williams SJ, Klebanoff SJ, Young-Smith CM, Holmes KK. Prevalence of peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 251–256
- Esser-Mittag J. Menstruationsschutz. In: Püschel E (Hrsg.) *Die Menstruation und ihre Tabus*. Schattauer, Stuttgart New York 1988
- Eyer H. Über Biologie und Bakteriologie des Scheidensekretes. *Arch Gynäkol* 1961; 195: 11
- Falsen E, Pascual B, Sjöden B, Ohlén M, Collins MD. Phenotypic and phylogenetic characterisation of a novel *Lactobacillus* species from human sources: description of *Lactobacillus iners* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1999; 49: 217–221
- Fredricks DM, Fiedler TL, Mavazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 1899–1910
- Geiger AM, Foxman B. Risk factors for vulvovaginal candidiasis: a case-control study among university students. *Epidemiology* 1996; 7: 182–187
- Gräfenberg E. Die zyklischen Schwankungen des Säuretiters im Scheidensekret. *Arch Gynäkol* 1912; 108: 628
- Hawes SE, Hillier SL, Benedetti J et al. Hydrogen peroxide-producing lactobacilli and acquisition of vaginal infections. *J Infect Dis* 1990; 174: 1058–1063
- Hermes V, Esser-Mittag J, Loch E-G et al. How sensitive is the vaginal epithelium: long term intermenstrual use of tampons. *Sexualmedizin* 1990; 19: 252–258
- Hill G. Vaginalflora bei gesunden Frauen im geschlechtsreifen Alter. *Geburtsh Frauenheilk* 1980; 40: 961–963
- Hill JE, Goh SH, Money DM et al. Characterisation of vaginal microflora of healthy, non pregnant women by chaperonin – 60 sequence-based methods. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 682–692
- Hillier S, Krohn MA, Klebanoff SJ, Eschenbach DA. The relationship of hydrogen-peroxid producing lactobacilli to bacterial vaginitis and genital microflora in pregnant women. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 369–373
- Holzappel W, Haberer P, Geisen R, Björkroth J, Schillinger U. Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (Suppl.): 365S–373S

- Jaschke RT von. Der Fluor genitalis. Arch Gynäkol 1925; 125: 223
- Kaye D. Keimgehalt der Vagina bei Kolpitis und bei gesunden Frauen. Geburtsh Frauenheilk 1980; 40: 964–967
- Loch EG, Kaiser E. Influence of menstrual hygiene (tampons vs. sanitary napkins) and the method of birth control on vaginal pH and bacterial infection of the vagina. Fortschritte der Medizin (Advances in Medicine) 1977; 55: 2653–2670
- Mardh PA, Elshibly S, Kallings I, Hellberg D. Vaginal flora changes associated with *Mycoplasma hominis*. Am J Obstet Gynecol 1997; 176: 173–178
- Meinhof W. Die Salzsäure-Toleranz von *Candida albicans*. Mykosen 1974; 17: 339
- Mendling W. Hat die Verwendung von Tampons oder Slipeinlagen einen negativen Effekt auf die Vulva oder Scheide? 5th World Congr. Inf Obstet Gynecol Nov 1997, Cape Town
- Mendling W, Krasemann C. »Unspecific vaginitis« – Bacteriological findings in patients and male partners. Therapeutic results with oral metronidazole. 2nd Eur Congr Clin Microbiol 1.5.9.1985 Brighton, England
- Odds FC. *Candida* and Candidosis. Leicester University Press 1974
- Peters-Welte C, Weissenbacher ER, Skalitzki M, Kofler J. Untersuchung zur Verwendung verschiedener Tampongößen beim Schwimmen. Arch Gynecol Obstet 1989; 245 (1–4): 463
- Reid G. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. Am J Clin Nutr 2001; 73 (Suppl.): 5437–443
- Rezeberga D., Lazdane G, Kroika J, Sokolova L, Donders G. Reproductive tract infections in low risk pregnant women in Latvia. 9th World Congr Inf Immunol Dis Obstet Gynecol Urol Dermatol, 19–26 Nov 2005, Macaio (Brazil)
- Schultz W. Bakteriologie und Lochien. Arch Gynäkol 1961; 195: 126
- Siegel P. Does bathwater enter the vagina? Obstet Gynecol 1960; 15 (3): 660
- Smith NC, Van Coeverden de Groot HA, Gunston KD. Coital injuries of the vagina in nonvirginal patients. S Afr Med J 1983; 64: 746
- Spiegel CA. Microflora associated with trichomoniasis vaginalis and vaccination against vaginal trichomoniasis. In: Honigberg BM (Ed.) Trichomonads. Parasitic in Humans. Springer, New York 1990, pp. 213–224
- Spinillo A, Pizzoli G, Colonna L et al. Epidemiologic characteristics of women with idiopathic recurrent vulvovaginal candidiasis. Obstet Gynecol 81; 1993: 721–727
- Stadler A. Was Sie schon immer über weibliche Intimhygiene wissen wollten. Der Frauenarzt 1996; 37 (5): 1–4
- Summanen P. Microbiology. Terminology update: Clinically significant anaerobic grampositive and gramnegative bacteria (excluding Spirochaetes). Clin Inf Dis 1993; 16: 606–609
- Valore EV, Park CH, Igtreti SL, Ganz T. Antimicrobial components of vaginal fluid. Am J Obstet Gynecol 2002; 187: 561–568
- Vasquez A, Jakobsson T, Ahtué S, Forsum U, Molin G. Vaginal lactobacillus flora of healthy swedish women. J Clin Microbiol 2002; 40: 2746–2749
- Wenz M. Laktobazillenarten und Wasserstoffperoxid-(H₂O₂)-Bildung bei Frauen mit Normalflora und Aminkolpitis. Dissertation. In: Petersen E. Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe, 2. neubearbeitete und erweiterte Auflage. Thieme, Stuttgart 1993
- Witt A. Intrauterine infection with *Ureaplasma urealyticum* and preterm delivery. 9th World Congr Inf Immunol Dis Obstet Gynecol Urol Dermatol, 19–26 Nov 2005, Macaio (Brazil)
- Yolsal N, Salcio lu M, Bulut A, et al. Diagnosis of bacterial vaginosis and factors relating to its prevalence in the community. Mikrobiyol Bült 1996; 30: 41–49

Das Nativpräparat aus Vaginalsekret

Literatur – 18

Die Betrachtung des Scheideninhaltes mit dem Mikroskop ist seit mindestens 1870 üblich gewesen (Haussmann 1870).

Das Phasenkontrastmikroskop wurde von dem holländischen Physiker Zernike 1935 entdeckt (er erhielt dafür 1953 den Nobelpreis) und nach dem Kauf des Patentes von der Firma Carl Zeiss 1941 auf den Markt gebracht (Gundlach 1981).

In der Frauenheilkunde wurde die Methode seit etwa 1950 von Runge in Heidelberg sowie Zinser in Köln erstmals systematisch angewendet. Stoll (1961) in Heidelberg, Schnell in Wuppertal, Breindl in Rüsselsheim und Jenny (1983) in Zürich setzten sich intensiv für den Gebrauch des Mikroskopes bei der Fluoridiagnostik ein; in den letzten 30 Jahren waren es Petersen in Freiburg, Weissenbacher in München und der Autor selbst.

Leider ist die Übung in der Betrachtung des Nativpräparates aus Vaginalsekret in der deutschen und in der ausländischen Frauenheilkunde in den letzten Jahrzehnten weitgehend verloren gegangen. So wurde in einer retrospektiven Untersuchung aus den USA festgestellt, dass nur 24% der Gynäkologen einer Vulvovaginitis-Klinik bei der Beurteilung einer Vaginitis das Mikroskop benutzten (Wiesenfeld u. Macio 1999). Außerdem wurden 52 Frauen dieser Klinik innerhalb von 2 Jahren bei im Mittel 3 Untersuchungen von insgesamt 50 verschiedenen Gynäkologen gesehen, d. h. jeder Spezialist hat während einer oder zwei Gelegenheiten im Jahr nur ein oder zwei Patientinnen selbst untersucht.

In einer bemerkenswerten prospektiven Studie im Cornell-Medical-Center in New York, wo neben Seattle eine der wenigen gynäkologisch-infektiologischen Hochburgen der USA ist, wurden zwischen 1996 und 1997 61 Patientinnen mit einer Candidavaginitis ambulant von Gynäkologen verschiedener Erfahrung (»post graduate-year« 1–4) untersucht. Bei der Hälfte (30) der Patientinnen wurde die Diagnose einer Candidavaginitis aufgrund eines falsch-positiven Nativpräparates gestellt, obwohl die Pilzkultur und der PCR-Test für *Candida albicans* negativ waren! In allen 61 Fällen waren zusätzlich zur klinischen Untersuchung eine pH-Wert-Messung, ein Amintest, ein Nativpräparat aus Vaginalsekret in Kochsalzlösung und in KOH-Lösung, eine Gram-Färbung und verschie-

dene kulturelle Untersuchungen sowie eine PCR durchgeführt worden (Ledger et al. 2000). In einer ähnlichen Studie mit 300 Patientinnen, bei denen klinisch eine chronische Candidavaginitis diagnostiziert worden war, konnte nur in 26,7% der Fälle eine positive Pilzkultur gefunden werden (Nyirjesi et al. 1995)!

Umgekehrt entdeckten die untersuchenden Ärzte nur bei 4 von 18 Studentinnen, bei denen die Pilzkultur aus der Vagina positiv war, die Hefepilze mit dem Nativpräparat (McCormack et al. 1988). Die falsch-negativen Befunde des Nativpräparates sind aus verschiedenen deutschen Studien schon seit langen Jahren bekannt und letztlich die Grundlage für die Empfehlungen zur kulturellen Untersuchung (Hantschke u. Zabel 1979, Müller et al. 1981, Schnell 1982).

Gilbert Donders aus Leuven in Belgien bedauert diesen Missstand mit einem bitteren Leserbrief, in dem er einerseits eine engagierte Ausbildung im Mikroskopieren verlangt und andererseits fordert, dass alle Patientinnen mit Vulvovaginitis auch in der Klinik zu einem Spezialisten oder einem Spezialistenteam gehen sollten (Donders 2001). Er wies außerdem in einer systematischen Vergleichsstudie mit über 600 Nativ- und Gram-Präparaten durch Vergleich des Laktatgehaltes und der sichtbaren Laktobazillen des Vaginalsekretes nach, dass das Nativpräparat aus Vaginalsekret die beste Einschätzung einer Normalflora ergibt (Donders et al. 2000). Die eigenen, seit 1980 inzwischen fast 200 ganztägigen Kurse in gynäkologischer Infektiologie mit praktischen Übungen an Nativpräparaten, die immer voll belegt sind, zeigen auch hier in Deutschland die große Lücke zwischen Ausbildung, Weiterbildung und Weiterbildungsordnung und Notwendigkeit im Alltag!

Literatur

- Donders GGG, Vereecken A, Dekeersmaecker A, van Bulck B, Spitz B. Wet mount microscopy reflects functional vaginal lactobacillary flora better than Gram stains. *J Clin Pathol* 2000; 53: 308–313
- Donders GGG. We, specialists in vulvovaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184–248
- Gundlach H. Praxis der Phasenkontrast-Mikroskopie. *Medica* 1981; 2 (5)

- Hausmann D. Die Parasiten der weiblichen Geschlechtsorgane des Menschen und einiger Tiere. Hirschwald, Berlin 1870
- Hantschke D, Zabel M. Das Verhalten der physiologischen Vaginalflora während antimykotischer Therapie. *Mykosen* 1979; 22: 267–273
- Jenny J. Bakteriologie, Mykologie und Parasitologie der Scheide. Die mikroskopischen Befunde im Vitalpräparat. *Schweiz Rundschr Med (Praxis)* 1983; 72 (48): 1509–1510
- Ledger WJ, Polaseczky MM, Yih MC, Jeremias J, Tolbert V, Witkin SS. Difficulties in the diagnosis of candida vaginitis. *Inf Dis Clin Bact* 2000; 9: 66–69
- McCormack WM, Starter KM, Zinner SH. Symptoms associated with vaginal colonization with yeasts. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 155: 31–33
- Müller J, Nold B, Kubitzka D, Baumert J. Quantitative Untersuchungen über die Döderlein-Flora gesunder sowie mykosekranker Probandinnen unter lokaler Isoconazol-Therapie. In: Seeliger HP (Hrsg.) *Gyno-Travogen-Monographie*. Excerpta Medica. Amsterdam Oxford Princeton 1981; p 81–93
- Nyirjesi P, Seeney SM, Grody MHT, Jordan CA, Buckeley HR. Chronic fungal vaginitis: The value of cultures. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 820–823
- Schnell JD. *Vaginalmykose und perinatale Pilzinfektion*. Karger, Basel 1982
- Stoll P. Das Scheidensekret. Morphologie, Cytologie, Cyclus. *Arch Gynäkol* 1961; 195 : 21–33
- Wiesenfeld HC, Macio I. The infrequent use of office-based-diagnostic tests for vaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 39–41

Bakterielle Infektionen

- 4.1 Bakterielle Vaginose – 22
- 4.2 Aerobe Vaginitis – 43
- 4.3 A-Streptokokken-Vaginitis – 47
- 4.4 Vaginitis durch *Staphylococcus aureus* – 48
- 4.5 Toxic-Shock-Syndrome durch *Staphylococcus aureus* oder A-Streptokokken – 48

4.1 Bakterielle Vaginose

Seit der 1. Internationalen Konferenz über Vaginosis in Kristiansand (Norwegen) im April 1982 ist das Krankheitsbild »Bakterielle Vaginose« namentlich und inhaltlich definiert und wurde 1984 auf einem WHO-Workshop bestätigt. Demnach ist die bakterielle Vaginose »replacement of the lactobacilli of the vagina by characteristic groups of bacteria accompanied by changed properties of the vaginal fluid«. Andere sprechen von einer Verdrängung der physiologischen Döderlein-Flora oder einer Dysbiose.

Subjektives Leitsymptom ist der übel riechende vaginale Ausfluss. Es liegt keine Kolpitis vor!

Die bakterielle Vaginose wurde im deutschen Sprachraum lange Jahre eigenwillig Aminkolpitis genannt (Petersen et al. 1983, Petersen 2003), neuerdings vom gleichen Autor Aminvaginose. Beide Begriffe sind national und international mangels Abstimmung nicht akzeptiert.

Die bakterielle Vaginose ist keine durch Geschlechtsverkehr übertragene Erkrankung wie z. B. die Trichomoniasis, wenn auch das Risiko dazu bei Verkehr mit neuen Partnern erhöht zu sein scheint.

Die komplexen Interaktionen zwischen den verschiedenen Keimen und den diversen Scheideninhaltsstoffen (Mardh 1991, Neumann 1988) sind bis heute nicht genau geklärt.

4.1.1 Ätiologie und Pathogenese

Gardner und Dukes (1954, 1955) waren der Auffassung, dass *Haemophilus vaginalis* (► Kap. 1.3.), den sie in über 95% der Fälle dieses Krankheitsbildes fanden, der Erreger sei, und nannten das Krankheitsbild deshalb »*Haemophilus vaginalis*-Vaginitis«. Heute wissen wir aber, dass auch bei bis zu 40% der gesunden Frauen, bei monogam lebenden lesbischen Frauen, aber auch bei Mädchen, die noch nie Geschlechtsverkehr hatten, *Gardnerella vaginalis* gefunden werden kann. Der Keim, der in den 70er Jahren auch *Corynebacterium vaginale* genannt worden war, kommt bei gesunden Frauen in Konzentrationen von höchstens 10^5 /ml Vaginalsekret, bei bakterieller Vaginose jedoch von über 10^7 /ml Vaginalsekret vor, vermehrt sich also

um das Hundertfache. Andere anaerobe Keime vermehren sich von 10^4 /ml auf 10^7 /ml (1.000fach), *Mycoplasma hominis* von 10^2 auf 10^6 /ml. Außerdem nehmen Laktobazillen von 8×10^6 /ml auf 3×10^6 /ml ab. Ursache des Ungleichgewichtes ist eine Abnahme der H_2O_2 -produzierenden Laktobazillen mit folgender Zunahme katalasenegativer Anaerobier (► Übersicht).

Entstehung der bakteriellen Vaginose

- Abnahme H_2O_2 -bildender Laktobazillen
- pH-Wert-Erhöhung
- Zunahme von *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella*-, *Porphyromonas*-, *Peptostreptococcus*- und *Mobiluncus*arten sowie Mykoplasmen
- Schlüsselzellen mit Biofilm durch *Gardnerella vaginalis* und *Atopobium vaginae* (u. a.)
- Bildung von Putrescin, Cadaverin und Methylamin (von *Mobiluncus*)
- Unangenehmer Geruch

So wurden bei Frauen mit normaler Flora in 96% der Fälle und bei solchen mit bakterieller Vaginose nur in 6% H_2O_2 -bildende Laktobazillen gefunden (Eschenbach et al. 1989). Anaerobe, nicht H_2O_2 -bildende Laktobazillen wurden in der gleichen Studie bei 4% der Frauen mit normaler Flora und bei 36% der Frauen mit bakterieller Vaginose identifiziert (► Tab. 4.1 und Tab. 4.2).

Warum sie abnehmen oder ob sie durch Mutation diese Eigenschaft verlieren oder ob sie »krank« werden, ist nicht bekannt. Neue Ergebnisse belegen einen direkten Zusammenhang zwischen der mikroskopischen Diagnose der bakteriellen Vaginose und erhöhten Interleukin-1- β -Werten (Romero et al 2004).

Stress ist ein signifikanter Risikofaktor für das vermehrte Auftreten einer bakteriellen Vaginose. In einer prospektiven Studie an 3620 Frauen zwischen 15 und 44 Jahren wurde mit validierten Methoden festgestellt, dass psychosozialer Stress unabhängig von anderen Faktoren mit einem bis zu doppelt so häufigen Auftreten einer bakteriellen Vaginose einhergeht (Nansel et al. 2006).

Bei 30–50% der Frauen mit bakterieller Vaginose treten auch *Mobiluncus*arten auf. Sie fallen

Tab. 4.1. Prävalenz und Keimkonzentration in der Vaginalflüssigkeit von Frauen mit bakterieller Vaginose (n=67) und einer beschwerdefreien Kontrollgruppe (n=28). (Nach Eschenbach aus Hoyme u. van der Meijden 1995)

Keim	Prävalenz [%]		Konzentration [ml ⁻¹]	
	Bakterielle Vaginose	Kontrolle	Bakterielle Vaginose	Kontrolle
Gardnerella vaginalis	100	50*	1,3×10 ⁸	9,7×10 ⁵ *
Anaerobier	100	50*	3,6×10 ⁷	5,6×10 ⁴ *
Bacteroides spp.	100	40*	5,6×10 ⁶	2,9×10 ³ *
Peptokokken	50	5*	4,1×10 ⁶	3,7×10 ⁵ *
Peptostreptokokken	50	10*	1,0×10 ⁷	8,8×10 ⁵ *
Mycoplasma hominis	90	15*	1,0×10 ⁸	1,0×10 ² *
Korynebakterien	60	25**	1,3×10 ⁴	1,2×10 ³
Streptokokken	50	15*	9,4×10 ⁶	1,8×10 ⁴
Laktobazillen	40	100*	8,0×10 ⁶	3,1×10 ⁶

*p<0,001.

**p<0,01.

Tab. 4.2. Prozentueller kultureller Nachweis von Bakterien in der Scheide von Frauen mit durch Nugent-Score diagnostizierter bakterieller Vaginose. (Aus Hoyme u. van der Meijden 1995)

Erreger	Bakterielle Vaginose (n=73)	Keine bakterielle Vaginose (n=520)
Gardnerella vaginalis	97	45
Mycoplasma hominis	74	20
Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas	70	18
Peptostreptokokken	70	25

bei mikroskopischer Betrachtung des Nativpräparates durch ihre schnelle Vorwärtsbewegung in Kurven, teilweise auch in Bewegungen wie ein fliegender Bumerang, auf.

In eigenen kulturellen Untersuchungen aus der Vagina von 31 Frauen mit bakterieller Vaginose (Mendling u. Krasemann 1985) konnten aus der Gruppe der Aerobier und fakultativen Anaerobier neben *Gardnerella vaginalis* mehr als 8 verschiede-

ne Staphylococcusarten, mehr als 8 verschiedene Streptococcusarten, sehr häufig Korinebakterien, 9-mal *Escherichia coli*, gelegentlich auch *Proteus mirabilis*, *Eikenella*, *Moraxella*, *Morganella*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter* und 4-mal *Candida*spezies sowie 11-mal *Lactobacillus*arten nachgewiesen werden. Aus der Gruppe der strikten Anaerobier wurden (nach damaliger Nomenklatur) 4 verschiedene Peptococcusarten, 3 Peptostreptococcusarten, mehr als 7 verschiedene Bacteroidesarten, Propionibakterien, Eubakterium-, Clostridium- und Fusobakteriumarten nachgewiesen (*Mycoplasma hominis* und *Ureaplasma urealyticum* waren damals nicht im Untersuchungsspektrum).

Allerdings konnte mit modernen PCR-Untersuchungen gezeigt werden, dass auch aufwändige kulturelle Techniken nicht in der Lage sind, das wirkliche Keimspektrum solcher natürlicher Habitate zu erfassen. Das unterstreicht einmal mehr die Forderung, kulturelle Untersuchungen des Vaginalsekretes, die so oft und unnötig in Klinik und Praxis durchgeführt werden, zu unterlassen, wenn sie nicht ganz bestimmte Keime und Fragestellungen erfassen sollen.

Weiterhin kann bei der bakteriellen Vaginose gaschromatografisch eine charakteristische Ver-

mehrung von Sukzinat zu Lasten von Laktat beobachtet werden. Es wird angenommen, dass die Erhöhung des Sukzinatpiegels von der Zunahme der anaeroben Begleitflora verursacht wird (Spiegel et al. 1980). Charakteristisch ist ein erhöhter pH-Wert von 5–5,5.

Die Anzahl von *Gardnerella vaginalis* korreliert auch mit der Sialidaseaktivität in der Vagina (Donders, persönliche Mitteilung 2005).

Die Amine Putrescin, Cadaverin, Tyramin, Isobutylamin, Phenethylamin und Histamin, die vom Stoffwechsel der Anaerobier stammen, und besonders das von Mobiluncusarten gebildete Trimethylamin sind für den unangenehmen fischigen Geruch des Fluors bei bakterieller Vaginose verantwortlich (Chen et al. 1979). Diese Amine haben aber auch die Eigenschaft, das Wachstum von Hefepilzen in der Scheide zu hemmen (Gonçalves-Rodriguez et al. 2001). So wird verständlich, warum Frauen mit bakterieller Vaginose nur selten gleichzeitig an einer Vaginalkandidose leiden, obwohl sie gleich häufig wie gesunde Frauen mit Candidaarten kolonisiert sind. Erst nach der Behandlung einer bakteriellen Vaginose kommt es typischerweise zum Ausbruch der Vaginalkandidose.

4.1.1.1 *Gardnerella vaginalis*

Der Keim wurde von Gardner und Dukes (1954, 1955) zuerst *Haemophilus vaginalis*, später von Zinnemann und Turner (1963) *Corynebacterium vaginale* genannt und erhielt seine heutige Bezeichnung von Greenwood und Pickett (1980).

Gardnerella vaginalis ist die einzige Art der Gattung und ein je nach Umweltbedingungen kokkoid bis lang gestrecktes, gramnegatives bis gramlabiles Stäbchen, das mit grampositiven Bifidobakterien verwandt ist. Nach neueren Erkenntnissen zur Zellwandstruktur ist *Gardnerella vaginalis* jedoch grampositiv (Catlin 1992). Es besitzt die Fähigkeit zur Anheftung durch Pili und ein Kapselpolysaccharid. Die Stoffwechselprodukte von *Gardnerella vaginalis* fördern wahrscheinlich einige andere Anaerobier. *Gardnerella vaginalis* kommt nur beim Menschen vor und wird in geringen Keimzahlen als normaler Kommensale der östrogenisierten Scheide angesehen. Es wird gelegentlich auch im Darm, aber auch in der Urethra

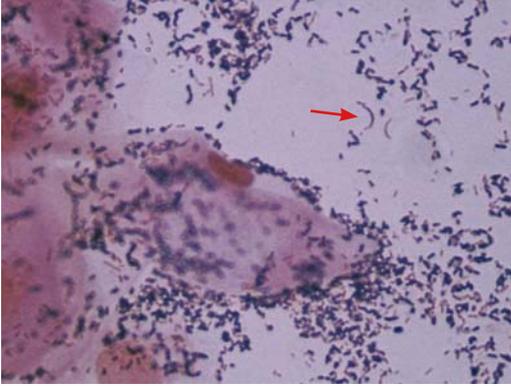
des Mannes gefunden, ohne Entzündungen hervorzurufen.

Immer deutlicher wird es, dass die üblichen Kulturtechniken zur Identifizierung von Bakterien nicht mehr genügen, um alle Fragen zu beantworten, da mit ihnen eine Selektion vorgenommen wird. So scheint z. B. *Gardnerella vaginalis* in der Scheide von Frauen mit symptomatischer Normalflora ein anderer »Biotyp« zu sein als *Gardnerella vaginalis* bei bakterieller Vaginose (Arontcheva et al. 2001). Auch in der Studie von Hill et al. (2005) wird eine große genetische Variabilität von *Gardnerella vaginalis* deutlich. *Gardnerella vaginalis* ist der dominierende Erreger im adhärenen Biofilm der bakteriellen Vaginose (► Abschn. 4.1.1.4).

Außerdem wurde mit neuen Techniken nicht nur eine neue Vielfalt von Keimen festgestellt, sondern es wurden auch 3 neue Erreger identifiziert, die bisher unbekannt waren, den Clostridien nahe stehen, nur bei bakterieller Vaginose gefunden wurden und nur mit der FISH-Technik sichtbar gemacht werden konnten. Sie ähneln Mobiluncusarten (Fredricks et al. 2005).

4.1.1.2 Mobiluncus

Schon Haussmann hatte 1870 in Berlin »bewegliche Vibrionen« beschrieben, und vor 110 Jahren beobachteten auch Mitarbeiter von Albert Döderlein in Leipzig kommaartige Bakterien im Vaginalsekret (Krönig 1895, Menge und Krönig 1897). Arthur Curtis (1913) aus Chicago war der Erste, der diese beweglichen, gebogenen Anaerobier im Fluor von Patientinnen nach Abort bzw. Amnionitis anzüchten konnte. Er beschäftigte sich auch ausführlich mit der deutschen Literatur im Zusammenhang mit einer Arbeit über Ätiologie und Bakteriologie des Fluors (Curtis 1913). Die Keime erhielten verschiedenste Bezeichnungen wie Komabakterien, anaerobe Vibrionen, »curved-rods« usw. Im Jahr 1984 wurden sie von Carol Spiegel und Marilyn Roberts in die neue Gattung *Mobiluncus* (lat. *mobilis*, beweglich; *uncus*, der Haken) überführt (Spiegel u. Roberts 1984). Seitdem sind 3 Arten beschrieben, nämlich *Mobiluncus curtisii* subspecies *curtisii*, *Mobiluncus curtisii* subspecies *holmesii* und *Mobiluncus mulieris*. Die Subspezies *curtisii* ist nach Arthur Curtis benannt (s. oben),



■ **Abb. 4.1.** Gram-Präparat: bakterielle Vaginose mit Schlüsselzelle, 2. Tag unter oraler Metronidazoltherapie. Bei 2 Uhr Mobiluncus (Pfeil)

die Subspezies *holmesii* nach King K. Holmes, dem großen Bakteriologen in Seattle, die Subspezies *mulieris* nach A.R. Prévot, der 1940 »*Vibrio molaris*« beschrieb.

Mobiluncus curtisii ist gramlabil bis gramnegativ und etwa 1,7 µm groß (■ Abb. 4.1). Er kommt häufiger vor als der grampositive *Mobiluncus mulieris*, der etwa 2,9 µm groß ist. Wahrscheinlich gibt es aber auch noch andere *Mobiluncus*-arten. Die Keime kommen etwa bei 10% aller Frauen und Männer im Darm vor, aber auch in der gesunden Vagina, und werden bei etwa 20% der Fälle von bakterieller Vaginose nachgewiesen.

Vereinzelt wurde *Mobiluncus curtisii* bei Entzündungen beobachtet, z. B. bei Endometritis, bei Kontaktblutungen der Portio, bei einem Mammaabszess, in der Plazenta und Nabelschnur bzw. bei einer Amnionitis.

Bei einer Multicenterstudie mit 322 Frauen mit bakterieller Vaginose in München und Berlin wurden mit Nugent-Score in 28,3% der Fälle *Mobiluncus*-arten gefunden (Mendling et al., in Vorbereitung 2006).

Durch Vergleiche im Nugent-Score zwischen dem Vorkommen von *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella*-/*Bacteroides*-arten und/oder *Mobiluncus* bei 1756 schwangeren Frauen mit bakterieller Vaginose (Nugent-Score 7–10) wurden 6 verschiedene mikrobielle Profile festgestellt, von denen die Kombination *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella*/

Bacteroides (57,7%) und *Gardnerella* + *Prevotella*/*Bacteroides* + *Mobiluncus* (39,7%) die häufigsten waren (Pereira et al. 2005). Die Autoren schließen daraus, dass nicht jede bakterielle Vaginose gleich ist, und fanden außerdem, dass Frauen mit bakterieller Vaginose und *Mobiluncus* häufiger »clue cells« und einen positiven Amintest hatten, öfter dunkelhäutig und älter waren und mehr »lifetime sexual partners« hatten.

4.1.1.3 *Atopobium vaginae*

Im Jahre 1999 wurde ein Keim identifiziert, der den Namen *Atopobium vaginae* erhielt (Rodríguez-Jovita et al. 1999). Er wurde in 55% der Fälle von bakterieller Vaginose und auch in einem Tubo-ovarialabszess identifiziert (Geißdörfer et al. 2003).

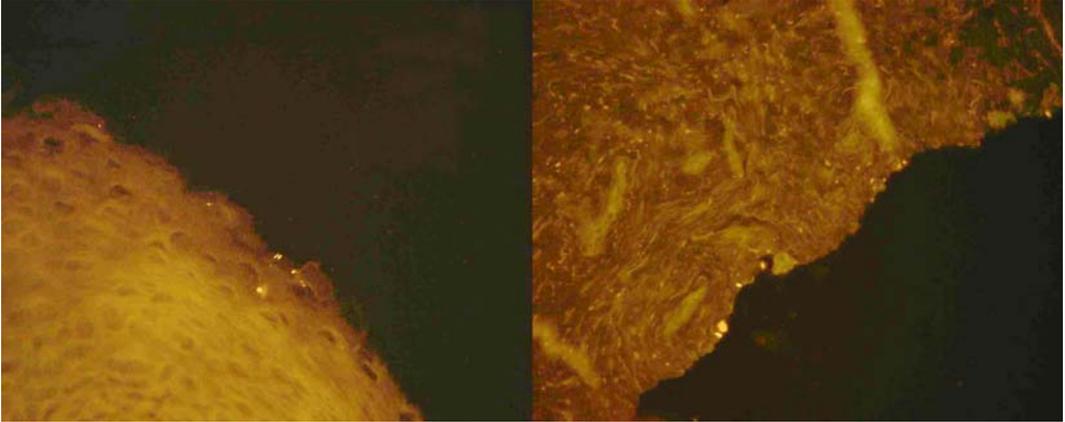
Der grampositive anaerobe Kokkus war gegen Metronidazol hoch resistent, aber empfindlich gegen verschiedene β-Laktam-Antibiotika. Der Gattungsnahme *Atopobium* wurde erst 1992 zur Neuordnung der Spezies *Lactobacillus minutus*, *Lactobacillus rimae* und *Streptococcus parvulus* eingeführt (Collins u. Wallbanks 1992). Da es bisher keine kommerziellen Testsysteme dafür gibt, wird *Atopobium vaginae* entweder gar nicht erkannt oder als *Laktobazillus* oder *Streptococcus*-art verkannt.

Offensichtlich spielt *Atopobium vaginae* eine Rolle bei der bakteriellen Vaginose, denn dieser Keim wurde mit neuen Verfahren zusammen mit *Gardnerella vaginalis* bei bakterieller Vaginose nachgewiesen (Ferris et al. 2004, Verhelst et al. 2004, Swidsinski et al. 2005).

4.1.1.4 Adhärenter Biofilm bei bakterieller Vaginose

Biofilme spielen in Medizin und Umwelt eine zunehmende Rolle. Wer zu Hause einen Siphon am Waschbecken reinigt, findet einen schmierigen Biofilm aus Detritus und Bakterien vor. Keimsammlungen an Kunststoffimplantaten bestehen aus Bakterien und/oder Pilzen und einer Matrix, und die von ihnen verursachte Sepsis ist nur durch Entfernung des Implantates behandelbar.

Inzwischen konnten wir in eigenen Untersuchungen (Swidsinski et al. 2005, Mendling et al. 2006)

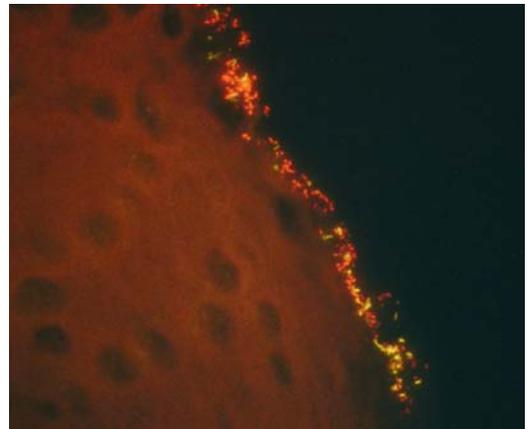


▣ **Abb. 4.2.** Prämenopausale Frau mit normaler Scheidenflora: Kein Biofilm, nur vereinzelt Bakterien (Abb. von A. Swidsinski, Charité Berlin)

erstmals demonstrieren, dass *Gardnerella vaginalis* und *Atopobium vaginae* einen dichten Biofilm auf der Oberfläche des Vaginalepithels bei Frauen mit bakterieller Vaginose verursachen, während ein solches Phänomen bei normaler Scheidenflora nicht zu beobachten ist (▣ Abb. 4.2 und 4.3).

Dieser Biofilm haftet bereits auf dem Vaginalepithel, bevor es zur Abschilferung von Zellen mit dem Phänomen von Schlüsselzellen kommt (▣ Abb. 4.4). Die Erreger sind dabei fest an das Epithel angeheftet (▣ Abb. 4.5). Wäre es also möglich, dass *Gardnerella vaginalis* doch eine Art wichtiger »Leitkeim« der bakteriellen Vaginose ist, so wie es Herrmann L. Gardner annahm, und dass die anaerobe, stark vermehrte Begleitflora nur Sekundärphänomen ist? Mehr noch: Sind *Gardnerella vaginalis* und *Atopobium vaginae* kooperative Partner? Warum rezidiert die bakterielle Vaginose so oft? Wir wissen ja inzwischen, dass sich Erreger in einem Biofilm auch gegenüber Antibiotika anders verhalten als bei planktonischem Vorkommen (»Quorum sensing«). Welche Rolle spielt *Gardnerella vaginalis* im Biofilm am Gewebe, obwohl doch keine Kolpitis vorliegt? Was macht das Vaginalepithel so attraktiv für die Erreger, dass es zu Rezidiven kommt? Sind es vielleicht nur bestimmte Subtypen von Gardnerellen, die die Störung hervorrufen?

Inzwischen konnten wir zeigen, dass die klassische orale Therapie mit Metronidazol diesen Bio-

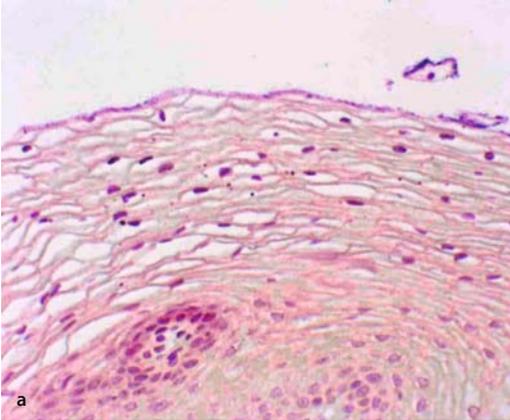


▣ **Abb. 4.3.** Rasenartiger Biofilm aus *Gardnerella vaginalis* und *Atopobium vaginae* bei bakterieller Vaginose (Abb. von A. Swidsinski, Charité Berlin)

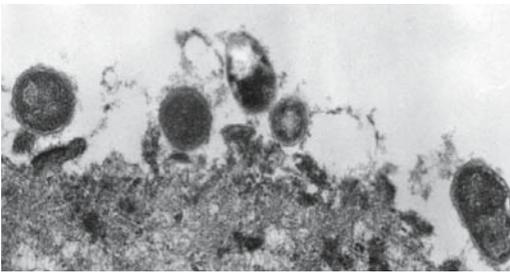
film nicht beseitigt, so dass Rezidive entstehen können (Swidsinski et al. 2006).

4.1.2 Diagnose

Nach Amsel et al. (1983), den deutschen Qualitätsstandards bei der mikrobiologischen Diagnostik (Halle et al. 2000) und der deutschen Leitlinie zur bakteriellen Vaginose (Martius u. Hoyme 2004) sollen wenigstens 3 der 4 folgenden Kriterien er-



■ **Abb. 4.4a,b.** Bakterieller Biofilm am Vaginalepithel (a) und an einer abgeschilferten Zelle («Schlüsselzelle»; *Pfeil*) (b) (Bilder L. Hale, Durham/USA, aus Swidsinski et al. 2005)



■ **Abb. 4.5.** Elektronenmikroskopisches Bild aus einem Biofilm bei bakterieller Vaginose: fest am Epithel haftende Bakterien (Bild: A. Ladhoff, Charité Berlin, aus Swidsinski et al. 2005)



■ **Abb. 4.6.** Typischer schaumiger, grau-weißer Fluor der bakteriellen Vaginose (hier auch mit Trichomoniasis)

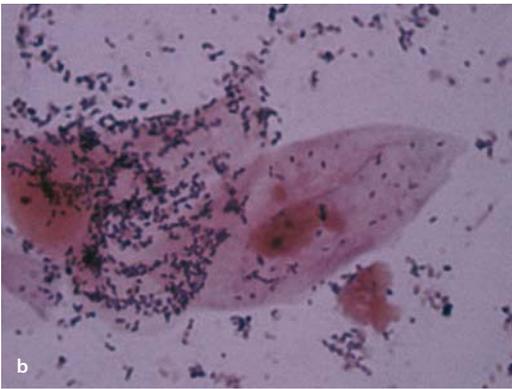
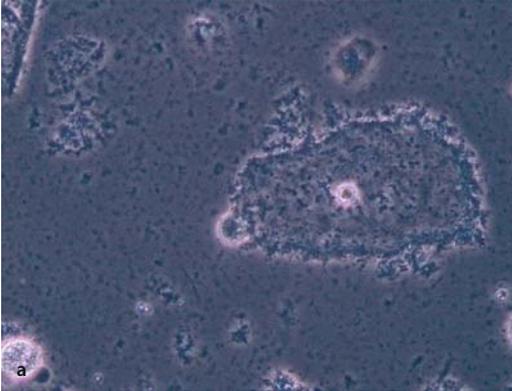
füllt sein, damit die Diagnose »Bakterielle Vaginose« gestellt werden kann:

1. Typischer grau-weißer homogener Fluor (nicht unbedingt vermehrt, gelegentlich schaumig wegen gasbildender Anaerobier; ■ Abb. 4.6)
2. pH über 4,5
3. Positiver Amintest (Geruchsverstärkung nach Zugabe von 10% KOH-Lösung, »whiff-Test«)
4. Mikroskopischer Nachweis von Schlüsselzellen («clue cells») bei mindestens 20% der Epithelzellen (■ Abb. 4.7a,b)

Die mikroskopische Vergrößerung beträgt 400fach, es sollte möglichst das Phasenkontrastmikroskop benutzt werden

Neuerdings wurden auch nur 2 der 4 Kriterien, und zwar pH-Wert und eins der anderen, als ausreichend sicher angesehen (Gutmann et al. 2005).

Gardner und Dukes (1955) bezeichneten Vaginalepithelzellen als »clue cells«, wenn sie dicht mit Gardnerella und Anaerobiern besetzt waren, sodass die Zellgrenzen nicht mehr erkennbar sind. Man kann sie anschaulich mit einem panierten Schnitzel vergleichen. Van der Meijden hat solche »clue cells« elektronenmikroskopisch untersucht und fand mit Hilfe von Zusatztechniken, dass sie statistisch signifikant häufiger abgestorben waren und weniger Glykogen enthielten als normale vaginale Epithelzellen ohne Clue-Cell-Phänomen (van der Meijden et al. 1987b).



■ **Abb. 4.7a,b.** Schlüsselzelle bei bakterieller Vaginose. **a** Nativpräparat, **b** Gram-Präparat

Die Diagnose der bakteriellen Vaginose erfolgt also in der gynäkologischen Praxis mit dem Nativpräparat aus Vaginalsekret bei 400facher Vergrößerung und mit dem pH-Teststreifen.

Dem Bedürfnis nach einem »schriftlichen Befund« folgend, aber auch sicher aufgrund von Defiziten in der mikroskopischen Diagnostik des Nativpräparates auch in den USA, haben Nugent, Krohn und Hillier (Nugent et al. 1991) standardisierte Kriterien erarbeitet, die am fixierten Gram-Präparat durch den Mikrobiologen zu erbringen sind. Dabei wird bei 1000facher Vergrößerung die Anzahl von Laktobazillen, von gramnegativen und gramlabilen Stäbchen (*Gardnerella*, *Prevotella* und *Porphyromonas*arten) sowie von gebogenen mobilsten Stäbchen (*Mobiluncus*arten) mit einem Punktwert, dem Nugent-Score, bewertet (■ Tab. 4.3).

Selbstverständlich muss der Gynäkologie an Hand des klinischen Befundes auch zwischen einer Vaginose, einer Vaginitis und einer Zervizitis unterscheiden.

4.1.2.1 Bakteriologische Kulturen haben meist keine Bedeutung für die Fluoridiagnostik

Die kulturelle Untersuchung des Vaginalsekretes wird abgelehnt und sollte nur zur Diagnostik von

■ **Tab. 4.3.** Nugent-Score für gramgefärbte Vaginalabstriche

Score	Grampositive Stäbchen (Laktobazillen)	Gramnegative Stäbchen (<i>Gardnerella</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Porphyromonas</i>)	Gramlabile, gebogene Stäbchen (<i>Mobiluncus</i>)
0	4 + (>30/Gesichtsfeld)	0 (0)	0
1	3 + (5–30/GF)	1 + (<1/GF)	1 + oder 2 +
2	2 + (1–5/GF)	2 + (1–5/GF)	3 + oder 4 +
3	1 + (<1/GF)	3 + (5–30/GF)	(Punkte wie gramnegative Stäbchen)
4	0 (0)	4 + (>30/GF)	

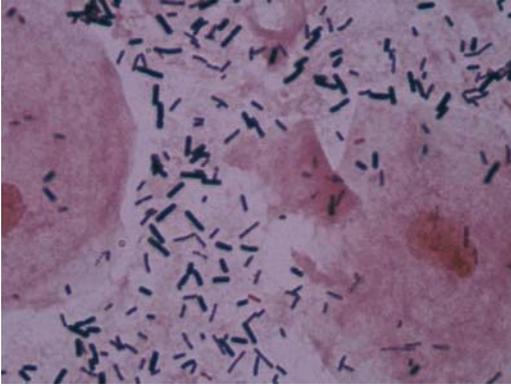
Achtung: Es wird die durchschnittliche Anzahl von gezählten Morphotypen pro Gesichtsfeld bei 1000facher Vergrößerung (Ölimmersion) angegeben.

Bewertung:

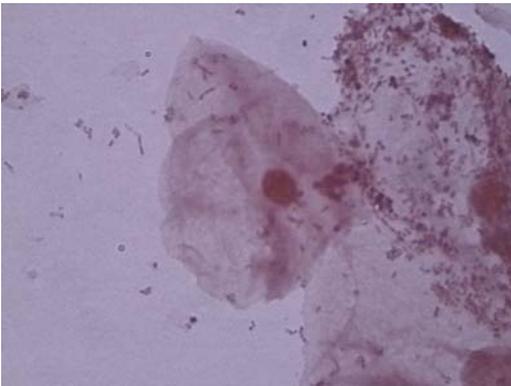
0-3 Punkte = normal (■ Abb. 4.8)

4-6 Punkte = intermediär, unklar (■ Abb. 4.9)

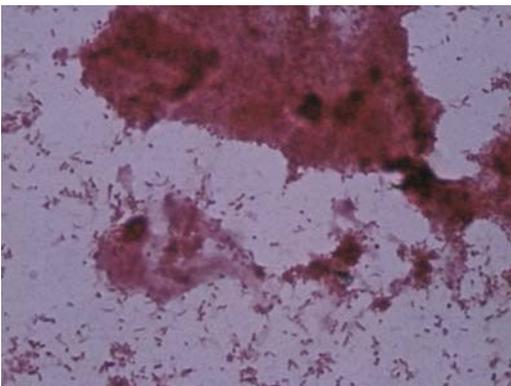
7-10 Punkte = bakterielle Vaginose (■ Abb. 4.10)



■ Abb. 4.8. Nugent-Score 0 (normal)



■ Abb. 4.9. Nugent-Score 6 (intermediär)



■ Abb. 4.10. Nugent-Score 10 (bakterielle Vaginose mit reichlich Mobiluncus)

B-Streptokokken in der Schwangerschaft bzw. von A-Streptokokken, Staphyococcus aureus oder Hefepilzen benutzt werden (Halle et al. 2000).

Als Beispiele für die transiente Normalflora der Scheide, die durch kulturelle Untersuchungen zu Fehlschlüssen führen kann, dienen die ■ Tabellen 4.1, 4.2 und 4.4!

Es ist leider weit verbreitet, bakteriologische Kulturen zur Abklärung von vaginalem Fluor oder Vaginalbeschwerden durchzuführen. Was können wir für Erkenntnisse aus solchen Kulturen erwarten?

Interessiert das »Keimspektrum« der Scheide? Es kann bei der Vielfalt der Keime nur grob erahnt werden, teilweise ist es nicht bekannt (siehe Erkenntnisse zu Atopobium vaginae). Es kann wegen der kostenbegrenzten Labormöglichkeiten auch nicht detailliert gemessen werden. Wegen der Verluste im Transportmedium werden außerdem sicher nicht alle Keime angezchtet, und es ist obendrein bei normaler und gestörter Scheidenflora hinsichtlich der nachzuweisenden Keimarten weitgehend gleich.

■ Tab. 4.4. »Ökologische Nischen« von anaeroben gramnegativen Stäbchen. (Mod. nach Friese et al. 2003)

Ort	Keimzahl	Keimart
Zahnplaque	$10^8/g$	Prevotella denticola Prevotella intermedia Prevotella melaninogenica Porphyromonas gingivalis Porphyromonas endodontalis
Zunge		Prevotella oris Prevotella buccae
Vagina	$10^6/g$	Prevotella ovalis Prevotella disiens Prevotella bivia Prevotella buccae Prevotella oris Bacteroides fragilis Bacteroides capillones Bacteroides ureolyticus
Äußeres Genitale		Prevotella melaninogenica

In der Regel unterscheiden sich lediglich die Keimzahlen. Sie werden aber vom Labor üblicherweise nur semiquantitativ oder gar nicht angegeben. Diese Frage beantwortet der Arzt für Mikrobiologie an Hand einer zuvor durchgeführten Gram-Färbung vom Abstrichtupfer, den der Gynäkologe ins Transportmedium gegeben hatte. Diese Aufgabe fiel aber dem Frauenarzt mit Beurteilung des Nativpräparates selbst zu. Stattdessen wird eigene mögliche Kompetenz abgegeben!

Überflüssigerweise wird meist auch noch eine Resistenzbestimmung gefordert (und bezahlt!), obwohl (bisher) nur Metronidazol oder Clindamycin zur Therapie in Frage kommen.

Doch wer würde bei Mundgeruch eine solche Untersuchung veranlassen und dann Antibiotika nach Resistogramm verschreiben?

Es gibt aber einige wenige notwendige bakteriologische Untersuchungen aus Vaginalsekret. Diese sind

- die Untersuchung auf B-Streptokokken während der Schwangerschaft (siehe GBS-Leitlinie, Martius et al. 2004),
- die Pilzkultur (► Kap. 8.11)
- die bakteriologische Kultur bei eitriger Vaginitis (oder auch beim seltenen Toxic-shock-Syndrome) mit der Frage nach *Staphylococcus aureus* oder A-Streptokokken,
- bei puerperalen Entzündungen aus Lochialsekret bevorzugt mit der Frage nach A-Streptokokken,
- andere seltene Fälle.

Bei Verdacht auf Zervizitis (► Kap. 11.1) müssten hingegen Zervikalabstriche auf Gonorrhö und Chlamydien durchgeführt werden, wenn nicht z. B. eine Chlamydien-PCR aus Urin oder Vaginalsekret bevorzugt wird.

4.1.2.2 Bakteriologische Kulturen aus der Zervix auch bei drohender Frühgeburt sinnlos?

Kulturelle Untersuchungen aus der Zervix bei drohender Frühgeburt sind in fast allen Kliniken in Deutschland üblich. Sei es, weil sich der Geburtshelfer daraus Hinweise für bestimmte Antibiotika zur Verringerung der Frühgeburtslichkeit erhofft,

oder sei es, weil der Neonatologe einen Wissensvorsprung im Falle einer neonatalen Infektion zu haben wünscht.

Dennoch: Auch diese Kulturen sind – außer beim Nachweis von B-Streptokokken (GBS), Gonokokken oder Chlamydien – vermutlich wertlos und kommen außerdem zu spät, da es darauf ankommen muss, vor vorzeitigen Wehen die Infektion zu erkennen. Dabei scheinen *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae* in bestimmten Fällen an Bedeutung zu gewinnen (Carey u. Klebanoff 2005).

Auch ein sorgfältig entnommener Zervikalabstrich wird methodisch bedingt immer auch die Vaginalflora widerspiegeln. Inzwischen liegen gute Ergebnisse vor, bei vorzeitigen Wehen und stehender Fruchtblase **keine** Antibiotika (außer entsprechend der B-Streptokokken-Leitlinie) zu geben (Kenyon et al. 2001b, Klein u. Gibbs 2004) und nur bei vorzeitigem Blasensprung Ampicillin plus Erythromycin für 7 Tage, besonders zwischen der 24. und 32. Schwangerschaftswoche, oder Erythromycin bzw. Amoxicillin plus Clavulansäure für 10 Tage. Nur bei vorzeitigem Blasensprung und drohender Frühgeburt ergab die präpartale Gabe von 4-mal 250 mg Erythromycin oder 4-mal 250 mg Amoxicillin plus 125 mg Clavulansäure gegen Placebo eine leicht verlängerte Tragezeit und Vorteile für das Neugeborene, wobei Erythromycin wegen der geringen Zahl von nekrotisierender Kolitis des Neugeborenen ein günstigeres Gesamtprofil aufwies (Kenyon et al. 2001a).

Somit interessiert bei vorzeitigen Wehen und vorzeitigem Blasensprung eigentlich lediglich der Nachweis von B-Streptokokken. Aus Kostengründen sollte der Geburtshelfer nach diesem Abstrich auf dem Anforderungszettel auch lediglich »B-Streptokokken« ankreuzen. Ein Antibiogramm erübrigt sich, da nicht mit einer Resistenz von GBS gegen β -Laktam-Antibiotika zu rechnen ist und auch in einer großen Studie in den USA bisher eine solche nicht nachgewiesen wurde.

Das Argument der Neonatologen, einen Wissensvorsprung über die Keimflora bei einer möglichen Infektion des Neugeborenen zu haben, zieht auch nicht (außer für GBS!), da der ein oder mehrere Tage vor einer zu erwartenden Geburt abgenommene Scheidenabstrich oft nichts mit dem Erreger der neonatalen Infektion zu tun hat.

4.1.3 Häufigkeit und Symptomatik

Aus verschiedenen Untersuchungen weiß man, dass 5–20% aller Frauen, die Sprechstunden aufsuchen, eine bakterielle Vaginose haben. In Fluorsprechstunden hingegen sind es etwa die Hälfte der Patientinnen (Hoyme u. van der Meijden 1995).

Aus der großen Vaginal Infectious and Prematurity (VIP) Study der USA (Carey et al. 1993) und den Frühgeburtenvermeidungsprogrammen aus Deutschland (Hoyme et al. 2002) konnte eine Häufigkeit der bakteriellen Vaginose von 20–22% ermittelt werden.

Etwa die Hälfte der Frauen mit bakterieller Vaginose beklagt keine Beschwerden, manche davon geben auf gezielte Nachfrage gelegentlich Geruchsbelästigungen an. »Physiologische« Amintests sind Menstruationsblut oder Sperma in der Scheide, da sie alkalisierend wirken.

In den Niederlanden wurden 5900 Frauen von Hausärzten gezielt befragt und untersucht, 3168 zwischen 15 und 75 Jahren (Mittelwert 33 Jahre) antworteten. Davon waren zwei Drittel Hausfrauen (van der Meijden et al. 1987a). 42% gaben belästigenden Ausfluss zurzeit oder früher an. Es gab einen typischen altersabhängigen Abfall: Von den 15- bis 24-Jährigen beklagten 66% Fluor, dann wurden es in 10-Jahres-Abschnitten jeweils 10% weniger. Es konnte kein Zusammenhang mit Tampons, Kontrazeptivationsmethoden oder Sex gefunden werden. Die Geruchsbelästigung bei Ausfluss wurde mit 38–29% angegeben (jeweils altersabhängige Abnahme), Jucken mit 57–44%, schmerzhafter Geschlechtsverkehr in 19–13%.

Der gleiche Autor untersuchte 30 Frauen mit bakterieller Vaginose, 30 Frauen mit Trichomoniasis und 30 Kontrollfälle. Von den Frauen mit bakterieller Vaginose gaben 80% riechenden Ausfluss an, 10% Juckreiz, 17% Irritationen, 13% keine Beschwerden.

In einer eigenen prospektiven Multicenterstudie (Mendling et al., in Vorbereitung 2006) gaben 91% von 322 Frauen mit durch Nugent-Score bestätigter bakterieller Vaginose riechenden Ausfluss, 53% Jucken und 64% Brennen an.

Daraus geht zusammenfassend hervor, dass Frauen mit bakterieller Vaginose oft nicht über Beschwerden klagen, meist aber unangenehmen

Geruch des Fluors angeben und oft auch Irritationen und Juckreiz am Introitus beklagen. Die Fluormenge ist kein diagnostisches Kriterium.

Ist die bakterielle Vaginose, wenn sie einmal bei einer Frau festgestellt wurde, ein Dauerzustand? Jeder praktisch tätige Gynäkologe kennt nämlich Frauen, bei denen trotz aller Maßnahmen eine Normalflora der Vagina praktisch nicht erreicht wird.

In einer randomisierten klinischen Studie, bei der es um die Behandlung der bakteriellen Vaginose zur Vermeidung von Frühgeburtslichkeit ging, konnte eine Spontanremission der bakteriellen Vaginose bei Schwangeren nach 4 Wochen von 28% und nach 8 Wochen von 43% festgestellt werden (Sobel et al. 1993).

Klebanoff et al. (2004) gingen der Frage nach, ob und wie schnell eine bakterielle Vaginose, deren Symptome von der Frau nicht beklagt werden, in der Schwangerschaft mit oder ohne Behandlung verschwindet: Je eher eine Restflora von Laktobazillen bei der Diagnose »Bakterielle Vaginose« – gemessen am Nugent-Score – bestanden hatte und je näher der erhöhte pH-Wert am physiologischen Grenzwert von 4,5 lag, desto eher bestand die Chance einer Spontanremission. Unverheiratete Frauen, Multiparae und Frauen mit mehr als einem Sexpartner während der untersuchten Schwangerschaft wiesen öfter einen Nugent-Score zwischen 4 und 7 (intermediär) auf. Die mittlere Beobachtungszeit lag bei 6 Wochen. Spontanremissionen von einer bakteriellen Vaginose wurden in 21% und sogar zu einer Normalflora (Nugent-Score 0–3) in 11% beobachtet. Nach einer Beobachtungszeit von 10 Wochen lagen die Werte bei 33% bzw. 20% der 683 beobachteten Frauen.

Daraus geht hervor, dass Frauen mit einer bakteriellen Vaginose in mindestens 20–30% der Fälle nach maximal einem Vierteljahr mit einer Spontanremission rechnen können. Umgekehrt aber können die meisten Frauen nicht damit rechnen.

Boris et al. (1997) machten eine interessante Untersuchung an 44 Frauen, die sie in einem mittleren Zeitraum von 6,9 Jahren nach erfolgreicher Behandlung einer bakteriellen Vaginose beobachteten: 48% von ihnen blieben von einer bakteriellen Vaginose befreit, 52% hatten Rückfälle. Diese Frauen hatten signifikant häufiger (70%

vs. 33%) im ersten Jahr nach der Therapie einen neuen sexuellen Partner gehabt als die Frauen ohne Rückfall!

Frauen mit einer bakteriellen Vaginose leiden selten gleichzeitig an einer Vaginalkandidose, obwohl sie wie andere Frauen gleich häufig auch mit Hefepilzen kolonisiert sind. Ursache ist die bei bakterieller Vaginose durch die Anaerobier bedingte Bildung von Amininen, die einen dosisabhängigen fungistatischen Effekt auf *Candida albicans* und andere typische Candidaarten der Vaginalkandidose ausüben (Gonzalvez Rodriguez et al. 2001).

4.1.4 Medizinische Bedeutung der bakteriellen Vaginose

4.1.4.1 Gynäkologische Komplikationen

Die bakterielle Vaginose ist nicht nur ein ästhetisches Problem, sondern erhöht signifikant das Risiko für gynäkologische Infektionen (Tab. 4.5 und 4.6), aber auch für die HIV-Infektion (Myer et al. 2005).

Es erklärt sich von selbst, dass bei ärztlichen Manipulationen an der Zervix uteri, die – bakteriologisch betrachtet – in einen Abszess eintaucht, ascendierende Infektionen gebahnt werden können. Dies betrifft besonders das Einlegen eines Intrauterinpressars (Mendling 2005) oder Manipulationen bei einem Schwangerschaftsabbruch. Auch das Risiko für eine Salpingitis ist statistisch signifikant erhöht (Eschenbach 1989). Vaginalstumpfinfektionen nach vaginaler Hysterektomie sind typischerweise mit einer bakteriellen Vaginose verbunden. Seit vielen Jahren ist deshalb die perioperative Antibiotikaprophylaxe bei der vaginalen Hysterektomie Standard.

4.1.4.2 Geburtshilfliche Komplikationen

Die bakterielle Vaginose hat in den letzten 20 Jahren besondere Beachtung im Zusammenhang mit Frühgeburtlichkeit erfahren. Erste Untersuchungen dazu kamen aus den USA von Eschenbach, Gravett, Hoyme und Holmes (Eschenbach et al. 1984) und aus Deutschland von Martius et al. (1988), der zuvor wie Hoyme in der Arbeitsgruppe in Seattle zu Gast gewesen war, sowie von Fisch-

Tab. 4.5. Gynäkologische Risiken, die aus einer bakteriellen Vaginose entstehen können

Endogen und iatrogen	Zervizitis Endomyometritis Salpingitis Tubovarialabszess Bartholinitis Vulvitis
Nach Abort oder Geburt	Endometritis Salpingitis
Nach vaginaler Hysterektomie	Scheidenstumpfinfektion

Tab. 4.6. Relatives Risiko (RR)^a von gynäkologischen Komplikationen durch bakterielle Vaginose

Komplikation	n	RR	p
PID (»pelvic inflammatory disease«) (Eschenbach et al. 1988)	661	9,2	0,04
PID und Abort (Larsson et al. 1992)	174	3,0	0,05
Infektion nach HE (Larsson et al. 1991)	70	4,3	0,01
Infektion nach HE (Soper et al. 1990)	161	3,2	0,0005

^aDefinition nach Friese et al. 2003:

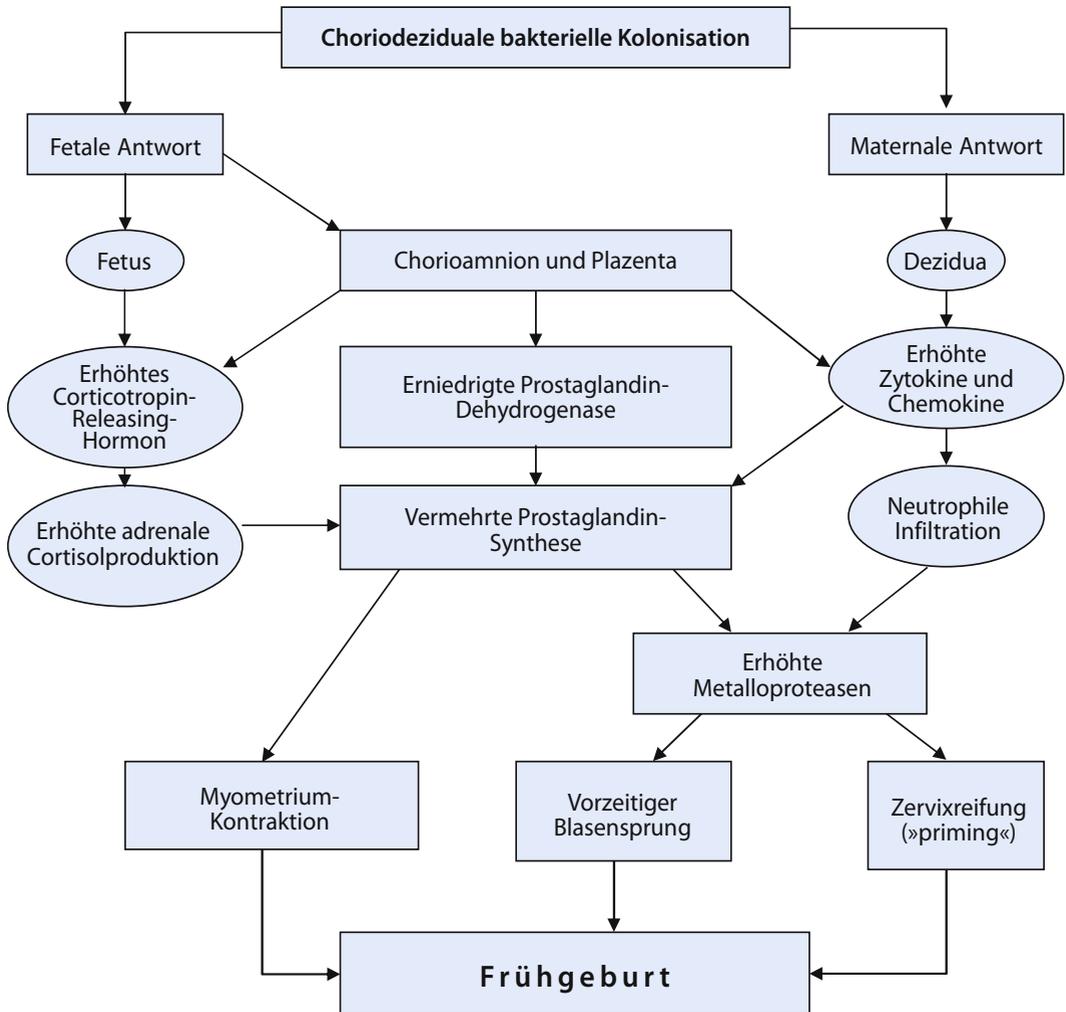
Prävalenz = Positive Fälle durch alle Fälle.

Incidenz = Positive Fälle durch nichtpositive Fälle pro Jahr.

Relatives Risiko (RR) = Erkrankte Fälle zu positiven Fälle einer exponierten Kohortenpopulation : erkrankte Fälle zu nichtpositiven Fällen einer nichtexponierten Kontrollkohortenpopulation.
Odds-Ratio (OR) = Erkrankte Fälle einer exponierten Kohortenpopulation zu nichterkrankten Fällen derselben Population : erkrankte Fälle zu nichterkrankten Fällen einer nicht exponierten Kohortenpopulation.

bach et al. (1988) aus München und von Mendling u. Krasemann (1988) aus Wuppertal.

Bei allen wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen vorzeitigem Wehen, vorzeitigem Blasensprung, Frühgeburt und pathologischer Scheidenbesiedlung der Mutter gefunden und schließlich wissenschaftlich erklärt (Abb. 4.11; Übersicht »Geburtshilfliche Risiken«, S. 34; Tab. 4.7–4.9).



■ **Abb. 4.11.** Der Weg von der zervikalen Keimbesiedlung zur Frühgeburt. (Mod. nach Goldenberg et al. 2000)

■ **Tab. 4.7.** Befunde bei Patientinnen mit Frühgeburt im Vergleich zu Patientinnen mit Entbindung am Termin [Eschenbach et al.] (aus Hoyme u. van der Meijden 1995)

Befund	<37. SSW (n=57)	>37. SSW (n=114)	p
	[%]	[%]	
Bakterielle Vaginose	49	24	<0,001
Vorzeitiger Blasensprung	46	4	<0,005
Amnioninfektionssyndrom	11	1	<0,01

Tab. 4.8. Zusammenhang zwischen Frühgeburt und bakterieller Vaginose im Nativpräparat (Mendling u. Krasemann 1988)

	Nativ- und Gram-Präparat					
	Normal		Bakterielle Vaginose		Total	
	n	%	n	%	n	%
Total	88	77,8	25	22,1	113	100
Geburten nach 38. SSW ohne vorzeitigen Blasensprung	61	80,2	15	19,7	76	67,2
Alle nach 38. SSW	78	82,1	17	17,8 ^a	95	84
Vorzeitiger Blasensprung vor 38. SSW	5	–	6	–	11	9,7
Vorzeitige Wehen vor 38. SSW (2-mal Gemini)	5	–	2	–	7	6,1
Alle vor 38. SSW	10	55,5	8	44,4 ^a	18	15,9

^aExakter Fisher-Test: $p \leq 0,03$.

Tab. 4.9. Mit bakterieller Vaginose assoziierte geburtshilfliche Komplikationen (Hoyme u. van der Meijden 1995)

Komplikation	Relatives Risiko	n	p
Frühgeburtslichkeit	1,4	13.521	<0,01
	2,6	202	0,03
	3,8	54	0,02
	2,3	96	<0,05
Vorzeitiger Blasensprung	2,4	534	<0,01
Fruchtwasserinfektion	1,5	125	0,03
	2,7	534	<0,05
Chorioamnionitis	2,6	99	0,05
Postpartale Endometritis	5,8	427	<0,001
	2,2	483	<0,001

Geburtshilfliche Risiken, die aus einer bakteriellen Vaginose entstehen können

- Vorzeitige Wehen
- Vorzeitiger Blasensprung
- Frühgeburt
- Amnionitis
- Bauchdeckenabszess nach Sectio
- Sekundärheilung einer Episiotomie
- Perinatale Infektion

Neuerdings gibt es auch wieder ein vermehrtes Interesse an der Rolle der Mykoplasmen bei der Entstehung der Frühgeburt. Während Ureaplasma urealyticum im gynäkologischen Bereich keine eigene Rolle bei Entzündungen spielt, wird dieser Keim vermehrt bei Amnionitis im Fruchtwasser nachgewiesen und soll auch für Frühaborte verantwortlich sein können (Witt 2005). In Riga hingegen fanden Rezeberga et al. (2005) in einer sorgfältigen Untersuchung solche Zusammenhänge nicht.

4.1.4.3 Studien zur Vermeidung der Frühgeburtslichkeit

Die Frühgeburtslichkeit ist das besondere verbliebene Problem in der heutigen Geburtshilfe. Es gibt einige prospektive Studien, die sich im Wesentlichen bei Schwangeren auf die Entdeckung und Behandlung der bakteriellen Vaginose, aber auch der Trichomoniasis, der Chlamydieninfektion und der Gonorrhö konzentrieren. Sie beruhen – grob unterschieden – auf 2 Vorstellungen:

1. Die klare Diagnose der bakteriellen Vaginose mit dem Nugent-Score in einem Zentrallabor und ihre gesicherte Therapie mit oralem Metronidazol [»Vaginal Infections and Prematurity Study Group« der USA (Carey et al. 1993), Studie von Kiss, Petricevic und Husslein in Österreich (Kiss et al. 2004)].
2. Selbstuntersuchungen der Schwangeren 2-mal pro Woche mit pH-Streifen sowie Diagnostik

und Therapie der beim Frauenarzt ggf. bestätigten bakteriellen Vaginose mit Laktobazilluspräparaten (Deutsches Frühgeburten-Vermeidungs-Programm nach Saling, z. B. in Thüringen)

Dabei gilt in beiden Gruppen zusätzlich:

- Diagnose und Therapiebeginn im 1. oder frühen 2. Trimenon und
- Kontrolle des Erfolges und ggf. Wiederholung der Therapie.

Das klingt auf den ersten Blick einfach, doch haben sich bei der immer noch andauernden Auswertung der amerikanischen, um 1993 initiierten Studie an fast 14.000 Schwangeren (Carey et al. 1993) Untergruppen mit divergierenden Ergebnissen gezeigt (Leitch et al. 2003), während die Ergebnisse in Thüringen eindeutig waren. Gründe für die divergierenden Ergebnisse sind klinische, methodische und statistische Unterschiede in den Studien. In einer Analyse filterten kürzlich Varma und Gupta (2006) heraus, dass die Behandlung einer bakteriellen Vaginose in der Schwangerschaft statistisch signifikant (RR 0,73) das Frühgeburtsrisiko senkt, wenn es sich um Schwangerschaften mit niedrigem Risiko handelt. Hochrisikogruppen beinhalten vorausgegangene Frühgeburten, erhöhte Fibronektinwerte, aber auch Trichomoniasis.

Dem gegenüber steht die Schwäche der Studien, in denen die bakterielle Vaginose mit Laktobazilluspräparaten behandelt wird, da diese bekannt-

lich nicht zur Heilung einer bakteriellen Vaginose geeignet bzw. dem oralen Metronidazol deutlich unterlegen sind (Hughes u. Hillier 1990).

Dem kann aber entgegengehalten werden, dass pH- und Nativpräparatkontrolle erfolgen und ggf. zur Wiederholung der Substitution führen müssen (»Ist die Scheide immer sauer, ist die Schwangerschaft von Dauer«). Nichts anderes forderten aber auch McGregor et al. (1995) in ihrer erfolgreichen Studie mit Clindamycin oral: nämlich »treatment, control and re-treatment«. Bei der immer noch anhaltenden Auswertung der VIP-Study wurde inzwischen sogar festgestellt, dass eine Behandlung mit Metronidazol oder Clindamycin vor der 32. SSW wegen bakterieller Vaginose oder Trichomoniasis mit einer erhöhten (!) Gefahr der Frühgeburt verknüpft war, wenn es zu einem Wechsel der Vaginalflora mit starkem Wachstum von *Escherichia coli* oder *Klebsiella pneumoniae* gekommen war (Carey u. Klebanoff 2005).

Die wichtigsten Ergebnisse bisheriger Frühgeburtenvermeidungsprogramme mit Konzentration auf die bakterielle Vaginose sind in den [Tabellen 4.10–4.12](#) aufgeführt.

Es soll nicht verschwiegen werden, dass auch psychosomatisch orientierte Programme die Frühgeburtlichkeit reduzieren können (Rauchfuß u. Gauger 2003). Leider gibt es ein »missing link« in den beiden Untersuchungsansätzen, da in den psychosozial orientierten Fragebögen neben »Stress« und »Ängsten« auch die »Kolpitis« eine Rolle spielt.

Tab. 4.10. Frühgeburtenvermeidungsstudie von Denmark et al. 1997. Methode: 1. Gravidität, 14. Schwangerschaftswoche (SSW), Screening auf BV, konsekutiv, nicht randomisiert

Maßnahme	Bakterielle Vaginose (BV)	Geburt unter 37. SSW	Unter 37. SSW und 2500 g
	[%]	[%]	[%]
Laktobazillus-Präparate, 1-mal täglich für 6 Tage bei BV (n=300)	21	5,4	3
Clindamycin 2% Vaginalcreme, 1-mal täglich für 6 Tage bei BV (n=300)	20,7	11,7	5,3
Keine Maßnahme (n=300)	Nicht untersucht	15	9,3 (signifikant)

Es gibt gute Argumente für die Rolle einer molekularen Epidemiologie bzw. von Gen-Umwelt-Interaktionen. Auch gibt es eine individuelle (und aktuelle?) genetische Kontrolle für die Empfänglichkeit auf Infektion und Immunantwort (Romero et al. 2004).

Dazu liefert eine Studie von Macones et al. (2004) erste Argumente und weist somit den Weg in die Frühgeburtenvermeidungsprogramme der Zukunft: Es wurden 125 Frauen mit Frühgeburten (im Mittel nach 32,9 Schwangerschaftswochen) und 250 Frauen mit termingerechter Geburt un-

Tab. 4.11. Studie Kiss et al. 2004, Österreich. Methode: 25 Zentren 2001–2002, 16.–20. SSW, kontrolliert, prospektiv, randomisiert: Nugent-Score, BV, Pilze, Trichomonaden. BV: Clindamycincreme lokal 6 Tage, Rezidiv oral 7 Tage; Candidose: 6 Tage lokal Antimykotika; Trichomoniasis: 7 Tage Metronidazol lokal

	Interventionsgruppe n = 2.058	Kontrollgruppe n = 2.097
	[%]	[%]
Normale Flora	78,3	79,0
Bakterielle Vaginose	7,3	7,0
Bakterielle Vaginose + Candida	1,2	1,5
Bakterielle Vaginose + Candida + Trichomonaden	0	0
Bakterielle Vaginose + Trichomonaden	0,1	0
Candida	13,1	12,4
Trichomonaden	0	0,1
Frühgeburten <37. SSW ^a	3,0	5,3

^ap=0,0001.

Tab. 4.12. Erfurter und Thüringer Frühgeburtenvermeidungsaktion 2000 (Hoyme et al. 2002). Methode: alle Schwangeren in Thüringen ab 13. SSW, pH-Messung durch Frau selbst 2-mal/Woche, falls pH >4,4, Diagnose BV durch Arzt nach Amsel-Kriterien. Therapie mit Laktobazillen oder Clindamyzin vaginal

	pH≥4,4	Geburt <37+0 SSW	Geburt <32+0 SSW	Vorzeitiger Blasensprung
	[n]	[%]	[%]	[%]
Gruppe 1 Erfurt 1998 Studie = 2.722	381	7,9 (p=0,05)	0,3 (p=0,01)	22,8 (p=0,001)
Kontrollgruppe = 2.341	Nicht bestimmt	9,0	3,0	30,8
Gruppe 2.1 Thüringen 2000 Methode wie Gruppe 1 1. Halbjahr Kontrolle	8.143	8,5	1,58 (p=0,001)	34,4 (p=0,05)
2. Halbjahr Intervention	8.434	8,19	0,99	20,2
Gruppe 2.2 Erfurt 2000 (s. Gruppe 2.1)	807	7,68	3,22	1,73
1. Halbjahr Kontrolle	ja	Alle Werte signifikant verschieden		
2. Halbjahr Intervention	793	6,81	2,39	0

tersucht. 31% der Studiengruppe und 12% der Kontrollgruppe hatten eine bakterielle Vaginose. Somit lag das Risiko zur Frühgeburt bei den Frauen mit bakterieller Vaginose bei einer Odds-Ratio (OR) von 3,3. Es ist bekannt, dass Interleukine (wie TNF) bei bakterieller Vaginose erhöht sind. Bei 45% dieser Frauen mit Frühgeburt und bei 23% der Kontrollen konnte im Blut nach DNA-Analyse des TNF-Genotyps dessen selteneres TNF-2-Allel festgestellt werden. Auch dieses war mit einer erhöhten Frühgeburtlichkeit (OR 2,7) gekoppelt. Traten jedoch bakterielle Vaginose und TNF-2-Allel gemeinsam auf (bei 69% der Fälle und 27% der Kontrollen), so lag ein wesentlich höheres Frühgeburtisrisiko mit einer OR von 6,0 vor!

Die bakterielle Vaginose ist unzweifelhaft, besonders wegen ihrer Häufigkeit um 20%, ein wesentlicher Faktor für die Frühgeburtlichkeit. Deshalb sollte – wie vom Verfasser seit 30 Jahren gefordert – das einfach durchzuführende Nativpräparat aus Vaginalsekret mit der pH-Messung essentieller Bestandteil der ersten gynäkologischen Untersuchung sein und in der Schwangerschaft in jedem Fall im ersten Trimenon, möglichst aber pro Trimenon einmal im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge durchgeführt werden! Erste Untersuchungen in 5 deutschen Bundesländern (Modellvorhaben von 4 Ersatzkassen auf der Basis des Programmes in Thüringen) sprechen auch für erhebliche Einsparungseffekte (Hoyme et al. 2005).

Die Bedeutung des einfachen Nativpräparates wurde soeben in einer Studie bestätigt, bei der 83 Frauen mit Frühgeburt vor der 35. SSW mit 108 Frauen mit zeitgerechter Geburt verglichen wurden. Bei allen war zwischen der 20. und 25. SSW ein Nativpräparat beurteilt worden, bei dem das Verhältnis von Epithelzellen (E) zu Granulozyten (G) beurteilt wurde. Bei den Frauen mit Frühgeburt war es 3,4 zu 1,8 und bei denen mit Termingeburt 13 zu 10 (signifikant; Ramsey et al. 2005).

Zu ähnlichen Erfolgen waren Mitarbeiter der Charité in einer kleineren Studie in Berlin gekommen (Hengst et al. 1992), die ebenfalls auf die Idee von Erich Saling zurückgeht

Es sollen noch folgende Ergebnisse der VIP Study erwähnt werden: Schwere körperliche Arbeit und Sport führen nicht zur Frühgeburt, wohl aber langes Stehen über 8 h/Tag (RR 1,31; Kleba-

noff et al. 1990). Außerdem erhöht auch häufiger Geschlechtsverkehr während der Schwangerschaft nicht das Frühgeburtisrisiko, sofern die Frau keine bakterielle Vaginose oder Trichomoniasis hat (Read und Klebanoff 1983).

4.1.5 Therapie

Indikation zur Therapie einer bakteriellen Vaginose sind die Beschwerden der Patientin (unangenehmer Geruch des Fluors) und die Sicherung der Diagnose nach den Amsel-Kriterien oder (in Deutschland selten) nach dem Nugent-Score. Der bakteriologische Nachweis von *Gardnerella vaginalis* oder anaeroben Bakterien ist keine Therapieindikation.

Die Therapieergebnisse bei bakterieller Vaginose sind auch heute noch unbefriedigend.

Folgende Maßnahmen sind möglich bzw. üblich:

- Metronidazol oral 7 Tage lang 2-mal 400–500 mg
- Metronidazol oral 2 g 1-mal oder 2-mal innerhalb von 48 h
- Metronidazol Gel 0,75% 5 g intravaginal 5 Tage
- Clindamycin Vaginalcreme 2% 5 g 6–7 Tage täglich 1-mal
- Clindamycin oral 3- bis 4-mal 600 mg per os 7 Tage
- Nifuratel oral 3-mal 200 mg 7 Tage oder vaginal 250 mg 10 Tage

Alle diese Maßnahmen sollen die anaerobe Flora beseitigen.

Weitere Therapiemöglichkeiten sind

- Substitution mit Laktobazilluspräparaten intravaginal
- Substitution mit Milchsäure oder Ascorbinsäure intravaginal
- Immunologische Therapie mit Antikörperbildung gegen nicht H₂O₂-bildende Laktobazillen mit einer Laktobazillusvakzine intramuskulär

Viele Patientinnen helfen sich auch mit Naturprodukten wie Joghurt, Knoblauch, Essig- oder Zitronenwasser oder Teebaumöl usw., um häufige Arztbesuche zu vermeiden.

4.1.5.1 Metronidazol, Clindamycin oder Nifuratel

Metronidazol wurde 1978 von Pfeiffer et al. (1978) in die Therapie eingeführt und ist seitdem in der oralen Verabreichungsform Mittel der Wahl (CDC-Guidelines 2002).

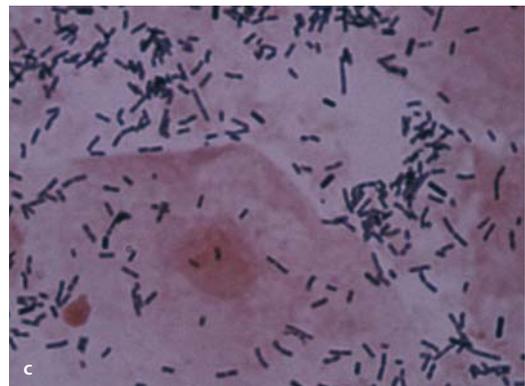
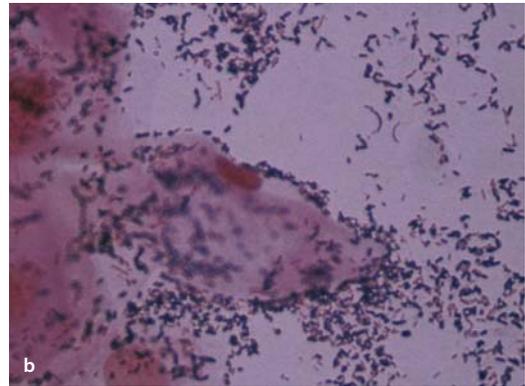
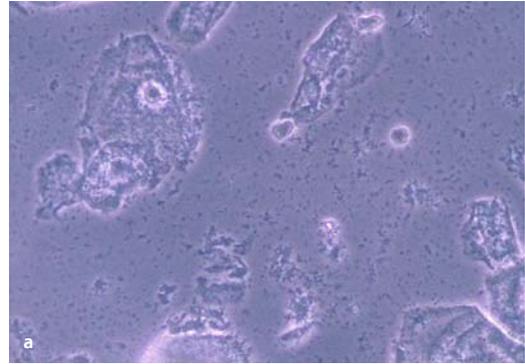
Metronidazol soll in einer Dosierung von 2-mal 400–500 mg für 7 Tage oral gegeben werden, da der Hydroxymetabolit, der sich nach Verstoffwechslung in der Leber bildet, besonders gute Wirksamkeit gegen *Gardnerella vaginalis* und einige Anaerobier hat. Mit Metronidazol, das die Laktobazillusflora kaum angreift, ist innerhalb 1 Woche eine normale Flora wiederhergestellt (Mendling u. Krasemann 1985;  Abb. 4.12). Die Heilung ist dann in über 80% der Fälle zu erwarten. Aber auch mit lokaler Gabe von Metronidazol oder Clindamycin sind die Ergebnisse akzeptabel ( Tab. 4.13). Allerdings ist mit »Heilung« in den Studien oft nur eine Kontrolle relativ kurz nach Therapieende gemeint, denn die Rückfallquote ist ähnlich hoch wie der anfängliche Therapieerfolg, wie Larsson und Forsum (2005) in einer Metaanalyse aus 122 Therapiestudien von 1983 bis 2004 feststellten:

With a primary cure rate of 60–70%, and a similar relapse rate documented in the reviewed literature, clinicians simply do not have adequate data for determining treatment or designing clinical studies.

Die Erklärung dazu wurde kürzlich in eigenen Untersuchungen gefunden: Der adhärenente *Gardnerella-vaginalis*-Biofilm wird trotz normalisierter Amsel- und Nugent-Kriterien nicht beseitigt (Swidsinski et al. 2006). Es wird zukünftig also eine bessere Therapie gegen die bakterielle Vaginose als die bisher empfohlene gefunden werden müssen!

Auch Nifuratel oral oder vaginal appliziert hat akzeptable Ergebnisse erbracht (Mendling et al. 2002). In einer prospektiven Studie zur Therapie der bakteriellen Vaginose mit Nugent-Score 8–10 waren Metronidazol vaginal und Nifuratel vaginal gleichwertig (Mendling 2006, nicht publiziert).

Eine Partnertherapie wird nicht empfohlen, da sie in randomisierten Studien keine verbesserten Ergebnisse brachte (Potter 1999).



 **Abb. 4.12a–c.** Bakterielle Vaginose **a** vor Therapiebeginn, **b** 2. Tag der oralen Therapie mit Metronidazol, **c** 6. Tag der oralen Therapie mit Metronidazol

Zwar unterschieden sich in einer Studie signifikant die Heilungsraten nach 2 Wochen mit Partnertherapie bei 140 behandelten Frauen und 98 (70%) der Partner, doch waren die Rezidive bei beiden Gruppen gleich hoch.

■ **Tab. 4.13.** Zur oralen Standardtherapie mit Metronidazol alternative Behandlungen der bakteriellen Vaginose (Literatur bei Hoyme u. van der Meijden 1995) mit typischen Beispielen

Therapie	Angaben zur Heilung [%]	Studie
Clindamycin Creme 2% 2-mal/Tag für 5 Tage	86	Llvengood 1990
Clindamycin Creme 2% 2-mal/Tag für 5 Tage	94	Hillier 1990
Metronidazol vaginal 500 mg 1-mal/Tag für 7 Tage	79	Bistroletti 1986
Joghurt	7	Fredericson 1987
Chlorhexidin vaginal	41	Ison 1987

In weiteren 5 prospektiven Untersuchungen erbrachte die simultane Partnertherapie der Frau keinerlei Nutzen.

In der Schwangerschaft ist eine orale oder vaginale Applikation von Metronidazol zulässig (Paulus u. Lauritzen 2004). Ein Zusammenhang mit fetalen Fehlbildungen ließ sich zu keiner Zeit feststellen (Caro-Paton et al. 1997, Mylonas et al. 2005).

4.1.5.2 Substitution mit Laktobazilluspräparaten oder Senkung des pH-Wertes

Die Verbesserung der Vaginalflora durch Substitution oder Senkung des pH-Wertes gelingt mit diesen Therapien entweder nicht so schnell oder nicht so gründlich wie mit Metronidazol oder Clindamycin (Petersen 1984) und wird deshalb abgelehnt (Martius u. Hoyme 2004). Es gibt allerdings auch Erfolgsmeldungen (Hilton et al. 1995, Petersen 1990).

Auch Vitamin C soll als Vaginaltherapeutikum – wenn auch nicht so eindeutig wie Metronidazol – die Normalflora wiederherstellen, insbesondere wenn es über längere Zeit angewendet wird (Gutmann 1993).

Vom physiologischen Verständnis der vaginalen Flora her kann eine kurzfristige Substitution mit Laktobazillen jedoch nicht grundlegend helfen.

Das soll durch einen Vergleich verdeutlicht werden: Wir haben in den letzten Jahrzehnten gelernt, ökologische Zusammenhänge in der Natur besser zu verstehen. Innerhalb eines Habitats, in dem eine wertvolle Vogelart (z. B. das Auerhuhn) katastrophal abnimmt oder in dem z. B. zahlreiche Elstern beobachtet werden, kann man nicht – wie es üblicherweise gefordert wird – durch Aussetzen von Auerhühnern oder Abschließen von Elstern wieder einen geordneten Naturhaushalt herstellen. Fachleute wissen, dass zunächst die Umweltbedingungen grundlegend geändert werden müssen, erst dann werden sich entsprechend die richtigen Bedingungen von selbst einstellen.

Diese Naturgesetze können für den Mikrokosmos der bakteriellen Scheidenflora nicht anders sein.

Allerdings bewirkte die Substitution mit Laktobazilluspräparaten eine zeitlich begrenzte Verbesserung der Scheidenflora für z. B. eine Zykluslänge. Sie können also bei entsprechender wiederholter Therapie einer leichten Dysbiose (Nugent-Scores 4–6) oder einer leichten bakteriellen Vaginose (Nugent-Score 7) einen mehr oder weniger dauerhaften Effekt bewirken, zumal bei bakterieller Vaginose Spontanremissionen in 20–30% der Fälle nach 6–10 Wochen beobachtet wurden (Klebanoff et al. 2004).

Die Erfolge bei den deutschen Frühgeburtvermeidungsprogrammen nach Saling und Hoyme sind so zu erklären, dass sie zwar nicht die bakterielle Vaginose heilen, aber eine pH-Verbesserung herbeiführen.

Leider sind viele kommerzielle Laktobazilluszubereitungen bei Untersuchungen in den USA nicht von physiologischem Wert gewesen (Hughes u. Hillier 1990), denn sie enthielten nicht *Lactobacillus acidophilus*. Heute wissen wir aber, dass dieser in der Scheide keine Rolle spielt, sondern *Lactobacillus crispatus* oder *Lactobacillus iners*. Außerdem sollten diese Keime nach Inokulation auch die gleichen physiologischen Aktivitäten aufweisen wie bei natürlichem Vorkommen.

Ähnlich müssen Substitutionstherapien mit Milchsäure- oder Ascorbinsäurepräparaten gesehen werden: Sie unterstützen die natürlichen, hier geschwächten, Abwehrmechanismen, sind aber keine Kausaltherapie und haben somit keinen dauerhaften Erfolg (Martius u. Hoyme 2004). Ihre Do-

mäne dürfte somit hauptsächlich in der Prävention bzw. der Erhaltung eines Zustandes nach Therapie mit Metronidazol oder Clindamycin bei chronischen Fällen liegen.

4.1.5.3 Vakzination mit Laktobazillen

Um 1980 wurde erstmals über den günstigen Einfluss einer Vakzinierung mit Laktobazillen bei Trichomoniasis und »unspezifischer Vaginitis« berichtet (Karkut 1984, Milovanovic et al. 1980, Rüttgers 1988).

Die Autoren behandelten – soweit aus den Studienangaben erkennbar – im Fall der »unspezifischen Vaginitis« Frauen mit bakterieller Vaginose, aber auch solche mit Vaginitis und leukozytärem Fluor und erzielten signifikant bessere Heilung als in der Kontrollgruppe.

Es werden dabei inaktivierte »atypische«, nicht H₂O₂-bildende Laktobazillusstämme im Abstand von z. B. 14 Tagen 3-mal intramuskulär injiziert. So entstehen spezifische, gegen diese Laktobazillenantigene (Peptidoglycane und Teichoinsäure) gerichtete, monoklonale Antikörper (IgA) durch Aktivierung von T- und B-Lymphozyten. Diese Antigene sind auch sehr gute Mitogene und regen auf direktem T-Zell-unabhängigem Weg durch polyklonale Aktivierung B-Zellen zur Proliferation an. So entstehen weitere Antikörper, die aber entsprechend dem immunologischen Gedächtnis spezifisch gegen die Keime der Vaginitis in der Anamnese der Patientin gerichtet sind (z. B. Antitrichomonadenantikörper) (Angaben aus persönlicher Korrespondenz mit der Firma Byk Gulden 1983 und 1991, damals Vertreter von Gynatren in Deutschland).

Die Erhöhung des IgA im Serum bzw. des sIgA im Zervikovaginalsekret hält 6–12 Monate an. Durch eine Boosterung nach 12 Monaten hält der Antikörperschutz 2–3 Jahre mit 97% bzw. 86% der Titerwerte an (Grcic et al. 1983).

Da die klinischen Studien der damaligen Zeit die exakte Definition der bakteriellen Vaginose vermissen lassen, sind ihre Ergebnisse hinsichtlich der Heilungsraten bzw. der Häufigkeit von Rezidiven der bakteriellen Vaginose heute nur bedingt verwertbar. Allerdings geben sie Anlass zu der Vermutung, dass ein solch immunologischer

Therapieansatz bessere Erfolge aufweist als eine alleinige Antibiotikatherapie.

Deshalb ist eine prospektive, randomisierte doppelblinde Studie mit der Vakzine bei bakterieller Vaginose und Trichomoniasis unter modernen Prüfkriterien nötig.

Literatur

- af Heurlin M. Bakteriologische Untersuchungen der Genitalsekrete. Karger, Berlin 1914
- Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KCS, Eschenbach DA, Holmes KK. Non specific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983; 74: 14–22
- Arontcheva AA, Simones JA, Behbakht K, Faro S. Gardnerella vaginalis isolated from patients with bacterial vaginosis and from patients with healthy vaginal ecosystems. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1022–1027
- Boris J, Pählson C, Larsson PG. Six year follow up after successful treatment of bacterial vaginosis. *Int J STD & AIDS* 1997; 8 (Suppl.): 41
- Carey JC, Klebanoff MA. Is a change in the vaginal flora associated with an increased risk of preterm birth? *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1341–1347
- Carey JC, Yaffe SJ, Catz C. The vaginal infections and prematurity study: An overview. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36: 809–820
- Caro-Paton T, Carvajal A, Martin de Diego. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 179–182
- Catlin BW. Gardnerella vaginalis: characteristics, clinical considerations, and controversies. *Clin Microbiol Rev* 1992; 5: 213–237
- CDC Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted diseases guidelines 2002. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51 (RR-6): 1–78
- Chen KCS, Forsyth P, Buchanan TM, Holmes KK. Amin content of vaginal fluid from untreated and treated patients with nonspecific vaginitis. *J Clin Invest* 1979; 63: 828–835
- Collins MD, Wallbanks S. Comparative sequence analysis of the 16S rRNA genes of *Lactobacillus minutus*, *Lactobacillus rimaiae* and *Streptococcus parvulus*: proposal for the creation of a new genus *Atopobium*. *FEMS Microbiol Lett* 1992; 95: 235–240
- Curtis AH. A motile curved anaerobic bacillus in uterine discharges. *J Inf Dis* 1913; 13: 165–169
- Dennemark N, Meyer-Wilmes M, Schlüter R. Screening and treatment of bacterial vaginosis in early second trimester of pregnancy: a sufficient measure for prevention of preterm deliveries? *Int J STD and AIDS* 1997; 8 (Suppl 1): 38–40
- Egarter C, Reisenberger K, Husslein P. Frühgeburtlichkeit und intrauterine Infektion. *Speculum* 1993; 11: 3–10

4.1 · Bakterielle Vaginose

- Eschenbach DA. Bacterial vaginosis. Emphasis on upper genital tract complications. *Obstet Gynecol Clin North Amer* 1989; 16: 593–610
- Eschenbach DA, Gravett MG, Hoyme UB, Holmes KK. Bacterial vaginosis during pregnancy. An association with prematurity and postpartum complication. In: Mardh PA, Taylor-Robinson D (eds) *Bacterial Vaginosis. WHO-Workshop on Anaerobic Curved Rods and Bacterial Vaginosis*. Almquist & Wiksell, Stockholm 1984, pp 213–217
- Eschenbach DA, Hillier S, Critchlow C, Stevens C, DeRonen T, Holmes KK. Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 819–828
- Eschenbach DA, Davick PR, Williams BC, Klebanoff SJ, Young-Smith K, Critchlow CM, Holmes KK. Prevalence of hydrogen peroxid-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 251–256
- Ferris MJ, Masztal A, Aldridge KE, Fortenberry JB, Fidel PL, Martin DH. Association of *Atopobium vaginae*, a recently described metronidazole resistant anaerobe, with bacterial vaginosis. *BMC Inf Dis* 2004; 4: 5
- Fischbach F, Kolben M, Thurmayr R et al. Genitale Infektionen und Schwangerschaftsverlauf: Eine prospektive Studie. *Geburtsh Frauenheilk* 1988; 48: 469–478
- Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 1899–1911
- Friese K, Schäfer A, Hof H. *Infektionskrankheiten in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Springer, Berlin Heidelberg 2003
- Gardner AC, Dukes CD. New etiologic agent in nonspecific bacterial vaginitis. *Science* 1954; 853
- Gardner AC, Dukes CD. *Haemophilus vaginalis* vaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 1955; 69: 962–976
- Geißdörfer W, Böhmer C, Pelz K, Schwerner C, Frobenius W, Bogdan C. Tuboovarian abscess caused by *Atopobium vaginae* following transvaginal oocyte recovery. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2788–2790
- Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm birth. *N Engl J Med* 2000; 342: 1500–1507
- Gonçalves-Rodríguez A, Vaz CP, Tavares CB et al. Antifungal activity of vaginal diamines on *Candida* species. *Mycoses* 2001; 44 (Suppl 1): 25
- Grcic R, Milovanovic R, Stavric V. Prophylaxedauer und Frage des Zeitpunktes der zweiten Rappel-Injektion bei der Behandlung mit Solco Trichovac. 2. Solco Trichovac-Symposium 1983, Lausanne und Zürich
- Greenwood JR, Pickett MJ. Transfer of *Haemophilus vaginalis* Gardner and Dukes to a new genus, *Gardnerella*: *G. vaginalis* (Gardner and Dukes) comb. nov. *Int J System Bacteriol* 1980; 30: 170–178
- Gutmann G. Vitamin C in der Therapie gynäkologischer Infektionen und seine Wirkung auf Bakterien in vitro. Dissertation, Universität Freiburg 1993
- Gutmann RE, Peipert JF, Weitzen S, Blume J. Evaluation of clinical methods for diagnosing bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 551–556
- Halle E, Bollmann R, Blenk H et al. Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. *Genitalinfektionen Teil I, Teil II*. Urban & Fischer, München 2000
- Hengst P, Uhlig B, Bollmann R, Kokott T. Nutzen der vaginalen pH-Messung zur Frühgeburten-Vermeidung in einer prospektiven Studie. *Z Geburtsh Perinatol* 1992; 196: 238–241
- Hill JE, Goh SH, Money DM et al. Characterisation of vaginal microflora of healthy, non pregnant women by chaperonin – 60 sequence-based methods. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 682–692
- Hillier SL. The complexity of microbial diversity in bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 1886–1887
- Hilton E, Rindos P, Isenberg HD. *Lactobacillus GG* vaginal suppositories and vaginitis. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1433
- Hof H, Dörries R. *Medizinische Mikrobiologie*. 3., komplett überarbeitete und erweiterte Aufl. Thieme, Stuttgart 2005
- Hoyme UB, Meijden van der. *Bakterielle Vaginose*. Upjohn. Socio-medico Verlag (SMV), Gräfelfing 1995
- Hoyme UB, Möller U, Saling E. Ergebnisse und mögliche Konsequenzen der Thüringer Frühgeburtenvermeidungsaktion 2000. *Geburtsh Frauenheilk* 2002; 62: 257–263
- Hoyme UB, Schwalbe N, Saling E. Die Effizienz der Thüringer Frühgeburtenvermeidungsaktion 2000 wird durch die Perinatalstatistik der Jahre 2001–2003 bestätigt. *Geburtsh Frauenheilk* 2005; 65: 284–288
- Hughes VL, Hillier SL. Microbiologic characteristics of *Lactobacillus* products used for colonisation of the vagina. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 244–248
- Karkut G. Wirkung einer *Lactobacillus*-Immuntherapie auf die Genitalinfektion der Frau (Solco-Trichovac/Gynatren) *Geburtsh Frauenheilk* 1984; 44: 311–314
- Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, for the ORACLE collaborative group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomized trial. *Lancet* 2001a; 357: 979–988
- Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomized trial. *Lancet* 2001b; 357: 989–994
- Kiss H, Petricevic L, Husslein P. Prospective randomised controlled trial of an infection screening program to reduce the rate of preterm delivery. *BMJ* 2004; 329: 371–375
- Klebanoff MA, Shiono PH, Carey JC. The effect of physical activity during pregnancy on preterm delivery and birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1450–1456
- Klebanoff MA, Hauth JC, MacPherson CA et al. for the National Institute for Child Health and Development Maternal Fetal Medicine Units Network. Time course of regression of asymptomatic bacterial vaginosis in pregnancy with and without treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 363–370
- Klein LL, Gibbs RS. Use of microbial cultures and antibiotics in the prevention of infection – associated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1493–1502
- Krönig I. Über die Natur der Scheidenkeime, speziell über das Vorkommen anaerober Streptokokken im Scheidensekret Schwangerer. *Centralbl Gynäkol* 1895; 16: 409–412

- Larsson PG, Forsum U. Bacterial Vaginosis – a disturbed bacterial flora and treatment enigma. *APMIS* 2005; 113: 305–316
- Larsson PG, Platz-Christensen JJ, Theijls H, Forsum U, Pahlson C. Incidence of pelvic inflammatory disease after first-trimester abortion in women with bacterial vaginosis after treatment with metronidazole. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 100–103
- Leitch H, Brunbauer MB, Bodner-Adler B, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 752–758
- Macones GA, Parry S, Elkousy M, Clothier B, Ural SH, Strauss JF III. A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: Preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1504–1508
- Mardh PA. The vaginal ecosystem. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1163–1168
- Mardh PA, Taylor-Robinson (eds). Bacterial vaginosis. WHO-workshop on anaerobic curved rods and bacterial vaginosis. Almquist & Wiksell, Stockholm 1984
- Martius J, Hoyme UB. Empfehlungen zur bakteriellen Vaginose in Gynäkologie und Geburtshilfe. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe AWMF Leitlinienverzeichnis 015/028 2004
- Martius J, Krohn MJ, Hillier SL, Stamm WE, Holmes KK, Eschenbach DA. Relationship of vaginal *Lactobacillus* species, cervical *Chlamydia trachomatis* and bacterial vaginosis to preterm birth. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 89–93
- Martius J, Hoyme UB, Roos R. Empfehlungen zur Prophylaxe der Neugeborenenrose (frühe Form) durch Streptokokken der Gruppe B. *Frauenarzt* 2004; 45: 87
- McGregor JA, French JI, Parker R et al. Prevention of premature birth by screening and treatment or common genital tract: Results of a prospective controlled evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 157–167
- Meijden W van der, Haes WFM de, Bosch I, Lako CJ, Harten RPW van, Zorn H. The experience of troublesome vaginal discharge. Results of a survey among 5900 women in general practises. In: Meijden W van der (ed). Bacterial Vaginosis. Van Gorcum Arsen/Maastricht, The Netherlands 1987a, pp 38–50
- Meijden W van der, Koerten H, Monrik W van, Bruijn WC de. Descriptive light and electron microscopy of normal and clue cell-positive discharge. In: Meijden W van der (ed). Bacterial vaginosis. Van Gorcum Arsen/Maastricht, The Netherlands 1987b, pp 51–66
- Mendling W. Schwere Pelveoperitonitis nach Intrauterin-Pessar-Einlage. *Gyn* 2005; 10: 125
- Mendling W, Krasemann C. »Unspecific vaginitis« – Bacteriological findings in patients and male partners. Therapeutic results with oral metronidazole. 2nd Eur Congr Clin Microbiol, Brighton/England, 1.–5.09.1985, Abstracts: 05/1
- Mendling W, Krasemann C. Verursacht die Bakterielle Vaginose Frühgeburten? Poster 47. Kongr Dtsch Ges Gyn Geburtsh 6.–10.9.1988 München, Abstracts
- Mendling W, Poli A, Magnani P. Clinical effects of Nifuratel in vulvovaginal infections. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 2002; 52 (10): 725–730
- Mendling W, Swidsinski A, Swidsinski S. Adhärenter Biofilm bei bakterieller Vaginose. Hatte Gardner doch recht? *Frauenarzt* 2006; 47: 308–313
- Menge C, Krönig B. Bakteriologie des weiblichen Genitalkanal. Arthur Georgi, Leipzig 1897
- Milovanovic R, Grcic R, Stojkovic L. Effect of vaccination with Solco Trichovac on the vaginal flora of female patients with trichomoniasis. *Biol Res Pregn* 1980; 4: 181–183
- Myer L. Bacterial vaginosis and susceptibility to HIV infection in South African women: a nested case-control study. *J Inf Dis* 2005; 192: 1372–1380
- Myer L, Denny L, Telerant R, Souza M de, Wright TC, Kuhn L. Bacterial vaginosis and susceptibility to HIV-infection in South African women: a nested case-control study. *J Infect Dis* 2005; 192: 1372–1380
- Mylonas I, Dian D, Friese K. Antibiotikatherapie in der Schwangerschaft. *Gynäkologe* 2005; 38: 761–770
- Nansel TR, Riggs MA, Yu K-F, Andrews WW, Schwabke JR, Klebanoff MA. The association of psychosocial stress and bacterial vaginosis in a longitudinal cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 381–386
- Neumann G. Regulationsfaktoren des vaginalen mikroökologischen Systems. *Zbl Gynäkol* 1988; 110: 405–412
- Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Pathol* 1991; 29: 297–300
- Paulus WE, Lauritzen C. Medikamente und Schadstoffe in Schwangerschaft und Stillzeit. Spitta, Balingen 2004
- Pereira L, Culhane J, McColum K, Agnew K, Nyirjesy P. Variation in microbiologic profiles among pregnant women with bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 746–751
- Petersen EE. Behandlung des Scheidenausflusses mit gefriergetrockneten Milchsäurepräparaten. *Gyn Prax* 1984; 8: 563
- Petersen EE. Abschlussbericht der Therapiestudie: Vagiflor bei Aminkolpitis. Data on file 1990
- Petersen EE. Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe, 4., neu bearb. u. erwei. Aufl. Georg Thieme, Stuttgart 2003
- Petersen EE, Pelz K, Isele T, Fuchs A. Die Aminkolpitis. *Gynäkol Prax* 1983; 7: 447–455
- Pheiffer TA, Forsyth, Durfee MA et al. Nonspecific vaginitis: role of *Haemophilus vaginalis* and treatment with metronidazole. *N Engl J Med* 1978; 98: 1429
- Potter J. Should sexual partners of women with bacterial vaginosis receive treatment? *Brit J Gen Bact* 1999; 49: 913–918
- Ramsey PS et al. Use of vaginal polymorphonuclear to epithelial cell ratio for the prediction of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 139–144
- Rauchfuß M, Gunger U. Vorzeitige Wehen und Frühgeburten – eine psychosomatische Störung? Ergebnisse einer prospektiven Studie. *Zentralbl Gynäkol* 2003; 125: 167–178
- Read JS, Klebanoff MA. Sexual intercourse during pregnancy and preterm delivery: effects of vaginal microorganisms. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 168: 514–519
- Rezeberga D, Lazdane G, Kroika J, Sokolova L, Donders G. Reproductive tract infections in low risk pregnant women

- in Latvia. 9th World Congr Inf Dis Obstet Gynecol Urol Dermatol 16-26 Nov 2005, Maceió/Brazil
- Rodriguez-Jovita M, Collins MD, Sjöden B, Falsen F. Characterization of a novel *Atopobium* isolate from the human vagina. description of *Atopobium vaginae* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1999; 49: 1573–1576
- Romero R, Chaiworapongsa T, Knivaniemi H, Tromp G. Bacterial vaginosis, the inflammatory response and the risk of preterm birth: A role for genetic epidemiology in the prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1509–1519
- Rüttgers H. Bacterial vaginitis: Protection against infection and secretory immunoglobulin levels in the vagina after immunization therapy with Gynatren. *Gynecol Obstet Invest* 1988; 958; 26: 240–249
- Saling E, Raitsch S, Placht A, Fuhr N, Schumacher G. Frühgeburten-Vermeidungs-Programm und Selbstvorsorge – Aktion für Schwangere. *Frauenarzt* 1994; 35: 84–92
- Sobel JD, Schmidt C, Meriwether C. Long-term follow-up of patients with bacterial vaginosis treated with oral metronidazole and topical clindamycin. *J Infect Dis* 1993; 167: 783–784
- Soper DE, Bump RC, Hurt WG. Bacterial vaginosis and trichomoniasis are risk features for cuff cellulitis after abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1016–1021
- Spiegel CA, Amsel R, Eschenbach DA, Schoenkecht F, Holmes KK. Anaerobic bacteria in nonspecific vaginitis. *N Engl J Med* 1980; 303: 601–605
- Spiegel CA, Roberts M. *Mobiluncus* gen. nov. *Mobiluncus curtisii* subsp. *curtisii* sp. nov., *Mobiluncus curtisii* subsp. *holmesii* subsp. nov., and *Mobiluncus mulieris* sp. nov., Curved rods from the human vagina. *Int J System Bacteriol* 1984; 34: 177–184
- Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, Ladhoff A, Swidsinski S, Hale LP, Lochs H. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1013–1023
- Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Dörfel Y, Lochs H. Adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm associated with bacterial vaginosis does not respond to metronidazole therapy in vivo. In Vorbereitung 2006
- Varma R, Gupta JK. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: Multiple meta-analysis and dilemmas in interpretation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 124: 10–14
- Verhelst R, Verstraelen H, Claeys G, Verschraegen G, Delanghe J, Van SL et al. Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* and bacterial vaginosis. *BMC Microbiol* 2004; 4: 16
- Witt A. Intrauterine infection with *Ureaplasma urealyticum* and preterm delivery. 9th World Congr Inf Immunol Dis Obstet Gynecol Urol Dermatol, 19–26 Nov 2005, Maceió (Brazil)
- Zinnemann K, Turner GC. The taxonomic position of »*Haemophilus vaginalis*« (*Corynebacterium vaginae*). *J Pathol Bacteriol* 1963; 85: 213–219

4.2 Aerobe Vaginitis

Gilbert Donders aus Leuven (Belgien) beschrieb anhand 10-jähriger systematischer Untersuchungen eine Vaginitis mit bakterieller Flora, die sich vom klinischen Bild der bakteriellen Vaginose unterscheidet und schwer zu therapieren ist (Donders 1999, Donders et al. 2002). Die Erkrankung geht ebenso wie die bakterielle Vaginose mit einer erhöhten Frühgeburtsgefahr einher. Eine »Standardtherapie« ist nicht bekannt.

Die Erkrankung wurde schon von allen infektiologisch aufmerksamen Gynäkologen bemerkt (z. B. Nürnberger 1930) und von Gardner (1968) und später Sobel (1994) als »desquamative inflammatorische Vaginitis« beschrieben, doch ist es das Verdienst von Donders, die Erkrankung systematisch und prospektiv untersucht und sie im englischsprachigen Schrifttum von anderen Kolpitiden und der bakteriellen Vaginose abgegrenzt zu haben.

Alle Autoren bemerkten eine starke Häufung von *Streptococcus agalactiae* (B-Streptokokken). Deshalb war die Erkrankung in einer eigenen Zusammenstellung von 29 Fällen als »bakterielle Vaginitis mit Nachweis von B-Streptokokken« bezeichnet worden (Mendling 1994, Mendling 1995). Auch andere haben vereinzelte Fälle von Vulvovaginitis beobachtet, in denen nur B-Streptokokken als Erreger in Frage kamen (Honig et al. 1999, Monif 1999).

Kaufman (1989) beschrieb im Nativpräparat Parabasalzellen, viele Leukozyten mit »aktivem«, granulozytärem, mobilem Plasma (polymorphkernige Leukozyten) und auffällig eosinophile Zellen.

Petersen (2003) hat die eigene Bezeichnung »Plasmazell-Vaginitis« gebraucht. Donders glaubt, dass es nicht darauf ankomme, die verschiedenen Leukozytenarten (Granulozyten, Monozyten, Plasmazellen, Eosinophile etc.) zu differenzieren und evtl. für die Charakterisierung der Erkrankung zu gebrauchen, da sie nur Reaktion auf eine immunologische, noch unklare Problematik sind (Donders, persönl. Mitteilung 2005). Möglicherweise ist aber die Bezeichnung »Plasmazellvaginitis« didaktisch treffender, da sie von der bakteriellen Komponente ablenkt, die nach eigener Auffassung nur ein Nebenreffekt ist und bekanntlich ja auf Antibiotika nicht im Sinne einer Heilung anspricht.

4.2.1 Charakteristik

Die Erkrankung ist durch das Fehlen von Laktobazillen mit erniedrigten Laktatwerten, Fehlen von Schlüsselzellen und einer hohen Zahl von Leukozyten mit dem klinischen Bild einer Kolpitis (macularis oder diffus oder fleckig) charakterisiert. Der pH-Wert ist bei 6 stark erhöht, man sieht im Nativpräparat eine bevorzugt kokkoide Flora und außerdem bei schweren Fällen auch Parabasalzellen neben den neutrophilen Granulozyten. Typisch sind außerdem niedrige Werte des bei bakterieller Vaginose sonst erhöhten Sukzinats (eine Fettsäure, die von Anaerobiern gebildet wird) sowie erhöhte Inflammationsmarker (IL1- β , IL8, Leukämie-Inhibiting-Faktor) (Tab. 4.14). Es können besonders Aerobier kulturell gezüchtet werden, auffällig in hoher Keimzahl B-Streptokokken.

4.2.2 Symptome und Anamnese

Die Frauen scheinen eher über 30 Jahre alt zu sein und klagen über verstärkten gelbgrünen dünnen Fluor ohne typischen Amingeruch. Der Fluor ist oft das einzige, aber sehr ausgeprägte Symptom, das von der Patientin als sehr lästig beklagt wird. Sie haben oft Dyspareunie, nur gelegentlich Jucken oder Brennen im Scheidenbereich und meistens bereits Wochen oder Monate erfolgloser diverser lokaler und oraler Therapien hinter sich. Ein »Ereignis« bei Beginn der Symptomatik ist nicht einprägnant, der Partner ist beschwerdefrei.

4.2.3 Diagnose

Keine Vulvitis, starke Kolpitis mit fleckiger oder flächenhafter Rötung von Vagina und Portiooberfläche (Abb. 4.13), kein zervikaler Fluor, keine Zervizitis, pH zwischen 6 und 7, im Nativpräparat massenhaft toxisch aussehende Leukozyten (auch Plasmazellen), keine »clue-cells«, keine Laktobazillen, kokkoide, oft nur spärliche Flora (Abb. 4.14), Parabasalzellen.

- Gram-Präparat: Vereinzelt bis massenhaft grampositive Kokken, oft B-Streptokokken (Abb. 4.15) in der Kultur in hoher Zahl, aber auch gelegentlich Staphylococcus aureus oder Escherichia coli (Nugent-Score 4–6)
- Chlamydien-PCR und Gonorrhökultur negativ
- Kein bakterieller Biofilm (Abb. 4.16)
- Die Entzündungsmarker Il-6 und Il-8 sind stark erhöht (u. a. Beziehungen zur Prostaglandinsynthese)
- Histologie: Nicht perivaskulär betonte Infiltrate aus Lymphozyten und spärliche intraepitheliale Granulozyten. Leichte uncharakteristische subakute Vaginitis ohne Hinweis auf Virusgenese oder Pilzinfektion (Abb. 4.17).

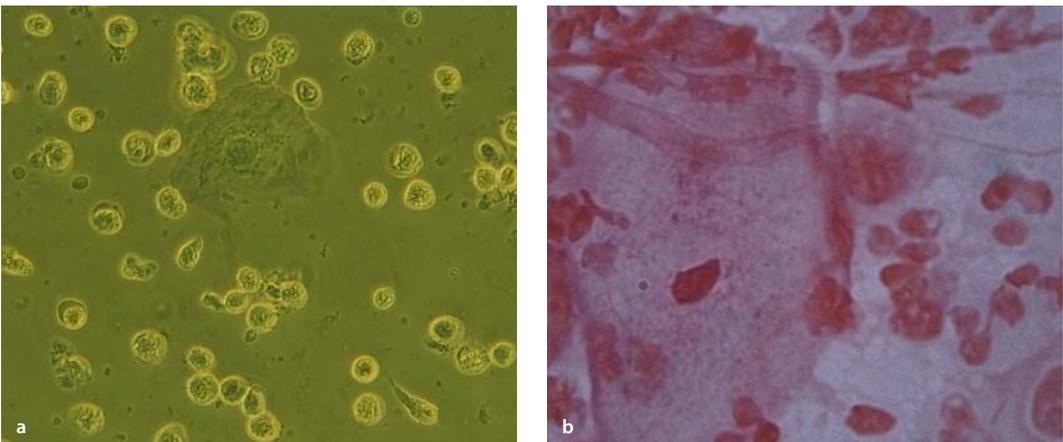
Differenzialdiagnostisch müssen die Trichomoniasis, andere Kolpitisen, aber auch der Lichen ruber ausgeschlossen werden, was gelegentlich schwierig sein kann (Abb. 4.18).

Tab. 4.14. Unterschiede zwischen der aeroben Vaginitis und der bakteriellen Vaginose. (Mod. nach Donders 2005)

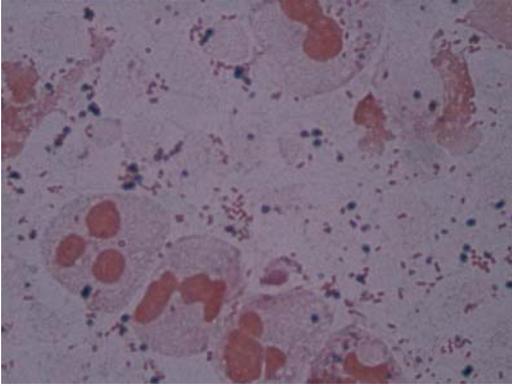
Aerobe Vaginitis	Bakterielle Vaginose
Immunologische Überreaktion	Immunologisch unbeeinträchtigt
Il-1 stark erhöht	Diskrete Il-1-Erhöhung
Il-6, Il-8 stark erhöht	Kein Il-6, Il-8
Inflammation (Parabasalzellen +)	Keine Inflammation
»Toxische« Leukozyten stark erhöht	Keine Leukozyten
Keine Schlüsselzellen	Schlüsselzellen
Aerobier stark vermehrt, besonders B-Streptokokken	Anaerobier stark vermehrt
Kein adhärenter Biofilm	Adhärenter Biofilm durch Gardnerella vaginalis und Atopobium vaginae



■ Abb. 4.13a–c. Aerobe Vaginitis



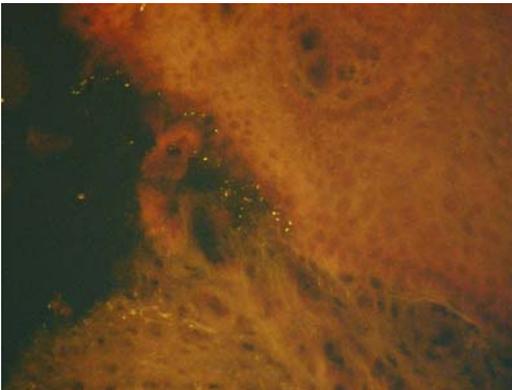
■ Abb. 4.14a, b. Nativpräparat und Grampräparat einer aeroben Vaginitis: keine Laktobazillen, spärliche kokkoide Flora, »toxische« Leukozyten



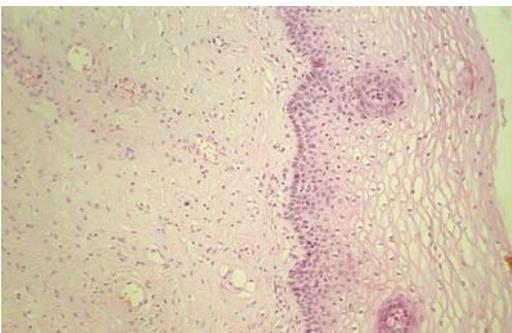
■ Abb. 4.15. Gram-Präparat bei aerober Vaginitis



■ Abb. 4.18. Desquamative Vaginitis, differenzialdiagnostisch Lichen ruber



■ Abb. 4.16. Kein bakterieller Biofilm bei aerober Vaginitis, aber Verdacht auf Epithelinvasion durch Laktobazillen! (Abb. von A. Swidsinski, Charité Berlin)



■ Abb. 4.17. HE-Färbung (250fach) von Scheidengewebe bei aerober Vaginitis: leichte unspezifische Entzündung (Prof. G. E. Schubert, Institut für Pathologie, Wuppertal 1992)

4.2.4 Therapie

Mit Metronidazol werden meistens komplette Therapieversager erzielt. Eine gezielte antibiotische Therapie nach bakteriologischer Kultur lässt nur beim Nachweis von A-Streptokokken oder Staphylococcus aureus einen Erfolg erhoffen. Sobel gab nach einer Empfehlung von Eschenbach eine topische Therapie mit Clindamycin 2% Creme für 14 Tage, evtl. auch länger, an. Allerdings blieb der pH danach oft über 4,6–5,0 und Rezidive traten in 29% der Fälle auf (Sobel 1994).

Eigene Vermutungen zur Genese (und somit zur Therapie) der Erkrankungen gehen konform mit Donders nicht von einem primär bakteriologischen Problem aus, sondern von einem immunologischen im Scheidenepithel.

Die Erkrankung spricht nach eigener Erfahrung aber auf eine lokale (oder orale) Corticoidtherapie an! Prospektive Studien fehlen leider. Die eigene Behandlungsempfehlung lautet deshalb, Corticoide über längere Zeit vaginal zu applizieren, doch gibt es oft nach anfänglicher Besserung einen Rückfall. Gleiche Erfahrungen machte schon Gardner (1968), und so lässt Donders 5–10% Hydrocortison Vaginalcreme in der Apotheke herstellen, um sie der Patientin in absteigender Dosis zusammen mit 0,2% Estradiolvalerat (Progynova) über Monate zu geben (Donders, persönl. Mitteilung 2005).

Literatur

- Donders GGG. Microscopy of the bacterial flora on fresh vaginal smears. *Inf Dis Obstet Gynecol* 1999; 7: 126–127
- Donders GGG. The vaginal ecosystem. 9th World Congr Inf Immunol Dis Obstet Gynecol Urol Dermatol 19-26 Nov 2005, Maceio/Brazil
- Donders GGG, Verecken A, Bosmans E, Dekeersmaecker A, Sallambier G, Spitz B. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *BJOG* 2002; 109: 34–43
- Gardner HL. Desquamative inflammatory vaginitis: A newly defined entity. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 102: 1102–1105
- Honig E, Mouton JW, Meijden WI van der. Can group B streptococci cause symptomatic vaginitis? *Inf Dis Obstet Gynecol* 1999; 7: 206–209
- Kaufman RH, Friedrich EG, Gardner HL. Benign diseases of the vulva and vagina. 3rd ed Year Book Medical Publishers, Chicago 1989
- Mendling W. Die therapieresistente bakterielle Kolpitis mit leukozytärem Fluor. VIII. Int Tag Infekt Gyn Geburt München 1994
- Mendling W. Vaginose, Vaginitis und Zervizitis. Springer, Heidelberg 1995
- Monif GRG. Semiquantitative bacterial observations with group B streptococcal vulvovaginitis. *Inf Dis Obstet Gynecol* 1999; 7: 227–229
- Nürnberg L. Die Erkrankungen der Scheide. In: Stöckel (Hrsg.) *Handbuch der Gynäkologie*. 3., völlig neu überarbeitete und erweiterte Auflage des Handbuches der Gynäkologie von Veit J, Bd. 5. Bergmann, München 1930
- Petersen EE. Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe. Georg Thieme, Stuttgart 2003
- Sobel JD. Desquamative inflammatory vaginitis: A new subgroup of purulent vaginitis responsive to topical 2% clindamycin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1215–1220

4.3 A-Streptokokken-Vaginitis

A-Streptokokken [*Streptococcus pyogenes*, Gruppe-A-Streptokokken (GAS)] können Scharlach, Endokarditis, Nephritis, Erysipel, puerperale Endomyometritis mit Sepsis (Petersen 2003) durch Ovarialvenenthrombophlebitis (► Kap. 11.2), das Toxic-Shock-Syndrom (► Kap. 4.5) und eine Vulvovaginitis verursachen. In den Medien wurden schon immer bekannte, aber seltenere schwere Verlaufsformen mit nekrotisierender Fasziitis und tödlichem Ausgang der Öffentlichkeit bekannt gemacht und diese Keime als »Killerbakterien« bezeichnet.

Es gibt Stämme von A-Streptokokken mit starker Endotoxinbildung und Superantigeneigenschaften. Möglicherweise gibt es wellenartige Durchseuchungen in Europa mit entsprechenden Phasen solcher Erkrankungen (Köhler 1995, Stevens 1994).

Streptokokken der Gruppe A finden sich bei 5% aller Menschen, insbesondere bei Kindern im Nasen-Rachen-Raum, aber auch im Darmtrakt und Genitalbereich.

4.3.1 Symptomatik

Besonders bei Kindern, aber auch bei erwachsenen Frauen kann gleichzeitig eine fiebrige Angina tonsillaris oder sogar Scharlach vorliegen. Es wird über meist grüngelben Fluor und eine starke Rötung im Vulvovaginalbereich geklagt (► Abb. 4.19 und 4.20).

Scheide und Introitus sind stark gerötet, im Nativpräparat sieht man zahlreiche Leukozyten und eine bakterielle Störung. Bei Kindern liegt gleichzeitig eine erhebliche Vulvitis vor.



► Abb. 4.19. Vulvovaginitis durch A-Streptokokken-Infektion



■ **Abb. 4.20.** Tiefe Gewebeinfektion der Vulva durch A-Step-tokokken

4.3.2 Diagnose

(Familien-)Anamnese und Klinik sowie die Erfahrung sollten den Verdacht aufkommen lassen, beweisend ist die bakteriologische Kultur (schneller Transport ins Labor nötig!).

4.3.3 Therapie

Immer antibiotisch mit β -Laktam-Antibiotika oder Erythromycin!

Bei schweren A-Streptokokken-Infektionen, die dann immer lebensgefährlich sind und sofortiges kompetentes Handeln erfordern, muss eine Kombinationstherapie mit Cephalosporin der 2. oder 3. Generation und einem Aminoglykosid (Synergismus) zusätzlich zur intensivmedizinischen Maßnahme und ggf. dem schnellen Entschluss zu einer Operation (im gynäkologischen Bereich ggf.

Hysterektomie) durchgeführt werden (► Kap. 11.2, Ovarialvenenthrombophlebitis!).

Literatur

- Köhler W. A-Streptokokken: Wandel der Virulenz? Die gelben Hefte 1995; 35: 20-29
 Petersen EE. Sepsis im Wochenbett. Geburtsh Frauenheilk 2003; 63: 88-91
 Stevens DL. Invasive group A Streptococcal infections: the past, present and future. Pediatr Inf Dis 1994; 13: 561-566

4.4 Vaginitis durch Staphylococcus aureus

Selten kommt es vor, dass Staphylococcus aureus Erreger einer Vaginitis oder Vulvitis ist. Der Verfasser hat nur zweimal in 30 Jahren eine Vaginitis durch Staphylococcus aureus und einmal eine heftige Vulvitis mit Nachweis von Staphylococcus aureus gesehen. Die Symptome, Befunde, Diagnostik und Therapie entsprechen denen, die im Kapitel A-Streptokokken-Vaginitis beschrieben sind (► Kap. 4.3). Allerdings sind die A-Streptokokken hier wesentlich gefährlicher einzustufen als Staphylococcus aureus.

Der alleinige bakteriologische Nachweis von Staphylococcus aureus aus der symptomlosen Scheide ist nicht therapiebedürftig.

Staphylococcus aureus und A-Streptokokken haben eine Bedeutung als Verursacher des Toxic-Shock-Syndromes.

4.5 Toxic-Shock-Syndrome durch Staphylococcus aureus oder A-Streptokokken

4.5.1 Definition

Das toxische Schocksyndrom (TSS) beruht nicht auf einer Sepsis, sondern ist die Folge einer Intoxikation durch Toxic-Shock-Syndrome-Toxine verschiedener Bakterien, von denen Staphylococcus aureus und Streptococcus pyogenes als Ursache am häufigsten vorkommen, aber auch selten z. B. Pseudomonas aeruginosa.

Im Falle von *Staphylococcus aureus* handelt es sich um TSST-1 (Toxic-Shock-Syndrom-Toxin-1), das von bestimmten *Staphylococcus-aureus*-Stämmen gebildet werden kann (es sind zahlreiche weitere Toxine bekannt). Gleichzeitig fehlen dem betroffenen Organismus mangels früherer Auseinandersetzung mit dem Erreger bzw. dem krankheitsverursachenden Toxin entsprechende Antikörper (Deresiewicz 1997).

Auch A-Streptokokken können ein Toxic-Shock-Syndrom auslösen, wenn sie über Exotoxin-A, ein Superantigen, verfügen, das zu einer massiven Expression proinflammatorischer Zytokine, insbesondere IL-6 und TNF- α , führt. Normalerweise werden beim konventionellen A-Streptokokken-Antigen ca. 0,01% der T-Zellen aktiviert. Im Falle des Superantigens werden aber 10–50% aller T-Zellen im menschlichen Körper aktiviert.

Die zu Grunde liegende Infektion mit *Staphylococcus aureus* oder A-Streptokokken kann sehr banaler Natur sein und irgendwo, evtl. klinisch gar nicht bemerkt, im Körper stattfinden.

Das *Staphylococcus-aureus*-assoziierte Toxic-Shock-Syndrom wurde 1978 erstmals bei 7 Kindern in Denver erkannt (Todd et al. 1978) und ist später zusammenfassend beschrieben worden (Mittag 1988, Todd 1988). Bei Frauen trat das TSS erstmals um 1980 im Zusammenhang mit der Menstruation und dem Gebrauch von bestimmten, besonders saugfähigen Tampons, die im US-Staat Wisconsin verkauft wurden, auf, was den ungenauen Eindruck hinterließ, Tampons seien die Ursache des Toxic-Shock-Syndromes.

4.5.2 Symptome

Beim Toxic-Shock-Syndrom müssen folgende Hauptkriterien erfüllt sein:

- Fieber 38,9°C oder mehr
- Diffuse makulöse Erythrodermie
- Hautdesquamation gewöhnlich 1–2 Wochen nach Beginn der Erkrankung, besonders an Handflächen und Fußsohlen
- Hypotension mit Blutdruckerniedrigung unter 90 mm Hg bei Erwachsenen oder unter der 5. Perzentile bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren.

Mindestens 3 der folgenden Zusatzsymptome sollten erfüllt sein:

- Gastrointestinale Beschwerden wie Brechreiz und Durchfall bei Beginn der Erkrankung
- Muskuläre Beschwerden wie schwere Myalgie bzw. Kreatininphosphokinaspiegel mehr als doppelt so hoch wie der Normalwert
- Beteiligung von Schleimhäuten (vaginal, oropharyngeal) oder konjunktivale Hyperämie
- Nierenbeteiligung (Harnstoff- oder Kreatininspiegel mindestens doppelt so hoch wie normal)
- Leberbeteiligung (Bilirubin, GOT, GPT mindestens doppelt so hoch wie normal)
- Hämatologische Beteiligung (Thrombozyten unter 100.000)
- Zentralnervöse Beteiligung (Desorientiertheit oder Bewusstseinsstörungen ohne fokale neurologische Zeichen, wenn Fieber und Hypotension fehlen)

Menstruation und/oder Tampongebrauch spielen keine Rolle für die Diagnose.

Ausschlusskriterien sind positive Blutkulturen, positive Liquorpunktionen (außer *Staphylococcus aureus*) und positive serologische Tests für Rocky-Mountain-Fieber, Leptospirosen oder Masern.

Ein Fokus für eine Staphylokokkeninfektion ist nicht zwingend gefordert, auch muss *Staphylococcus aureus* nicht unbedingt isoliert werden.

Entscheidend für die Genese sind Stämme von A-Streptokokken oder *Staphylococcus aureus* mit Superantigeneigenschaften. Etwa 5% der *Staphylococcus-aureus*-Stämme haben diese Eigenschaft. Es folgt eine Freisetzung einer Vielzahl von Zytokinen mit allen lebensgefährlichen Folgen.

Dabei muss sorgfältig unterschieden werden, dass solche Bakterien auch eine Infektion mit Sepsis verursachen können (in solchen Fällen dürfte die Blutkultur positiv sein), und dabei können auch Toxine der Bakterien im Körper wirksam werden. Andererseits können verschiedene Exotoxine von Staphylokokken von Stamm zu Stamm unterschiedlich große Mengen Toxine bilden, die auch magensäureresistent sind und z. B. durch Nahrungsaufnahme schwere toxische Darmstörungen auslösen können.

Als spezifische Komplikationen des Toxic-Shock-Syndromes kommen Lungenödem, disseminierte

intravaskuläre Gerinnung, toxische Kardiomyopathie und diverse andere Organsversagenszustände vor. Wochen- bis monatelange Schwäche und Müdigkeit, Haar- und Nagelverluste nach 1–2 Monaten bei bis zu 50% der Patienten sowie Konzentrationsschwächen sind häufig. Die Rezidivgefahr wird innerhalb der ersten 5 Monate beim mens-truationsassoziierten Toxic-Shock-Syndrome mit 17–67% angegeben.

Milde Verlaufsformen können dem ungeschärften Blick entgehen. Die Letalität, meist nach Schocklunge und Arrhythmien, wird mit 3–5% angegeben.

4.5.3 Diagnose

Die Diagnose wird auf Grund der Symptomatik gestellt. Ideal wäre es, den Staphylokokkenstamm zu isolieren und das entsprechende Toxin zu finden. Patienten mit fehlenden TSST-1-Antikörpern sind besonders prädestiniert.

In der Bundesrepublik Deutschland sind nur relativ wenige Kasuistiken bekannt, davon in 70% bei Frauen, die in 60% Tampons benutzten.¹ Dies sollte allerdings bekanntlich nicht zu dem falschen Schluss führen, dass Tampons die Verursacher des Toxic-Shock-Syndromes seien. Es kann lediglich diskutiert werden, dass das Zusammentreffen von (ggf. stärker virulenten und toxinbildenden) Staphylokokkenstämmen, TSST-1-Antikörper-Mangel (und ggf. anderer Antikörper) die Gefahr potenziert, wenn Menstrualblut intravaginal als Nährboden wirkt und Tampons mit hoher Saugkraft und längerer intravaginaler Verweildauer (im Sinne eines vergessenen Tampons)² zusammentreffen.

Es sind meist relativ junge, gesunde Menschen betroffen. In etwa 20% ist der Fokus unbekannt. Die Staphylokokkenträgerschaft ist oft familiär gehäuft, die Inkubationszeit beträgt nur 1–4 Tage und die Symptome beginnen abrupt.

Post partum soll ein Toxic Shock-Syndrome einen Anteil von 15% der Patienten aufweisen. Bisher wurden in der deutschsprachigen Literatur nur vereinzelt solche Beobachtungen beschrieben (Mendling 1992, Schwind et al. 1990).

Die Erkrankungsziffern für das »Streptococcal Toxic-Shock-Syndrome« (Stevens 1995) überstei-

gen in den USA seit 2002 die für das Staphylococcal-TSS [Summary of notifiable diseases, USA, April 22, 2005; 52 (No. 54) und March 24, 2006; 55 (No. 11)].

Das Streptokokken-TSS weist schwerere Fälle mit deutlich höherer Mortalität um 30–70% auf. Es sind Menschen aller Altersgruppen meist ohne erkennbare Prädisposition betroffen.

Neben Hypotension und mindestens 2 der folgenden Kriterien wie Nierenversagen, Koagulopathie, Leberabnormitäten, akutem respiratorischem Distress-Syndrom, Erythrodermie und extensiver Gewebenekrose bzw. nekrotisierender Faszitis müssen A-Streptokokken nachgewiesen werden. Das ist nicht nur im Rachenbereich, sondern auch nach einer Hysterektomie oder einer Geburt möglich.

4.5.4 Therapie

Die Therapie besteht in der symptomatischen Behandlung des Schocks und ggf. der Sanierung des Fokus. In Beobachtung 1 (► Abschn. 4.5.5!) haben wir dies durch intravaginale Gaben von Polyvidonjod und in Beobachtung 2 mit Hexitidinspülungen erreicht. Meist wird man zu Beginn der Krankheit aus Sorge vor negativen Folgen jedoch eine systemische antibiotische Therapie anstreben. Clindamycin und β -Lactamase-feste Antibiotika sind dazu besonders geeignet.

Im Vordergrund steht sonst die mutige Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr ohne allzu große Sorge vor einem iatrogenen Lungenödem. Auch Immunglobuline und Kortikoide können sinnvoll sein.

¹ Aktuelle Statistiken (außerhalb der USA) gibt es nicht und hat es auch in den meisten Ländern weltweit nie gegeben. Die letzte europäische Statistik (Public Health Laboratory Service in Großbritannien), die etwa um 2000 erstellt worden ist, gab an, dass ungefähr die Hälfte der berichteten Fälle mit der Menstruation assoziiert waren. Außerhalb der USA sind die TSS-Fallzahlen zu klein (in Deutschland vermutlich 1–2 Fälle/Jahr), um verlässliche Statistiken zu erlauben (B. Schenkel, Johnson & Johnson Düsseldorf, persönl. Mitteilung 2006).

² Tampons mit höherer Saugkraft als damals in den USA waren außerhalb der USA nie im Handel.

4.5.5 Eigene Kasuistiken

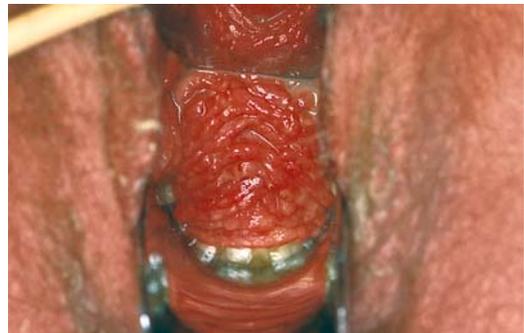
Innerhalb von 3 Monaten wurden 2 typische Toxic-Shock-Syndromes beobachtet (Mendling 1993).

1. Eine 24-jährige Patientin war 3 Monate vor Krankheitsbeginn problemlos entbunden worden. Bei der ersten Periodenblutung benutzte sie in 3-stündlichem Wechsel Tampons. Zwei Tage danach bekam sie erstmals Fieber und wurde nach anfänglicher Notarztbehandlung 2 weitere Tage später schwer krank mit den klas-

sischen Symptomen eines Toxic-Shock-Syndromes stationär eingewiesen. Unter Intensivtherapie besserten sich alle Symptome langsam. In der Vagina konnte (bei negativem Rachenabstrich und negativer Blutkultur) massenhaft *Staphylococcus aureus* nachgewiesen werden. Antikörper gegen Enterotoxin-B und gegen TSST-1 waren unter 1:25 (Abb. 4.21–4.24). Später kam es zur Hautablösung an Händen und Füßen, noch Monate später hatte die Patientin EKG-Veränderungen!



■ **Abb. 4.21.** Erythrodermie bei Toxic-Shock-Syndrom durch *Staphylococcus-aureus*-Toxine



■ **Abb. 4.23.** Vaginale Hyperämie bei TSS, gleiche Patientin



■ **Abb. 4.22.** Konjunktivale Hyperämie bei TSS, gleiche Patientin



■ **Abb. 4.24.** Hautdesquamation/Epidermolysen bei TSS, gleiche Patientin



■ **Abb. 4.25.** Diffuse makulöse Erythrodermie bei TSS durch A-Streptokokken

2. Eine 28-jährige Patientin erkrankte einen Tag post partum. Nach Zangengeburt ohne vorzeitigen Blasensprung kam es knapp einen Tag später zu den typischen Symptomen eines Toxic-Shock-Syndromes, die allerdings nicht so schwerwiegend wie in Beobachtung 1 verliefen. Überraschend konnte jedoch aus der Scheide nicht *Staphylococcus aureus* nachgewiesen werden, sondern hämolysierende Streptokokken der Gruppe A. Es lagen im Serum niedrige Antikörper gegen Enterotoxin-B und TSST-1 mit einem Titer von 1:25 vor (■ Abb. 4.25).

Literatur

- Anonymus. Toxisches Schock-Syndrom (TSS): Besteht tatsächlich ein nennenswertes Risiko für junge, menstruierende Frauen? *Gyne topics* 1998; 11
- Deresiewicz RL. Staphylococcal toxic shock syndrome. In: Leung DYM, Huber BT, Schlievert PM (eds) *Superantigens: molecular biology, immunology, and relevance to human disease*. Marcel Dekker, New York 1997, pp 435–479
- Mendling W. Toxic-shock-Syndrom. *Gyn Prax* 1992; 16: 709–715
- Mittag HC. Toxic shock syndrome and other staphylococcal toxicoses. Schattauer, Stuttgart New York 1988
- Schwind S, Martius J, Kaesemann H. Toxic shock Syndrom nach Sectio caesarea. *Z Geburth Perinat* 1990; 194: 140–143
- Stevens DL. Streptococcal toxic-shock syndrome: spectrum of disease, pathogenesis, and new concepts in treatment. *EID* 1995; 1 (3): 1–14 (download article: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol1no3/stevens.htm>)
- Todd JK. Toxic shock syndrome. *Clin Microbiol Rev* 1988; 1 (4): 432–446
- Todd J, Fishant M, Kapval F, Welch T. Toxic shock syndrome associated with phage-group-1 staphylococci. *Lancet* 1978; ii: 1116–1118

Sonstige vaginitisartige Scheidenerkrankungen

Gelegentlich kommt es vor, dass auch in der gynäkologischen Praxis Frauen mit vulvovaginalen Symptomen vorstellig werden, deren Ursache eine nichtinfektiöse Hauterkrankung im Genitalbereich ist. Hinsichtlich der Vagina ist es in erster Linie der Lichen ruber planus.

Es gibt allerdings noch zahlreiche Hautkrankheiten, die sich spezifisch genital manifestieren können. Dazu zählen der Lichen sclerosus, die Akne-Tetrade (Acne inversa), der Morbus Adamantiasis-Behçet, das bullöse Pemphigoid, die Dermatitis herpetiformis (Morbus Duhring), Akanthosis nigricans, Vitiligo, das von *Corynebacterium minutissimum* verursachte Erythrasma, der Pemphigus vulgaris sowie der familiäre gutartige chronische Pemphigus (Morbus Hailey), Kontaktdermatitiden, die atopische Dermatitis, verschiedene gutartige Tumoren, Psoriasis, Alterswarzen (seborrhoische Keratose), Herpes zoster, Vulvitis circumscripta chronica benigna plasmazelluläris (Morbus Zoon) sowie das maligne Melanom und das Karzinom [Karrer 2005, Krause u. Effendy 1992; ► Bildteil am Ende des Buches (► Kap. 13)].

Solche vulvovaginalen Hauterkrankungen können die Patientin und die Ärzte vor erhebliche Therapieprobleme stellen. Beim Lichen ruber planus beispielsweise leidet die Patientin unter starkem Fluor mit Schmerzen, so dass eine Penetration in die Vagina oft nicht möglich ist. Man sieht bei der vorsichtigen SpekulumEinstellung in der Scheide oder im Introitus mehr streifige, teils erosive, schmerzhaft oder juckende Rötungen. Oft findet sich dann auch in der Mundschleimhaut ein Pendant von streifiger, netzförmiger Zeichnung (Wickham-Phänomen).

Der Verlauf ist unterschiedlich. Es gibt Schübe, die nach 6–12 Monaten von selbst abheilen. Bis zu 10% der Fälle persistieren über mindestens 2 Jahre.

Die Therapie ist sehr schwierig. Am besten evaluiert ist Acitritin (25–50 mg/Tag), aber auch Isotretinoin (0,3–0,5 mg/kg KG/Tag) ist möglich. Dabei muss besonders an die Teratogenität gedacht werden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist eine hormonelle Kontrazeption während und über 2 Jahre nach der Therapie mit Acitritin erforderlich. Es hat sich auch Ciclosporin A (1–5 mg/kg KG/Tag) bewährt. Auch Prednison 20–40 mg täglich für 4–6 Wochen mit Reduktion auf eine

niedrigere Erhaltungsdosis für einige Wochen ist möglich (Vogt 2005). Eine neue erfolgreiche Therapie ist mit Tacrolimus möglich.

Es ist nicht Gegenstand dieses Buches, die zahlreichen möglichen Vulvaerkrankungen zu beschreiben. Leider gibt es in Deutschland und auch im Ausland weder unter Dermatologen und Gynäkologen noch unter Pathologen viele Spezialisten für Vulvaerkrankungen (Noller 2004).

Es wird auf den Bildteil im Anhang dieses Buches (► Kap. 13) und auf Petersen (2005) hingewiesen.

Literatur

- Karrer S. Erkrankungen des weiblichen Genitales. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, Landthaler M (Hrsg.) *Dermatologie und Venerologie*, 5. Aufl. Springer, Heidelberg 2005, S 1025–1035
- Krause W, Effendy I. *Genitale Hautkrankheiten*. Ferdinand Enke, Stuttgart 1992
- Noller KL. Vulva: The forgotten pelvic organ. *Editorial. Obstetrics and Gynecology* 2004; 104 (5): 913–914
- Petersen EE. *Farbatlas der Vulvaerkrankungen*. Kaymogyn, Freiburg 2005
- Vogt T. Papulöse und lichenoiden Erkrankungen. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, Landthaler M (Hrsg.) *Dermatologie und Venerologie*, 5. Aufl. Springer, Heidelberg 2005, S 498–513

Genitalinfektionen in der Kinder- und Jugendgynäkologie

6.1 Historisches – 56

6.2 Gynäkologische Untersuchungen bei Kindern – 56

6.3 Vulvovaginitis – 57

Literatur – 60

6.1 Historisches

Der erste Europäer, der sich nachweislich intensiv mit Physiologie und Pathologie des weiblichen Genitales im Kindesalter beschäftigte, ist der ungarische Pädiater Dobszay (Dobszay 1939) gewesen. Die modernen Grundlagen der Kindergynäkologie in Europa entstanden in der Tschechoslowakei, als Rudolf Peter am 12. September 1940 an der Klinik des Nestors der tschechischen Pädiatrie Jiri Brdlik die erste Ambulanz für Kindergynäkologie gründete. Er hatte die Vision, dass in Zukunft jeder Facharzt das ganze Frauenalter soweit kenne, dass Begriffe wie Gynäkologie der Kinder, Gynäkologie der Erwachsenen und gynäkologische Geriatrie sich erübrigen (Peter u. Vesely 1966). Er sah in der Gynäkologie einen besonderen präventiv-heilkundigen Zweig des Faches. Peter lehrte seit der Gründung der Abteilung für Kindergynäkologie an der Pädiatrischen Fakultät der Karls-Universität Prag im Jahre 1951 dieses Fach, das von dort aus seinen Lauf durch die europäischen Länder nahm. Mit seinem Schüler und Freund Karel Vesely und dem Parasitologen Otto Jirovec zusammen entstanden so wesentliche Impulse für die Gynäkologie.

Auch in den USA gab es bereits sehr früh eine kindergynäkologische Schule (Schauffler 1942).

In Westeuropa war der Vorreiter Sir John Dewhurst, Professor für Gynäkologie und Geburtshilfe am Queen Charlotte's Hospital for Women in London (Dewhurst 1963).

In der damaligen DDR entstand die Keimzelle der Kinder- und Jugendgynäkologie 1967 in der Universitätsfrauenklinik in Rostock und 1968 im Oskar-Ziethen-Krankenhaus in Berlin unter dem damaligen Leiter der Gynäkologie Siegfried Hoyme und seiner Mitarbeiterin Marlene Heinz. 1972 wurde unter dem Dach der Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe der DDR von Hoyme und Heinz die Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie gegründet und das erste deutschsprachige Lehrbuch herausgegeben (Heinz u. Hoyme 1974).

Das erste Lehrbuch deutscher Sprache mit einem österreichischen und einem westdeutschen Autor stammt von Huber und Hiersche (1977). In Westdeutschland begannen 1969 Hans-Dieter Hiersche in Mainz unter Volker Friedberg und

1970 Volker Terruhn in München unter Kurt Richter mit kindergynäkologischen Sprechstunden (persönl. Mitteilung Volker Terruhn 2005). Richard Kepp aus Gießen hatte 1972 in Westdeutschland erstmalig aufgerufen, sich für Kindergynäkologie zu engagieren, doch es meldeten sich damals nur 13 Personen (persönl. Mitteilung Judith Esser-Mittag 2005), bis sich Peter Stoll aus Heidelberg der Sache annahm und auch die Pädiater in Person von Hermann Olbing aus Essen mit ins Boot nahm.

In Westdeutschland schlug deshalb die Geburtsstunde der Kinder- und Jugendgynäkologie erst 1978 in Düsseldorf mit dem »Arbeitstreffen Gynäkologische Probleme im Kindes- und Jugendalter«, aus dem die Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie e.V. unter den beiden ersten Vorsitzenden Peter Stoll (Mannheim) und Kurt Richter (München) und dem Sekretär Volker Terruhn hervorging. Die derzeitige Vorsitzende dieser Arbeitsgemeinschaft ist Marlene Heinz, Berlin. Sie und Judith Esser-Mittag aus Düsseldorf sind die beiden »großen Damen« der deutschen Kinder- und Jugendgynäkologie.

Wesentliche Voraussetzung zur gynäkologischen Untersuchung von Kindern lieferte die Entwicklung des ersten Vaginoskopes durch den Amerikaner Huffman (1959), das von Huber (1971) als Röhrenspekulum mit Obturator und Faserlichtträger zur heute üblichen Form modifiziert wurde. Terruhn (1979) überzog dieses Vaginoskop mit einer aufblasbaren Manschette, wie sie für Endotrachealtuben üblich ist. Es eignete sich zur besseren Sichtbarmachung der oft schwierig darzustellenden kindlichen Portio und bewährte sich besonders bei der Entfernung von Fremdkörpern.

6.2 Gynäkologische Untersuchungen bei Kindern

Schon Kleinkinder können mit den entsprechend kleinen Aufsätzen des Vaginoskopes untersucht werden. Die gynäkologische Untersuchung bei Kindern wird jedoch üblicherweise erst etwa ab dem 2.–4. Lebensjahres notwendig. Dazu wird das Kleinkind mit im Knie- und Hüftgelenk gebeugten Beinen auf dem normalen gynäkologischen Untersuchungsstuhl von einer Hilfsperson gehalten.

Diese Untersuchung sollte nur bei bestimmten Indikationen durchgeführt werden, wie z. B. Fluor, Verdacht auf Fremdkörper, erheblicher Vulvitis etc.

Zur Sekretentnahme eignet sich ein kleiner Frauenkatheter oder eine abgeschnittene Sonde, an deren Ende eine 2-ml-Spritze fixiert ist, um Sekret abzusaugen und es zur mikroskopischen oder mikrobiologischen Untersuchung zu geben. Es sind auch sterile Absauggeräte zum einmaligen Gebrauch, wie sie zum Absaugen der Atemwege nach der Geburt von Neugeborenen gebraucht werden, zu diesem Zweck möglich.

Weitere Einzelheiten sollten den gängigen Lehrbüchern entnommen werden.

6.3 Vulvovaginitis

6.3.1 Klinik

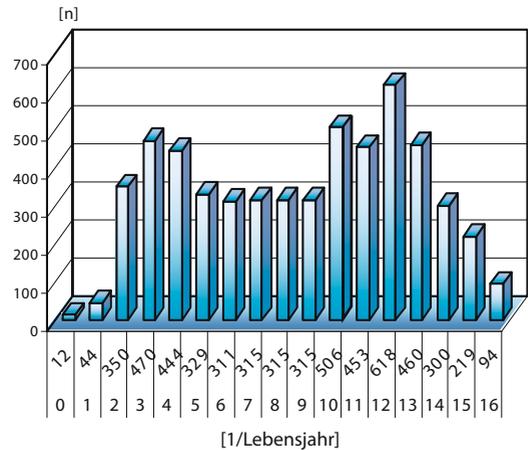
Die meisten Vorstellungen von Kindern in einer kindergynäkologischen Ambulanz erfolgen wegen einer Vulvovaginitis (■ Abb. 6.1).

In der Ambulanz der Universitätsfrauenklinik Wien erfolgten 43% der Vorstellungen von 1000 Kindern im Alter von 1–15 Jahren wegen Fluor bzw. Vulvovaginitis (Boschitsch et al. 1982).

In der kindergynäkologischen Sprechstunde der Frauenklinik Großhadern in München wurden zwischen 1987 und 1992 1627 Mädchen zwischen 1 und 18 Jahren vorgestellt. Davon hatten 292 (17,9%) Fluor (Königer 1997). 182 dieser Mädchen mit Fluor waren in der hormonalen Ruheperiode, von ihnen waren bereits 39,3% vortherapiert, meistens mit Antimykotika. Allerdings waren 64 von 73 Pilzkulturen negativ! Wenn die Pilzkultur positiv war, dann waren die Mädchen im Mittel bereits 14,2 Jahre alt, d. h. unter Östrogeneinfluss. Das kann aus eigenen Erfahrungen mit einer kleinen kindergynäkologischen Sprechstunde bestätigt werden (Mendling u. Rüttgers 1988).

Über die Ursachenverteilung von Vulvovaginitissymptomen in Abhängigkeit vom Lebensalter der Kinder und Jugendlichen gibt ■ Abbildung 6.2 Auskunft (Heinz 1994).

Mit anderen Worten: Die Vulvovaginitis bei Kindern vor der Menarche ist praktisch immer bakteriell bedingt (► Übersicht).



■ **Abb. 6.1.** Häufigkeit von Vulvovaginitissymptomen. 5555 Patientinnen bis 16 Jahre. Untere Zahlenreihe: Lebensalter; Zahlenreihe darüber: Mädchen mit Vulvovaginitis. (Sprechstunde Kinder- und Jugendgynäkologie Krankenhaus Berlin-Lichtenberg; persönl. Mitteilung M. Heinz 2005)

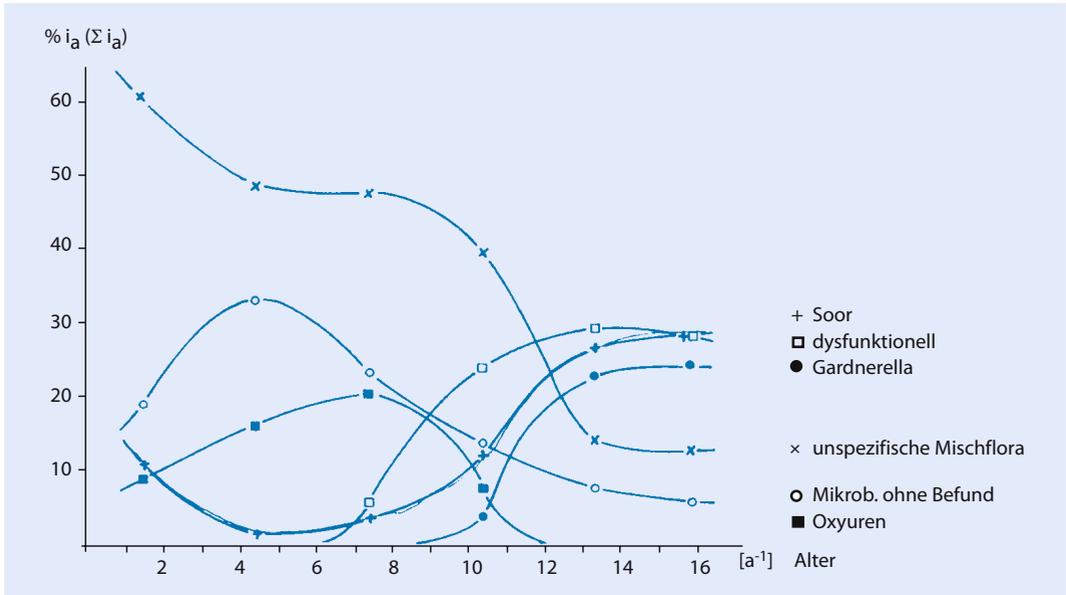
Ursache von Vulvovaginitis bei Kindern

- Bakteriell (Stuhlflora, Erreger aus Sandkasten etc.)
- Begleitend bei Kinderkrankheiten (z. B. Scharlach, Masern etc.)
- Oxyuren
- Fremdkörper (z. B. Spielzeug)
- Selten Hefepilze

In erster Linie handelt es sich dabei um Streptokokken und Fäkalkeime, aber auch um vulvovaginale Begleitinfektionen bei viralen HNO-Infektionen bzw. Kinderkrankheiten (Wachter 1997). Typisch ist auch die Vulvovaginitis durch A-Streptokokken bei Tonsillitis oder Scharlach (■ Abb. 6.3).

Auch Oxyuren können zur juckenden Vulvovaginitis führen.

Immer muss bei chronischem Fluor bzw. Vulvovaginitis an einen intravaginalen Fremdkörper gedacht werden. Kinder können beim Spielen alle möglichen Gegenstände in der Scheide verschwinden lassen (■ Abb. 6.4 und 6.5). Wird ein solcher Gegenstand nicht bemerkt und nicht entfernt, kann er später zu schweren narbigen Strikturen der Scheide führen! Folgender Fall soll das



■ **Abb. 6.2.** Ursachenverteilung in Abhängigkeit vom Lebensalter (*a*) bei 5555 Patientinnen mit Vulvovaginitissymptomen (*i*) (Gonorrhö *i* ~ 0,5%)



■ **Abb. 6.3.** 6 Jahre altes Mädchen mit A-Streptokokken-Vulvovaginitis



■ **Abb. 6.4.** 4 Jahre altes Mädchen mit Vulvovaginitis seit 6 Wochen



■ **Abb. 6.5.** Das gleiche Kind: Schaumstoffstücke des Teddybären und Pfennig nach Entfernen aus der Vagina als Ursache der Vulvovaginitis

verdeutlichen: Eine 16-jährige Jugendliche wird wegen schwerer Stenose im Bereich der mittleren Scheide eingewiesen (■ Abb. 6.6). Bei der späteren Operation wird eine von Bindegewebe umgebene Holzfigur eines »Mensch-ärgere-Dich-nicht«-Spieles entfernt (■ Abb. 6.7). Die Mutter erinnerte sich daraufhin, dass ihr Kind im Alter von 2 Jahren wochenlang starken Fluor hatte.

Auch im Kindesalter kommen sexuell übertragbare Krankheiten vor (Kohl u. Petzold 1996). Treten solche Erkrankungen in der Neugeborenenperiode auf, so sind sie normalerweise intrauterin oder perinatal (vertikal) erworben. Belegt ist das für *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, Herpes-simplex-Virus, humane Papillomviren und *Trichomonas vaginalis*.

Für Kinder zwischen 2 und 10 Jahren muss allerdings der sexuelle Missbrauch eindeutig an erster Stelle der Übertragungsmöglichkeiten angenommen werden. Allerdings können intrapartal übertragene humane Papillomvirusinfektionen auch nach mehreren Jahren erst manifest werden. Auch intrapartal übertragene Chlamydien können bis zu 3 Jahren nach der Geburt im Nasen-/Rachenraum nachgewiesen werden.

Nur geringe Verdachtsmomente auf sexuellen Missbrauch ergeben sich bei Nachweis mit einer Infektion mit Herpes simplex-Virus Typ 1 oder dem Nachweis von Mykoplasmen bzw. einer Bakteriellen Vaginose.



■ **Abb. 6.6.** 16-Jährige mit starker Stenose de Scheide



■ **Abb. 6.7.** Ursache der Stenose: Fremdkörper, der seit dem 2. Lebensjahr, als das Mädchen wochenlang Fluor hatte, in der Scheide war!

6.3.2 Diagnostik

Das Kind muss nicht immer vaginoskopiert werden. Die Vaginoskopie muss aber bei hartnäckiger Vulvovaginitis bzw. bei Verdacht auf Fremdkörper durchgeführt werden. Wenn das Kind ruhig ist, gelingt das mit den geeigneten Vaginoskopkalibern problemlos. Vaginalsekret wird mit einem dünnen Katheter über eine Spritze abgesaugt, damit eine kulturelle Untersuchung und ein Nativpräparat aus Vaginalsekret angelegt werden können. Wurmeier werden mit Tesafilmstreifen gesucht. Fremdkörper können mit einer speziellen kleinen Faszange entfernt werden. Eine Narkose ist bei geeignetem Umgang mit dem Kind selten erforderlich.

6.3.3 Therapie

Die Behandlung der Vulvovaginitis bei Kindern ist meist einfach und besteht ggf. in der Entfernung eines intravaginalen Fremdkörpers und in der kurzfristigen (oft ist nur eine Applikation erforderlich) intravaginalen Gabe von Estriol-Creme (Wachter 1997).

Ansonsten muss die adäquate spezifische Therapie der Vaginitis wie bei Erwachsenen gewählt werden (z. B. bei Candidose oder Trichomoniasis), die bei oraler Gabe gewichtsadaptiert erfolgt.

Literatur

- Boschitsch E, Gerstner G, Grünberger W. Die Vulvovaginitis im Kindesalter. Erfahrungen einer Kindergynäkologischen Ambulanz. *Fortschr Med* 1982; 99 (37): 1703–1708
- Dewhurst JC. *Gynecological disorders of infancy and childhood*. Cassell, London 1963
- Dobszay L. Beiträge zur Physiologie und Klinik der weiblichen Genitalorgane im Kindesalter. Barth, Leipzig Budapest 1939
- Heinz M. *Kinder- und Jugendgynäkologie in Sprechstunde und Klinik*. DÄV, Köln 1994
- Heinz M, Hoyme S. *Gynäkologie des Kindes- und Jugendalters*. Ferdinand Encke, Stuttgart 1974
- Huber A. Ein neues Vaginoskop für die Kindergynäkologie. *Geburth Frauenheilk* 1971; 31: 1117–1120
- Huber A, Hiersche HD. *Praxis der Gynäkologie im Kindes- und Jugendalter*. Georg Thieme, Stuttgart 1977
- Huffman JW. Gynecologic examination of premenarchal child. *Postgrad Med* 1959. 25: 169
- Kohl PK, Petzoldt D. Sexuell übertragbare Krankheiten im Kindesalter und sexueller Missbrauch. *Dt Ärztebl* 1996; 93 (Heft 7): A-391–394
- Königer H. *Fluor vaginalis in der Kinder- und Jugendgynäkologie*. Dissertation Ludwigs-Maximilian-Universität, München 1997
- Mendling W, Rüttgers H. *Kinder- und jugendgynäkologische Angebote nicht nur an Universitätskliniken möglich*. *Korrasion* 1988; 3: 25–27
- Peter R, Vesely K. *Kindergynäkologie*. VEB Georg Thieme, Leipzig 1966
- Schauffler GC. *Pediatric gynecology*. Year-Book Medical Publishers, Chicago 1942
- Terruhn V. Vaginoskopie mit dem Ballonvagoskop. Gleichzeitig ein Beitrag zur Extraktion von Fremdkörpern aus der kindlichen Scheide. *Geburth Frauenheilk* 1979; 39: 61–65
- Wachter I. Therapieerfolg mit der lokalen Applikation von Östriolalbe bei der Behandlung der kindlichen Vulvovaginitis. *Monatsschr Kinderheilk* 1997; 145: 266–268

Entwicklung der Mykologie in der deutschen Gynäkologie und Geburtshilfe

- 7.1 Gynäkologie – 62
- 7.2 Geburtshilfe – 64
- Literatur – 66

In der deutschsprachigen Gynäkologie und Geburtshilfe sind mykologische Themen seit etwa 100 Jahren oft nicht von Frauenärzten, sondern von Mikrobiologen oder Dermatologen beschrieben worden. Das betrifft besonders die Zeit vor etwa 1970 und das Teilgebiet der Gynäkologie. Insofern wird hier schon das allgemeine Phänomen deutlich, dass Mykologie leider nicht immer von den Fachärzten gepflegt wurde, in deren Fachgebiet Pilzkrankungen vorkommen können. Dieses Problem ist unbefriedigend gelöst, da es auch heute in der Frauenheilkunde nur wenige gibt, die sich mit den so häufigen Genitalmykosen wissenschaftlich und professionell beschäftigen.

Pilze mussten zunächst erst einmal entdeckt werden. Wie allgemein bekannt ist, begann die Mykologie vor etwa 165 Jahren mit der kurzen Veröffentlichung über den »Favus« von Johann Lucas Schönlein und den folgenden Beiträgen von Robert Remak, Bernhard von Langenbeck, Rudolf Virchow, Hugo Karl Plaut, Paul Gerson Unna u. a. (Meinhof 1991, Schadewaldt 1981). Wesentliche Voraussetzungen zur standardisierten kulturellen Untersuchung von Hefepilzen (und Dermatophyten) waren die von Raymond Sabouraud (1910) in seinem Buch »Les Teignes« zusammengefassten Empfehlungen.

7.1 Gynäkologie

Die ersten deutschsprachigen Untersuchungen zur Vaginalmykose bzw. zu Eigenschaften von *Candida albicans*, die über Kasuistiken hinausreichen, stammen von Albert Döderlein, damals Privatdozent für Gynäkologie und 1. Assistenzarzt an der Universitäts-Frauenklinik in Leipzig. Seine Monographie »Das Scheidensekret und seine Bedeutung für das Puerperalfieber« (1892) ist naturgemäß berühmter wegen der ausführlichen Beschreibung der nach ihm benannten Laktobazillen. Er setzte sich aber damals auch mit der vaginalen Hefepilzbesiedlung auseinander und zitierte die bekannte Literatur. Dabei wird erkennbar, dass er eng mit Hugo Carl Plaut zusammenarbeitete. Döderlein fand ähnlich wie Haussmann (1870) und Winckel (1866), dass bei schwangeren Frauen Hefepilze häufiger in der Scheide vorkommen und im Wochenbett meist von selbst verschwinden.

Er schrieb:

Einen Anhaltspunkt dafür, warum bei Schwangeren relativ viel häufiger als bei Nichtschwangeren Soorpilze in der Scheide vorkommen, giebt, wie ich glaube, die Thatsache, dass ich Soorpilze nur aus intensiv saurem, gesundem Sekret erhielt, das bei Schwangeren in reichlicherem Maße vorhanden ist und den Soorpilzen bessere Entwicklungsbedingungen bietet als bei Nichtschwangeren. ... Ich glaube nach meinen Beobachtungen vielmehr schliessen zur dürfen, dass das normale saure Scheidensekret darum die Ansiedelung der Soorpilze begünstigt, weil andere saprophytische Keime in demselben fehlen.

Diesen Feststellungen ist auch heute kaum noch etwas hinzuzufügen.

Ludwig Nürnberger, Direktor der Universitäts-Frauenklinik in Halle, fasste 1930 den damaligen Kenntnisstand über die Pilzkrankungen der Scheide auf 12 Seiten zusammen und zitierte alle wesentlichen Autoren. Dabei wird erkennbar, dass es außer den unter dem Abschnitt »Geburtshilfe« zitierten Autoren (► Abschn. 7.2) nur sehr wenige gibt, die sich mit Hefepilzen beschäftigt haben. Außerdem ist auch 1930 das Dilemma des Dimorphismus nicht gelöst, denn er unterscheidet zwischen Soor, *Leptothrix* und *Streptothrix*.

So blieb es einer Reihe ausländischer Autoren [z. B. den Amerikanern Plass, Hesseltine und Borts (Plass et al. 1931) u. a.] vorbehalten, die Vulvovaginalmykose zu beschreiben.

Mit der Gründung der Gesellschaft für Medizinische Mykologie der DDR am 21.5.1960 in Berlin und der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft am 15.1.1961 in Essen, die im August 1991 auf der gemeinsamen Jahrestagung wiederum in Essen vereinigt wurden (die Gesellschaft der DDR hatte sich im Januar 1991 aufgelöst), und mit Nystatin beginnt um 1960 die moderne medizinische Mykologie.

Die Entdeckung des ersten spezifischen Antimykotikums Nystatin hat mit dem Beginn der 60er Jahre einen neuen Impuls zur Erforschung verschiedener Pilzkrankungen gegeben, von denen auch die Gynäkologen profitierten. Es ist

unübersehbar, dass die Unterstützung der Industriefirmen hier wichtig und hilfreich war, doch waren es auch zunächst wiederum Dermatologen und Mikrobiologen, die u. a. gynäkologische Mykosen beschrieben (Polemann, Grimmer, Kalkoff, Schabinski, Gemeinhardt, Rieth, Meinhof, Nolting u. Fegeler, der Internist Wegmann u. a.).

Mit Heinz Spitzbart, Professor an der Universitäts-Frauenklinik Leipzig und später Erfurt, war seit Beginn der 60er Jahre erstmals wieder ein Gynäkologe auf mykologischem Gebiet tätig und ist dieser Thematik mit mehreren Untersuchungen über die Epidemiologie von Vulvovaginalmykosen, deren Behandlung und deren Schwierigkeiten (z. B. Spitzbart 1960, 1993) bis heute treu geblieben.

Philipp Lachenicht, Chefarzt des St.-Franziskus-Hospitals in Bielefeld, unter Mitarbeit von Jürgen Potel, Institut für Mikrobiologie der Medizinischen Hochschule Hannover und später Leiter der Bakteriologischen Forschungsabteilung der Asta-Werke in Brackwede, war einer der Ersten, der systematisch die Frage der Partnerinfektionen kulturell untersuchte und auch eine Speziesdifferenzierung der Hefearten vornahm. In 60% der untersuchten Fälle wurden am Penis des Mannes gleiche Hefearten wie in der Vagina der Frau gefunden, weshalb Lachenicht auf die gleichzeitige Partnerbehandlung Wert legte. Außerdem machte er als einer der Ersten deutlich: »Auffallendstes Ergebnis bei der Auswertung der Differenzierung der Sproßpilzarten war das Überwiegen von *Torulopsis glabrata* bei den Frauen, die mit der ersten Behandlungskur nicht pilzfrei wurden. Bei einem Sproßpilzwechsel im Verlauf mehrfach notwendiger Behandlungen, der 9mal bei 25 Frauen, d. h. in 36% beobachtet wurde, war *Torulopsis glabrata* auffällig häufig beteiligt.« (Lachenicht u. Potel 1974)

Im Jahr 1969 wurde das 1967 patentierte, erste antimykotisch wirksame Azol Clotrimazol von Manfred Plempel (Chefmykologe der BAYER AG Leverkusen) im Pharmaforschungszentrum in Wuppertal entwickelt (Plempel et al. 1969). Plempel (8.4.1930–1.11.1994), ein international hochgeachteter Wissenschaftler, hat durch Förderung mykologischer Fortbildungsseminare, die von Hans Rieth (Hamburg), dem Dermatologen Wolf Meinhof (Aachen) und dem Autor (damals Wuppertal)

durchgeführt wurden, wesentlich zum mykologischen Wissen auch der Gynäkologen beigetragen (Müller 1998).

An der Universitäts-Frauenklinik Rostock hatte sich Gerd Neumann mit der vaginalen Keimbeseidelung beschäftigt und zusammen mit der Mikrobiologin Ursula Kaben In-vitro-Untersuchungen durchgeführt und festgestellt, dass Östrogene und Gestagene das Wachstum von *Candida albicans* und *Torulopsis glabrata* nicht fördern (Neumann u. Kaben 1971).

Die ersten Untersuchungen zu intravaginalen Erreger-Wirt-Interaktionen entstammen aus der fruchtbaren Zusammenarbeit zwischen dem Emmendinger niedergelassenen Gynäkologen Brunolf Nold mit Johannes Müller, dem späteren Vorsitzenden der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft und Präsidenten der International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM). Er hatte mit seinen Mitarbeitern schon frühzeitig die Bedeutung der antigenen Eigenschaften von Hefepilzoberflächen für die Wirtreaktion und damit die klinischen Erscheinungen erkannt und mit B. Nold und anderen zwischen 1976 und 1988 untersucht (Müller 1988, Müller u. Nold 1981). Ergebnis dieser soliden Studien sind u. a. erstmalige Erkenntnisse darüber, dass nicht die Vielzahl von Hefepilzzellen, sondern ihre antigene Potenz für die Stärke klinischer Symptome verantwortlich zu sein scheint und dass bei Frauen mit Vaginalmykosen mehr Döderlein-Stäbchen als bei vaginal gesunden Frauen gezählt werden können, die durch eine lokale Azoltherapie nicht entscheidend reduziert werden.

In den letzten Jahren wurde die gynäkologische Mykologie von zwei Entwicklungen geprägt: Einerseits ist als Folge von inzwischen etwa 185 eigenen gynäkologisch-mykologischen Seminaren mit mikroskopischen Übungen ein stark verbesserter mykologischer Kenntnisstand bei Frauenärzten in Deutschland erreicht worden. In den alten Bundesländern ist es seitdem meist üblich, Hefepilzkulturen in der eigenen Praxis anzulegen und oft liegen auch genügend Kenntnisse für eine grobe morphologische Differenzierung zwischen *Candida albicans*, *Candida glabrata* und *Candida krusei* vor. Die erste Gesamtdarstellung gynäkologischer Mykologie für Frauenärzte als Mono-

graphie ist inzwischen fast 20 Jahre alt (Mendling 1987).

Andererseits hat sich auch die gynäkologische Mykologie immer mehr immunologischen Fragen zugewandt und es wurden ab etwa 1987 in Deutschland erstmals intravaginale und periphere humorale und zelluläre Mechanismen der Abwehr untersucht (Mendling und Koldovsky 1989, Spitzbart 1993), bisher leider allerdings ohne praktischen Nutzen für die betroffenen Patientinnen. Im Zeichen der auch in der Wissenschaft zunehmenden Globalisierung ist seit ca. 1995 die fruchtbare Kooperation zwischen der Münchner Arbeitsgruppe um Ernst Rainer Weissenbacher mit Steven Witkin von Bedeutung, dem Chef des Instituts für Immunologie am Weill Medical Center der Cornell University New York. Er ist zurzeit wissenschaftlicher Kristallisationspunkt für die gynäkologisch-infektiologische Immunologie weltweit. Zudem steht die gesamte mikrobiologische (und somit auch mykologische) Diagnostik durch neue molekularbiologische Methoden zur Artbestimmung vor einem revolutionären Wandel.

Abschließend sollte betont werden, dass die Untersuchung von Vulvovaginalmykosen trotz ihrer Bedeutung im Alltag zu allen Zeiten nur Steckenpferd einiger weniger Gynäkologen gewesen ist.

Es wäre sehr vorteilhaft, wenn es an einer deutschen Universität einen Lehrstuhl für Mykologie gäbe. Dadurch würden wichtige wissenschaftliche Impulse gesetzt und auch Studierende zur wissenschaftlichen Arbeit, z. B. in Form einer Dissertationsarbeit, motiviert. Die Vorstellung, dass die Mykologie nur als kaum wissenschaftlich bearbeitetes Randgebiet innerhalb der Laboratoriumsmedizin besteht, wird der zunehmenden klinischen Bedeutung dieses Gebietes nicht gerecht. Außerdem sind Gynäkologen und Geburtshelfer aufgerufen, sich mehr als bisher mit diesem Teilgebiet ihres Faches zu beschäftigen. In der Vergangenheit hat es sich dabei als besonders vorteilhaft erwiesen, wenn ein interessierter Kliniker mit einem Wissenschaftler aus einer Universität oder einer Industriefirma zusammenarbeitete (Lachenicht und Potel, Nold und Müller, Schnell und Plempel, Mendling und Plempel). Solche Verbindungen gilt es auch zukünftig zu suchen und zu fördern.

7.2 Geburtshilfe

Der schwedische Oberarzt im Allgemeinen Kinderhause zu Stockholm, Fredrik Theodor Berg, schrieb im Jahre 1846 eine Monographie unter dem Titel »Om Torsk hos barn«, die von dem »Doktor der Medizin und Chirurgie und ausübendem Arzte und Mitglieder des Gesundheitsrathes zu Bremen« Gerhard von dem Busch ins Deutsche übersetzt und unter dem Titel »Über die Schwämmchen bei Kindern« (Berg 1848) allgemein bekannt geworden ist. Zwar hatte sich bereits Hippokrates mit den »Aphthen« beschäftigt, und Berg weist auch auf über 150 Schriften und 135 weitere Autoren hin, die das Problem des Neugeborenensoors in den vergangenen 2000 Jahren immer wieder bearbeitet hatten, doch war er der Erste, der den Kausalzusammenhang zwischen dieser Erkrankung und Hefepilzen aufklären konnte. Es »blieben in Ulm bei Neugeborenen und jüngeren Kindern nicht 10 von 100 verschont«, die Krankheit war »mitunter sogar tödlich« (Riedlin 1693, zitiert bei Berg 1948), und im Pariser Findelhaus sollen im Jahre 1741 5 von 6 Kindern an Soor gestorben sein.

Die Zuordnung des neu entdeckten Pilzes bereitete wegen seiner verschiedenartigen Morphologie allerdings noch Schwierigkeiten.

Für den noch unbekanntem Dimorphismus der Hefepilze spricht die folgende Beschreibung des Geburtshelfers Louis Mayer (1862): »Aehnliche Verhältnisse finden wir in der Symptomatologie des Soor. Dieser stimmt wie in manchem Anderen so auch hinsichtlich der differenziellen Diagnose mit unserer Verschimmelung überein -. Darin nämlich, dass eine sichere Diagnose nur mit Hülfe des Mikroskops zu stellen ist.«

Die Bedeutung der mikroskopischen Beurteilung des Vaginalsekretes war zu früheren Zeiten jedenfalls selbstverständlicher als vielerorts heute, was durch die folgende Kasuistik des damals berühmten Geburtshelfers Eduard Martin (Jena) verdeutlicht wird (Martin 1856):

Am 15. October 1855 wurde die geburtshülfliche Poliklinik zu Jena für die angeblich an lästigem, die Nachtruhe raubendem Brennen und Jucken der Genitalien nebst Schleimfluss leidende Z. in einem benachbarten Dorfe ver-

langt. ... Die gegenwärtigen sehr quälenden Beschwerden leitete sie von einem Besuche des Vogelschiessens in Jena her, bei welchem ihr Gebiether, ein Mühlknappe, sie in ihre Heimath zurückbegleitet hatte. ... Nachdem ich die Kranke in die unter meiner Leitung stehende Gebäranstalt am 21. October aufgenommen, ergab die Untersuchung mit dem Speculum eine intensive Röthung und ungewöhnliche Schwellung der ganzen Scheide, und den gedachten weisslich-fleckigen Beleg über die Schleimhaut ausgebreitet. Unter dem Mikroskop erschien dieser Beleg aus einfachen, platten Epithelien, welche zum Theil noch eng aneinander hafteten, aus Schleim und Eiterkörperchen und aus einer Unmasse von Pilzfäden zusammengesetzt und auf das mannigfaltigste verfilzt. ... Dieser mikroskopische Befund wurde von den Professoren Schleiden und Domrich bestätigt.

Der Geburtshelfer Winckel aus Rostock beobachtete bereits 1866 richtig, dass Pilze in der Vagina Schwangerer meist von selbst während des Wochenbettes verschwinden.

Der praktische Arzt in Berlin B. Haussmann war wohl der erste deutschsprachige Autor, der sich ausführlich mit der gesamten Vaginalflora auseinandersetzte. Seine Monographie »Die Parasiten der weiblichen Geschlechtsorgane des Menschen und einiger Thiere nebst einem Beitrage zur Entstehung des Oidium albicans Rob.« (Haussmann 1870) wurde viel beachtet. Haussmann war der Erste, der darauf hinwies, dass Hefepilze aus der Scheide und dem Darm der werdenden Mutter auf das Neugeborene übertragen werden können und forderte deshalb eine rechtzeitige Behandlung der Schwangeren mit Wassereinspritzungen in die Scheide für die Dauer einer Woche bei leichten Formen oder mit Cuprum sulfuricum bei schwereren Verläufen. Er war der Auffassung, dass etwa bei 11 % der Schwangeren und bei etwa 1–2% der nichtschwangeren Frauen Hefepilze in der Scheide vorkämen. Pilzkulturen gab es damals noch nicht!

Auch der Erfinder des Kaiserschnitts hat sich mit Hefepilzen beschäftigt. Ferdinand Adolf Kehrer, Ordinarius für Frauenheilkunde der Universität Heidelberg 1881–1902, fand um 1883 Hefepilze in der Luft, an den Brustwarzen stillender Mütter,

auf Schnullern, in alten Sauggläsern, auf Warzenhütchen, Badeschwämmen, an Bettzeug und an Gegenständen in der Umgebung soorkrankter Kinder, im Badewasser, im Stuhl von Kindern, auf Fingern des Wartepersonals und den Händen der Kinder (Kehrer 1883).

Die umfangreichste deutschsprachige Untersuchung über die so genannte Soorkrankheit dürfte von Berthold Epstein (1924) stammen, der sie in Zusammenarbeit mit dem Hygienischen Institut der Deutschen Universität und der Deutschen Universitäts-Kinderklinik in der Böhmisches Landesfindelanstalt Prag anstellte. In Tier- und Laborversuchen, Kasuistiken und prospektiven kulturellen Untersuchungen an hunderten von Müttern, Ammen und Kindern fand er horizontale Infektketten, die er auf die mütterliche Hefepilzkolonisation des Mundes zurückführte. Aus hygienischen Überlegungen und der Sorge vor Keimübertragungen scheute er aber leider vaginale Untersuchungen vor oder während der Geburt und lehnte deshalb die Ansicht Haussmanns ab, dass die kindliche Hefepilzinfektion vertikal während der Geburt entstehe. Dennoch kam er ähnlich wie Haussmann zu der Auffassung: »In weiterer Verfolgung unserer Anschauung von der Übertragung von Soorpilzen von Mutter auf Kind erscheint es uns zweckmäßig, die Behandlung bei den Müttern prophylaktisch schon zur Zeit der Gravidität und in den ersten Wochenbettstagen in Form von Mundspülungen mit borsäurehaltigen Mundwässern einsetzen zu lassen.« (Epstein 1924)

Es vergingen 30 Jahre, bis erstmalig wieder in Deutschland Untersuchungen zur neonatalen Mykose begannen. Der Anstoß dazu kam aus der Universitäts-Hautklinik Hamburg-Eppendorf unter der Leitung des Biochemikers und Dermatologen J. Kimmig, der mit dem damaligen praktischen Arzt Hans Rieth mykologische Untersuchungen durchführte und in die Jahrzehnte geäußerte Forderung Rieths mündete: »Jedes Neugeborene hat einen Rechtsanspruch auf pilzfreie Geburtswege!« (Rüther et al. 1958). Aus dieser Zeit stammt auch die Dissertation »Experimentelle Untersuchungen über das Vorkommen von Hefepilzen bei Neugeborenen und Säuglingen« des späteren Gynäkologen Heinz Malicke (1963).

Der Träger der Ernst-von-Bergmann-Plakette der Bundesärztekammer Hans Rieth (11.12.1914

bis 10.2.1994; Mendling et al. 1994) hat außerordentlichen Einfluss auf die Förderung mykologischen Wissens auch in der Frauenheilkunde gehabt und auch den Autor sehr unterstützt, obwohl er kein Gynäkologe, sondern praktischer Arzt war. Er war Gründungsmitglied der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft, Schriftleiter der Fachzeitschrift »mykosen« und 53 Jahre lang ehrenamtlicher Leiter des eigens von ihm und für ihn eingerichteten mykologischen Labors (mit der hervorragenden MTA Vera Splanemann) in der Universitäts-Hautklinik Hamburg-Eppendorf.

Am konsequentesten hat sich Renate Blaschke-Hellmessen aus dem Institut für medizinische Mikrobiologie und Epidemiologie der Medizinischen Akademie »Carl-Gustav-Carus« in Dresden zusammen mit dem Chef der Neonatologie an der Kinderklinik R. Schwarze mit den Untersuchungen zum Vorkommen von Hefepilzen bei Kindern und deren Müttern beschäftigt. Ihr gelang es erstmalig, stammspezifische Merkmale der Spezies *Candida albicans* (Lipase, Proteinase, Antibiogramm und morphologische Besonderheiten) für epidemiologische Aussagen bei der Ermittlung von Infektketten zwischen Mutter und Kind nutzbar zu machen (Blaschke-Hellmessen 1968). Sie forderte auch eine prophylaktische präpartale Scheidenbehandlung, die in einer prospektiven Untersuchung von Johannes Dieter Schnell seit 1971 in der damaligen Rheinischen Landesfrauenklinik und Hebammenlehranstalt Wuppertal (Schnell 1982) durchgeführt wurde. Dabei gelang es erstmalig nachzuweisen, dass eine präpartale intravaginale Behandlung der Mutter mit Clotrimazol zu einer signifikanten Reduktion der neonatalen Mykose führt.

So hat es etwa 100 Jahre ständiger Nachweise und teilweiser Wiederholungen gebraucht, um diese alte Forderung für kurze Zeit sogar zu einer Pflicht in der Mutterschaftsvorsorge zu machen, denn die Kassenärztliche Bundesvereinigung nahm von 1985 bis 1987 die so genannte vaginale Soorprophylaxe in die Mutterschaftsrichtlinien der Kassenärzte auf.

Eigene Untersuchungen an Frühgeborenen und deren Müttern zeigen, dass die Candidämie sehr kleiner Frühgeborener meist nosokomial bedingt ist (Laskus et al. 1998).

Literatur

- Berg FT. Über die Schwämmchen bei Kindern. J.G. Heyse, Bremen 1848
- Blaschke-Hellmessen R. Epidemiologische Untersuchungen zum Vorkommen von Hefepilzen bei Kindern und deren Müttern. mykosen 1968; 11: 611–616
- Döderlein A. Das Scheidensekret und seine Bedeutung für das Puerperalfieber. E. Besold, Leipzig 1892
- Epstein B. Studien zur Soorkrankheit. Jahrb Kinderheilk 1924; 104: 128–182
- Hausmann D. Die Parasiten der weiblichen Geschlechtsorgane des Menschen und einiger Thiere. Nebst einem Beitrage zur Entstehung des *Oidium albicans* Rob. A. Hirschwald, Berlin 1870
- Kehrer FA. Versuche der Anzüchtung über den Soorpilz. C. Winter, Heidelberg 1883
- Lachenicht P, Potel J. Untersuchungen zur lokalen Chemotherapie und zur Epidemiologie der weiblichen Genitalmykose. I. Mitteilung: Chemotherapie. II. Mitteilung: Epidemiologie. Arzneimittel Forschg (Drug Res) 1974; 24: 525–529, 529–533
- Laskus A, Mendling W, Runge K, Schmidt A. Ist die Candida-Septikämie von Frühgeborenen eine nosokomiale Infektion? Eine prospektive Studie. mycoses 1998; 41 (Suppl. 2): 37–40
- Malicke H. Experimentelle Untersuchungen über das Vorkommen von Hefepilzen bei Neugeborenen und Säuglingen. Inaugural-Dissertation Hamburg 1963
- Martin E. Ueber Entstehung und Verpflanzung des Aphthophyton. Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med. (Virchow's Arch.) Bd. IX, 1856: 460–463
- Mayer L. Die pflanzlichen Parasiten der weiblichen Sexualorgane in ihrer praktischen Bedeutung. Monatsschr. für Geburtskd. u. Frauenkrankh 1862; 20: 2–16
- Meinhof W. 150 Jahre medizinische Mykologie seit Johann Lucas Schönlein. In: Hornstein OP, Meinhof W (Hrsg.) Fortschritte der Mykologie, 150 Jahre nach Johann Lucas Schönlein. Beiträge zur Dermatologie, Bd. 14, perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft, Erlangen 1991, S 21–33
- Mendling W. Die Vulvovaginalkandidose. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo 1987
- Mendling W., Koldovsky U. Immunological findings in patients with chronically recurrent vaginal candidosis and new therapeutical approaches. Mycoses 1989; 32:386–390
- Mendling W., Neumann G, Weissenbacher ER. Zum Tode von Prof. Dr. med. Dr. med. vet. h.c. Hans Rieth, 10. Februar 1994. Frauenarzt 1994; 35: 968–969
- Müller J. Manfred Plempel – Leben und Werk. mycoses 1998; 41 (Suppl. 1): 20–26
- Müller J. Host reactions in recurrent vaginal mycoses. In Ludwig H (ed.) Mycosis of the female genitals. International Workshop, Luxembourg. Schattauer, New York 1988, pp 53–64
- Müller J, Nold, B. Quantitative Aspekte der vaginalen Mykoflora und ihre Beziehungen zur klinischen Symptomatik

- bei Kolpitis-Patientinnen. In Seeliger H.P.R. (ed.) Gyn-Travogen-Monographie. Excerpta Medica, Amsterdam Oxford Princeton 1981, pp 21–30
- Neumann G, Kaben U. Einfluß von Ostriol, Östradiolbenzoat, Progesteron, Lochialsekret und Fruchtwasser auf das Wachstum von Hefepilzen in vitro. Zentralbl Gynäkol 1971; 93: 1147–1151
- Nürnberg L. Die Erkrankungen der Scheide. II. Die Pilzerkrankungen der Scheide. In: Stoeckel W (Hrsg.) Handbuch der Gynäkologie, 3., völlig neu bearb. u. erweit. Aufl. des Handbuchs der Gynäkologie von J. Veit, 5. Band, 2. Hälfte, J.F. Bergmann, München 1930, S 377–389
- Plass ED, Hesseltine HC, Borts IH. Monilia Vulvo-vaginitis. Am J Obstet Gynecol 1931; 21: 320–334
- Plempel M, Bartmann K, Büchel KH, Regel E. Bay b 5097, a new orally applicable antifungal substance with broad-spectrum activity. Antimicrob Agents Chemother 1969: 271–274
- Rüther E, Rieth H, Koch H. Die Bedeutung der Candidamykosen (Moniliasis) für Gynäkologie und Geburtshilfe. Geburtsh Frauenheilk 1958; 18: 22–35
- Sabouraud R. Les Teignes. Masson, Paris 1910
- Schadewaldt H. Anfänge der Medizinischen Mykologie in Deutschland. mykosen 1981; 24: 654–667
- Schnell JD. Vaginalmykose und perinatale Pilzinfektion. Karger, Basel 1982
- Spitzbart H. Über die Häufigkeit von Vaginalmykosen bei gynäkologischen Erkrankungen. Gynaecologia 1960; 150: 298–305
- Spitzbart H. Die Bedeutung der Candidaserologie für die rezidivierende Vaginalcandidose. In: Metzner G, Wissler JH (Hrsg.) Erkrankungen mit Immunpathogenesen – Neue Therapiemöglichkeiten. Zuckschwerdt, München 1993, S 55-58
- Winckel F. Über die Bedeutung pflanzlicher Parasiten der Scheide bei Schwangeren. Berl Klin Wochenschr 1866; 3: 237–239

Vulvovaginalkandidose

- 8.1 Mykologischer Überblick – 70
- 8.2 Gynäkologisch relevante Hefepilzerkrankungen – 73
- 8.3 Vorkommen und Bedeutung von Candidaarten beim Menschen – 78
- 8.4 Genitale Candidakolonisation der Frau – 82
- 8.5 Kolonisation in der Schwangerschaft und neonatale Mykosen – 86
- 8.6 Immunpathogenese der chronisch rezidivierenden Vaginalkandidose – 93
- 8.7 Stress als Ursache der Vaginalkandidose – 95
- 8.8 Anamnese – 96
- 8.9 Klinik – 96
- 8.10 Charakteristika von Vaginalmykosen in Abhängigkeit von der Candidaart – 101
- 8.11 Diagnostik – 103
- 8.12 Therapie – 111
- Literatur – 132

8.1 Mykologischer Überblick

In der medizinischen Mykologie wird zwischen Mykoallergien, z. B. durch inhalierte Schimmelpilze, Mykotoxikosen, z. B. durch das leberschädigende Aflatoxin des *Aspergillus flavus*, Myzetismus, z. B. durch irrtümlichen oder missbräuchlichen Genuss von giftigen, berauschenden Hutpilzen, und Mykosen, nämlich den Infektionen durch Pilze, unterschieden.

Bei den Mykosen wird aus vernünftigen diagnostischen und therapeutischen Gründen zwischen Dermatophyten, Hefen und Schimmelpilzen unterschieden (D-H-S-System nach Rieth 1967).

In Europa sind Dermatophyten im Vulvabereich (■ Abb. 8.1) eine Rarität und werden dann am ehesten von *Trichophyton rubrum* und *Trichophyton mentagrophytes* sowie *Epidermophyton floccosum* verursacht (Grimmer 1969, Korting 2005).

Als Rarität wurde eine Trichophytie der Brustdrüse beschrieben, die zunächst als inflammatorisches Mammakarzinom missdeutet worden war (Huhn u. Stock 1977).

Schimmelpilzkrankungen sind im gynäkologischen Bereich unbekannt.

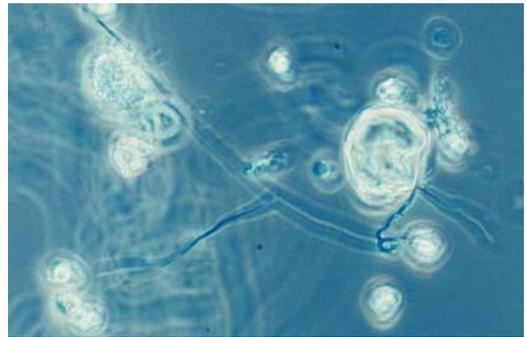
Bei der Interpretation von Nativpräparaten aus Vaginalsekret mit Kochsalzlösung ist aber Vorsicht geboten, wenn Myzelien und Konidien identifiziert werden (■ Abb. 8.2). Dies führte einmal zu der Annahme, es handle sich um *Penicillium* im Vaginalsekret (Schnell u. Plempel 1972). Stattdessen handelte es sich um eine Verunreinigung der Kochsalzlösung, in der sich Schimmelpilze wochenlang gut halten können. Gelegentlich kann das in der Praxis vorkommen.

Die Hefe *Geotrichum candidum*, die früher als hefeähnlicher Schimmelpilz (Milchschnitzpilz) bezeichnet wurde und relativ häufig den Darm kolonisiert, kann gelegentlich aus Vaginalsekret ohne Krankheitszeichen isoliert werden. *Geotrichum candidum* wächst auf Sabouraud-2%-Glucose-Agar in weißen Kolonien mit kurzen Luftmyzelien (■ Abb. 8.3). Mikroskopisch sind, besonders auf Reissagar, Myzelien erkennbar, die in kurze, sprosszellähnliche Glieder (Arthrosporen) zerfallen können (■ Abb. 8.4).

Die Pityriasis versicolor wird durch den dimorphen, imperfekten Deuteromyzeten *Malasse-*



■ Abb. 8.1. Dermatophytose der Genitalregion durch *Trichophyton rubrum* (Dank an Prof. Wolf Meinhof, Dormitz, für die Überlassung des Fotos)



■ Abb. 8.2. Myzelien von Schimmelpilzen aus der kontaminierten Kochsalzlösung

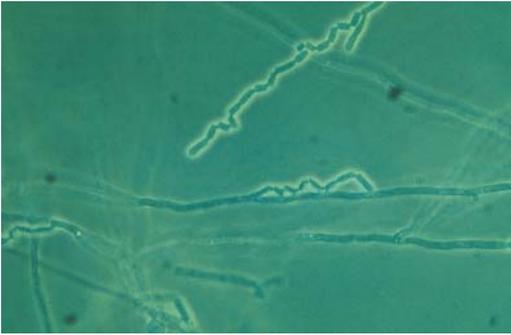
zia furfur hervorgerufen. Er tritt in einer Hefe- und einer Myzelphase auf und kann gelegentlich auch im Vulvabereich gelb-braune, schuppige Erscheinungen verursachen.

In der gynäkologischen Praxis sind die Erreger von Mykosen jedoch praktisch immer fakultativ pathogene imperfekte Hefepilze der Gattung *Candida*. Vor 1984 waren sie in die Gattung *Candida* und die Gattung *Torulopsis* unterteilt, wurden jedoch nach einer Empfehlung von Yarrow und Meyer (1978) aus taxonomischen Gründen in die Gattung *Candida* überführt (Kreger van Rij 1984, Kurtzman u. Fell 1998).

Nach der Terminologie der Humanmykosen, dem Verzeichnis der anerkannten deutschen Krankheitsbezeichnungen, veröffentlicht im Auftrag der International Society for Human and Animal My-



▣ **Abb. 8.3.** *Geotrichum candidum* auf Sabouraud-Dextrose-Agar



▣ **Abb. 8.4.** *Geotrichum candidum* im Nativpräparat von Reisagar: Arthrosporen und Myzelien

cology (ISHAM; Loeffler 1983), sprechen wir bei Hefepilzkrankungen (Levurosen) von Kandidosen. Besonders im amerikanischen Schrifttum wird gern die Bezeichnung Candidiasis benutzt, deren Endung aber parasitären Erkrankungen vorbehalten sein soll (z. B. Trichomoniasis). Aus Rücksicht auf die Angloamerikaner wurden die Bezeichnungen »Candidosis« und »Candidiasis« später gleichberechtigten gelassen.

Nach Odds et al. (1992) soll bei der Bezeichnung einer Mykose die Erkrankung A durch Pilz X (»pathology A due to fungus x«) gebraucht werden, z. B. »Vaginitis durch *Candida krusei*« oder »*Candida albicans*-Vulvitis«.

Es gibt Hefepilzarten, die unter bestimmten Bedingungen durch Zellverschmelzung mehrere intrazelluläre Askosporen als Fruchtkformen bil-

den können (askosporogene Hefen). Sie werden deshalb innerhalb der Familie der Saccharomycetaceae (Hefen im engeren Sinne) zu den perfekten Hefen gezählt, wie z. B. die Backhefe *Saccharomyces cerevisiae*. Man betrachtet sie i. Allg. nicht als pathogen, obwohl Hinweise in der Literatur (Eng et al. 1984, Glöckner et al. 2004, Mendling et al. 2004, Sobel et al. 1993) und 3 eigene einzelne Beobachtungen das in Frage stellen (► Abschn. 8.2.6 und 8.10.3).

Bei anderen Hefepilzen hat man bisher keine Askosporenbildung beobachtet und zählt sie deshalb zu den asporogenen, imperfekten Hefen.

Im Vulvabereich werden gewöhnlich *Candida*- und *Rhodoturula*-arten isoliert, selten auch *Trichosporon cutaneum* und *Geotrichum candidum*. Als Krankheitserreger spielen lediglich *Candida*-arten eine Rolle.

Derzeit sind 160 verschiedene *Candida*-arten bei Kurtzman und Fell (1998) aufgeführt. *Candida dubliniensis* wird dort in einer Fußnote erwähnt und noch nicht offiziell als eigene Art geführt. *Candida africana* (Tietz et al. 2001) ist erst später beschrieben worden und möglicherweise nur eine Variante von *Candida albicans*. Kreger van Rij (1984) beschrieb 205 *Candida*-arten, der Vorgänger Lodder (1971) 81 Arten und zusätzlich 36 *Torulopsis*-arten.

Die übliche Einteilung in »Hefen« bzw. »*Candida*-arten« erweckt den Eindruck, es handele sich um nahe Verwandte. Das ist aber überhaupt nicht so! Im strengen wissenschaftlichen Sinne der Botanik ist die Hefe nur eine Erscheinungsform von ganz unterschiedlichen Pilzen (Hof 2003a, Kurtzman u. Fell 1998; ▣ Tab. 8.1).

So werden unter den Deuteromyzeten willkürlich solche Pilze einsortiert, von denen bisher keine sexuellen Stadien bekannt sind (▣ Tab. 8.2), und »*Candida*-arten« gehören eigentlich ganz verschiedenen Genera an (▣ Tab. 8.3).

Die Zuordnung und Taxonomie der Pilze ist noch nicht abgeschlossen (Greuter 1994).

Fast alle *Candida*-arten gelten als apathogen und können teilweise sogar industriell genutzt werden (z. B. *Candida kefyr*, *Candida utilis*, *Candida lipolytica* u. a.). Nur weniger als 20 dieser *Candida*-arten sind bisher als fakultativ pathogen bekannt (▣ Tab. 8.4).

■ **Tab. 8.1.** Grobeinteilung der Pilze nach botanischen Kriterien mit einigen Beispielen (nach Hof 2003a)

A	»Schleimpilze« (Myxomyzeten)	
B	Falsche Mehлтаupilze (Oomyzeten): zellulosehaltig	
C	Echte Pilze (Eumyzeten): chitinhaltig	
	<i>Niedere Pilze</i>	
	Zygomyzeten	Mucor, Rhizopus u. a.
	<i>Höhere Pilze</i>	
	Chitridiomycota	
	Ascomycota (»Schlauchpilze«)	Saccharomyces, Trichophyton, Microsporon, Histoplasma, Aspergillus, Penicillium, Pneumocystis, Geotrichum u. a.
	Basidiomycota (»Ständerpilze«)	Boletus edulis, Agaricus, Amanita, Ustilago, Cryptococcus u. a.
	Deuteromycota (»fungi imperfecti«)	Candida albicans, Trichosporon, Epidermophyton u. a.

■ **Tab. 8.2.** Phylogenetische Verwandtschaft einzelner medizinisch relevanter »Hefen«. (Mod. nach Hof 2003a)

Deuteromyzeten	Askomyzeten	Basidiomyzeten	Zygomyzeten
C. albicans C. tropicalis C. parapsilosis	a) Euaskomyzeten, u. a. Trichosporon b) Hemiaskomyzeten C. albicans C. tropicalis C. parapsilosis C. lipolyticus C. krusei S. cerevisiae C. glabrata Geotrichum candidum c) Archiaskomyzeten, u. a. Pneumozystis carinii	a) Ustilagomyzeten, keine medizinisch relevanten b) Hymenomyzeten, u. a. Cryptococcus neoformans Melassezia furfur c) Urediniomyzeten, keine medizinisch relevanten	Keine Hefen

■ **Tab. 8.3.** Heterogenität einiger Candidaarten. (Mod. nach Hof 2003a)

Teleomorph (geschlechtliche Form)	Anamorph (ungeschlechtliche Form)
Clavisporea lusitaniae Debaryomyces hansenii Issatchenkia orientalis Kluyveromyces marxianus Pichia guilliermondii	Candida lusitaniae Candida famata Candida krusei Candida kefyr Candida guilliermondii

■ **Tab. 8.4.** Fakultativ pathogene Candidaarten. (Mod. nach Odds 1988 und Coleman DC et al. 1998)

Häufig	Selten
Candida albicans Candida glabrata Candida tropicalis Candida parapsilosis Candida guilliermondii Candida krusei Candida kefyr Candida lusitaniae Candida veswanathii	Candida africana Candida catenulata Candida dubliniensis Candida famata Candida haemulonii Candida holmii Candida inconspicua Candida intermedia Candida lusitania Candida norvegensis Candida rugosa Candida utilis Candida ceylanoides

Candida glabrata gilt als zweithäufigste Hefe bei Candidämien, gefolgt von Candida tropicalis; Candida parapsilosis ist besonders bei katheterassoziierten Infektionen zu finden.

8.2 Gynäkologisch relevante Hefepilzkrankungen

8.2.1 *Candida albicans*

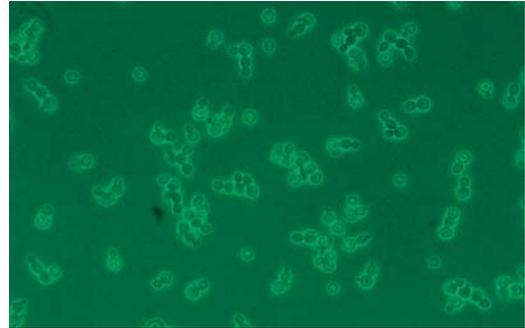
Candida albicans (Robin) Berkhout, von Robin 1853 als *Oidium albicans* und von Berkhout 1923 als *Candida albicans* bezeichnet, ist im Laufe der Jahre mit mindesten 100 verschiedenen Namen bedacht worden (Kreger van Rij 1984). Sie ist eine dimorphe asporogene Hefe. *Candida albicans* kann unter verschiedenen In-vitro- und In-vivo-Bedingungen typische Wachstumsformen ausbilden, die von Preusser (1982) in schönen Fotos wiedergegeben wurden. Auf Pepton-Glukose-Agar (z. B. Sabouraud-2%-Glukose-Agar) wächst sie normalerweise in Form von rundovalen Sprosszellen (■ Abb. 8.5; Blastosporen, Hefeform, Y = Yeast-Form) von etwa 4–10 µm Größe.

Unter bestimmten Bedingungen, z. B. auf Reisagar, bei herabgesetztem O₂-Partialdruck bzw. bei Invasion im Gewebe werden durch apikales Wachstum der Blastosporen Pseudohyphen (■ Abb. 8.6) ausgebildet, die ein Pseudomyzel bilden können (M-, Myzelform). *Candida albicans* kann auch wie Schimmelpilze ein echtes Myzel bilden, das strickleiterartig aussieht und elektronenmikroskopisch durch Septen und Poren erkannt werden kann (Scherwitz et al. 1978).

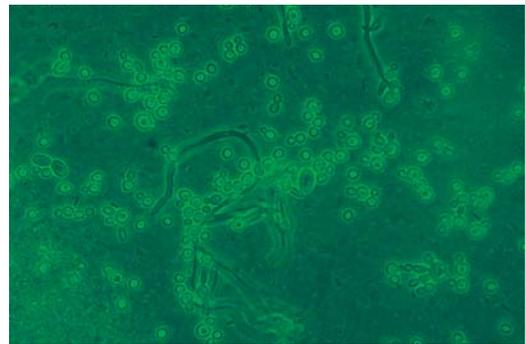
Blastosporen werden oft als die saprophytäre Variante im Organismus angesehen, was sicher nicht richtig ist. Einerseits wurde bei einer prospektiven Studie, bei der mittels Computeranalyse die Zellmorphologie von *Candida albicans* im Vaginalsekret untersucht wurde, kein Zusammenhang zwischen Morphologie und Symptomatik gefunden (Merson-Davies et al. 1991), andererseits ist bekannt, dass *Candida glabrata* und seine Verwandten auch bei lebensbedrohlichen Infektionen keine Hyphen bilden (Redondo-Lopez et al. 1990, Wegmann 1990).

Makroskopisch sind die Kolonien auf Sabouraud-2%-Glukose-Agar elfenbeinfarben, meist matt glänzend, ohne Luftmyzel und mit typischem Geruch (■ Abb. 8.7).

Es wurden bei morphologisch und biochemisch einheitlichen Stämmen von *Candida albicans* 3 verschiedene Serotypen differenziert, von denen



■ Abb. 8.5. *Candida albicans*: Blastosporen



■ Abb. 8.6. *Candida albicans*: Pseudohyphen



■ Abb. 8.7. Reinkultur von *C. albicans* auf Sabouraud-Glukose-Agar

der Serotyp A am häufigsten vorkommt (Hasenclever u. Mitchel 1961, Müller u. Kirchhoff 1969).

Auf dem nährstoffarmen Reisagar nach Taschdjian (1953) und Rieth et al. (1958) bildet *Candida albicans* (ebenso wie die verwandten Arten *Can-*

didia africana und *Candida dubliniensis*) typische Chlamydosporen (Mantelsporen; ■ Abb. 8.8).

Im Blutserum und auf bestimmten Agarmedien (Müller 1980) bildet *Candida albicans* mit 80–90% Verlässlichkeit Keimschläuche. Sie treten schon nach 1–4 h aus der Sprosszelle ohne trennende Zellwand als Ausstülpung hervor und können sich zu Myzelien weiterentwickeln (Scherwitz u. Rassner 1978, Taschdjian et al. 1960).

Zur sicheren Differenzierung einer Hefeart sind neben der Erkennung morphologischer Charakteristika meist zusätzliche Untersuchungen ihrer Zuckerassimilation und -fermentation erforderlich. *Candida albicans* fermentiert z. B. Glukose und Maltose und assimiliert diese und andere Kohlenhydrate. Diese Eigenschaften können mit verschiedenen im Handel befindlichen Systemen nachgewiesen werden.

Beim Übergang von der Kolonisation zur Infektion kommt es zunächst zur Adhärenz der



■ **Abb. 8.8.** Sprosszellen (Blastosporen), Pseudohyphen und christbaumkugelartige Chlamydosporen (Mantelsporen) von *Candida albicans* auf Reis-Agar

Sprosszelle an die oberflächlichen Epithelien (Andersson u. Odds 1985, Kimura u. Pearsall 1980, Sobel et al. 1981), wobei die Keimschlauchbildung eine bedeutende Rolle zu spielen scheint. *Candida albicans* besitzt eine stärkere adhäsive Potenz als andere Candidaarten (Ring et al. 1980).

Candida albicans gilt als der Prototyp eines opportunistischen Erregers, das bedeutet, dass es nur dann zur Infektion und Ausbreitung kommt, wenn der Wirtsorganismus prädisponiert ist. Wenn *Candida albicans* in eine hefepilzfreie gesunde Scheide gegeben wird, entwickelt sich nur selten nach wenigen Tagen eine Kandidose. Oft ist der Hefepilz sogar nach wenigen Wochen kulturell nicht mehr nachweisbar (Hildick-Smith et al. 1964). Je nach Schwere der Disposition kommt es zu unterschiedlich starkem Ausmaß einer Mykose. Das Spektrum reicht von einer banalen akuten Vaginalkandidose bis zur tödlichen akuten Candidasepsis.

Candida albicans besitzt eine ausgeprägte pH-Toleranz zwischen 2 und 11 (Meinhof 1974), verträgt niedrige und hohe Temperaturen, besitzt eine kurze Generationszeit und kann den Nährstoffgewinn allmählich von Kohlenhydraten auf Eiweiß verlagern (Krempf-Lamprecht 1990). Außerdem kann *Candida albicans* ein immunsuppressives Mykotoxin (Gliotoxin) bilden, das anscheinend in den Fällen vorkommt, wenn es zur Infektion kommt (Shah et al. 1995). Weitere besondere Pathogenitätsmerkmale von *Candida albicans* sind im Folgenden aufgeführt (Coulter 1991, Ghanoum u. Abu Elteen 1990, Rüchel 1991).

8.2.1.1 Dimorphismus

Der Dimorphismus, d. h. das Vorkommen als Sprosszelle (Blastospore) und als Pseudomyzel oder sogar als Myzel spielt eine Rolle bei der Pathogenität. Temperaturen um 37°C, Zink-, Eisen- und Magnesiummangel sowie pH-Werte um 6,5 begünstigen die Myzelphase (Buffo et al. 1984, Ismail u. Bedell 1986). Schon 2 h nach Inkubation im Serum bilden Blastosporen von *Candida albicans* Keimschläuche aus, die der Beginn von echter Myzelbildung sind und, offensichtlich durch Enzymaktivitäten an der Spitze begünstigt, das Wirtsgewebe penetrieren (Farrell et al. 1983). Doch sind auch die Sprosszellen selbst pathogen (Shephard 1985).

8.2.1.2 Proteasen und Phospholipasen

Nach der Adhärenz am Wirtsepithel kommt es zur Nutzung der wirtseigenen Eiweiße und Fette. Dazu dienen proteolytische Enzyme, sekretorische Aspartatproteinasen (SAP 1-10; Ghannoum 2000, Rüchel 1986, Rüchel et al. 1983). Die Proteasenaktivität korreliert positiv mit der Pathogenität bei Vulvovaginalkandidosen (Cassone et al. 1987).

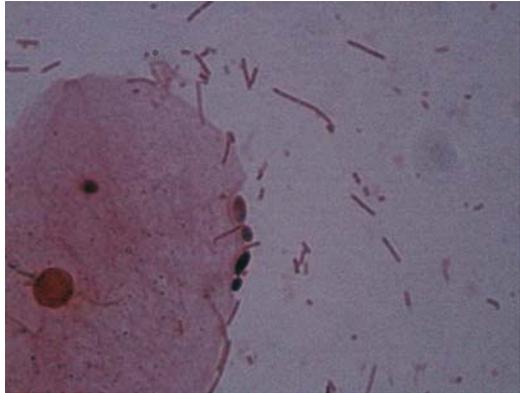
Phospholipasen werden an der wachsenden Spitze von Pseudomyzelien gefunden und fördern offensichtlich die Penetrationsfähigkeit der Hefepilze (Banno et al. 1985, Barrett-Bee et al. 1985, de Bernardis et al. 1990, Ghannoum 2000). Bernhard Hube gelang es als Erstem aus Göttingen, das Gen der sekretorischen Aspartatprotease von *Candida albicans* zu identifizieren (Hube et al. 1991, Naglik et al. 2003).

Neuerdings wurden außerdem offensichtlich bedeutsame Enzyme gefunden, die im Glyoxylatzyklus von *Candida albicans* dafür sorgen, dass diese in Makrophagen überleben kann (Lattif et al. 2006, Lorenz u. Fink 2001).

8.2.1.3 Siderophore

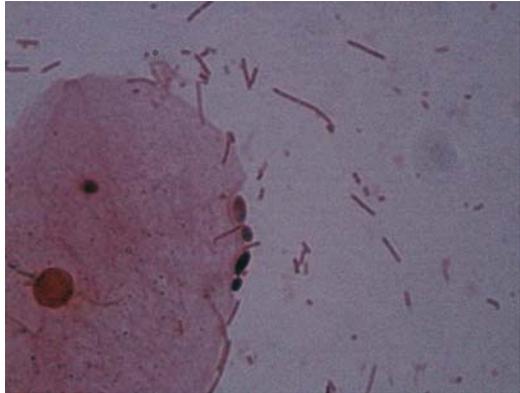
Candida albicans ist außerdem in der Lage, das lebensnotwendige Eisen aus Eisen enthaltenden Proteinen des Wirts mit Hilfe von Siderophoren (Eisenträgern) binden und transportieren zu können (Ismail u. Lupan 1986). Es gibt mehrere Typen von Siderophoren in der Natur, von denen *Candida albicans* 2 besitzt (Hof 2003a, Krempf-Lamprecht 1990).

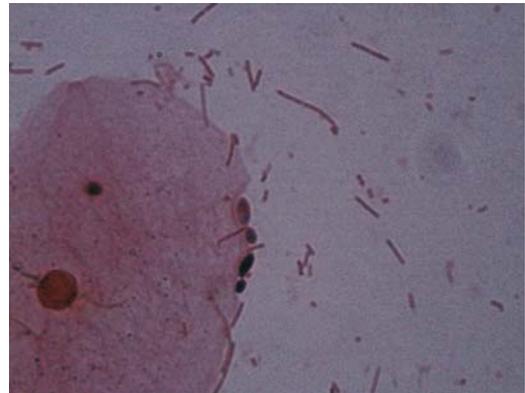
8.2.1.4 Adhärenz

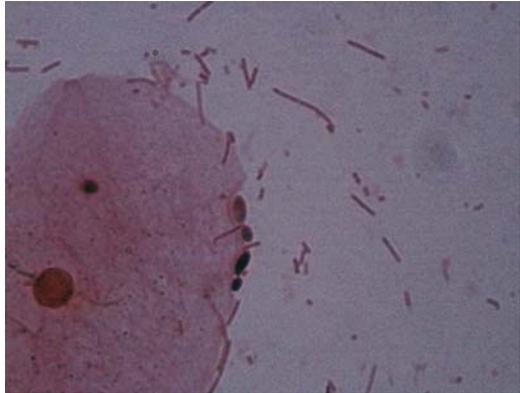
Bei der Interaktion mit dem Wirtsorganismus ist jedoch erste Voraussetzung für eine Infektion die Fähigkeit der Adhärenz am Wirtsepithel (Persi et al. 1985, Samaranyake u. MacFarlane 1982, Sobel et al. 1981, Sobel et al. 1984;  Abb. 8.9), die auf komplementären Oberflächenstrukturen beider Partner (Lecithin) beruht (Sharon u. Lis 1972).

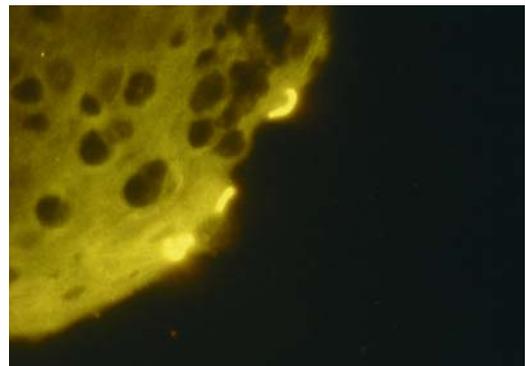
Es handelt es sich dabei um eine strukturbedingte Bindung zwischen einem Protein (Adhäsion der Hefezelle) und einem speziellen Zuckerrest (Fucose) als Rezeptor der Epithelzelle. Das Adhäsion von *Candida albicans* konnte elektronenmikroskopisch

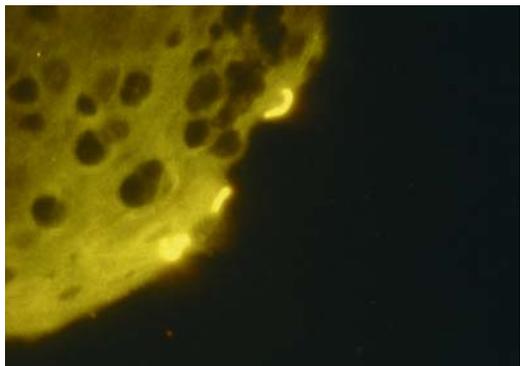
dargestellt werden. Es besteht aus einem Manno-protein der Zellwand. Auch bei kaum pathogenen Arten, wie z. B. *Saccharomyces cerevisiae*, kann diese Fähigkeit zur Adhärenz vorkommen.

Von *Candida albicans* infizierte Vaginalepithelien können 8–10 Zelllagen tief Sprosszellen und kurze Pseudomyzelien enthalten, die sowohl intra- als auch extrazellulär liegen (Schnell u. Voigt 1974). Lichtmikroskopische histologische Untersuchungen bei kulturell gesicherter Vaginalmykose verlaufen nach Rüther et al. (1958) und nach eigenen Beobachtungen jedoch meist unbefriedigend, da nur oberste Epithelschichten befallen sind ( Abb. 8.10). Das bestätigen auch erste Biofilmmuntersuchungen (Swidsinski et al. 2005).



 **Abb. 8.9.** Adhärenz von *Candida albicans* am Vaginalepithel bei Vaginalmykose; Gram-Präparat



 **Abb. 8.10.** Biopsie aus der Vagina bei Vaginalkandidose; Fluoreszenz-in-situ-Hybridisation (FisH) von *Candida albicans*; nur oberflächliches Vorkommen

8.2.1.5 Molekulares Mimikry

Candida albicans hat die Fähigkeit, sich im Wirtsorganismus zu tarnen. Denaturierte Mannoproteine der Zellwand sind kaum antigen wirksam, und bestimmte Oligosaccharidfragmente wirken immunsuppressiv (Nelson et al. 1991), und »asteroidbodies«, die aus Matrixproteinen und Candidazellwandkomplexen zu bestehen scheinen, scheinen eine Schutzschicht gegen Phagozytose zu bilden. Auch ähnelt ein glukosereguliertes Protein, das von *Candida albicans* produziert wird, menschlichen Komplementrezeptoren, so dass eine Phagozytosehemmung resultiert (Calderone u. Braun 1991).

8.2.1.6 »Phänotyp-switching«

Bei rezidivierenden Vaginalmykosen wurde beobachtet, dass die gleiche Hefe mit jedem Rezidiv einen anderen Phänotypen (bis zu 7 wurden beobachtet) ausbildet, der sich makroskopisch in der Kolonieform und -oberfläche und biologisch in Adhärenz und Empfindlichkeit gegen Granulozyten von seinem Vorläufer unterscheidet (Kolotila u. Diamond 1990, Soll et al. 1989). So selektieren sich dabei besonders pathogene Stämme heraus (Gargani et al. 1989).

8.2.1.7 Wechselwirkungen zwischen Hefepilzen und Bakterien im Vaginalepithel?

Über die Interaktion der Stoffwechselprodukte von Hefepilzen und z. B. anaeroben Bakterien der Vagina ist wenig bekannt (Neumann 1988). Wohl aber weiß man, dass die Amine der Anaerobier bei bakterieller Vaginose einen fungistatischen Effekt ausüben.

Akivo Lenzner aus Tartu/Estland hat sich intensiv mit dem Stoffwechsel von Laktobazillen beschäftigt und eine Art züchten können, die fungistisch wirkt, Milchsäure bildet und sogar einen schmackhaften Joghurt produzieren kann (Lenzner et al. 1994).

8.2.2 *Candida dubliniensis*

Candida dubliniensis wurde 1995 (Sullivan et al. 1995) beschrieben und wird bei der Routinediag-

nostik mit *Candida albicans* verwechselt. Eine phänotypische Differenzierung zu *Candida albicans* ist nämlich nicht möglich (Mähnß et al. 2005). Aus retrospektiven Nachbestimmungen von Stämmen, die in Labors deponiert sind und früher als *Candida albicans* bezeichnet wurden, ist ein Anteil von 2,1% als *Candida dubliniensis* identifiziert worden (Odds et al. 1998).

In prospektiven Untersuchungen wurde *Candida dubliniensis* in 32% der Fälle bei HIV-/Aids-Patienten gefunden, insbesondere im Rachengurgelwasser von Männern. In einer Häufigkeit von 0,8–3,5% wurde diese Art bei Gesunden und in 14,6% der Fälle bei oraler Kandidose identifiziert.

Es sind bisher kaum prospektive Untersuchungen aus dem Gebiet der Frauenheilkunde und Geburtshilfe durchgeführt worden. In einer prospektiven Untersuchung in Berlin (Niemann 2005) wurde die Art nur einmal bei einer asymptomatischen gesunden Frau in der 6. Schwangerschaftswoche aus der Vagina isoliert. In der anderen prospektiven Studie von 1644 Candidaisolaten einer Frauenklinik in Kuwait wurde die Art einmal aus der Scheide und zweimal aus Urin (zusammen 0,2%) isoliert (Al-Sweih et al. 2005).

Somit ist *Candida dubliniensis* bisher in der Gynäkologie und Geburtshilfe ohne Bedeutung (Fotedar u. Al-Hedaithy 2005, Sullivan u. Coleman 2001).

Die Art scheint eine geringere Virulenz als *Candida albicans* zu haben, da sie weniger Phospholipase- und sekretorische Aspartat-Proteinase-Aktivität aufweist (Fotedar u. Al-Hedaithy 2005).

Die Behandlung erfolgt wie bei *Candida albicans*. Es gibt aber Berichte über eine Disposition zur Fluconazolresistenz nach In-vitro-Exposition und auch nach klinischen Berichten (Moran et al. 1997).

8.2.3 *Candida africana*

Tietz et al. (2001) beschrieben eine Candidaart, die *Candida albicans* sehr ähnlich ist und *Candida africana* genannt wurde, weil sie aus der Vagina von u. a. afrikanischen Frauen entnommen war. Sie wird bei Routineuntersuchungen nicht entdeckt und als *Candida albicans* interpretiert. In

einer prospektiven Therapiestudie bei Frauen mit akuter Vaginalkandidose in Polen und Deutschland wurde sie einmal bei 679 untersuchten Patientinnen identifiziert (Mendling et al. 2004). Bisher muss angenommen werden, dass klinische Symptomatik und Therapie gleich der von *Candida albicans* sind, sie aber in der Frauenheilkunde bisher von geringer Bedeutung ist und es auch keine therapeutischen Probleme gibt (Czaika 2004). Es fehlt bisher eine internationale Anerkennung als neue Spezies.

8.2.4 *Candida glabrata*

Candida glabrata, seit 1917 *Cryptococcus glabratus* und seit 1938 *Torulopsis glabrata* genannt gewesen, wurde von Yarrow und Meyer (1978) bzw. Kreger-van Rij (1984) der Gattung *Candida* zugeordnet, da sie wie andere Candidaarten gelegentlich, allerdings sehr selten, sehr kurze, längliche Zellen bilden kann, die an Pseudohyphen erinnern. Normalerweise sind die Blastosporen 2,5–6 µm groß und einzeln oder paarig liegend (Abb. 8.11). Sie sind haploid. *Candida glabrata* ist die zweithäufigste Hefe in der Medizin und spielt eine wichtige Rolle als oft gegen Polyene und Azolantimykotika schlecht empfindlicher Keim, besonders bei immunsupprimierten Patienten. Auf Sabouraud-Agar wachsen weiße, glänzend glatte Kolonien mit Hefegeruch (Abb. 8.12). Nach dem genetischen Code ist die Art aber mit *Saccharomyces cerevisiae* verwandt, kann Biofilme bilden und fordert zukünftiges wissenschaftliches Interesse heraus wegen ihrer für die Pathogenität interessanten Lektine, die anders als bei *Candida albicans* codiert sind (Kaur et al. 2005).

8.2.5 *Candida krusei*

Candida krusei ist die nichtsexuelle, anamorphe Form von *Issatchenkia orientalis*. Die Sprosszellen sind oft länglich und bis zu 14 µm groß (Abb. 8.13) und können üppige Pseudomyzelien bilden. Auf Sabouraud-Agar wachsen am Rand und auf der Oberfläche rau-fransige, cremefarbene Kolonien, die eher unangenehm wie Schweiß riechen (Abb. 8.14). Sie

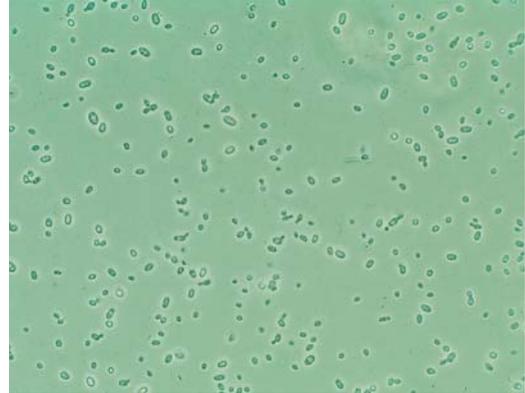


Abb. 8.11. *Candida glabrata*: kleinere Sprosszellen als die von *Candida albicans*, keine Pseudohyphen



Abb. 8.12. *Candida glabrata* auf Sabouraud-Glukose-Agar

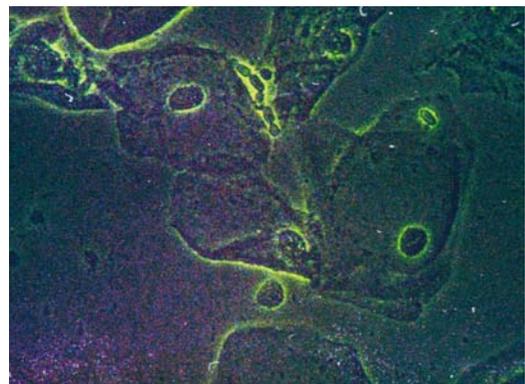
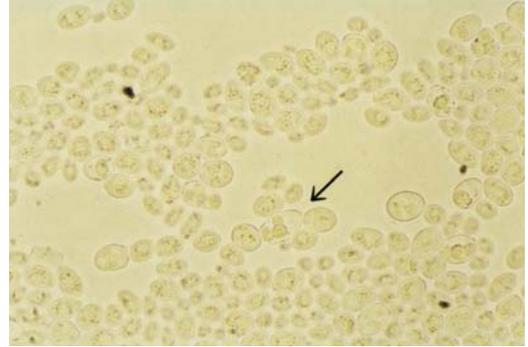


Abb. 8.13. *Candida krusei* im Nativpräparat aus Vaginalsekret bei einer Patientin mit *Candida-krusei*-Vaginitis



▣ Abb. 8.14. *Candida krusei* auf Sabouraud-Glukose-Agar



▣ Abb. 8.15. *Saccharomyces cerevisiae*, Nativpräparat von Reisagar: Sprosszellen mit intrazellulären Askosporen

ist gegen Azole resistent. *Candida krusei* kann bei Kindern Diarrhö und bei Immunsuppression Systemmykosen verursachen (Ellis 1994).

8.2.6 *Saccharomyces cerevisiae*

Saccharomyces cerevisiae (Bäcker- oder Bierhefe) ist eine askosporogene Hefe mit rundlichen Zellen von 3–21 µm Größe. Pseudohyphen können gebildet werden. Die Vermehrung geschieht entweder durch Sprossung oder geschlechtlich durch Bildung von 3–4 intrazellulären Askosporen (▣ Abb. 8.15 und 8.16). Obwohl sie allgemein als apathogen gilt und als *Saccharomyces boulardii* (Perenterol) als Darmprobiotikum Verwendung findet (Brewes u. Schröder 2000), sind Infektionen und Sepsisfälle bekannt geworden (► Abschn. 8.10.3).

»Candida here, Candida there. Candida everywhere!« (George Bernhard Shaw, *Candida*, 1889)

8.3 Vorkommen und Bedeutung von Candidaarten beim Menschen

»Candida here, Candida there,
Candida everywhere!«
(George Bernhard Shaw, *Candida*, 1889)

Renate Blaschke-Hellmessen (1999) hat eine Zusammenfassung der Standorte für *Candida* aus medizinisch-hygienischer Sicht erstellt.



▣ Abb. 8.16a,b. *Saccharomyces cerevisiae* auf Sabouraud-Glukose-Agar (a) sieht wie *Candida albicans* (b) aus

Demnach sind die Vorkommen von *Candida*-spezies beim Menschen in einen primären und einen sekundären Standort und in *Candida albicans* und Non-*albicans*-Spezies unterteilt (▣ Tab. 8.5).

So geht z. B. das Vorkommen von *Candida albicans* in 5–9% von vorher gespendeten Frau-

■ **Tab. 8.5.** Standorte/Vorkommen der Candidaspezies (Blaschke-Hellmessen 1999)

Spezies	Primärer Standort	Sekundäres Vorkommen
Candida albicans	Gesunde Menschen und warmblütige Tiere: Orintestinaltrakt	Abwehrgeschwächte Menschen: Schleimhäute, Haut, innere Organe
	Nicht ubiquitär in der Natur	Selten, nach Kontamination durch Mensch und Tier in der Umwelt, auf Lebens- und Futtermitteln
Non-Candida-albicans	Gesunde Menschen und warmblütige Tiere: Orintestinaltrakt	Abwehrgeschwächte Menschen: wie Candida albicans
	Ubiquitär in der Natur: Erdboden, Pflanzen, Lebens- und Futtermittel	

■ **Tab. 8.6.** Mykoflora im Orintestinaltrakt. (Mod. nach Müller 1982)

Mykoflora	Lokalisation	Sprosspilze
Kommensal (permanent resident)	Mund-Rachen-Raum, Dickdarm	Insbesondere: Candida albicans, Candida glabrata, Candida parapsilosis, Candida tropicalis, Candida kefyr, Candida krusei
Passager (transient)	Magen und Dünndarm	Sprosspilzarten der Gattungen: Candida, Rhodoturla, Trichosporon, Saccharomyces mit und ohne medizinische Bedeutung

enmilchproben (Blaschke-Hellmessen et al. 1991) auf den gestillten Säugling der Spenderin mit Mundkandidose als primäres Keimreservoir zurück.

Das »Reservoir« der Hefepilze im Orintestinaltrakt ist nicht physiologisch! Die kommensale bzw. passagere Mykoflora des Menschen ist eine, wenn auch häufige, Kolonisation. Erst klinische Erkrankungen durch Hefepilze sind Kandidosen. Insofern ist die kommensale Mundflora keine orale Kandidose (Reinel et al. 2004) und bedarf deshalb genauso wie die kommensale Flora des Dickdarms beim immunkompetenten Menschen keiner Behandlung (■ Tab. 8.6)!

Die Besiedlung des Menschen mit Hefepilzen hat anscheinend im Laufe der letzten Jahrzehnte nicht zugenommen, wohl aber scheinen veränderte Lebensumstände und Einflüsse der modernen Medizin bestimmte Risikogruppen zu vermehrten Infektionen zu prädisponieren (Infektion = Kolonisation + Disposition!).

Bei gesunden Menschen beiderlei Geschlechts nimmt mit steigendem Alter die Besiedlung der gesunden Körperhaut mit nichtpathogenen und fakultativ pathogenen Hefepilzen zu. Sie liegt üblicherweise im Falle von Candida albicans bei etwa 5% (Rieth 1979).

Oehlschlägel et al. (1985) konnten auf der gesunden Haut von 135 Männern und Frauen in 44,2% der Fälle Candida glabrata und andere (damals so genannte) Torulopsisarten und in 19,4% andere Candidaarten nachweisen.

Jeder zweite Gesunde ist in der Mundhöhle von Candida albicans besiedelt, ein Befund, der seit Jahrzehnten weltweit und selbst bei Naturvölkern verbreitet ist (Heber et al. 1975). Bei Zahnprothesenträgern und den kariösen Gebissen werden fast immer fakultativ pathogene Hefepilze gefunden (Spiechowicz u. Weyman-Rzucidlo 1971, Vandebussche u. Swinne 1984). Bei polnischen Kindern wurden in 76% der Fälle Hefepilze gefunden (Pawlik u. Macura 2002). Diese Sprosspilze beteiligen

sich innerhalb kariöser Läsionen aktiv an der Säurebildung aus Kohlenhydraten und fördern so saprophytär den Abbau von nekrotisch-organischen Substanzen am avitalen Zahn (Wetzel u. Sziegoleit 1990). Der Magen-Darm-Trakt ist als bedeutendes Hefepilzreservoir bekannt, zumal die Salzsäure des Magens *Candida albicans* kaum beeinträchtigt: Sie überlebt bei einem pH von 2 und einem pH von 11 (Meinhof 1974)! Auch *Candida glabrata* und *Candida krusei* sind in der Lage, sich bei einem pH über 2 zu vermehren, *Candida tropicalis* bei einem pH über 3. Somit passieren sie den Magen problemlos und sind damit im Dickdarm zu finden.

Bei Rektum- und Stuhluntersuchungen wird in durchschnittlich 20–30% der Fälle der Nachweis von fakultativ pathogenen Hefepilzen erbracht (Benham u. Hopkins 1933, Blaschke-Hellmessen et al. 1979, Bernhardt u. Knoke 2003, Odds 1979). Die unphysiologische Besiedlung des Darmes mit Hefepilzen wird auch allgemeinmedizinisch und dermatologisch kontrovers diskutiert, da sie eine Triggerfunktion für Neurodermitis, Psoriasis und das seborrhoische Ekzem haben soll (Menzel 1992) und möglicherweise für Allergisierungen verschiedener Art über das Immunsystem der Darmwand verantwortlich ist.

Es wird jedoch, oft von Heilpraktikern, behauptet, dass eine Hefepilzbesiedlung des Darmes werdender Mütter über eine Azetaldehydbildung eine Funktionsstörung beim fetalen Gehirn mit der Veranlagung zu späterer Hyperaktivität und Dyslexie auslösen soll. Diese und andere spekulative Vorstellungen gehen auf den Amerikaner Rochlitz (1989) zurück. Dabei werden seit Jahrzehnten bekannte Tatsachen über die intestinale Hefepilzkolonisation und ihre Bekämpfung unter ökologischen, energetischen, psychiatrischen, aber oft nicht wissenschaftlichen Aspekten gesehen und in Verbindung gebracht mit Müdigkeit, Blähungen, Muskelschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Libidoverlust, prämenstruellen Beschwerden, Depressionen, Kurzatmigkeit, Heißhunger auf Süßes, muffigem Körpergeruch, Roemheld-Syndrom usw. (z. B. Truss 1981). Ähnliche Ansichten wurden als »Candidiasis hypersensitivity-syndrome« oder »The yeast connection« bezeichnet. Schon 1986 hat das » Executive Committee of the American

Academy of allergy and immunology« eine ablehnende Stellungnahme veröffentlicht und den Schluss gezogen, dass ein solches Syndrom spekulativ und unbewiesen ist (Andersson et al. 1986, Odds 2002), da die gleichen Symptome auch ohne Hefepilznachweis im Darm vorkamen.

Wohl aber gibt es eine candidaassoziierte Diarrhö (Levine et al. 1995). Sie ist zwar selten, aber es wurden weltweit 524 Fälle gefunden, in denen *Candida* als einziger identifizierter pathogener Keim vorkam und in denen die Diarrhö nach antimykotischer Therapie verschwand.

Eine eigene Beobachtung bei einer etwa 48-jährigen Patientin verlief folgendermaßen: Es wurde über rezidivierende Durchfälle, Juckreiz in den Augen sowie juckende Rötungen an chronischen Druckstellen (BH, Gürtel) geklagt. Im Stuhl wurde reichlich *Candida albicans* nachgewiesen. Eine 2-wöchige Behandlung mit Nystatin ließ alle Beschwerden, die seit Monaten angehalten hatten, verschwinden.

Die Frage, ob eine Hefepilzkolonisation des Darmes zu Flatulenz führt, wird aber offensichtlich überbewertet, da die Gasproduktion von *Candida* bei 10^5 pro Gramm Stuhl im Darm nur 0,005% der Gasproduktion der bakteriellen Mikroflora beträgt (Bernhardt 1996).

Es ist umstritten, ob die vaginale Hefeflora als kommensal/resident oder passager/transient bezeichnet werden soll. Letztere schadet dem Wirt nicht und nützt ihm nicht. Die kommensale Flora nützt und schadet zwar auch nicht, ist aber sehr beständig und kann sich vermehren.

Für das Verständnis von Mykosen ist es ganz besonders wichtig, dass die Kandidose als Erkrankung der Erkrankten gilt (Infektion = Kolonisation + Disposition!). Deshalb ist die fakultativ pathogene Mykoflora bei einer Abwehrschwächung des Wirtsorganismus (onkologische Patienten, Patienten auf Intensivstationen etc.) die endogene Quelle von Candidaseptikämien oder Organkandidosen.

Die im Darm befindlichen Hefen können möglicherweise nach dem berühmten Selbstversuch von Krause et al. (1969) durch Persorption in die Blutbahn gelangen. Diese Persorption wird von Kritikern immer wieder in Frage gestellt (z. B. Hof 1995, 2003b), gilt bei anderen jedoch als nachgewiesen (Male 1988).

Leider werden viele Mykosen nicht rechtzeitig bemerkt. Im Jahr 1980 fanden Bernhardt und Knoke (2003) bei fortlaufend untersuchten internistischen Patienten in 1,9% eine Ösophagusmykose, die in 75% durch *Candida albicans* und in 5% durch *Candida glabrata* verursacht worden war. Die gleichen Untersucher stellten 1997/1998 eine Verschiebung des Anteiles von *Candida albicans* auf 3,5% und von *Candida glabrata* auf 12% fest. Alle Patienten hatten einen deutlich erhöhten Apache-II-Score von 29,5 (»acute physiology and chronic health evaluation«). Nur die Hälfte der Patienten hatte typische Symptome. Die große und zunehmende Bedeutung von Kandidosen und Aspergillose zeigt sich besonders in der modernen Hämatookologie, der Transplantationsmedizin, der Bauchchirurgie nach Pankreatitis oder gastrointestinalen Perforationen und der Intensivmedizin.

Eine Elimination von kolonisierenden Hefen aus den primären Standorten, z. B. dem Dickdarm, ist nicht komplett möglich. Bei entsprechender medikamentöser Behandlung gelingt lediglich eine mehr oder weniger erhebliche Reduzierung dieser Flora. Müller (1993) sprach deshalb treffenderweise vom Dauerausscheider Mensch (■ Tab. 8.7–8.10).

Als Hinweis für eine geringgradige Immunschwächung durch Langzeitkontakte mit gastrointestinalen kommensalen Hefen wird bei den meisten Erwachsenen ein Anticandida-Antikörper-Basis-/Normaltiter gefunden. Auch das ist ein Grund dafür, weshalb bei Vaginalkandidosen Antikörpertiteruntersuchungen kaum von Nutzen sind.

Candidaarten bzw. Mykosen haben einen oft unterschätzten Anteil an der Mortalität von immunsupprimierten Patienten. Bei Immunsuppression ist eine systematische Kandidose in 50% tödlich (Hof 2003a). In der Gynäkologie und Geburtshilfe ist dies insbesondere für Frühgeborene von Bedeutung (► Abschn. 8.5).

Bedauerlicher Ausdruck des Versagens bzw. des Nichtwissens von Klinikern sind die Autopsiefunde mit zu spätem Nachweis von tödlichen Mykosen (Koch et al. 2004, Schwesinger et al. 2005). Frauenärzte sind eher nur am Rande davon betroffen, da praktisch nur kleine Frühgeborene an tödlichen Kandidosen erkranken (Laskus et al. 1998).

■ **Tab. 8.7.** Häufigkeit des intestinalen Hefenachweises allgemein und *Candida albicans* im Besonderen. (Mod. nach Müller 1993 aufgrund Literaturlauswertung nach Odds 1988)

Hefen	Gesunde	Prädisponierte
	[%]	[%]
<i>Hefen</i>		
Mund	25	47
Intestinum	60	83
<i>Candida albicans</i>		
Mund	18	41
Intestinum	20	53
Quantität	Gering	Groß

■ **Tab. 8.8.** Häufigkeit der Kolonisation durch *Candida albicans* beim Menschen (Seebacher u. Blaschke-Hellmessen 1990)

Lokalisation Untersuchungs-material	Gesunde Menschen	Patienten
	[%]	[%] (maximal)
Mundhöhle	25–55	80
Stuhl	15–30	80
Sputum	10–20	70
Bronchialsekret	0–1	70
Vaginalsekret	5–10	80
Haut	0–1	70
Urin	0	Variabel
Blut	0	Variabel
Liquor	0	Variabel

■ **Tab. 8.9.** Anteil der Candidaarten (%) im Hefespektrum bei gesunden Probanden und Patienten. (Mod. nach Odds 1988)

Vorkommen	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida guilliermondii</i>	<i>Candida kefyr</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida spp.</i>
Mundhöhle	69,6	6,6	0,4	1,0	1,7	1,9	6,9	7,0
Magen, Ileum, Jejunum	56,5	16,1	0,5	0,7	2,6	6,1	9,7	1,4
Rektum	50,9	9,1	0,7	0,1	2,9	5,4	2,3	7,1
Kolonisierte Vagina	69,7	11,7	0,5	0,4	2,6	1,9	4,7	2,1
Infizierte Vagina	84,2	5,5	0,5	0,4	1,7	1,2	5,3	0,5
Urin (Patienten)	55,4	20,2	1,9	0,2	2,1	4,1	8,9	2,7
Blutkulturen (USA)	50,4	9,7	0,9	0,2	1,1	12,1	18,5	2,0

■ **Tab. 8.10.** Transmissionswege für Candidaspezies (Blaschke-Hellmessen 1999)

Direkte Transmission		Indirekte Transmission	
Von	Auf/in	Über	Auf/in
Mundhöhle	Haut (Mamille der stillenden Mutter) Nagelbett (Paronychie) Verbrennungswunden Vagina	Intravenöse Apparate, Verweilkatheter, Infusionslösungen, Gebrauchsgegenstände, andere exogene Quellen, Pflegepersonen	Ambulant und stationär behandelte Patienten
Fäzes	Vagina Blase Haut im Gesäßbereich (Windelsoor)		
Vagina	Subpartale Infektion des Neugeborenen Partnerinfektion		
Intestinaltrakt	Blut-Lymphbahn durch Persorption und Invasion von Hefezellen		

8.4 Genitale Candidakolonisation der Frau

Nach der vorübergehend hohen Besiedlung von Neugeborenen durch ihre Mutter (► Abschn. 8.5) ist die Vagina von gesunden Mädchen in der hormonalen Ruheperiode nur selten von Hefepilzen besiedelt (Dewhurst 1980, Heinz 1994, Huber 1977, Lang 1959, Peter u. Vesely 1966), obwohl Kinder im Stuhl gleich hohe Kolonisationsraten wie Erwachsene aufweisen können. Diese geringe vaginale Besiedlung beim Mädchen hängt mit

den für Hefepilze ungünstigen Milieubedingungen der nicht östrogenisierten Scheide zusammen. Dementsprechend sind Vulvovaginalmykosen bei Kindern selten (► Kap. 6). Wenn sie doch auftreten, sollte das ein Anlass sein, nach Dispositionen dazu zu suchen, z. B. Diabetes mellitus oder einer immunsupprimierenden Erkrankung.

Candida albicans hat Östrogenrezeptoren, so dass ein direkter Östrogeneffekt auf das Hefepilzwachstum angenommen wird, was wiederum die estradiolabhängige vaginale Besiedlung erklärt (Tarry et al. 2005).

■ **Tab. 8.11.** Artenspektrum der vaginalen Hefepilzkolonisation bei ambulanten und stationären Patientinnen der Frauenklinik Wuppertal um 1985 (n=357)

Identifizierte Arten	[n]	[%]
<i>1. Für die Vagina fakultativ pathogen</i>		
<i>Candida albicans</i>	279	78,1
<i>Candida (torulopsis) glabrata</i>	33	9,2
<i>Candida species</i>	11	3,1
<i>Candida guilliermondii/Candida famata</i> ^a	8	2,2
<i>Candida krusei</i>	5	1,4
<i>Candida parapsilosis</i>	4	1,3
<i>Candida tropicalis</i>	3	0,8
<i>Candida kefyr</i>	1	0,2
<i>Candida famata</i>	2	0,5
<i>2. Für die Vagina wahrscheinlich nicht pathogen</i>		
<i>Candida lipolytica</i>	1	0,2
<i>Candida lusitanae</i>	1	0,2
<i>Rhodotorula rubra</i>	3	0,8
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	4	1,1
<i>Trichosporon capitatum</i>	1	0,2
<i>Trichosporon cutaneum</i>	1	0,2

^aDiese Arten sind auf Reisagar und mit dem System API-20-C-Auxanogramm nicht sicher zu identifizieren gewesen.

Bei postmenopausalen gesunden Frauen liegt die vaginale Hefepilzkolonisation unter 10% und passt sich damit wieder den präpubertären Zahlen an (Mendling et al. 1979, Niemann 2005, Schnell et al. 1972). Die Vagina von gesunden, geschlechtsreifen, nicht schwangeren Frauen ist weltweit in etwa 10% der Fälle von Hefepilzen kolonisiert (Niemann 2005, Odds 1979, Schnell 1982a).

Das Artenspektrum der genital vorkommenden Hefen bei Gesunden ist bis auf unbedeutende Differenzen in den verschiedenen Studien ähnlich.

Demnach ist *Candida albicans* die häufigste und *Candida glabrata* die zweithäufigste Hefe (■ Tab. 8.11 bis 8.13).

■ **Tab. 8.13.** Artenspektrum aller 174 bei 600 Frauen intravaginal gefundener Hefen in Berlin 2003/4 (Niemann 2005)

Art	[%]
<i>C. albicans</i>	85,5
<i>C. glabrata</i>	8,7
<i>C. parapsilosis</i>	1,7
<i>C. famata</i>	1,2
<i>C. krusei</i>	0,6
<i>C. dubliniensis</i>	1,2
<i>C. magnoliae</i>	0,6
Undifferenziert	0,6

■ **Tab. 8.12.** Häufigkeit und Artenspektrum von Hefen in der asymptomatischen Vagina gesunder Frauen in Berlin (Niemann 2005)

	Untersuchte Frauen	Artenspektrum				
		n	Häufigkeit von Hefen	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	Andere
			[%]	[%]	[%]	[%]
Prämenopausal	437	29,1	92,9	3,9	3,2	
Schwanger	227	31,3	94,4	2,8	2,8	
Postmenopausal	81	18,3	66,7	13,3	20,0	
HIV-positiv	81	38,3	64,5	25,8	9,7	

Beim Auftreten typischer Risikofaktoren steigt die vaginale Hefepilzkolonisation erheblich an. Sie liegt bei gynäkologisch kranken, nicht schwangeren Frauen bei mindestens 30% (Schnell 1982a, 1982b).

Erstmals seit Jahrzehnten wurde in Deutschland eine prospektive Studie zum Artenspektrum der Hefepilzkolonisation asymptomatischer Frauen in Berlin durchgeführt (Niemann 2005; Tab. 8.12 und 8.13).

Im Fall von Vaginalmykosen ist der Anteil von *Candida albicans* besonders hoch, und im Fall einer Kolonisation ist der Anteil von *Candida glabrata* bei postmenopausalen asymptomatischen Frauen und bei HIV-positiven Frauen deutlich höher als bei anderen.

In einer Longitudinalstudie, bei der 1248 nichtschwängere amerikanische Frauen im Alter von 18–30 Jahren über einen Zeitraum von 1 Jahr alle 3 Monate untersucht worden waren, wurde zwar in 17% der Fälle bei einer oder mehreren Untersuchungen eine vaginale Candidakolonisation festgestellt, doch waren nur 4% der Frauen bei allen 4 Untersuchungen kolonisiert. Risikofaktoren waren Marihuana in den letzten 4 Wochen, Medroxyprogesterondepot (»3-Monats-Spritze«) in den letzten 4 Monaten, Geschlechtsverkehr innerhalb der letzten 5 Tage und die Kolonisation mit Laktobazillen und B-Streptokokken (Beigi et al. 2004).

Frauen mit einem Genitalkarzinom haben primär keine erhöhte vaginale Kolonisation mit Hefepilzen. Bei invasiven Portiokarzinomen sank die Kolonisation mit fortschreitendem Stadium sogar leicht ab, wohl als Folge des ungünstiger werdenden lokalen Milieus; sie stieg bei intensiver Strahlentherapie aber von etwa 10% auf etwa 30% an, obwohl die üblichen Strahlendosen eine wachstumshemmende Wirkung auf Hefen ausüben können (Mendling u. Haller 1977, Mendling et al. 1979).

Hefepilze ernähren sich bevorzugt von der Glukose in der Scheide. Aus diesem Grund fühlen sie sich in einer gesunden Laktobazillusflora besonders wohl. Diese klinische Erfahrung wird durch eine randomisierte, placebokontrollierte Studie an 278 prämenopausalen Frauen unterstützt, die wegen einer nichtgynäkologischen Infektion Antibiotika über einen kurzen Zeitraum erhielten. Die Frauen

nahmen orale oder vaginale Laktobazilluspräparate von Beginn der Antibiotikamedikation bis 4 Tage nach deren Ende ein. Postantibiotisch entwickelten 23% der Frauen eine Vulvovaginalkandidose. Im Vergleich zum Placebo war die Wahrscheinlichkeit, mit oralen oder vaginalen Laktobazilluszubereitungen eine Pilzinfektion zu bekommen, sogar geringfügig höher (Pirodda et al. 2004).

Umgekehrt werden Hefepilze bei gleichzeitiger bakterieller Vaginose gehemmt: Die von Anaerobiern gebildeten Amine Putrescin und Cadaverin hemmen dosisabhängig die Keimschlauchbildung von *Candida albicans* und die Teilung von Non-*albicans*-Hefen (Gonzalez-Rodriguez et al. 2001b). Diabetiker sind besonders für Kandidosen prädisponiert. Glukose fördert die Sprosszellbildung von *Candida albicans*, und Insulin aktiviert auch bei normalen Glukosespiegeln die Keimschlauch- und Pseudomyzelbildung und somit die Infektiosität (Nolting et al. 1982). Auch die zellvermittelte Immunität und die Phagozytose scheinen bei Diabetikern abgeschwächt zu sein.

Auch Kortikoide, Immunsuppressiva und Zytostatika setzen die natürlichen Abwehrkräfte des Körpers herab und prädisponieren bei längerer Anwendung zu Infektionen aller Art. Verschiedene Zytostatika können zwar auch eine Hemmwirkung und Lyse bzw. Förderung atypischer Pseudomyzelien bei *Candida albicans* hervorrufen (Ghannoum u. Al-Khars 1984), doch ändert das nichts daran, dass trotz dieser für Hefen nachteiligen Wirkungen eine erhöhte Mykosegefahr wegen der reduzierten Abwehrkraft resultiert.

Die Kolonisation der Mundhöhle mit Hefepilzen ist häufig. Tritt jedoch eine hartnäckige Kandidose der Zunge auf, so sollte das Anlass sein, nach HIV bzw. AIDS zu fahnden.

Eine Antibiotikatherapie disponiert zu einer Kandidose. Das gilt besonders für Penizilline und Tetrazykline (Dukes u. Tettenbaum 1981), für die eine pilzstimulierende Wirkung vermutet wird. Heber et al. (1975) fanden jedoch bei antibiotisch und nichtantibiotisch behandelten Soldaten keine Unterschiede in der oralen und genitalen Hefepilzkolonisation. Auch konnte McKendrick (zitiert bei Odds 1979) in der einzigen bekannten Doppelblindstudie mit Tetrazyklinen gegen Placebo bei 96 Männern mit chronischer Bronchitis keinen si-

gnifikanten Unterschied des oralen Hefepilznachweises vor und nach Therapie erbringen.

Mit Studien *in vitro* und im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass von diversen Antibiotika zwar Tetrazykline durch beschleunigte Ablösung junger Sprosszellen von älteren Sprosszellverbänden eine Zellzahl- (nicht Biomasse-) Vermehrung von *Candida albicans* bewirkten, dass aber Breitspektrantantibiotika im Tierversuch keine Dissemination einer experimentell induzierten Intestinalmykose erzeugten (Plempel 1986). Das Problem scheint eher in einer Wechselwirkung zwischen Bakterien und Hefen auf den inneren und äußeren Oberflächen des Menschen zu liegen, wie es auch bei der Hemmwirkung von bakteriell erzeugten Aminen auf Hefepilze in der Scheide der Frau deutlich wird. Schon vor 25 Jahren konnten Auger und Joly (1980) bei 340 Frauen nachweisen, dass *Candida albicans* um so seltener in der Scheide nachweisbar ist, je mehr Bakterien vorhanden sind. Monif (1985) zeigte später anhand von quantitativen Hefezell- und Bakterienbestimmungen bei einer Patientin, dass nach Therapie einer bakteriellen Vaginose mit Metronidazol die Zahl der in der Vagina vorkommenden Hefepilze erheblich anstieg.

Störungen im Hormonhaushalt führen ebenfalls zur vermehrten vaginalen Hefepilzkolonisation. So wurden vermehrt Mykosen bei Hyper- sowie Hypothyreosen bzw. beim Morbus Cushing beschrieben. Auch die exogene Zufuhr von Antiandrogenen (Farkas u. Simon 1980) sowie Gestagenen (Beigi et al. 2004, Patt u. Korte 1975) begünstigen die vaginale Kolonisation mit Hefepilzen.

Immer noch hört man heute, dass die hormonale Kontrazeption mit einer erhöhten vaginalen Hefepilzbesiedlung einhergehe. Im Fall der alten, hoch dosierten Ovulationshemmer war das richtig (Patt et al. 1972), obwohl Östrogene und Gestagene das Wachstum von *Candida albicans* und *Candida glabrata* selbst nicht fördern (Neumann u. Kaben 1971, Schnell 1982). Auch der pH-Wert übt keinen direkten Einfluss auf das Wachstum von Hefepilzen aus (Odds 1979, Schnell 1982a). Hingegen fördert eine hohe Gestagenwirkung die Zytolyse und Glykogenspaltung durch Laktobazillen und stellt so mittelbar den Hefen vermehrt Glukose zur Verfügung.

Entsprechend konnten bereits Göttlicher und Madjaric (1983) eine rückläufige Tendenz der va-

ginalen Hefepilzkolonisation unter Einnahme von schon damals niedriger dosierten Ovulationshemmern nachweisen, als im Jahr 1981 die vaginale Hefepilzkolonisation ihrer 1004 Patientinnen ohne Ovulationshemmer mit etwa 17% gleich hoch wie mit Ovulationshemmern ausfiel.

Davidson und Oates (1985) untersuchten zwischen 1976 und 1984 1363 Frauen mit verschiedenen Kontrazeptiva in London und fanden keine vermehrte vaginale Hefepilzkolonisation bei Frauen, die Ovulationshemmer einnahmen (Tab. 8.14).

Auch konnten Ginter et al. (1992) in Graz bei Prostituierten mit und ohne Einnahme von Ovulationshemmern in gleicher Häufigkeit von 21% der Fälle eine vaginale Hefepilzkolonisation finden, die mit zunehmendem Alter absank.

Frauen mit und ohne Intrauterinpressar scheinen gleich häufig von Hefepilzen kolonisiert zu sein, soweit die wenigen Studien mangels größerer Patientenzahlen oder geeigneter Kulturtechniken eine klare Aussage zulassen (Birnbäum u. Kraußhold 1975, Davidson u. Oates 1985, Knippenberger et al. 1979).

Synthetische und beengende Kleidung wird als begünstigender Faktor für Hefepilze im Genitalbereich angesehen (Hurley 1975). Es gibt keine bekannte wissenschaftliche Studie, die diese Meinung beweist. Allerdings hat man in der US-Armee in einer Vergleichsstudie zeigen können, dass Fußpilz nach Tragen luftiger Sandalen signifikant geringer auftrat als nach Tragen von Stiefeln (Nickerson et al. 1945).

■ **Tab. 8.14.** Häufigkeit der vaginalen Kolonisation durch Hefepilze bei unausgewählten Frauen mit unterschiedlichen Kontrazeptiva (Davidson u. Oates 1985)

Kontrazeptivum	Untersuchte Frauen	Vaginale Kolonisation [%]
Keine Kontrazeption	383	28,3
Orale Kontrazeption	651	27,5
Intrauterinpressar	145	25,5
Kondom/Diaphragma/Spermizide	184	34,8
Alle	1.363	28,3

In warmen und in kalten Gegenden der Erde werden etwa gleich häufig Hefepilze in der Vagina nachgewiesen (Schnell 1982a). Allerdings fanden Göttlicher und Madjaric (1983) in ihrem umfangreichen Praxiskollektiv, dass in der warmen Jahreszeit regelmäßig signifikant häufiger Hefepilze in der Vagina nachgewiesen wurden. Das führten sie auf die Temperatur, Schwimmbadbesuche und vermehrte Sexualkontakte zurück.

Disponierte Frauen klagen nach Schwimmbadbesuchen häufig über eine Vaginalmykose und führen das darauf zurück, sich dort »die Pilze geholt« zu haben. Das ist so nicht richtig. Allgemein wird zwar die Gefahr einer Kolonisation mit Pilzen in Schwimmbädern und Saunen bestätigt, da Fußmatten und Holzroste oft Dermatophyten, Hefen und Schimmelpilze beherbergen, was die Notwendigkeit von funktionierenden Desinfektionsmöglichkeiten in solchen Einrichtungen betont. Allerdings muss zwischen »Pilzen« (Dermatophyten meist!) und *Candida albicans* unterschieden werden: Die meisten Autoren kommen nämlich zu der Ansicht, dass der relativ seltene Nachweis von *Candida albicans* in Schwimmbädern keine epidemiologische Bedeutung für das Auftreten von Vaginalmykosen hat. *Candida albicans* wurde nämlich meist nur im Umkleidebereich und den Damentoiletten mit einer maximalen Häufigkeit von 3,1% gefunden (Effendy u. Schirmeister 1985).

Wenn Frauen immer wieder nach einem Schwimmbadbesuch über genitales Juckreiz klagen, so dürfte es eher von einer Milieustörung im Introitus durch Chlorwasser verursacht sein, das möglicherweise die Infektion durch schon vorher vorhandene Hefepilze erleichtert.

Es wurden auch typische berufliche Dispositionen zu einer Kandidose für Bademeister, Krankenschwestern, Gastwirte und Hausfrauen besonders von Rieth in seinen zahlreichen Vorträgen während der 80er Jahre genannt, da sie mit den Händen in Wasser arbeiten, das durch Geschirr und Gläser vom Mund her mit Hefepilzen kontaminiert sein könnte. Bewiesen ist das aber nicht!

Alle diese Auffassungen lassen sich unter modernen Gesichtspunkten zur Entstehung der Kandidose so nicht mehr halten, da das wesentliche Moment rezidivierender Kandidosen nicht die Kolonisation, sondern die Disposition ist.

Die Zervix ist eine Barriere gegen eine Aszension von Hefen (Lachenicht et al. 1976, Meinhof 1976), zumal diese im nichtgravidem Uterus und in den Tuben bisher nicht als Erreger einer ascendierenden Kandidose nachgewiesen werden konnten. Als Rarität wurde eine Kasuistik einer Endometritis candidosa mitgeteilt, deren Diagnose nach jahrelanger Gestagentherapie anlässlich einer Hysterektomie histologisch anhand von Myzelien (ohne kulturellen Beweis, ob Kandidose oder Dermatophytose) gestellt wurde (Rodriguez et al. 1972). Hefepilze können bei der Kolonisation des Neugeborenen durch die vaginale Geburt über den saugenden Mund des Kindes auch wieder auf die Brustwarze der Mutter gelangen (Blaschke-Hellmessen 1999, Schnell 1982a).

In einer eigenen prospektiven Studie wurde die Frage untersucht, wie häufig Hefepilze methodisch sicher im Genitaltrakt von Männern und Frauen gefunden werden können. Dazu wurden 1984 und 1987 226 verstorbene Frauen und 206 verstorbene Männer mykologisch und histologisch in einem unausgewählten Obduktionsgut untersucht (Mendling et al. 1984 in Mendling 1995). Dabei konnten überraschenderweise in 30–50% der Fälle in der Vagina, der Harnblase und im Kolon der Frauen sowie etwa gleich häufig an der Eichel, im Harnleiter, in der Prostata, in der Harnblase und in den Samenblasen sowie dem Dickdarm der Männer Hefepilze nachgewiesen werden. Dabei handelte es sich in etwa 60% der Fälle um *Candida albicans*, in etwa 40% der Fälle um *Candida glabrata* und in 16% um *Candida tropicalis*, bei Frauen auch in 4,9% um *Candida krusei*. In einem Viertel der Fälle kamen mehrere Hefen bei einem Patienten gleichzeitig vor.

Es wurde dabei ein Fall einer klinisch nicht bekannten Prostatakandidose entdeckt, was weltweit erst in 3 Fällen beschrieben worden war (Golz u. Mendling 1991). So selten soll sie aber aus heutiger Sicht nicht sein (Sobel 2003a).

8.5 Kolonisation in der Schwangerschaft und neonatale Mykosen

In der Schwangerschaft wird das Wachstum von Hefepilzen in der Scheide begünstigt. Mit jedem Trimenon der Schwangerschaft erhöht sich die Anzahl der vaginal kolonisierten Frauen, so dass

bei der Geburt mindestens 30% aller unbehandelten Schwangeren betroffen sind. Methodisch vergleichbare Fallstudien aus aller Welt zeigen, dass sich daran seit dem letzten Jahrhundert nichts Wesentliches geändert hat (Niemann 2005, Odds 1979, Schnell 1982a). Allerdings fanden Mardh et al. (2002) umgekehrt eine Abnahme der vaginalen Hefepilzkolonisation bei Schwangeren von 20,8% im 2. auf 14,3% im 3. Trimester. Eine bakterielle Vaginose (20% im 2. und 3. Trimester) schloss eine Candidabesiedlung praktisch aus (Mardh et al. 2002). Anscheinend begünstigt die Schwangerschaft besonders *Candida albicans*, da *Candida glabrata* weniger oft nachgewiesen wird als bei Nichtschwangeren und insbesondere bei postmenopausalen Frauen (■ Tab. 8.15).

Schwangere klagen häufiger als Nichtschwangere über Jucken im Introitus, obwohl Hefepilze nicht nachweisbar sind (Niemann 2005).

Vor Jahrzehnten haben Bland et al. (1937) in einer einzigartigen (und heute ethisch fragwürdigen!) Studie gezeigt, dass schwangere Frauen eine wesentlich größere Empfindlichkeit haben, bei vaginaler Kolonisation auch eine Candidavaginitis zu erleiden, als nichtschwangere Frauen. Die Autoren gaben Hefepilze in die Vagina von Schwangeren und Nichtschwangeren und induzierten in mehr als 80% der Fälle bei den schwangeren Frauen eine Vaginalmykose, aber nur in etwa 33% der nichtschwangeren Frauen (!). Moderne Studien scheinen nicht vorzuliegen.

Auch sind die klinischen Zeichen in der Scheide bei der Schwangerschaft wegen des ohnehin bestehenden vermehrten Fluors und der Lividität nicht sicher interpretierbar.

Parität, Alter, Nationalität und Präeklampsie sind keine zusätzlichen Risikofaktoren (Schnell 1982a).

Allerdings könnten Nationalität und Sprachschwierigkeiten folgenden Einfluss haben: In einer prospektiven Studie von 229 meist türkischen Frauen in Wuppertal wurde bei der Aufnahme in den Kreißsaal eine vorherige vaginale Antimykotikatherapie von 5,2% angegeben. Bei diesen Frauen gelang der Pilznachweis in der Vagina in 28,8% der Fälle. Hingegen hatten von 456 befragten deutschen Frauen 9,6% eine kürzlich erfolgte antimykotische Behandlung angegeben, und die

■ Tab. 8.15. Kolonisation der Scheide schwangerer Frauen (prospektive Untersuchungen)

	1972 ^a	1983 ^b	1993 ^b	2003/4 ^c
Untersuchte Frauen	1.487	1.292	192	71
Pilznachweis	27,6%	29,9%	20,8%	31,3%
Anteil von <i>Candida albicans</i>	91,0%	78,5%	77,5%	94,4%
Anteil von <i>Candida glabrata</i>	5,9%	7,4%	7,5%	2,8%
Anteil von <i>Candida krusei</i>	0,9%	2,7%	0,25%	0,6%

^aSchnell 1975 und 1982a.

^bMendling 1995.

^cNiemann 2005.

vaginale Pilzkultur war nur in 17,7% der Fälle positiv (Mendling u. Schnell 1984). Wir nahmen damals mit Tatra (1973) an, dass die Ursache für die höhere Kolonisation bei den von uns untersuchten türkischen/islamischen Frauen in Kommunikationsproblemen mit dem behandelnden Frauenarzt und möglicherweise auch in Glaubens- und Erziehungsgründen lag.

Obwohl Lochialsekret *in vitro* einen wachstumsfördernden Effekt auf *Candida albicans* und *Candida glabrata* auszuüben scheint (Neumann u. Kaben 1972), sinkt postpartal die vaginale Hefepilzkolonisation auch ohne Therapie ab (Schnell 1982a, Spitzbart 1960). Diese Beobachtung machte bereits Haussmann im Jahre 1870, der als einer der Ersten ausführlich den Befall der Scheide mit Pilzen und anderen Infektionserregern, ihre Infektiosität und ihren Übergang auf das Neugeborene mit folgendem Soor beschrieb. Er forderte deshalb schon damals eine prophylaktische Scheidenbehandlung.

Es ist bewiesen, dass die mütterliche Hefepilzkolonisation die Ursache von Mykosen des Neugeborenen ist (Blaschke-Hellmess 1968, Epstein 1924, Schnell 1982a, Woodruff u. Hesseltine 1948). Bei der vaginalen Geburt kommt es mit etwa 80% Wahrscheinlichkeit zur Übertragung der Hefepilze auf die Haut des Neugeborenen (Blaschke-Hell-

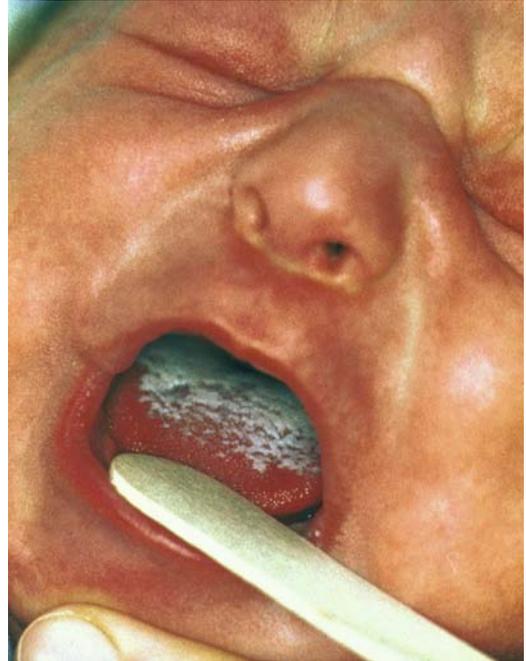
messen 1998, Schnell 1982a, 1982b). Von dort werden Mundhöhle und Intestinaltrakt besiedelt. Selten findet eine Besiedlung des Neugeborenen auf der Neugeborenenstation (soweit es sie heute noch gibt), z. B. durch Personal, statt.

Die Brustwarze der Mutter wird vom trinkenden Kind häufig mit Hefepilzen besiedelt und kann so Quelle für eine Rekolonisation des Kindes, aber auch eine Kandidose der mütterlichen Brustwarze sein (Chetty et al. 1980). Für reife, gesunde Neugeborene ist *Candida albicans* praktisch obligat pathogen, da im Fall einer Kolonisation während der 1. Lebenswoche in mindestens 90% der Fälle eine Mund- oder Anogenitalkandidose innerhalb des 1. Lebensjahres resultiert. Der Häufigkeitsgipfel liegt mit etwa 10% aller Neugeborenen in der 3. Lebenswoche (Blaschke-Hellmessen 1968, 1998, Holtorff et al. 1970, Schwarze et al. 1976). Diese als »Mundsoor« bzw. »Windel dermatitis« auftretenden Erscheinungen sind bei der heutigen kurzen Verweildauer von Müttern und Säuglingen im Krankenhaus dem Krankenhauspersonal kaum noch geläufig (■ Abb. 8.17 und 8.18).

Blaschke-Hellmessen (1972) fand von der 3. Lebenswoche bis zum 3. Lebensjahr nur 9,7% asymptomatisch gebliebene Kinder. Nach Seebacher (1981) sind Windelsoor, Dermatitis seborrhoidea infantum und als Maximalvariante die Erythrodermia desquamativa Leiner gleiche Erkrankungen als Folge einer Hefeinfektion, wobei es oft z. B. auf der Kopfhaut eines Kindes begleitend zu einer seborrhoischen Id-Reaktion kommen kann.

Die unkomplizierte mukokutane Kandidose ist in der pädiatrischen Praxis meist mühelos zu therapieren (Hoppe 1997), so dass präventive Maßnahmen vor der Geburt eines reifen Neugeborenen von vielen Pädiatern für unnötig gehalten werden. Dem muss entgegengehalten werden, dass einerseits die unkomplizierte mukokutane Kandidose für ein Neugeborenes eine vermeidbare Belästigung bedeutet und andererseits ein wichtiges Ziel in der Verhütung lebensbedrohlicher Endomykosen bei entsprechend disponierten Neugeborenen zu sehen ist (Blaschke-Hellmessen 1998). Da präventive Maßnahmen in der Gravidität nicht aufwendiger als eine postnatale Therapie sind, sollte an der Sanierung der mütterlichen Vagina auch vor der Geburt eines reifen Kindes festgehalten werden.

Besonders gefährdet sind Frühgeborene (Baley et al. 1986, Faix et al. 1989, Kossoff et al. 1998, Laskus et al. 1998, Müller 2000, Pappu-Katikanemi et al. 1990): Etwa 4% der Kinder unter 1500 g und etwa 10% unter 1000 g erleiden eine Kandidämie meist durch intestinale Persorption, wenn keine Prävention betrieben wird.



■ Abb. 8.17. Mundkandidose eines Säuglings am 14. Lebensstag



■ Abb. 8.18. Anogenitalkandidose eines Säuglings am 14. Lebensstag. (Dank an J.D. Schnell, Bielefeld, für die Überlassung des Fotos)

Bei der Obduktion von Neugeborenen wird in mindestens 2% der Fälle eine Kandidose als Todesursache festgestellt. Bei 23 von 25 Frühgeborenen, die zwischen 1980 und 1992 eine Systemmykose erlitten hatten, lag ein Geburtsgewicht unter 1500 g vor (Leibovitz et al. 1992). Bei 15 (1,8%) von 792 seziierten Neugeborenen wurde als Todesursache eine Organmykose durch *Candida albicans* gefunden (Ziegler u. Veith 1967). Die Diagnose einer Candidasepsis ist nicht einfach, da die Symptome untypisch sind und die Diagnose durch Blut oder Urinkulturen nicht immer rechtzeitig gelingt. Auch vom Pathologen wird die Diagnose oft nur gestellt, wenn Spezialfärbungen angewendet werden, da Pilzelemente bei üblichen histologischen Färbemethoden nicht entdeckt werden können (Brandt 1984). Bei 13 von 24 Neugeborenen, die eine generalisierte Candidamykose (n=21) oder Candidameningitis/Ventrikulitis (n=3) hatten, wurde die Diagnose erst pathologisch-anatomisch gestellt (Schwarze u. Blaschke-Hellmessen 1992). Ähnliche Befunde liegen aus den großen Obduktionsberichten der letzten Jahre aus der Charité und aus Greifswald vor (Koch et al. 2004, Schwesinger et al. 2005).

Bei 1000 Neugeborenen einer Klinik pro Jahr dürfte also durchschnittlich mit 5 Frühgeburten unter 1000 g Gewicht und etwa 6–8 unter 1500 g Gewicht zu rechnen sein, so dass jährlich etwa 1 Fall einer Kandidämie oder Candidasepsis angenommen werden muss, wenn keine Prophylaxe be-

trieben wird (Mendling u. Spitzbart 2005). Bei der Beurteilung der Prognose ist die Erkenntnis der Candidaart von Bedeutung. So verstarben 7 von 29 Kindern mit einer *Candida albicans*-Sepsis, aber keines von 16 im Fall einer *Candida parapsilosis*-Sepsis (Faix 1989). Bei 7 Neugeborenen an einer Leipziger Klinik wurde eine systemische Infektion durch *Candida krusei* festgestellt, 6 dieser Kinder überlebten (Handrick et al. 1989). In Gießen wurden in einem Zeitraum von 3 Jahren bei 870 Früh- und Neugeborenen, von denen 34 unter 1000 g und 106 zwischen 1000 und 1500 g schwer waren, bei 8 Frühgeborenen eine Candidasepsis festgestellt. Sechs dieser Kinder waren zwischen der 27. und 29. Schwangerschaftswoche geboren worden. Vier Kinder verstarben, bei 2 der Kinder wurde die Pilzinfektion erst bei der Obduktion entdeckt. Die Candidaspezies wurde nur in einem Fall klar mit *Candida albicans* angegeben (Hering et al. 1986).

In einer prospektiven Studie an 150 Frühgeborenen und deren Müttern wurde bewiesen, dass die Candidaseptikämie bei intensivmedizinisch betreuten Frühgeborenen nicht wie bei vaginalen Termingeburten vertikal von der Mutter auf das Kind übertragen wird, sondern nosokomialer Natur ist. Das wichtigste Risikomerkmal sind das niedrige Geburtsgewicht und intensivmedizinische Maßnahmen, insbesondere Katheter- und Antibiotikatherapie. Eine orale Prophylaxe mit einem Polypyräparat ist für diese Kinder überlebenswichtig (Laskus et al. 1998; ■ Tab. 8.16).

■ **Tab. 8.16.** Einfluss einer Nystatinprophylaxe auf Morbidität und Mortalität von Frühgeborenen (Laskus et al. 1998)

Frühgeborene	unter 1.000 g				1000–1.499 g				1.500–2500 g			
	Nein ^a (n=6)		Ja (n=18)		Nein ^a (n=17)		Ja (n=24)		Nein ^a (n=50)		Ja (n=45)	
Orale Nystatinprophylaxe, falls Antibiotikatherapie	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Candidakolonisation	4	66,6	1	12,5	3	17,6	0	0	5	10	1	2,2
Candidainfektion	2	33,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tod durch Candidainfektion	1	16,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

^aHier erfolgte eine Nystatinprophylaxe erst dann, wenn eine der wöchentlichen Pilzkulturen aus Mund, Ohr, Stuhl oder Urin positiv war.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Romaniuk et al. (2002) in St. Petersburg, als sie in 25% meist systemische Kandidosen bei Neugeborenen einer Intensivstation fanden.

Eine intrauterine Kandidose des Fetus mit Chorioamnionitis trotz intakter Fruchtblase ist nur selten beschrieben worden. Schnell (1982a) fand 34 Fälle seit 1958 in der Literatur und fügte eine eigene Beobachtung hinzu. Roger et al. (1986) fanden nur 32 berichtete Fälle in der Weltliteratur zwischen 1925 und 1985. Eine intrauterine Candidainfektion kann durch ein liegendes IUD begünstigt werden und eine Frühgeburt fördern (Donders et al. 1990). *Candida albicans* konnte bei 5 von 773 Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit und intakter Fruchtblase sowie bei 4 von 625 Fällen mit vorzeitigem Blasensprung durch Amniozentese isoliert werden (Chaim et al. 1992).

8.5.1 Empfehlungen

Internationale Empfehlungen zur Pilzprophylaxe bei der Schwangeren zur Vermeidung neonataler Mykosen sind nicht bekannt, obwohl der Wert dieser einfachen Maßnahmen seit der prospektiven Studie von Schnell (1982a) belegt ist. Schon Malicke und Rieth (1967) schrieben, dass jedes Neugeborene einen Rechtsanspruch auf pilzfreie Geburtswege habe. Das fand sogar seinen Niederschlag in einer Änderung der Mutterschaftsrichtlinien vom 10.12.1985, die leider wenig sachkundig formuliert war und zur Kritik Anlass gab. Sie wurde daraufhin am 26.08.1987 von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) ersatzlos gestrichen (Tab. 8.17).

Seitdem herrschte eine gewisse Verunsicherung der Frauenärzte über das richtige Vorgehen. Deshalb wurde von der Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe (AGII) eine Arbeitsgruppe beauftragt, deren erste Empfehlung (Mendling u. Spitzbart 1994, 2005) kürzlich neu gefasst worden sind (Mendling u. Spitzbart 2006, in Vorbereitung). Mit den zuständigen Gremien, z. B. der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, sollte deshalb erörtert werden, inwieweit diese Empfeh-

Tab. 8.17. Untersuchungen und Aktivitäten zur peripartalen Hefepilzinfektion

1846	Berg (Paris, Stockholm): »Über die Schwämmchen bei Kindern«. Erster Beweis der Pilznatur der Soorerkrankung.
1870	Hausmann (Berlin): Fordert prophylaktische Scheidenbehandlung zur Verhinderung der kindlichen Mykose.
1924	Epstein (Prag): Beweist Infektionskette Mutter-Kind und fordert präpartale Behandlung der Mutter (Mund und Vagina).
1958	Malicke (Hamburg): Nachweis der Infektionskette Mutter-Kind.
1968	Blaschke-Hellmessen (Dresden): Beweis der Infektionskette Mutter-Kind durch stammspezifische Vergleiche der Protease- und Lipaseaktivitäten.
1975	Schnell (Wuppertal): »Wuppertaler Modell«: Reduktion der Pilzkrankungen von Neugeborenen durch präpartale Behandlung der Mutter.
1985	KBV (Köln): Änderung der Mutterschaftsrichtlinien: »Bei der letzten Vorsorgeuntersuchung vor der Entbindung soll eine vaginale Soorprophylaxe (einmalige Gabe eines Antimykotikums) durchgeführt werden.«
1987	KBV (Köln): Ersatzlose Streichung dieses Passus »aufgrund von Stellungnahmen aus Ärztekreisen«.
1994	Mendling und Spitzbart (Wuppertal und Erfurt): Konsensus-Papier für die AGII: Empfehlungen zur antimykotischen Therapie der vaginalen Hefepilzkolonisationen der Schwangeren zur Verhütung der Candidamykosen bei Neugeborenen. Besondere Beachtung der Frühgeburten, da jetzt auch Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g gesund überleben können.
2005	Mendling und Spitzbart (Berlin und Erfurt): Empfehlungen zur antimykotischen Therapie der vaginalen Hefepilzkolonisation von Schwangeren, um Candidamykosen beim Neugeborenen zu verhüten. Aktualisierte Fassung der Empfehlungen von 1994.

lungen Eingang in die Mutterschafts-Richtlinien finden können. Sie lauten im Einzelnen:

1. Anlegen einer Pilzkultur aus der Vagina ab der 34. Schwangerschaftswoche, z. B. auf Sabouraud-Glukose-Agar oder einem anderen geeigneten Agar zur Anzucht von Candidaarten. (Anmerkung: Der Versuch, durch mikroskopische Nativpräparatuntersuchung bei asymptomatischen Schwangeren die Hefepilze zu identifizieren, ist nur in etwa der Hälfte der Fälle erfolgreich.)
2. Intravaginale Therapie mit geeigneten Polyenen (Nystatin, Amphotericin B) oder Azolantimykotika (Imidazole wie z. B. Clotrimazol, Econazolnitrat, Miconazolnitrat, Fenticonazolnitrat u. a.) bei Nachweis von Hefepilzen, unabhängig von klinischen Beschwerden. Imidazole sind in Studien dem Nystatin hinsichtlich der Heilungs- und Rückfallquoten leicht überlegen (Coleman TK et al. 1998). Eine Ein-Dosis-Therapie mit Imidazolen ist wegen ihrer besseren Compliance bei gleicher Wirksamkeit vorzuziehen. Die Einnahme oraler Triazole (z. B. Fluconazol, Itraconazol) ist in der Schwangerschaft nicht erlaubt, während Imidazole für die vaginale Therapie in allen Trimestern als unschädlich für den Embryo bzw. Fetus gelten (Coleman TK et al. 1998, Paulus u. Lauritzen 2005).
3. Bei drohender Frühgeburt müssen Pilzkultur und ggf. Therapie individuell früher erfolgen.
4. Eine Therapie des asymptomatischen Partners ist nicht erforderlich.

Mit diesen Maßnahmen kann die Rate der vaginalen Hefekolonisationen von 30–40% auf unter 10% und die der neonatalen Infektionen von über 10% auf 1–2% in den ersten 4 Lebenswochen gesenkt werden.

Diese Erkenntnisse sind aufgrund der Publikation von Schnell (1982a) auch in Großbritannien und USA verbreitet worden (Hare 1988). Leider verhalten sich niedergelassene Ärzte oft nicht wie empfohlen (■ Tab. 8.18).

Es ist von Neonatologen noch nicht entschieden, ob bei kleinen Frühgeborenen eine lokal-intestinale Polyenprophylaxe oder eine systemische Fluconazolprophylaxe der bessere Weg sei (Austin u. Darlow 2002). Wir empfehlen für Neugeborene unter 1500 g Geburtsgewicht und erforderlicher Intensivtherapie im Fall einer positiven Pilzkultur aus z. B. Mundhöhle oder Stuhl eine mehrwöchige Prophylaxe mit oral applizierten Polyenen (Nystatin-Glycerol-Suspension, 3-mal 100.000 IE täglich, oder Amphotericin B 4-mal 0,2 ml (80 mg) zur Reduktion der intestinalen Kolonisation (Schwarze 2003, Schwarze et al. 1995).

8.5.2 Candidamastitis puerperalis sekundär durch vaginale Candidakolonisation

Bisher wurde diese Frage im In- und Ausland praktisch nicht untersucht. In Deutschland hat vermutlich als Einziger Johannes D. Schnell zusammen mit dem Unterzeichner im Jahre 1975 systematische Fragen zur Kolonisation (nicht Infektion!) der stil-

■ **Tab. 8.18.** Befragung von Frauenärzten in Berlin 2005 zur Diagnostik und Therapie der vaginalen Candidakolonisation in der Schwangerschaft im Vergleich zu Wuppertal 1983 und 1993 (Mendling 1995)

	Wuppertal				Berlin 2005			
	1983 (48=100%)		1993 (41=100%)		Kreuzberg (36=100%)		Friedrichshain (25=100%)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Pilzkultur im 3. Trimenon auch bei asymptomatischen Frauen	28	58	22	54	4	11!	9	36!
Vaginale Candidakolonisation im 3. Trimenon	282/1.292	21,9	40/192	20,8	23/71=31,3%			

Es wurden je 50 Fragebögen in den Bezirken Kreuzberg (A, ehemals West-Berlin, Rücklauf 34=68%) und Friedrichshain (B, ehemals Ost-Berlin, Rücklauf 25=50%) verschickt.

lenden Brust durch Hefepilze durchgeführt. Dabei wurde bei 200 stillenden Müttern vor dem ersten Anlegen des Kindes und 3 Tage nach Stillbeginn von jeder Mamille eine Abklatschkultur der Mamille und der umgebenden Brusthaut auf Hefepilze durchgeführt. Überwiegend wurde *Staphylococcus epidermidis*, nur in einem Fall von einer Brust bei der 1. Abnahme eine Einzelkolonisation von *Candida albicans*, aber bei der 2. Abnahme am 3. Tag nach Stillbeginn in 13 der 200 Fälle eine Hefebesiedlung durch *Candida albicans* an beiden Brüsten festgestellt (6,5%). Klinische Zeichen einer Infektion der Mamille wurden nicht festgestellt. Die Untersuchung der dazugehörigen Kinder ergab, dass bei 9 der Kinder klinisch und kulturell bestätigt ein Mundsoor durch *Candida albicans* vorlag (Schnell 1982a).

Die mütterliche Brustwarze war also durch den Mund des Kindes kolonisiert und das Kind wiederum war intrapartal durch den vaginalen Pilzbefall der Mutter kolonisiert worden.

Bisher sind Mykosen der Brustdrüse lediglich als Rarität berichtet worden, z. B. eine Trichophytie der Brustdrüse, die zunächst als inflammatorisches Mammakarzinom missdeutet worden war (Huhn u. Stock 1977). Eine kutane Kandidose einer Brustwarze einer stillenden Mutter als Folge einer Mundkandidose eines Säuglings wurde ebenfalls als Seltenheit beschrieben (Chetty et al. 1980).

Man ist der Auffassung, dass Hefepilze im Mammasekret Nichtschwangerer nur sehr selten auftreten (Wunderlich 1979) und dass Kandidosen der Brustdrüse extrem selten sind (Opri 1982).

Bedingt durch weltweit zunehmendes Interesse am Stillen, verbunden mit Aufklärung und Management (WHO/Unicef-Initiative, Nationale Stillkommission), ist auch das Interesse von Medizinern wieder mehr dem Stillvorgang zugewandt worden. Nur so kann erklärt werden, dass jetzt auch (endlich) mykologische Fragen in diesem Zusammenhang gestellt und beantwortet werden.

Man stellte so fest, dass das in der Muttermilch vorhandene Laktoferrin das Wachstum von *Candida albicans* hemmt und somit einerseits Hefepilzinfektionen der Brustdrüse unterdrücken könne, andererseits aber auch den Nachweis von Hefepilzen in der Brust beim Versuch der kulturellen Anzüchtung verhindere. Der Zusatz von Eisen in die Muttermilch *in vitro* erhöht die kulturelle Aus-

beute von Hefepilzen um das Zwei- bis Dreifache (Morill et al. 2002).

Dem steht entgegen, dass in der Dresdener Arbeitsgruppe um Renate Blaschke-Hellmessen schon vor über 30 Jahren erfolgreich Candidaarten aus Frauenmilch gezüchtet werden konnten, indem zur Unterdrückung der bakteriellen Flora Raulin-Lösung zugegeben wurde, die allerdings auch Ferrosulfat enthält (Blaschke-Hellmessen 1977). Aus über 37.000 Proben der Jahre 1968–1989 wurde jährlich etwa gleich häufig in ca. 5,2–8,5% *Candida albicans* nachgewiesen (Blaschke-Hellmessen et al. 1991).

Gibt man also Eisen zu laktoferrinhaltiger Muttermilch, so können nach neuen Untersuchungen sehr wohl klinische Zeichen einer Entzündung an der Haut der Brustwarze und auch im Sinne einer Mastitis ursächlich Hefepilzen (*Candida albicans*) zugeschrieben werden. So wurden bei 100 stillenden gesunden Müttern in einer prospektiven Studie Pilzkulturen von der Brustwarze und der Milch jeder Brust 2 Wochen post partum entnommen und die Mütter zwischen der 2. und 9. Woche post partum standardisiert beobachtet. Es konnten dabei einer Candidakolonisation mit einem hohen Vorhersagewert klinische Zeichen zugeordnet werden, die die Diagnose einer Candidamastitis wahrscheinlich werden lassen. Diese Zeichen waren einerseits die Kombination aus schuppender und glänzender Haut der Warzen-Areola-Region in Kombination mit stechenden Brustschmerzen oder brennender Haut im Warzen-Areola-Bereich (Francis-Morill et al. 2004).

Dementsprechend wurden auch nach Versagen lokaler antimykotischer Therapien in einem Fallbericht, in dem allerdings die kulturelle Sicherung der Diagnose fehlte, Mutter und Kind erfolgreich mit Fluconazol oral behandelt (Chetwyns et al. 2002).

In einer prospektiven Studie in Melbourne mit 61 stillenden Frauen, die unter Schmerzen der Brustwarze litten, konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Nachweis von *Staphylococcus aureus* ($p=0,0001$) und Fissuren der Warze ($p=0,0001$), aber auch mit dem Nachweis von *Candida albicans* an der Warze und in der abgepumpten Milch ($p=0,01$) gefunden werden (Amiv et al. 1996).

Es ist offensichtlich, dass mykologisches Fachwissen und klinische Erfahrungen in weiteren prospektiven Studien auch in Deutschland angewandt werden müssen, um offene Fragen zu klären. Es

scheint jedenfalls möglich, dass mehr als bisher geglaubt auch *Candida albicans* an puerperalen Mastitiden oder entzündeten Brustwarzen beteiligt sein könnte.

8.6 Immunopathogenese der chronisch rezidivierenden Vaginalkandidose

In der Literatur gibt es zahlreiche Hinweise auf die Bedeutung der zellulären Abwehr bei Kandidosen (Fegeler et al. 1978, Fidel et al. 1997, Kaufmann 1989, Witkin 1986, Witkin et al. 2000b). Die in der 2. Zyklushälfte üblichen erhöhten Progesteronwerte können außerdem die zelluläre Immunantwort herunterregulieren (Kalo-Klein u. Wittkin 1989).

Da bei Nativpräparaten aus Vaginalsekret sowie bei den eigenen fluoreszenzmikroskopischen Untersuchungen von Granulozyten und Makrophagen (Mendling u. Koldovsky 1996a, 1996b) trotz der inflammatorischen Komponente der Vaginalkandidose oft kein nennenswerter Nachweis von Abwehrzellen erbracht werden kann, lässt das auf eine mögliche Blockierung der zellulären Abwehr schließen, die auch bei anderen Untersuchungen gezeigt werden konnte (Melbye et al. 1985, Witkin 1986). Sie muss jedoch lokaler Natur sein. Schon aus der einfachen klinischen Beobachtung heraus, dass Frauen mit chronischer Vaginalkandidose ja trotz einer Hefepilzkolonisation im Mund nicht auch an einer Mundkandidose leiden, ist das Interesse mehr von der peripheren auf die lokale Immunität gerichtet worden.

Die meisten Frauen (und Männer) haben einen niedrigen Antikörpertiter gegen *Candida* (► Abschn. 8.3). Offensichtlich schützt er aber nicht vor einer symptomatischen vaginalen Infektion. Mononukleäre lymphoide Zellen, Makrophagen und T-Lymphozyten scheinen die Hauptregulatoren für ein vaginales Wachstum von *Candida* zu sein. Polymorphkernige Leukozyten sind primär nicht in der Vagina vorhanden.

Eine Aktivierung von T-Helferzellen (CD4+ T-Lymphozyten) mündet in 2 Wegen: Der erste entspricht einer TH-1-Antwort und setzt Zytokine frei, die die zellvermittelte Abwehr aktivieren (Interferon γ , Interleukin-1, Interleukin-12), während der zweite Weg die Produktion von verschie-

denen Zytokinen bewirkt, die die Antikörperproduktion stimulieren (Interleukin-4, 5 und 10) und die außerdem die zellvermittelte Abwehr hemmen (Witkin et al. 2000a). Frauen, deren T-Zellen auf *Candida* mit einer TH-2-Antwort reagieren (entsprechend genetischen oder Umweltfaktoren), können wesentlich weniger gut eine Candidaproliferation begrenzen und sind so empfänglicher für die Entwicklung einer rezidivierenden chronischen Vaginalkandidose (Witkin et al. 2000b). Außerdem konnte gezeigt werden, dass Frauen mit einer chronisch rezidivierenden Vaginalkandidose gegenüber anderen Frauen eine signifikant reduzierte proliferatorische Lymphozytenantwort auf *Candida albicans*-Antigen aufweisen (Witkin et al. 1986). Interessanterweise war dieser Defekt candidaspezifisch und galt nicht für andere Antigene oder Mitogene. Witkin fand Hinweise dafür, dass der candidabezogene Immundefekt bei einer Reihe von Frauen mit einer vaginalen allergischen Antwort und Produktion von Prostaglandin-E-2 zu tun hat. Bestandteile von Sperma und mögliche andere Allergene, die durch den männlichen Partner in die Scheide gelangen, sowie andere Stoffe von Spermiziden, Chemotherapeutika oder auch mikrobiellen Bestandteilen können bei sensibilisierten Frauen eine allergische Antwort hervorrufen (Witkin et al. 1988). Die Histaminfreisetzung stimuliert Makrophagen, Prostaglandin-E-2 zu bilden, was wiederum eine Hemmwirkung auf T-Lymphozyten, Wachstumsfaktor und Interleukin-2 ausübt. So kann auch eine geringe Candidakolonisation der Scheide zu einer klinischen Infektion getriggert werden. Das wurde schon mit anderen Methoden gezeigt (Müller et al. 1981). Bei 104 Frauen mit chronisch rezidivierender Vaginalkandidose, von denen zum Untersuchungszeitpunkt bei (nur) 28% *Candida albicans* kulturell bzw. 42,3% mit PCR und bei 5,8% *Candida glabrata* in der Scheide nachgewiesen werden konnte, wurden gegenüber 41 gesunden Kontrollpersonen signifikant höhere Interleukin-4-, Prostaglandin-E-2- und candidaspezifische IgE-Werte im Scheidensekret gemessen (Weissenbacher et al. 2004). Die allergische Komponente der chronisch rezidivierenden Vaginalkandidose ist also evident!

Außerdem postulieren die Autoren aufgrund lokaler Interleukinkonstellationen verschiedene mögliche Ursachen der vaginalen Probleme (► Tab. 8.19).

Tab. 8.19. Chronisch rezidivierende Vaginalkandidose? Vaginale Befunde und ihre Interpretation (Arbeitsgruppe Weissenbacher/Witkin, pers. Mitteilung, 9th World Congr Inf Immunol Dis Obstet Gynecol Urol Dermatol 19.–26. November 2005, Maceio/Brazil)

	II – 10	II – 12	n	Mögliche Ursache
Candida albicans PCR positiv (n=177)	- (+)	+	27 (15,3%)	Candida-albicans-Vaginitis, intakte Immunantwort
	-	-	136 (76,7%)	Gestörte Immunantwort
	+	-	14 (8%)	Allergische Reaktion auf Candida
Candida albicans PCR negativ (n=294)	- (+)	+	52 (19%)	Non-albicans-Vaginitis, intakte Immunantwort
	-	-	186 (68%)	Andere Gründe (z. B. psychosomatisch?)
	+	-	36 (8%)	Non-albicans-Allergie

Weiterhin sind Hitzeschockproteine (hsp) von Bedeutung. Es handelt sich um Proteine, die erstmals bei Temperaturerhöhungen entdeckt wurden und die im Bereich von 60 kDa (hsp60 und hsp70) als Indikator bei nichtphysiologischen und infektiologischen Prozessen dienen (Young 1990). Die Transkription von Heat-Shock-Proteingenen geht mit der Unterdrückung von proinflammatorischer Zytokinexpression einher. Auch hier hat die gynäkologisch-immunologische Arbeitsgruppe der Cornell-University in New York Untersuchungen durchgeführt: Bei 11 von 24 Frauen mit chronisch rezidivierender Vaginalkandidose (45,8%) konnte hsp60 in Vaginallavagen gefunden werden, während das nur bei einer von 19 Kontrollpatientinnen der Fall war (Geraldo et al. 1999). Diese Untersuchung zeigte, dass auch im krankheitsfreien Intervall eine Downregulation des vaginalen Milieus bestand.

Ähnliche Schlussfolgerungen zogen Shabashova et al. (1999), die bei Frauen mit chronisch rezidivierender Vaginalkandidose einen Anstieg präinflammatorischer Zytokine durch Candida albicans feststellten. Die durch Candida albicans oder Chlamydia trachomatis verursachte Imbalance der Zytokine während der infektfreien Zeit scheint demnach eine Prädisposition für Rezidive darzustellen.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Frauen mit chronisch rezidivierender Vaginalkandidose signifikant höhere Konzentrationen von Candida albicans im Stadium der symptomatischen Kolonisation aufwiesen, was das Vorhandensein einer Schwächung unterstützt, die eine Begrenzung der Prolifera-

tion von Candida albicans unmöglich macht (Geraldo et al. 2000). Die Produktion von Zytokinen für die lokale Kontrolle der Candidaproliferation in der Scheide ist weiterhin Gegenstand diverser Untersuchungen (Birkner et al. 2005, Saavedra et al. 1999, Tolbert 2003, Weissenbacher 2001).

Für den Kofaktor »Hypersensitivität« spricht auch eine Beobachtung von Meech et al. (1985). Dabei wurden 22 Frauen mit chronisch rezidivierender Genitalkandidose Candidaantigene intradermal appliziert. 6 von ihnen reagierten mit normaler T- und B-Zell-Funktion. Bei ihnen traten Keimzahlen von 10^2 – 10^5 pro ml Vaginalsekret im Rahmen der Kandidose auf. Fünf Frauen reagierten nicht auf die Candidaantigene (Anergie). Bei 4 dieser Frauen traten klinisch »Soorplaques« der Vagina mit Keimzahlen von 10^6 – 10^8 pro ml auf. Immunologisch fand sich eine reduzierte T-Helferzell-Funktion und eine übermäßige B-Zell-Reaktion. Elf der Frauen hatten eine Hypersensitivität auf die Candidaantigene. Sieben von ihnen bekamen eine akute Vulvitis mit Keimzahlen von nur 10^2 – 10^4 /ml und hatten immunologisch eine normale B-Zell-Reaktion, aber eine übermäßige T-Zell-Reaktion.

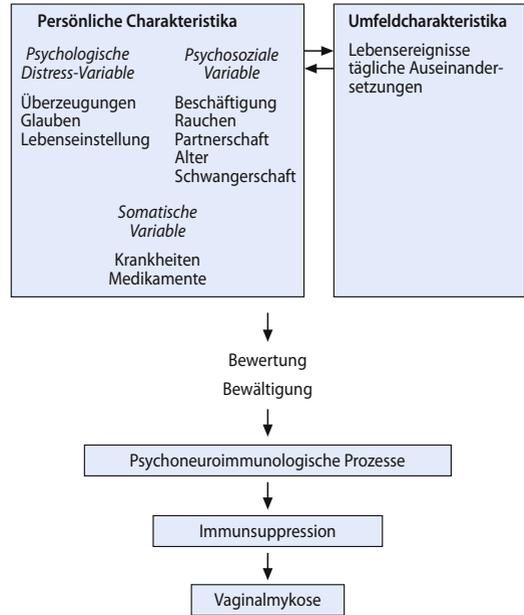
Obwohl zusammenfassend die zellvermittelte Immunität über T-Zellen und Zytokine der vorherrschende Abwehrmechanismus gegen Candida albicans auf Schleimhäuten und im Scheidengewebe zu sein scheint, so bleiben doch die Abwehrmechanismen gegen Candida albicans letztlich bisher unverstanden, und es stellt sich mehr und mehr eine starke allergische Komponente heraus. Auch

gibt es experimentelle Ergebnisse, die für die Vermutung sprechen, dass Anticandidaantikörper therapeutisch genutzt werden können (de Bernardis 2005, Koldovsky et al. 1999).

8.7 Stress als Ursache der Vaginalkandidose

Immer wieder erklären Frauen mit insbesondere chronisch rezidivierender Vaginalkandidose das Auftreten von Rezidiven mit vermehrtem Stress. Es gibt zu dieser Frage kaum Studien aus dem gynäkologischen Fachgebiet. Göttlicher, ein niedergelassener Gynäkologe, und Meyer, wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Theoretische Psychologie der Universität Bamberg, haben geprüft, ob Stress eine der Hauptursachen der Vulvovaginalmykosen sei. Sie untersuchten psychosoziale Faktoren in Verbindung mit der Vaginalkandidose, nämlich Berufstätigkeit, Rauchen, Familienstand, Virginität, Pille, Alter, Gravidität, Krankenversicherung, Wohnsitz usw. Bei einer Auswertung von 9098 Frauen mit und ohne Vaginalkandidose wurde bestätigt, dass bestimmte Faktorenkonstellationen, die die soziale Situation der Frauen beschreiben, mit dem Auftreten von Vaginalkandidosen stark korrelieren und dass umgekehrt eine geringe Koinzidenz mit den Faktoren Virginität und Pille und anderen somatischen Faktoren besteht (Göttlicher u. Meyer 1998, Meyer u. Göttlicher 1998; **■** Abb. 8.19). Als Quintessenz ihrer Auswertungen formulierten die Autoren folgende Hypothese:

In vielen Fällen sind Stressoren die eigentliche Ursache der Vulvovaginalmykose, auch ihrer hohen Rezidivgefahr. Stressoren sind Wechselwirkungen zwischen der Frau und ihrer Umwelt, die ihre psychische und körperliche Kapazität bis an die Grenze beanspruchen, manchmal auch überfordern. Das Ergebnis dieses Prozesses ist psychischerseits das mehr oder weniger bewusste Erleben des Angespannt- bzw. Überfordertseins, körperlicherseits die Schwächung des Immunsystems. Eine der Folgen dieses psychosomatischen Syndroms ist die Erhöhung des Mykoserisikos und der Rezidivgefahr. (Göttlicher u. Meyer 1998)



■ Abb. 8.19. Psychosomatisches Modell (»Stress«) als mögliche Ursache von Vaginalmykosen. (Mod. nach König 2000)

Diese Hypothese wird durch Studien unterstützt, die den Einfluss von Stress auf das menschliche Immunsystem allgemein nachweisen (Schedlowsky u. Tewes 1993). Wir wissen auch, dass Frauen mit akuter oder chronisch rezidivierender Vaginalmykose lokale Immunschwächen aufweisen (Mendling 1995).

Diese Göttlicher-Meyer-Hypothese wurde an neuen unabhängigen Stichproben überprüft. Dabei sollten folgende Behauptungen bewiesen werden:

- Stressindikatoren sind als Prädiktoren der Mykoseinzidenz mindestens so valide wie die bekannten somatischen Faktoren.
- Die Faktorenkombinationen, die das Mykoserisiko am besten differenzieren, sind nicht primär somatischer Natur, sondern enthalten überwiegend Items aus dem psychosomatischen/psychosozialen Bereich und Stressindikatoren im engeren Sinne.
- Die herkömmliche Antimykotikatherapie hat nur eine lokal und zeitlich begrenzte Wirkung. Die durchschnittliche Anzahl der Rezidive pro Zeiteinheit und die Wahrscheinlichkeit weiterer Rezidive nach einer Antimykotikabehandlung bleiben unbeeinflusst.

In der ursprünglichen Studie war Stress nur aus der Kombination psychosozialer Variablen erschlossen worden, z. B. aus der Kombination »berufstätig, ledig und Raucherin«. Dabei war die Zusammenstellung der psychologischen Stressindikatoren sehr aufwändig. Sie wurde aus der Stresstheorie von Lazarus (Folkman u. Lazarus 1998) entwickelt. Diese Theorie behauptet: Je stärker eine Person die Diskrepanz zwischen den Anforderungen der Umwelt und der eigenen Kompetenz erlebt, diese Anforderungen zu meistern, um so stärker wird ihr Stress sein (König 2000). Das gesamte Erhebungsinstrument umfasst 100 Fragen (Items). Diese beinhalten 15 Items über somatische Faktoren im engeren Sinne, 40 Items über psychosoziale und psychosomatische Faktoren und 45 Items über psychologische Stressindikatoren im engeren Sinne.

Mit diesem Instrument wurden in verschiedenen gynäkologischen Praxen und Kliniken 309 zufällig ausgewählte Patientinnen befragt. Dabei bestätigte sich zunächst, dass die Stressindikatoren als Prädiktoren der Vaginalmykoseninzidenz mindestens so valide sind wie die bekannten somatischen Faktoren.

Nach der Auswertung aller möglichen Kombinationen (Tripel) aus den insgesamt 100 Items des Befragungsinstrumentes wurden die 100 bestdifferenzierten von insgesamt über 161.000 Tripeln auf die Frage untersucht, ob sie hauptsächlich aus dem somatischen oder hauptsächlich aus dem psychosozialen/psychosomatischen Feld kamen. Dabei stellte sich statistisch signifikant heraus, dass 56 der 100 Tripel mindestens einen psychologischen Stressindikator im engeren Sinne enthielten und dass 77 Tripel nur aus psychosozialen/psychosomatischen Faktoren und Stressindikatoren stammten.

Bei weiteren umfangreichen statistischen Überprüfungen konnte signifikant bestätigt werden, dass die herkömmliche Antimykotikatherapie keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit weiterer Rezidive hat. Sie beseitigt nämlich lediglich das Symptom, nicht aber seine Ursache (Meyer et al. 2006). Inzwischen wurde bestätigt, dass Frauen mit chronisch rezidivierender Vaginalkandidose signifikant höhere morgendliche Cortisolspiegel im Speichel aufweisen als gesunde Kontrollpersonen, was ein Marker für dynamischen Stress ist (Ehrström et al. 2005).

8.8 Anamnese

Prämenstrueller Juckreiz im Introitusgebiet ist das Leitsymptom der Vaginalkandidose. Patientinnen, die postmenstruell über Brennen der Vulva klagen, haben meist keine Kandidose!

Der Fluor riecht normalerweise nicht bei Vaginalkandidose. Oft ist eine antibiotische Behandlung wegen irgendeiner anderen, oft banalen Erkrankung vorausgegangen. Auch spricht lästiges, chronisches Brennen der Vulva ohne sonstige klinische Erkrankungszeichen eher nicht für eine Mykose, sondern für das vulväre Vestibulitisyndrom (»burning-vulva-syndrome«/Vulvodynie; McKay 1989). Angaben der Patientin über Stärke oder Konsistenz des Fluors helfen bei der Vaginalkandidose meist nicht weiter, insbesondere nicht während einer Schwangerschaft.

Die Vaginalkandidose und die Vulvovaginalkandidose sind Erkrankungen der prämenopausalen Frau bzw. der östrogenisierten Vagina, während die Vulvakandidose eine Erkrankung der postmenopausalen Frau mit entsprechenden Dispositionen (z. B. Diabetes mellitus) ist.

Kinder in der hormonalen Ruhephase leiden ebenfalls nicht unter einer Vaginalkandidose, sondern – wenn überhaupt – eher unter einer Vulvomykose. Es sollte dann jedoch auch immer daran gedacht werden, dass die Mykose die Folge einer länger dauernden antibiotischen Behandlung oder einer schwächenden Erkrankung sein könnte. Nach eigenen Erfahrungen wird eine Vulvitis bei einem Mädchen in der hormonalen Ruhephase gelegentlich von Ärzten ohne kulturelle Sicherung als Mykose behandelt. Da Azolantimykotika aber auch eine gute Wirksamkeit gegen grampositive Kokken haben, ist diese Behandlung oft sogar erfolgreich.

Vulvovaginalmykosen treten bei Mädchen erst ab der Präpubertät, etwa ab dem 8. Lebensjahr, auf (► Abschn. 6.3).

8.9 Klinik

Die klinischen Symptome einer Vulvovaginalmykose sind gelegentlich trügerisch. Deshalb gehört zur Anamnese und zum klinischen Bild immer auch der sichere Pilznachweis, möglichst mit Artbestimmung.

Die verschiedenen klinischen Erscheinungsformen der Vulva- und der Vaginalkandidose wurden von einer Arbeitsgruppe aus Mitgliedern der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft und der Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe auf Vorschlag von Spitzbart definiert (Mendling 1991):

8.9.1 Vulvakandidose

- Vesikulöse Form mit einzelnen und später konfluierenden gelblichen Bläschen mit schmalen Erythemsaum (■ Abb. 8.20).
- Diffus-ekzematoide Form mit Schwellung und Rötung und einem nach innen aufgerichteten Schuppensaum (■ Abb. 8.21–8.24). (Sie ist nach eigener Auffassung das um einige Tage spätere Stadium der vesikulösen Form, nachdem die Bläschen durch Kratzen und Scheuern eröffnet sind.)
- Follikuläre Form mit Pusteln und Papeln der Schamhaarfollikel (■ Abb. 8.25).
- Das Kandidagranulom, das als chronische intrakutane Mykose schon im Kindesalter beginnt und bei dem sich als Ausdruck einer granulierenden Entzündung verrukiforme, hyperkeratotische Knoten bilden können. Dem Granulom liegen individuell verschiedene zelluläre Abwehrdefekte zugrunde.



■ Abb. 8.21. Ekzematoide Vulvakandidose



■ Abb. 8.20. Vesikulöse/pustulöse Vulvakandidose



■ Abb. 8.22. Ekzematoide Vulvakandidose, mehrfach insufficient vorbehandelt



▣ Abb. 8.23. Ekzematoide Vulvakandidose



▣ Abb. 8.25. Follikuläre Vulva-(Perianal-)kandidose



▣ Abb. 8.24. Schwere ekzematoide Vulvakandidose

8.9.2 Vaginalkandidose

Kolonisation der Vagina:

- Beschwerden: keine
- Nativpräparat aus Vaginalsekret: evtl. Blastosporen, keine Leukozyten
- Hefepilzkultur: positiv
- Klinisches Bild: unauffällig

Latente Vaginalkandidose:

- Beschwerden: keine
- Nativpräparat aus Vaginalsekret: evtl. Blastosporen, keine Leukozyten
- Hefepilzkultur: positiv
- Klinisches Bild: unauffällig

Aber: Die Patientin hat in der Anamnese bereits mindestens 1-mal auf Hefepilze mit Krankheitszeichen reagiert.

Leichte Vaginalkandidose:

- Beschwerden: (meist prämenstrueller) Juckreiz, evtl. Brennen, unspezifischer Fluor
- Nativpräparat aus Vaginalsekret: keine Entzündungszeichen (z. B. keine vermehrten Leukozytenzahlen), evtl. Blastosporen
- Hefepilzkultur: positiv
- Klinisches Bild: keine Kolpitis

Mittelschwere Vaginalkandidose (■ Abb. 8.26):

- Beschwerden: (meist prämenstrueller) Juckreiz, evtl. Brennen, evtl. unspezifischer Fluor
- Nativpräparat aus Vaginalsekret: meist erhöhte Leukozytenzahlen, meist Döderlein-Flora, evtl. Blastosporen und/oder Pseudomozelien
- Hefepilzkultur: positiv
- Klinisches Bild: Entzündungszeichen, z. B. Kolpitis papillaris

Schwere Vaginalkandidose:

- Beschwerden: (meist prämenstrueller) Juckreiz
- Nativpräparat aus Vaginalsekret: Entzündungszeichen, z. B. vermehrte Leukozytenzahlen
- Hefepilzkultur: positiv
- Klinisches Bild: nekrotisierende Kolpitis (■ Abb. 8.27)

Die Vaginalkandidose der Frau tritt fast nur im hormonaktiven Alter auf und geht fast immer mit einer mehr oder weniger starken Beteiligung des Introitus vaginae (Vestibulum) einher, von wo auch der Juckreiz herrührt.

Persistenz der Vaginalkandidose:

Trotz antimyzetischer bzw. antimykotischer Behandlung einer Vaginalkandidose persistieren die verursachenden Sprosszellen und die klinischen Erscheinungen.

Rezidiv der Vaginalkandidose:

Nach antimyzetischer bzw. antimykotischer Behandlung einer Vaginalkandidose mit Hefepilz- und Beschwerdefreiheit kommt es bei der Patientin zum Rückfall nach ca. 4–12 Wochen.

Chronisch rezidivierende Vaginalkandidose:

Nach antimyzetischer bzw. antimykotischer Behandlung treten mindestens 4 Rezidive innerhalb



■ Abb. 8.26a, b. Mittelschwere Vaginalkandidose



■ Abb. 8.27. Schwere Vaginalkandidose

eines Jahres auf. Gleiche Definitionen gelten auch für die Vulvakandidose.

Die Vaginalkandidose verursacht keine pH-Ver-schiebung. Im Gegenteil tritt sie typischerweise bei Normalflora oder nur leicht gestörter Flora auf!

Die im mikroskopischen Bild zu erkennende Abwehrreaktion der Scheide ist unterschiedlich ausgeprägt. Oft wird im Nativpräparat eine mäßige Vermehrung der Leukozyten bei Vaginalkandidose gesehen (■ Abb. 8.28), genauso oft sieht man aber, dass Abwehrreaktionen durch Leukozytose mehr oder weniger fehlen (■ Abb. 8.29).

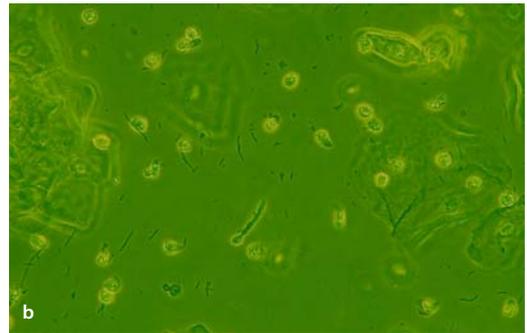
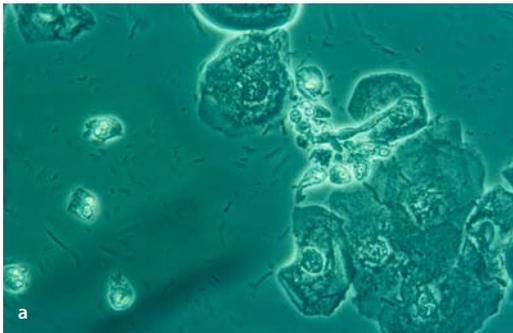
Oft ist als Folge einer Darmbesiedlung zu-sammen mit der Vulvitis auch die Perianalregion ge-rötet.

Selten kann es bei Vaginalkandidose auch zu allergiformen Hautreaktionen an anderen Körper-stellen kommen, die sich in Papeln, Erythemen oder

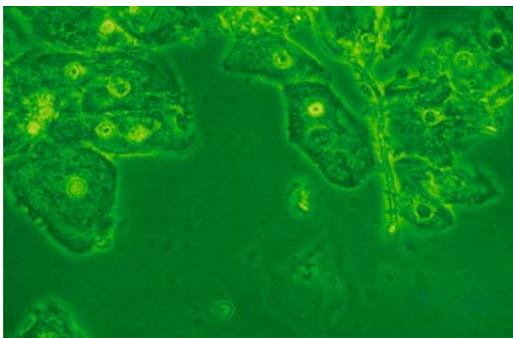
Pusteln ohne Pilznachweis äußern können. Man spricht dann von Id-Reaktionen, dem Mykid bzw. dem Candidid. Diese Erscheinungen können dem Gynäkologen leicht entgehen, wenn es sich z. B. um sehr dezente Schuppungen über den Augenbrauen handelt. Schwere Fälle können eindrucksvoll sein (■ Abb. 8.30). Alle Erscheinungen verschwinden nach Beseitigung der Hefen am Infektionsort von selbst (Nolting u. Fegeler 1992, Rieth 1979).

Auch Urethra und Harnblase können Pilze ent-halten und erkranken. Eine Pilzzystitis ist jedoch selten (Rieth 1979, Wise 1998), und tritt nur bei zu-sätzlichen Risiken wie z. B. sehr lang liegendem Ka-theter und Begleiterkrankungen auf (Sobel 2003a).

Aus Mittelstrahl-, aber auch aus Katheter-urin nachgewiesene Hefen bei Vulvovaginalmy-kosen werden meist aus der unteren Urethra bzw. der Vulva stammen. Ihr Nachweis aus dem Urin hat pathognomonischen Wert erst ab mindestens



■ Abb. 8.28a, b. Candida-albicans-Vaginitis mit reichlich Leukozyten im Vaginalsekret



■ Abb. 8.29. Candida-albicans-Vaginitis ohne Vermehrung der Leukozyten im Vaginalsekret



■ Abb. 8.30. Mykid: allergische Reaktion auf Candidaantigene bei Vaginalkandidose am Oberschenkel

10³ Keimen pro ml Urin (Kozinn et al. 1978). Am besten wird bei Verdacht auf Pilzzystitis Punktionsurin entnommen bzw. es wird zystoskopiert.

8.10 Charakteristika von Vaginalmykosen in Abhängigkeit von der Candidaart

In über 90% der Fälle handelt es sich um *Candida albicans* (■ Tab. 8.20). Es ist aber bedeutsam zu wissen, ob eine Vulvovaginalkandidose durch *Candida albicans*, durch *Candida glabrata*, durch *Candida krusei* oder andere Arten hervorgerufen wird.

Horowitz et al. (1985) fanden *Candida tropicalis* in einem überraschend hohen Anteil von 18% bei 99 Patientinnen mit Vaginalmykosen und hatten den Eindruck, dass diese Art meist therapierefraktär und dadurch rezidivierend sei. Das lässt sich für deutsche bzw. mitteleuropäische Verhältnisse nicht bestätigen. Es gibt aber zu wenige wissenschaftlich fundierte Untersuchungen zu dieser Frage, da sich an wissenschaftlich orientierten Einrichtungen und Universitätskliniken zu wenige Ärzte mit diesen Fragen befassen und systematische Pilzkulturen bei Vaginalmykosen selten durchgeführt werden, obwohl die Forderung dazu besteht (Ledger et al. 2000, Mendling u. Seebacher 2003).

■ **Tab. 8.20.** Kulturelle Befunde bei 525 akuten Vaginalkandidosen. Ergebnisse einer prospektiven Multicenterstudie in Polen und Deutschland 2002 mit zentraler mykologischer Auswertung (Prof. H.-J. Tietz, Berlin) (Mendling et al. 2004)

Befund	n	% (525=100%)
<i>Candida albicans</i>	484	92,2
<i>Candida glabrata</i>	12	2,3
<i>Candida Krusei</i>	6	1,1
<i>Candida tropicalis</i>	6	1,1
<i>Candida parapsilosis</i>	2	0,4
<i>Candida kefyr</i>	1	0,2
<i>Candida africana</i>	1	0,2
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	13	2,5

8.10.1 Vaginitis durch *Candida albicans*, *Candida tropicalis* oder *Candida krusei*

- Prämenopausale, meist junge Patientinnen
- Beginn mit meist prämenstruellem Juckreiz
- Fluorkonsistenz in den ersten wenigen Tagen der Symptomatik kaum verändert, eher dünnflüssig vermehrt
- In dieser Phase in der Vagina kaum Rötung erkennbar, evtl. Vulva gering ödematös
- Erst nach mehreren Tagen bzw. einer Woche elfenbeinfarbene Fluorflöckchen mit Haftung an der Scheidenwand, Scheide und Introitus gerötet. Nach mehr als einer Woche ist die Scheide mit gelbweißem käsigem Fluor ausgefüllt.
- Schneller Therapieerfolg (außer *Candida-krusei*-Vaginitis)
- Eine unbehandelte Vaginalmykose kann spontan symptomarm oder symptomlos werden oder aber monatelang mit erheblichen Beschwerden verbunden sein, wie aus historischen Berichten hervorgeht (Hausmann 1870, Martin 1856, Mayer 1862, Plass et al. 1931, Winckel 1866).
- Bei chronisch rezidivierender Vaginalkandidose liegt oft kein ausgeprägter Fluor vor, sondern lediglich eine Rötung der Vagina mit starkem Juckreiz (Spacek et al. 2005).

8.10.2 *Candida-glabrata*-Vaginitis

(Meist liegt nur eine nicht behandlungsbedürftige Kolonisation vor!)

- Noch prämenopausale oder perimenopausale, selten sehr junge Frauen
- Gelegentlich geringes prämenstruelles oder postkoitales Jucken
- Mehr oder weniger starker cremiger Fluor ohne besonderen Geruch
- Geringe Rötung der Scheide
- Beschwerden seit Wochen bis Monaten
- Entgegen der geringen Symptomatik mikroskopisch reichlich bis massenhaft kleinzellige Blastosporen ohne Pseudomyzel und ohne erhöhte Leukozytenzahlen bei Döderlein-Flora
- Therapie problematisch

Eine *Candida glabrata*-Vulvitis ist selten. *Candida glabrata* konnte vom Verfasser nur einmal als einziger Erreger bei einer starken Vulvomykose einer postmenopausalen, sehr adipösen Patientin identifiziert werden, die wegen einer sekundär heilenden Laparatomiewunde und anschließend tiefer Beinvenenthrombose mehrere Wochen stationär behandelt werden musste.

Schon Richter (1971) und besonders Lachenicht und Potel (1974) erkannten das Krankheitsbild der *Candida glabrata*-Vaginitis und beschrieben kurz dessen Unterschiede zur *Candida albicans*-Vaginitis. Später folgte erstmals eine ausführliche Darstellung (Mendling 1984), der sich weitere anschlossen (Rieckhof 1991, Sobel 1998, Spinillo et al. 1995).

Aus den USA wurde jedoch berichtet, dass die *Candida glabrata*-Vaginitis – entsprechend der älteren Taxonomie der Hefen nannte man sie damals noch die vaginale *Torulopsidose* – immer mit gleichartigen Beschwerden wie eine typische *Candida albicans*-Vaginitis aufträte (Sobel 1998). Das kann jedoch nach langen Jahren eigener Beobachtungen nicht bestätigt werden.

8.10.3 Vaginitis durch *Saccharomyces cerevisiae*

Saccharomyces cerevisiae wird selten aus Vaginalsekret asymptomatischer Frauen kultiviert. Wir identifizierten sie prospektiv in 0,7% von 283 hefepositiven Schwangeren bei der Aufnahme im Kreißsaal und bei 0,9% von 214 nichtschwangeren Frauen. In Graz wurde sie retrospektiv in 2,3% von über 10.000 vaginalen Proben gefunden (Paulitsch et al. 2005).

In der Praxis dürfte diese Art wegen (leider) fehlender mykologischer Untersuchungen oft gar nicht erst auffallen.

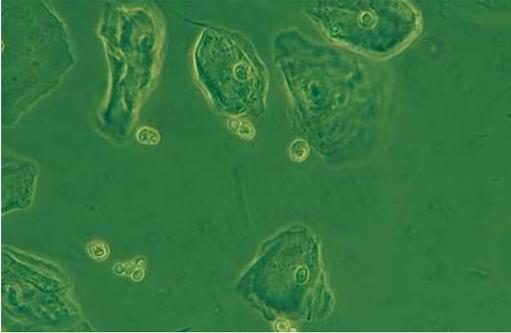
Saccharomyces cerevisiae (Backhefe, Bierhefe) gilt eigentlich als apathogen. Es gibt aber Hinweise, dass *Saccharomyces cerevisiae* an Entzündungsprozessen beteiligt gewesen ist (Aucott et al. 1990, Eng et al. 1984, Nielsen et al. 1990). In der gynäkologischen Literatur mehrten sich einzelne Beobachtungen: Ein Fallbericht einer vaginalen Mykose aus Frankreich (Nicoli et al. 1974), ein Fallbericht einer Vaginitis mit Partnerinfektion (Wilson et al.

1988) und eine Zusammenstellung von 9 Fällen einer Vaginitis mit Nachweis von *Saccharomyces cerevisiae* als einziger erklärbarer Ursache (Sobel et al. 1993a). Diese Fälle wurden retrospektiv aus 2000 Patientinnen der Vaginitisklinik in Detroit ermittelt. Alle Frauen hatten chronische Rezidive, nur 2 hatten keine systemischen oder lokalen prädisponierenden Faktoren. Gelegentlich lagen heftige prädisponierende Scheidenveränderungen wie z. B. eine desquamative Vaginitis vor, in anderen Fällen waren rezidivierende Antibiotikatherapien vorausgegangen. Dreimal wechselte der Erreger mit *Candida glabrata*. In allen Fällen war die Behandlung schwierig, da *Saccharomyces cerevisiae* gegen Fluconazol resistent war und die minimalen Hemmkonzentrationen von Ketoconazol, Terconazol, Itrakonazol und Saperkonazol 10fach höher lagen als die gegen *Candida albicans*. Die Isolate waren aber auf Mikonazol empfindlich und mäßig gut empfindlich auf Clotrimazol. Topisches Clotrimazol war in 4 von 5 Fällen erfolgreich, allerdings nur klinisch, da die Hefe in 2 Fällen persistierte. Eine Kurztherapie unter 7 Tagen Dauer war erfolglos.

In einer Multicenterstudie, bei der akute Vaginalkandidosen mit Fluconazol oder Clotrimazol behandelt wurden, konnte überraschenderweise in einem polnischen Zentrum 13-mal *Saccharomyces cerevisiae* als einziger Erreger nachgewiesen werden (Mendling et al. 2004).

Drei eigene Beobachtungen aus 30-jähriger Tätigkeit können hinzugefügt werden: Die Patientinnen waren zwischen 25 und 35 Jahre alt und klagten über leichten bis mäßigen Juckreiz im Introitus, der jeweils seit mehreren Monaten bestand und durch verschiedene übliche lokale antimykotische Therapien von vorbehandelnden Frauenärzten unbeeinflusst geblieben war.

Klinisch fand sich bei allen 3 Frauen kein deutlicher Hinweis auf eine Vaginitis, lediglich bei einer Patientin eine geringe Rötung der Scheide. Es fiel kein verstärkter Fluor auf. Im Nativpräparat wurde eine Laktobazillusflora ohne vermehrte Leukozyten gesehen. In einem Fall wurden keine Hefepilze im Vaginalsekret entdeckt, in 2 anderen Fällen wenige Sprosszellen (■ Abb. 8.31). Kulturell konnte in allen 3 Fällen nach Anzüchtung auf Sabouraud-Glukose-Agar mit anschließender Ascosporenbildung auf Reisagar sowie Spezifizierung



▣ **Abb. 8.31.** Große Sprosszellen von *Saccharomyces cerevisiae* im Nativpräparat aus Vaginalsekret (kulturell bestätigt)



▣ **Abb. 8.32.** Einfaches Anlegen eines Nativpräparates aus Vaginalsekret

im Api-20-C- bzw. Api-32-C-Auxanogrammsystem *Saccharomyces cerevisiae* als einziger Erreger identifiziert werden. Nach jeweils 12-tägiger Lokalbehandlung mit Clotrimazol waren alle 3 Patientinnen beschwerdefrei und kulturell negativ.

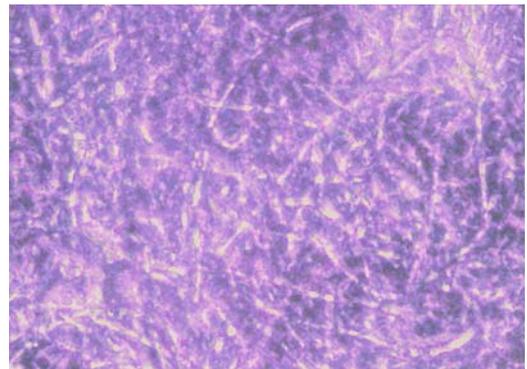
8.11 Diagnostik

Zur Diagnose gehören immer auch Anamnese und klinischer Befund, da der alleinige Pilznachweis ohne Beschwerden nicht die Diagnose einer Kandidose erlaubt.

8.11.1 Nativpräparat

Das Nativpräparat aus Vaginalsekret ist eine der wichtigsten gynäkologischen Untersuchungen und damit unverzichtbar. Es wird üblicherweise in 400facher Vergrößerung betrachtet. Die Phasenkontrastmikroskopie ist wegen ihrer plastischeren Bilder der Betrachtung im Hellfeld vorzuziehen.

Scheidensekret wird am einfachsten mit dem Rinnenspekulum gewonnen. Dieses wird über die vordere Vaginalwand gezogen. Man sollte dabei darauf achten, möglichst nicht Zervikalsekret beizumischen. Eine Hilfsperson kann zwischenzeitlich bereits einen Objektträger mit einem Tropfen Kochsalzlösung vorbereiten, in den dann das Rinnenspekulum kurz eingetaucht wird, um etwas von dem entnommenen Fluor aufzubringen (▣ Abb. 8.32).



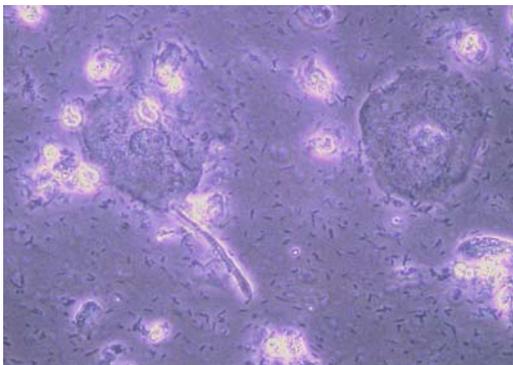
▣ **Abb. 8.33.** Pseudomyzel im zu dichten Nativpräparat: Man sieht den Wald vor Bäumen nicht!

Man sollte nicht zuviel Material aufgeben, damit sich möglichst wenig Überlagerungen ergeben (▣ Abb. 8.33). Die Entnahme von Vaginalsekret mit einem Abstrichtupfer oder einer Öse ist nicht unbedingt erforderlich.

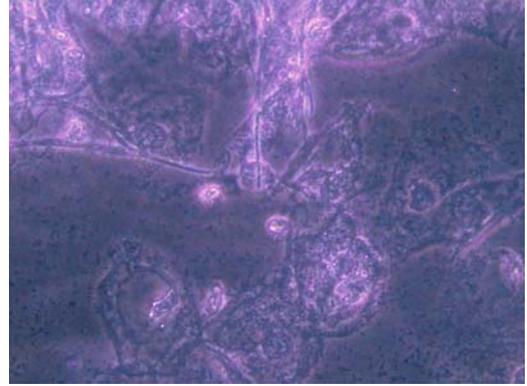
Methylenblau-, Gram- oder Papanicolaou-Färbungen ergeben keine besseren Resultate als das Präparat mit physiologischer Kochsalzlösung (Schnell 1982a). Durch Zugabe von 10–15%iger Kalilauge oder auch Tetraethylammoniumhydroxid ist es möglich, Hornschuppen und Epithelien aufzulösen. Dadurch können besonders bei zu dichter Zelllagerung versteckt gewesene Pilzelemente deutlicher hervortreten. Bedeutsam ist diese Untersuchungstechnik in der dermatologischen Praxis bei der Auflösung von Hornschuppen der Haut, für Vaginalsekret ist sie entbehrlich.

Bei der Betrachtung des Nativpräparats sollte man sich immer systematisch folgende Fragen vor Augen halten:

- Liegt eine saubere Laktobazillenflora vor?
 - Wenn ja, so ist das auch typisch für Vaginalmykosen (■ Abb. 8.34).
- Liegt eine gestörte mikrobielle Flora vor, z. B. eine bakterielle Vaginose?
 - Wenn ja, kann durchaus eine Kolonisation mit Hefepilzen gleichzeitig vorhanden sein, seltener eine Vaginalmykose (■ Abb. 8.35).
- Sind zahlreiche Leukozyten vorhanden?
 - Wenn nein, schließt das eine Vaginalmykose nicht aus (■ Abb. 8.36).
 - Wenn ja, können eine Vaginitis, eine Zervizitis oder auch eine größere physiologische Ektopie vorliegen.
- Sind Sprosszellen (Blastosporen) zu sehen?
 - Wenn nein, kann trotzdem eine Vaginalmykose vorliegen.
 - Wenn ja, sind es wenige Blastosporen, die etwa die Größe von Erythrozyten haben? (■ Abb. 8.38). Dies spräche für eine Kolonisation oder Infektion durch eine Candidaart.
- Sind es viele Blastosporen, die nur etwa halb so groß aussehen?
 - Dann könnte eine Besiedlung durch *Candida glabrata* vorliegen (■ Abb. 8.37).
- Sind Pseudohyphen bzw. Pseudomyzelien zu sehen?
 - Dann handelt es sich um eine Vaginalkandidose (■ Abb. 8.38).



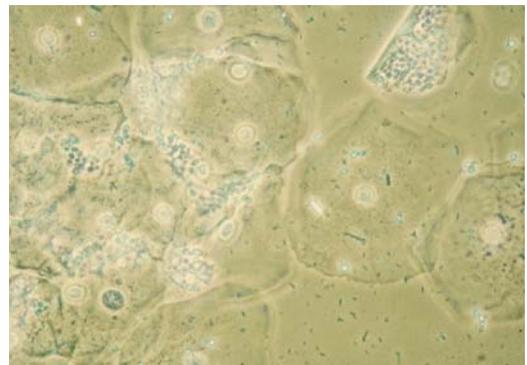
■ Abb. 8.34. Vaginalmykose mit guter normaler Flora



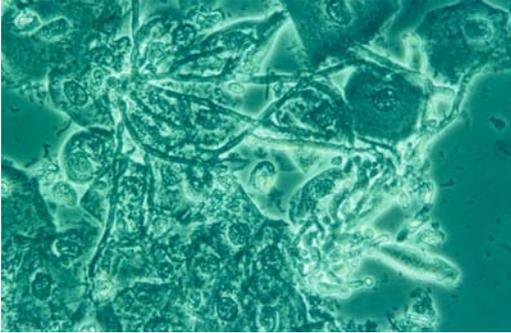
■ Abb. 8.35. *Candida albicans*-Vaginitis und bakterielle Vaginose



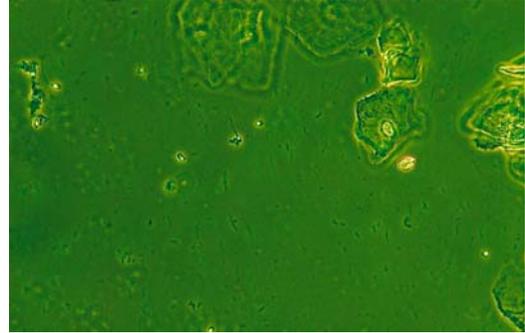
■ Abb. 8.36. Zahlreiche Leukozyten, klinisch keine Zervizitis, Laktobazillen, klinisch Kolpitis, 1 Sprosszelle (Pfeil), kulturell *Candida albicans*



■ Abb. 8.37. Außerordentlich viele kleine Blastosporen bei *C. glabrata*-Kolonisation



▣ Abb. 8.38. Blastosporen und Pseudomyzel



▣ Abb. 8.40. Spermien



▣ Abb. 8.39. Schimmelpilze als Kontamination der Kochsalzlösung für das Nativpräparat



▣ Abb. 8.41. Tamponfasern – keine Pilze!

- Sind lange, gewundene Myzelien, evtl. mit Kaliberschwankungen, zu sehen, dazu evtl. viele kleine kugelförmige Sporen ohne Zellkern?
 - Dann handelt es sich eher um eine Verunreinigung der Kochsalzlösung durch Schimmel (▣ Abb. 8.39)

Natürlich können auch Trichomonaden gefunden werden (Vorsicht! Sie werden durch Zugabe von Kalilauge ebenfalls aufgelöst!). Auch kann man einen groben Eindruck vom Zyklusstand gewinnen, wenn man das Kern-Plasma-Verhältnis und die Zytolyse der Epithelien beachtet.

Wenn das Mikroskopieren nicht geübt wird, können Hefepilze mit nackten Spermienköpfen (▣ Abb. 8.40), Zellkernen bei Zelldetritus oder Textilfasern verwechselt werden (▣ Abb. 8.41).

8.11.1.1 Wertigkeit des Nativpräparates für den Hefepilznachweis

Trotz der zahlreichen Erkenntnisse, die man aus dem Nativpräparat über die Patientin gewinnen kann, ist es bei der Diagnostik von Vaginalmykosen aber nicht zuverlässig. Auch bei einer klinisch eindeutigen Mykose gelingt es je nach Untersucher und Fall nur in 30–90% der Fälle, die Hefepilze auch zu finden. Es bedarf mindestens einer Keimzahl von 10^4 /ml, um im Nativpräparat ein positives Ergebnis zu erzielen. Die gesamte Keimzahl der vaginalen Mykoflora bei Kolpitispatientinnen liegt zwischen 10^3 und 10^9 Pilzelementen, wobei auch niedrigere Keimzahlen mit klarer Symptomatik einhergehen können. Müller et al. (1981) konnten zeigen, dass bei etwa 10^4 Keimen/ml in der Vagina in nur 47% und bei 10^7 Keimen/ml in nur 80% der Fälle der

Pilznachweis im Nativpräparat gelang. Wenn Fluorfflocken von der Vaginalwand abgeschabt werden, z. B. mit einem Holzspatel, gelingt es häufiger, auch Pseudomyzelien nachzuweisen. Sie konnten in einer eigenen prospektiven Studie fast doppelt so oft gefunden werden, wenn bereits über 1 Woche Symptome bestanden hatten (Mendling u. Plempel 1982a). Bei 63 Frauen mit klinisch und kulturell gesicherter Vaginalkandidose wurden Pseudomyzelien nur in 27 Fällen (43%) gefunden, während in 22 Fällen (35%) Sprosszellen gesehen werden konnten. In 14 Fällen (22%) wurden keine Hefezellen gefunden, obwohl die Kultur positiv war.

8.11.2 Pilzkultur

Im Konsensuspapier der Nomenklaturkommission »Vulvovaginalkandidose« ist festgelegt worden, dass die kulturelle mykologische Untersuchung auch bei anscheinend klarem klinischem Bild immer wünschenswert sei. Sie ist ein Qualitätsmerkmal (Mendling 1991). Bei unklarem mikroskopischem Befund ist die kulturelle mykologische Untersuchung unverzichtbar.

In der kassenärztlichen Praxis wird leider zu oft, sei es mangels Einsicht oder sei es aus Budgetgründen, auf die Pilzkultur verzichtet (■ Tab. 8.21).

Stattdessen werden zu häufig bakteriologische Kulturen durchgeführt. Bei anamnestisch und klinisch passendem Bild und eindeutigem mikroskopischem Nachweis von Pseudomyzelien wird man dem in Fällen einer akuten Vaginalkandidose folgen können. Doch sollte auch berücksichtigt werden, dass eine nicht eindeutige Diagnose, die durch fehlenden kulturellen Hefepilznachweis entstanden ist, die Kosten wegen einer falschen Therapie erheblich erhöht. Meistens ist bereits die kleinste Packung irgendeines Antimykotikums teurer als eine Pilzkultur. Berücksichtigt man die Mitteilung von Ledger et al. (2000) (► Kap. 3), nach der die Hälfte der im Mikroskop »diagnostizierten« Pilze kulturell gar keine waren (was auch eigenen Erfahrungen mit Kollegen entspricht), so kann man gar nicht oft genug die Pilzkultur fordern!

Indikationen für die kulturelle mykologische Untersuchung in der gynäkologischen Praxis sind:

- Asymptomatische Patientinnen
 - In der 34.–36. Schwangerschaftswoche entsprechend Empfehlungen (Mendling u. Spitzbart 2005)
 - Therapiekontrolle nach Behandlung von rezidivierender Vulvovaginalkandidose
 - Risikopatientinnen mit Abwehrschwächen, bei denen Vaginalkandidosen häufig oder typisch sind

■ Tab. 8.21. Befragung von Frauenärzten in Berlin 2005 zur Diagnostik von Vaginalkandidosen. Vergleich zwischen den Bezirken Kreuzberg (ehemals West-Berlin) und Friedrichshain (ehemals Ost-Berlin)

Frage	Kreuzberg (36=100%)		Friedrichshain (25=100%)		
	n	%	n	%	
1. Die akute Vaginalkandidose ist so typisch, dass ich die Diagnose aufgrund von Anamnese und Klinik stellen kann	19	52	15	60	
2. Bei der Angabe »Juckreiz und Fluor« verschreibe ich ein Antimykotikum	ohne weitere Diagnostik	1	2,7	1	4
	nach dem Nativpräparat	18	50	20	80
	nach der Pilzkultur	4	11,1	1	4
	»je nachdem«	13	36,1	3	12
3. Bei Verdacht auf Vaginalkandidose bestätige ich das immer durch Pilzkultur	11	30,5	4	16	
4. Wie viele Ihrer Patientinnen erleiden eine Vaginalkandidose mehr als 4-mal/Jahr?	30 Antworten (2–40%)	Durchschnitt 10,7%	22 Antworten (1–50%)	Durchschnitt 13,8%	

Es waren je 50 Fragebögen verschickt worden. Die Beantwortung erfolgte anonym.

- Symptomatische Patientinnen (Vaginitis, Vulvitis)
 - Möglichst immer entsprechend Leitlinie Vulvovaginalkandidose (Mendling u. Seebacher 2003).
- Unverzichtbar bei:
 - negativem oder unklarem Nativpräparat
 - Verdacht auf Non-albicans-Vaginitis
- Vergleich mit Candidakolonisation des Orointestinaltraktes von Patientinnen und/oder Partner oder mit Kolonisation des Spermas

Es ist dabei stets zu bedenken, dass Hefepilze nur wachsen können, wenn sie einerseits auf ein geeignetes Nährmedium gebracht werden und andererseits keine wachstumshemmenden Stoffe vorhanden sind. Deshalb sollte eine Pilzkultur zur Therapiekontrolle mindestens einen Abstand von 7–10 Tagen zur letzten Behandlung haben. Auch sollte kein Gleitmittel bei der Spekulumuntersuchung in die Scheide eingebracht werden, bevor die Pilzkultur angelegt wird (Untersuchungsablauf ► Kap. 12).

Zweifellos ist es auch möglich eine sterile Öse oder einen sterilen Tupfer zu benutzen. Diese Materialien, die zusätzliche Handgriffe und Kosten verursachen, sind aber nach eigener Auffassung für die mykologische Kultur des ohnehin reichlich mit Bakterien kolonisierten Vaginalsekretes nicht erforderlich.

Im Falle des Verdachtes auf Vulvamykose müssen Hautschuppen oder auch Haare in einer sterilen Petrischale aufgefangen und überimpft werden; alternativ werden sie direkt auf die bereitgehaltene Agarplatte geschabt. Mit dem mykologischen Haken, der evtl. mit etwas Agar angefeuchtet ist, werden mindestens 20–30 Hautschuppen entnommen und verimpft. Man kann auch mit der scharfen Kante eines sterilen Objektträgers Hautschuppen abschaben.

8.11.2.1 Kulturmedien

Bewährt haben sich die klassischen Medien Sabouraud-2%-Glukose-Agar, der Pepton-Dextrose-Agar enthält, und Kimmig-Agar, der zusätzlich Glycerin und Nährbouillon enthält. Sie ermöglichen den Hefen ein charakteristisches Wachstum mit typischem Geruch. Auf ihnen wachsen Hefepilze



▣ **Abb. 8.42.** Pilzkultur aus Vaginalsekret auf Sabouraud-Glukose-Agar: elfenbeinfarbige, glatte Kolonien: Candidaart; weiße »haarige« Kolonie: Schimmelpilze (Verunreinigung aus der Luft); ockergelbe unregelmäßige Kolonien: Staphylokokken der Haut- und Vaginalflora; rote Kolonie: *Rhodotorula rubra*

der Gattung *Candida* mit elfenbeinfarbenen, meist glatten Kolonien ohne Luftmyzel (▣ Abb. 8.42). Eigene Versuche mit nur 10 Hefezellen/ml Kochsalzlösung ergaben eindeutige Ergebnisse.

Eine bakterielle Begleitflora aus der Vagina ergibt meist charakteristische, nur wenige Millimeter große Kolonien von weiß-gelblicher Farbe, die außerdem nicht wie Hefekolonien riechen. In diesen Fällen handelt es sich praktisch immer um Staphylokokken der Hautflora, die auch häufig in der Vagina anzutreffen sind und dort normalerweise keine Bedeutung haben. Sie unterscheiden sich bei mikroskopischer Kontrolle deutlich von den größeren und ovalen Sprosszellen.

Nicht mehr zu empfehlen ist der früher in Deutschland sehr beliebt gewesene Nickerson-Agar. Er enthält einen Indikatorzusatz, durch den ein dunkelbrauner Farbton beim Wachsen von Hefepilzkolonien entsteht. Leider färben sich auch viele in der Vagina häufige Bakterienarten, wie z. B. Staphylokokken, *Escherichia coli* oder Klebsiellen, braun an und täuschen so den mykologisch Un erfahrenen in bis zu 50% der Fälle (Schnell 1982a). *Rhodotorula*arten wachsen oft nicht rot und werden deshalb mit Candidaarten verwechselt. *Candida glabrata* wächst oft bei relativ kleinem Inokulum gar nicht an. Nach eigenen Untersuchungen sind wesentlich mehr als 10^4 Zellen/ml Kochsalzlösung von *Candida glabrata* erforderlich, um ein Wachstum auf Nickerson-Agar zu erzeugen. Außerdem

bleibt auch der typische Geruch nach Hefe auf dieser Agarplatte aus.

Eine für die Praxis empfehlenswerte und relativ preiswerte Methode der Primärkultur mit gleichzeitiger Identifikation von *Candida albicans* bietet sich mit dem Albicans-ID-Agar (Biomérieux) an. Im Fall von *Candida albicans* wachsen die Kolonien mit türkisblauer Farbe, andere Hefearten weißlich. *Candida tropicalis* wächst auch blau, ist aber selten (um 1%), was aber keine therapeutischen Konsequenzen hätte. Der Agar muss allerdings dunkel gelagert werden, um seine Verlässlichkeit nicht zu verlieren.

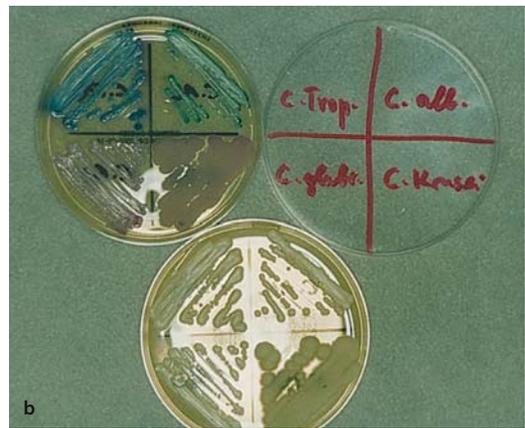
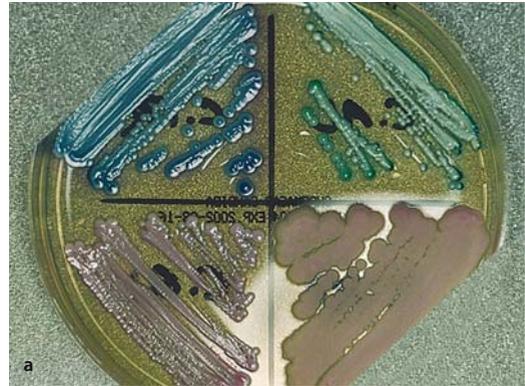
Ein weiterer chromogener *Candida-albicans*-Selektivnährboden (Oxoid GmbH Wesel) lässt *Candida albicans* in blau-grün gefärbten Kolonien wachsen und erlaubt so deren Artbestimmung.

Besonders praktisch, aber teurer, sind Nährböden, die durch Zusatz chromogener Substrate mehrere klinisch bedeutsame *Candida*-arten durch unterschiedlich gefärbte Kolonien unterscheidbar machen. Beim Chromagar (Mast Diagnostika/Becton Dickinson) und beim CandiSelect 4 (Bio-Rad) werden so *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei* und *Candida tropicalis* unterscheidbar (■ Abb. 8.43), beim Oxoid-Chromogen-*Candida*-Selektivnährboden (Oxoid GmbH Wesel) ist es zusätzlich *Candida parapsilosis*.

Die Bebrütung der Agarplatte erfolgt am besten bei 28°C. Zimmertemperatur, die heutzutage bei 20–22°C liegt, ist ebenfalls möglich.

Agarplatten werden vom Hersteller mit Klebändern gegen Austrocknung geschützt. Diese sollten nach Beimpfung der Agarplatte nicht mehr aufgeklebt werden, um einen ausreichenden Luftaustausch zu gewährleisten. Andererseits kann bei Vorkommen von pilzfressenden Milben im Labor das Abkleben der beimpften Platten zum Schutz erforderlich werden (besser wäre aber die Vernichtung der Milben!).

Da sich Hefepilze in zuckerreichem Nährmedium rasch vermehren, können Untersucher sich auch mit selbst hergestellter Glukoselösung (Jenny 1984), Bierwürze (Arabin u. Malicke 1983) oder Sabouraud-Lösung (Hain 1985) begnügen. Ein mit Vaginalsekret befeuchteter Wattetupfer wird in diesen Fällen in ein Reagenzglas mit der Lösung getaucht. Hefepilze können sich darin innerhalb von etwa 1/2 bis 1 Tag so vermehren, dass sie im

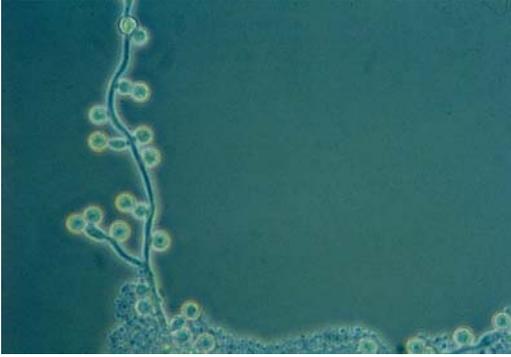


■ Abb. 8.43a, b. Chromagar mit Reinkulturen von *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei* und *Candida tropicalis*

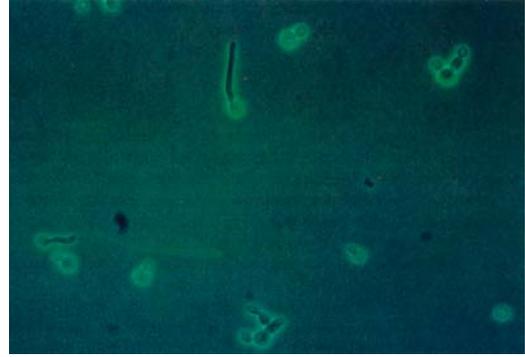
Nativpräparat leichter auffallen. Als Vorteil dieser Methode gilt besonders der Zeitfaktor, da man bei bebrüteten Festagarplatten meistens 1–2 Tage länger warten muss, bis das Wachstum eindeutig ist. Der Nachteil dieser Methode ist, dass eine typische Farbe und Morphologie von Hefekolonien, wie sie auf Festagarplatten üblich ist, hier ausbleibt. Auch ist bei einem Originalmaterial auf Festplatten anhand der Dichte der Hefepilzkolonien ein quantitativer Eindruck zu gewinnen.

8.11.2.2 Reisagarsubkultur

Wenn die Hefepilzkultur positiv ausfällt und kein Chromagar verwendet worden ist, kann irgendeine der zahlreichen Hefepilzarten darauf gewachsen sein. Mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 80–



■ **Abb. 8.44.** Reisagar mit Blastosporen, Pseudohyphen und Chlamydosporen von *Candida albicans*



■ **Abb. 8.45.** Keimschlauchbildung von *Candida albicans* in Serum

90% wird es natürlich *Candida albicans* sein. Um *Candida albicans* zu identifizieren, kann nach der Primärkultur eine Überimpfung auf eine Subkultur vorgenommen werden. Dazu hat sich besonders die Subkultivierung auf Reisagar bewährt. Reisagar geht auf eine Empfehlung von Taschdjian et al. (1960) zurück und wurde von Rieth modifiziert und in Deutschland bekannt gemacht. Es handelt sich bei diesem Agar um das nährstoffarme Filtrat von gekochtem japanischem oder indischem Brühreis. Hefepilze werden dünn darauf ausgestrichen, mit Deckgläschen abgedeckt und bei Zimmertemperatur 1–2 Tage lang stehen gelassen. Unter diesen kargen Bedingungen (»Hunger, Frieren, Luftnot«) zeigen Hefepilz ebenso wie Menschen im Stress ihren wahren Charakter. Falls es sich um die Art *Candida albicans* handelt, werden die nur für sie charakteristischen Chlamydosporen (Mantelsporen) ausgebildet (■ Abb. 8.44).

8.11.2.3 Fluoreszenz

Eine weitere, weitgehend unbekannt Methode, *Candida albicans* zu identifizieren, besteht darin, auf einem speziellen Agar eine für *Candida albicans* spezifische Fluoreszenz unter UV-Licht von 360 nm zu erzeugen (Perry u. Miller 1987).

8.11.2.4 Keimschlauchbildung in Serum

Sehr einfach ist auch der Nachweis der Keimschlauchbildung im menschlichen oder tierischen

Serum. Die unbekannt Hefeart wird von der Primärkultur in ein Reagenzglas mit irgendeinem Serum im Labor gegeben und bei Raumtemperatur 4–6 h stehen gelassen. Im Falle von *Candida albicans* sind bei 400facher Vergrößerung meist typische Keimschläuche erkennbar, die sich von Pseudomyzelien oder Sprosszellen dadurch unterscheiden, dass keine trennende Zellwand zwischen ihnen und der Sprosszelle erkennbar ist (■ Abb. 8.45). Die morphologische Differenzierung mit Reisagar oder mit dem Keimschlauchtest kann mit etwas Übung auch vom Gynäkologen in der Praxis durchgeführt und abgerechnet werden.

8.11.3 Biochemische Differenzierung

Falls keine Chlamydosporen erkennbar sind, erfolgt eine Messung von Fermentations- und Assimilationsleistungen mit speziellen Testsets, z. B. API-32C-Auxanogramm (API Laborsysteme). Das muss ein spezialisiertes Labor leisten und ist vom Gynäkologen auch nicht abrechnungsfähig.

8.11.4 Resistenzbestimmung?

Es sollte zwischen Therapieresistenz und primärer und sekundärer Resistenz gegen Antimykotika unterschieden werden. Die Therapieresistenz ist ein Produkt aus Medikation und Wirtsfaktoren und steht hier nicht zur Debatte.

Hefen sind als Eukarionten im Gegensatz zu den Bakterien (Prokarioten) eigentlich nicht in der Lage, sekundär Resistenz gegen ein primär wirksames Imidazol- oder Polyenantimykotikum zu entwickeln, da sie keine Plasmide besitzen. Plasmide können bei Bakterien als extrachromosomale DNS-Körper Informationen über Resistenz weitergeben. Hefen hingegen tragen konstant in ihrer DNS die Empfindlichkeit gegen ein Antimykotikum (Krempel-Lamprecht 1985), so dass eine sekundäre Resistenzentwicklung in vivo nicht zu erwarten ist. So jedenfalls war die bisherige wissenschaftliche Meinung.

Es gibt jedoch Berichte über primäre oder sekundäre Resistenzen in vitro und in vivo. In-vitro-Resistenzen sind wesentlich von den Testbedingungen, z. B. dem Nährmedium, abhängig und können durch verschiedene Faktoren, z. B. den Inokulumeffekt, vorgetäuscht werden (Plempel 1980). Es ist deshalb dringend erforderlich, international einheitliche Testbedingungen zu benutzen, um Fehlinterpretationen zu vermeiden (Seibold u. Tintelnot 2003).

Es sind früher *Candida albicans*-Stämme bei Patientinnen mit chronisch rezidivierender mukokutaner Kandidose beschrieben worden, die gegen verschiedene Azole klinisch und in vitro resistent zu sein schienen (Smith et al. 1986) und auch nicht in der Lage waren, Polyene zu binden (Hitchcock et al. 1987). Inzwischen sind aber als Folge der in Onkologie und Intensivmedizin weit verbreiteten Verabreichung von Fluconazol immer häufiger resistente *Candida albicans*-Stämme (etwa ein Drittel bei HIV-Patienten!) und Non-*albicans*-Arten aufgetreten, die in diesen Fachgebieten von großer klinischer Bedeutung sind und die Notwendigkeit standardisierter Testverfahren unterstreichen.

Heute weiß man, dass *Candida albicans* und seine Verwandten in der Lage sind, besonders unter Triazoltherapie und bei HIV-positiven Patienten das Antimykotikum über »Effluxpumpen« durch Genexpression aus der Zelle teilweise zu entfernen, die Struktur der Zielproteine zu verändern und die Sterolkomposition der Zellwand zu beeinflussen (Ghannoum u. Rice 1999, Sanglard u. Odds 2002). Dieser Effekt wird möglicherweise besonders bei der Bildung von Biofilmen wirksam, da sich auch Pilze dann anders verhalten als bei planktonartigem Vorkommen.

So kommt es zu weniger empfindlichen Spezies. Deshalb sollte ggf. schon primär immer eine möglichst hohe orale Triazoldosis gewählt werden (Czaika 2004).

In der Gynäkologie und Geburtshilfe jedoch sind solche Probleme noch nicht aufgefallen, denn auch bei rezidivierender *Candida albicans*-Vaginitis ist der Hefestamm meist auf das Medikament sensibel (Sobel et al. 2003). Das wurde auch in einer prospektiven Studie in Berlin bestätigt (Niemann 2005), so dass weiterhin die Empfehlung gilt, dass Resistenzbestimmungen von Hefepilzen bei Vaginalkandidosen in der Regel nicht erforderlich sind, wenn Imidazole oder Polyene benutzt werden.

Es muss allerdings bedacht werden, dass *Candida krusei* eine natürliche bzw. primäre Resistenz gegen Fluconazol besitzt. Da unter den Azolen Parallelresistenzen bestehen, kann dieser Erreger auch gleich gegen Itraconazol bzw. Clotrimazol primär resistent sein (Czaika et al. 2000a, 2000b, Tietz 2001). Auch *Candida glabrata* ist gegenüber topischen (z. B. Clotrimazol) und systemischen Azolderivaten (Fluconazol, Itraconazol) gering bis nicht empfindlich (Ghannoum u. Rice 1999, Müller 1992, Sobel et al. 2003, Warnock et al. 1988; ■ Tab. 8.22).

Neben den natürlichen Empfindlichkeitsunterschieden besteht also doch die Möglichkeit einer sekundären Resistenzentstehung gegenüber Azolen. Diese ist besonders für *Candida glabrata* charakteristisch. Dieser Pilz ist genetisch haploid und daher in der Lage, bei häufiger oder anhaltender Unterdosierung gegen Azolantimykotika resistent zu werden (Czaika et al. 2000a, 2000b). Selbst bei *Candida albicans*, einer normalerweise gegenüber Azolen empfindlichen Spezies, können Langzeit-

■ **Tab. 8.22.** Hemmkonzentration-(HK-)Schwerpunkte für einige Nicht-*albicans*-Hefen, korreliert mit Fluconazoldosen, die Blutspiegel \geq den HK-Werten der Mehrzahl solcher Isolate erwarten lassen. (Aus Müller 1992)

Candidaspezies	$\mu\text{g/ml}$	mg
<i>Candida tropicalis</i>	1,2	100
<i>Candida glabrata</i>	12,5	200
<i>Candida krusei</i>	25–50	400–800

behandlungen zu sekundären Resistenzen führen. (Schmalreck, unveröffentlicht; persönl. Mitteilung 2005).

So kann es im Einzelfall bei chronischen Rezidiven einer Vaginalkandidose sinnvoll sein, Resistenztestungen durchzuführen. Diese müssen jedoch in einem mykologisch erfahrenen Labor mit modernen Testverfahren durchgeführt werden, die für Fluconazol erstmals in standardisierter Form beschrieben wurden (Schmalreck 1992).

8.11.5 Serologische Diagnostik

Die Bestimmung von Antikörpertitern wird bei Vaginalkandidosen für nicht sinnvoll gehalten, da bei den meisten Erwachsenen durch intestinale Langzeitkontakte ein geringer Anticandidaantikörperbasistiter vorliegt und Vaginalkandidosen als nur oberflächliche Mykosen keine Titerveränderungen verursachen.

Kunzelmann et al. (1996) sehen allerdings in der Bestimmung der Candidaserologie ab Hemmagglutinationstitern von 1:320 einen Wert, der in strittigen Situationen Hinweise gebe, ob nur eine Kolonisation oder doch eine Candidavaginitis vorliege. Dies betreffe hauptsächlich die Candida glabrata-Vaginitis.

8.12 Therapie

Drugs can only repress symptoms:
they cannot eradicate diseases ... stimulate
the phagocytes!
Drugs are a delusion.
(G.B. Shaw, *The Doctor's Dilemma*, 1911)

Rieth (1980) hat 123 Einzelstoffe aufgeführt, die gegen Mykosen Verwendung fanden oder finden können. Gerade in heutiger Zeit erinnert man sich gerne auch wieder der Naturheilstoffe, von denen z. B. der Wirkstoff im Knoblauchextrakt fungistatisch und fungizid wirkt (Barrone u. Tansey 1977, Sandhu et al. 1980). Ähnlich wie bei der bakteriellen Vaginose wird oft Joghurt zur Behandlung von Vaginalmykosen intravaginal empfohlen. Dies kühlt und verdünnt die Pilzflora, schadet ihr aber

nicht, zumal gerade bei guter Döderlein-Flora Vaginalmykosen auftreten und bei bakteriell gestörter Flora seltener. In einer amerikanischen Studie wurde allerdings ein frappierendes Ergebnis erzielt: Bei rezidivierenden Vaginalmykosen wurden die Patientinnen angehalten, 6 Monate lang 8 Unzen (ca. 226 g) täglich Joghurt zu essen, der *Lactobacillus acidophilus* enthält (Hilton et al. 1992). Sie hatten signifikant seltener eine vaginale Candidakolonisation und -infektion! Das könnte ein Hinweis darauf sein, dass eine intestinale Hefepilzkolonisation durch Laktobazillen negativ und somit zum Wohl der Patientin beeinflusst wird.

Auch heute noch werden gelegentlich bei Dermatomykosen unspezifische Farbstofflösungen verwendet, die den Vorteil haben, billig zu sein. Dazu zählen Pyoktanin 10%, Gentianaviolett 2% und Brillantgrün 2% (Kruschnitz 1976). Sie wirken bakteriostatisch, bakterizid und mykozid durch Interaktion peripherer anionischer Gruppen auf der Zelloberfläche und führen so zum Verlust der Reproduktionsfähigkeit der Hefen (Costa et al. 1987).

Nachteilig sind Hautverfärbungen, Hautunverträglichkeit und bei der ebenfalls noch gelegentlich verwendeten Borsäure toxische Nebenwirkungen, wenn diese transkutan resorbiert werden sollte. Die Anwendung dieser Mittel führte zu Heilungsraten um 60–70% (Kruschnitz 1976).

8.12.1 Polyene

Als Hazen und Brown (1950) aus *Streptomyces noursei* das erste Tetraenantibiotikum Nystatin (sie arbeiteten im New York State Institute!) isolierten, war erstmalig ein besonders gegen Hefepilze wirkendes Mittel mit guter Verträglichkeit zur Verfügung, das intestinal praktisch nicht resorbiert wird. So wurde es ein beliebtes Präparat zur Behandlung der Vaginalkandidose und zur Reduzierung des intestinalen Hefebefalls. Ähnlich verhielt es sich mit dem 1956 erstmals beschriebenen Heptaenantibiotikum Amphotericin B (Gold et al. 1956, Vandeputte et al. 1956) und mit Pimaricin (Natamycin; Struyk et al. 1958). Diese Polyenmakrolide verändern die Zellpermeabilität der Zytoplasmamembran durch Bildung von Komplexen mit membranständigem Ergosterol (Otten et al.

1975, Plempel 1980, Scheklakow et al. 1980). Als Behandlungsdauer wurden bei Vaginalkandidosen zunächst 15, später 6 oder 3 Tage empfohlen. Aus dem relativ engen Wirkungsspektrum der Polyene, ihrer Nichtresorbierbarkeit bei oraler Einnahme, ihrer Toxizität bei i.-v.-Gabe usw. ergab sich die Notwendigkeit, nach neuen und besseren Antimykotika zu suchen (■ Tab. 8.23 und ► Übersicht)

Für die Gynäkologie nicht geeignete Antimykotika

- Griseofulvin
- Tolnaftat
- Caspofungin

Andere Antimykotika, die bei Gynäkologen unüblich oder nicht zugelassen sind:

- Dequaliniumchlorid
- Flucytosin
- Naftifin
- Amorolfin
- Voriconazol

■ Tab. 8.23. Antimykotika bei Vulvovaginalmykosen

Bis 1960	Unspezifische Farbstoffe: Pyoktanin, Gentianaviolett, Brillantgrün
Ab 1960	Polyene: Nystatin, Amphotericin B, Primaricin (Natamycin)
Ab 1970	Imidazole: Clotrimazol, Miconazolnitrat, Econazolnitrat, Isoconazolnitrat, Butoconazolnitrat, Fenticonazolnitrat u. a.
Ab 1980	Orales Imidazol: Ketoconazol Lokales Triazol: Terconazolnitrat (nicht mehr im Handel)
Ab 1990	Orale Triazole: Fluconazol, Itraconazol u. a.
1995	Cyclopyroxolamin (seit den 70er Jahren bereits in der Dermatologie gebräuchlich)
(Ab 2000)	Neue Triazole, z. B. Voriconazol (nicht für Vulvovaginalmykosen zugelassen)

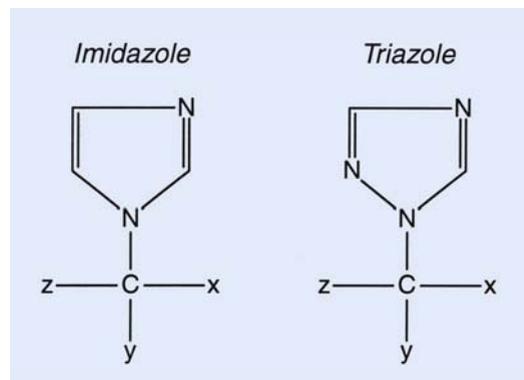
8.12.2 Azole

Basierend auf der von Kimmig und Rieth (1949) entdeckten antimyketischen Wirkung von Benzimidazolen fand eine intensive Suche nach klinisch anwendbaren Stoffen statt.

Der Durchbruch gelang erst Plempel et al. (1969), als sie mit Clotrimazol das erste klinisch anwendbare Imidazolantimykotikum vorstellten, an dem auch heute noch alle anderen Azole gemessen werden (Mendling 1988).

Im Laufe der letzten Jahre wurden weitere Derivate klinisch erprobt und in den Handel gebracht, die fast alle für die Behandlung von Vulvovaginalmykosen in Frage kommen und sich in der Wirkung kaum unterscheiden. Parallel dazu entstanden die Trichomoazida und Anaerobizida. Mit Niridazol, Thiabendazol und Mebendazol entstanden Anthelmintika und mit Levamisol ein Immunstimulans. Die Breite der Anwendungsmöglichkeiten der Azole in der Infektiologie, Mykologie und im Pflanzenschutz ist letztlich Gegenstand eines umfangreichen Buches geworden (Berg u. Plempel 1988).

Die Azolantimykotika zeichnen sich auch in der Gynäkologie durch höhere und schnellere Wirksamkeit als Polyene gegen Pilze aus und bringen wegen ihrer gleichzeitigen Aktivität gegen Staphylokokken superfizierte Vulvamykosen schneller zur Abheilung. Man unterscheidet im Wesentlichen bei Azolantimykotika zwischen Imidazolen und Triazolen (■ Abb. 8.46).



■ Abb. 8.46. Strukturformel der Imidazole und Triazole

8.12.3 Ciclopyroxolamin

Ciclopyroxolamin ist das Zwei-Amino-Ethanol-salz von Cicloyprox, einem Pyridonderivat. Es ist schwer in Wasser löslich, kaum toxisch, gut hautverträglich, weder mutagen noch kanzerogen noch teratogen. Das Wirkspektrum zeichnet sich durch eine bisher nicht gekannte Kontinuität der Hemmaktivität gegenüber allen klinisch relevanten hautpathogenen Pilzspezies aus (Dittmar und Lohaus 1973, Nolting u. Seebacher 1993).

Bei einer Applikatorfüllung Vaginalcreme werden 5 g entsprechend 50 mg Ciclopyroxolamin appliziert. Die Vaginalcreme scheint etwas verträglicher als Vaginalzäpfchen zu sein, da Patientinnen seltener über Brennen als Nebeneffekt berichten.

Ciclopyroxolamin wirkt fungizid auf proliferierende und nichtproliferierende Pilze.

Im Gegensatz zu den meisten anderen Antimykotika beeinflusst Ciclopyroxolamin nicht die Sterolsynthese von Pilzen. Die Wirkung ist noch nicht komplett geklärt und wird noch untersucht (Niewerth et al. 2001), doch scheint die Hauptwirkung in einer Hemmung der zellulären Aufnahme wichtiger Synthesebausteine zu liegen und sich auf die Zellmembran zu konzentrieren (Niewerth et al. 2002). Man vermutet eine Chelatbildung mit Hemmung bestimmter metallabhängiger Enzyme sowie eine Beeinflussung der Zellatmung von *Candida albicans*. Charakteristisch ist der abrupte Wirkungseintritt bei Erreichen der minimalen Hemmkonzentration, was sich im Gegensatz zur Wirkung von Imidazolen durch scharf abgegrenzte Hemmzonen im Agardiffusionstest niederschlägt. Das gilt in vivo für eiweißfreies wie eiweißreiches Milieu. Die für eine Wachstumshemmung erforderliche Wirkstoffkonzentration im Gewebe liegt bei Imidazolantimykotika deshalb deutlich höher als beim Ciclopyroxolamin.

Der Stoff dringt in tiefe Schichten der menschlichen Haut ein und ist dort noch mit Konzentrationen zu finden, die ein Vielfaches über dem durchschnittlich notwendigen MHK-Werten liegen (Nolting und Seebacher 1993).

Ciclopyroxolamin hat durch kompetitive Hemmung der Schlüsselenzyme der Prostaglandin- und Leukotriensynthese einen stark ausgeprägten antiphlogistischen Effekt (Tietz u. Sterry 1999). Au-

ßerdem wirkt es auch gegen zahlreiche Bakterien, Mykoplasmen und Trichomonaden.

Es liegen zahlreiche Therapiestudien zunächst für Dermatomykosen vor, da das Präparat (in Deutschland unter dem Handelsnamen Batrafen) jahrelang erfolgreich gegen Dermatophyosen, Hautkandidosen, Pityriasis versicolor usw. angewandt wurde.

Seit einigen Jahren ist es unter dem Handelsnamen inimumyko in Deutschland auch zur Behandlung von Vulvovaginalkandidosen auf den Markt gekommen. Dazu liegen aus dem Ausland zahlreiche erfolgreiche Therapiestudien vor (Genazani 1991, Giannoni et al. 1990, Wajnberg u. Wajnberg 1981). Dabei erwies sich Ciclopyroxolamin in den therapeutischen und kulturellen Ergebnissen als denen der Azolantimykotika gleichwertig.

Bei den In-vitro-Testungen ist die besonders gute Wirksamkeit gegen einige auch gynäkologisch interessante Non-albicans-Arten bemerkenswert (Tab. 8.24).

In vielen Fällen ist damit zu rechnen, dass *Candida glabrata* gegen Ciclopyroxolamin sogar noch günstigere MHK aufweist als *Candida albicans* (Czaika et al. 2000a, 2000b).

Deshalb ist Ciclopyroxolamin besonders bei Vaginalkandidosen durch Non-albicans-Arten wie *Candida glabrata* oder *Candida krusei* attraktiv. Allerdings fehlen moderne klinische Vergleichsstudien.

Da Ciclopyroxolaminvaginalcreme Paraffin enthält, kann es bei gleichzeitiger Anwendung von Latexkondomen zu einer Herabsetzung der Reißfestigkeit kommen, weil Paraffin ebenso wie Gleitcremes oder Vaseline Kautschukprodukte porös macht.

■ **Tab. 8.24.** Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) von Ciclopyroxolamin bei einigen wichtigen Erregern vaginaler Kandidosen (Tietz 2001)

Candidaart	MHK [µg/ml]
<i>Candida albicans</i>	4
<i>Candida glabrata</i>	4
<i>Candida krusei</i>	4

8.12.4 Wirkung der Imidazolantimykotika gegen Hefepilze am Beispiel des Clotrimazols

Azolantimykotika haben ein sehr breites Wirkungsspektrum, das Dermatophyten, Hefepilze, biphasische Pilze und Schimmelpilze erfasst. Die MHK-Werte liegen meist zwischen 0,1 und 2 µg/ml gegen Hefen und Dermatophyten (Haller 1977, Otten et al. 1975). Hingegen bedarf es bei Polyenen oft etwas höherer Wirkstoffmengen (MHK 14–16 µg/ml bei Nystatin und Primaricin in vitro). Gegen *Candida glabrata* bedarf es oft einer MHK von 4–8 µg/ml mit Clotrimazol (Otten et al. 1975). Allerdings wurden auch niedrigere MHK-Werte bei In-vitro-Tests von *Candida glabrata* gegen *Candida albicans* gefunden, so dass die klinischen Probleme bei der Behandlung hiermit nicht erklärbar sind. Auch Ketoconazol, Itraconazol, Terconazol u. a. neuere Azole weisen je nach Testbedingungen ähnliche Wirksamkeit gegen *Candida glabrata* sowie *Candida albicans* auf. Triazole sind oft in ihrer allgemeinen Aktivität gegen Hefen und Dermatophyten – gemessen an In-vitro-Aktivitäten, aber besonders in vivo – etwas wirksamer als klassische Imidazole (Isaacson et al. 1985).

Es wurde auch mit Ketoconazol untersucht, ob die Serotypen A und B von *Candida albicans* unterschiedlich empfindlich sind (Auger et al. 1984). Dabei bedurfte Serotyp B in zahlreichen Fällen einer geringeren MHK, um Wachstum und Pseudomyzelbildung zu hemmen. Bei Infektionen liegt aber in etwa bei 90% der Serotyp A vor (Mendling 1994).

Allen Azolantimykotika gemeinsam ist (Plempel 1980):

- ein breites antimykotisches Wirkungsspektrum,
- eine hohe Wirkungsintensität,
- ein partiell fungizider Wirkungstyp,
- eine Enzyminduktion und Metabolisierung in der Leber nach oraler Gabe.

Die antimykotische Wirksamkeit ist an den unsubstituierten Imidazol- oder Triazolring und die N-C-Bindung zwischen Azolring und Restmolekül gekoppelt. Die Substituenten an den Positionen x, y und z können sehr variieren und verändern eher die pharmakokinetischen Eigenschaften der Präparate.

Im Gegensatz zur Amphotericin-B-Wirkung auf präformierte Membranpartikel (Komplexbildung mit Ergosterol der Zellmembran) können Azole nur bei wachsenden Keimen mit aktivem Zellstoffwechsel wirksam werden, da sie die enzymatische Umsetzung von Lanosterol zu Ergosterol der Hefezellwand hemmen. Dies führt zu äußeren und inneren Membrandefekten mit Ausströmen von niedermolekularen Zellbestandteilen, die zu Atmungsverlust und Zelltod führen können (Kern u. Zimmermann 1977).

Elektronenmikroskopisch sichtbar wird innerhalb von wenigen Stunden eine Vakuolisierung des Zytoplasmas mit Zunahme von Lipidtröpfchen und »dense bodies« (Preusser 1982, Voigt u. Plempel 1974).

Nach Rumler und Heins (1985) reicht bei Clotrimazol eine Einwirkungszeit auf Hefepilzzellen von nur 3 min aus, um durch Aufnahme genügend hoher Dosen des Azols in den Stoffwechsel eine langfristige Wachstumshemmung über 120 h zu erreichen. Auch von Econazol ist bekannt, dass Einwirkungszeiten von 15 min zu messbaren Stoffwechseleränderungen der Pilzzellen führen (Kern u. Zimmermann 1977).

Die Azole verbleiben mindestens 72 h intrazellulär in den Hefezellen, werden bei Teilung an die Tochterzellen weitergegeben und führen so zu Depoteffekten (Berg et al. 1986).

Aus der Tatsache, dass Azole bei proliferierenden Hefen wegen des zellständigen Ergosterolstoffwechsels ihren wesentlichen Angriffspunkt haben, wird klar, dass diese Antimykotika bessere Wirksamkeit während der Keimschlauchbildung oder Pseudomyzelbildung der Hefen besitzen (Niimi et al. 1985), das heißt letztlich, dass z. B. *Candida albicans* durch die Azolwirkung ihre Pathogenität verliert; es wird ihr die Potenz zur Invasion genommen. Der Azoleffekt geht sogar noch weiter: Bereits Konzentrationen von weniger als 0,01 µg/ml Clotrimazol hemmen die Adhäsionsfähigkeit von *Candida albicans* an Epithelzellen (Hawkins u. Farrell 1987). Dies führt im Tierversuch zu höheren Überlebensraten infizierter Mäuse, obwohl solche mit subinhibitorischen Dosen vorbehandelte Hefezellen weiter anzüchtbar bleiben (Plempel u. Berg 1984). Es bilden sich jedoch morphologische »Krüppel« aus mit entsprechend verminderter Pa-

thogenität, die möglicherweise von den natürlichen Abwehrstoffen leichter eliminiert werden können.

8.12.5 Wirkungsspektrum der Azole gegen Bakterien und Trichomonaden

Azole haben neben der antimyketischen auch antibakterielle Wirkungen. Von Clotrimazol ist eine antibakterielle Wirkung gegen grampositive Kokken und *Corynebacterium minutissimum*, den Erreger des Erythrasmas, bekannt.

Die MHK gegen Streptokokken und Staphylokokken, die im Vulvovaginalbereich vorkommen, liegen zwischen 0,5 und 10 µg/ml.

In der Formulierung von Clotrimazol mit Milchsäure, die erstmals um 1980 in der 500-mg-Ein-Dosis-Vaginaltablette enthalten war, werden neben fungiziden und bakteriziden Effekten gegen grampositive auch bakterizide Effekte gegen gramnegative Bakterien wie *Proteus*, *Klebsiella*, *Escherichia coli* und *Pseudomonas* beobachtet, was nicht allein auf die Milchsäure zurückgeführt werden kann (Schaller 1982).

Eine Aktivität gegen Anaerobier wie *Prevotella*-, *Porphyromonas*- und *Bacteriodes*arten und *Gardnerella vaginalis*, die eine größere Bedeutung als die vorher genannten aeroben Keime in der Gynäkologie haben, ist aufgrund der MHK-Werte von 2–16 µg/ml wahrscheinlich (Selwyn 1976).

Auch andere Imidazole, z. B. Econazol und Ketoconazol, weisen ähnliche Aktivitäten auf.

Nicht im Wirkungsspektrum der Imidazole und Triazole in vitro liegen die Laktobazillen der physiologischen Vaginalflora. Sie sind nach methodisch sorgfältigen Schätzungen von Müller et al. (1981) bei Vaginalkandidosen sogar vermehrt. Eine Behandlung mit Isoconazol führte dabei nicht zu einer wesentlichen Reduktion der Laktobazillen. Hantschke und Zabel (1979) hatten jedoch im Gegensatz zur Therapie mit Polyenen bei Clotrimazol den Eindruck einer vorübergehenden Reduktion der Laktobazillen, die mit Gram-Präparaten abgeschätzt wurde.

Zwar wird auch *Trichomonas vaginalis* von Clotrimazol bei 100 µg/ml abgetötet, doch kommt eine Therapie der Trichomoniasis mit Antimyko-

tika normalerweise klinisch nicht in Frage. Auch für die oral zu applizierenden Azolantimykotika sind MHK-Werte bei Trichomonaden zu hoch, um wirksame Spiegel zu erreichen. Beispielsweise ist nach oraler Gabe von 200 mg Ketoconazol ein vaginaler Sekretspiegel zwischen 0,1 und 4 µg/ml üblich, der mit dem Serumspiegel in etwa korreliert (Clissold 1987).

8.12.6 Nebenwirkungen der Azole

8.12.6.1 Lokale Behandlung mit Imidazolen

Die lokale Behandlung von Vulvovaginalkandidosen mit Azolen ist normalerweise frei von wesentlichen Nebenwirkungen.

Unbedeutend sind gelegentlich lokale Reizungen, die sich durch kurzfristiges Brennen nach der Applikation bemerkbar machen können und in etwa 1–10% der Fälle bei fast allen Therapiestudien berichtet wurden. Dabei muss beachtet werden, ob es sich nicht auch um Nebenwirkungen durch Begleitstoffe handelt, die in manchen galenischen Zubereitungen enthalten sind.

In einer prospektiven therapeutischen Vergleichsstudie zwischen einer Clotrimazol-500-mg-Vaginaltablette, einer 10%igen Vaginalcreme (1-Tag-Therapie) gegen eine 150-mg-Tablette Flucanazol oral als 1-Tag-Therapie wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen allen Therapieformen in den angegebenen Nebenwirkungen festgestellt (■ Tab. 8.25)

Auch sind allergiforme Reaktionen auf therapiebedingte Zerfallsprodukte von Hefezellen möglich. Allergische Reaktionen auf Azole sind auch möglich und können sogar einen anaphylaktischen Schock verursachen, doch sind solche Zwischenfälle extrem selten und bei lokaler Gabe kaum zu erwarten (Raulin u. Frosch 1987).

Bei der intravaginalen Therapie mit Azolen werden je nach Galenik und Wirkstoff gewisse Mengen des applizierten Wirkstoffes nach und nach transvaginal resorbiert. Für Clotrimazol 100-mg-Vaginaltabletten wurden etwa 3–10% (Duhm et al. 1972, Patzschke et al. 1976) und für Econazolnitrat 5 g 1%ige Creme 1–15(30)% der Gesamtdosis geschätzt (Rindt et al. 1979).

■ **Tab. 8.25.** Dokumentierte Nebenwirkungen nach Ein-Dosis-Therapie mit Clotrimazol 500 mg Vaginaltablette, 10% Vaginalcreme oder oraler Therapie mit 150 mg Fluconazol (Mendling et al. 2004)

Nebenwirkung	Clotrimazol 500 mg Vaginaltablette (n=161)	10% Vaginalcreme (n=157)	Fluconazol 150 mg Kapsel oral (n=154)
	[%]	[%]	[%]
Genitaler Juckreiz	3,1	3,1	2,6
Leukorrhö	3,5	3,5	1,3
Dysurie	2,7	2,7	1,8
Vaginitis	1,8	1,8	2,6
»Vaginal discomfort«	0,9	2,2	2,6

Bei intravaginaler Gabe von Isoconazolnitrat 600 mg wurden etwa 1–1,5% pro Tag und insgesamt 8,5% transvaginal resorbiert (Täuber 1981).

Mögen auch die vaginal resorbierten Gesamtmengen spontan relativ groß erscheinen, so sind die gemessenen Serumspiegel bei vaginaler Applikation von Azolen jedoch verschwindend gering und liegen oft unter der Nachweisgrenze von 1 ng/ml, da sie nach Aufnahme in der Leber schnell verstoffwechselt und in Fäzes und Urin ausgeschieden werden (Ritter 1988).

8.12.6.2 Orale Behandlung mit Triazolen

Bis etwa 1990 ist als einziges orales Antimykotikum das Imidazolderivat Ketonazol im Handel gewesen (Heeres et al. 1979, Jones 1987). Das Wirkungsspektrum ähnelt dem anderer Azole. Die MHK gegen *Candida albicans* liegt bei 0,02–80 µg/ml und bei 0,1–100 µg/ml gegen *Candida glabrata*. Die intestinale Resorption wird von saurem Magensaft begünstigt und entsprechend gehemmt nach Einnahme von Antazida, H₂-Antagonisten, Anticholinergika, Antiparkinsonmitteln usw. Die mittleren Plasmakonzentrationen liegen nach der Gabe der üblichen Dosis von 200 mg zwischen 4,0 und 0,1 µg/ml, die vaginalen Gewebespiegel nach 200-mg-Dosis ähneln mit 0,1–4 µg/ml denen des Serums. Im vaginalen Fluor hingegen wurden auch deutlich höhere Spiegel gefunden, was auf einen Transport des Wirkstoffes in die Zone des niedrigeren vaginalen pH-Wertes zurückgeführt wurde.

Unter dem Eindruck, dass bei manchen Frauen konventionelle lokale Therapien versagten, aber auch weil manche Frauen die orale Therapie als angenehmer als die vaginale empfinden, hatte Ketoconazol in der Gynäkologie relativ weite Verbreitung gefunden. Als beste Therapie wurden 2-mal 200 mg über 5 Tage empfohlen. Dabei ergaben sich der Lokalthherapie gleichartige mykologische Heilungsraten um 80–90% (Clissold 1987, Merkus u. Bishop 1984). Bei oraler Therapie mit Ketoconazol liegen weltweit recht gute Erfahrungen über die Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen vor (Cauwenberg 1984). Von 1634 Frauen mit Vaginalkandidose, die eine übliche Kurztherapie von 5 Tagen erhielten, klagten nur 5,2% über Nebenwirkungen, meist Übelkeit oder Kopfschmerzen. Zusätzlich wurde geschätzt, dass besonders bei über 40-jährigen Frauen in einem von 10.000–15.000 Behandlungsfällen meist nach mehrwöchiger Therapie eine symptomatische Hepatitis als Folge der Azoltherapie auftritt. Bei Patientinnen mit Vaginalkandidose, die nur 5–10 Tage eine solche Therapie erhalten, soll das Risiko jedoch nur 1:500.000 bis 1:1.000.000 sein (Cauwenberg 1985).

Seit den 90er Jahren sind in Deutschland 3 neue orale Antimykotika auf den Markt gekommen. Es handelt sich dabei um die Triazole Fluconazol, Itraconazol und Voriconazol.

Sie haben das inzwischen als veraltet anzusehende Ketoconazol abgelöst. Die Präparate stellen im Kampf gegen Systemmykosen bei immunsupprimierten Patienten eine wesentliche Bereiche-

rung der therapeutischen Möglichkeiten dar, wobei Itraconazol besonders wirksam bei Aspergillose, Fluconazol besonders wirksam bei Kryptokokkosen ist und Voriconazol eine Erweiterung des Spektrums von Fluconazol mit besonderer Wirksamkeit gegen Non-albicans-Arten bedeutet. Die Präparate dienen in erster Linie der Bekämpfung von System- und Organmykosen bei Immunsuppression. Voriconazol ist nicht zur Therapie von Vulvovaginalmykosen zugelassen.

Fluconazol hemmt selektiv die Cytochrom-P₄₅₀-abhängige Ergosterolzellwandsynthese. Da diese Selektivität etwa um den Faktor 10.000 größer ist als die auf das gleiche Enzym im Säugerorganismus, sind Nebeneffekte auf den Cholesteroll-Kortikoid-Testosteron- und Östrogenstoffwechsel nicht zu erwarten. Durch die gute Wasserlöslichkeit und die hohe renale Ausscheidung von 60%, durch die lange Halbwertszeit von 30 h sowie den hohen vaginalen Gewebespiegel der Substanz sind selbst bei oraler Ein-Dosis-Therapie mit 150 mg gute Heilungsquoten bei Vaginalkandidosen möglich. Die Einnahme vor oder nach einer Mahlzeit ist nicht von Bedeutung (Heinrich Mack Nachf. 1990).

Auch beim Itraconazol fehlt der hemmende Effekt auf den Sterolstoffwechsel des Menschen. Es hat einen ähnlichen Angriffspunkt wie das Fluconazol und eine ähnlich gute Wirkung auf pathogene Hefepilze und wird im gynäkologischen Bereich mit 2-mal 200 mg, die nach den Mahlzeiten eingenommen werden sollten, dosiert.

Itraconazol (Grant u. Clissold 1989) ist eine lipophile Substanz mit lang anhaltendem Gewebespiegel, die Halbwertszeit beträgt etwa 1 Tag und die gebildeten Metaboliten werden über die Galle in den Darm abgegeben. Dies sollte nicht dazu verleiten, zu glauben, dass es das ideale Therapeutikum zur Sanierung des intestinalen Hefepilzbestands sei, denn die Wirkstoffspiegel im Dickdarm sind zu niedrig.

Itraconazol und Fluconazol stellen somit eine Bereicherung des Therapieangebotes auch für den Gynäkologen dar. Sie sind aber wie alle Azole als Oraltherapeutika in der Schwangerschaft aus Sicherheitsgründen nicht zu empfehlen, obwohl keine Schäden bei den empfohlenen Dosierungen zu erwarten sind. Nebenwirkungen sind mit 1–5% selten und meist gastrointestinaler Art.

Bei Fluconazol wurde in einer prospektiven multizentrischen Studie in 6,8% über Nebenwirkungen, meist Übelkeit, geklagt (Interne Daten Pfizer/Mack), während bei einer retrospektiven Erhebung in England (Prescription – Event Monitoring) nur eine von 1000 Patientinnen über Übelkeit berichtet!

Die Leberenzyme veränderten sich nur bei 1,5% (GOT) bzw. 2,5% (GPT) der behandelten Patienten. Ein Einfluss auf die Wirksamkeit hormonaler Antikonceptiva wurde nicht festgestellt (Fa. Mack).

Ähnliche Ergebnisse wurden von Itraconazol berichtet (Fa. Janssen Pharmaceutica 1987).

Wichtig ist für die Praxis zu wissen, dass bei allen (oralen wie lokalen) Ein-Tag-Therapien der Vaginalkandidose der vulväre Juckreiz noch mindestens 2 Tage nach Therapiebeginn bestehen bleibt (Mendling et al. 2004)!

8.12.7 Anwendung von Azolen in der Schwangerschaft

Wegen der raschen Metabolisierung in der Leber – die Enzymreduktion wird bei einigen Azolen erst nach einer Therapiedauer von 3–4 Wochen relevant – sind die Wirkstoffspiegel im Blut nach vaginaler Resorption so minimal, dass selbst bei schwangeren Patientinnen kein bekanntes Risiko für eine fetale Gefährdung zu bestehen scheint. Allerdings wurden in einer retrospektiven Studie in den USA an über 104.000 Frauen nach Entbindungen aus den Jahren 1980–1983 statistisch geringe signifikante Zusammenhänge zwischen der Anwendung von Miconazol, Clotrimazol oder Metronidazol in der Frühschwangerschaft und Aborten. Ein Beweis für eine durch Clotrimazol induzierte Zunahme der Spontanabortrate liegt aber nicht vor (Rosa et al. 1987). Seitdem wurde die intravaginale Gabe auch von Clotrimazol in der Frühgravidität auf den Beipackzetteln zurückhaltend beurteilt, ist seit 2005 aber wieder erlaubt, insbesondere wegen der inzwischen nachgewiesenen Reduktion von Frühgeburten (■ Tab. 8.26). In einer retrospektiven Fallkontrollstudie an 18.515 Schwangerschaften, bei denen es auch Kinder mit Fehlbildungen gab, ergab sich kein Zusammenhang mit einer mater-

■ **Tab. 8.26.** Clotrimazol in der Frühschwangerschaft reduziert Frühgeburten durch antibakteriellen (Neben-)Effekt!?

Studie	Fälle	Clotrimazol	Reduktion
Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities 1980–1996 (Czeizel et al. 2004)	38.151 (retrospektiv)	8,1%	7,3-9,4% (sign.)
		Indikation »candidosis«: 64% Indikation »unspecific genital-infection«: 39%	
Frühgeburten-Vermeidungs-Studie Wien (Kiss et al. 2004)	2.058+2.097 (prospektiv)	~13%	n=7:20 (sign.)

nalen Anwendung von Clotrimazol (Siffel et al. 1997). Eine leichte Erhöhung der Abortrate könnte mit der Grunderkrankung, nämlich einer vaginalen Infektion, in Zusammenhang stehen. Inzwischen sind alle vaginalen Azolantimykotika auch im 1. Trimenon von der CDC gestattet, auch weil deren Wirkung gegenüber Nystatin bessere Heilungs- und geringere Rückfallquoten ergab (King et al. 1998).

Ungeachtet dessen wurde bei der Auswertung der Daten der »Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities« 1980–1996 (38.151 Mütter und Neugeborene) festgestellt, dass nach der vaginalen Therapie mit Clotrimazol während der Schwangerschaft (8,1% der o. g. Fälle) eine signifikante (34–64%) Reduktion der Frühgeburlichkeit resultierte (Czeizel et al. 2004). Zu ähnlichen Ergebnissen kam die österreichische Frühgeburtenvermeidungsstudie (Kiss et al. 2004; ■ Tab. 8.26).

Ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko durch die Anwendung von Clotrimazol in der Frühschwangerschaft ist jedoch auszuschließen. Gleiches gilt für Bifonazol, Butoconazol, Econazol und Fenticonazol, für die entsprechende Studien oder Beobachtungen vorliegen.

Bei Patientinnen mit chronischer Leber- und Nierenfunktionsstörung wurden gleiche Beobachtungen für Ketoconazol gemacht (Menz et al. 1973).

Die Imidazolderivate Itraconazol, Fluconazol und Ketoconazol zeigten im Tierversuch in hohen Dosen in der Schwangerschaft Schäden v. a. am Skelettsystem. Es liegen aber nur 3 Berichte über Fehlbildungen an Schädel, Skelett und Herz nach Langzeittherapie mit Fluconazol in Dosierungen

zwischen 400 und 800 mg pro Tag vor (Pursley et al. 1996). Bei 2 der Kinder handelt es sich aber um Zwillinge, für die auch ein autosomal rezessives Erbleiden in Frage käme (Antley-Bixler-Syndrom). Bei kurzfristigem systemischem Einsatz der Imidazolderivate in mehreren Hundert Schwangerschaften konnte retrospektiv bisher kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nachgewiesen werden.

Auch in einer prospektiven Kohortenstudie zeigte sich bei 175 Neugeborenen nach Exposition im 1. Trimenon keine Häufung von Anomalien. Die Behandlung erfolgte meist wegen vaginaler Kandidose als Einmaldosis von 200 mg Fluconazol (Mastroiacovo et al. 1996).

Von einer geplanten systemischen Therapie im 1. Trimenon wird jedoch sicherheitshalber immer noch abgeraten.

Für Itraconazol im 1. Trimenon bzw. unmittelbar präkonzeptionell liegen nach Paulus und Lauritzen (2005) 107 Rückmeldungen mit 84 Geburten vor. Dabei gab es 11 Schwangerschaftsabbrüche ohne Fehlbildung, 12 Spontanaborte, 83 unauffällige Neugeborene und ein Kind mit einer kongenitalen Hüftdysplasie.

Die Halbwertszeit für Itraconazol, das im Gegensatz zu Fluconazol lipophil ist, liegt bei 24–36 h, so dass auch hier nicht mit einer wochenlangen Wirksamkeit bzw. einem erhöhten Risiko für Fehlbildungen zu rechnen ist.

Gleiches gilt für Ketoconazol, das allerdings in Deutschland wegen der modernen oralen Triazole keine Indikation mehr für eine Vaginalkandidose darstellt.

Eine Anwendung von Itraconazol, Fluconazol oder Ketoconazol in Unkenntnis der Gravidität stellt aber keinesfalls eine Indikation zum Schwan-

gerschaftsabbruch dar, vielmehr sollte zur Beruhigung der Patientin eine ausführliche sonographische Diagnostik unter besonderer Berücksichtigung von Schädel, Skelett und Herz angeboten werden (Paulus u. Lauritzen 2005).

8.12.8 Anwendung von Imidazolen bei akuter Vulvovaginalkandidose

Zu Beginn der 70er Jahre wurden als erste Azolantimykotika die Imidazole Clotrimazol, Miconazolnitrat und etwas später das strukturell fast gleiche Econazolnitrat eingeführt.

Für Miconazolnitrat galt und gilt noch eine intravaginale Therapiedauer von 7 (–14) Tagen, ähnlich der bisherigen Empfehlung für Polyenpräparate. Für Clotrimazol und Econazolnitrat wurden zunächst 6 Tage Behandlungsdauer empfohlen. Da Imidazole praktisch keine Wasserlöslichkeit besitzen und im vaginalen Milieu deshalb nur zu einem geringen Prozentsatz (ca. 5%) gelöst vorkommen, wurde die zu applizierende Wirkstoffmenge in Vaginaltabletten, Ovula oder Cremes mit 100 mg relativ hoch angesetzt. Die intravaginal ermittelten Wirkstoffspiegel liegen so weit über der notwendigen MHK gegen pathogene Hefen.

Aus elektronenmikroskopischen histologischen Schnitten ist bekannt, dass die Sprosszellen von *Candida albicans* bei Vaginalkandidose nicht nur im Vaginallumen und der obersten Epithelschicht vorkommen, sondern auch bis 10 Zellschichten tief intra- und extrazellulär als Blastosporen und Pseudomyzelien liegen können (Schnell u. Voigt 1974). Außerdem penetrieren sie auch in die Epithelzellen hinein (Anderson u. Odds 1985, Hendrich 1989). Zwar können Imidazole auch intrazellulär gelegene Hefen erreichen, doch wurde es von Klinikern für unwahrscheinlich gehalten, dass eine Penetration des Wirkstoffes in diese tieferen Epithelschichten stattfindet. So galt eine Therapiedauer von mindestens 6 Tagen als notwendig, um durch östrogenbedingte natürliche Proliferation des Vaginalepithels diese tief liegenden Hefepilze dem Antimykotikum anzubieten und somit eine sichere Heilung zu erreichen. Es muss jedoch eingeräumt werden, dass keine sicheren Erkenntnisse darüber vorliegen, wie tief ein Azolantimykotikum bei vagi-

nal Applikation gelöst oder ungelöst ins Vaginalepithel einzudringen vermag. Es ist anzunehmen, dass zumindest subinhibitorische Dosen als Folge der Resorption in Form eines Konzentrationsgefälles nachweisbar sind. Bei lokaler Applikation von 1%iger Lösung Clotrimazol auf gesunde Haut unter Okklusivverbänden konnten jedenfalls im Stratum corneum 50–100 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$, im Stratum spinosum 3–5 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ und in der Tiefe des Stratum reticularis noch 0,5–1 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ nachgewiesen werden (Duhm et al. 1972, Otten et al. 1975). Dies sind Werte, die noch der MHK für *Candida albicans* entsprechen! Auch mit Oxiconazol konnte gezeigt werden, dass es nach Auftragen auf die Haut bis in untere Koriumschichten wandert und dort auch in wirksamer Konzentration vorliegt (Stüttgen u. Bauer 1985).

Die Präparate sollen als Vaginaltabletten, Ovula oder Creme mit Applikator am besten abends in die Vagina eingeführt werden. Durch die Körperwärme und vaginale Feuchtigkeit lösen sie sich innerhalb von Minuten bis Stunden auf und verteilen sich in der Scheide. Je nach Verhalten der Patientin und ihren Scheidenverhältnissen kann ein Teil des Medikamentes durch Ausfließen wieder verloren gehen. Dies wird oft auch als Argument für ein Kohabitationsverbot während der Therapiezeit angesehen, das aber nicht evidenzbasiert ist.

8.12.9 Keine Partnertherapie bei akuter Vaginalkandidose!

Die Mehrzahl der Experten empfahl früher routinemäßig eine gleichzeitige Partnerbehandlung auch bei akuter Vaginalkandidose wegen des häufigen Pilznachweises am Penis oder im Sperma. Umgekehrt wurde bei der Therapie der Hefebalanitis des Mannes die genitale Mitbehandlung der symptomfreien Partnerin empfohlen (Nolting 1976, Raab 1978, Seebacher u. Blaschke-Hellmessen 1990). Es wurde auch darauf hingewiesen, dass die Candidabalanitis des Mannes häufiger als angenommen sei und ihre Ursache oft in einer kolonisierten Vagina habe (Qadripur 1995).

Dementsprechend wurden in den 70er und 80er Jahren routinemäßig Partnerbehandlungen empfohlen und Kombipackungen von der Industrie

angeboten. Dieses Therapieverhalten drückt sich auch heute noch in den Ergebnissen einer regionalen Umfrage bei Frauenärzten aus (■ Tab. 8.27).

In prospektiven Studien konnte jedoch kein Vorteil einer routinemäßigen lokalen Partnertherapie gefunden werden. So wurden 33 Frauen mit akuter Vaginalkandidose von Buch und Skytte-Christensen (1982) 10 Tage mit Natamycin Vaginaltabletten behandelt. Die Partner wurden doppelblind mit Natamycin Creme oder Placebo lokal behandelt. Vier Wochen nach Therapieende waren in beiden Gruppen 30% der Pilzkultur wieder positiv.

Auch in einer doppelblinden Studie von Bishop et al. (1986), in der 117 nichtschwängere Frauen mit akuter Vaginalkandidose 3 Tage lang mit 200-mg-Ketoconazoltablettten oral behandelt wurden und bei der die männlichen Partner 200 mg Ketoconazol 2-mal täglich oder Placebo für 3 Tage erhielten, betrug die Rückfallquote bei den Frauen 4 Wochen nach Ende der Behandlung 13 von 48 gegen 19 von 53 Fällen. Das ist statistisch nicht signifikant verschieden.

Die einzige deutsche doppelblind randomisierte Studie bei Vaginalkandidosen stammt aus der Universität Heidelberg (Gerhard et al. 1988). Dabei wurden 90 Patientinnen mit kulturell nachgewiesener Vaginalmykose lokal mit Ketoconazol in

verschiedener Dosierung behandelt. Eine Behandlung des Partners mit antimykotischen Cremes war nicht obligatorisch, aber erwünscht, und erfolgte in 26 Fällen. Der Heilungserfolg bei den Patientinnen mit und ohne Partnerbehandlung war nach 4 Wochen nicht unterschiedlich.

Heute ist man sich deshalb darüber einig, dass eine routinemäßige Behandlung des symptomfreien Partners bei akuter Vaginalkandidose nicht erforderlich ist.

8.12.10 Partnertherapie bei chronisch rezidivierender Vaginalkandidose?

Horowitz et al. (1987) führten eine sorgfältige prospektive und statistisch abgesicherte Studie bei 33 Paaren durch, von denen die Frau an einer chronisch rezidivierenden Vaginalkandidose litt. Als Kontrollgruppen dienten je 35 gesunde Männer und Frauen. Bei allen wurden Kulturen aus Mund, Rektum, Vagina bzw. Sperma durchgeführt. Bei 5 der 33 Männer von Frauen mit rezidivierender Vaginitis wurden Hefepilze im Sperma gefunden, davon 4-mal die gleiche Spezies wie bei der Partnerin, während alle 35 asymptomatischen Männer der Kontrollgruppe im Sperma kulturell negativ waren. Die konsequente orale Begleittherapie der

■ **Tab. 8.27.** Therapie der akuten Vaginalkandidose in Berlin 2005 in den Bezirken Kreuzberg (ehemals Berlin-West) und Friedrichshain (ehemals Berlin-Ost)

Ich behandle die akute Vaginalkandidose mit ...		Antworten in Kreuzberg		Antworten in Friedrichshain	
		n (%)	% (Mittelwert)	n (%)	% (Mittelwert)
1-Dosis-Therapie		19 (0–40)	4	17 (0–100)	22,3
3-Tage-Therapie		26 (0–100)	34,4%	19 (0–100)	42,6
6-Tage-Therapie		28 (0–100)	47,5	19 (0–100)	34,7
Oral mit	Itraconazol	11 (0–100)	1,6	9 (0–100)	4,9
	Fluconazol	26 (0–100)	12,3	19 (0–100)	23,1
Kombipackung für Vagina und Vulva		29 (0–100)	55,9	19 (0–100)	49,0
Kombipackung für Patientin und Partner		21 (0–100)	22,2	15 (0–100)	27,8

Befragung von je 50 Frauenärzten; die Antworten erfolgten anonym.

hefepositiven Partner mit Ketoconazol führte zur Rezidivfreiheit aller Partnerinnen für die Dauer wenigstens eines Jahres. Falls Mundhöhle oder Darm wenigstens eines Partners von Hefepilzen kolonisiert waren, wurde auch hier eine adäquate Polyentherapie mit entsprechendem Erfolg eingeleitet.

Eigene Untersuchungen ergaben, dass identische *Candida-albicans*-Stämme in der Vagina und im Sperma des Partners vorkommen können (Mendling et al. 1998). Somit wäre es erklärlich, dass frühere randomisierte Studien mit nur lokaler Partnertherapie zu keinen befriedigenden Ergebnissen führten, wenn diese einfache »Übertragungstheorie« stimmen sollte. Von 18 Frauen, in deren Vagina *Candida albicans* gefunden worden war, konnte beim Partner wenigstens ein Mund- oder Stuhlabstrich mykologisch untersucht werden. In 13 dieser Fälle wurde *Candida albicans* isoliert, die 8-mal aufgrund des PCR-Fingerprintings identisch mit der Spezies war, die in der Vagina der jeweiligen Partnerin gefunden worden war. Das könnte auch bei Orogenitalkontakten bei Rezidiven von Bedeutung sein. Von den 18 Partnern ist bei 13 Sperma untersucht worden. Bei 4 dieser Männer konnte darin *Candida albicans* isoliert werden. Bei den restlichen war die Kultur negativ. Diese 4 isolierten Candidaarten waren in allen Fällen aufgrund des PCR-Fingerprintings identisch mit der Candidaart ihrer Partnerin.

Weitere Untersucher haben durch DNA-Typisierung festgestellt, dass rezidivierende Vaginalkandidosen meist endogenen Ursprungs sind und dass sich in 86% der Fälle der gleiche Hefepilzstamm aus verschiedenen anatomischen Regionen immer wieder als Krankheitsverursacher einfindet (Mercurio et al. 1993). Die schon seit Jahrzehnten geäußerte Vermutung, dass der männliche Partner die Ursache eines vaginalen Rezidivs sein könnte, wurde auch in einer Untersuchung von Schröpfel et al. (1994) durch DNA-Untersuchungen unterstützt.

Andere fanden aber, dass bei 12 schwangeren Patientinnen mit rezidivierender Vaginalkandidose zwar der Genotyp aller Stämme unverändert blieb, dass sich aber die morphologischen Kolonieeigenschaften und die Reaktionen gegenüber antimykotischen Substanzen veränderten (Leite Maffay et al. 1997). Ähnliche Ergebnisse wurden bei 18 Pa-

tientinnen mit rezidivierender Vaginalkandidose erzielt, bei denen aber in mehr als der Hälfte der Fälle kleinere genetische Variationen in den wiederkehrenden Infektionszyklen nachgewiesen werden konnten (Lockhart et al. 1996).

Schon vor Jahrzehnten fand Gilpin (1967) bei 100 Männern von Frauen mit therapieresistenter Vaginalmykose im Sperma, nicht aber im Prostatasekret, regelmäßige Hefepilze. Das spricht für ein Pilzreservoir in den Samenblasen, die Fruktose enthalten. Darauf wiesen auch Horowitz et al. (1987) hin. Eigene Untersuchungen aus den Jahren 1984 und 1987 bestätigten diese Annahme mit 17,7% positiven Pilzkulturen aus den Samenblasen von 124 verstorbenen Männern (Mendling 1995). Auch in der häufig im Ausland zitierten Arbeit von Rodin und Kolator (1976) konnte am Penis von Männern statistisch signifikant häufiger der Pilznachweis erbracht werden, wenn deren Frauen an Vaginalmykosen litten. In Deutschland haben Lachenicht und Potel (1974) mit kulturellen Untersuchungen zeigen können, dass bei 60% der Männer von Frauen mit rezidivierender Vaginalkandidose die gleiche Hefepilzart an der Glans penis nachweisbar war. Auch sie forderten deshalb eine Partnerbehandlung.

Andere fanden eine penile Kolonisation des Partners in etwa 25% der Fälle (Mendling et al. 1998, Sobel 1985).

Es gibt also Argumente für die Partnerbehandlung bei chronisch rezidivierenden Mykosen.

Dennoch ist die Mitbehandlung des Sexualpartners in der Regel ohne Vorteil für die Patientin. Man weiß von Versuchen mit sexuell inaktiven Ratten, aber auch von Longitudinalstudien klinischer Patientinnen, dass Rezidive bei chronisch rezidivierenden Vaginalkandidosen nicht durch Reinfektion (also erneutes Erwerben einer einmal beseitigten Candidaart), sondern als Rückfall (erneutes Auftreten desselben Stammes einer Candidaart, der nicht komplett eliminiert werden konnte) zu werten sind.

Dennoch berichten immer wieder Frauen mit chronisch rezidivierender Vaginalkandidose davon, dass ihr Partner nach dem Verkehr erhebliche Beschwerden am Penis habe. Auch hierzu gibt es interessante Beobachtungen, die Sobel bei 100 Frauen und ihren Partnern beschrieben hat

(Sobel 1985): Nur 3 der 100 Männer entwickelten eine klare Candidabalanoposthitis. Sie ist das klinische Pendant der akuten Candidavulvitis einer Frau. In 15–20% bekamen die Männer allerdings kurz nach dem Verkehr heftige Beschwerden mit Juckreiz und Rötung des Penis, die am nächsten Tag wieder verschwunden waren. Die Pilzkultur war negativ. Es handelt sich dabei offensichtlich um ein Phänomen einer akuten Hypersensitivitätsreaktion, möglicherweise eine allergiforme Reaktion auf Candidaantigene der Partnerin, was bei Frauen schon nachgewiesen ist (Witkin et al. 1988).

Zum gleichen Ergebnis kam auch Fong (1992): Die simultane Behandlung der Sexualpartner von Frauen mit rezidivierender Vaginalkandidose mit systemischer Ketoconazoltherapie war ohne Erfolg für die Frauen. Andererseits konnten Spinillo et al. (1992) in einer unkontrollierten Studie zeigen, dass rezidivierende Vaginalkandidoseattacken seltener auftraten, wenn versucht wurde, alle Quellen von Candidaarten bei beiden Partnern zu eliminieren.

Sobel (1993b) berichtete aber von 3 placebokontrollierten Doppelblindstudien bei Frauen mit rezidivierender Vulvovaginalkandidose mit und ohne topische Partnertherapie, bei denen kein signifikanter Effekt auf die Reduktion der Rezidivrate bei den Frauen zu beobachten war, und bleibt auch heute bei dieser Feststellung (Sobel 2003a, 2003b), die von den meisten Meinungsbildnern geteilt wird.

8.12.11 Kombipackung und »Darmsanierung«?

Bei der akuten Vulvovaginalkandidose ist neben der speziellen antimykotischen intravaginalen Therapie keine Begleitbehandlung erforderlich, d. h. das Verschreiben einer »Kombipackung« verursacht nutzlose Kosten. Allerdings wünschen es die Patientinnen oft, da nach Beginn jeder adäquaten Therapie der Juckreiz im Introitus immer noch etwa für 2–3 Tage besteht.

Rieth forderte jahrzehntelang, die Pilze zu vernichten, wo man sie findet (»Ohne Pilz keine Mykose«).

So galt bisher auch die Empfehlung, den Orotinaltrakt möglichst durch intestinale nichtresorbierbare Polyantimykotika mitzubehandeln.

Dazu sind Miconazolgel, Nystatin-, Amphothericin-B- und Pimaricintabletten geeignet. Eine vollständige Eliminierung der Hefen aus dem Darm ist aber nicht möglich, sondern lediglich deren deutliche Reduktion.

Deshalb hatte Rieth (1984) die »Anti-Pilz-Diät« empfohlen, nämlich eine Reduktion des Zucker- und Kohlenhydratangebotes, von dem sich die Hefen im Darm ernähren können, und eine vermehrte ballaststoffreiche Pflanzkost, um eine gründliche mechanische Reinigung des Darms zu unterstützen. Zu dieser populär gewordenen Empfehlung, die ihren Höhepunkt in den 80er und 90er Jahren hatte und in zahlreichen Publikationen auch für Laien sowie in Empfehlungen von Hausärzten und Heilpraktikern ihren Niederschlag fand, gab es jedoch keine überzeugenden Studienergebnisse außer der Nystatin-Multicenter-Study (1986). Sie ergab einen statistisch signifikanten Vorteil, wenn bei einer Vaginalkandidose neben der lokal intravaginalen Behandlung eine orale Nystatinbehandlung simultan durchgeführt wurde, aber in einer anderen prospektiven Studie wurde kein statistisch signifikanter Vorteil gefunden!

Erst nach dem Tod von Hans Rieth im Jahre 1994 gab es Kritiker, die argumentierten, dass auch Frauen ohne Vaginalmykose eine entsprechende Darmkolonisation aufweisen und dass keine modernen prospektiven Studien zu dieser Frage vorliegen. Solche modernen Studien müssten berücksichtigen, dass das bei chronisch rezidivierender Vaginalkandidose häufig gegebene orale Fluconazol nicht geeignet ist, den Darm zu sanieren, da es ja im Dünndarm resorbiert wird und lediglich Wirkstoffspiegel in der Darmwand, aber nicht im Darmlumen entfaltet. Auch das lipophile Itraconazol kann nicht die Hefepilze im Darm eliminieren, da es über die Galle in nicht ausreichend wirksamen Metaboliten in den Darm ausgeschieden wird.

Heute stellt sich mehr die Frage, warum die betreffende Patientin immer wieder Rezidive erleidet, obwohl eine andere Frau mit der gleichen Kolonisation von Vagina und Darm keine rezidivierenden Mykosen erleidet. Der Fokus hat sich also von der Kolonisation verschiedener Organe und Körperteile auf die immunologische Frage, die Disposition, verlagert. Folgerichtig wird die

Genitalkandidose von allen Fachgesellschaften, so auch der Deutschen STD-Gesellschaft, nicht zu den sexuell übertragbaren Infektionen gerechnet, und es wird deshalb die Notwendigkeit einer Partnertherapie verneint.

Es fehlt aber eine letzte prospektive, randomisierte Studie, in der neben der Therapie der Vaginalkandidose placebokontrolliert der kolonisierte Partner mit Fluconazol und Polyenen und die Patientin, falls kolonisiert, auch orointestinal parallel therapiert wird. Nur Horowitz et al. (1987) hatten dieses Ziel bisher fast vollständig verfolgt. Unter Berücksichtigung der Disposition wird deshalb heute eine andere Strategie verfolgt (siehe ► Kapitel 8.12.14).

8.12.12 Blasenmykose?

Gelegentlich werden auch Hefepilze im Urin einer Patientin gefunden. Eine Blasenmykose ist aber außerordentlich selten und nur bei immunsupprimierten Patientinnen zu erwarten (Sobel 2003a, Wise 1998).

Der Nachweis von Hefepilzen aus Mittelstrahl- oder Katheterurin von Frauen mit Vaginalmykose ist kein Beweis für eine Kolonisation der Blase mit Hefepilzen, da es wahrscheinlich ist, dass diese Hefen aus dem vulvanahen Urethraanteil stammen. Dennoch wird gelegentlich von praktisch tätigen Gynäkologen angenommen, dass ein möglicher gleichzeitiger Harnröhren- und Blasenbefall mit einem oralen Triazol bekämpft werden müsse.

Da die Ausscheidung von Ketonazol durch den Urin nach Untersuchung von Graybill et al. (1980) im 24-h-Urin nach Gabe von 200–400 mg nur 0,4 µg/ml betrug, wird eine ausreichende antimyketische Wirkung damit nicht zu erwarten sein. Itraconazol ist lipophil und wird in Metaboliten über die Fäzes ausgeschieden. Es erscheint zwar in den Geweben, nicht aber im Urin. Nur das wasserlösliche Fluconazol erscheint in ausreichenden Mengen im Urin. Somit wäre, wenn überhaupt, nur Fluconazol aus gynäkologischer Sicht für die Behandlung von Hefpilzen im Urin sinnvoll. Für eine Blasenmykose bei Immunsuppression, bei der Pilze die Wand infiltrieren, werden mit allen oralen Triazolen aber gute Gewebespiegel erreicht.

8.12.13 Compliance – der Weg zur lokalen Ein-Dosis-Therapie

Die Compliance ist mitbestimmend bei der Wahl eines Medikamentes (Rausch et al. 1979, Robertson 1992). Jeder Gynäkologe weiß aus praktischer Erfahrung, dass immer wieder Patientinnen mit einer akuten Kandidose in die Sprechstunde kommen, die sich schon 1 oder 2 Tage lang mit den Resten aus einer älteren, nicht zu Ende gebrauchten Packung selbst therapiert haben. Der therapeutische und der finanzielle Verlust sind immens.

Auf der Suche nach neuen Möglichkeiten wurden so kürzere Therapieformen gefunden, wie die 3-Tage-Therapie mit Clotrimazol 200 mg und Ecanazol-150-mg-Ovula (Balmer 1978, Mendling u. Janssen 1981).

Zu Beginn der 80er Jahre wurde mit Clotrimazol unter Zusatz von Milchsäure erstmalig eine Vaginaltablette mit 500 mg Wirkstoff eingeführt, die als Ein-Dosis-Therapie konzipiert ist. Durch Zusatz von Milchsäure gelang es, die schlechte Wasserlöslichkeit von Clotrimazol so zu verbessern, dass ein Mehrfaches an Wirkstoff als bisher in der Vagina freigesetzt wird. Eigene Untersuchungen zeigten, dass eine solche Dosis durch tagelange hohe Wirkstoffspiegel einer Mehrtagestherapie mit 100 oder 200 mg gleichkommt (Mendling u. Plempe 1982b).

Trotz der hohen intravaginalen Spiegel von 152 µg/ml nach 24 h und noch bis zu 13.230 µg/ml Clotrimazol nach 72 h konnte im Blut von Probandinnen kein Wirkstoff jenseits der Nachweisgrenze von 0,01 µg/ml gefunden werden (Ritter et al. 1982), so dass auch für diese Applikationsform keine Kontraindikationen in der Schwangerschaft nach dem 1. Trimenon besteht.

Die Therapieergebnisse mit allen marktüblichen Azolantimykotika und mit Ciclopyroxolamin bei der Behandlung der akuten Vaginalmykosen sind also gleich gut.

Nystatin ist zumindest in der Schwangerschaft weniger gut wirksam (Tan et al. 1974, Young u. Jewell 2005).

Masterton et al. (1976) fanden eine mykologische Sanierung von 93% bei 6-tägiger Clotrimazol-100-mg-Therapie gegen 74% einer 6-tägigen Nystatin-100.000-IE-Therapie.

Im Therapievergleich fielen die Ergebnisse von Miconazolnitrat 100 mg 15 Tage lang gegen Clotrimazol 100 mg 6 Tage lang mit mykologischer Heilung um 90% gleich gut aus (Spickhoff et al. 1976). Unzählige Berichte mit ähnlichen Ergebnissen sind publiziert worden. Die Skepsis des Praktikers gegenüber der Ein-Dosis-Therapie hat sich aber immer noch nicht gelegt, obwohl die mykologischen Heilungsraten hier ebenfalls fast 90% erreichten (Krause 1982). Fleury et al. (1985) fanden eine mykologische Sanierung nach 4 Wochen von 75% bei 1-mal Clotrimazol 500 mg gegen 72% bei 3-mal Clotrimazol 200-mg-Vaginaltabletten.

Ein überzeugender Vergleich aller lokalen Therapien bei akuter Vaginalkandidose und der Beweis ihrer Gleichartigkeit hinsichtlich der mykologischen und klinischen Heilung – ob 15-, 6-, 3- oder 1-Tag-Therapie – gelang Lester Cohen (1985). Er zeigte in einer randomisierten Vergleichsstudie über eine Dauer von 16 Jahren, dass bei allen diesen Therapiearten nach etwa 6 Wochen die Heilung in etwa 75–80% der Fälle erreicht wird (Abb. 8.47). Dies entspricht auch der eigenen klinischen Erfahrung, erscheint realistisch und ist ein überzeugendes Argument für die Kurztherapie, falls es sich um akute Vaginalkandidosen handelt. Zu gleichen Schlussfolgerungen beim Vergleich al-

ler üblichen lokalen wie oralen Azole und Nystatin kam Sobel (1999).

Da jedoch bei jeder Ein-Tag-Therapie trotz späterer mykologischer Heilung in den ersten 1–3 Tagen noch Juckreiz im Bereich der Vulva besteht, haben die betroffenen Frauen das Bedürfnis nach einer zusätzlichen Creme (obwohl daraus keine zusätzliche Heilungsverbesserung resultiert) oder nach einer Drei-Tage-Therapie.

Die guten Ergebnisse jeder Ein-Tag-Therapie konnten auch kürzlich an einer Multicenterstudie demonstriert werden (Mendling et al. 2004). Dabei wurden 679 Patientinnen mit akuter Vaginalkandidose in 3 Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe von 226 Frauen erhielt eine 500-mg-Vaginaltablette und eine Clotrimazolvaginalcreme für die Applikation auf die Vulva nach Bedarf, 226 Patientinnen erhielten eine Ein-Tag-Therapie mit einer 10%igen Vaginalcreme und die restlichen 227 Frauen erhielten eine Einmaldosis Fluconazol 150 mg oral. Etwa 95% der Kulturen ergaben *Candida albicans* als Erreger, etwa 2% *Candida glabrata* und weniger als 1% *Candida krusei*. Vierzehn Tage nach der Therapie waren 73,3% der Frauen mit der Vaginaltablette, 68,2% der Frauen mit der Vaginalcreme und 68,2% der Frauen mit Fluconazol mykologisch geheilt. Die Unterschiede waren

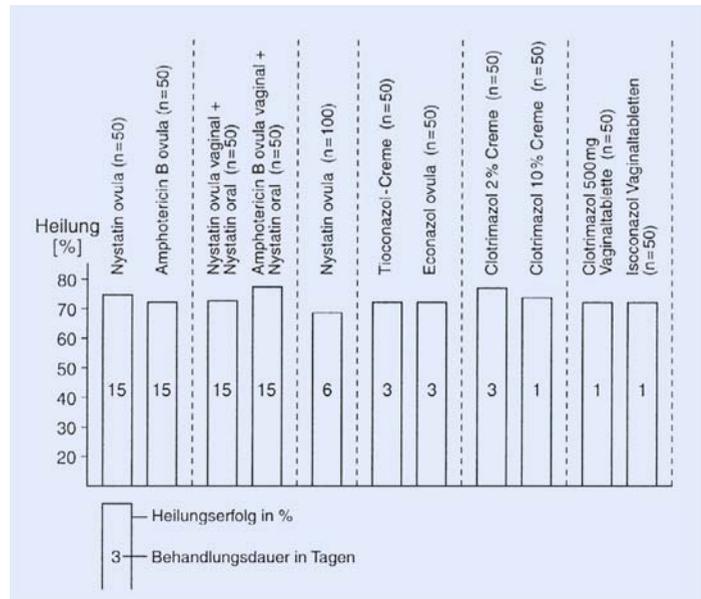


Abb. 8.47. Vergleich mykologischer Heilungsraten 35 Tage nach Behandlung; Ergebnisse einer innerhalb der gestrichelten Linien randomisierten Studie über 16 Jahre. (Mod. nach Cohen 1985)

statistisch nicht signifikant. Der vulväre Juckreiz, das typische Symptom der Vaginalkandidose, hatte im Mittel 3 (–5) Tage nach Therapiebeginn aufgehört, bestand aber bei etwa 3–4% aller Frauen kontinuierlich fort!

Eine mykologische Heilungsquote von nur etwa 70% erscheint gering. Wir sollten uns aber vergegenwärtigen, dass auch Frauen ohne Symptomatik in 10–20% der Fälle vaginal kolonisiert sind (Niemann 2005)!

Sobel et al. (2001) fordern eine individuelle Therapie, die sich an der Schwere der Vaginitis orientiert und so evtl. statt 1-mal 150 mg Fluconazol eine Wiederholung der Gabe nach 3 Tagen erforderlich macht.

Im Falle einer Vulvitis ist je nach Schwere des Falles eine 5- bis 10-tägige Cremebehandlung üblich. Die Therapie muss aber auch der Hefespezies angepasst werden, da die Arten unterschiedlich »virulent« sind und unterschiedlich empfindlich auf Antimykotika (Tab. 8.28).

Bei Diabetikern jedoch sind die Heilungsergebnisse signifikant schlechter; nur etwa ein Drittel der Patientinnen mit Diabetes mellitus ist mit einer oralen 1-Tag-Therapie geheilt und hat signifikant häufiger *Candida glabrata* in der Scheide (Goswami et al. 2006).

8.12.14 Therapie bei chronisch rezidivierender Vaginalkandidose

Chronisch rezidivierende Vaginalkandidosen, die oft jahrelang monatlich rezidivieren können, werden in der Literatur mit etwa 5% aller Fälle angegeben. Nach Ergebnissen einer Umfrage scheinen sie aber häufiger vorzukommen (Tab. 8.21). Sie belasten Patientin und Arzt in besonderer Weise.

Prädisponierende endogene und exogene Faktoren sollten möglichst vor der spezifischen Therapie ausgeschaltet werden. Cohen war aber der Auffassung, dass die in Studien bestimmten Parameter wie Zahl der Leukozyten, Nüchternblutzuckerwert, Serumeisen, Folsäure und Vitamin B12 Zeitverschwendung seien, nachdem er 16 Jahre lang ohne praktischen Nutzen diese Bestimmungen durchgeführt hatte (Cohen 1985). Das entspricht auch eigenen Erfahrungen, zumal die Allergie- und die Stresskomponente heute wichtiger sind.

Es handelt sich beim Rezidiv fast immer um den identischen *Candida albicans*-Stamm, der also offensichtlich mit der Therapie nicht vollständig entfernt werden konnte (El-Din et al. 2001).

Die bisherigen therapeutischen Möglichkeiten bei solchen Patientinnen sind in ihren verschiedenen Formen letztlich Ausdruck der Ratlosigkeit und können mangels effektiver Heilung nicht überzeugen. Dies liegt nicht an mangelnder Potenz der – wie bisher gezeigt – guten und gegen die Hefen wirksamen Antimykotika, sondern an der Prädisposition der befallenen Patientin und der Schwierigkeit, Hefepilze von der Patientin fernzuhalten bzw. die immunologisch-allergische Problematik zu therapieren.

Orale Regimes wurden erstmals in kontrollierten Studien von Sobel (1986) vorgeschlagen. Er gab initial zur Therapie von schweren chronisch rezidivierenden Vulvovaginalkandidosen 14 Tage lang 400 mg des oralen Imidazols Ketoconazol pro Tag, gefolgt von einer monatlichen intermittierenden Therapie bzw. Prophylaxe von 400 mg täglich über 5 Tage während der Menstruation. Dabei ergab sich dennoch eine Rezidivquote von 57,1% nach 6 Monaten, nachdem die Medikation abgesetzt worden war. Alternativ wurde auch eine Dauerprophylaxe von 100 mg Ketoconazol täglich

Tab. 8.28. Therapie der akuten Vaginalkandidose

Erreger	Therapie
<i>Candida albicans</i>	1-, 3- oder 6-Tage-Therapie mit intravaginalen Polyenen, Imidazolen oder oralen Triazolinen oder Ciclopyroxolamin 7 Tage, keine Partnertherapie
<i>Candida glabrata</i>	14 Tage intravaginal Ciclopyroxolamin, bei Versagen: mind. 12 Tage lang 750–800 mg/Fluconazol oral, Flucytosin intravaginal oder Borsäure intravaginal in Deutschland nicht möglich
<i>Candida krusei</i>	Keine oralen Triazole! 7–14 Tage intravaginal Ciclopyroxolamin oder Clotrimazol
Andere Candidaarten	Wie <i>Candida albicans</i>
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Intravaginal Clotrimazol für mind. 14 Tage

über 6 Monate versucht, bei der ebenfalls innerhalb von weiteren 6 Monaten Rezidivquoten von 47,6% auftraten.

Solche Ergebnisse lassen die Annahme zu, dass auch eine lokale Kurztherapie von nur 1 Tag mit einem Azol zu ähnlichen Ergebnissen führen könnte, jedoch mit wesentlich geringerem Risiko hinsichtlich der Antikonzeption oder der Hepatotoxizität und der Compliance!

Das große Problem der »chronisch rezidivierenden« Lokalthérapien ist jedoch die mögliche Entwicklung eines vulvären Vestibulitissyndroms (► Kap. 9). Deshalb wird die Auffassung vertreten, dass bei chronisch rezidivierenden Vaginalkandidosen keine Lokalthérapien gegeben werden sollten!

Die oralen Triazole haben wegen ihrer geringeren Hepatotoxizität und der jeweils kurzen Anwendungsdauer die Entscheidung zur monatelangen oralen Intervalltherapie in 2- bis 4-wöchigen Abständen leichter gemacht. Sie sind deshalb zurzeit das Mittel der Wahl bei chronisch rezidivierenden Kandidosen der Vagina oder Vulva, zumal mit ihnen keine lokale Manipulation und Irritation verbunden ist. Sie sind aber teurer als die Lokalthérapie.

Die Sanierung des Darmes ist mit ihnen nicht möglich, da sie im Dünndarm resorbiert werden und nur in der durchbluteten Darmwand, nicht aber im Stuhl in ausreichender Menge vorliegen.

Leider sind aber auch mit Fluconazol und Itraconazol keine besseren Langzeitergebnisse als mit Ketokonazol erzielt worden!

Eine Dauerprophylaxe mit subinhibitorischen und damit sehr niedrigen untoxischen oralen Dosen eines Azols ist ebenfalls denkbar, da sich gezeigt hat, dass auf solche Weise behandelte Hefezellen in vivo ihre krank machende Wirkung verlieren (Plempel u. Berg 1984). Somit könnte wenigstens Symptomfreiheit bei solchen geplagten Patientinnen erreicht werden, solange noch keine »Kausaltherapie« an der zellulären Abwehr möglich ist. Allerdings wäre es denkbar, weniger empfindliche Candidaarten zu selektieren! Die allergische Komponente würde damit auch nicht beseitigt.

Neuere Untersuchungen (Weissenbacher et al. 2004, Witkin 2000) haben nämlich deutliche Hinweise auf allergiforme inflammatorische Komponenten der Vaginalkandidose ergeben, die schon

bei geringen Mengen von *Candida-albicans*-Zellen in der Vagina auftreten können (■ Tab. 8.29).

So hat sich in den letzten 10 Jahren international ein pragmatisches Konzept zur Behandlung der chronisch rezidivierenden *Candida-albicans*-Vaginitis durchgesetzt, das aber nicht allen Fragen gerecht wird.

Dabei wird Fluconazol in Dosierungen zwischen 100 und 200 mg je nach Autor in unterschiedlichen Zeitabständen über Monate gegeben, um die Patientin symptomfrei zu halten. Wichtig ist dabei die kulturelle Bestätigung, dass es sich um *Candida albicans* handelt. In diesen Fällen empfiehlt Sobel (2003b) eine wöchentliche Induk-

■ Tab. 8.29. Vorgehen bei chronisch rezidivierender *Candida-albicans*-Vaginitis

1.	Erkennen und Beseitigen von Risikofaktoren (z. B. Diabetes mellitus einstellen, gestagenreiches Hormonpräparat absetzen, Stressbeseitigung, infizierter Partner mit klinischer Symptomatik?)						
2.	Pilzkultur mit Artbestimmung bei klinischer Symptomatik						
3.	Falls <i>Candida albicans</i> bestätigt wurde: <table border="1"> <tbody> <tr> <td>a)</td> <td>Bei kurzer Anamnese (z. B. 1–2 Jahre, Rezidive nicht monatlich) entsprechend Leitlinie (Mendling u. Seebacher 2003) Fluconazol 150–300 mg Ein-Dosis-Therapie 2- bis 4-mal wöchentlich, danach 2- bis 4-mal 2-wöchentlich, danach monatlich, Behandlungsdauer ca. 6 Monate</td> </tr> <tr> <td>b)</td> <td>Bei langer Anamnese (mehr als 1–2 Jahre, mindestens 6 Rezidive/Jahr) entsprechend Sobel (2003b) Fluconazol 150–300 mg initial, danach wöchentlich 150 mg Fluconazol für 6 (–12) Monate</td> </tr> </tbody> </table>	a)	Bei kurzer Anamnese (z. B. 1–2 Jahre, Rezidive nicht monatlich) entsprechend Leitlinie (Mendling u. Seebacher 2003) Fluconazol 150–300 mg Ein-Dosis-Therapie 2- bis 4-mal wöchentlich, danach 2- bis 4-mal 2-wöchentlich, danach monatlich, Behandlungsdauer ca. 6 Monate	b)	Bei langer Anamnese (mehr als 1–2 Jahre, mindestens 6 Rezidive/Jahr) entsprechend Sobel (2003b) Fluconazol 150–300 mg initial, danach wöchentlich 150 mg Fluconazol für 6 (–12) Monate		
a)	Bei kurzer Anamnese (z. B. 1–2 Jahre, Rezidive nicht monatlich) entsprechend Leitlinie (Mendling u. Seebacher 2003) Fluconazol 150–300 mg Ein-Dosis-Therapie 2- bis 4-mal wöchentlich, danach 2- bis 4-mal 2-wöchentlich, danach monatlich, Behandlungsdauer ca. 6 Monate						
b)	Bei langer Anamnese (mehr als 1–2 Jahre, mindestens 6 Rezidive/Jahr) entsprechend Sobel (2003b) Fluconazol 150–300 mg initial, danach wöchentlich 150 mg Fluconazol für 6 (–12) Monate						
4.	Falls Pilzkultur negativ bei Patientin mit genitalen Beschwerden: <table border="1"> <tbody> <tr> <td>a)</td> <td>Vulvares Vestibulitissyndrom (► Kap. 9)?</td> </tr> <tr> <td>b)</td> <td>Ggf. PCR und Zytokinbestimmung (■ Tab. 8.19)</td> </tr> <tr> <td>c)</td> <td>Ggf. Versuch mit Antihistaminika (off label!) unter gelegentlicher Kontrolle durch wiederholte Pilzkulturen</td> </tr> </tbody> </table>	a)	Vulvares Vestibulitissyndrom (► Kap. 9)?	b)	Ggf. PCR und Zytokinbestimmung (■ Tab. 8.19)	c)	Ggf. Versuch mit Antihistaminika (off label!) unter gelegentlicher Kontrolle durch wiederholte Pilzkulturen
a)	Vulvares Vestibulitissyndrom (► Kap. 9)?						
b)	Ggf. PCR und Zytokinbestimmung (■ Tab. 8.19)						
c)	Ggf. Versuch mit Antihistaminika (off label!) unter gelegentlicher Kontrolle durch wiederholte Pilzkulturen						

tions- und Erhaltungsdosis von 150 mg Fluconazol über die Dauer von 6 Monaten und bei weiteren Rezidiven eine Fortführung der wöchentlichen Fluconazolbehandlung mit 150 mg oral für weitere 12 Monate. Von anderen wird eine wöchentliche Gabe von 150 mg Fluconazol über 4 Wochen verschrieben und die Abstände zwischen den Applikationen werden auf 2 und später 4 Wochen verlängert bei einer Gesamttherapiedauer von auch etwa 6 Monaten (Mendling u. Seebacher 2003).

Während bei monatlicher Gabe eine 50%ige Reduktion der Rückfallquote üblich ist, konnte bei einer wöchentlichen Gabe von Fluconazol eine über 90%ige Reduktion der Rezidive erreicht werden (Sobel 1992).

Neuerdings hat Donders (Donders et al. 2003) ein abgestuftes Therapieschema geprüft, das eine leichte Reduktion der Gesamtdosis von Fluconazol mit guter Aussicht auf Erfolg ermöglicht (■ Tab. 8.30).

■ **Tab. 8.30.** Neuer Vorschlag zur Therapie der chronisch rezidivierenden *Candida-albicans*-Vaginitis in abgestufter Form (Donders et al. 2003)

Bestätigung der Diagnose durch Klinik, Nativpräparat und Kultur	
1. Woche	Je 200 mg Fluconazol an 3 Tagen (z. B. Mo–Mi–Fr)
14 Tage später	Pilzkultur: wenn negativ, dann
2 Monate lang	Je 200 mg Fluconazol 1-mal pro Woche
14 Tage später	Pilzkultur: wenn negativ, dann
4 Monate lang	Je 200 mg Fluconazol 1-mal alle 2 Wochen
14 Tage später	Pilzkultur: wenn negativ, dann
6 Monate lang	Je 200 mg Fluconazol 1-mal pro Monat
Bei Rückfall neue Initialtherapie wie 1. Woche und Wiederholung des letzten Zykluslevels	
Bei 2 Rückfällen im Therapiezyklus Wiederholung des vorigen Levels	
Erfolgsquote: 85% nach 6 Monaten der im Initialzyklus symptom- und pilzfreien Patientinnen. Erfolgsquote ist abhängig von anamnestischer Belastung	

Die Sorge, dass in solchen Fällen eine Resistenz von *Candida albicans* gegen Azole aufträte, ist nicht begründet (► Abschn. 8.11.14; Sobel et al. 2003b). Es wird immer deutlicher, dass die chronisch rezidivierende Vaginalkandidose eine erhebliche allergische Komponente aufweist, die wohl auch ihr »Eigenleben« hat und Beschwerden auch bei Abwesenheit oder nur sehr geringer Erregerzahl von *Candida albicans* macht.

8.12.15 Laktobazillen gegen die Vaginalkandidose?

Immer wieder wird von den Frauen auch die Frage gestellt, ob Joghurt in irgendeiner Weise hilfreich sei. Dem liegt die Vorstellung zu Grunde, dass *Lactobacillus acidophilus* in Joghurt einen positiven Effekt auf die Scheidenflora haben könnte und somit auch die Symptome von Vaginalkandidosen reduziere.

Die Nutzlosigkeit von Joghurt zur Behandlung der bakteriellen Vaginose ist bereits besprochen worden (► Abschn. 4.1.5.2). Interessanterweise gibt es aber positive Ergebnisse bei der Behandlung von chronisch rezidivierenden Vaginalkandidosen mit Joghurtzubereitungen. In der einen Gruppe erhielten Frauen mit chronisch rezidivierender Vaginalkandidose 6 Monate lang gegen eine Kontrollgruppe täglich 8 Unzen (ca. 226 g) Joghurt zu essen. Danach wurden die beiden Gruppen gewechselt, d. h. die Kontrollgruppe erhielt nun 6 Monate lang Joghurt und die andere Gruppe der Frauen nicht mehr. Die Gruppe, die jeweils Joghurt gegessen hatte, hatte weniger Rezidive einer Vaginalkandidose während des Behandlungszeitraumes (Hilton et al. 1992)! Die Ursache dieses Erfolges ist unklar. Auch andere beurteilen Joghurt als gutes Mittel gegen Vaginalkandidosen (Jeavons 2003).

Jedenfalls wird *Candida* in der Laktobazillusflora begünstigt. Das beweist eine Studie, bei der randomisiert und placebokontrolliert 278 Frauen zwischen 18 und 50 Jahren Antibiotika wegen einer nichtgynäkologischen Erkrankung einnehmen mussten und zusätzlich orale oder vaginale Laktobazilluspräparate bis nach dem Ende der Antibiotika bekamen. 23% der Frauen erkrankten an einer Candidavaginitis, im Vergleich zu Placebo. Die

Gefahr, unter Laktobazillustherapie die Vaginitis zu bekommen, war sogar leicht erhöht (Pirota et al. 2004).

Dem steht aber entgegen, dass Hamad et al. (2006) im Mausmodell darstellen konnten, dass die Candidakolonisation der Vagina östrogenisierter Mäuse signifikant abnahm, wenn sie mit unpasteurisiertem Joghurt behandelt worden war! Die Autoren folgern, dass weitere Studien nötig sind, um den richtigen Laktobazillusstamm und seine Applikation zu finden. Mit dieser Frage haben sich Lenzner et al. (1994) in Estland viele Jahre beschäftigt und konnten Laktobazillen identifizieren, die antagonistische Eigenschaften gegen *Candida albicans* aufwiesen.

8.12.16 Begleittherapie mit einer Laktobazillusvaccine und andere Immuntherapien

Die Prophylaxe von chronisch rezidivierenden Vaginalkandidosen mit einer Laktobazillusvaccine (Gynatren) beruht wahrscheinlich auf einer unspezifischen Verbesserung der lokalen Immunität.

Wirkstoff und Wirkprinzip sind bereits in ▶ Abschnitt 4.5.3 beschrieben worden. Die Therapie wurde bisher zur Behandlung der bakteriellen Vaginose und der Trichomoniasis indiziert. Nach einer Studie von Hatala (1995) sind aber auch chronisch rezidivierende Vaginalkandidosen 6 Monate vor und 6 Monate nach 3 und besonders nach 5 Injektionen einer Laktobazillusvaccine im Abstand von 14 Tagen seltener aufgetreten.

Zur Überprüfung dieser Frage wurde eine eigene prospektive Studie durchgeführt (Birkner et al. 2005). Dabei wurden 30 Patientinnen mit chronisch rezidivierender *Candida-albicans*-Vaginitis mit 3 Injektionen einer Laktobazillusvaccine zusätzlich zu einer üblichen Lokaltherapie behandelt, 30 Patientinnen erhielten übliche vaginale Gaben von Ciclopyroxolamin und die restlichen 30 Patientinnen erhielten zur üblichen antimykotischen Therapie eine systemische apparative Ganzkörperheliotherapie mit UVB-Licht in individuell dosierten suberythematischen Dosen (eine Heliotherapie verbessert immunologische Eigenschaften, z. B. die Phagozytose).

Mit der Laktobazillenvaccine konnte die größte Zufriedenheit der Patientinnen erzielt werden: In allen 3 Therapiearmen wurden zwar eine signifikante Abnahme der Rezidive erreicht und der Medikamenteverbrauch signifikant gesenkt, doch waren die durch validierte Fragebögen ermittelte Lebensqualität und der Gesundheitszustand nach der Heliotherapie und besonders nach der Vakzination signifikant verbessert. Zusätzlich traten signifikante Änderungen immunologischer Parameter auf.

Nach der einfachen Formel Kolonisation = Infektion + Disposition wurde Mitte der 80er Jahre erstmals in der Gynäkologie versucht, lokale oder periphere immunologische Schwächen zu erkennen und ggf. zu behandeln (Mendling u. Koldovsky 1989, 1996, Witkin 1986). Dabei wurde auch das sekretorische Immunglobulin A im Zervikovaginalsekret gemessen (Mendling u. Metzger 1994). Bei chronisch rezidivierenden Vaginalkandidosen lagen dabei die peripheren »nonspecific killer-cells« mit geringer Signifikanz gegenüber gesunden niedriger, und bei akuten Vaginalkandidosen waren sie gegenüber gesunden Frauen nicht signifikant erniedrigt, während IgA im Blut, sIgA im Zervikovaginalsekret, vaginale Immunzellen, IgA an Vaginalzellen und Candidaantigen in ähnlicher Häufigkeit wie bei akuten Kandidosen bzw. bei Gesunden nachgewiesen wurden.

Die Stimulation der T-Lymphozyten mit einem handelsüblichen Präparat (Thymopentin) führte in 6 von 9 Fällen zum Sistieren der Rezidive, dabei hatten die T-Lymphozyten vor der Therapie im unteren Normbereich oder knapp darunter gelegen und waren während bzw. nach der Therapie angestiegen. Von den anderen 9 Frauen, deren T-Lymphozyten vor der Therapie Normwerte aufwiesen hatten und während der Therapie nicht anstiegen, konnte nur eine geheilt werden (Mendling u. Koldovsky 1996b).

Spitzbart (1993) griff diese zwischen 1989 und 1991 vorgestellten Versuche in Erfurt auf und behandelte Frauen mit chronisch rezidivierender *Candida-albicans*-Vaginitis mit einem neuen T-Lymphozyten-Stimulator (LeukoNorm CytoChemia), wenn deren candidaspezifisches IgA im Serum erniedrigt war. Das führte neben einer oralen Therapie mit Fluconazol in einem erheblichen

Anteil der Patientinnen zur Heilung (Spitzbart u. Weissenbacher 2001).

Nicht uninteressant ist eine homologe Antigen-therapie mit *Candida-albicans*-Zubereitungen. Frühere Versuche mit ähnlichen Immuntherapien verliefen hoffnungsvoll (Rigg et al. 1990, Rosedale u. Browne 1979). In eigenen Versuchen wurde ein gereinigtes *Candida-albicans*-Antigen einer Patientin hergestellt und es wurden deren Lymphozyten mit diesem Candidaantigen sowie anderen handelsüblichen Candidaantigenen in Proliferationstests *in vitro* konfrontiert. Die besten proliferativen Eigenschaften konnten dabei mit dem Candidaantigen der Patientin erzielt werden (Koldowsky et al. 1999).

Solange die Interaktionen zwischen Pilz und Organismus noch nicht richtig verstanden sind, dürfte aber eine befriedigende Lösung des Problems der chronisch rezidivierenden *Candida-albicans*-Vaginitis nicht erzielt werden.

8.12.17 Therapie der *Candida-glabrata*-Vaginitis

Diese Erkrankung wurde vor etwa 10 Jahren noch als Torulopsidose der Vagina entsprechend der früheren Taxonomie der Hefen bezeichnet.

Gelegentlich ist erst nach Beendigung einer Therapie mit anschließend negativer Pilzkultur zu entscheiden, ob die beklagten Beschwerden tatsächlich von den Hefepilzen stammten!

Leider ist es mit allen derzeit verfügbaren Antimykotika sehr problematisch, *Candida glabrata* aus der Vagina zu entfernen. Deshalb sollte nur therapiert werden, wenn die Patientin unter Symptomen leidet!

Beispielhaft werden 2 Fälle geschildert:

1. Eine etwa 55 Jahre alte hysterektomierte Patientin mit kulturell gesicherter vaginaler Besiedlung durch *Candida glabrata* hatte bereits mehrfach Polyene, lokale und orale Azole inkl. einer Partnerbehandlung hinter sich. Es lag lediglich etwas vermehrter, nicht riechender, grau-weißer Fluor ohne Juckreiz vor. Im Nativpräparat sah man massenhaft Sprosszellen ohne Leukozyten. Die Scheidenwand war nicht gerötet. Zwei 14-tägige lokale Behandlungen

mit Clotrimazol bzw. Amphotericin B führten lediglich zu einer Reduktion der Sprosszellen im Nativpräparat bei gleich bleibend positiver Pilzkultur, so dass schließlich die psychische Belastung des Paares durch die frustralen ärztlichen Bemühungen größer als das ursprüngliche Problem war.

2. Eine 54-jährige Patientin mit leichtem, aber lästigem genitalem Juckreiz ohne sonstige klinische Symptomatik und kulturellem Nachweis von *Candida glabrata* (im Nativpräparat wiederum zahlreiche Sprosszellen ohne Entzündungszeichen) erhielt zunächst erfolglos eine 14-tägige Behandlung mit Cyclopyroxolaminvaginalcreme. Die anschließende orale Therapie mit Fluconazol 800 mg täglich über die Dauer von 14 Tagen ergab weiterhin Persistenz der Hefepilze. Daraufhin erfolgte nach entsprechender Aufklärung (da für diese Indikation nicht zugelassen) eine 1-wöchige Therapie mit Voriconazol 400 mg oral täglich. Die Hefepilze persistierten! Es folgt schließlich nach entsprechender Aufklärung auf Drängen der Patientin die Therapie mit 1200 mg (!) Fluconazol oral für die Dauer von 14 Tagen. Erst jetzt kann eine negative Pilzkultur erzielt werden. Die Patientin klagt allerdings weiterhin über Juckreiz!

Nach ersten eigenen Therapieversuchen mit stark erhöhten Fluconazoldosen (Mendling 1995) und Therapieerfolgen mit 750 mg Fluconazol über die Dauer von 3 Wochen in der Charité (Kunzelmann et al. 1996) muss *Candida glabrata* primär mit solch hohen Dosen über einen längeren Zeitraum behandelt werden, da eine zögerliche Behandlung mit z. B. 400 mg Fluconazol täglich zu sekundärer Resistenzentwicklung führen würde (Czaika et al. 2000). Eine sichere Empfehlung über die Behandlungsdauer liegt jedoch nicht vor. Kunzelmann et al. hatten 21 Tage empfohlen, bei eigenen Patientinnen war jedoch mit 800 mg täglich über die Dauer von 12 Tagen ebenfalls ein guter Therapieerfolg zu erzielen. Das Problem ist der Mangel an prospektiven klinischen Vergleichsstudien mit ausreichenden Fallzahlen.

Bifonazol, Fluconazol, Itraconazol und Voriconazol wurden mittels Mikrodilution nach

DIN 58940-84 in ihrer Wirksamkeit gegen *Candida glabrata* untersucht (Tietz et al. 2005). Dabei erwiesen sich alle *Candida glabrata*-Stämme als gegen Bifonazol und Voriconazol hochgradig empfindlich (im Gegensatz zu Fluconazol oder Itraconazol). Allerdings ist Voriconazol nicht für die Vaginalkandidose zugelassen und Bifonazol bisher dermatologisch, nicht aber als vaginales Antimykotikum zum Einsatz gekommen.

Erstmals wurde 1990 auf die Behandlung der *Candida glabrata*-Vaginitis mit Borsäure hingewiesen (Redondo-Lopez et al. 1990). Sobel und Chaim (1997) berichteten später retrospektiv über 80 Patientinnen mit kulturellem Nachweis von *Candida glabrata*, von denen 40 eine klinisch symptomatische *Candida glabrata*-Infektion ohne Begleitinfektion aufwiesen. Diese wurden täglich 1-mal für die Dauer von 14 Tagen mit 600 mg Borsäure, die als Pulver in einer Gelatine kapsel vaginal appliziert wurde, behandelt. Die Hälfte der Patientinnen wurde mykologisch geheilt. Die Gesamtrate der klinischen Besserung bzw. Heilung wurde mit 81% und die mykologische Heilung wurde mit 77% (unter Einbeziehung von Mischinfektionen etc.) angegeben. Später kamen italienische Autoren in einer prospektiven, nicht-randomisierten Studie bei 22 Frauen, die entweder Itraconazol oder Borsäure erhielten und 1 Jahr nachbeobachtet wurden, zu Therapieergebnissen von 54,5% in beiden Gruppen nach 6 Monaten (Guaschino et al. 2001).

Vor Jahrzehnten bereits ist die Hemmwirkung von Borsäure auf Hefepilze von Rieth und Kejda (1968) untersucht worden. Dabei konnte nur eine sehr geringe Hemmwirkung gemessen werden. Später wurde die fungistatische Aktivität von Borsäure mit modernen Methoden bei 6 *Candida albicans*- und 2 *Candida glabrata*-Isolaten untersucht, die auf Fluconazol resistent waren. Dabei wurde für 7 Stämme eine MHK von 0,39 mg/ml und für einen *Candida glabrata*-Stamm eine MHK von 1,56 mg/ml gemessen (Goncalvez-Rodriguez et al. 2001). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass Borsäure zur Behandlung der *Candida glabrata*-Vaginitis geeignet sein könnte.

Dementsprechend wird im Ausland auch heute noch Borsäure in einer Dosierung von 600 mg/Tag für die Dauer von 14 Tagen für die Behandlung

der *Candida glabrata*-Vaginitis empfohlen (Sobel 2003a).

Borsäurezubereitungen sind jedoch zur intravaginalen Anwendung in Deutschland verboten (Tietz 1998), seitdem aufgrund einer ausführlichen Übersicht des damals verfügbaren Erkenntnismaterials (AMI-Berichte 1979) eine Reihe von schweren, nicht selten sogar tödlichen Vergiftungen berichtet worden ist. Nach einmaliger oraler Aufnahme wirken 15–30 g bei Erwachsenen und 2–3 g bei Säuglingen tödlich. Im Rahmen des amerikanischen National Toxicology-Programs wurde Borsäure umfassend untersucht (Fail et al. 1998). Dennoch wurde damals festgestellt, dass die Borsäure in der Gynäkologie als einfaches und preisgünstiges Mittel bei der Behandlung der Trichomonaden- und Soorkolpitis ohne nennenswerte Komplikationen gebraucht werde. Eine nennenswerte Resorption durch die intakte Haut findet normalerweise nicht statt. Dies mag auch für die Vaginalhaut gelten, obwohl direkte Untersuchungen zur systemischen Resorption nach intravaginaler Verabreichung nicht bekannt sind. Über schwere Nebenwirkungen (akutes Nierenversagen) nach oraler Einnahme gynäkologischer Zubereitungen von Borsäure in suizidaler Absicht wurde berichtet (Domart et al. 1992). Borsäure ist weiterhin Gegenstand einer Arzneibuch-(DAB 10-)Monographie. Insofern steht der Rezeptur von Borsäurezubereitungen eigentlich nichts im Wege. Die Patientinnen sollten auf die Vergiftungsgefahr bei akzidenteller Aufnahme hingewiesen werden.

Eine interessante Alternative zur Behandlung der *Candida glabrata*-Infektion ist die lokale oder orale Therapieoption mit Flucytosin. Flucytosin ist eigentlich in Verbindung mit Amphotericin-B zur intravenösen Therapie von Candidaseptikämien in der Intensivmedizin üblich. Wegen einer raschen Resistenzentwicklung muss in jedem Fall eine Resistenztestung durchgeführt werden (Tietz u. Sterry 1999). Leider gibt es in Deutschland keine orale oder intravaginale Zubereitung. Jedenfalls ist Flucytosin in den meisten Fällen gegen *Candida glabrata* wirksam. Für die vaginale Therapie wird in den USA im Fall der *Candida glabrata*-Vaginitis, die nach einer Borsäuretherapie persistiert, eine intravaginale Behandlung mit 17%iger Lösung Flucytosin für 14 Tage empfohlen (Sobel 2003a). Auch bei chronisch rezidivierender *Candida*-tro-

picalis-Vaginitis wurde Flucytosin intravaginal für 14 Tage empfohlen (Horowitz 1986).

8.12.18 Selbstbehandlung der Vaginalkandidose mit OTC-Präparaten

»OTC« bedeutet »over the counter« (über den Ladentisch). Man versteht darunter nichtrezeptpflichtige Medikamente, die sich die Patienten selbst kaufen können, ohne vorher einen Arzt aufgesucht zu haben.

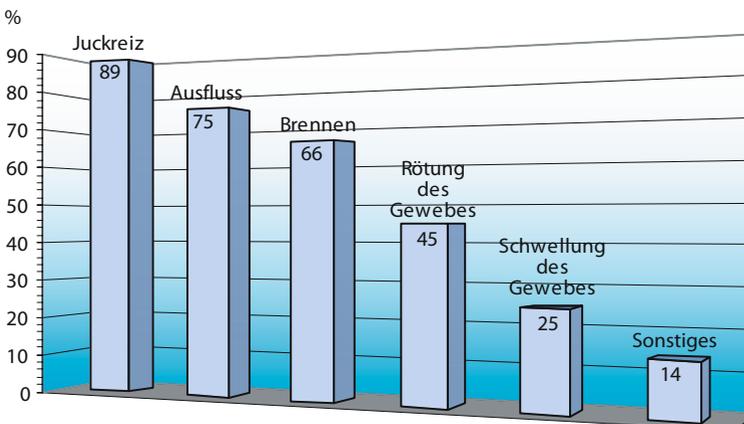
Im 1. Halbjahr 2005 betrug der Selbstmedikationsanteil von Clotrimazol für Vulvovaginalkandidosen in Deutschland 70% bezogen auf verkaufte Packungen (IMS-OTC-Report, Oktober 2005 über pers. Mittlg. BAYER Vital GmbH Leverkusen) und war innerhalb der letzten 1–2 Jahre bedingt durch die Umstrukturierung des Gesundheitswesens erheblich angestiegen.

Seit dem 1. Juli 1994 wurde Clotrimazol in Deutschland zur Selbstmedikation zugelassen, allerdings nur in den Therapien über 1 und 3 Tage Dauer mit einer maximalen Gesamtmenge von 600 mg Clotrimazol (Mohr 1994). Damit sollte vermieden werden, dass im Fall einer Fehldiagnose bei längerer Behandlungsdauer andere Erkrankungen verschleppt werden. Verstärken sich die Beschwerden trotz der Behandlung, soll die Patientin also unbedingt einen Arzt aufsuchen, um die Möglichkeit abzuklären, ob sie mit ihrer Selbstdiagnose richtig lag.

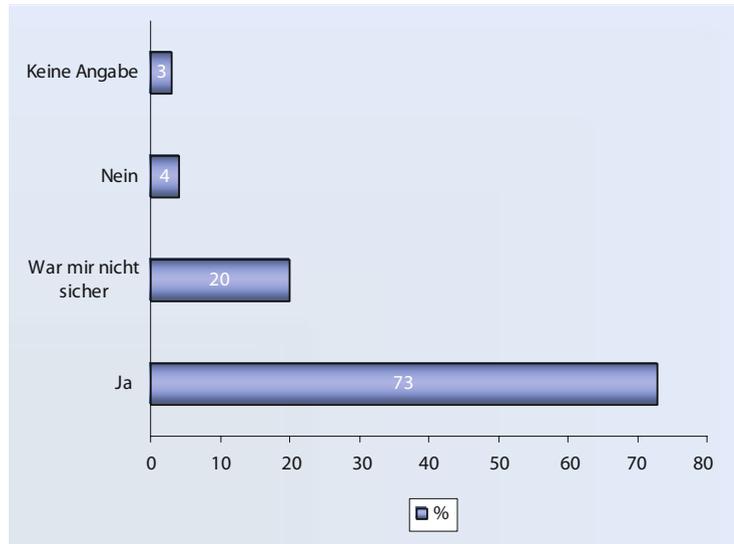
Von einer Behandlung im Rahmen der Selbstmedikation sollte außerdem in folgenden Situationen abgesehen werden:

- Erstinfektion: Hier sollte die Diagnose in jedem Fall vom Arzt gesichert werden
- Patientin unter 18 Jahren
- Schwangere Patientinnen
- Chronisch rezidivierende Vaginalkandidose
- Symptome, die auf eine andere Erkrankung hindeuten, z. B. unangenehm riechender Ausfluss, Bläschen oder wunde Stellen, Schmerzen beim Wasserlassen usw.

Man stützte sich gegenüber den Behörden bei der Antragstellung damals auf Erfahrungen im Ausland (in Großbritannien z. B. besteht ein wesentlich größerer OTC-Markt, dort wird sogar Fluconazol zur oralen Therapie der Vaginalkandidose als OTC-Präparat zugelassen). Andererseits ging man davon aus, dass die Selbstdiagnose einer Frau, die schon einmal eine Vaginalmykose erlitten hat, sehr sicher sei. Es liegt dazu eine Studie mit insgesamt 1249 Frauen zum subjektiven Erleben des Krankheitsbildes Vaginalkandidose vor (WBA-Institut 1992). Das Alter der Frauen lag zwischen 20 und 49 Jahren. Viele Patientinnen hatten bereits mehrfach eine Vaginalkandidose erlitten. Etwa 80% der Frauen hatten den Arzt wegen akut aufgetretener Beschwerden aufgesucht, egal, ob es sich um die 1., 2., 3. oder 4. Erkrankung dieser Art gehandelt hatte. Fast 90% der Frauen hatten Juckreiz als Hauptsymptom angegeben (■ Abb. 8.48).



■ **Abb. 8.48.** Häufigkeit der Nennung subjektiver Krankheitssymptome bei Vaginalkandidose vor ärztlicher Diagnostik (Angaben in % bei n=1249 Frauen, Mehrfachnennungen möglich)



▣ **Abb. 8.49.** Prozentualer Vergleich gegebener Antworten auf die Frage, ob die Patientin sofort bei Auftreten der von ihr geschilderten Beschwerden während der letzten Erkrankung wusste, dass es sich erneut um eine Vaginalmykose handele (n=901, mindestens 2 Erkrankungen)

Daraus schloss man, dass die Sicherheit der Selbstdiagnose hoch genug sei, um den Patientinnen die Entscheidung zum Kauf des Antimykotikums selbst zu überlassen (▣ Abb. 8.49)

Aus den Vereinigten Staaten jedoch gibt es eine sehr kritische Arbeit zu dieser Thematik (Ferris et al. 2002).

Dabei wurden 95 Frauen mit Genitalsymptomen, die sich in Apotheken Antimykotika besorgt hatten, sofort zu einer klinischen Untersuchung und Labortests gebeten. Es stellte sich heraus, dass nur 33% dieser Frauen tatsächlich eine vulvovaginale Kandidose hatten, 18,9% jedoch eine bakterielle Vaginose, 21,1% eine »Mischinfektion«, 13,7% hatten eine normale Vaginalflora, 10,5% andere Diagnosen und 2,1% der Frauen eine Trichomoniasis. Zusätzlich bestand statistisch kein Unterschied, ob die Frauen früher schon einmal eine Vulvovaginalkandidose erlitten hatten oder nicht. Die Wahrscheinlichkeit, dass Frauen eher an einer Vulvovaginalkandidose litten, wenn sie den Beipackzettel gelesen hatten, war nicht erhöht gegenüber Frauen, die den Zettel nicht gelesen hatten.

Die Autoren schlossen daraus, dass der leichte Zugang zu diesen Arzneimitteln oft Geldverschwendung sei, Erwartungen nicht erfülle und eine Verzögerung der korrekten Diagnose für einen erheblichen Anteil der Frauen bedeute.

In Deutschland gibt es zu dieser Frage keine prospektive Studie. Eigene Eindrücke aus der Sprechstunde sprechen jedoch dafür, dass nicht nur Patientinnen zu oft Antimykotika applizieren (und dann oft nur Creme auf die Vulva und nicht zusätzlich Vaginalzäpfchen), sondern leider auch oft Ärzte leichtfertig Antimykotika in der Praxis verschreiben, ohne eine klare Diagnose gestellt zu haben.

Literatur

- Al-Sweih N, Ahmad S, Khan ZU, Khan S, Chandy R. Prevalance of *Candida dubliniensis* among germ tube positive *Candida* isolates in a maternity hospital in Kuwait. *Mycoses* 2005; 48: 347–351
- AMI-Berichte (1). Dietrich Reimer Verlag, Berlin 1979
- Amiv LH, Garland SM, Dennerstein L, Farisch SJ. *Candida albicans*: Is it associated with nipple pain in lactating women? *Gynecol Obstet Invest* 1996; 41: 30–34
- Anderson ML, Odds FC. Adherence of *Candida albicans* to vaginal epithelia: significance of morphological forms and effect of ketoconazole. *Mykosen* 1985; 28: 531–540
- Anderson JA, Chai H, Claman HN et al. Candidiasis hypersensitivity syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 271–273
- Arabin H, Malicke H. »Mykorapid«- mykologische Schnelldiagnostik in der Gynäkologie. *GIT* 1983; Suppl: 3/61
- Aucott JN, Fayer J, Grossnicklas H, Morrisey A, Lederman MM, Salato RA. Invasive infection with *Saccharomyces cerevisiae*. Report of three cases and review. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 406–411

- Auger P, Joly J. Microbial flora associated with candida albicans vulvovaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 55: 397–401
- Auger P, Pélouin S, Joly J, Montplaisir S, Marquis G. Relationship between serotype, sensitivity to ketoconazole and inhibition of pseudomycelial growth on *Candida albicans*. *Mykosen* 1984; 27: 498–505
- Austin NC, Darlow P. Prophylactic oral antifungal agents to prevent systemic candida infection in preterm infants (protocol for a Cochrane review). In: *The Cochrane Library, Issue 3. Oxford 2002. Update Software*
- Bailey JE, Kliegman RM, Boxerbaum B et al. Fungal colonization in the very low birth weight infants. *Pediatrics* 1986; 78: 225–232
- Balmer JA. Drei-Tage-Therapie der vulvovaginalen Levurose mit Econazol-nitrat: Eine multizentrische Prüfung bei 996 Fällen. In: Rieth H, Becker H, Nass WP (Hrsg.) Symposium über Econazol-nitrat, ein neues Breitspektrum-Antibiotikum, Boppard Rhein, 5. November 1977, Notabene Medici, Melsungen 1978, S 53–60
- Banno Y, Yamada T, Nozawa Y. Secreted phospholipases of the dimorphic fungus *Candida albicans*: separation of three enzymes and some biological properties. *Sabouraudia* 1985; 23: 47–54
- Barrett-Bee K, Hayes Y, Wilson RG, Ryley JF. A comparison of phospholipase activity, cellular adherence and pathogenicity of yeasts. *J Gen Microbiol* 1985; 131: 1217–1221
- Barrone FE, Tansey M. Isolation, purification, identification, synthesis and kinetics of activity of the anticandidal component of *Allium sativum* and a hypothesis for its mode of action. *Mycologia* 1977; 69: 793
- Beigi RH, Meyn LA, Moore DM, Krohn MA, Hillier SL. Vaginal yeast colonization in nonpregnant women: A longitudinal study. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 926–930
- Benham RW, Hopkins AM. Yeastlike fungi found on the skin and the intestine of normal subjects. *Arch Dermatol* 1933; 28: 532
- Berg D, Plempel M. Sterol biosynthetic inhibitors. Horwood, Chichester (GB) 1988
- Berg D, Büchel KH, Plempel M, Regel E. Antimycotic sterol biosynthetic inhibitors. *Trends Pharmacol Sciences* 1986; 7: 233–238
- Bernardis F de, Agatensi L, Ross IK et al. Evidence for a role for secretory aspartate proteinase of *Candida albicans* in vulvovaginal candidosis. *J Infect Dis* 1990; 161: 1276–1283
- Bernardis F de, Bocconeri M, Cassone A. The role of immunity against vaginal *Candida* infection. In: Fidel PL, Huffnagle GB (eds.) *Fungal immunity: From an organ perspective*. Springer, Heidelberg New York 2005, pp 345–355
- Bernhardt H. *Candida* im Ökosystem des Orointestinaltrakts. *Mykosen* 1996; 39 (Suppl. 1): 44–47
- Bernhardt H. Knoke M. Sprosspilze im Gastrointestinaltrakt. *Kliniker* 2003; 32 (2): 48–52
- Birkner V, Essers M, Bühring M, Koldovsky U, Mendling W. Randomisierte 3-armige, offene, kontrollierte, klinische Therapiestudie zur Behandlung der chronisch-rezidivierenden vaginalen Kandidose mit einer systemischen apparativen Heliotherapie im Vergleich zu einer antimykotischen Standardtherapie und einer Vakzinationsbehandlung mit Gynatren. *Mykosen* 2005; 48 (5): 310
- Birnbaum H, Kraussold E. Häufigkeit von Sprosspilz- und Trichomonaden-Infektionen bei Anwendung hormonaler und intrauteriner Konzeption. *Zentralbl Gynäkol* 1975; 97: 1636
- Bishop MPJM, Merkus JMWM, Schleygrond H, Cutsem J van. Co-treatment of the male partner in vaginal candidosis: a double-blind randomized controlled-study. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93: 79–81
- Bland PB et al. Experimental vaginal and cutaneous moniliasis associated with vaginal, oral and cutaneous thrush. *Arch Dermatol Syphiol* 1937; 36: 760
- Blaschke-Hellmessen R. Epidemiologische Untersuchungen zum Vorkommen von Hefepilzen bei Kindern und deren Müttern. *Mykosen* 1968; 11: 611
- Blaschke-Hellmessen R. Experimentelle Untersuchungen zur Epidemiologie der Hefepilzkrankungen bei Säuglingen und Kleinkindern. *Mykosen* 1972; 15: 23–26
- Blaschke-Hellmessen R. Zur Anwendung flüssiger Anreicherungskulturen für den Nachweis von *Candida albicans* und anderer opportunistisch-pathogener Sprosspilze. *Z Med Labor-Diagn* 1977; 18: 34–37
- Blaschke-Hellmessen R. Subpartale Übertragung von *Candida* und ihre Konsequenzen. *Mykosen* 1998; 41 (Suppl. 2): 31–36
- Blaschke-Hellmessen R. Standorte für *Candida* aus medizinisch-hygienischer Sicht. *Mykosen* 1999; 42 (Suppl. 1): 22–29
- Blaschke-Hellmessen R, Seebacher C, Eilmes H. Vaginaler, oraler und rektaler Sprosspilzbefall bei jungen Frauen unter besonderer Berücksichtigung der Promiskuität. *Zentralbl Gynäkol* 1979; 101: 921
- Blaschke-Hellmessen R, Heuker J, Futschik M. Ergebnisse mykologischer Untersuchungen gespenderter Frauenmilch. *Kinderärztl Praxis* 1991; 59: 77–80
- Brandt G. Peripartale Candidasepsis unter dem klinischen Bild einer Listeriose. *Pilzdialog* 1984; 2: 19
- Brewes G, Schröder B. Wirkungen von *Saccharomyces boulardii* im Gastrointestinaltrakt. *Mykosen* 2000; 43: 218
- Buch A, Skytte-Christensen E. Treatment of vaginal candidiasis with natamycin an effect of treating the partner at the same time. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 61: 393–396
- Buffo J, Hermann MA, Soll DR. A characterisation of pH-regulated dimorphism in *Candida albicans*. *Mycopathologia* 1984; 85: 21–30
- Calderone RA, Braun PC. Adherence and receptor relationship of *Candida albicans*. *Microbiol Rev* 1991; 55
- Cassone A, Bernardis F de, Mondell F, Ceddia T, Agatensi L. Evidence for a correlation between proteinase secretion and vulvovaginal candidosis. *J Infect Dis* 1987; 156: 777–782
- Cauwenberg G. Ketoconazole, international experience in vaginal candidosis. A review. In: Eliot BW (ed) *Oral therapy in vaginal candidosis*. Medicine Publishing Foundation, Oxford 1984
- Cauwenberg G. International experience with ketoconazole in dermatomycoses. In: Meinhof W (ed) *Oral therapy in dermatomycoses: a step forward*. Medicine Publishing Foundation, Oxford 1985

- Chaim W, Mazor M, Wiznitzer A. The prevalence and clinical significance of intraamniotic infection with *Candida* species in women with preterm labor. *Arch Gynecol Obstet* 1992; 251: 9–15
- Chetty GN, Senthamil SG, Kamalam A, Thambiah AS. Candidosis in mother and child. *Mykosen* 1980; 23: 580
- Chetwyns EM, Ives TJ, Payne PM, Edeus-Bartholomew N. Flucanazole for postpartum candidal mastitis and infant thrush. *J Hum Lact* 2002; 18 (2): 168–171
- Clisshold SP. Pharmacokinetic properties: In: Jones HE (ed) *Ketoconazole today. A review of clinical experience*. ADIS, Manchester 1987a, pp 19–28
- Clisshold SP. Clinical experience in superficial fungal infections. In: Jones HD (ed) *Ketoconazole today. A review of clinical experience*. ADIS, Manchester 1987b; pp 29–56
- Cohen L. Is more than one application of an antifungal necessary in the treatment of an acute vaginal candidosis? *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 961–964
- Coleman DC, Rinaldi NG, Haynes KA et al. Importance of *Candida* species other than *Candida albicans* as opportunistic pathogens. *Med Mycol* 1998; 36 (Suppl. 1): 156–165
- Coleman TK, Rogers PD, Cleary JD et al. Antifungal therapy during pregnancy. *Clin Inf Dis* 1998; 27: 1151–1160
- Costa AI, Valenti A, Ruggeri P. Effects of two stains on blastocyst of *Candida albicans*: scanning electron microscope studies. *Mykosen* 1987; 30: 69–73
- Coulter JE. Putative virulence factors of *Candida albicans*. *Ann Rev Microbiol* 1991; 45: 187–218
- Czaika GK. Empfindlichkeitsmuster der neuen Spezies *Candida africana*. Dissertation, Charité Berlin 2004
- Czaika V et al. Resistenzbestimmungen bei Erregern von Vaginalkandidosen. *Med Report* 2000a; 24
- Czaika V, Tietz HJ, Schmalreck A, Sterry W, Schultze D. Resistenzbestimmungen bei Erregern chronisch rezidivierender Vaginalkandidosen als Voraussetzung für eine effektive Therapie. *Mycoses* 2000b; 43 (Suppl. 2): 45–50
- Czeizel AE, Fladung B, Varga P. Preterm birth reduction after clotrimazole treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 116: 157–163
- Davidson F, Oates JK. The pill does not cause »thrush«. *Brit Obstet Gynecol* 1985; 92: 1265
- Dewhurst J. *Practical pediatric and adolescent gynecology*. Dekker, New York Basel 1980
- Dittmar W, Lohaus G. HOE-296, a new antimycotic compound with a broad antimicrobial spectrum. *Arzneimittelforschung* 1973; 23, 8a: 670–674
- Domart Y, Nicolas V, Delvoye L, Silledine S, Lallement PY, Veysier D. Insuffisance rénale aigüe après ingestion volontaire de comprimés gynécologiques. Attention à l'excipient (acide borique). *Press medicale* 1992; 21/3: 132–133
- Donders GGG, Moerman P, Candron J, Van Assche FA. Intrauterine *Candida* infection: a report of four infected fetuses from two mothers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 38: 233–238
- Donders GGG, Bellen G, Calsteren C van, Riphagen D, Bosch T van den. Intermediate results of the ReCiDiF trial. 8th World Congr Infect Dis Obstet Gynecol, Venice 8–11th Nov. 2003, Abstracts
- Duhm B, Maul H, Medenwald H, Patzschke K, Wegner LA, Oberste-Lehn H. Pharmakokinetik nach topischer Anwendung von Biphenyl-(2-chlor-phenyl) 1-imidazolylmethan-14C. *Arzneim Forsch (Drug Res)* 1972; 22: 1276–1279
- Dukes CD, Tettenbaum JS. Studies on the potentiation of monilial and staphylococcal infection by tetracycline. In: Gardner HL, Kaufman RH (eds) *Benign diseases of the vulva and vagina*, 2nd ed. Hall Medical Publishers, Boston Massachusetts 1981
- Effendy J, Schirmeister U. Mykologische Untersuchungen in den öffentlichen Schwimmbädern und Saunen von Marburg. *Mykosen* 1985; 28: 439
- Ehrström SM, Kornfeld D, Thuresson J, Rylander E. Signs of chronic stress in women with recurrent candida vulvovaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1376–1381
- El-Din SS, Reynolds MT, Ashbee HR, Barton RC, Evans EGV. An investigation into the pathogenesis of vulvovaginal candidosis. *Sex Transm Inf* 2001; 77: 179–183
- Ellis DH. *Clinical Mycology*. Gillingham Printers Pty Ltd Underdale, Australia 1994
- Eng RHK, Drehmel R, Smith SM, Goldstein EJC. *Saccharomyces cerevisiae* infections in man. *Sabouraudia* 1984; 22: 403
- Epstein B. Studien zur Soorkrankheit. *Jb Kinderheilkd* 1924; 104: 128
- Fail PA, Chapin RE, Price CJ, Heindel JJ. General, reproductive, developmental, and endocrine toxicity of boronated compounds. *Reproduct Toxicol* 1998; 12: 1–18
- Faix RG. Invasive neonatal candidiasis: comparison of *albicans* and *parapsilosis* infections. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 11: 88–93
- Farkas H, Simon N. Der Einfluß von Antiandrogenen auf die Entstehung von vaginalen Candidosen. *Mykosen* 1980; 14: 203
- Farrell SM, Hawkins DF, Ryder TT. Scanning electron microscope study of *Candida albicans*, invasion of cultural human cervical epithelial cells. *Sabouraudia* 1983; 25: 251–254
- Fegeler K, Macher E, Nolting S. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Immunität bei Infekten mit *Candida albicans*. *Mykosen* 1978; 21: 127–137, 177–198, 201–222
- Ferris DG, Nyirjesy P, Sobel JD, Soper D, Pavlitic A, Litaker MS. Over-the-counter antifungal drug misuse associated with patient diagnosed vulvovaginal candidosis. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 419–425
- Fidel PL, Ginsburg KA, Cutright JL, Wolf NA, Leaman D, Dunlap K, Sobel JD. Vaginal-associated immunity in women with recurrent vulvovaginal candidiasis: Evidence for vaginal Th 1-Type responses following intravaginal challenge with *Candida* antigen. *J Inf Dis* 1997; 176: 728–739
- Fleury F, Hughes D, Floyd R. Therapeutic results obtained in vaginal mycoses after single-dose treatment with 500 mg clotrimazole vaginal tablets. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 968–970
- Folkman S, Lazarus RS. *Way of coping questionnaire*. Consulting Psychologists Press, Palo Alto/USA 1998
- Fong IW. The value of treating the sexual partners of women with recurrent vaginal candidosis with Ketoconazole. *Gonitourine Med* 1992; 68: 174–176

- Fotedar R, Al-Hedaithy. Comparison of phospholipase and proteinase activity in *Candida albicans* and *C. dubliniensis*. *Mycoses* 2005; 48: 62–67
- Francis-Morill J, Heinig MJ, Pappagianis D, Dewey KG. Diagnostic value of science and symptoms of mammary candidosis among lactating women. *J Hum Lact* 2004; 20 (3): 288–295
- Gargani G, Zecchi-Orlandi S, Campisi E, Pini G, Orlandini GE. Scanning electron microscopic pattern of recurrent vaginitis by *Candida albicans* in the mouse. *Mycoses* 1989; 32: 644–651
- Genazzani AR, Petraglia F, Cecco L de (eds) *Ciclopyroxolamine in the treatment and prevention of vulvovaginal mycosis*. The Parthenon Publishing Group, Lencs/GB New Jersey/USA 1991
- Geraldo P, Neuer A, Korneeva IL, Ribeiro-Filho A, Simoes JA, Witkin SS. Vaginal heat shock protein expression in symptom-free women with history of recurrent vulvovaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 524–529
- Geraldo P, Novashonski A von, Gomez FA, Linhares I, Neves NA, Witkin SS. Vaginal colonisation by candida in asymptomatic women with and without a history of recurrent vulvovaginal candidosis. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 413–416
- Gerhard I, Ohlhorst D, Eggert-Kruse W, Runnebaum B. Topische Einmaltherapie mit Ketoconazol: Eine doppelblind randomisierte Studie bei Vaginalmykose. *Mycoses* 1989; 32: 253–265
- Ghannoum MA. Potential role of phospholipases in virulence and fungal pathogenesis. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 122–43
- Ghannoum MA, Abu Elteen. Pathogenicity determinants of *Candida*. *Mycoses* 1990; 33: 265–282
- Ghannoum MA, Al-Khars. Antineoplastic agents on the growth and ultrastructure of *Candida albicans*. *Mykosen* 1984; 27: 452
- Ghannoum MA, Rice LB. Antifungal agents: Mode of action, mechanism of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 501–517
- Giannoni M, Pollastro M, Jakobellis M. Clinical study of ciclopyroxolamine versus clotrimazole in the treatment of vulvovaginal candidosis. *Minerva Med* 1990; 81: 555–559
- Gilpin CA. Resistant monilial vaginitis: the male aspect. *Florida State Med J* 1967; 54: 337–339
- Ginter G, Soyrcr HP, Rieger E. Vaginal yeast colonization and promiscuity. A study of 197 prostitutes. *Mycoses* 1992; 35: 177–180
- Glöckner A, Abel P, Zimmermann K. Septischer Schock und Fungämie mit *Saccharomyces cerevisiae*. *Mycoses* 2004; 47: 380
- Gold W, Stout HA, Pagano JF, Donovan R. *Antibiotics Annual 1955/56*. Medical Encyclopedia, New York 1956, p 579
- Golz R, Mendling W. Candidosis of the prostate. Rare form of endomycosis. *Mycoses* 1991; 34: 381–384
- Gonzalez-Rodriguez A, Vaz CP, Tavares CB, Costa de Oliveira S, Silva S, Mardh PA, Martinez de Oliveira J. Antifungal activity of boric acid on vaginal *Candida* species. *Mycoses* 2001a; 44 (Suppl. 1): 24
- Gonzalez-Rodriguez A et al. Antifungal activity of vaginal diamines on *Candida* species. *Mycoses* 2001b; 44 (Suppl. 1): 35
- Goswami D, Goswami R, Banerjee U, Dadhwal V, Miglami S, Lattif AA, Kochupallai N. Pattern of *Candida* species isolated from patients with diabetes mellitus and vulvovaginal candidiasis and their response to single dose oral fluconazole therapy. *J Inf* 2006; 52: 111–117
- Göttlicher S, Madjaric J. Bedeutet die orale Kontrazeption eine erhöhte Gefahr für vaginale Sproßspilzinfektionen? *Extracta Gynäkol* 1983; 7 (6): 622
- Göttlicher S, Meyer H. *Vulvovaginalmykose. Klinische Ergebnisse einer epidemiologischen Langzeitstudie* 1998. Thieme, Stuttgart New York
- Grant SM, Clissold SP. Itraconazole. *Drugs* 1989; 37: 310–344
- Graybill J R, Lundberg D, Donovan W et al. Treatment of coccidioidomycosis with ketoconazole: clinical and laboratory study of 18 patients. *Rev Infect Dis* 1980; 2: 661–773
- Greuter W et al. *International code of botanical nomenclature*. Koeltz Scientific Books, Königstein 1994
- Grimmer H. *Histologischer Bildbericht Nr. 217: Pilzkrankungen des äußeren weiblichen Genitale (außer Candidiasis) – zur Klassifizierung der hautpathogenen Pilze*. *Z Haut Geschlechtskrkh* 1969; 44: 37
- Guaschino S, Seta F de, Sartore A, Ricci G, Santo D de, Piccoli M, Alberico S. Efficacy of maintenance therapy with topical boric acid in comparison with oral itraconazole in the treatment of recurrent vulvovaginal candidosis. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 598–602
- Hain K. Hefediagnostik im »Fallpunkte-Labor«. *GIT; Suppl.* 1985; 5: 70
- Haller J. Vergleichende experimentelle Prüfung moderner Antimykotika in vitro und in vivo. *Verh Dtsch Derm Ges, XXXI. Tagg. Hautarzt Suppl II* 1977; 28: 187–88
- Hamad M, Muta'eb E, Abu-Shagra Q, Fraj A, Abu-Elteen K, Yasin S R. Utility of the oestrogen-dependent vaginal candidosis murine model in evaluating the efficacy of various therapies against vaginal candida albicans infection. *Mycoses* 2006; 49: 104–108
- Handrick W, Schönborn C, Spenker FU, Hüchel D. Infektionen durch *Candida* krusei bei Neugeborenen. *Pädiatr Pädol* 1989; 24: 289–295
- Hantschke D, Zabel M. Das Verhalten der physiologischen Vaginalflora während antimykotischer Therapie. *Mykosen* 1979; 22: 267–273
- Hare MJ. *Genital tract infection in women*. Churchill Livingstone, Edinburgh London Melbourne New York 1988, pp 210–215
- Hasenclever F, Mitchel WO. Antigenic studies of candida. *J Bacteriol* 1961; 82: 570
- Hatala M. Immunstimulation bei vulvovaginaler Candidose. Pilotstudie mit Gynatren. Institut für klinische und experimentelle Medizin Prag (Data on file 1993). In: Ramm S, Bauleke A (Hrsg.) *Rezidivschutz bei vaginaler Candidiasis. Sinnvolle therapeutische Alternative*. *Therapiewoche* 1995; 31: 1838–1841
- Hausmann D. *Die Parasiten der weiblichen Geschlechtsorgane des Menschen und einiger Tiere*. Hirschwald, Berlin 1870

- Hawkins DF, Farrell SM. Invasion of the human vagina by *Candida albicans*; the action ofazole antifungal drugs. 2nd Int Workshop Infect Gynecol Obstet, München, March 6 1987
- Hazen EL, Brown L. Two antifungal agents produced by soil actinomycete. *Science* 1950; 112: 423
- Heber W, Reinel D, Vogel W. Hefebefunde bei Reihenuntersuchungen an Soldaten der Bundeswehr. *Mykosen* 1975; 18: 397
- Heeres J, Backx LJJ, Mostmans JH, Cutsem J van. Antimycotic imidazoles, part 4. Synthesis and antifungal activity of ketoconazole, a new potent orally active broad-spectrum antifungal agent. *J Medicinal Chem* 1979; 22: 1003
- Heinz M. Kinder- und Jugendgynäkologie in Sprechstunde und Klinik. Deutscher Ärzteverlag, Köln 1994
- Heizmann WR, Nolting S. *Candida* Intestinaltrakt Immunsystem Allergie. Promedico, Hamburg 1999
- Hendrich H. Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen zur morphologischen Struktur der Vagina unter besonderer Berücksichtigung der Mikrobiologie. Dissertation Ludwig-Maximilian-Universität München 1989
- Hering F, Otten A, Bauer J, Egidi R, Weismüller H, Pascu F. Diagnose und Therapie der Candidasepsis bei Frühgeborenen. *Helv Pädiatr Acta* 1986; 41: 389–398
- Hildick-Smith G, Blank H, Sarkany J. *Fungus diseases and their treatment*. Little Brown, Boston 1964
- Hilton E, Isenberg HD, Alperstein P et al. Ingestion of yoghurt containing *Lactobacillus acidophilus* as prophylaxis for candidal vaginitis. *Ann Intern Med* 1992; 116: 353–357
- Hitchcock C, Barrett-Bee KJ, Russel NJ. The lipid composition and permeability to azole of an azole- and polyene-resistant mutant of *Candida albicans*. *J Med Vete Mycol* 1987; 25: 29–37
- Hof H. Pilze im Darm. Was nun? *Med Welt* 1995; 46: 219–221B
- Hof H. Mykologie für Mediziner. Georg Thieme, Stuttgart 2003a
- Hof H. Hefe ist nicht gleich Hefe! *Mycoses* 2003b; 46: 246–247
- Holtorf I, Blaschke-Hellmessen R, Böttger D. Mykologische Untersuchungen zur Frage der Gefährdung des Neugeborenen durch die Hefepilzflora der Mutter. *Zbl Gynäkol* 1970; 92: 137–149
- Hoppe JE. Treatment of oropharyngeal candidosis and candidal diaper dermatitis in neonates and infants: a review and reappraisal. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 885–894
- Horowitz BJ. Topical flucytosin therapy for chronic recurrent candida tropicalis infections. *J Reproduct Med* 1986; 31: 821–824
- Horowitz BJ, Edelstein SW, Lippman L. *Candida tropicalis* vulvovaginitis. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 29–32
- Horowitz BJ, Edelstein SW, Lippman L. Sexual transmission of *Candida*. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 883–886
- Hube B, Turver CJ, Odds FC, Eifert H, Bonlouis GJ, Köchel H, Rüchel R. Identifizierung, Clonierung und Charakterisierung des Gens der sekretorischen Aspartat-Protease von *Candida albicans*. *Mycoses* 1991; 34 (Suppl.): 59–61
- Huber A. Vulvovaginitis bei Kindern und Jugendlichen. *Gynäkol Prax* 1977; 1: 325–335
- Huhn FO, Stock G. Bericht über eine Fadenpilz-Granulomatose der Mamma als differentialdiagnostischer Beitrag zum Bild eines »inflammatorischen Karzinoms«. *Geburtshilfe Frauenheilk* 1977; 37: 692
- Hurley R. Inveterate vaginal thrush. *Practitioner* 1975; 215: 753–756
- Isaacson DM, Foleno B, Tolman EL, Rosenthale ME. In vitro studies with terconazole. *Gynäkol Rundsch* 1985; 25 (Suppl. I): 12–25
- Ismail A, Bedell GW. Effect of elevated temperatures and low levels of trace metals on the growth and phenotypic development of *Candida albicans*. *Mycopath* 1986; 94: 45–51
- Ismail A, Lupan DM. Utilisation of siderophores by *Candida albicans*. *Mycopath* 1986; 96: 109–113
- Jeavons HS. Prevention and treatment of vulvovaginal candidiasis using exogenous *Lactobacillus*. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2003; 32: 287–296
- Jenny J. Häufigkeit und klinische Bedeutung der im Vaginalbereich vorkommenden Pilzarten. *Schweiz Rundsch Med (Praxis)* 1984; 73: 197
- Jones HE (ed.) *Ketoconazole today. A review of clinical experience*. ADIS Press Ltd., Manchester 1987
- Kalo-Klein A, Witkin SS. *Candida albicans*-cellular immune system interactions during different stages of the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1132–1136
- Kaufmann SHE. Immunologische Abwehrmechanismen bei Pilzinfektionen. *Dtsch Ärztebl* 1989; 86 (43): B 2189–B 3191
- Kaur R, Domergue R, Zupancic ML, Cormack BP. A yeast by any other name: *Candida glabrata* and its interaction with the host. *Curr Opin Microbiol* 2005; 8: 378–384
- Kern R, Zimmermann FK. Über den Wirkungsmechanismus des Antimyzetikums Econazol. *Mykosen* 1977; 20: 133–146
- Kimmig J, Rieth H. Die Behandlung der Dermatophyten mit neuen pilzabtötenden Verbindungen. *Arch Dermatol Syph (Berl)* 1949; 189: 265
- Kimura LH, Pearsall NN. Relationship between germination of *Candida albicans* and increased adherence to human buccal epithelial cells. *Infect Immun* 1980; 28: 464
- King CT, Rogers PD, Cleary JD, Chapman SW. Antifungal therapy during pregnancy. *Clin Inf Dis* 1998; 27: 1151–1160
- Kiss H, Petricevicz L, Husslein P. Prospective randomised controlled trial of an infection screening program to reduce the rate of preterm delivery. *MBJ* 2004; 329: 371–375
- Knippenberger H, Vanslow H, Barth H, Scheffzyk HD, Rüttgers H. Sproßpilzepidemiologie an 1000 Patientinnen. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1979; 39: 676
- Koch S, Höhne FM, Tietz HJ. Incidence of systemic mycoses in autopsy material. *Mycoses* 2004; 47: 40–46
- König H. Stress und Vulvovaginalmykose – Eine empirische Studie zur Bedeutung von Distress bei der Erstmanifestation und bei Rezidiven vulvovaginaler *Candida*-Mykosen. Diplomarbeit im Fach Psychologie, Otto-Friedrich-Universität Bamberg 2000
- Koldovsky U, Mendling W. Die proliferative Antwort von Lymphozyten *Candida*-kranker auf Stimulation mit verschiedenen *Candida*-antigenen. IV. Intern Workshop Infect Gynäkol Geburtshilfe, 8.–12.2.1989, München 1989
- Koldovsky H, Kariger U, Mendling W. Herstellung eines autologen membrangebundenen *Candida*-Antigens und in-vitro-Untersuchungen zu seinen immunologischen

- Reaktionen. In: Metzner G, Weissenbacher ER (Hrsg.) Candida-Infektionen des weiblichen Genitaltraktes. Medifact München 1999, S 25–32
- Kolotila MP, Diamond RD. Effects of neutrophils and in vitro oxidants on survival and phenotyp switching of *Candida albicans*. *Infect Immunol* 1990; 58: 1174
- Korting HC. Mykosen. In: Braun-Falco et al. (Hrsg.) Dermatologie und Venerologie. Springer, Heidelberg 2005, S 179–207
- Kossoff EH, Buescher ES, Karlowicz MG. Candidemia in a neonatal intensive care unit trends during fifteen years. *Pediatr Inf Dis* 1998; 17: 504–508
- Kozinn PJ, Taschdjian CL, Goldberg PK, Wise GJ, Toni EF, Seetig MS. Advances in the diagnosis of renal candidiasis. *J Urol* 1978; 119: 184
- Krause U. Therapieergebnisse bei Vaginalmykosen nach einmaliger Applikation von Canesten-Vaginaltabletten 500 mg. *Mykosen* 1982, 24: 132–139
- Krause W, Mateis H, Wulf K. Experimentelle Fungämie und Fungurie durch orale Verabreichung großer Mengen von *Candida albicans* beim gesunden Menschen (Selbstversuch). *Arzneimittelforschung* 1969; 19: 85
- Kreger van Rij NJW (ed) The yeasts. A taxonomic study, 3. revised and enlarged ed. Elsevier, Amsterdam 1984
- Krempf-Lamprecht L. Resistenzprüfung bei Hefen – ja oder nein? *Pilzdialog* 1985; 3: 41
- Krempf-Lamprecht L. Zur mikrobiologischen Charakteristik von *Candida albicans*. *Int J Exp Clin Chemoth* 1990; (Suppl. 1): 16–20
- Kruschwitz S. Entwicklung der Therapie der Vaginalmykosen. *Dtsch Gesundheitswes* 1976; 31: 970–972
- Kunzelmann V, Tietz HJ, Roßner D, Czaika V, Hopp M, Schmalreck A, Sterry W. Voraussetzungen für eine effektive Therapie chronisch rezidivierender Vaginalkandidosen. *Mycoses* 1996; 39 (Suppl. 1): 65–72
- Kurtzmann CP, Fell JW. The yeasts. A taxonomic study, 4th ed. Elsevier, Amsterdam 1998
- Kurtzmann CP. Systematics and taxonomy of yeasts. In: Ernst JF, Schmidt A (eds) Dimorphism in human pathogenic and apathogenic yeasts. *Contributions to Microbiology* vol. 5. Karger, Basel 2000, pp 1–14
- Lachenicht P, Potel J. Untersuchungen zur lokalen Chemotherapie und zur Epidemiologie der weiblichen Genitalmykose. II. Mitteilung: Epidemiologie. *Arzneimittelforschung (Drug Res)* 1974; 24: 525–529
- Lachenicht P, Potel J, Ziegler HK. Die Zervix – ein Hefereservoir? *Munch Med Wschr* 1976; 118 (Suppl. 1): 39–42
- Lang WR. Premenarchal vaginitis. *Obstet Gynecol* 1959; 13: 723
- Laskus A, Mendling W, Schmidt A. Ist die *Candida*-Septikämie bei Frühgeborenen eine nosokomiale Infektion? *Mycoses* 1998, 41 (Suppl. 2): 37–40
- Lattif AA, Prasad R, Banerjee U, Gupta N, Mohammad S, Baquer NZ. The glycozylate cycle enzyme activities in the pathogenic isolates of *Candida albicans* obtained from HIV/AIDS, diabetic and burn patients. *Mycoses* 2006; 49: 85–89
- Ledger WJ, Polanczky MM, Yih MC, Jeremias J, Tolbert V, Witkin SS. Difficulties in the diagnosis of *Candida* Vaginitis. *Inf Dis Clin Pract* 2000; 9: 66–69
- Leibovitz E, Instler-Reicher A, Amital M, Mogilner B. Systemic candidal infections associated with use of peripheral venous catheters in neonates; a 9-year experience. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 435–491
- Leite Maffei CML, Rodriguez Paula C, Mazzocato TS, Franceschini S. Phenotype and genotype of *Candida albicans* strains isolated from pregnant women with recurrent vaginitis. *Mycopathol* 1997; 137: 87–94
- Lenzner H, Lenzner A, Karki T. Search for lactobacilli of antagonistic activity to *Candida*. *Research in Medicine* 1994, Proc Meeting Oct 13, Tartu
- Levine J, Dykoski RK, Janoff EN. *Candida*-associated diarrhea: a syndrome in search of credibility. *Clin Inf Dis* 1995; 21: 881–886
- Lodder J (ed) The yeasts. A taxonomic study, 2. revised and enlarged ed. North Holland Publishing, Amsterdam London 1991
- Lockhardt SR, Reed BD, Pierson CL, Soll DR. Most frequent scenarios for recurrent *Candida* vaginitis in strain maintenance with »substrain shuffling«: Demonstration by sequential DNA fingerprinting with probes Ca 3, C 1, and CAREZ. *J Clin Mikrobiol* 1996; 34: 767–777
- Loeffler W. Terminologie der Humanmykosen. *Mykosen* 1983; 26 (7): 346
- Mack Heinrich Nachf. Fluconazol/Fungata, Monographie. Fachinformation Heinrich Mack Nachf., Illertissen 1990
- Mähnß B, Stehr F, Schäfer W, Neuber K. Comparison of standard phenotypic assays with a PCR method to discriminate *Candida albicans* and *Candida dubliniensis*. *Mycoses* 2005; 48: 55–61
- Male O. Persorption (Teil 1 und 2). *Pilzdialog* 1988; 1: 3–4, 2: 27–28
- Malicic H, Rieth H. Soorprophylaxe bei Neugeborenen. *Mykosen* 1967; 10: 383–390
- Mardh PH, Nervikova N, Dykes AC, Herbst A. Prevalence of *Candida* in relation to vaginal flora changes during the latter part of pregnancy. *Mycoses* 2002; 45 (Suppl. 2): 38
- Martin E. Ueber Entstehung und Verpflanzung des Aphthophyton. *Arch Pathol Anat Physiol Kim Med (Virchows Arch)* 1856; 9: 460–463
- Masterton G, Moffett M, Napier IR, Henderson J. Six day clotrimazole (Canesten) therapy in vaginal candidosis. *Munch Med Wschr* 118, 1976 (Suppl. 1): 56–59
- Mastroiacovo P, Mazzone T, Buffo CD. Prospective assessment of pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluconazole. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1645–1650
- Mayer L. Über die pflanzlichen Parasiten der weiblichen Sexualorgane in ihrer praktischen Bedeutung. *Monatsschr Geburtskd Frauenkr, Hirschwald Berlin* 1862; 5 2–16
- McKay M. Vulvodynia: A multifactorial clinical problem. *Arch Dermatol* 1989; 125: 256–262
- Meech RJ, Smith JMB, Chew T. Pathogenic mechanisms in recurrent genital candidosis in women. *N Z Med J* 1985 98: 1–5
- Meinhof W. Die Salzsäure-Toleranz von *Candida albicans*. *Mykosen* 1974; 17: 339–347
- Meinhof W. Diskussions-Bemerkungen zum Vortrag von PH Lachenicht: Pilzreservoir Zervikalkanal? *Munch Med Wschr* 1976; 118: 60

- Melbye M, Schonheyder H, Kestens L, Stenderup A, Gigase PI, Ebbesen P, Biggar RJ. Carriage of oral *Candida albicans* associated with high number of circulating suppressor-T-Lymphocytes. *J Infect Dis* 1985; 152: 1356–1357
- Mendling W. Die Torulopsidose in der Frauenheilkunde. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1984; 44: 583–586
- Mendling W. Azoles in the therapy of vaginal candidosis. In: Berg D, Plempel M (eds.) *Sterol biosynthesis inhibitors*. Ellis Horwood, Chichester 1988, pp 480–506
- Mendling W. Die Vaginalcandidose. *Dtsch Ges Gynäkol Geburtshilf Mitteilungen* 1991; 4: 209–210
- Mendling W. Immunologische Untersuchungen und therapeutische Maßnahmen bei Vaginalmykosen. *Habilitationsschrift Universität Witten/Herdecke* 1994
- Mendling W. Vaginose, Vaginitis und Zervizitis. Springer, Berlin Heidelberg New York 1995
- Mendling W, Haller I. Zur Wirkung therapeutischer Dosen von γ -Strahlen auf *Candida albicans*-Zellen in vitro. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1977; 37: 947
- Mendling W, Janssen K. Drei Tage gegen die Vulvovaginalkandidose. *Sexualmedizin* 1981; 12: 471–473
- Mendling W. Azoles in the therapy of vaginal candidosis. In: Berg D, Plempel M (eds.) *Sterol biosynthesis inhibitors*. Ellis Horwood, Chichester 1988: pp 480–506
- Mendling W, Koldovsky U. Immunological findings in patients with chronically recurrent vaginal candidosis and new therapeutical approaches. *Mycoses* 1989; 32: 386–390
- Mendling W, Koldovsky U. Immunological investigations in vaginal mycoses. *Mycoses* 1996a; 39: 177–183
- Mendling W, Koldovsky U. Investigations by cell-mediated immunologic tests of therapeutic trials with thymopentin in vaginal mycoses. *Inf Dis Obstet Gynecol* 1996b; 4: 225–231
- Mendling W, Metzger P. Bestimmung des sekretorischen Immunoglobulin A im Zervikovaginalsekret gesunder Frauen mit einer Elisa-Methode. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1994; 54: 417–420
- Mendling W, Plempel M. Demonstration of pseudomycelia in the vagina, yeast infection of the rectum, and one-day therapy of vaginal candidiasis. *Xth World Congress of Gynecology and Obstetrics*, Oct 17–22, 1982a, San Francisco. Abstracts 1703
- Mendling W, Plempel M. Vaginal secretion levels after 6 days, 3 days and 1 day of treatment with 100, 200 and 500 mg vaginal tablets of clotrimazole and their therapeutic efficacy. *Chemotherapy* 28, 1982b (Suppl. 1): 43–47
- Mendling W, Schnell JD. Antepartale vaginale Hefekontamination heute. *Mykosen* 1984; 27 (11): 573
- Mendling W, Seebacher C. Guideline vulvovaginal candidosis: Guideline of the German Dermatologic Society, the German Spea King Myological Society, and the Working Group for Infections and Infectimmunology of the German Society for Gynecology and Obstetrics. *Mycoses* 2003; 46: 365–369
- Mendling W, Spitzbart H. Empfehlungen zur antimykotischen Therapie der vaginalen Hefepilz-Kolonisation der Schwangeren zur Verhütung von *Candida*-Mykosen beim Neugeborenen. *Frauenarzt* 1994; 35: 35–36
- Mendling W, Spitzbart H. Empfehlungen zur antimykotischen Therapie der vaginalen Hefepilzkolonisation von Schwangeren, um Kandidamykosen beim Neugeborenen zu vermeiden. *GGG Leitlinienverzeichnis Nr. 4.3.2. Frauenarzt* 2005; 46: 59–61
- Mendling W, Schnell JD, Spieker R. Der Einfluß der Radium-Kontaktbestrahlung auf den vaginalen Hefebefall. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1979; 39: 1017
- Mendling W, Gutschmidt J, Gantenberg R, Andrade P, Schönián G. Vergleich der Stammspezifität von Hefepilzen verschiedener Lokalisationen bei Frauen mit Vaginalcandidosen. *Mycoses* 1998; 41 (Suppl. 2): 23–25
- Mendling W, Krauss C, Fladung B. A clinical multi-center-study comparing efficacy and tolerability of topical combination therapy with Clotrimazole (Canesten, two formats) with oral single dose fluconazole (Diflucan) in vulvovaginal mycoses. *Mycoses* 2004; 47: 136–142
- Menz HP, Teltscher U, Beyer C, Oldershausen HF von. Zur Pharmakokinetik des oralen Antimykotikums Clotrimazol beim Menschen. *Dtsch Med Wochenschr* 1973; 98: 1606–1609
- Menzel I. Darmhefen kommen als Auslöser für eine Neurodermitis in Frage. *Ärzte Z Forsch Praxis* 1992; 145: 15–17
- Mercure S, Poirier S, Lemay G, Anger P, Monplaisir S, Repentigny L de. Application of biotyping and DNA typing of *Candida albicans* to the epidemiology of recurrent vulvovaginal candidiasis. *J Inf Dis* 1993; 168: 502–507
- Merkus JMWM, Bishop MPJM. Optimum dose of oral ketconazole in the treatment of vaginal candidosis. In: Eliot BW (ed) *Oral therapy in vaginal candidosis*, Medicine Publishing Foundation, Oxford 1984, p 15
- Merson-Davies LA, Odds FC, Malet R, Young S, Riley V, Schober P, Fisk PG. Quantification of *Candida albicans* morphology in vaginal smears. *EUR J Obstet Gynecol Peprod Biol* 1991; 42: 49–52
- Meyer H, Göttlicher S. Psychosocial risk factors in vulvovaginal mycosis. A multivariate logit-analysis. *Mycoses* 1998; 41 (Suppl. 2): 49–53
- Meyer H, Göttlicher S, Mendling W. Stress as a cause of chronic recurrent vulvovaginal candidosis and the effectiveness of the conventional antimycotic therapy. *Mycoses* 2006; 48: 202–209
- Mohr P. Clotrimazol in der Selbstmedikation bei Vaginalmykosen. *Der Deutsche Apotheker* 1994; 46 (9): 2
- Monif GRG. Classification and pathogenesis of vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152 (7): 935
- Moran GP, Sullivan DJ, Henman MC, McCreary CE, Harrington BJ, Shanley DB, Colemann DC. Antifungal drug susceptibility of *Candida dubliniensis* isolates from human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected subjects and generation of stable fluconazole-resistant derivatives in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 617–623
- Morill JF, Pappagianis D, Heinig MJ. Detecting *Candida albicans* in human milk. *J Clin Microbiology* 2002; 41 (1): 475–478
- Müller F. Systemische Pilzinfektion in der Früh- und Neugeborenenperiode. *Mycoses* 2000; 43 (6): 244

- Müller HL. Prüfung der Keimschlauchbildung und anderer zellmorphologischer Kriterien der Sprosspilze auf einem chemisch-definierten Agar-Medium nach Wickerham (Mycoplate MAC Roche J). *Mykosen* 1980; 23: 609–611
- Müller HL, Kirchhoff G. Serologische Typen von *Candida albicans*. *Zentralbl Bakteriol Parasitenk Infektionskr Hyg Abt 1: Orig Reihe A* 1969; 210: 114
- Müller J. Pilze im Gastrointestinaltrakt. *Fortschr Med* 1982; 100: 936–941
- Müller J. Resistenzphänomene bei systemisch wirksamen Antimykotika und das Problem der Empfindlichkeitsprüfung. *Mycoses* 1992; 35 (Suppl.): 1–7
- Müller J. Besonderheiten von Pilz-Keimträgern als Daueraus-scheider. *Zbl Hyg* 1993; 194: 162–172
- Müller J, Nold B, Kubitzka D, Baumert J. Quantitative Untersuchungen über die Döderlein-Flora gesunder sowie mykosekranker Probandinnen unter lokaler Isoconazolnitril-Therapie. In: Seeliger HPR (ed) *Gyno-Tra-vogen, Monographie Excerpta Medica*, Amsterdam Oxford Princeton 1981; pp 81–93
- Naglik JR, Challacombe SJ, Hube B. *Candida albicans* secreted aspartate processes in virulence and pathogenesis. *Microbiol Molecul Biol Rev* 2003; 67: 400–428
- Nelson RD, Slubata N, Podzorski RP, Herron MJ. *Candida* Mannan: chemistry, suppression of cellmediated immunity and possible mechanisms of action. *Clin Microbiol* 1991; Rev. 4: 1
- Neumann CG. Regulationsfaktoren des vaginalen mikroökologischen Systems. *Zentralblatt Gynäkol* 1988; 110: 405–412
- Neumann G, Kaben U. Einfluß von Östriol, Östradiolbenzoat, Progesteron, Lochialsekret und Fruchtwasser auf das Wachstum von Hefepilzen in vitro. *Zentralblatt Gynäkol* 1971; 93: 1147
- Nickerson WJ, Irving R, Mehmert HS. Sandals and hygiene and infection of the feet. *Arch Dermatol Syphilol* 1945; 52: 365
- Nicoli RM, Sempé M, Russo A. Un nouveau peuplement vaginal insolite: une levure conjugale à la levure de panification. *Ann Parasitol Hum Comp* 1974; 49: 369–370
- Nielsen H, Stenderup J, Brunn B. Fungemia with Saccaromyceae. Report of four cases and review of the literature. *Scand J Infect Dis* 1990; 22: 581–584
- Niemann D. Die vaginale Kolonisation mit *Candida*arten unter besonderer Berücksichtigung von *Candida dubliniensis*. Eine prospektive Studie. Dissertation, Charité Berlin 2005
- Niewerth M, Korting HC, Hube B. Veränderungen der Genexpression von *Candida albicans* unter Einfluss von Ciclopyroxolamin. *Mycoses* 2001; 44: 209–217
- Niewerth M et al. Wirkungsweise von Ciclopyroxolamin auf *Candida albicans*. *Mycoses* 2002; 45: 63–68
- Niimi M, Kamiyama A, Tokunaga M, Nakayama H. Germ tube-forming cells of *Candida albicans* are more susceptible to clotrimazole-induced killing than yeast cells. *Sabouraudia J Med Vet Mycol* 1985; 23: 63–68
- Nolting S. Die Behandlung der *Candida*-Vulvovaginitis und Balanitis unter spezieller Berücksichtigung der Partnerbehandlung. *Münch Med Wschr* 1976, 188 (Suppl. 1): 81–82
- Nolting S, Fegeler K. *Medizinische Mykologie*. 4. überarbeitete Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo 1992
- Nolting S, Hagemeyer H, Fegeler K. Effekt von Insulin auf die Keimschlauch- und Myzelbildung von *Candida albicans*. *Mykosen* 1982; 25: 36–40
- Nolting S, Seebacher C. *Ciclopyroxolamin*. Universitätsverlag Jena 1993
- Nystatin Multicenter Study Group. Therapy of *Candida* vaginitis: The effect of eliminating intestinal *Candida*. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 651–655
- Odds FC. *Candida* and Candidiosis. 2nd ed. Baillière Tindall, WB Saunders, England 1988
- Odds FC. »Chronic Candidiasis« and confusion in medicine. *Mycoses* 2002; 45 (Suppl. 2): 45
- 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 mykology (ISHAM). *J Med Vet Mycol* 1992; 30: 1–10
- Odds F, van Nuffel L, Dams G. Prevalence of *Candida dubliniensis* isolates in a yeast stock collection. *J Clin Biol* 1998; 36: 2869–2873
- Oehlschlaegel G, Arweck L, Krempl-Lamprecht L. Untersuchungen über die Hefeflora auf gesunder Haut. *Mykosen* 1985; 28: 43
- Opri F. Mammary mycosis. *Chemotherapy* 1982; 28 (Suppl. 1): 61
- Otten H, Plempel M, Siegenthaler W. *Antibiotika-Fibel*. Thieme, Stuttgart 1975
- Pappu-Katikanemi LD, Rao KPP, Banister E. Gastrointestinal colonization with yeast species and *Candida* septicemia in very low birth weight infants. *Mycoses* 1990; 33: 20–23
- Patt V, Niessen M, Körte W. Vaginalmykosen in der Gynäkologie und Geburtshilfe. *Gynäkologe* 1972; 5: 217
- Patzschke K, Wegner LA, Oberste-Lehn H, Hoster FA (1976) Pharmacokinetische Untersuchungen nach topischer Anwendung von Clotrimazol (Canesten). *Münch Med Wschr* 1976; 111 (Suppl. 1): 12–15
- Paulitsch A, Weger W, Ginter-Hanselmeyer G, Buzina W, Marth E. Epidemiologie der vulvovaginalen Candidose in Graz in den Jahren 2000 bis 2004. *Mycoses* 2005; 48: 306
- Paulus WE, Lauritzen C (Hrsg.) *Medikamente und Schadstoffe in Schwangerschaft und Stillzeit*. Spitta, Balingen 2005
- Pawlik B, Macura AB. Fungi present in children's stool. *Mycoses* 2002; 45 (Suppl. 2): 46
- Perry L, Miller GR. Umbelliferyl-labeled galactosaminide as an aid in identification of *Candida albicans*. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 2424
- Persi MA, Burnham JC, Duhring JL. Effects of carbon dioxide and pH on adhesion of *Candida albicans* to vaginal epithelial cells. *Infect Immun* 1985; 50: 82–90
- Peter R, Vesely K. *Kindergynäkologie*. VEB Thieme, Leipzig 1966
- Pirodda M et al. Effect of lactobacillus in preventing post-antibiotic vulvovaginal candidiasis: a randomized controlled trial. *BMJ* 2004; 329: 548–551
- Plass ED, Hesselstine H, Borts IH. *Monilia vulvovaginitis*. *Am J Obstet Gynecol* 1931; 21: 320–334
- Plempel M. *Pharmakokinetik der Imidazol-Antimykotika*. *Mykosen* 1980; 23: 16–27

- Plempel M. Pilzinfektionen durch Antibiotika? *FAC Fortschr Antimikr Antineoplast Chemother* 1986; 5–3: 561
- Plempel M, Berg D. Reduction of the in vitro virulence of *Candida albicans* by pretreatment with subinhibitory concentrations in vitro. *Dermatologica* 1984; 169 (Suppl. 1): 11–18
- Plempel M, Bartmann-Büchel KH, Regal B. Experimentelle Befunde über ein neues, oral wirksames Antimykotikum mit breitem Wirkungsspektrum. *Dtsch Med Wochenschr* 1969; 94: 1356–1364
- Preusser HJ. *Trichophyton rubrum* – *Candida albicans*. Fischer, Stuttgart New York 1982
- Preusser JH, Rostek H. Der Einfluss von Nährmedien und Sauerstoff-Partialdruck auf Wachstum, Morphologie und Cytologie von *Candida albicans* in vitro. *Mykosen* 1983; 26: 501–504
- Pursley TJ, Blomquist IK, Abraham J et al. Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants. *Clin Inf Dis* 1996; 22: 336–340
- Qadripur S-S. Dermatomykosen durch Hefepilze. *Pilzdialog* 1995; 1: 9–10
- Raab W. Mykosebehandlung mit Imididazolderivaten. Springer, Berlin Heidelberg New York 1978
- Raulin C, Frosch PJ. Contact allergy to imidazole antimycotics. *Contact Dermatitis* 1987; 16: 39–40
- Rausch KD, Girardi MR, Senft HH, Korie W. Vorteile der Kurzzeittherapie bei Vaginalmykosen unter sozialpsychologischen Aspekten. Abstracts, 9th World Congress Gynecol Obstet, Tokyo, October 25–31, 1979
- Redondo-Lopez V, Lynch M, Schmitt C, Cook R, Sobel JD. *Torulopsis glabrata* vaginitis: clinical aspects and susceptibility 10 antifungal agents. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 651–655
- Reinel D et al. Orale Candidose. Leitlinie. *JDDG* 2004; 10 (2): 874–876
- Richter K. Erkrankungen der Vagina. In: Schwalm H, Döderlein G (Hrsg) *Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe*, Band VIII. Urban & Schwarzenberg, München Berlin Wien 1971, S 433
- Rieckhof B. Über die Bedeutung von *Torulopsis glabrata* für die Pathogenese von Hefemykosen des Menschen – Unter besonderer Berücksichtigung der Vulvovaginalmykose. Inaugural-Dissertation der Westfälischen Wilhelm-Universität zu Münster 1991
- Rieth H. D-H-S Diagnostik. *Fortschr Med* 1967; 85: 594
- Rieth H. Hefe-Mykosen. Urban u. Schwarzenberg, München Berlin Baltimore 1979
- Rieth H. Mykosen und Antimykotika. *Pharm unserer Zeit* 1980; 9, Vol 2: 1
- Rieth H. Ami-Pilz-Diät. *GIT-Suppl* 1984; 6: 38
- Rieth H, Kejda J. Borsäure, Borax und Moronal. Vergleichende Bewertung der Hemmwirkung auf Soor-Erreger. *Mykosen* 1968; 11 (9): 659–664
- Rieth H, Ito K, Schirren C. Japan-Reis in der Hefe-Diagnostik. *Hautarzt* 1958; 9: 36–38
- Rigg D, Miller MM, Motzger WJ. Recurrent allergic vulvo-vaginitis treatment with *Candida albicans* allergen immunotherapy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 332–336
- Rindt W, Geibel W, Appel L. Untersuchungen zur vaginalen Resorption von Econazol. *Arzneimittelforschung (Drug Res)* 1979; 29: 697
- Ring RD, JC, Morris AL. Adherence of *Candida albicans* and other *Candida* species to mucosal epithelial cells. *Infect Immun* 1980; 27: 667–674
- Ritter W. Pharmacokinetics of azole compounds. In: Berg D, Plempel M (eds) *Sterol biosynthesis inhibitors*. Ellis Horwood, Chichester 1988, pp 397–429
- Ritter W, Patzschke K, Krause U, Stettendorf S. Pharmacokinetic fundamentals of vaginal treatment with clotrimazole. *Chemotherapy* 1982; 28 (Suppl. 1): 37–42
- Robertson WH. Patient-compliance and the short-term treatment regime. *Chemotherapy* 1992; 28: 80–86
- Rochlitz S. Die fehlende Dimension: Energiebalance. Droemer Knauer, München 1989
- Rodin P, Kolator B. Carriage of yeasts on the penis. *Br Med J* 1976; 1: 1123–1124
- Rodriguez M, Okagaki T, Richart RM. Mycotic endometritis due to *Candida*. *Obstet Gynecol* 1972; 39: 292
- Roger H, Barron M, Souteyrand P, Vanlieferinghan P, Cambazard F, Janin-Mercier A. La candidose cutanée genitale. *Revue de la littérature à propos d'un cas. Ann Pediatr (Paris)* 1986; 33: 521
- Romaniuk PP, Petrova NV, Vasilieva NV. The local and systemic forms of *Candida* infections in newborns. *Mycoses* 2002; 45 (Suppl. 2): 51
- Rosa FW, Baum C, Schaur M. Pregnancy outcomes after first-trimester-vaginitis drug therapy. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 751–755
- Rosedale N, Browne K. Hyposensitisation in the management of recurring vaginal candidiasis. *Ann Allergy* 1979; 43: 250–253
- Rüchel R. Cleavage of immunoglobulins by pathogenic yeasts of the genus *Candida*. *Microbiol Sciences* 1986; 3: 316–318
- Rüchel R. Pathogenität von *Candida albicans*. *Immun Infect* 1991; 19: 73–74
- Rüchel R, Fegeler R, Trost M. Comparison of secretory proteinases from different strains of *Candida albicans*. *Sabouraudia* 1982; 20: 233–244
- Rüchel R, Uhlemann K, Böning B. Secretion of acid proteinases by different species of the genus *Candida*. *Zbl Bakteriol Mikrobiol Hyg* 1983; I. Abt Orig A; 225: 537–548
- Rumler W, Heins J. Inhibition of *Candida albicans* germ tube formation by clotrimazole and bifonazole. *Proc 14th Int Congr Chemotherapy Kyoto* 1985, pp 64–67
- Rüther E, Rieth H, Koch H. Die Bedeutung der Candidamykosen (Moniliasis) für Gynäkologie und Geburtshilfe. *Geburtshilfe Frauenheilkunde* 1958; 18: 22–35
- Saavedra M, Taylor B, Lukacs N, Fidel PL jr. Local production of cytokines during experimental candidiasis. *Infect Immun* 1999; 67: 5820–5826
- Samaranayake LP, Mac Farlane TW. Factors affecting the in vitro adherence of the fungal oral pathogen *Candida albicans* to epithelial cells of human origin. *Arch Oral Biol* 1982; 27: 869–873
- Sandhu DK, Warraich MK, Sigh S. Sensitivity of yeasts isolated from cases of vaginitis to aqueous extracts of garlic. *Mykosen* 1980; 23: 691–698

- Sanglard D, Odds FC. Resistance of *Candida* species to antifungal agents. *Lancet Inf Dis* 2002; 2: 73–85
- Schaller K. In vitro antibacterial activity of different clotrimazole formulations. *Chemotherapy* 1982; 28 (Suppl. 1): 32–36
- Schedlowsky M, Tewes U (Hrsg.) *Psychoneuroimmunologie*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg 1993
- Scheklakow ND, Deletorski WW, Golodova OA. Veränderungen der Ultrastruktur unter der Einwirkung von *Candida albicans* von Polyantibiotika. *Mykosen* 1980; 24: 140–152
- Scherwitz C, Rassner G. Diagnostik der *Candida-albicans*-Mykosen in der Gynäkologie unter besonderer Berücksichtigung des Keimschlauchtests. *Geburtsheilkunde Frauenheilkunde* 1978; 38: 53
- Schmalreck A. Standardisierte Empfindlichkeitsprüfung für Fluconazol: Agardilutionstest, Mikrodilutionstest, Agar-Diffusions-Hemmtest. *Mycoses* 1992; 35 (Suppl.): 9–13
- Schnell JD. Soor bei Schwangeren und Neugeborenen. In: Hartung J, Lubach D (Hrsg.) *Mykosen*. Thieme, Stuttgart 1975, S 59–66
- Schnell JD. Vaginalmykose und perinatale Pilzinfektion. Karger, Basel 1982a
- Schnell JD. Epidemiology and prevention of peripartur mycoses. *Chemother* 1982b; 28 (Suppl. 1): 66–72
- Schnell D, Andrews P, Plempel M. Die vaginale Kontamination der weiblichen Bevölkerung einer Großstadt mit Trichomonaden und Hefen. *Geburtsh Frauenheilk* 1972; 32: 1007–1014
- Schnell JD, Plempel M. *Penicillium* im Vaginalsekret. *Mykosen* 1972; 15: 409
- Schnell JD, Voigt WH. Das Verhalten von Sprosspilzen am nicht verhornenden Plattenepithel. *Arch Gynäkol* 1974; 217: 377–382
- Schröpfel K, Rotmann M, Galask R, Mac K, Soll DR. Evolution and replacement of *Candida albicans* strains during recurrent vaginitis demonstrated by DNA fingerprinting. *J Clin Microbiol* 1994; 34: 767–777
- Schwarze R (Koordinator). *Candidose*. In: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI) (Hrsg.): *Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. 4. Aufl. 2003, S 225–237
- Schwarze R, Blaschke-Hellmessen R. Generalisierte Candidamykosen bei schwerkranken Neugeborenen einer neonatalen Intensivstation. In: Ginter G, Rieth H (Hrsg.) *Kurzfassungen der Vorträge und Poster der Myk'92 in Graz*. Achim-Verlag Hamburg 1992, S 71
- Schwarze R, Blaschke-Hellmessen R, Hinkel G K, Hoffmann H, Weigl J. Untersuchungen zur Soorprophylaxe Neugeborener. I. Mitteilung: Wirksamkeit einer Fungicin-(Nystatin-) Prophylaxe bei gesunden Neugeborenen. *Kinderärzte Praxis* 1976; 305–314
- Schwarze R, Blaschke-Hellmessen R, Pappisch M. Orale Applikation von Nystatin und Amphotericin B zur Prophylaxe und Therapie von Candidamykosen bei Risikoneugeborenen. In: Sitzmann FC (Hrsg.) *Infektionen mit Parasiten und Pilzen im Kindesalter*. Hans Marseille, München 1995
- Schwesinger G, Junghans D, Schröder G, Bernhardt H, Knoke M. Candidiosis and Aspergillosis as autopsy findings from 1994 to 2002. *Mycoses* 2005; 48: 176–180
- Seebacher C. Zur Ätiologie und Pathogenese der Dermatitis seborrhoides infantum. *Mykosen* 1981; 24: 209
- Seebacher C, Blaschke-Hellmessen R. *Mykosen – Epidemiologie, Diagnostik, Therapie*. G Fischer, Jena 1990
- Seibold M, Tintelnot K. Susceptibility testing of fungi – current status and open questions. In: Jucker E (ed) *Antifungal agents – Advances and problems*. Birkhäuser, Basel 2003, 198–241
- Selwyn S. Bacterial vaginitis and the rationale of clotrimazole therapy. *Munch Med* 1976; Suppl. 1: 49–52
- Shabashova NV, Frolova EV, Mirsabajeva AK, Uchavatkina AE. Pro-inflammatory cytokine expression in vaginal fluid in women with recurrent vulvovaginitis caused by *Candida albicans* und *Candida-Chlamydia* agents. *Mycoses* 1999; 42 (3): 212
- Shah DT, Glover DD, Larsen B. In situ mycotoxin production by *Candida albicans* in women with vaginitis. *Gynecol Obstet Invest* 1995; 39: 67–69
- Sharon N, Lis H. Lectins: cell-agglutinating and sugar-specific proteins. *Science* 1972; 177: 949–959
- Shephard MG. Pathogenicity of morphological and auxotrophic mutants of *Candida albicans* in experimental infections. *Infect Immun* 1985; 50: 541
- Siffel C, Rockenbauer M, Czeizel AE. A population-based case-control study of doxycycline and clotrimazole treatment during pregnancy. *Teratology* 1997; 55: 161
- Smith KJ, Warnock DW, Kennedy CTG, Johnson EM, Hopwood V, Cutsem J van, Bossche H van den. Azole resistance in *Candida albicans*. *J Med Vet Mycol* 1986; 24: 133–144
- Sobel JD. Management of recurrent vulvovaginal candidiasis with intermittent ketoconazole prophylaxis. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 435–440
- Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med* 1986; 315: 1455–1458
- Sobel JD. Fluconazole maintenance therapy in recurrent vulvovaginal candidosis. *Int J Gynecol Obstet* 1992; 37: 17–34
- Sobel JD. Vaginitis due to *Saccharomyces cerevisiae*: Epidemiology, clinical aspects, and therapy. *Clin Inf Dis* 1993a; 16: 93–99
- Sobel JD. Genital candidiasis. In: Bodey GP (ed) *Candidiasis*. Raven, New York 1993b, pp 225–247
- Sobel JD. Vulvovaginitis due to *Candida glabrata*. An emerging problem. *Mycoses* 1998; 41 (Suppl. 2): 18–21
- Sobel JD. Limitations of antifungal agents and the treatment of candida vaginitis: Future challenges. *Drug resistance updates* 1999; 2: 148–152
- Sobel JD. Fungal infections of the genitourinary tract. In: Anaissee EJ, McGinnis MR, Pfaller MA (eds) *Clinical mycology*. Churchill Livingstone, New York 2003a, pp 496–508
- Sobel JD. Management of patients with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Drugs* 2003b; 63: 1059–1066
- Sobel JD, Chaim W. Treatment of *Torulopsis glabrata* vaginitis: Retrospektive review of boric acid therapy. *Clin Inf Dis* 1997; 24: 649–652
- Sobel DJ, Myers PG, Kaye D, Levison ME. Adherence of *Candida albicans* to human vaginal and buccal epithelial cells. *J Infect Dis* 1981; 143: 76–82

- Sobel JD, Muller G, Buckley AR. Critical role of germtube formation in the pathogenesis of candidal vaginitis *Infect Immun* 1984; 44: 576–580
- Sobel JD, Vazquez J, Lynch M, Meriwether C, Zervos MJ. Vaginitis due to *Saccharomyces cerevisiae*: Epidemiology, clinical aspects an therapy. *Clin Inf Dis* 1993; 16: 93–99
- Sobel JD, Kapernick PS, Zervos M et al. Treatment of complicated *Candida* vaginitis: Comparison of single and sequential doses of fluconazole. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 363–369
- Sobel JD, Zervos M, Reed BD et al. Fluconazole susceptibility of vaginal isolates obtained from women with complicated *Candida* vaginitis: Clinical implications. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 34–38
- Soll DR, Galask R, Isley S et al. Switching of *Candida albicans* during successive episodes of recurrent vaginitis. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 681
- Spacek J, Jilek P, Buchtav, Förstl M, Hronek M, Holeckova M. 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
- Spickhoff H, Kreysing W, Schnell JD. A comparison of vaginal therapy with canesten and miconazole ovula. *Münch Med Wschr* 1970 (Suppl. 1): 67–68
- Spiechowicz E, Weymann-Rzucidlo. *Candida albicans* als eine der Ursachen der prothetischen Stromatopathien. *Mykosen* 1971; 11: 419
- Spinillo A, Carratta L, Pizzoli G et al. Recurrent vaginal candidiasis: Results of a kohort study of sexual transmission and intestinal reservoir. *J Reprod Med* 1992; 37: 343–347
- Spinillo A, Capuzzo E, Egbe TO, Baltaro P, Nicola S, Piazzzi G. *Torulopsis glabrata* vaginitis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 993–998
- Spitzbart H. Das Vorkommen von Vaginalmykosen in der Gravidität und im Wochenbett. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1960; 294–295
- Spitzbart H. Die Bedeutung der *Candida*-Serologie für die rezidivierende Vaginalcandidose. In: Metzner G, Wissler JH (Hrsg.) *Erkrankungen mit Immunpathogenese – Neue Therapiemöglichkeiten*. Zuckschwerdt, München 1993, S 55–58
- Spitzbart H, Weissenbacher ER. Immuntherapie bei chronisch rezidivierender Vulvovaginalcandidose. In: Baenkler HW, Metzner G (Hrsg.) *Immuntherapeutische Perspektiven in Klinik und Praxis*. W. Zuckschwerdt, München 2001: S 102–107
- Stüttgen G, Bauer E. Permeation von markiertem Oxiconazol. *Mykosen* 1985; 28: 138–147
- Struyk AP, Hoette J, Drost G, Waisvisz JM, van Eeck T, Hoogcrheide JC. Pimaricin, a new antifungal antibiotic. *Antibiotics Annual (1957/1958)*, Medical Encyclopedia, New York, p 878
- Sullivan DJ, Coleman D. Virulence factors of *Candida dubliniensis*. *Mycoses* 2001; 44 (Suppl. 1): 74
- Sullivan DJ, Westerneng TJ, Haynes KS, Bennet DE, Coleman DC. *Candida dubliniensis* sp. nov.: phenotypic and molecular characterization of a new species associated with oral candidosis in HIV-infected individuals. *Microbiol* 1995; 141: 1507–1521
- Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, Ladhoff A, Swidsinski S, Hale LP, Lochs H. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1013–1023
- Tan CG, Milue LJR, Good CS, London JDO. A comparative trial of six day therapy with clotrimazole and nystatin in pregnant patients with vulvovaginal candidiasis. *Postgrad Med J* 1974: 102–105
- Tarry W, Fisher M, Shen S, Mawhinney M. *Candida albicans*: The estrogen target for vaginal colonization. *J Surg Res* 2005; 129: 278–282
- Taschdjian CL. A simply prepared identification medium for *Candida albicans*. *Mycologia* 1953; 45: 474–475
- Taschdjian CL, Burchill JJ, Kozinn PZ. Rapid identification of *Candida albicans* by filamentation in serum and serum substitutes. *Am J Clin Path* 1960; 99: 212
- Tatra G. Über die Häufigkeit und Therapie vulvovaginaler Mykosen bei Gastarbeiterinnen. *Castellania* 1973; 1: 31
- Täuber U. Pharmakokinetische Aspekte der Einmaltherapie von Vaginalmykosen mit Isoconazolnitrat. In: Seeliger HPR (ed) *Gyno-Travogen Monographie*. Excerpta Medica, Amsterdam Oxford Princeton 1981, pp 111–121
- Tietz HJ. Kommentar zum Beitrag von J.D. Sobel. *Mycoses* 1998; 41 (Suppl. 2): 22
- Tietz HJ. Cyclopyroxolamin in der Therapie bei akuten und chronisch rezidivierenden vulvovaginalen Kandidosen. *Gyne* 2001; 4: 22
- Tietz HJ, Sterry W. *Antimykotika von A-Z*. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin Wien 1999
- Tietz HJ, Hopp M, Schmalreck A, Sterry W, Czaika V. *Candida africana* sp. nov., a new human pathogen or a variant of *Candida albicans*? *Mycoses* 2001; 44: 437–445
- Tietz HJ, Czaika V, Fladung B. *Candida glabrata* – Eine große Betrügerin? *Mykologieforum* 2005; 1: 40–42
- Tolbert VB. Relationship between *Candida* species and cytokine gene polymorphism in women with chronic recurrent vulvovaginitis. *Dissertation Ludwig-Maximilian-Universität München* 2003
- Truss CO. The role of *Candida albicans* in human illness. *Orthomol Psych* 1981; 10: 228–238
- Vandenbussche M, Swinne D. Oral yeast carriage in denture wearers. *Mykosen* 1984; 27: 431–435
- Vandeputte I, Wachtel JL, Stiller ET. *Antibioticas annual 1955/1956*. Medical Encyclopedia, New York, p 587
- Voigt WH, Plempel M. Elektronenmikroskopische Untersuchungen an humanpathogenen Pilzen. *Arzneimittelforschung (Drug Res)* 1974; 24: 508– 521
- Wajnberg M, Wajnberg A. Doppelblind-Vergleichsstudie mit Cyclopyroxolamin- und Miconazol-Vaginalcreme bei vulvovaginaler Kandidose. *Mykosen* 1981; 24 (12): 721–730
- Warnock DW, Burke J, Cope NJ, Johnson EM, Fraunhofer NA von, Williams EW. Fluconazole resistance in *Candida glabrata*. *Lancel* Dec 1988; 3: 1310
- WBA-Institut GmbH Hamburg, 1992: Projekt Nr. 339/105/92
- Wegmann T. *Medizinische Mykologie – ein praktischer Leitfaden*, 5. Aufl. Editions Roche, Basel 1990

- Weissenbacher S. Nachweis von *Candida albicans* und Bestimmung der Zytokine Interleukin-10 und Interleukin-12 im Vaginalsekret bei Frauen mit Verdacht auf chronisch rezidivierende Vulvovaginalcandidose. Dissertation Ludwig-Maximilian-Universität München 2001
- Weissenbacher R, Weissenbacher T, Spitzbart H. Die Bedeutung der Interleukine und des Candida-IgE bei der chronischen rezidivierenden Vulvovaginalcandidose. *Mycoses* 2004; 42 (Suppl. 1): 37–40
- Wetzel WE, Sziegoleit A. Karies-Kandidose in Milch-, Wechsel- und bleibenden Gebissen. *Hautnah Dermatol* 1990; 4: 40–45
- Wilson JD, Jones BM, Kinghorn GR. Bread-making as a source of vaginal infection with *Saccharomyces cerevisiae*: report of a case in a woman an apparent transmission to her partner. *Sex Transm Dis* 1988; 15: 35–36
- Winckel F. Über die Bedeutung pflanzlicher Parasiten der Scheide bei Schwangeren. *Berl Klin Wochenschr* 1866; 3: 237–240
- Wise GJ. Fungal infections of the urinary tract. In: Welsh et al. (eds) *Campbell's Urology*. 7th ed., vol. 1. Saunders, Philadelphia 1998, pp 779–806
- Witkin SS. Inhibition of *Candida*-induced lymphocyte proliferation by antibody to *Candida albicans*. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 696–699
- Witkin SS, Hirsch J, Ledger WJ. Macrophage defect in women with recurrent candida vaginitis and its reversal in vitro by prostaglandin inhibitors. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 790–795
- Witkin SS, Jeremias J, Ledger WJ. A localized vaginal allergic response in women with recurrent vaginitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 412–416
- Witkin SS, Giraldo P, Linhares D, Jeremias J, Ledger WJ. Individual immunity and susceptibility to female genital tract infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000a; 183: 252–256
- Witkin SS, Giraldo P, Linhares D. New insights into the immune pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Int J Gynecol Obstet* 2000b; 3: 114–118
- Woodruff PW, Hesselstine HC. Relationship of oral thrush to vaginal mycosis and the incidence of each. *Am J Obstet Gynecol* 1948; 30: 467
- Wunderlich M. Pilznachweis im Mammasekret. *Mykosen* 1979; 22: 115
- Yarrow D, Meyer A. Proposal for amendment of diagnosis of the genus *Candida* Berkhout nom cons. *Int J System Bacteriol* 1978; 28 (4): 611
- Young GL, Jewell D. Topical treatment for vaginal candidiasis (thrush in pregnancy) (review). *The Cochrane Database of systematic Reviews* 2001, Issue 4 Art No CD 000225. DOI: 10.1002/14651858. CD 000225. The Cochrane Collaboration. John Wiley & Sons, Ltd. 2005
- Young RA. Stress proteins and immunology. *Ann Rev Immunol* 1990; 8: 401–420
- Ziegler HK, Veith G. Hefe-Infektionen im Neugeborenenalter. *Arch Kinderheilkd* 1967; 175: 179

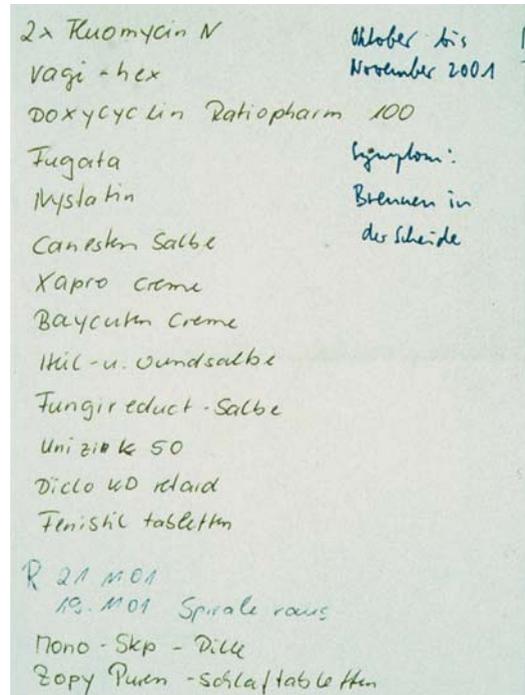
Das vulväre Vestibulitissyndrom

Viele Frauen mit vulvarem Vestibulitissyndrom werden irrtümlich wegen Vaginitis behandelt und erleben so iatrogen eine Verlängerung oder Verschlimmerung ihres Leidens (■ Abb. 9.1).

Im Jahr 1987 beschrieb Eduard G. Friedrich jr. von der University of Florida College of Medicine in Gainesville eine Erkrankung als »vulvar vestibulitis syndrome« (Friedrich 1987) und wies darauf hin, dass bereits 100 Jahre vorher Skene eine exakte Beschreibung der bekannten Symptomatik geliefert hatte (Skene 1889). Das Krankheitsbild wurde bisher kaum im deutschen Schrifttum erwähnt, obwohl wahrscheinlich ca. 5% (2–16%) der Frauen darunter leiden (Gerber 2005). Im großen Handbuch der Gynäkologie von J. Veit, herausgegeben von W. Stoeckel, wird z. B. lediglich der Pruritus vulvae auf 8 Seiten im Wesentlichen als »Folgeerscheinung einer psycho-sexuellen Funktionsstörung« abgehandelt (Kehrer 1929). Seit 1966 wurden nur 162 Artikel (Medline-Abfrage) darüber geschrieben, über 50% davon erst nach 1999. In Lehrbüchern steht praktisch nichts darüber, obwohl die geplagten Frauen über 194.000 Seiten im Internet darüber schrieben (Gerber 2005).

Der Introitus ist die einzige Region des weiblichen Genitaltraktes mit endodermalem Ursprung, beginnt am Hymenalring und reicht bis zur stärker keratinisierten Haut der kleinen Labien sowie nach vorne bis zum Frenulum der Klitoris, während nach hinten die hintere Kommissur mit einem kleinen Hautanteil in Richtung Damm eingeschlossen ist (Woodruff u. Friedrich 1985). Obwohl die Ausführungsgänge der Bartholin-Drüsen direkt in diese Gegend münden, hat das vulväre Vestibulitissyndrom nicht direkt etwas mit ihnen zu tun. Histologisch findet man aber innerhalb einer 2 mm breiten Zone des oberflächlichen Epithels, besonders im hinteren Anteil des Introitus, vestibuläre Drüsen, von denen Woodruff und Friedrich (1985) annahmen, dass sie die Ursachen der Beschwerden seien. Deshalb glaubten sie auch in der Exzision die besten Heilungschancen zu sehen. Sie warteten vor einer Laservaporisation wegen Therapieversagern. Ähnlich sehen es Shafi et al. (1990).

Gelegentlich kann auch eine HPV-Infektion mit den Beschwerden in Verbindung gebracht werden (Sonnendecker et al. 1993, Turner u. Marinoff 1988). Sie hat aber normalerweise nichts mit der



■ Abb. 9.1. Leidensweg einer Patientin und ihrer Ärztin

Erkrankung zu tun. Auch sollte man als Gynäkologe vestibuläre Papillen (Hirsuties, ■ Abb. 13.57) kennen, die unter dem Kolposkop wie 1–2 mm große »Zotten« auf dem Epithel erscheinen können und eine nicht therapiebedürftige Normvariante sind.

Während mit bloßem Auge gelegentlich nur wenig Rötung erkennbar ist, findet man nach Essigsäurebehandlung und unter Kolposkopie eine mit der Schmerzsymptomatologie korrespondierende essigweiße Reaktion. Diese Gegend ist histologisch durch Akanthose, Koilozytose, Rundzellularinfiltration und vaskuläre Dilatation gekennzeichnet (Reid et al. 1988). Der dominierende Zelltyp sind in 60–70% Lymphozyten und in 75% der Fälle auch Plasmazellen sowie Mastzellen. Eosinophile sind extrem selten zu finden. Die kleinen vestibulären Drüsen sind nicht direkt entzündet, erfahren aber eine squamöse Metaplasie. Das inflammatorische Infiltrat ist unspezifisch und lässt keine Rückschlüsse auf die Ursache zu (Pyka et al. 1988).

Friedrich hatte innerhalb von 3 Jahren 86 Frauen gesehen, die unter dem Vestibulitissyndrompro-

blem litten. Die Frauen waren im Mittel 37 Jahre alt (18–77), 65% davon waren im Alter zwischen 20 und 40 Jahren, etwa die Hälfte gab irgendwelche Allergien an, etwa zwei Drittel der Frauen litten an schweren und rezidivierenden Vulvovaginalkandidosen. Bei 30 dieser Patientinnen wurde zur Therapie eine schmetterlingsförmige Exzision der schmerzenden Introitusshaut vorgenommen. Von diesen schickten 25 Frauen einen Fragebogen zurück, und von ihnen gaben 14 an, sie seien geheilt oder deutlich gebessert. Eine Lasertherapie hatte meist nicht geholfen. 76% der Patientinnen, die nicht operiert worden waren, blieben unverändert symptomatisch.

Das vulväre Vestibulitissyndrom wird auch »burning vulva syndrome« genannt (nach Esther Weisfogel, die 1975 auf einem Meeting der International Society for the Study of Vulva Disease von »burning vulva« sprach (ISSVD Task Force 1984). Schließlich wurde auch der Begriff Vulvodynie von Marylynne MacKay eingeführt (MacKay 1989). Sie hat sich in den 80er Jahren wohl am intensivsten mit der Erkrankung beschäftigt und unterschied 5 verschiedene Symptomenkomplexe der Vulva:

- Vulväre Dermatosen
- Zyklische Vulvitis
- Vulväre Papillomatose
- Vulväre Vestibulitis
- Essentielle Vulvodynie

Mehrere dieser Symptomenkomplexe können auch gemeinsam vorkommen.

Zu den vulvären Dermatosen gehören z. B. die Kontaktdermatitis, der Lichen chronicus simplex, der Lichen planus u. a.

Zur zyklischen Vulvitis zählte sie candidaassoziierte zyklische Beschwerden.

Die vulväre Papillomatose ist eigentlich eine Normvariante, allerdings können die Papillen, die auch als Hirsuties (papillenartige, haarförmige Epithelfortsätze) bezeichnet werden, bei verschiedenen inflammatorischen Bedingungen prominenter hervortreten bzw. ödematös sein und dann die klinische Fehldiagnose einer HPV-Infektion vortäuschen.

Neben der vulvären Vestibulitis unterschied McKay die essentielle Vulvodynie, bei der keinerlei klinische Auffälligkeiten bestehen; die Frauen seien

oft postmenopausal und klagten über konstantes Brennen der Vulva, das an eine Post-Zoster-Neuralgie bzw. die Glossodynie (»burning tongue syndrome«) erinnere. Hier sei Amitriptylin in Dosierungen von 50–75 mg/Tag, die einschleichend mit 10–20 mg abends begonnen werden, erfolgreich (McKay 1989).

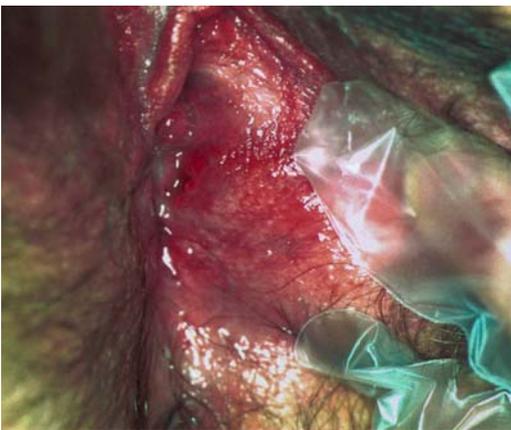
Auch zum chronischen Pruritus vulvae hat sich McKay (1985) geäußert. Sie schlug vor, das lästige Kratzen, das evtl. in eine Lichenifikation mündet, durch sanfte Massage mit topischen Anästhetika zu ersetzen und schließlich mit milden Hautpflegeemulsionen bzw. kühlen Milchkompressen zu versorgen (eine Patienten des Verfassers hat auf Rat eines Heilpraktikers erfolgreich kühle Sahne mit Akazienhonig vermischt und mit einem Lappchen aufgetragen). Mit lokalen Cortikosteroiden sollte man zurückhaltend sein.

Heute wird das vulväre Vestibulitissyndrom folgendermaßen definiert: Die Patienten beklagen erheblichen Schmerz in der Gegend des Introitus (fast immer halbmondförmig im hinteren Anteil), eine vaginale Penetration ist schmerzfrei nicht möglich (Verkehr, Tampon, Finger, gynäkologische Untersuchung), eine Rötung des schmerzenden Bereiches ist nicht oder unterschiedlich stark ausgeprägt und die Symptome persistieren für mindestens 3 Monate. (»vulvar discomfort, described as burning pain, occurring in the absence of relevant visible disorder..., ...lasting more than 3 months«; International Society for the Study of Vulva Disease 1995). Meist ist die Region halbmondförmig betroffen und die Patientin reagiert schon bei Berührung mit einem Wattetupfer (»cotton swab test«) oder dem Finger mit Schmerzäußerungen. Man sieht dort, oft durch die Untersuchung verstärkt, eine Rötung (■ Abb. 9.2 und 9.3). Die Erkrankung scheint nur bei weißen Frauen vorzukommen!

Bis heute sind keine Zusammenhänge mit mikrobiologischen oder biochemischen Markern bekannt. Sowohl Skene als auch Friedrich warnen aber davor, die Exzision als beste Maßnahme anzunehmen, als bekannt wurde, dass die Missempfindungen nach anfänglicher Besserung in der Umgebung des zuvor exzidierten Gewebes neu auftreten können (was auch einzelnen eigenen Erfahrungen entspricht).



■ **Abb. 9.2.** Vulvares Vestibulitissyndrom: Schmerz und Rötung im hinteren Introitusbereich



■ **Abb. 9.3.** Vulvares Vestibulitissyndrom: halbmond-/schmetterlingsförmige Schmerzhaftigkeit und gelegentliche Rötung nah Reizung

Auch aus psychosomatischer Sicht wurden Vorschläge gemacht, das Problem anzugehen (Rechenberger 1993), wobei hierfür hauptsächlich die essentielle Vulvodynie in Frage komme. In Analogie zur postherpetischen und postzosterischen Neuralgie spricht man von Dysästhesie und hält in Anlehnung an die Glossodynie eine Störung der Hautperzeption für denkbar, die entweder im zentralen Nervensystem oder an der Nervenendigung liegen könnte. Nach Rechenberger könne der Arzt mit Hilfe der Tiefenpsychologie durch sein eigenes reflektiertes Erleben unbewusste Inhalte von Affekten seiner Patientin wahrnehmen. Durch das dem Juckreiz folgende Kratzen wird die affektive Spannung unter Umgehung von Ich-Funktionen abgeführt. So gesehen seien Juckreiz und reaktives Kratzen ein affektiv-sensorisch-motorisch-somatisches Phänomen, also eine psychosomatische Krankheit. Diagnose und Therapie erfordern dementsprechend eine mehrdimensionale Vorgehensweise. Ähnlich verhält es sich mit chronischem Pruritus vulvae, der mit rein somatischen Maßnahmen kaum in den Griff zu bekommen ist (Wassilew 2002).

Allerdings gibt es nach einigen Untersuchungen keine Hinweise dafür, dass Frauen mit Vulvodynie eine auffällige psychiatrische Morbidität aufweisen würden (Jadresic et al. 1993).

Ein interessanter Ansatz zur Charakterisierung von Frauen mit vulvarem Vestibulitissyndrom stammt von Witkin, Gerber und Ledger (Witkin et al. 2002): Die Autoren gaben 162 Frauen mit strikt definiertem vulvarem Vestibulitissyndrom Fragebogen, entnahmen eine Probe aus der Mundhöhle zur Analyse von Genveränderungen des Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten und führten außerdem vaginale und vestibuläre mikrobielle Untersuchungen durch. 42,6% der Patientinnen berichteten über rezidivierende vulvovaginale Candidainfektionen. Bei 20,4% der Patientinnen begannen die Symptome bereits mit dem ersten Koitus, 25,9% der Patientinnen wiesen den 2,2-Genotyp des homozygoten Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten auf. Frauen mit primärem Vestibulitissyndrom waren bei Beginn der Symptome statistisch signifikant jünger und waren nie schwanger. Frauen mit rezidivierender Candidavulvovaginitis hatten statistisch signifikant häufiger vestibuläre Schmer-

zen, Ausfluss und Dysurie. Frauen, deren Interleukin-Rezeptor-Antagonist-2,2-Genotyp positiv war, hatten einen statistisch signifikant früheren Beginn der Erkrankung als Frauen mit dem Allel 1. Außerdem hatten sie eine kürzere Dauer der Symptome und eine häufigere Frequenz von Allergien. Das spricht also auch für genetische Kofaktoren des vulvären Vestibulitissyndroms.

Außerdem wurde inzwischen festgestellt, dass ein erheblicher Anteil der Frauen mit vulvarem Vestibulitissyndrom auf Sperma sensibilisiert ist, was mit positiven Titern von antiseminalen Immunglobulin-E bewiesen wurde (Babula et al. 2004a). Die gleiche Arbeitsgruppe fand, dass Frauen mit vulvarem Vestibulitis Syndrom häufiger einen Mangel an mannosebindendem Lektin aufweisen (Babula et al. 2004b). Dieses Lektin spielt im Immunsystem eine wichtige Rolle bei der Abwehr von Mikroorganismen. Die bisherige Annahme, dass die Ausscheidung von Oxalaten über den Urin das Brennen verursachen könne, ist durch eine prospektive Untersuchung ausgeräumt worden (Baggisch et al. 1997).

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Vulvodynie bzw. das vulväre Vestibulitissyndrom ein noch nicht verstandenes massives Problem für die betroffenen Frauen darstellt. Nach einer Umfrage bei 327 Ärzten und Einrichtungen in den USA wird ein Spektrum verschiedener Maßnahmen versucht, das von lokaler Östrogengabe über Steroide und Interferon bis zur Lasertherapie reicht. Am häufigsten wurden aber trizyklische Antidepressiva, Gabapentin (ein Antiepileptikum und Schmerztherapeutikum), psychiatrische Hilfe und Lokalanästhetika angewendet (Updike u. Wiesenfeld 2005). Dennoch sind chirurgische Maßnahmen wie die Vestibuloplastik, die partielle Vestibulektomie und als größte Variante die Perineoplastik mit einer Erfolgsquote von 60–90% bei schweren Fällen ernsthaft diskutabel (Farage u. Galesk 2005).

Inzwischen haben sich auch die betroffenen Patientinnen mangels ärztlichen Engagements selbst organisiert: Es gibt einen Förderverein Interstitielle Cystitis Deutschland e.V., der sich auch mit Vulvodynie beschäftigt und gute praktische Empfehlungen für den Alltag im Internet verbreitet (www.ica-ev.de), außerdem bietet er Kontakt per Internet

über <http://de.groups.yahoo.com/group/vulvodynia-deutsch> oder www.neocombin.de. Auch wird in einem Buch für Laien, dessen Autorin sehr gut informiert ist, sachlich und fundiert Rat gegeben (Ehmer 2004)

Das eigene Vorgehen sei kurz umrissen. Die Patientinnen werden meist wegen chronisch rezidivierender Vaginalkandidose geschickt. Essentiell ist also die gynäkologische Untersuchung mit Nativpräparat, pH-Wert, Pilzkultur, ggf. Chlamydien-PCR und Herpes-PCR. Bei Ausschluss der anderen Ursachen werden sämtliche lokalen Salben und Zäpfchentherapien, die meist in großer Zahl vorausgegangen sind und zu einer erheblichen Verstärkung und Verlängerung der Probleme beigetragen haben, abgesetzt. Es wird die Empfehlung gegeben, bei Verdacht auf Vaginalkandidose eine Therapie nur nach positiver Pilzkultur durchzuführen und dann nur oral mit Fluconazol, um genitale Manipulationen zu vermeiden. Außerdem erhalten die Patientinnen über mehrere Wochen täglich abends eine Tablette Cetirizin, ein Antiallergikum mit leicht sedierender Wirkung. Das ist zwar Off-Label-Use, aber oft hilfreich, auch um Zeit zu gewinnen, in der nicht lokal therapiert wird! (Nur etwa 30% der Patientinnen wurden so erfolgreich behandelt. Bei dem Versagen dieser Maßnahme wird Gabapentin über mehrere Wochen gegeben, in anderen Fällen wird ein Therapieversuch mit einem niedrig dosierten Antidepressivum gemacht, was auch primär indiziert sein kann, wenn es Hinweise für eine larvierte Depression gibt. Auch mit chinesischer Medizin (Maciocia 2000) oder so genannten »alternativen« Methoden sind gelegentlich Erfolge möglich.

Wenn konservative Versuche scheitern, erfolgt die oberflächliche Exzision der Haut in dem halbmondförmigen, schmerzenden hinteren Bereich des Introitus, wie es Friedrich (1987) vorschlug.

Zurzeit werden Botulinum-Toxin-A-Injektionen mit gutem, aber nur 4–7 Monate anhaltendem Erfolg probiert (Gerber, persönl. Mitteilung 2006), allerdings können unangenehme Nebenwirkungen auftreten. Auch ein humanes Fibroblastenzelllysat, das in der Lage ist, Zytokine zu modulieren, ist in Erprobung.

Literatur

- Babula O, Bongiovanni I, Ledger WJ, Witkin SS. Immunoglobulin-E antibodies to seminal fluid in women with vulvar vestibulitis-syndrome: Relation to onset and timing of symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2004a; 190: 663–667
- Babula O, Danielsson I, Sjoberg I, Ledger WJ, Witkin SS. Altered distribution of mannose-binding lectine alleles at Exon I Codon 54 in women with vulvar vestibulitis syndrome. *Am J Obst Gynecol* 2004b; 191: 762–766
- Baggisch MS, Sze EH, Johnson R. Urinary oxalate excretion and ist role in vulvar pian syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 501–511
- Dodson MG, Friedrich EG. Psychosomatic vulvovaginitis. *Ostet Gynecol* 1978; 51 (Suppl. 1): 23s–25s
- Ehmer I. Probleme im Intimbereich ... damit müssen Sie nicht leben! DOC Durchblick Verlagsgesellschaft, Ulm 2004
- Farage MA, Galesk RP. Vulvar vestibulitis syndrome: a review. *EUR J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 123: 5–16
- Friedrich EG. Vulvar vestibulitis syndrome. *J Reprod Med* 1987; 32: 110–114
- Gerber S. Update and new perspectives in vulvovestibulitis management. 9th World Congr Inf Immunol Dis Obstet Gynecol Uol Dermatol, 19–26 Nov 2005, Maceio/Brazil
- ISSVD Task Force-Report. *J Reprod Med* 1984; 29: 457
- Jadresic D, Barton S, Neill S, Staughton R, Marwood R. Psychiatric morbidity in women attending a clinic for vulval problems – is there a higher rate in vulvodnyia? *Int J STD and AIDS* 1993; 4: 237–239
- Kehrer E. Die Vulva und ihre Erkrankungen. JF Bergmann, München 1929, S 1–696
- Maciocia G. Die Gynäkologie in der Praxis der Chinesischen Medizin. Verlag für Ganzheitliche Medizin, Dr. Erich Wühr GmbH, Kötzting/Bayr. Wald 2000
- McKay M. Vulvodynia versus pruritus vulvae. *Clin Obstet Gynecol* 1985; 28: 123–133
- McKay M. Vulvodynia: a multifactorial clinical problem. *Arch Dermatol* 1989; 125: 256–262
- Pyka RE, Wilkinson EJ, Friedrich EG, Croker BP. The histopathology of vulvar vestibulitis syndrome. *Int J Gynecol Pathol* 1988; 7: 249–257
- Rechenberger I. Psychosomatische Aspekte von Vulvabeschwerden. *Gynäkologe* 1993; 26: 287–292
- Reid R, Greenberg MD, Daoud Y, Husain M, Selvaggi S, Wilkinon E. Colposcopic findings in women with vulvar pain syndromes. A preliminary report. *J Reprod Med* 1988; 33: 523–532
- Schedlowsky M, Tewes U (Hrsg.) Psychoneuroimmunologie. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg Berlin Oxford 1993
- Shafi MI, Finn C, Luesley DM, Jordan JA, Rollason TP. Carbon dioxide laser treatment of vulval papillomatosis (vulvodynia). *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97: 1148–1150
- Skene AJC. Treatise on the diseases of women. Appleton & Co., New York 1889
- Sonnendecker EWW, Sonnendecker HEM, Wright CA, Simon GB. Reculitrant vulvodynia. A clinical pathological study. *SAfr Med J* 1993; 83: 730–733
- Turner MLC, Marinoff SC. Association of human papilloma virus with vulvodynia and the vulva-vestibulitis-syndrome. *J Reprod Med* 1988; 33: 533–537
- Updike GM, Wiesenfeld HC. Insight into the treatment of vulva pain: A survey of Clinicians. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1404–1409
- Vulvodynia: Toward understanding a pain syndrome. Proceedings from the workshop April 14–15 2003, US Department of Health and Human Services National Institutes of Health
- Wassilew SW. Juckreiz: eine diagnostische und therapeutische Crux. *Deutsches Ärzteblatt* 2002 (99); Heft 16, B911–B915
- Witkin SS, Gerber S, Ledger WJ. Differential characterisation of women with vulvar vestibulitis syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 589–594
- Woodruff JD, Friedrich EG. The vestibule. *Clin Obstet Gynecol* 1985; 28: 134–141

Sexuell übertragbare Genitalerkrankungen

- 10.1 Trichomoniasis – 153
- 10.2 Gonorrhö – 162
- 10.3 Genitale Chlamydia-trachomatis-Infektion – 171
- 10.4 Syphilis – 176
- 10.5 Ulcus molle (weicher Schanker, Schankroid) – 182
- 10.6 Granuloma inguinale – 183
- 10.7 Molluscum contagiosum (Dellwarzen) – 184
- 10.8 Herpes genitalis – 185
- 10.9 Herpes neonatorum – 189
- 10.10 Humane Papillomvirusinfektionen – 191
- 10.11 Filzläuserkrankungen (Phthiriasis pubis) – 199
- 10.12 Krätze (Scabies) – 200

Der Begriff Geschlechtskrankheiten ist seit der Abschaffung des entsprechenden Gesetzes im Jahr 2001 nicht mehr etabliert. Schon seit ca. 30 Jahren haben Mediziner von sexuell übertragbaren Erkrankungen (»sexually transmitted diseases«,

STD) gesprochen. Heute wird auch zwischen sexuell übertragbaren Infektionen (»sexually transmitted infections«, STI) und den STD unterschieden wie z. B. zwischen HIV-Infektion und AIDS oder der HPV-Infektion und Kondylomen (■ Tab. 10.1).

■ Tab. 10.1. Erregerübersicht sexuell übertragbarer Infektionen. (Mod. nach Kohl 2005)

Pathogen	Art	Assoziierte Erkrankung
Bakterien	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Urethritis, Prostatitis, Epididymitis, Zervizitis, Endometritis, Adnexitis, »pelvic inflammatory disease« (PID), Perihepatitis, Konjunktivitis, Pharyngitis, Proktitis, präpubertale Vaginitis, disseminierte Gonokokkeninfektion (DGI), Chorioamnionitis, vorzeitiger Blasensprung, Frühgebur
	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Alle oben genannten, außer disseminierter Gonokokkeninfektion, zusätzlich: Otitis media, Rhinitis und Pneumonie bei Kleinkindern, Reiter-Syndrom, Lymphogranuloma inguinale
	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Nichtgonorrhöische Nicht-Chlamydien-Urethritis (NGNCU)
	<i>Mycoplasma genitalium</i>	Nichtgonorrhöische Nicht-Chlamydien-Urethritis
	<i>Mycoplasma hominis</i>	Postpartales Fieber, Adnexitis (?)
	<i>Treponema pallidum</i>	Syphilis (Lues)
	<i>Haemophilus ducreyi</i>	Ulcus molle (weicher Schanker, Schankroid, Chancroid)
	<i>Calymatobacterium granulomatis</i>	Granuloma inguinale (Donovanosis)
	<i>Shigella</i> ssp.	Shigellose bei homosexuellen Männern
	<i>Campylobacter</i> ssp.	Enteritis, Proktokolitis bei homosexuellen Männern
Viren	Humanes Immundefizienzvirus (HIV)	HIV/AIDS
	Herpes-simplex-Virus (HSV) 1 und 2	Initialer und rezidivierender genitaler Herpes, aseptische Meningitis, neonataler Herpes
	Humanes Papillomvirus (HPV)	Condylomata acuminata, Larynxpapillome, intraepitheliale Dysplasie von Vulva, Vagina, Zervix, Anus und Penis
	Hepatitis-A-Virus (HAV)	Akute Hepatitis A
	Hepatitis-B-Virus (HBV)	Akute Hepatitis B, chronische Hepatitis B, hepatozelluläres Karzinom, Polyarteriitis nodosa, chronische membranöse Glomerulonephritis
	Hepatitis-C-Virus (HCV)	Akute Hepatitis C, chronische Hepatitis C, hepatozelluläres Karzinom, gemischte Kryoglobulinämie, chronische Glomerulonephritis
	Zytomegalievirus (CMV)	Mononukleose, kongenitale CMV-Infektion mit schweren Missbildungen und hoher Mortalität
	Humanes T-Zell-Leukämie-Virus (HTLV-1)	Humane T-Zell-Leukämie, topische spastische Paraparese
	Humanes Herpesvirus Typ 8 (HHV-8)	Kaposi-Sarkom, multizentrische Castleman-Erkrankung; Körperhöhlenlymphom
Protozoen	<i>Trichomonas vaginalis</i>	Vaginale Trichomoniasis, nichtgonorrhöische Nicht-Chlamydien-Urethritis (NGNCU)
	<i>Entamoeba histolytica</i>	Amöbiasis bei homosexuellen Männern
	<i>Giardia lamblia</i>	Lambliasis bei homosexuellen Männern
Ekto- parasiten	<i>Phthirus pubis</i>	Pediculosis pubis
	<i>Acarus siro</i> (<i>Sarcoptes scabiei</i>)	Skabies

Risikofaktoren

Als typische Risikofaktoren für eine STI gelten:

- Wechselnde Sexualpartner
- Gewerbsmäßige Ausübung des Geschlechtsverkehrs (Prostitution)
- Fehlender Gebrauch von Kondomen
- übertriebene vaginalhygiene
- Späte ärztliche Konsultation oder Behandlung
- Mangelnde Therapietreue
- Fehlende Partnerabklärung und -mitbehandlung

Das frei verkäufliche Spermizid Nonoxynol-9 ist trotz gegenteiliger Meinungen aufgrund einer Metaanalyse nicht in der Lage, die Gefahr sexuell übertragbarer Infektionen einschließlich der HIV-Infektion zu verringern (Wilkinson et al. 2002).

Literatur

- Kohl PK. Sexuell übertragbare Erkrankungen. Einführung. In: Braun-Falco, Plewig, Wolf, Burgdorf, Landthaler (Hrsg.) Dermatologie und Venerologie, 5. Auflage. Springer, Heidelberg 2005, 211–214
- Wilkinson D, Tholandi M, Ramjee G, Rutherford GW. Nonoxynol-9 spermicide for prevention of vaginally acquired HIV and other sexually transmitted infections: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials including more than 5.000 women. *Lancet Inf Dis* 2002; 2: 613–617

10.1 Trichomoniasis

10.1.1 Erreger

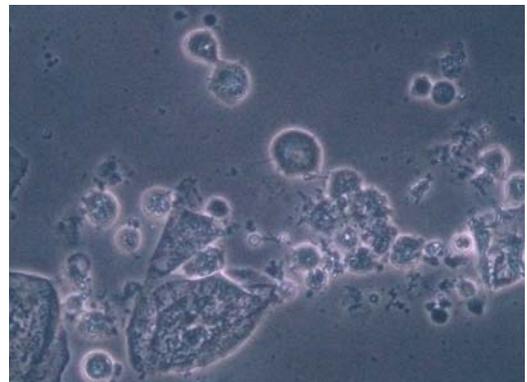
Trichomonaden sind begeißelte Protozoen (Flagellaten), die in vielen Arten im Wasser, bei verschiedenen Tieren und beim Menschen als Parasiten gefunden werden. Beim Menschen kommen folgende Arten vor (Honigberg 1990).

1. *Trichomonas tenax* kommt in 7,5–66% der untersuchten Fälle in der Mundhöhle (Sulci der Gingivaschleimhaut) je nach Mundhygiene vor.

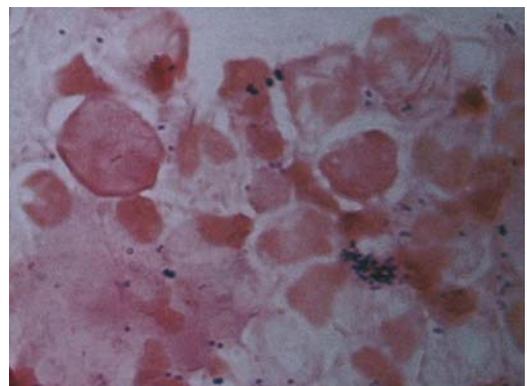
2. *Trichomonas hominis* von fraglicher Morbidität und einer Häufigkeit von etwa 0,5–1% in der Darmschleimhaut des Menschen
3. *Trichonitus faecalis*, von dem es nur einen einzigen Bericht über das Vorkommen beim Menschen geben soll
4. *Trichomonas vaginalis*

Trichomonas vaginalis ist 10–20 µm groß, d. h. etwa doppelt so groß wie ein Leukozyt, hat Tropfen- oder Birnenform und ist im Mikroskop leicht erkennbar, weil sich am vorderen Pol 4 heftig schlagende Geißeln befinden (■ Abb. 10.1–10.3).

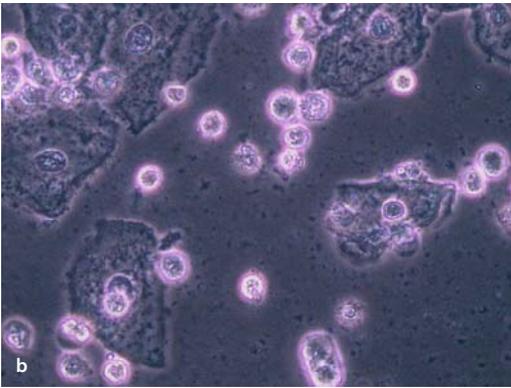
Am hinteren Pol erkennt man in Verlängerung eines Achsenstabes einen spießartigen Fortsatz, der als Fortsatz der seitlichen undulierenden Membran



■ Abb. 10.1. Nativpräparat aus Vaginalsekret bei Trichomoniasis: Trichomonaden, Leukozyten und stark gestörte Flora



■ Abb. 10.2. Gleiche Patientin: Gram-Gräparat



■ **Abb. 10.3a,b.** Nativpräparat aus Vaginalsekret bei Trichomoniasis. **a** Trichomonaden, Leukozyten und stark gestörte Flora; **b** Epithelzellen, Leukozyten und Trichomonaden (Geißeln im Foto »verwackelt« und so nicht sichtbar), bakterielle Vaginose

aufzufassen ist und mit ihr einer fünften Geißel entspricht. Diese Protozoen vermehren sich durch Zellteilung und bestreiten ihren Energiestoffwechsel mit Hydrogenosomen, die entwicklungs geschichtlich von anaeroben Bakterien abgeleitet sind. Deshalb sind Trichomonaden obligat anaerob. Sie ernähren sich hauptsächlich von gelösten Stoffen, können aber auch z. B. Bakterien phagozytieren (Friese et al. 2003).

Trichomonas vaginalis wurde erstmals von Alfred Donné (1836) in einer vorläufigen Mitteilung an die Akademie der Wissenschaften in Paris beschrieben. *Trichomonas vaginalis* ist ein obligat pathogener Keim, der sich auf die weibliche Vagina und die männliche Prostata bzw. Samenblase spezialisiert hat (Hof u. Dörries 2005).

Es gibt Stämme mit unterschiedlicher Virulenz durch phänotypische Varianten, die zu un-

terschiedlicher Adhärenz an Vaginalepithelzellen führen (Reinheckel 1995). Sie sind zytotoxisch und können bei heftiger Infektion ihre Wirtszellen zerstören.

Die Inkubationszeit beträgt meistens etwa 1 Woche, sie soll aber auch zwischen 3 und 28 Tagen liegen.

10.1.2 Häufigkeit

Die Trichomoniasis ist weltweit die häufigste genitale Erkrankung mit geschätzt 180 Mio. Fällen pro Jahr. In den USA rechnet man mit 5 Mio. Neuerkrankungen pro Jahr (Cates 1999), verglichen mit 3 Mio. Fällen von genitalen Chlamydien- und 650.000 Fällen von Gonokokkeninfektionen/Jahr.

Zahlen für Deutschland liegen nicht vor, jedoch wird geschätzt, dass zurzeit etwa 2% der Frauen in Deutschland unter einer Trichomoniasis leiden.

Im deutschen Schrifttum wurden vor 1960, als es noch kein Metronidazol gab, sehr häufig Trichomonaden gefunden. So zitierte Stöckel (1947), dass Mohr aus der Klinik von Schröder in Kiel bei gesunden und kranken Frauen in 62% der Fälle Trichomonaden fand, wobei etwa die Hälfte der Frauen ohne Zeichen einer Kolpitis waren.

Korte (1966) fand 1958 bei 3758 unausgewählten Sprechstundenfällen in 16,7% *Trichomonas vaginalis* mikroskopisch, doch nach Einführung des Metronidazol wurden bis März 1966 in 25 verschiedenen Sprechstunden und über 12.000 mikroskopischen Untersuchungen vom gleichen Verfasser im Raum Bonn nur noch in 7% der Fälle Trichomonaden nachgewiesen.

In der Rheinischen Landesfrauenklinik und Hebammenlehranstalt Wuppertal konnte Schnell (1982) im Jahre 1971 anlässlich von Krebsvorsorgeuntersuchungen an über 2000 Frauen Trichomonaden mit einem Häufigkeitsgipfel von über 17,5% bei 40- bis 50-Jährigen feststellen.

Holtorff und Müller (Spitzbart et al. 1974) teilen für den Bereich der damaligen DDR eine Häufigkeit von *Trichomonas vaginalis* in der Scheide gynäkologisch erkrankter Frauen von maximal 29,2% bei 31- bis 40-Jährigen mit.

Bei 78.263 gesund erscheinenden Frauen aus verschiedenen Kliniken der ehemaligen Tschecho-

slowakei wurden zwischen 1975 und 1982 in 9,8% der Fälle Trichomonaden gefunden (Valent u. Klobusicky 1988).

Trichomonaden sind mit einer hohen Inzidenz anderer sexuell übertragbarer Erkrankungen verbunden. Deshalb muss besonders bei Nachweis einer Trichomoniasis auch nach Gonorrhö und einer HIV-Infektion gesucht werden. Auch Neugeborene und Kinder können an einer Trichomoniasis erkranken. Sie erhöht auch das Risiko für eine HIV-Infektion, für tubare Infektionen und Sterilität, für das Zervixkarzinom, für postoperative ascendierende Infektionen und für Frühgeburten (Soper 2004).

Während der hormonalen Ruhephase des Mädchens kommt eine Trichomoniasis praktisch nicht vor (Peter u. Vesely 1966). Hingegen wurde in Polen bei 106 Mädchen im Alter von 1 Jahr in 9 Fällen (8,5%) *Trichomonas vaginalis* nachgewiesen (Kurnatowska u. Komorowska 1990), bei 1001 Mädchen in der hormonellen Ruhephase 6-mal (0,6%) und bei 1620 Mädchen in Pubertät und Adoleszenz 150-mal (9,3%).

In einer prospektiven Studie in den USA wurden kürzlich bei 14- bis 17-jährigen Mädchen in 3-monatigen Abständen 27 Monate lang vaginal-abstriche entnommen und mit zwischendurch von den Mädchen wöchentlich selbst abgenommenen Abstrichen mittels PCR auf Trichomonaden untersucht. Bei Studienbeginn waren 6% der Mädchen mit Trichomonaden infiziert, und bei 23,2% der Fälle zeigten sich (in etwa einem Drittel davon mehrfach) Trichomonadeninfektionen. Nach 2 g Metronidazol waren die Trichomonaden höchstens noch 2 Wochen lang nachweisbar, während sie unbehandelt monatelang persistierten. Die Studie zeigt ähnlich den Untersuchungen zur Chlamydieninfektion von Mädchen die erschreckend hohe Infektionsrate durch mangelnde Aufklärung von Teenagern (van der Pol et al. 2005).

Die Schwangerschaft, die Einnahme von Ovulationshemmern, jahreszeitliche Unterschiede und ein evtl. vorhandener gleichzeitiger Hefepilzbefall gehen nicht mit einer unterschiedlichen Häufigkeit von Trichomonaden bei Frauen einher (Lossick 1990).

Obwohl Trichomonaden üblicherweise nur in Scheide und Urethra und in benachbarten Drüsen

nachgewiesen werden, können sie wahrscheinlich über die Zervix bis in die Tuben und den Douglas gelangen. Offensichtlich führt deren Anwesenheit in der Tube zu einem Reiz, da Frauen mit Trichomoniasis in der Scheide in 5–12% wegen akuter Unterbauchschmerzen (meist rechts!) den Arzt aufsuchen (Rein 1990). Diese Schmerzen verschwinden üblicherweise innerhalb eines Tages mit der oralen Metronidazoltherapie. Allerdings wurde erst 1-mal der Beweis für die Anwesenheit von Trichomonaden im Eileiter bei Salpingitis erbracht (Gallei u. Sylvestre 1966).

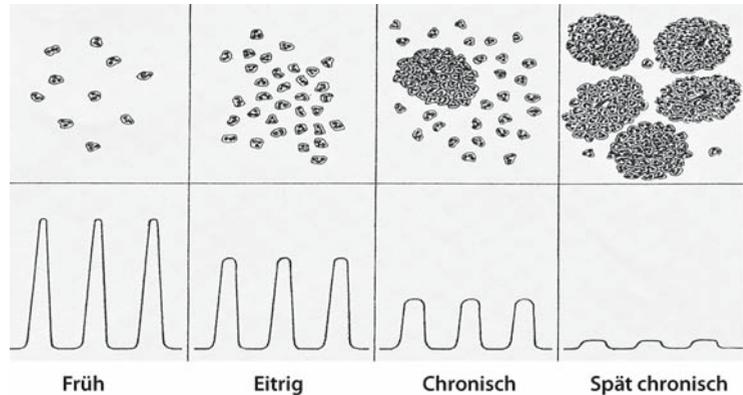
10.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Während beim Mann die Gewebereaktion meist nur schwach ist, kommt es nach einer Infektion der Vagina zunächst zur heftigen Vermehrung der Protozoen mit anfangs geringer entzündlicher Reaktion und mit Infiltration durch Makrophagen und Lymphozyten. Dann jedoch kommt es zu einer heftigen Abwehrreaktion in der Scheide mit zahlreichen Granulozyten und einer purulenten Vaginitis. Viele Mechanismen der Trichomoniasis sind jedoch noch unklar. Granulozyten können, obwohl sie kleiner als Trichomonaden sind, in gemeinsamer Abwehrleistung mit ihren Enzymen die Trichomonadenmembran zerstören. Dadurch wird die Entzündung begrenzt und ist evtl. nur noch auf einzelne Areale der Vagina und Portio begrenzt. So werden im späten Infektionsstadium nur noch vereinzelt Trichomonaden nachgewiesen (■ Abb. 10.4).

Offensichtlich wird die Abwehrreaktion gegen Trichomonaden durch in der Zervix lokalisierte antigene Stimulierung ausgelöst. »Sekretorisches« Immunglobulin A, das in der Scheide nachgewiesen wird, stammt primär aus Zervixdrüsen. Bei hysterektomierten Frauen kann kein sIgA in der Scheide gefunden werden (Mendling u. Metzger 1994). Deshalb verläuft die Trichomoniasis bei Zustand nach Hysterektomie anders. Die Protozoen können sich dann stark ohne eine entzündliche Reaktion vermehren (Friese et al. 2003).

Trichomonaden bevorzugen einen pH-Wert zwischen 4,5 und 5,5 und sind somit sehr häufig mit der bakteriellen Vaginose vergesellschaftet.

■ **Abb. 10.4.** Verlauf der Trichomoniasis: Oben: Erscheinungsbild der Leukozyten im Nativpräparat. Unten: Rhythmik der Zahl von Trichomonaden in Vaginalsekret innerhalb der von Menstruationen unterbrochenen Erkrankungsphasen (Hollander 1983)



10.1.4 Übertragung

Die Trichomoniasis ist eine sexuell übertragbare Erkrankung (Krieger 1990, Schneede u. Hofstetter 2002).

Bei der vaginalen Geburt treten die Trichomonaden durch Schmierinfektion auf das Neugeborene über. Da der Nachweis einer Trichomonadenkolpitis eng mit dem jeweiligen Östrogenisierungsgrad der Vagina korreliert, (Peter u. Vesely 1966) ist es nicht verwunderlich, dass auch neugeborene Mädchen Anzeichen einer Trichomonadenvaginitis aufweisen können. Doch können auch männliche Neugeborene infiziert werden. So fand Worwag (1971, zitiert bei Hare 1988) in 55% der Fälle *Trichomonas vaginalis* im Urin von neugeborenen Mädchen, deren Mütter bei der Geburt eine Trichomoniasis hatten, und bei 28,5% der neugeborenen Jungen solcher Frauen. Crowther (1962) beschrieben einen schweren Harnwegsinfekt durch Trichomonaden bei einem frühgeborenen Mädchen.

Auch aus einer Neonataleinheit in Boston/USA wurden vor wenigen Jahren genitale Trichomonadeninfektionen bei Frühgeborenen berichtet.

Die Übertragung erfolgt üblicherweise durch direkten Sexualkontakt und ist über Toilettensitze, Handtücher, Badewasser etc. sehr unwahrscheinlich, da Trichomonaden dort nur maximal 15–30 min überleben können.

Eine Trichomonadeninfektion eines Kindes muss somit nicht zwangsläufig mit einem Sexualdelikt verbunden sein, wenn dieser Verdacht auch

keineswegs vernachlässigt werden darf. Entsprechend der sexuellen Aktivität sind Trichomonadeninfektionen je nach Lebensalter unterschiedlich häufig (Rein 1990) und werden hauptsächlich bei Frauen bis zum 35. Lebensjahr gefunden.

10.1.5 Symptomatik

Bis zur Hälfte der Trichomonadeninfektionen bei Frauen verlaufen asymptomatisch, bei Männern fast immer.

Außerdem kann die Symptomatik bei der gleichen Patientin im Laufe der Zeit variieren (■ Abb. 10.4). Bei Verlaufsbeobachtungen sind aber etwa ein Drittel der asymptomatischen Frauen innerhalb von 6 Monaten symptomatisch geworden (Rein 1990). Schon daraus ergibt sich die Notwendigkeit, auch asymptomatische Frauen zu therapieren.

Typisch sind mehr oder weniger starker grünlich gelber, schleimiger Ausfluss, der bei gleichzeitiger bakterieller Vaginose fischartig unangenehm riecht, Juckreiz, Brennen, Dyspareunie, Dysurie, Kolpitis granularis (die immer wieder erwähnte Strawberry-Zervix tritt in weniger als 2% der Fälle auf!), Kontaktblutung sowie beim Kind in der hormonalen Ruhephase vaginale Blutungen (Soyka u. Genton 1982).

Die Kolpitis granularis/makularis wurde mit dem unbewaffneten Auge nur in 1,7% der Fälle, mit der Kolposkopie allerdings in 70% der Fälle erkannt (Wölner-Hanssen et al. 1989) und hat in



■ **Abb. 10.5.** Trichomoniasis in der 15. Schwangerschaftswoche: schaumiger Fluor und Kontaktblutung der endzündeten Ektopie

Zusammenhang mit dem gelbgrünen Fluor einen hohen Vorhersagewert bzw. eine hohe Spezifität für eine Trichomoniasis.

Häufig sind bei der SpekulumEinstellung Schaumbläschen im Fluor als Folge einer bakteriell verursachten Gasbildung zu erkennen (■ Abb. 10.5 und 10.6), die aber nicht Folge der Trichomonaden selbst, sondern der bakteriellen Vaginose sind. Außerdem wird oft *Leptothrix vaginalis* beobachtet (Schnell 1973), ein sehr langer, geschwungener Laktobazillus, dem wohl keine pathogene Bedeutung zukommt (■ Abb. 10.7)

Als Rarität, besonders während einer Schwangerschaft, soll es zu einer Vaginitis emphysematosa kommen können (Gardner u. Fernet 1964, Holtorff 1981, Karageosov u. Mischew 1974). Deren Ätiologie im Zusammenhang mit der Trichomoniasis ist jedoch umstritten.

Frauen scheinen unter der Einnahme von modernen Mikropillen (Ovulationshemmer) seltener unter einer Trichomoniasis zu leiden.

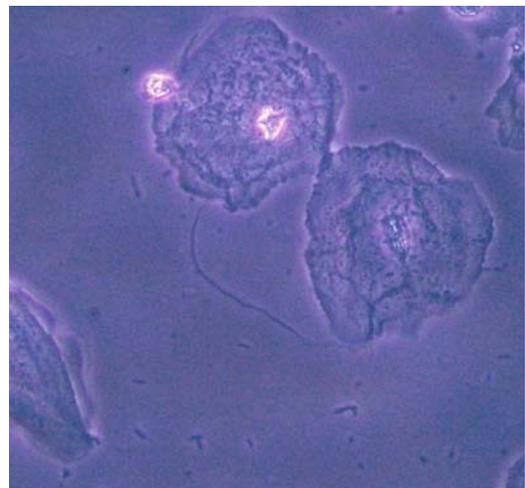
Ein normaler pH-Wert schließt aber eine Trichomoniasis nicht aus.

Bei hysterektomierten Frauen, die aber noch funktionierende Ovarien haben, mischen sich Trichomonaden mit reifen Plattenepithelzellen ohne Entzündungszeichen. Dieser Zustand entspricht damit einer Kolonisation (Gupta u. Frost 1990).

Bei heftiger Trichomonadenkolpitis kann es gelegentlich auch zu einer begleitenden Vulvitis kommen (■ Abb. 10.8).



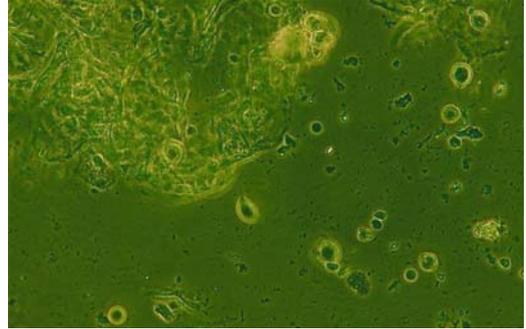
■ **Abb. 10.6.** Trichomoniasis mit schaumigem, verstärktem Fluor



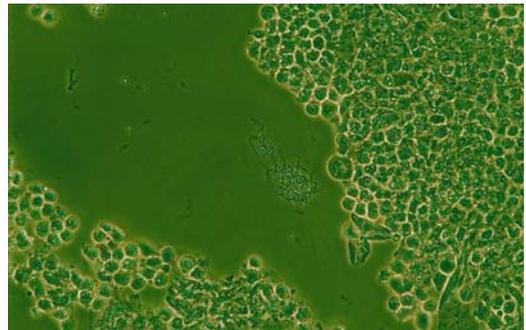
■ **Abb. 10.7.** *Leptothrix vaginalis* und ansonsten normale Flora



▣ **Abb. 10.8.** Trichomoniasis mit begleitender Vulvitis



▣ **Abb. 10.9.** Nativpräparat bei Trichomoniasis: stark gestörte Flora, Leukozyten und Trichomonaden



▣ **Abb. 10.10.** Nativpräparat bei Trichomoniasis. Man sieht hier auch Streptokokken!

10.1.6 Diagnostik

Bei einer Patientin mit starkem Ausfluss und Entzündungszeichen ist der mikroskopische Nachweis von Trichomonaden kein Problem. Man sieht im Nativpräparat aus Vaginalsekret, insbesondere mit der Phasenkontrastmikroskopie, bei 400facher Vergrößerung die zappelnden Trichomonaden neben Leukozyten (▣ Abb. 10.9 und 10.10) und (meist) Schlüsselzellen bei bakterieller Vaginose.

Anders verhält es sich jedoch bei Frauen mit wenig Ausfluss, wenigen oder gar keinen Entzündungszeichen und nur spärlichem Vorkommen von Trichomonaden. Auch sind Fälle dabei, in denen Trichomonaden lediglich in geringer Anzahl in den Harnwegen, den paraurethralen Drüsen und den Bartholini-Drüsen vorkommen. Ähnli-

che diagnostische Schwierigkeiten können sich bei Männern ergeben. So ist es nicht verwunderlich, dass in der Literatur die Sensitivität der Nativuntersuchung aus Vaginalsekret zwischen 20 und 100% gegenüber der mit der Kulturmethode positiven Fälle liegt, wobei im Mittel etwa 60–80% positiv sind (Rein 1995).

Bei Verdacht auf Trichomoniasis ohne direkten Nachweis von Trichomonaden im Nativpräparat kann das entnommene Originalmaterial zentrifugiert werden, um die Ausbeute zu erhöhen. Gelegentlich wird empfohlen, bei der Beurteilung des Nativpräparates aus Vaginalsekret eine 0,5%ige Methylenblaulösung zu verwenden, um vorhandene Bakterien besser sichtbar zu machen. Trichomonaden färben sich in solcher Lösung nicht an und können dann evtl. gegen den gefärbten

Hintergrund optisch heraustreten. Wer weiß, wie Trichomonaden aussehen, braucht das nicht.

Andere mögliche, aber wenig praktizierte Verfahren sind die Zugabe von Fluoreszin in 5%iger wässriger Lösung (Trichomonaden färben sich dann leuchtend an, ohne ihre Vitalität zu verlieren; Coutts u. Silver-Inzunza 1954) oder die Direktfärbung der Protozoen mit Kristallviolett-Lösung (Barchet 1972).

Eine Trichomonaden-PCR ist möglich, aber in der Praxis unüblich.

Die Methode mit der höchsten Treffsicherheit ist zweifellos bisher die Kultur. Es gibt verschiedene Medien mit hoher Sensitivität, z. B. die Medien nach Diamond bzw. Kupferberg (Gelbart et al. 1989) und das Feinberg-Whittington-Medium (Feinberg u. Whittington 1957).

Da die Trichomoniasis häufig mit einer chronischen Erosio der Portio assoziiert ist und auch zytologisch Pseudodyskariosen auffallen können, sollte nach Trichomoniasistherapie eine Portiokontrolle erfolgen (Kolposkopie, Zytologie).

Weiterhin wird empfohlen, bei Trichomoniasis Abstriche auf Gonorrhö, Chlamydien, Syphilis, HIV sowie Hepatitis B und Hepatitis C durchzuführen.

10.1.7 Therapie

10.1.7.1 Allgemeines

Erst 1957 (Cosar u. Julout 1959) ist mit Metronidazol das erste spezifische Trichomonazidum synthetisiert worden. Bis zu diesem Zeitpunkt behandelte man die Trichomoniasis bei der Frau entweder gar nicht oder mit verschiedenen mehr oder weniger hilfreichen Zubereitungen, wobei damals Heilungsraten von nur 22–40% in einer vergleichenden Studie festgestellt werden konnten (Clark et al. 1962). Eine Therapie des männlichen Partners war nicht vorgesehen.

Seit 1969 ist Metronidazol unter dem Namen Flagyl in Frankreich (Rhone-Poulenc) und Clont in Deutschland (Bayer) auf den Markt gekommen. Es folgten bald andere Nitroverbindungen wie Nifuratel in Großbritannien. Im Jahr 1969 wurde in Italien ein anderes Nitroimidazol, das Nimorazol, entdeckt und bald darauf auch Tinidazol. Schließ-

lich wurden noch Ornidazol und andere Stoffe auf den Markt gebracht.

In den USA und in Deutschland sind Metronidazol, Tinidazol und Nifuratel als Trichomonazida zugelassen.

Metronidazol wird bei oraler Einnahme gut resorbiert. Die Spitzenwerte im Serum sind nach 1–3 h erreicht. Es wird in der Leber in mindestens 5 Metaboliten zerlegt, von denen Hydroximetronidazol und Azetylmtronidazol die beiden wichtigsten sind. Sie haben ebenfalls noch eine trichomonazide und anaerobizide Wirkung (Robbie u. Sweet 1983). Etwa 20–30% der täglichen Dosis von Metronidazol werden wegen Proteinbindung und geringem Molekulargewicht gut im gesamten Körpergewebe verteilt. In einer einzelnen Studie wurde festgestellt, dass der Metronidazolspiegel im Vaginalgewebe etwa halb so hoch war wie im Serum (Lossick 1981). In einer eigenen Studie konnte gezeigt werden, dass 1 h nach Infusion von 500 mg Metronidazol die Höchstsiegel im Serum erreicht waren und die Halbwertszeit 8 h betrug (Mendling 1983).

Metronidazol passiert die Plazentaschranke, doch ist die ins Blut aufgenommene Menge gering (Salas-Herrera et al. 1991).

Trotz des nun etwa 30-jährigen Gebrauchs ist nie ein durch Metronidazol verursachter Schaden beim Menschen bekannt geworden. Obwohl der Stoff ähnlich wie Chloramphenicol eine Nitrogruppe enthält, sind ernsthafte Veränderungen des Blutbildes nicht berichtet worden. Doch konnte bei Versuchen mit Bakterien gezeigt werden, dass chromosomale Aberrationen möglich sind (Lossick 1990). Auch konnten chromosomale Veränderungen bei einigen Patienten festgestellt werden, die hohe Dosen von Metronidazol eingenommen hatten.

Chromosomenaberrationen sind auch bei Lymphozyten von Patienten beobachtet worden, die wegen eines Morbus Crohn für längere Zeit mit hohen Dosen von Metronidazol behandelt worden sind (Roe 1983).

Ein teratogener Effekt von Metronidazol konnte aber nur in einer von 9 Studien im Tiermodell dargestellt werden. Lossick ist der Ansicht, dass die vorliegenden Daten keinen Hinweis darauf zulassen, dass die Einnahme von Metronidazol während der Schwangerschaft beim menschlichen

Fetus ein Risiko für Teratogenität, niedriges Geburtsgewicht, Frühgeburtlichkeit oder fetalen Tod mit sich bringt. Es existieren keine Studien über das Spätisiko für Karzinogenität bei Kindern, die in utero dem Metronidazol ausgesetzt waren. Auf der Grundlage von über 3000 analysierten Schwangerschaften scheint Metronidazol beim Menschen keine Teratogenität zu besitzen. Es sind weder ein Abbruch noch eine weitergehende Diagnostik indiziert (Mylonas et al. 2005)

10.1.7.2 Empfehlungen

Für eine Heilung im Falle von Trichomoniasis ist zurzeit die orale Gabe von Metronidazol oder eines ähnlichen Azols unerlässlich. Die effektivsten und bestuntersuchten Dosen zur oralen Behandlung der Trichomoniasis sind 250 mg 3-mal täglich für 5–10 Tage oder die einmalige Gabe von 2 g (Robbie u. Sweet 1983). Es werden so Heilungen bei über 95% der Fälle erzielt.

Unangenehm kann das Auftreten von Übelkeit und Magenbeschwerden insbesondere bei der höheren Dosierung sein. Deshalb wird auch bei der oralen Gabe die Aufteilung der 2-g-Dosis in 2-mal 1-g-Dosen im Abstand von 12 h empfohlen.

Es kann auch Nifuratel in einer Dosierung von 600 mg oral über 10 Tage (evtl. zusätzlich 250–500 mg vaginal) mit Erfolgsquoten um 85% gegen die Trichomoniasis benutzt werden (Mendling u. Mailland 2002, Mendling et al. 2002).

Für die Anwendung in der Schwangerschaft werden verschiedene Kompromisslösungen vorgeschlagen. Dementsprechend kann zunächst Metronidazol intravaginal appliziert werden. Der Sexualpartner sollte gleichzeitig mit 2 g als Einzeldosis oral behandelt werden und beim Geschlechtsverkehr Kondome benutzen. Auch die vaginale Applikation von Clotrimazol, das als Antimykotikum Verwendung findet, kann bei Trichomoniasis erfolgreich sein, wenn es für 6–12 Tage als 100-mg-Vaginaltablette gegeben wird. Es wurde über Heilungsquoten von 50–60% berichtet (Schnell 1972). Bei der vaginalen Applikation von Metronidazol (sowie auch von Clotrimazol) werden geringe Mengen des Präparates transvaginal resorbiert (Ritter 1985). Bei schwerer Trichomoniasis in der Schwangerschaft und Versagen der vorherigen lo-

kalen Therapieformen sollten beide Partner eine Einzeldosis von 2 g Metronidazol oral bekommen. Diese Behandlung sollte aus Sicherheitsgründen möglichst nicht im 1. Trimenon der Schwangerschaft durchgeführt werden.

Für stillende Frauen gelten prinzipiell die gleichen Regeln. Bei einer einmaligen Dosis von 2 g Metronidazol an die stillende Mutter werden etwa 25 mg des Medikamentes über die Milch an das Kind weitergegeben (Erickson et al. 1981). Deshalb sollten stillende Mütter bei oraler Gabe von Metronidazol für die Dauer von etwa 24 h nach der Behandlung die Milch geschütten.

Wegen des postpartal abnehmenden Einflusses der Plazentahormone ist zwar eine Selbstbegrenzung der klinischen Symptomatik der Trichomoniasis bei neugeborenen Mädchen innerhalb der ersten 6 Lebenswochen möglich, doch sollte bei klinischer Symptomatik auch das Neugeborene behandelt werden. Eine Dosierung von 10–30 mg/kg KG oral täglich für die Dauer von 5–8 Tagen wird als ausreichend erachtet.

Es gibt resistente oder weniger empfindliche Trichomonadenstämme (die CDC schätzen 2,5–5%), so dass Therapieversager trotz korrekter Partnertherapie vorkommen (Sobel 1997). In diesem Fall soll zunächst auf Tinidazol 2 g 1-mal per os mit simultaner Partnertherapie (Jugendliche 1,5 g 1-mal) oder 1 g Metronidazol per os für 7 Tage gewechselt werden. Falls auch dies versagt, können 2–3 g Tinidazol oral plus 1–1,5 g/Tag intravaginal für 14 Tage oder 2 g Metronidazol per os für 3–5 Tage versucht werden (Soper 2004).

Bei Jugendlichen soll adaptiert an das Körpergewicht 15–30 mg pro kg und Tag per os für 7 Tage oder 40 mg pro kg per os 1-mal, nicht aber über 2 g pro Tag gegeben werden.

Da Metronidazol eine disulfiramähnliche Nebenwirkung aufweist, sollten die Patientinnen darauf hingewiesen werden, dass für 1–3 Tage kein Alkohol konsumiert werden darf.

In den seltenen Fällen, in denen am Tag der Einnahme von Tinidazol auch eine Hämodialyse erfolgen muss, sollte zusätzlich nach der Hämodialyse die Hälfte der empfohlenen Dosis dazugegeben werden.

Immer ist eine simultane orale Partnertherapie erforderlich!

10.1.7.3 Adjuvante Therapie mit einer Laktobazillusvaccination

Wie bei der bakteriellen Vaginose (► Abschn. 4.1) wurden auch bei der Trichomoniasis seit etwa 1980 Versuche unternommen, durch die Injektion von »aberrierenden«, nicht H₂O₂-bildenden Laktobazillen, die eine Antikörperbildung induzieren, Verbesserungen der Langzeitergebnisse in der Therapie der Trichomoniasis zu erzielen.

Es konnten so in einer Doppelblindstudie mit 3 Injektionen im Abstand von 14 Tagen signifikant bessere Ergebnisse mit Rezidivschutz über 1 Jahr als in der Kontrollgruppe mit Placebo erzielt werden (z. B. Litschgi 1982, Rüttgers 1982).

Auch in den ausgesprochenen Risikokollektiven wie Prostituierte der Reeperbahn in Hamburg gab es monatelange Remissionen (Backhaus 1986).

Literatur

- Backhaus A. Impfung gegen Trichomonaden. *Sexualmed* 1986; 15: 580–586
- Barchet S. A new look at vaginal discharges. *Obstet Gynecol* 1972; 40: 615–617
- Cates W. Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted diseases in the United States. *Sex Transm Dis Suppl* 1999; 26: 52–57
- Clark DH, Solomons E, Siegel SA. Drugs for vaginal trichomoniasis: results of a comparative study. *Obstet Gynecol* 1962; 20: 615–620
- Cosar C, Julou L. Activité de l'(hydroxy-2'éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole (8.823 RP) vis-à-vis des infections expérimentales à *Trichomonas vaginalis*. *Ann Inst Pasteur Lillie* 1959; 96: 238
- Coutts WE, Silver-Inzunza E. Vital staining of *Trichomonas vaginalis* with fluorescein. *Br J Vener Dis* 1954; 30: 43–45
- Crowther A. Trichomonal vaginitis in infancy. *Lancet* 1962; 1: 1074
- Donné A. Animalcules observés dans les matières et le produits des sécrétions des organes genitaux de l'homme et de la femme. *CR Acad Sci Paris* 1836; 3: 385–386
- Erickson SH, Oppenheim GL, Smith GH. Metronidazole in breast milk. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 48
- Feinberg JG, Whittington KJ. A culture medium for *Trichomonas vaginalis*. *Donné and species of candida*. *J Clin Pathol* 1957; 10: 327–329
- Friese K, Schäfer A, Hof H. Infektionserkrankungen in Gynäkologie und Geburtshilfe. Springer, Heidelberg 2003
- Gallei Z, Sylvestre L. The present status of urogenital trichomoniasis: A general review of the literature. *Appl Ther* 1966; 8: 773–778
- Gardner HL, Fernet P. Etiology of vaginitis emphysematosa. *Am J Obstet Gynecol* 1964; 88: 680–694
- Gelbart SM, Thomason JL, Osypowski PJ, James JA, Hamilton PR. Comparison on Diamond's medium modified and Kupferberg medium for detection of *Trichomonas vaginalis*. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 1095–1096
- Gupta PK, Frost JK. Cytopathology and histopathology of the female genital tract in *Trichomonas vaginalis* infection. In: Honigberg BM (ed.) *Trichomonads parasitic in humans*. Springer, Berlin New York 1990, pp 244–290
- Hare MJ. Trichomoniasis. In: Hare MJC (ed) *Genital tract infections in women*. Churchill Livingstone, Edinburgh 1988, pp 190–198
- Hof H, Dörries R. Medizinische Mikrobiologie, 3. komplett überarb. u. erweit. Aufl. Georg Thieme, Stuttgart 2005
- Hollander DH. The pathology of human *T. vaginalis* vaginitis. *Wiadomosci Parazytologiczne* 1983; T XXIX (1–2): 57–62
- Holtorff J. Seltene Scheidenentzündungen. In: Spitzbart H, Holtorff J, Engels S (Hrsg.) *Vulvitis – Kolpitis*. Barth, Leipzig 1981, S 183–191
- Honigberg BM. Taxonomy and nomenclature. In: Honigberg BM (ed.) *Trichomonads parasitic in humans*. Springer, Berlin New York, 1990: pp 3–4
- Karageosov J, Mischew D. Colpitis emphysematosa trichomonialis. *Zentralbl Gynäkol* 1974; 96: 78–84
- Korte W. Klinische Trichomonaden-Probleme. *Geburtsh Frauenheilk* 1966; 12: 1518–1519
- Krieger JN. Epidemiology and clinical manifestations of urogenital trichomoniasis in men. In: Honigberg BM (ed.) *Trichomonads parasitic in humans*. Springer, Berlin New York 1990, pp 235–245
- Kurnatowska A, Komorowska A. Urogenital trichomoniasis in children. In: Honigberg BM (ed.) *Trichomonads parasitic in humans*. Springer, Berlin New York 1990, pp 246–273
- Litschgi M. Zur Frage der Rezidivprophylaxe nach Behandlung einer Trichomoniasis vaginalis mit Solcotrichovac, eine randomisierte Doppelblindstudie. *Geburtsh Frauenheilk* 1982; 42: 231–233
- Littlewood JM, Kohler HG. Urinary tract infection by *T. vaginalis* in a newborn baby. *Arch Dis Child* 1966; 41: 693–695
- Lossick JG. Metronidazole. *N Engl J Med* 1981; 304: 735
- Lossick JG. Epidemiology of urogenital trichomoniasis. In: Honigberg BM (ed.) *Trichomonads parasitic in humans*. Springer, Berlin New York 1990, pp 311–323
- Mendling W. Serumkonzentrationen bei simultaner Anwendung von Metronidazol und Mezlocillin. *Antimikrob Antineopl Chemother* 1983; 2–4: 627–632
- Mendling W, Mailland F. Microbiological and pharmacological profile of Nifuratel and its favourable profile of Nifuratel and its risk/benefit ratio for the treatment of vulvo-vaginal infections. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 2002; 52: 8–13
- Mendling W, Metzger P. Bestimmung des sekretorischen Immunglobulin A im Zervikovaginalsekret gesunder Frauen mit einer ELISA-Methode. *Geburtsh Frauenheilk* 1994; 54: 417–420
- Mendling W, Poli A, Magnani P. Clinical effects of Nifuratel in vulvovaginal infections. *Arzneim Forsch/Drug Res* 2002; 52 (10): 725–730

- Mylonas I, Dian D, Friese K. Antibiotikatherapie in der Schwangerschaft. *Gynäkologe* 2005; 38: 761–770
- Peter R, Vesely K. *Kindergynäkologie*. Thieme, Leipzig 1966
- Pol B van der. Prevalence, incidence, natural history, and response to treatment of *Trichomonas vaginalis* infection among adolescent women. *J Inf Dis* 2005; 192: 2039–2044
- Rein MF. Clinical manifestations of urogenital trichomoniasis in women. In: Honigberg BM (ed.) *Trichomonads, parasitic in humans*. Springer, Berlin New York 1990, pp 225–234
- Rein MF. *Trichomonas vaginalis*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.) *Principles and practise of infectious diseases*. Churchill Livingstone, New York 1995, pp 2439–2497
- Reinheckel A. Untersuchungen zur Stammdifferenzierung von *Trichomonas vaginalis*. Dissertation, Otto von Guericke-Universität Magdeburg 1995
- Ritter W. Pharmacokinetic fundamentals of vaginal treatment with clotrimazole. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 945–947
- Robbie MO, Sweet RL. Metronidazole use in obstetrics and gynecology. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 865–881
- Roe FJC. Toxicologic evaluations of metronidazole with particular reference to carcinogenic, mutagenic and teratogenic potential. In: Ballinger WF, Zuiderna GD (eds.) *Proceedings of the North American Metronidazole Symposium*. Scottsdale, Arizona, Oct 7–9, 1981. *Surgery* 1989; 93: 138–164
- Rüttgers H (Hrsg.) *Trichomoniasis*. Referate des Symposiums über Trichomoniasis. Basel 20. Oktober 1981. *Gyn Rd-schau* 1982; 22 (Suppl 2): 1–87
- Salas-Herrera JG, Lawson G, Johnston A, Turner P, Gott DM, Dennis MJ. Plasma metronidazol concentrations after single and repeated vaginal pessary administration. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32: 621–623
- Schneede P, Hofstetter AB. Synopse mit Primärsymptomen der sexuell übertragbaren Erkrankungen (STDs) im männlichen Genitale. *AWMF Leitlinienregister* 2002, Nr. 043/037
- Schnell JD. Erfahrungen mit dem Antimykotikum BAY b 5097 bei der lokalen Behandlung der *Trichomonas vaginalis*-Infektion. *Geburtsh Frauenheilk* 1972; 32: 787–790
- Schnell JD. *Zytologie und Mikrobiologie der Vagina*. Karger, Basel 1973
- Schnell JD. *Vaginalmykose und perinatale Pilzinfektion*. Karger, Basel 1982
- Sobel JD. *Vaginitis*. *N Engl J Med* 1997; 337: 1896–1903
- Soper D. Trichomoniasis: under control or undercontrolled? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 281–290
- Soyka E, Genton C. Vaginale Blutungen bei Kindern als Symptom der *Trichomonas vaginalis*. In: Richter A, Huber A, Terruhn V (Hrsg.) *I Europ Symp Kinder-Jugend-Gyn Bd. 2*, *Wiss Inform* 1982; 8 (1): 391–393
- Spitzbart H, Holtorf J, Engel S (Hrsg.) *Vulvitis – Kolpitis*. Barth, Leipzig 1974
- Stöckel W. *Lehrbuch der Gynäkologie*, 11. Aufl. Hirzel, Leipzig 1947
- Valent M, Klobusicky M. *Urogenitale Trichomoniasis*. Osoeta, Bratislava 1988
- Wölner-Hanssen P, Krieger JN, Stevens CE et al. Clinical manifestations of vaginal trichomoniasis. *JAMA* 1989; 261: 571–576

10.2 Gonorrhö

10.2.1 Erreger

Der Name »Gonorrhö« geht auf Galenus von Pergamon (129 bis etwa 199 n.Chr.) zurück, der den »anormalen Samenfluss« (*gonos*, Samen; *rhoea*, das Fließen) beschrieb. Der Erreger der Gonorrhö wurde von dem Breslauer Dermatologen Albert Neisser um 1879 mit Hilfe der Methylviolett-Färbung entdeckt, von Ernst Bumm 1882 erstmals kulturell angezüchtet und 1885 von ihm experimentell auf eine Frau übertragen (!).

Die Gattung *Neisseria* umfasst gramnegative Diplokokken, deren einander zugekehrte Seiten abgeplattet erscheinen (Kaffeebohnenform). Alle Arten bilden Oxydase und wachsen auf Blutagar bei Temperaturen um 36°C. Nur *Neisseria gonorrhoeae* und *Neisseria meningitidis* gelten als pathogen im üblichen Sinn, während 10 weitere Gonokokkenarten als Kommensalen die Schleimhäute des Respirationstraktes besiedeln und gelegentlich unter geeigneten Bedingungen auch zu Krankheitserregern werden können (Berger 1992). Gonokokken besitzen Fimbrien (Pili), sind aber unbeweglich und 0,6–0,8 µm groß. Anhand ihrer Oberflächenantigene sind sie in verschiedene serologische Typen unterscheidbar. Stämme mit Pili und dem so genannten »Opaque-Protein« besitzen wegen ihrer erhöhten Adhärenzfähigkeit an Epithelzellen eine größere Pathogenität. Gonokokken sind empfindlich gegenüber Kälte, Wärme und Austrocknung.

Neisseria gonorrhoeae hat eine hohe Spezifität speziell für die menschliche Urethra- und Zervixschleimhaut sowie für die Augenbindehaut. Das Vaginalepithel oder die Mundschleimhaut sind für sie weniger attraktiv.

Gonokokken können ihre Pili und das Opaque-Protein bei Antikörperreaktionen des Wirtes variieren und somit die Abwehrmaßnahmen des Wirtes unterlaufen. Doch es gelingt den Gonokokken auch, diese sIgA-Varianten mit Proteasen zu zerstören, dabei wird der hintere sIgA-Molekül-Anteil abgespalten und die vorderen antigenspezifischen Teile bleiben weiterhin funktionstüchtig und können noch auf den bakteriellen Oberflächenantigenen haften. Dadurch erscheinen die beladenen Bakterien für den Wirt nicht mehr als »fremd« (Hof 1998)!

Solche mit den Resten der sIgA-Moleküle maschierten Gonokokken können in seltenen Fällen, insbesondere bei Menschen mit Komplementdefekten, disseminieren und dann eine Arthritis, Tendovaginitis, disseminierte vaskulitisähnliche Hautläsionen, intermittierendes Fieber und in seltenen Fällen auch eine Endokarditis und Meningitis verursachen (Heise 2001).

Die weltweit verbreiteten Erreger zeigen in größeren Regionalbereichen ein unterschiedliches und wechselndes Resistenzverhalten. Neben der plasmidgebundenen Penicillinresistenz gibt es auch chromosomale Resistenzen gegenüber anderen Antibiotika und Chemotherapeutika. So wurden bei Prostituierten in Indonesien (Joesoef et al. 1994) *Neisseriae gonorrhoeae* gefunden, die zu 89% Penicillinase bilden, zu jeweils 98% aber auch resistent gegenüber Tetrazyklin und Spectinomycin waren, während sie auf Cephalosporine und Fluorochinolone gut ansprachen. Zur gleichen Zeit fanden sich in Hawaii zu 24% und auch in den USA verminderte Ansprechraten auf Chinolone.

Ohnehin ist zu berücksichtigen, dass z. B. pharyngeale Infektionen schwieriger zu behandeln sind als urethrale und zervikale. Es bedarf also der regelmäßigen Analyse des Resistenzverhaltens im Einzugsbereich.

10.2.2 Häufigkeit

Bis zum Jahr 2000 waren die Syphilis, der Tripper, der weiche Schanker und die venerische Lymphknotenentzündung meldepflichtige Geschlechtskrankheiten.

Die in der (alten) Bundesrepublik Deutschland gemeldeten Fälle von Tripper hatten seit den 70er Jahren ständig abgenommen. So wurden 1972 in den alten Bundesländern etwa 81.000 Fälle von Tripper gemeldet, während es 1991 nur noch etwa 5500 Fälle waren. Die Meldungen erfolgten über die lokalen Gesundheitsämter und die Statistischen Landesämter an das Statistische Bundesamt und wurden dort ausgewertet und publiziert. Für Syphilis und Gonorrhö muss eine erhebliche Untererfassung aufgrund verbreiteter Nichtbeachtung der Meldepflicht angenommen werden. Für die Gonorrhö liegt der geschätzte Anteil der nicht

gemeldeten Fälle bei 80–90%, für die Syphilis zwischen 30 und 40% (Robert-Koch-Institut 2001). Anfang 2001 wurde das alte Gesetz zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten durch das neue Infektionsschutzgesetz abgelöst. Dieses Gesetz sieht eine Meldepflicht nur noch für die Syphilis, nicht mehr für die Gonorrhö vor. Darüber hinaus bleiben die auch früher schon (nach Bundesseuchengesetz, HIV-Laborbereichsverordnung) meldepflichtigen Infektionen durch HIV und HBV weiterhin meldepflichtig. Im Unterschied zum Geschlechtskrankheitsgesetz, nach dem der behandelnde Arzt meldepflichtig war, ist nach der neuen Gesetzeslage das diagnostizierende Labor meldepflichtig, der behandelnde Arzt muss aber bei der Zusammenstellung der Daten behilflich sein. Die Meldungen erfolgen direkt an das Robert-Koch-Institut in Berlin.

In der ehemaligen DDR bestand eine Meldepflicht, die auch weitgehend befolgt wurde. Die Zahl der gemeldeten Gonorrhöfälle fiel in den ersten Jahren nach der Wiedervereinigung rasch auf etwa 1/10 der Ausgangswerte ab, was in erster Linie durch die Änderung des Meldesystems und der Meldemoral bedingt ist und kaum die wirkliche epidemiologische Entwicklung widerspiegelt, auch wenn man vermuten darf, dass sich in den 80er Jahren sichtbare rückläufige Trends weiter fortgesetzt haben (Robert-Koch-Institut 2001). In den USA wurden 1994 ca. 200 Fälle pro 100.000 Einwohner mit Gonorrhö erfasst (auch dort ist die wirkliche Zahl wesentlich höher).

In der Bundesrepublik Deutschland wurden im Jahr 1994 etwa 5000 Fälle mit etwa 1800 Frauen und im Jahr 1996 nur noch 3645 Personen mit Gonorrhö gemeldet. Das entsprach einer Häufigkeit von ca. 4 Patientinnen pro 100.000 Einwohnerinnen (Vergleich: 1970 wurden noch ca. 80.000 pro Jahr erfasst). Im Jahr 2000 wurden (ohne Baden-Württemberg und Saarland) 1926 Fälle von Gonorrhö gemeldet (1430 Männer und 496 Frauen). Das entsprach einer Häufigkeit von 4,3 pro 100.000 Einwohnern bei Männern und 1,4 pro 100.000 Einwohnern bei Frauen. Der Geschlechtsunterschied geht v. a. auf 3 Faktoren zurück:

1. Bei Frauen verläuft ein höherer Anteil der Infektionen symptomarm bzw. symptomlos, so dass die Infektion nicht erkannt wird.

2. Ein Teil der Infektionen bei Männern wird über kommerziellen Sex erworben, so dass eine infizierte Frau zur Quelle der Infektion für mehrere Männer wird.
3. Die Inzidenz sexuell übertragbarer Erkrankungen ist bei homosexuellen Männern überdurchschnittlich hoch. Das trifft besonders auf Großstädte zu.

Frauen, die jünger sind als 25 Jahre, haben mit 60–65% aller Meldungen bei Frauen einen besonders hohen Anteil. Bei den Männern beträgt der Anteil der unter 25-Jährigen nur etwa 40%.

Besonders zugenommen hat der Anteil von jungen Frauen zwischen 15 und 20 Jahren seit 1996. Dafür werden verschiedene Erklärungen diskutiert:

- Die gemeldete Morbidität spiegelt wider, dass heterosexuelle Jugendliche heute früher sexuelle Beziehungen aufnehmen, die Zahl der Sexualpartner zunimmt und der Gebrauch von Kondomen zurückgeht (► Abschn. 10.3.2, Studie zu Chlamydieninfektionen bei jungen Mädchen in Berlin).
- Bei einem großen Anteil von Prostituierten in der Klientel der gemeldeten Einrichtungen (wie es für die Beratungsstellen der Gesundheitsämter charakteristisch ist) dürfte eine Änderung der Zusammensetzung der Prostituierten die Morbidität beeinflussen: In den vergangenen Jahren hat der Anteil junger Frauen, die in der Prostitution arbeiten, v. a. junger Frauen aus Osteuropa, deutlich zugenommen (Robert-Koch-Institut 2001).

Obwohl allgemein die Beobachtung gemacht worden ist, dass die Gonorrhöverbreitung in den letzten Jahren stetig fallend war, ist doch seit 2000 ein Anstieg der Zahlen von Syphilis (um das 5fache!) und Gonorrhö in Deutschland zu verzeichnen.

Aus der Frauenheilkunde liegen in Deutschland überhaupt keine Zahlen vor. Der Verfasser hat in der Rheinischen Landesfrauenklinik und Hebammenlehranstalt Wuppertal 1979 bei 14 von 200 Frauen (7%) mit Fluor oder Salpingitis Neisserien kulturell aus der Zervix nachweisen können. Im Jahr 1984 wurden sie nur noch bei 9 von 164 solcher Frauen (5,5%) gefunden (Mendling 1995).

10.2.3 Symptomatik

Die Inkubationszeit beträgt 2–7 Tage. Danach kommt es zu einer Urethritis und/oder Zervizitis, d. h. die Patientin bemerkt urethralen Fluor und/oder Dysurie bzw. zervikalen, eitrigen Fluor. Selten, aber nicht ungewöhnlich, ist die gonorrhöische Bartholinitis, die Infektion des Rektums ist häufiger als angenommen (Heise 2001). Seltener Infektionsorte sind Pharynx und Konjunktiven. Beim Mann besteht häufig eine gleichzeitige Balanoposthitis.

Nach einer kurzen, akuten und evtl. schmerzhaften Phase (Dysurie) geht die Entzündung deutlich zurück und es entwickelt sich eine chronisch persistierende Infektion mit geringer Eiterbildung (beim Mann das so genannte »Bonjour-Tröpfchen«).

Etwa die Hälfte der infizierten Frauen sind auch primär symptomlos (■ Tab. 10.2)

Das östrogenisierte Plattenepithel der Vagina kann nicht infiziert werden. Allerdings kommen vaginale Infektionen beim atrophischen Plattenepithel des kleinen Mädchens und der alten Frau vor.

Döderlein (1897) beschrieb einen Fall einer gonorrhöischen Kolpitis, wie er heute wohl selten vorkommt. Gerade deshalb wird er aber hier zitiert:

Es handelte sich dabei um eine Patientin, bei der Döderlein wegen einer ascendierenden Gonorrhö die Totalexstirpation des Uterus und der Adnexe vorgenommen hatte. Vier Monate nach der Operation klagte die Patientin, die sich im Übrigen gesund fühlte, über brennenden Ausfluss, die Scheide war schon bei leiser Berührung schmerzhaft und fühlte sich heiß an. Beim Einführen des Spekulum erwies sich die Scheidenhaut als sehr empfindlich, gerötet, leicht blutend und mit dünnflüssigem, eitrigem Sekret bedeckt. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Sekretes fanden sich in ihm ausschließlich Gonokokken.

Frauen haben außerdem ein erhöhtes Infektionsrisiko während bzw. am Ende der Menstruation, da Gonokokken vom Eisengehalt des Menstruationsblutes profitieren. Deshalb ist auch die Gonorrhökultur während der Menstruation besonders empfehlenswert.

■ **Tab. 10.2.** Häufigkeit der asymptomatischen Gonorrhö (Heise 2001)

Infektion	Häufigkeit [%]
Urethrale Infektion des Mannes	Unter 20
Urethrale/zervikale Infektion der Frau	Über 50
Rektale Infektion	85
Pharyngeale Infektion	90

Im Falle der Aszension kommt es zur eitrigen, meist foudroyanten und schmerzhaften Salpingitis mit allen Folgen. Da gonorrhöische Infektionen mit Narbenbildungen einhergehen, kommt es ggf. zu narbigen Strukturen der Urethra bzw. zum Tubenverschluss.

Durch hämatogene Streuung ist eine disseminierte Gonokokkensepsis möglich, die in der vorantibiotischen Ära ein gefürchtetes Krankheitsbild war. Ähnliches gilt für die metastatische purulente Gonokokkenarthritis, die zu irreparablen Gelenkversteifungen führt und im 1. Weltkrieg bei 10% aller Männer mit Urethritis gonorrhöica aufgetreten sein soll. Bei Frauen war sie 4- bis 10-mal seltener.

10.2.4 Bedeutung der Gonorrhö für die Schwangerschaft

Die klinischen Erscheinungen einer Gonorrhö in der Schwangerschaft können von denen Nichtschwangerer differieren. Die Scheide der Schwangeren wird durch die hormonelle Umstellung aufgelockert, so dass es auch zu einer Kolpitis gonorrhöica kommen kann. Eine Aszension zu einer Salpingitis scheint eher nicht vorzukommen. Allerdings können Aborte bei Schwangeren mit Gonorrhö septisch verlaufen (Sarrel u. Pruett 1968). Eine gonorrhöische Arthritis und eine Tendosynovitis können während der Gravidität und der Menstruation exazerbieren (Rufli 1975).

Unbestritten ist heute die Bedeutung der Gonorrhö für die Frühgeburtslichkeit: Das Risiko ist bei einer zervikalen Gonorrhö auf das 5fache erhöht (Elliott et al. 1990).

10.2.5 Bedeutung der Gonorrhö für das Neugeborene

Bei der Geburt kann es durch Schmierinfektionen zu einer gonorrhöischen Konjunktivitis (Gonoblenorrhö) des Neugeborenen kommen. Unbehandelt besteht die Gefahr der Erblindung. Im vorigen Jahrhundert hatten mehr als die Hälfte aller Blinden ihre Sehkraft durch diese Erkrankung verloren (Vogt u. Krempl-Lamprecht 1994). Die Conjunctivitis gonorrhöica ist aber nicht die einzige Manifestation einer Infektion des Neugeborenen. Arthritis, Meningitis, Proktitis und Stomatitis gonorrhöica wurden als seltene Krankheitsformen beschrieben (Rufli 1975).

Handsfield et al. (1974) berichteten von 14 Neugeborenen, bei denen *Neisseria gonorrhöeae* im orogastrischen Aspirat gewonnen werden konnte. Die perinatale Morbidität dieser Kinder war erhöht, da 10 von ihnen klinisch eine Sepsis bekamen, die bakteriell allerdings nicht gesichert werden konnte. Blutkulturen bei gonorrhöischer Sepsis sind allerdings auch beim Erwachsenen selten positiv. Bei den Müttern der 14 Neugeborenen kam es gehäuft zu einem vorzeitigen Blasensprung oder einer Frühgeburt.

10.2.6 Die Crédé-Prophylaxe

Karl Siegismund Franz Crédé (1819–1892), Professor für Geburtshilfe in Leipzig, empfahl vor mehr als 100 Jahren, die Gonoblenorrhö des Neugeborenen durch Einträufeln einer verdünnten (er nahm 2%ige) Höllensteinlösung zu verhindern (Crédié 1881). Seitdem hat diese einfache Methode unzähligen Menschen das Augenlicht erhalten. In der Bundesrepublik Deutschland wird die Crédé-Prophylaxe mit 1%-Silbernitrat, die bis 1987 in der Hebammendienstordnung vorgeschrieben war, seit einigen Jahren wegen möglicher Nebenwirkungen meist von Laien in Frage gestellt. Die Silbernitratlösung bewirkt in etwa 10% der Fälle eine Reizkonjunktivitis, die einer echten bakteriellen Blenorrhö sehr ähnlich sieht. Allerdings sind durch diese Konjunktivalreizungen weltweit noch nie Schäden berichtet worden, wohl aber als Folge von bakteriellen (auch nichtgonorrhöischen) Augeninfektionen der Neugeborenen.

Das Bundesgesundheitsamt erhielt deshalb im Jahr 1990 aufgrund eines Erlasses des Bundesministers für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit den Auftrag, eine Kommission einzurichten und die Frage zu klären, ob neuere wissenschaftliche Ergebnisse den Ersatz der Prophylaxe mit Silbernitrat durch ein anderes Mittel rechtfertigen würden. Diese Kommission bestand aus folgenden Experten: D. Adam (München), A.A. Bialasiewicz (Hamburg), F. Daschner (Freiburg), J.W. Dudenhausen (Berlin), K. Großgebauer (Berlin), U.B. Hoyne (Erfurt), Frau G. John (Hebamme, Berlin), K.W. Tietze (Geschäftsführer der Kommission, BGA Berlin).

Die Kommission kam zu dem folgenden Entschluss (Tietze 1994): Unter Abwägung des derzeitigen Wissensstandes auf dem Gebiet der Ophthalmieprophylaxe beim Neugeborenen, des Wissensstandes der angrenzenden Wissensgebiete und der derzeitigen epidemiologischen Situation in der Bundesrepublik Deutschland wird die folgende Empfehlung als Ergebnis der Arbeit der Kommission ausgesprochen:

- Der Ophthalmia neonatorum soll weiterhin durch eine prophylaktische Maßnahme bei allen Neugeborenen begegnet werden. Das Vorgehen dabei soll standardisiert sein:
 - Reinigen beider Augen des Neugeborenen, Einbringen eines Tropfens einer bakteriziden Flüssigkeit in beide Augen, wobei eine zweite Person assistieren muss.
- Die 1%ige Silbernitrat- (oder Silberazetat-)Lösung in der Ampulle für die einmalige Verwendung sollte so lange für die Crédé-Prophylaxe verwendet werden, bis ein anderes Schleimhautantiseptikum mit der gleichen Wirksamkeit, jedoch ohne die unerwünschten Nebenwirkungen des Silbernitrats, zur Verfügung steht.
- Durch die Förderung der Forschung und Entwicklung auf den entsprechenden Gebieten soll darauf hingewirkt werden, dass ein solches Schleimhautantiseptikum zugelassen wird.
- Es soll darauf hingewirkt werden, dass besonders in Bereichen mit erhöhtem Risiko für die Ausbreitung sexuell übertragbarer Krankheiten die Evaluation von mikrobiologischen Screeningmethoden systematisch betrieben wird, so dass die dabei erzielten Ergebnisse Grundlage

der weiteren Diskussion zur präpartalen Infektionsprävention sein können.

Wegen der ansteigenden Zahl von Fällen von Gonorrhö auch in Deutschland sollte nach eigener Auffassung die Crédé-Prophylaxe nicht verworfen werden, auch wenn es verständlich ist, dass viele Mütter/Eltern im Kreißsaal eine solche Maßnahme nicht für notwendig halten und ggf. sogar vehement emotional ablehnen. In Dänemark, wo die Verpflichtung zur Anwendung der Crédé-Prophylaxe 1985 entfiel, gab es aber innerhalb von 3 Jahren 8 Fälle von Gonoblennorrhoe (Schaller u. Klaufß 2001).

Auch traten in Deutschland in Studien ohne die Prophylaxe bis zu 4-mal häufiger nichtgonorrhöische bakterielle Augeninfektionen auf.

Deshalb hat sich auch die Deutsch-Österreichische Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin für die Prophylaxe mit Silbernitrat ausgesprochen (Maier u. Obladen 1994).

Die Crédé-Prophylaxe kann das Risiko für eine Chlamydieninfektion des Auges des Neugeborenen nur reduzieren.

Die Alternative, bei Schwangeren präpartal auf Gonokokken zu screenen, ist unrealistisch.

Im Ausland und in einzelnen deutschen Kliniken werden diverse Antibiotika statt Silbernitrat eingeträufelt (Tetracyclin, Erythromycin, Gentamycin). Doch sind einige primär resistente Gonokokkenstämme bekannt, es können weitere resistente Bakterien selektiert werden, es werden Staphylokokken nicht immer sicher erfasst und andere Nachteile bestehen.

Polyvidonjod 2,5%ige Lösung scheint die beste Alternative zu Silbernitratlösung zu sein und hat sich bereits regional bewährt.

10.2.7 Diagnostik

Als Diagnostik wird in der Frauenheilkunde nur der kulturelle Gonokokkennachweis empfohlen (Petzoldt u. Gross 2001).

Bei der alleinigen Diagnostik durch Gram-Färbung sind in mehr als der Hälfte der Fälle falsch-negative Befunde zu erwarten. Das konnte bei einer eigenen Untersuchungsreihe aus den Jahren 1978

und 1979 bestätigt werden: Dabei waren 14 Fälle einer Gonorrhökultur aus Zervix und/oder Urethra positiv, davon konnten gramnegative Diplokokken im Gram-Präparat jedoch nur 8-mal entdeckt werden. In weiteren 6 Fällen war die Kultur negativ, im Gram-Präparat bestand jedoch der Verdacht auf gramnegative Diplokokken. Das ist möglich, da auch andere gramnegative Diplokokken, die nicht Neisserien sind, im Genitaltrakt vorkommen können, z. B. *Veillonella parvula*, ein Keim, der besonders in der Mundhöhle vorkommen kann.

Neben der allgemeinen und gezielten Anamnese auch hinsichtlich möglicher Partnerinfektionen folgen die Beurteilungen des klinischen Bildes und die Durchführung von speziellen Laboruntersuchungen.

10.2.7.1 Probeentnahme

Entsprechend den Qualitätsstandards der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik (Halle et al. 2000) und den Leitlinien der Deutschen STD-Gesellschaft (Petzoldt u. Gross 2001) erfolgt die Probenentnahme aus der Zervix wie folgt:

- Vor der Entnahme von Zervikalabstrichen wird vorhandener Mucus mit einem Tupfer entfernt. Anschließend wird ein zweiter Abstrichtupfer in die Zervix uteri eingeführt und um 360° gedreht. Bei der Entnahme des Tupfers muss ein Kontakt mit der Vaginalwand vermieden werden.
- Bei Verdacht auf gonorrhöische Proktitis wird ein Tupfer entlang der Darmwand (lateraler Druck) ca. 2–4 cm tief in den Analkanal eingeführt. Stark mit Stuhl verunreinigte Proben werden verworfen. Die Entnahme von Proben unter Sichtrektoskopie (Rektoskopie) aus entzündlichen Läsionen der Analschleimhaut erhöht die Ausbeute.
- Bei Patientinnen mit Bartholinitis wird eitriges Exsudat am Ausführungsgang der Drüse entnommen.
- Beim Urethralabstrich wird ein Tupfer unter Rotation ca. 1–2 cm tief in die Harnröhre eingeführt.

Bei Verdacht auf gonorrhöische Salpingitis ist ein Abstrich aus der Zervix nicht beweisend für die Ursache der Erkrankung. Es ist stattdessen ein Di-

rektnachweis des Erregers aus dem erkrankten Gebiet, d. h. vom Fimbrinende erforderlich (Hoyme u. Swacek 1984). Schon Eschenbach (1989) konnte nachweisen, dass parallel entnommene Abstriche aus der Zervix und den Tuben nicht gleiche Erregerspektren aufweisen müssen.

10.2.7.2 Methylenblau- und Gram-Präparat

Die Beurteilung des Methylenblau- oder des nach Gram gefärbten Ausstrichs hat nur orientierenden Charakter und ist seit Jahrzehnten als Grundlage der Diagnose Gonorrhö obsolet.

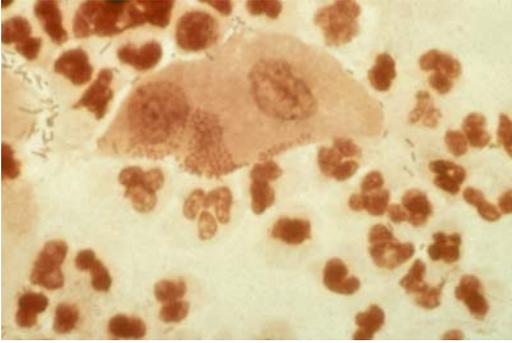
Es können je nach Fortschreiten der Infektion extra- bzw. intrazellulär in polymorphkernigen Leukozyten gelagerte gramnegative Diplokokken gefunden werden (■ Abb. 10.11–10.14). Eine eindeutige Klassifizierung als *Neisseria gonorrhoeae* ist damit jedoch nicht möglich.

Diese Empfehlung wurde bereits vor über 30 Jahren an die Frauenärzte gegeben (Rufli 1975). Vogt und Krempf-Lamprecht (1994), beide exzellente und engagierte Kenner ihres Fachs, hatten das drastisch formuliert:

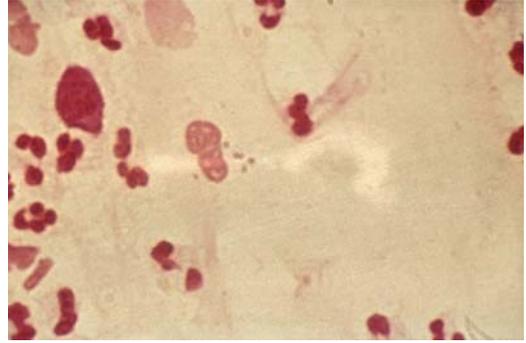
Der Rückschluß, alle Gonokokken-Erkrankungen seien so einfach zu erkennen, ist jedoch falsch! Es muß hier zum wiederholten Male als fahrlässig angeprangert werden, eine GO-Diagnostik ausschließlich durch Überprüfung von Nativpräparaten zu betreiben. Genauso wenig sinnvoll ist es, jahrelang immer wieder die Frage zu wiederholen, ob es nicht doch vertretbar sei, auf weitere diagnostische Schritte wie Kulturen ganz zu verzichten. Man muß sich nämlich gegenwärtigen, daß auf die geschilderte mikroskopisch eindeutig erfassbare Form nur 80–90% der gonorrhöischen Erkrankungen des Mannes und ca. 40–50% derjenigen der Frau entfallen.

10.2.7.3 Kultur

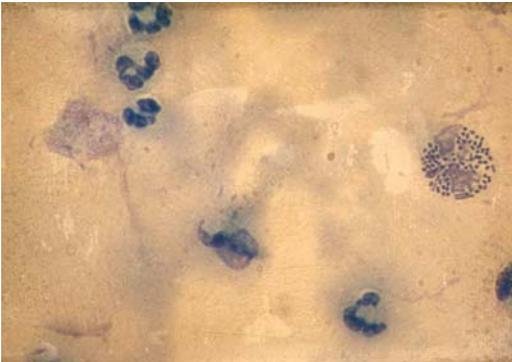
Proben für die Kultur werden im Idealfall sofort auf 37°C vorgewärmte Selektivnährböden inokuliert (z. B. Thayer-Martin-Agar). Für Situationen, in denen das nicht möglich ist, stehen Objektträger-nährböden mit CO₂-Generationssystemen zur Verfügung.



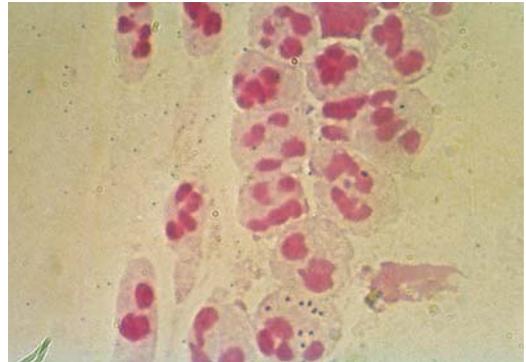
▣ **Abb. 10.11.** Akute Gonokokkeninfektion: noch extrazellulär liegende, gramnegative Diplokokken mit Schlüsselzellphänomen an einer Epithelzelle, ein selten zu sehendes Phänomen bei Gonorrhö



▣ **Abb. 10.13.** Gonorrhö in einem späten Stadium: nur noch wenige gramnegative intrazelluläre Diplokokken



▣ **Abb. 10.12.** Akute Gonorrhö: zahlreiche Diplokokken in einem Leukozyten (Methylenblaupräparat)



▣ **Abb. 10.14.** Intrazelluläre Diplokokken: Wie bei den Abbildungen 10.11–10.13 könnte es sich auch um andere Diplokokken als *Neisseria gonorrhoeae* handeln

Der sofortigen Inokulation der Proben sollte gegenüber dem Einsatz von Transportmedien (z. B. Amies-Medium mit Holzkohle oder modifiziertes Stuart-Medium) der Vorzug gegeben werden, da Gonokokken in diesen Transportmedien nur 12–24 h vermehrungsfähig bleiben. Lagerungs- bzw. Transportzeiten sollten jedoch nur in begründeten Fällen 2–4 h überschreiten.

10.2.7.4 Resistenztestungen

Aufgrund der zunehmenden Antibiotikaresistenz der Gonokokken ist eine Resistenztestung uner-

lässlich. Der Nachweis von Gonokokken mit der Polymerasekettenreaktion ist zwar gut möglich, lässt jedoch keine Resistenztestung zu!

10.2.7.5 Immunologischer Direktnachweis von Gonokokken

Mit fluoreszierenden Antikörpern oder mit dem Enzymimmunoassay ist es möglich, Gonokokken direkt nachzuweisen, jedoch sollte wegen einer evtl. notwendigen Antibiotikatestung und aus forensischen Gründen die Anzuchtung des Erregers vorgezogen werden.

10.2.7.6 Serologie

Serologische Methoden haben keine Bedeutung für eine lokale Gonokokkeninfektion. Bei disseminierter Gonorrhö können Antikörper mit der KBR nachgewiesen werden.

Es ist heute möglich, mit speziellen Untersuchungen auch nähere Typisierungen der Gonokokkenstämme durchzuführen. Diese Methoden eignen sich für spezielle epidemiologische Fragen oder Fragen der Antibiotikaresistenz (Kohl et al. 1993).

10.2.7.7 Nukleinsäureamplifikationstechniken (LCR und PCR)

Sowohl mit Gensonde als auch mit PCR ist der Nachweis von Gonokokken möglich. So werden auch nicht lebensfähige Erreger nachgewiesen. Eine Antibiotikatestung ist so nicht möglich.

10.2.7.8 Weitere Untersuchungen

Beim Nachweis einer Gonorrhö muss mit geeigneten Methoden auch nach weiteren sexuell übertragbaren Erkrankungen gefahndet werden, insbesondere nach einer Chlamydieninfektion, die in etwa einem Drittel aller Fälle gleichzeitig auftreten soll.

Es ist aber auch an die Lues- und HIV-Serologie sowie an die Untersuchung auf Hepatitis B und Hepatitis C zu denken.

Außerdem soll im Nativpräparat aus Vaginalsekret auf das Vorliegen einer bakteriellen Vaginose oder einer Trichomoniasis geachtet werden.

Weiterhin muss der Sexualpartner untersucht und behandelt werden.

Nach einer antibiotischen Therapie kommt es gehäuft zu einer Vaginalkandidose.

10.2.7.9 Untersuchungen zur Therapiekontrolle

Der behandelnde Arzt hat sich von der erfolgreichen Behandlung der Erkrankung zu überzeugen. Dazu genügen 1–2 bakteriologische Kontrollen, wie sie oben beschrieben wurden, etwa 1 Woche nach Therapieende. Bei der nichtschwangeren Frau ist eine weitere Kontrolle möglichst während der nächsten Menstruationsblutung empfehlenswert.

Die Luessuchreaktion wird etwa 6–12 Wochen nach Abschluss der Behandlung notwendig, um eine möglicherweise gleichzeitig mit der Gonorrhö erworbene Lues, die bei der antibiotischen Behandlung nicht ausreichend mitbehandelt wird, auszuschließen.

10.2.8 Therapie

10.2.8.1 Therapie der unkomplizierten Gonorrhö (Zervizitis, Urethritis)

Wegen der kontrollierbaren Therapiesicherheit werden intramuskuläre Injektionsbehandlungen der peroralen Therapie vorgezogen, wobei allerdings ökonomische Belange zu berücksichtigen sind, da die intramuskuläre Injektion wesentlich teurer ist.

Auch komplizierte Behandlungsverfahren – z. B. Kombination mit Probenezid (Probenizid hindert die Ausscheidung des Antibiotikums in der Niere und verlängert so dessen Wirkdauer) – werden häufig vom Patienten nicht exakt durchgeführt. Die meist schlechte Compliance erfordert eine ausreichende Therapie durch Einmalbehandlung.

Die früher in erster Linie genannte Behandlung mit Penizillin wird wegen der Zunahme der Penizillinresistenz heute sowohl von den CDC als auch von der Deutschen STD-Gesellschaft nicht mehr empfohlen. Im Vordergrund steht deshalb die einmalige Behandlung mit einem Cephalosporin mit langer Halbwertszeit, das in der Lage ist, auch die pharyngeale und die anogenitale Gonokokkeninfektion wirksam zu behandeln.

In der Schwangerschaft sollte nicht mit Chinolonen behandelt werden.

Eine Auswahl der aktuellen Therapiemöglichkeiten ist in [Tabelle 10.3](#) dargestellt.

Die pharyngeale Gonokokkeninfektion sollte primär intramuskulär therapiert werden.

In allen Fällen ist eine simultane Partnertherapie obligat. Wegen des hohen Infektionsrisikos und der Möglichkeit latenter Infektionen auf der einen und falsch-negativer Untersuchungsbefunde auf der anderen Seite sollte der Sexualpartner auch sofort und nicht erst nach Untersuchung mitbehandelt werden. Dazu bedarf es aber einer entsprechenden Aufklärung und Zustimmung. Alternativ

■ **Tab. 10.3.** Empfohlene Therapie der Gonorrhö in Mitteleuropa (Heise 2001)

Präparat	Dosierung	Behandlungsdauer
Spectinomycin oder	2 g	Einmalig
Ceftriaxon	0,25 g	Einmalig
Alternativ: Cefexin oder	400 mg	Einmalig
Ciprofloxacin oder	500 mg	Einmalig
Ofloxacin oder	400 mg	Einmalig
Azithromycin	1g	einmalig

muss der Partner sich wiederholten Kontrolluntersuchungen unterziehen.

10.2.8.2 Therapie der komplizierten und der disseminierten Gonokokkeninfektion

Die komplizierten gonorrhöischen Infektionen werden in der Regel je nach klinischem Verlauf stationär behandelt. Die antibiotische Therapie geschieht vornehmlich mit Cephalosporinen über mindestens 7 Tage.

Dabei ist im Falle der aufsteigenden Genitalinfektionen (Salpingitis, Pyosalpinx, Tubovarialabszess) an die häufigen Mischinfektionen mit Chlamydia trachomatis und Anaerobiern zu denken, so dass hier Kombinationen von Doxizyklin und Cefoxitin oder von Clindamycin und Gentamycin empfohlen werden.

Zusätzlich ist je nach Verlauf eine laparoskopische oder offen chirurgische Intervention zu diskutieren.

Literatur

- Berger U. Neisseria gonorrhoeae. In: Burkhardt F (Hrsg.) Mikrobiologische Diagnostik. Thieme, Stuttgart 1992, S 75–85
- Crédé CFS. Die Verhütung der Augenentzündung des Neugeborenen. Arch Gynäkol 1881; 18: 367–370

- Döderlein A. Vaginitis gonorrhoea bei fehlendem Uterus. Monatschr Geburtsh Gynäkol 1897; 5: 34–40
- Elliott B, Brunham RC, Laga M et al. Maternal gonococcal infection as a preventable risk factor for low birth weight. J Inf Dis 1990; 161: 531–536
- Eschenbach DA. Bacterial vaginosis: Emphasis on upper genital tract complication. Obstet Gynecol Clin North Am 1989; 16: 593–610
- Halle E, Bollmann R, Blenk H et al. Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. Genitalinfektionen Teil I, Teil II. Urban & Fischer, München 2000
- Handsfield HH, Lipmann TO, Harnisch JP, Tronca E, Holmes KK. Asymptomatic gonorrhea in men: Diagnosis, natural course, prevalence and significance. N Engl J Med 1974; 290: 117–123
- Heise H. Gonorrhö. In: Petzoldt D, Gross G (Hrsg.) Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Krankheiten. Leitlinien der Deutschen STD-Gesellschaft. Springer, Berlin Heidelberg New York 2001, S 31–38
- Hof H. Gonorrhoe. In: Friese K, Kachel W (Hrsg.) Infektionserkrankungen der Schwangeren und des Neugeborenen, 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York 1998, S 219ff
- Hoyme UB, Swacek J. Chlamydia trachomatis – laparoskopische Probeentnahme und Diagnose bei der Salpingitis. Geburtsh Frauenheilk 1984; 44: 307–310
- Joeseof MR, Knapp JS, Idajadi A et al. Antimicrobial susceptibilities of Neisseria gonorrhoeae strains isolated in Surabaya, Indonesia. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 2530–2533
- Kohl PR, Henze J, Petzoldt D. Molekulare Epidemiologie von Neisseria gonorrhoeae: Typisierung mit Hilfe der kombinierten Auxotyp-Serovar-Klassifikation. Gesundh Wesen 1993; 55: 239–245
- Maier R. Obladen M. Ist die Crédésche Augenprophylaxe mit Silbernitrat noch notwendig? Frauenarzt 1994; 35 (7): 763–764
- Mendling W. Vaginose, Vaginitis und Zervizitis. Springer, Berlin Heidelberg New York 1995
- Petzoldt D, Gross G (Hrsg.) Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Krankheiten. Leitlinien 2001 der Deutschen STD-Gesellschaft. Springer, Berlin Heidelberg New York 2001
- Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 2001; 38
- Rufli T. Die Gonorrhoe heute. Gynäkologie 1975; 8: 137–149
- Sarrel PM, Pruett KA. Symptomatic gonorrhea during pregnancy. Obstet Gynecol 1968; 32: 670–672
- Schaller UC, Klauß V. Ophthalmia neonatorum aus ophthalmologischer Sicht. Geschichtlicher Hintergrund und aktuelle Inzidenz. Geburtsh Frauenheilk 2001; 61: 917–919
- Tietze KW. Die Crédé-Prophylaxe – Bericht einer Kommission des Bundesgesundheitsamtes. Perinatalmed 1994; 6: 33–36
- Vogt JH, Krempf-Lamprecht L. Gonokokken-bedingter Fluor. In: Weissenbacher ER (Hrsg.) Fluor-Praktikum. Medifact, München 1994

10.3 Genitale Chlamydia-trachomatis-Infektion

10.3.1 Erreger

Die Gattung *Chlamydia* unterteilt sich in *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae* und *Chlamydia psittaci*.

Chlamydia psittaci ist der Erreger der Psittakose (»Papageienkrankheit«), einer Erkrankung, die auch bei anderen Vögeln als Papageien Ausgangspunkt einer humanen Infektion sein kann und deshalb besser Ornithose genannt wird.

Chlamydia pneumoniae wird durch direkten Kontakt von Mensch zu Mensch übertragen und verursacht eine milde Pneumonie. Etwa ein Viertel bis die Hälfte der erwachsenen Bevölkerung hat positive Antikörper auf diesen Erreger. Da *Chlamydia pneumoniae* in atheromatösen Plaques von Blutgefäßen in einem hohen Prozentsatz gefunden wird, wird diskutiert, dass diese Bakterien bei der Entstehung des Herzinfarktes beteiligt sein könnten (Hof u. Dörries 2005).

Die Gattung *Chlamydia trachomatis* wird in die menschenpathogenen Formen »Trachoma« und »Lymphogranuloma venereum« unterteilt (Tab. 10.4).

Alles ist im Fluss: Es wurden neue Erkenntnisse gewonnen und der Vorschlag gemacht, die Familie Chlamydiaceae neu zu definieren, nachdem eine neue Art, *Chlamydomphila abortus*, beschrieben worden ist, die bei Frauen, die mit Schafen Kontakt hatten, einen Abort auslösen können (Everett et al. 1999).

Tab. 10.4. Durch *Chlamydia trachomatis* verursachte Infektionskrankheiten (Hof u. Dörries 2005)

Krankheit	Biovar	Serovare
Trachom	Trachoma	A–C
Einschluss-konjunktivitis	Trachoma	D–K
Urogenitalinfektionen	Trachoma	D–K
Lymphogranuloma venereum	Lymphogranuloma venereum	L ₁₋₃

Chlamydien sind sehr kleine Bakterien mit Verwandtschaft zu den gramnegativen Bakterien, die auf eine Wirtszelle angewiesen sind, da sie von deren Energielieferung abhängig sind. Deshalb findet eine obligate intrazelluläre Vermehrung statt (obligater Zellparasitismus). Die Chlamydien treten als Elementarkörperchen und als Initial- bzw. Einschlusskörperchen auf. Die Elementarkörperchen sind die eigentliche infektiöse Form, ca. 0,2 µm groß und zunächst außerhalb einer Wirtszelle. Sie lassen sich von dieser phagozytieren, wachsen zu etwa 1 µm Größe an und beginnen sich als Initialkörperchen zu teilen. In der Phagosomenvakuole der Zelle dominieren sie als so genannte Einschlusskörperchen. Einige Initialkörperchen verwandeln sich langsam wieder in Elementarkörperchen zurück (Kondensation). Zwei bis drei Tage nach der Infektion der Wirtszelle geht diese zugrunde und setzt wieder Chlamydien frei.

10.3.2 Epidemiologie

Mangels Meldepflicht liegen aus Deutschland nur wenige exakten Zahlen vor.

In einer prospektiven Erhebung an 233 Kliniken, Praxen und Beratungsstellen in 109 deutschen Städten zwischen November 2002 und September 2004 wurde die genitale Chlamydieninfektion mit 22% relativer Häufigkeit der Fälle als häufigste sexuell übertragbare Erkrankung erfasst (Bremer et al. 2005). Da es sich aber um vorselektierte Patienten handelt, ist keine Aussage über die wirkliche Inzidenz zu machen.

Bei 100 stichprobenartig konsekutiv bei der Aufnahme in den Kreißsaal untersuchten Frauen im Jahr 1999 in Frankfurt/Oder wurden 5 positive Fälle mit der PCR entdeckt (Mendling, unveröffentlicht).

Beim Versuch einer repräsentativen Erhebung zur Chlamydienprävalenz in der Schwangerschaft in Deutschland an 12 verschiedenen Frauenkliniken, bei der 2583 unselektionierte Schwangere untersucht wurden, wurde in 2,0–11,2% der Fälle (in 2 Zentren mit selektionierten Patientinnen sogar um 25%) Chlamydieninfektionen der Zervix festgestellt (Hoyme 1991).

Im Jahr 2004 wurden innerhalb von 5 Monaten in 92 Berliner Schulen Schulmädchen zwischen 14 und 21 Jahren anonym befragt, von denen 521 in 30 gynäkologischen Praxen einen kostenfreien PCR-Test auf Chlamydia trachomatis durchführen ließen. Dabei wurde bei 15-jährigen Mädchen in 3,6% und bei 17-jährigen in 10% der Fälle der Nachweis einer genitalen Chlamydia-trachomatis-Infektion erbracht (Gille et al. 2005)! Die Häufigkeit des Nachweises war direkt abhängig von der Zahl der Sexualpartner und lag bei 3%, wenn nur 1 Partner angegeben war, bei 6% bei 2–4 Partnern, bei 12% bei 5–9 Partnern und bei 19% bei 10 und mehr Partnern. Durchschnittlich hatten 6,4% der Mädchen eine Chlamydieninfektion, 75% davon waren beschwerdefrei!

Die wohl verlässlichsten Zahlen zur aktuellen Häufigkeit genitaler Chlamydieninfektionen in Deutschland dürften aus den (methodisch aber nicht einheitlichen) Untersuchungen der Mutterschaftsvorsorge stammen.

Bedingt durch die erhöhte Aufmerksamkeit, die der Chlamydiendiagnostik und -therapie geschenkt wird, scheint die Häufigkeit von zervikalen Chlamydieninfektionen in Deutschland bei Schwangeren langsam abzunehmen und liegt durchschnittlich bei 1–2%. Allerdings gibt es erhebliche Unterschiede in den verschiedenen Altersgruppen: Je jünger die Frau ist, desto häufiger hat sie Chlamydien. Bei den 15- bis 19-jährigen Schwangeren ist das in ca. 4–7% der Fall, bei den 30- bis 45-jährigen Schwangeren nur in ca. 1,5–2%.

Nichtschwangere Frauen hingegen sind in der Altersgruppe der 15- bis 19-jährigen in 7–10% infiziert und in der Altersgruppe der 30- bis 45-jährigen in 4–6% (■ Abb. 10.15; Enders, unveröffentlichte persönl. Mitteilung 2005).

Das neonatale Risiko für eine Chlamydia-trachomatis-Einschlusskonjunktivitis beträgt bei positiver Mutter zwischen 18 und 50%, das einer Chlamydienpneumonie 11–18 % (Korn 2000).

10.3.3 Klinik und Komplikationen

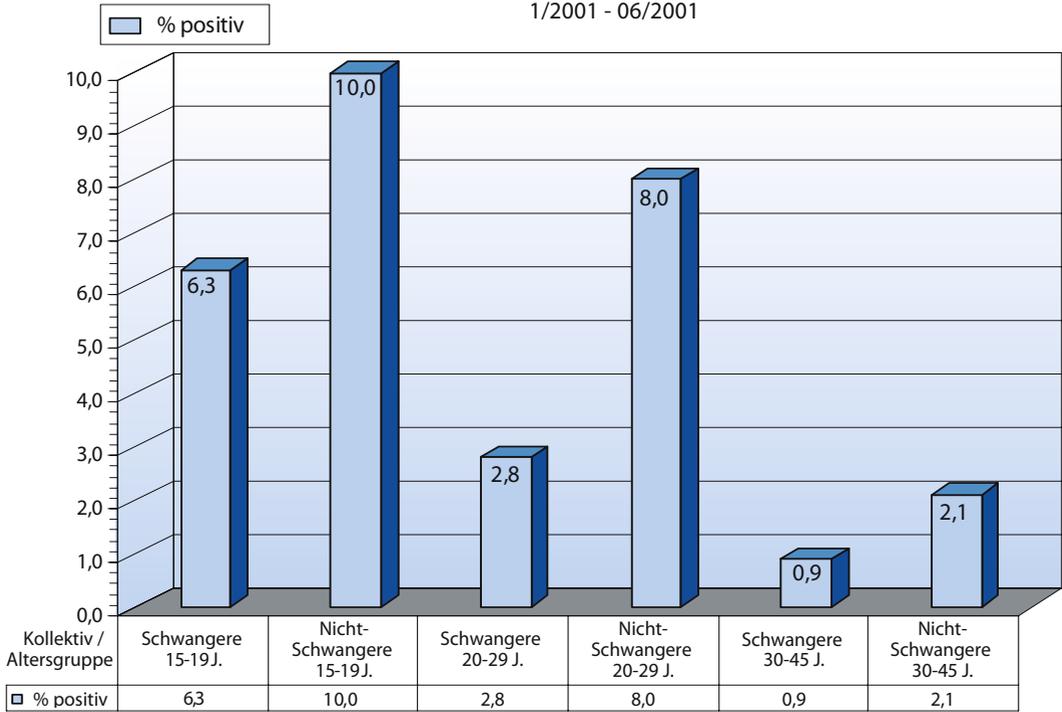
Das Erscheinungsbild reicht vom typischen mukopurulenten Ausfluss aus der Zervix bis zu total asymptomatischem Verlauf. Weström hat in den

80er Jahren in Schweden gezeigt, dass etwa 40% der Fälle, in denen junge Frauen über dysfunktionelle Blutungen unter Ovulationshemmereinnahme klagten, durch eine Chlamydiainfektion (Endometritis) verursacht waren. Chlamydieninfektionen der Tuben werden oft wegen geringer Beschwerden erst spät erkannt und können dann zu ausgedehnten Verwachsungen und Tubenverschluss geführt haben (Henry-Suchet 1993). Bei schwerer Salpingitis kommt es zur Perihepatitis (Fitz-Hugh-Curtis-Syndrom; ► Abschn. 11.3; ■ Tab. 10.5)

Trotz weiterhin widersprüchlicher Untersuchungsergebnisse gelten gehäuftes Auftreten von vorzeitigem Blasensprung, Chorioamnionitis, Frühgeburt, niedriges Geburtsgewicht und eine damit erhöhte perinatale Mortalität und Morbidität als gesichert (Hoyme 2004). Bei einer genitalen Chlamydieninfektion in der 24. Schwangerschaftswoche ist die Frühgeburtsgefahr verdoppelt bis verdreifacht (Andrews et al. 2000). Von Chlamydia trachomatis infizierte Zellen bilden u. a. vermehrt bestimmte »Stressproteine«, besonders das 57-kilo-Dalton (kD) Heat Shock-Protein (Hitzeschockproteine). Gegen diese Proteine können Antikörper gebildet werden, die denen gegen Chlamydia trachomatis ähnlich sind. Auch verwandte Heat-Shock-Proteine der 60kD-Familie, die von anderen pathogenen Bakterien verursacht werden, führen zu solchen Reaktionen und zu Kreuzreaktionen und veranlassen Immunprozesse, die z. B. bei klinisch unbemerkter Chlamydieninfektion durch eine inflammatorische Reaktion im Uterus zum Versagen von In-vitro-Fertilisationen führen (Witkin et al. 1994). Nicht die Chlamydien selbst verursachen also den möglichen Tubenverschluss, sondern die von ihnen ausgelösten immunologischen Begleitreaktionen.

Bei der Geburt kommt es zur Übertragung auf das Kind. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 8–50% der Fälle tritt eine Einschlusskörperchenkonjunktivitis und in 11–18% der Fälle eine atypische Pneumonie auf. Auch Otitis media und Infektionen des Nasopharynx, aber auch Vulvovaginitis wurden beobachtet (Schiefer u. Krauss 1990). Im Wochenbett kann es zu einer postpartalen Endometritis kommen (etwa 4–6 Wochen nach der Geburt; Eschenbach 1988).

Chlamydia trachomatis
Nachweis durch PCR und Hybridisierung
Einzelproben und 1. Probe von Mehrfacheinsendungen zus.
1/2001 - 06/2001



Auswertungen Labor Prof. Gisela Enders, Stuttgart (persönliche Mitteilung 2005)

■ **Abb. 10.15.** Prozentuale Gegenüberstellung positiver Chlamydia-trachomatis-Nachweise bei Schwangeren und Nichtschwangeren im Zeitraum Januar 2001 bis Juni 2005

■ **Tab. 10.5.** Klinische Folgen einer Chlamydia-trachomatis-Infektion

Wer?	Was?	Mit welchen Folgen?	
Mann	Urethritis	Reiter-Syndrom	
	Proktitis	Epidydimitis	
	Konjunktivitis		
Frau	Urethritis		
	Zervizitis	Endometritis	Infertilität
		Tubovarialabszess	Extrauterin gravidität
		Fitz-Hugh-Curtis-Syndrom	Chronisch rezidivierende Unterbauchschmerzen
Konjunktivitis			
Neugeborenes	Konjunktivitis Asymptomatischer respiratorischer Infekt Pneumonie		

10.3.4 Diagnostik

Bei Bekanntwerden einer Schwangerschaft ist in den Mutterschaftsrichtlinien seit dem 1.5.1995 ein routinemäßiges Screening auf Chlamydien vorgeschrieben.

Indikationen zur Diagnostik einer Chlamydien-Infektion gehen aus der Übersicht hervor.

Wann sollte eine Diagnostik auf Chlamydia trachomatis durchgeführt werden?

Bei

- Teenagern erstmals ca. 3–6 Monate nach der Kohabitarche,
- Schwangeren (Screening vorgeschrieben seit 1.5.1995),
- Frauen mit Urethritis/Zervizitis,
- >25 Leukozyten im Nativpräparat aus Zervikovaginalsekret (400fach),
- Frauen mit Verdacht auf Endometritis/Salpingitis,
- Frauen mit anderen übertragbaren Infektionen (z. B. Gonorrhö, Trichomoniasis),
- Frauen mit Partner, der eine Urethritis hat,
- Frauen, bei denen Verfahren zur assistierten Reproduktion vorgesehen sind.

Die historische Standardmethode zum Nachweis von Chlamydia trachomatis ist die Gewebekultur mit einer Sensitivität von 40–85% und einer Spezifität von theoretisch 100%. Sie ist jedoch nie besonders verbreitet gewesen.

Im Alltag sind das Enzymimmunoassay (EIA) mit einer Sensitivität von 40–100% und einer Spezifität von über 99% sowie der Immunfluoreszenztest (IFT) mit einer Sensitivität von 50–90% und einer Spezifität von über 95% verbreitet. Auch die DNS-Hybridisierung mit einer Sensitivität von 60–93% und einer Spezifität von 83–99% bezogen auf die Gewebekultur ist bewährt.

In den letzten Jahren hat sich als wesentlich treffsichereres, aber auch teureres Verfahren die Polymerasekettenreaktion (PCR) etabliert. Der Vorteil besteht darin, dass auch abgestorbene Chlamydien erfasst werden, selbst noch nach längeren

Transportzeiten. Wegen der hohen Empfindlichkeit ist es auch möglich, Urin der Frauen zu untersuchen, so dass der für die Frauen belästigende Zervixabstrich entbehrlich ist. Es sollte jedoch die erste Portion und nicht Mittelstrahlurin untersucht werden, weil in der ersten Urinportion noch einige Epithelzellen mit Chlamydien enthalten sind (Hof u. Dörries 2005). Morgenurin ist nicht erforderlich. Allerdings sollte die letzte Miktion wenigstens 2 h zurückliegen.

Falls ein Tupferabstrich zum Enzymimmunoassay oder zur Immunfluoreszenz entnommen wird, sollte er in der Zervix und in der Urethra jeweils um 360° gedreht werden (die Untersuchung ist für die Patientin unangenehm), damit möglichst Epithelzellen, die Chlamydien enthalten, abgeschilfert werden und zur Untersuchung kommen (Halle et al. 2000).

Die Papanicolaou-Zytologie und die serologischen Untersuchungen zum Nachweis verschiedener Immunglobuline liefern entgegen anders lautenden Mitteilungen in der Literatur teilweise irreführende Befunde und sind ohne praktische Bedeutung (Hoyme 2004).

Chlamydienspezifische IgG-Antikörper korrelieren mit der Schwere des Krankheitsbildes, während IgM-Antikörper seltener verlässlich sind, da chronische, asymptomatische Verlaufsformen nicht mit einem Titeranstieg einhergehen müssen. Umgekehrt ist ein auffälliger Antikörpertiter nicht beweisend für eine bestehende genitale Infektion, da selbst IgA-Spiegel für mehr als 1 Jahr erhöht sein können und zudem nichts zum Ort der Infektion aussagen. Henry-Suchet (1993) fand aber bei serologischen Untersuchungen und Laparoskopien, dass persistierend hohe Antikörper gegen Chlamydien (IgG >1:1024, IgA >1:1080 und/oder IgM positiv über 4 Monate trotz 3-wöchiger Tetracyclintherapie) bei asymptomatischen Frauen oft mit tubaren Adhäsionen einhergehen.

10.3.5 Therapie

Die Therapie erfolgt mit Doxycyclin 200 mg pro Tag für mindestens 10 Tage oder mit Makroliden oder geeigneten Chinolonen. In der Schwangerschaft wird Erythromyzinethinylsukzinat (4-mal 500 mg

pro Tag für 10 Tage) verwendet. Alternativ kommt Amoxicillin (3-mal 750 mg pro Tag für 10 Tage) in Frage.

Die Partnerbehandlung ist obligat, dabei kann auf die Untersuchung des Partners verzichtet werden (Empfehlungen des Arbeitskreises Infektiologie zur Diagnostik und Therapie der zervikalen Infektionen 1999). Aufgrund guter Wirksamkeit und Verträglichkeit wird auch die Therapie mit Erythromycinethinylsukzinat oral 4-mal 800 mg für mindestens 7 Tage als Alternative empfohlen. Bei Unverträglichkeit kann die Dosis halbiert und die Einnahmezeit entsprechend verlängert werden.

Alternativ ist auch Azithromycin 1 g oral als Einzeldosis (oder Ofloxacin 300 mg oral 2-mal pro Tag für 7 Tage; CDC 2002) empfohlen.

Erythromyzinestolat ist wegen seiner Hepato-toxizität in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Um die weitere Transmission der Infektion zu reduzieren, sollten Patientinnen nach einer 1-Tag-Behandlung oder bis zum Erreichen einer 7-Tage-Therapie keinen Verkehr haben. Außerdem sollten sie keinen Verkehr mit Partnern haben, die noch nicht eine Partnertherapie abgeschlossen haben.

Etwa 3 Wochen nach Abschluss der Behandlung sollte eine Kontrolluntersuchung durchgeführt werden, um den Therapieerfolg zu sichern.

Die Empfehlungen gelten auch für die Therapie im Wochenbett.

Ein erkranktes Neugeborenes (z. B. Konjunktivitis) wird mit 40–60 mg pro kg Körpergewicht und Tag für 14 Tage behandelt.

Sollte erst bei oder nach der Geburt erkannt werden, dass die Mutter eine zervikale Chlamydieninfektion hat, muss das Kind zwar nicht behandelt werden, doch muss dem Pädiater der Befund mitgeteilt werden und Anlass zu gezielter Überwachung sein (Crombleholme 2000).

Die Crédé-Prophylaxe mit Silbernitratlösung (► Abschn. 10.2.6) schützt zwar nicht sicher gegen eine Blennorrhö des Neugeborenen durch Chlamydien, sollte aber entsprechend der Leitlinie (Hoyme 2004) beibehalten werden, da eine besser wirksame und zugleich praktikable Alternative nicht zur Verfügung steht.

Literatur

- Andrews WW, Goldenberg RL, Mercer B et al. The Preterm Prediction Study: Association of second-trimester genitourinary Chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 662–668
- Bremer V, Marcus U, Hamouda O. Sexuell übertragbare Erkrankungen in Deutschland – die stille Epidemie. *Deutsches Ärzteblatt* 2005; 102 (36): B 2020–2023
- CDC. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2002. *MMWR* 2002; 51, no. RR-6
- Crombleholme WR. Neonatal chlamydial infections. In: Mead PB, Hager PD, Faro S (eds.) *Protocols for infectious diseases in obstetrics and gynecology*, 2nd ed. Blackwell Science, Malden/Massachusetts USA 2000, pp 80–86
- Eschenbach DA. Chlamydia infection in pregnancy. III. Meeting International Society for Infectious Diseases in OB/Gyn München 18.02.1988
- Everett KD, Bush, RM, Andersen AA. Amended description of the order chlamydiales, proposal of Parachlamydiaceae fam nov and Simkaniaceae fam nov, each containing one familiy Chlamydiaceae, including a new genus and five new species, and standards for the identification of organisms. *Int J Syst Bacterol* 1999; 49: 415–440
- Gille G, Klapp C, Diedrich K, Schäfer A, Moter A, Griesinger G, Kirschner R. Chlamydien – eine heimliche Epidemie unter Jugendlichen. Prävalenzbeobachtung bei jungen Mädchen in Berlin. *Deutsches Ärzteblatt* 2005; 102 (28–29): B 1706–1710
- Henry-Suchet J. Silent Chlamydia trachomatis infection: Early serological diagnosis and early treatment. A strategy to prevent tubal factor infertility: Preliminary results. In: Weissenbacher ER (ed.) *Pelvic inflammatory disease (PID)*. SMV, Graefelfing 1993, pp 18–21
- Hof H, Dörries R. *Medizinische Mikrobiologie*, 3. komplett überarb. u. erweit. Aufl. Georg Thieme, Stuttgart 2005
- Hoyme UB. Chlamydienprävalenz bei Schwangeren in der Bundesrepublik Deutschland: Praktische Konsequenzen in der Diagnostik und Therapie. *Arch Gynecol Obstet* 1991; 250: 678–679
- Hoyme UB. Empfehlungen zur Chlamydien trachomatis Infektion in der Schwangerschaft. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 015/041. AWMF online der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin 2004
- Korn AP. Chlamydia trachomatis infections in pregnancy. In: Mead PB, Hager PD, Faro S (eds.) *Protocols for infectious diseases in obstetrics and gynecology*, 2nd ed. Blackwell Science, Malden/Massachusetts USA 2000, pp 75–79
- Schieffer HG, Krauss H. Chlamydien- und Mykoplasmeninfektionen des Neugeborenen. *Immun Infekt* 1990; 18: 3–8
- Witkin SS, Sultan KM, Neal GS, Jeremias J, Grifo JA, Rosenwaks Z. Unsuspected Chlamydia trachomatis infection an in vitro fertilization outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1208–1214

10.4 Syphilis

10.4.1 Meldepflicht

Die Syphilis ist nach dem Infektionsschutzgesetz aus dem Jahr 2001 (Bundesgesetzblatt 2000) meldepflichtig. Die Meldung erfolgt durch das Labor bzw. sonstige Untersuchungsstellen nichtnamentlich an das Robert-Koch-Institut in Berlin. Der behandelnde Arzt hat das Labor bei der Ausfüllung des Formblattes hinsichtlich der Patientendaten zu unterstützen.

10.4.2 Erreger

Die Entdeckung des Erregers der Syphilis war das Ergebnis einer Dienstanweisung. Der damalige Direktor des Kaiserlichen Gesundheitsamtes in Berlin bat den Ordinarius für Dermatologie an der Charité Edmund Lesser, gemeinsam die Ursache für diese grassierende Problemkrankheit zu finden. Sie beauftragten daraufhin 1905 jeweils einen ihrer Mitarbeiter damit, nämlich Fritz Schaudinn (1861–1906), Regierungsrat und Leiter des Protozoenlabors des Kaiserlichen Gesundheitsamtes, und Privatdozent Erich Hoffmann [1868–1959(!)] aus Lessers Klinik. Schon bei der ersten Untersuchung am 3.3.1905 entdeckte Schaudinn im »Reizserum« den Erreger und zeigte ihn Hoffmann. Die erste Mitteilung dazu erschien schon am 25.4.1905 in den »Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt« (Kohl u. Winzer 2005).

Treponema pallidum gehört zur Familie der Spirochäten, von denen es 4 humanpathogene Erreger gibt:

1. *Treponema pallidum pallidum*, den Erreger der venerischen Syphilis
2. *Treponema pallidum endemicum*, den Erreger der endemischen Syphilis
3. *Treponema pallidum pertenue*, den Erreger der Frambösie
4. *Treponema carateum*, den Erreger der Pinta

Treponema pallidum ist ein korkenzieherartig gewundenes, fakultativ anaerobes Bakterium von 5–15 µm Länge, das sich zwar nicht fortbewegen kann, aber um die Längsachse rotiert und Knick-

bewegungen durchführt. Das Genom des Syphilitiserregers ist sequenziert.

10.4.3 Epidemiologie

Als 1943 das Penizillin in die Syphilistherapie eingeführt wurde, rechnete man weltweit mit einer Ausrottung der Erkrankung. Diese Erwartung konnte nicht erfüllt werden, insbesondere in den Ballungsgebieten der Großstädte und in Gebieten mit Armut und schlechter medizinischer Versorgung. Zwar ist die Syphilis drastisch zurückgegangen, doch wird seit etwa 1990 weltweit wieder ein Anstieg der Erkrankung registriert, der sich seit etwa 2000 auch in Deutschland deutlich bemerkbar gemacht hat (Robert-Koch-Institut 2005). Demnach wurden die höchsten Erkrankungsraten in deutschen Großstädten registriert. Im Jahr 2004 betrug die Inzidenz der Syphilis 4,1 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner und war gegenüber dem Vorjahr um 14% gestiegen! In Berlin wurden 19,5 Erkrankungen/100.000 Einwohner, in Köln 20,0 Erkrankungen/100.000 Einwohner, in Frankfurt/Main 22,5 Erkrankungen/100.000 Einwohner, in München 13,0 Erkrankungen/100.000 Einwohner, in Leipzig 11,1 Erkrankungen/100.000 Einwohner und in Hamburg 11,0 Erkrankungen/100.000 Einwohner gemeldet. Es sind etwa 10-mal mehr Männer, meist in der Altersgruppe zwischen 30 und 39 Jahren, als Frauen erkrankt.

Grundsätzlich geschieht die Übertragung durch Geschlechtskontakt, jedoch ist sie auch intrauterin, durch Bluttransfusion oder durch Schmierinfektion möglich. Die große Häufigkeit der Fälle bei Männern geht hauptsächlich auf sexuelle Kontakte zwischen Männern (MSM) zurück. Allerdings muss auch an die Verbreitung der Syphilis bei heterosexuellen Kontakten durch die Globalisierung der Prostitution, insbesondere durch Sexarbeiterinnen aus Ländern mit schlechten medizinischen Versorgungssystemen gerechnet werden. Bei etwa 45% der gemeldeten Fälle handelt es sich um Reininfektionen von vorher schon therapierten Patienten, d. h. die Erkrankung zirkuliert in besonders gefährdeten Gruppen.

Im Jahr 2004 waren 24% der Meldungen mit heterosexuellem Übertragungsrisiko nichtdeutscher

Herkunft. Bei sexuellen Kontakten nur zwischen Männern lag der Anteil nichtdeutscher Personen unter 7% und damit unter dem Ausländeranteil an der Gesamtbevölkerung!

In 90% der Fälle erfolgt die Übertragung durch Geschlechtsverkehr. Voraussetzung ist das Vorhandensein eines Epitheldefektes, da der Erreger nicht in der Lage ist, in intaktes Epithel einzudringen. Das ist von großer Bedeutung, z. B. auch für die Koinzidenz mit Herpesbläschen oder anderen Genitalerkrankungen. Die häufigsten Infektionsstellen sind Genitale und Mund.

Die Syphilis ist nicht in allen Stadien ansteckungsfähig. Hochinfektios ist nur die Frühsyphilis mit einem Übertragungsrisiko zwischen 10 und 60%. Spätssekundäre Ersterscheinungen sind bereits erregerärmer, aber noch kontagiös. Fehlen Haut- und Schleimhautmanifestationen ganz, ist die Syphilis nicht mehr ansteckend, kann aber bei Bluttransfusionen oder von infizierten Schwangeren in-teruterin auf den Fetus übertragen werden. Auch die Haut- und Schleimhauterscheinungen der tertiären Syphilis sind nicht ansteckend (Petzoldt 2005).

10.4.4 Klinik

Es wird zwischen dem Primärstadium, dem Sekundärstadium und dem Tertiärstadium unterschieden. Zusätzlich gibt es die Neurosyphilis. Stadium 1 und 2 werden als Frühsyphilis, Stadium 3 und die Neurosyphilis als Spätsyphilis bezeichnet. Nur etwa ein Drittel der Patienten mit Frühsyphilis entwickelt auch eine Spätsyphilis.

10.4.4.1 Primärstadium

Nach einer Inkubationszeit von etwa 3 Wochen und abhängig von der Anzahl der übertragenen Erreger entsteht an der Eintrittspforte eine zunächst derbe Papel, die sich zumeist in ein Ulkus mit derbem Rand und Grund umwandelt (Ulcus durum, harter Schanker;  Abb. 10.16). Außerdem schwellen regionale Lymphknoten an. Man spricht bei diesem, in der Regel schmerzlosen, Zustand vom siphilitischen Primäraffekt. Das Ulkus heilt meist innerhalb von 4–6 Wochen mit einer kleinen Narbe ab, kann sich aber auch mit einem indurierten



 **Abb. 10.16.** Primärstadium von Syphilis an der Vulva einer 16-Jährigen

Ödem z. B. an den Labien als flächenhafte, harte Schwellung manifestieren.

Differenzialdiagnostisch muss an einen Herpes genitalis (sehr schmerzhaft), an das Ulcus molle (das weich ist) und an andere aphthöse Erkrankungen, z. B. den Morbus Adamantiasis-Behçet ( Bildteil,  Abb. 13.33) gedacht werden.

10.4.4.2 Sekundärstadium

Etwa in der 9. Woche nach der Infektion kommt es schubweise und evtl. unterbrochen von Latenzphasen zu sehr verschiedenen Haut- und Schleimhautveränderungen. Die Schübe können im Verlauf von 1–2 Jahren immer seltener und weniger intensiv sein, die Hautveränderungen weisen einen großen Formenreichtum auf. Sie sind meist symmetrisch und ungruppiert und besonders bei nässenden Exanthenen und erosiven Schleimhautveränderungen reich an Erregern. Sie jucken niemals und hinterlassen keine Narben.

Am häufigsten ist das makulöse Syphilid, die Roseola. Sie besteht aus blassrosa bis bläulichen, meist linsengroßen Flecken, die meistens am Körperstamm und den Beugeseiten der Extremitäten lokalisiert sind. Diagnostisch besonders wichtig ist das Vorkommen der Roseola an den Handtellern und Fußsohlen.

Beim papulösen und papulosquamösen Syphilid entwickeln sich entsprechend der Bezeichnung verschiedene rötliche bis bräunlich-rötliche und oft spiegelnde lichenoidale Veränderungen, die auf Knopfsondendruck schmerzhaft sein können. Differenzialdiagnostisch kommen verschiedenste Hauterkrankungen, einschließlich der Psoriasis, in Betracht.

Bei den Condylomata lata handelt es sich um nässende, breitbasig aufsitzende Papeln z. B. an den großen und kleinen Labien und an der Analfalte, seltener aber auch in Leistenbeugen und Achselhöhlen, gelegentlich auch am Nabel. Sie enthalten besonders viele Erreger. Differenzialdiagnostisch müssen sie von den häufigen durch Papillomviren verursachten Condylomata acuminata (spitze Kondylome) abgegrenzt werden.

Weitere Formen von papulösen Syphiliden sind die Corona veneris (Sitz der Papeln an der Stirn-Haar-Grenze), syphilitische Mundwinkelpapeln, Paronychien und andere Erscheinungen an Händen und Füßen sowie pustulöse und ulzeröse Syphilide.

Die Lues maligna ist eine seltene Variante mit einem ulzerierenden Exanthem, das besonders bei Patienten mit HIV-Infektion vorkommt und ein schweres konsumierendes Krankheitsbild darstellt.

Weiterhin kommen im Sekundärstadium diverse Pigmentstörungen, Störungen des Haarwachstums und Alopezien und Schleimhautveränderungen im Mund vor, aber auch an den kleinen Labien (rote hyperämische Flecken, die später erhaben und infiltriert und oberflächlich erodiert sind (Plaques muqueuses)).

Außerdem kann es zu Lymphknotenschwellung, Abgeschlagenheit und anderen Allgemeinsymptomen sowie zu Erkrankungen innerer Organe kommen. Am häufigsten handelt es sich dann um eineluetische Iritis.

Nach Abklingen all dieser Symptome des 2. Stadiums können die klinischen Erscheinungen völlig verschwinden. Es bleibt aber die serologische

Reaktion positiv (Lues latens seropositiva, Frühlatenz). Nach der Frühlatenz kann es aber bereits nach wenigen Wochen zu klinischen Rezidiven (in geringerer Ausprägung) kommen. Auch ist bereits wenige Wochen bis Monate nach der Infektion ein Eindringen der Erreger in den Liquor cerebrospinalis möglich, so dass die Symptome einer akuten syphilitischen Meningitis auftreten können.

10.4.4.3 Tertiärstadium (Spätsyphilis)

Dieses Stadium beginnt mit dem 3. Jahr der Erkrankung. In dieser Phase kommt es nur noch zu vereinzelt, meist gruppierten, einschmelzenden und mit Atrophie oder Narben abheilenden Erscheinungen. Erreger werden praktisch nicht mehr gefunden (syphilitische Granulome). Es zeigen sich dabei tuboröse Syphilide (flache, braunrote gruppierte Knoten) und subkutane Gummien (Gumma: altägyptisches Wort für Gummi), die überall im Körper vorkommen können.

Die Gummien perforieren nach außen und führen zur Defektheilung. Außerdem kann es bei Befall der Augen und Sehnerven zu den verschiedensten Ausfällen am Auge kommen. Bei der konnatalen Syphilis tritt häufig eine Keratitis parenchymatosa auf.

Durch Zerstörung von Knochenstrukturen und Knochenappositionen an Tibia und Stirnhöckern kommt es zur so genannten Säbelscheibentibia oder zur Olympierstirn oder zur typischen Sattelnase.

Bei der kardiovaskulären Syphilis mit Aneurysmen, besonders auch der Aorta ascendens, ist das Leben der Patienten bedroht.

10.4.4.4 Neurosyphilis

Besonders bemerkenswert sind die gummöse Neurosyphilis, die meningovaskuläre Neurosyphilis, die Tabes dorsalis und die progressive Paralyse. Sie treten etwa 5–25 Jahre nach der Infektion auf und führen zur Demenz und anderen Beeinträchtigungen der Persönlichkeitsstruktur.

10.4.4.5 Lues connata

Geburtshelfer müssen heute wieder vermehrt mit einer Lues connata rechnen, da nicht behandelte

syphilitische Frauen, z. B. aus Gebieten der ehemaligen Sowjetunion, auch bei Routinetests im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge nicht unbedingt erkannt werden (Wegner et al. 2005).

Voraussetzung ist eine unbehandelte Syphilis der Mutter. Die Folgen für den Fetus sind um so schwerer, je frischer die Infektion ist. Bei einer Infektion, die gleichzeitig mit der Konzeption auf die Mutter übertragen wird, kommt es während der Frühsyphilis der Mutter zu einer massiven Infektion der Plazenta. Die Plazenta hat deshalb ein erhöhtes Gewicht. Der Fetus jedoch bleibt klein und wird von Erregern überschwemmt, so dass es im 7.–8. Schwangerschaftsmonat zu einer syphilitischen Totgeburt kommt.

Findet die Konzeption im späten Sekundärstadium statt, so ist die Plazentainfektion geringer, das Kind ist lebensfähig, hat allerdings die Symptome der Lues connata. Man muss mit einer Wahrscheinlichkeit der Ansteckung des Kindes bei Primärsyphilis der Mutter von 70–100%, bei frühlatenter Syphilis der Mutter von 40% und bei spätlatenter Syphilis von 10% rechnen.

Falls sich das Kind während der Geburt an entzündlichen luetischen Veränderungen der Mutter ansteckt, dann infiziert es sich wie ein Erwachsener mit einem Primäraffekt.

Ein IgM-Antikörper-Test ist bei einem gesunden Säugling nicht reaktiv, da IgM – im Gegensatz zu IgG – die Plazentaschranke nicht überschreiten kann. Wenn bei einem Säugling also IgM-Antikörper gegen *Treponema pallidum* nachgewiesen werden, ist das ein Hinweis, dass die Infektion in der Fetalzeit stattgefunden haben muss und bereits eigene IgM-Antikörper gebildet worden sind.

Somit kann bei Neugeborenen erkrankter Mütter eine angeborene Syphilis ausgeschlossen werden, wenn spezifische Antikörper der IgM-Klasse im kindlichen Serum fehlen, bei Mutter und Kind aber der TPHA- und der FTA-Abs-Test positiv sind.

Lues connata praecox. Die Lues connata praecox tritt im Säuglingsalter bis zum Ende des 2. Lebensjahres auf. Die Kinder sind oft untergewichtig, blass und schlaff und wirken greisenhaft. Es besteht eine Hepatosplenomegalie, eine Anämie, häufig eine Rhinitis syphilitica (Koryza), eine in-

terstitielle Hepatitis (so genannte Feuersteinleber), eine Milzschwellung und eine Osteochondrosis syphilitica mit Epiphysenlösungen.

Entsprechend dem Sekundärstadium der Syphilis kommt es zu Haut- und Schleimhauterscheinungen und in der Regel auch zu einer Polyskleradenitis. In der 3.–7. Lebenswoche kann es, bedingt durch die starke Beanspruchung des Mundes beim Saugen, zu flächenhaften Indurationen mit tiefen Einrissen und Rhagaden im Umkreis der Lippen kommen. Die dadurch entstehenden »Parrot-Furchen« sind ein bleibendes Stigma der durchgemachten Lues connata.

Lues connata tarda. Zwischen dem 5. und 20. Lebensjahr kann es im Rahmen der Lues connata tarda zu den verschiedensten Symptomen analog dem Tertiärstadium oder der Neurosyphilis kommen. Die Kombination von Keratitis parenchymatosa, einer Innenohrschwerhörigkeit, und dem Auftreten von charakteristischen Stigmata an den Schneidezähnen nennt man Hutchinson-Trias (Hutchinson 1858).

10.4.5 Diagnostik

10.4.5.1 Erregernachweis

Treponema pallidum kann direkt im Phasenkontrastmikroskop oder im Dunkelfeld oder Gewebeflüssigkeit immunfluoreszenzmikroskopisch nachgewiesen werden, wenn aus der Tiefe der zu untersuchenden Läsion etwas (so genanntes Reizserum) exprimiert und auf einem Objektträger untersucht wird. Die Korkenzieher- und Knickbewegungen des Erregers sind typisch.

10.4.5.2 Seroreaktionen

Nichttreponemale Seroreaktionen. Mit ihnen werden Antikörper gegen Phospholipide, v. a. gegen Cardiolipin, nachgewiesen.

FTA-Abs-Test (Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptions-Test)

Der FTA-Abs-Test weist mit indirekter Immunfluoreszenz antitreponemale Antikörper im Serum nach. Er wird etwa 3–4 Wochen nach der Infektion

reaktiv und bleibt das über viele Jahre, auch wenn die Syphilis erfolgreich behandelt wurde. Er ist daher nicht geeignet die Behandlungsbedürftigkeit zu überprüfen. Er dient allgemein als Bestätigungstest. Bei systemischem Lupus erythematoses oder anderen Autoimmunkrankheiten mit Anti-DNA-Antikörpern oder zirkulierenden Immunkomplexen kann er falsch-positiv sein.

RPR-Test (Rapid-Plasma-Reagin-Test)

Dieser Test wird auf Einmalkärtchen durchgeführt und liegt innerhalb von 30 min vor. Dabei reagiert Cardiolipin mit Phospholipidantikörpern aus unverdünntem Serum und Plasma.

VDRL-Test (Venereal-Disease-Research-Laboratory-Test, Harris-Test)

Er kann quantitativ in Serumverdünnungsreihen titriert werden und wird mit standardisierten Antigenen im Rahmen der Erstdiagnostik und Verlaufskontrolle durchgeführt.

In Deutschland ist auch die **Cardiolipin-KBR** üblich, die bei positivem Ergebnis eigentlich nur einen Hinweis auf einen gewebedestruierenden Prozess gibt, bei der Syphilis aber als bewährter Marker für die Entzündungsaktivität gilt (Schöfer 2005).

Treponemale Seroreaktionen. Frühestens 14 Tage nach der Infektion sind im Serum der Patientin antitreponemale Antikörper der IgM-Klasse und 3–4 Wochen nach der Infektion, also kurz vor dem Auftreten des Primäraffektes, auch IgG-Antikörper nachweisbar. Bei mehr als 90% der Patienten bleiben die treponemenspezifischen IgG-Antikörper lebenslang nachweisbar, egal ob die Erkrankung ausgeheilt ist oder nicht.

Mit dem **19S-IgM-FTA-Abs-Test** oder **19S-IgM-Fluoreszenz-Treponema-Antikörpertest** werden antitreponemale Antikörper vom IgM-Typ gesucht. Der Test spricht für Behandlungsbedürftigkeit. Bei Lues connata ist der Nachweis der IgM-Antikörper ein Hinweis dafür, dass das Kind als Fetus infiziert worden und behandlungsbedürftig ist, weil IgM-Antikörper die Plazentaschranke nicht überwinden können.

Mit dem **TPHA-Test (Treponema pallidum Hemm-Agglutinations-Test)** werden erregerspezifische Antikörper nachgewiesen. Er ist gesetz-

licher Bestandteil der Mutterschaftsvorsorge. Als Antigen dient eine Suspension von formalinbehandelten Hammelerythrozyten. Sie werden nach mechanischer Aufschließung durch Ultraschallfragmentierung mit dem Antigen von *Treponema pallidum* beladen und führen bei positivem Ausfall zu einer mikroskopisch erkennbaren Agglutination der Erythrozyten. Der Test wird etwa 3–4 Wochen nach der Infektion reaktiv und bleibt so auch bei ausreichend behandelter Syphilis über Jahrzehnte.

Das **Enzyme-linked-immunosorbent-Assay (ELISA, EIA)** weist je nach Modifikation IgM- oder IgG-AK nach und eignet sich zum Screening wie der TPHA-Test. Dementsprechend unterscheiden wir zwischen Such-, Bestätigungs- und Verlaufskontrollreaktionen (■ Tab. 10.6)

Nach Behandlung einer Syphilis können die IgM-Tests erst 3–24 Monate nach der Therapie negativ werden.

IgM-Antikörper können auch bei aktiver Infektion bzw. bei Erregerpersistenz fehlen. Somit schließt ein negativer IgM-Antikörperbefund eine behandlungsbedürftige Infektion nicht immer aus. Bei den meisten dieser Problemkonstellationen finden sich jedoch erhöhte Lipidantikörpertiter im VDRL-Test oder der Cardiolipin-KBR. Deshalb bleibt die Lipidantikörperdiagnostik unverzichtbarer Bestandteil der Syphilisserologie. Nach Hagedorn (2005) ist es besonders wichtig, zwischen einer Erst- und einer Reinfektion zu unterscheiden, da bei der Reinfektion die Bewertungskriterien, wie sie allgemein in den Lehrbüchern für die Primärinfektion beschrieben sind, hinsichtlich Titerhöhen und der Antikörperkinetik nach Therapie nicht uneingeschränkt übertragen werden können.

■ Tab. 10.6. Luesseroreaktionen

Suchreaktion	VDRL-Test, TPHA-Test, Schnell-Test (RPRC), ELISA, EIA
Bestätigungsreaktion	IgG-FTA-Abs-Test, TPHA-Test
Verlaufskontrollreaktion	19s-IgM-FTA-Abs-Test, IgM-Elisa, VDRL-Titration

10.4.5.3 Serologie in der Schwangerschaft

Ein positiver IgM-AK-Titer ist eine Behandlungsindikation, allerdings schließt ein negativer IgM-AK-Test nicht immer eine Infektion mit *Treponema* aus, da in der Spätlatenz positive TPHA-Titer und positive Lipoid-AK-Tests mit negativem IgM korrelieren können (Schöfer 2005).

Deshalb sollten Schwangere mit fehlender oder unklarer Behandlungsanamnese auch bei negativem IgM-Titer bei einem TPHA-Titer $\geq 1:5.000$ oder einem positiven Lipoid-AK-Titer therapiert werden.

10.4.6 Therapie

Das Mittel der Wahl ist Penicillin parenteral. Es gibt bisher keine Resistenzen. Aus Sicherheitsgründen sollte die 10fache Konzentration (0,03 IE/ml) der treponemiziden minimalen Hemmkonzentration erreicht werden. Da *Treponema pallidum* eine

Generationszeit von 33 h aufweist, müssen die Serumspiegel des Medikamentes entsprechend lange ohne Unterbrechung aufrechterhalten werden.

Durch die Penicillinwirkung kann es besonders in der treponemenreichen Phase der Syphilis 1 und 2 sowie sowie der Lues connata praecox durch raschen Erregerzerfall zu unangenehmen toxischen Erscheinungen kommen (Jarisch-Herxheimer-Reaktion). Dabei klagen die Patienten innerhalb von 8 h nach der ersten Antibiotikainjektion über Fieber bis 40°C, Schüttelfrost und Verstärkung syphilitischer Exantheme. Deshalb sollte man Antipyretika bzw. Glukokortikoide verabreichen.

Das ist auch der Grund, weshalb Patienten nach der ersten Penicillingabe einer Syphilistherapie mehrere Stunden unter ärztlicher Kontrolle bleiben müssen.

Die Empfehlungen zur Therapie der Frühsyphilisstadien gehen aus [Tabelle 10.7](#) und die zur Therapie einer Syphilis connata aus [Tabelle 10.8](#) hervor.

Tab. 10.7. Therapie der Frühsyphilis (bis 1 Jahr post infectionem; Schöfer 2005)

Empfehlung	Benzathinbenzylpenicillin (Pendysin, Tardocillin [®]) 2,4 Mio IE i.m. (gluteal rechts + links je 1,2 Mio IE)
	oder Procainbenzylpenicillin (Bipen-saar) 1-mal 1,2 Mio IE/Tag i.m. 14 Tage (Procainbenzylpenicillin 0,9 Mio IE + Benzylpenicillinnatrium 0,3 Mio IE)
Bei Penicillinallergie	Doxycyclin 2-mal 100 mg/Tag p.o. 14 Tage
	oder Erythromycin 4-mal 0,5 g/Tag p.o. 14 Tage
	oder Ceftriaxon 1 g/Tag i.v. Kurzinfusion 30 min 10 Tage lang
	oder Tetrazyklin 4-mal 500 mg/Tag p.o. 14 Tage

[®]Off label use.

Tab. 10.8. Empfohlene Behandlung der konnatalen Syphilis (Petzoldt 2005)

Stadium	Präparat	Dosierung	Behandlungsdauer
Frühe konnatale Syphilis bis zum Alter von 2 Jahren	Wässriges Penicillin G	2-mal 50.000 IE/kg KG/Tag i.v.	1-7 Tage
		3-mal 50.000 IE/kg KG/Tag i.v.	8-10 Tage
Konnatale Syphilis von mehr als 2 Jahren Dauer	Wässriges Penicillin G	4- bis 6-mal 50.000 IE/kg KG/Tag i.v.	10-14 Tage
Alternative Behandlung bei Penicillinallergie nach dem 1. Lebensmonat	Erythromycin	4-mal 7,5–12,5 mg/kg KG/Tag oral	30 Tage

Die Therapie von späteren Stadien der Syphilis ist für den Gynäkologen ungewöhnlich und sollte ggf. in Kooperation mit einem erfahrenen Venerologen durchgeführt werden (s. auch Schöfer 2005).

Die Verwendung von Benzathinpenicillin in der Schwangerschaft kann in Einzelfällen unwirksam sein! Da bei Penicillinallergie keine Tetracykline gegeben werden dürfen, muss eine Penicillindesensibilisierung durchgeführt werden. Erythromyzinestolat ist hepatotoxisch und kann eine Präeklampsie auslösen. Erythromycinethylsukzinat, Erythromyzzinestearat und Erythromyazinglucoheptonat sowie Cephalosporine sind zwar in der Schwangerschaft erlaubt, aber unsicher in der Wirkung und deshalb dann nicht empfehlenswert (Mandelbrot u. Marcellot 2004). Die Erythromycinderivate sind ungenügend plazentagängig. Der Therapieerfolg muss während der Schwangerschaft serologisch gesichert werden. Zum intrauterinen Ausschluss von Stigmata der Syphilis connata sollen regelmäßig Ultraschallkontrollen des ungeborenen Kindes durchgeführt werden (Schrag et al. 2003).

10.4.6.1 Partnertherapie

Der oder die Partner sollten umgehend untersucht und ggf. therapiert werden. Da die erste Untersuchung bei noch nicht reaktiven Titern möglich sein könnte, müssen nach 6 Wochen erneute serologische Untersuchungen erfolgen.

10.4.7 Kontrolluntersuchungen

Nach Therapie einer Frühsyphilis müssen serologische Kontrolluntersuchungen nach 3, 6, 12 und 24 Monaten erfolgen:

- Der VDRL-Test fällt in der Regel innerhalb 1 Jahres kontinuierlich ab und erreicht sehr niedrige Titer oder Nullwerte.
- Der TPHA-Test bleibt meist lebenslang positiv. Nur bei sehr früh behandelter Syphilis kann er negativ werden.
- Der IgM-FTA-Abs-Test wird nach etwa 6 Monaten negativ.

Nach einer Spätsyphilis sinkt der VDRL-Test um mindestens 2 Titerstufen ab, der IgM-FTA-Abs-

Test wird innerhalb von 12 Monaten negativ. TPHA und FTA-Test bleiben lebenslang positiv.

Es müssen natürlich auch andere sexuell übertragbare Infektionen abgeklärt werden (HBV, HCV, HIV, HPV, HSV, Gonorrhö, Chlamydia-trachomatis-Infektion, Trichomoniasis).

Literatur

- Bundesgesetzblatt: Gesetz zur Neuordnung seuchenrechtlicher Vorschriften (Seuchenrechtsneuordnungsgesetz – SeuchR-NeuG) vom 20. Juli 2000, Art. 1: Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz, IFSG). 2000; Teil I Nr. 33: 1045ff.
- Hagedorn. Syphilisdiagnostik – Aktuelles 2005. In: 55. Jahrestagung der Deutschen STD-Gesellschaft zur Prävention sexuell übertragbarer Krankheiten, Hannover 2.–5.06.2005
- Hutchinson J. Report on the effects of infantile syphilis in marring the development of the teeth. *Trans Pathol Soc Land* 1858; 9: 449–455
- Kohl PK, Winzer J. 100 Jahre Entdeckung der Spirochaeta pallida. *Hautarzt* 2005; 56: 112–115
- Mandelbrot L, Marcellot A. Syphilis au cours de la grossesse. *Rev Prat* 2004; 54: 392–395
- Petzoldt D. Syphilis. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, Landthaler M (Hrsg.) *Dermatologie und Venerologie*, 5. Aufl. Springer, Heidelberg 2005, S 227–245
- Robert-Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* 2005; 26
- Schöfer H. Diagnostik und Therapie der Syphilis. AWMF online. Leitlinien der Deutschen STD-Gesellschaft Nr. 059/002 Mai 2005
- Schrag S, Arnold K, Mohle-Boetani J et al. Prenatal screening for infectious diseases and opportunities for prevention. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 753–760
- Wegner M, Utzig N, Gürtler L, Lauffer H. Lues connata tarda – ein fast vergessenes Krankheitsbild. 55. Jahrestagung der Deutschen STD-Gesellschaft zur Prävention sexuell übertragbarer Krankheiten, Hannover 2.–5.06.2005

10.5 Ulcus molle (weicher Schanker, Schankroid)

10.5.1 Erreger

Haemophilus ducreyi ist ein meist in Ketten angeordnetes, gramnegatives, kurzes Stäbchen, das sich in der Methylenblaufärbung oft bipolar anfärbt, so dass sein Erscheinungsbild einer Sicherheitsnadel ähnelt (Hof u. Dörries 2005). Die Infektion kann nur auftreten, wenn Mikroläsionen an der Haut oder den Schleimhäuten bestehen.

10.5.2 Epidemiologie

Die Erkrankung ist weltweit verbreitet und übertrifft die Zahlen der Syphilis. Sie kommt hauptsächlich im tropischen Afrika, Südostasien, Indien und einigen südamerikanischen Ländern vor. In Europa ist die Erkrankung selten. Sie wird aber durch Ferntourismus importiert. Im Jahr 1977 gab es in Berlin und München aber auch eine endemische Häufung der Erkrankung. Besonders nicht-zirkumzidierte Männer erkranken etwa doppelt so häufig wie Frauen (Abeck 2005).

10.5.3 Klinik

Nach einer Inkubation von im Mittel 3–7 Tagen kommt es zunächst zu einer kleinen Papel mit umgebendem Erythem, die sich in eine Pustel und ein schmerzhaftes weiches Ulkus umwandelt. Typisch ist ein außen hellroter, entzündlicher Saum, an den sich innen ein schmaler, gelblicher Nekrostreifen anschließt (Al Tawfig u. Spinola 2002). Der Grund des Ulkus ist graugelb. Die Erkrankung tritt bei der Frau im Bereich des gesamten äußeren Genitales einschließlich der Portio auf.

Anzahl, Größe und Aussehen der Ulzera sind in etwa der Hälfte der Fälle sehr variabel. Ebenfalls in etwa 50% der Fälle kommt es zu einer bakteriellen Lymphangitis und dem regionalen Ulcus-molle-Bubo. Es handelt sich dabei um einen 1–2 Wochen nach der Primäreffloreszenz auftretenden verdickten Lymphknoten in der Leiste mit entzündlicher und dolenter Umgebung. Oft kommt es schon innerhalb eines Tages zur Einschmelzung und Perforation nach außen. Mischinfektionen mit Gonokokken und *Treponema pallidum* sind möglich.

10.5.4 Diagnostik

Trotz eindeutiger Anamnese und Klinik muss der Erreger nachgewiesen werden. Typisch sind im Gram-Präparat fischzugartig angeordnete gramnegative Stäbchen. Diese Untersuchung hat jedoch nur hinweisenden Charakter. Beweisend ist die kulturelle Züchtung auf Spezialnährböden.

10.5.5 Therapie

Die Behandlung ist problemlos und erfolgt entweder mit Azithromyzin 1 g oral, Ceftriaxon 250 mg i.m. 1-mal, Ciprofloxacin 2-mal 500 mg über 3 Tage oral oder Erythromyzin 4-mal 500 mg oral für 7 Tage.

Der Partner muss mitbehandelt werden, auch wenn er symptomlos ist, wenn er mit der Patientin Sexualkontakt bis 10 Tage vor Ausbruch der ersten Symptome hatte (CDC 2002).

Literatur

- Abeck D. Andere venerische Erkrankungen. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, Landthaler M. Dermatologie und Venerologie, 5. Aufl. Springer; Heidelberg 2005, S 246–253
- Al Tawfig JA, Spinola SM. *Haemophilus ducreyi*: clinical disease and pathogenesis. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 43–47
- CDC. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2002. *MMWR* 2002; 51 No RR-6: 1–78
- Hof H, Dörries R. Medizinische Mikrobiologie, 3. komplett überarb. u. erweit. Aufl. Georg Thieme, Stuttgart 2005

10.6 Granuloma inguinale

Die Erkrankung wird auch Granuloma venereum oder Donovanosis genannt.

10.6.1 Erreger

Calymmatobacterium granulomatosis (früher *Dovonovania granulomatosis*) ist ein gramnegatives, kleines, bipolares Stäbchen, das in der Giemsa-Färbung wegen einer bipolaren Chromatinverdichtung sicherheitsnadelartig aussieht (Abeck 2005, Hof und Dörries 2005).

10.6.2 Klinik

Die Inkubationszeit ist mit 11 Tagen bei der Frau 2 Tage kürzer als beim Mann, kann aber auch bis zu 2 Monate dauern. Es treten einzelne oder zahlreiche schmerzlose Papeln oder subkutane Knoten auf, die schließlich Granulome bilden. Verschiedene Vari-

anten mit Ulzerationen sind möglich. Da inguinale Veränderungen nicht von Lymphknoten, sondern vom subkutanen Gewebe ausgehen, werden sie auch Pseudobubonen genannt. Wegen der Lymphgefäßobstruktion kann es zur Elefantiasis der Labien kommen. Es besteht nur geringes Krankheitsgefühl, obwohl die sekundären Veränderungen lokal schmerzhaft sein können (O'Farrell 2001).

10.6.3 Diagnostik

Es gibt kaum Labormethoden zur Diagnostik, so dass nur die Mikroskopie bleibt. Eine PCR ist möglich.

10.6.4 Therapie

Da die Erkrankung unbehandelt zu schweren Narben und zur Elefantiasis führen kann, muss behandelt werden. Auch der Sexualpartner soll untersucht und ggf. behandelt werden.

Empfohlen werden Azithromycin oral 1-mal 1 g pro Woche über einen Zeitraum von 3 Wochen. Alternativ kann man Erythromycin 4-mal 500 mg täglich oder andere Antibiotika geben.

Literatur

- Abeck D. Andere venerische Erkrankungen: In: Braun- Falko, Plewig, Wolff, Burgdorf, Landthaler. Dermatologie und Venerologie. 5. Aufl. Springer, Heidelberg 2005: 292–310
 Hof H, Dörries R. Medizinische Mikrobiologie, 3. komplett überarb. u. erweit. Aufl. Georg Thieme, Stuttgart 2005
 O'Farrell N. Donovanosis: an update. Int J STD AIDS 2001; 12: 423–427

10.7 Molluscum contagiosum (Dellwarzen)

10.7.1 Erreger

Das Molluscum-contagiosum-Virus ist ein pockenähnliches Virus und stark epidermotrop. Die Inkubationszeit beträgt 2 Wochen bis 6 Monate. Die Übertragung erfolgt normalerweise über Hautkontakte, aber auch indirekt, z. B. im Schwimmbad.

10.7.2 Epidemiologie

Besonders häufig sind Kinder betroffen. Die Erkrankung ist sexuell übertragbar und tritt besonders bei Immundefekten, aber auch bei Atopikern auf. Die Prävalenz ist mit 13% bei HIV-positiven Menschen besonders hoch (Schneede u. Hofstetter 2002).

10.7.3 Klinik

Die wenige Millimeter großen, breitbasisch aufsitzenden und zentral wie ein Napfkuchen eingedellten Papeln sind weißlich bis blassrosa und typisch (■ Abb. 10.17 und 10.18). Sie können einzeln oder in Gruppen auftreten. Durch Autoinokulationen können besonders bei sich kratzenden Atopikern Hunderte solcher Papeln auftreten.



■ Abb. 10.17. Molluscum contagiosum



■ Abb. 10.18. Mollusca contagiosa

10.7.4 Therapie

Wenn nur wenige Warzen vorliegen, kann abgewartet werden, da sie von selbst verschwinden können. Die Therapie ist jedoch durch Ausdrücken, Abkratzen mit einer Kürette, Kryotherapie etc. einfach möglich.

Literatur

Schneede P, Hofstetter AG. Synopse der sexuell übertragbaren Erkrankungen (STDs) mit Primärsymptomen im männlichen Genitale. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 043/037-2002

10.8 Herpes genitalis

10.8.1 Erreger

Zu den humanen Herpesviren (HHV) zählen das Herpes-simplex-Virus 1, das Herpes-simplex-Virus 2, das Varizella-zoster-Virus (HHV3), das Epstein-Barr-Virus (HHV4), das Zytomegalievirus (HHV5), das u. a. für das Exanthema subitum verantwortliche humane Herpesvirus 6, das humane Herpesvirus 7, das in seiner Bedeutung noch unklar ist, und das humane Herpesvirus 8, das das Kaposi-Sarkom verursacht (Hof u. Dörries 2005). Der Herpes genitalis wird meistens durch das Herpesgenitalis-Virus 2 (HSV-2) verursacht. In der Literatur wird üblicherweise eine Häufigkeit von 80–90%

durch HSV-2 angeführt, doch gibt es zunehmend Beobachtungen, dass HSV-1 als Erreger des genitalen Herpes deutlich häufiger vorkommen kann und fast in der Hälfte der Fälle der Verursacher ist (Dud-da 2002). Die Inkubationszeit beträgt 3–8 Tage.

10.8.2 Epidemiologie

Sowohl der orale Typ 1 als auch der genitale Typ 2 sind weit verbreitet. Etwa 90% aller Erwachsenen haben eine HSV-1-Serokonversion meist aus der Kindheit (Stockfleeth 2005), während etwa 15% der Erwachsenen in Europa mit HSV-2 infiziert sein sollen (Hof u. Dörries 2005). Diese Infektion geschieht durch direkte Kontakte, beim Herpes genitalis also durch Sexualkontakte bzw. Orogenitalkontakte. Viele Primärinfektionen verlaufen asymptomatisch. Eine symptomatische Herpesgenitalis-Primärinfektion wird jedoch von der Patientin wegen der erheblichen Schmerzen selten vergessen. Viele Patientinnen sind asymptomatische Virusausscheider. Nach Stockfleeth (2005) akquirierten 2% der Frauen, die zu Beginn ihrer Schwangerschaft nicht infiziert waren, HSV-2 bis zur Geburt. Partnerinfektionen durch asymptomatische Virusausscheider ereignen sich meist bei HSV-2, im 1. Jahr nach der Infektion und durch Personen mit häufigen Rezidiven (CEG 2002).

10.8.3 Klinik

Da der Großteil der Menschen schon in der Kindheit und Jugend mit HSV-1 infiziert wurde, ist die primäre Infektion beim Herpes simplex genitalis meist asymptomatisch, doch sind die symptomatischen Verläufe typisch und sehr schmerzhaft. Es kommt zum Vulvaödem mit anfangs oft sehr verstärktem, dünnem Fluor (■ Abb. 10.19) und gruppiert angeordneten kleinen Bläschen auf entzündlich geröteter und ödematöser Haut. Die Bläschen erodieren und gehen in schmerzhaft Ulzerationen über. Meist besteht eine schmerzhaft regionale Lymphknotenschwellung. Die Bläschen bzw. Ulzera verkrusten schließlich und heilen innerhalb von etwa 10–14 Tagen, aber auch bis erst nach 3 Wochen, ab (■ Abb. 10.20–10.22).



10 **Abb. 10.19.** Schwerer Herpes genitalis, Primärfektion, 5. Tag: 18-jährige Patientin mit gleichzeitigem Herpes labialis



Abb. 10.21. Herpes-genitalis-Primärfektion, 14. Tag



Abb. 10.20. Herpes-genitalis-Primärfektion, 10. Tag: Vulvaedem und schmerzhafte Ulzera



Abb. 10.22. Herpes-genitalis-Primärfektion, ca. 14. Tag

Die Patientinnen klagen oft über grippeähnliche Allgemeinsymptome mit Glieder- oder Gelenkschmerzen, Temperaturerhöhung, ja sogar Erbrechen und Meningismus.

Patientinnen mit einem HSV-2-bedingten Herpes genitalis bekommen deutlich seltener Rezidive (in ca. 10–20%) als Patientinnen mit einer HSV-1-Infektion (in ca. 60%). Frauen sind häufiger nach der Primärinfektion asymptomatisch als Männer. Die Rezidive treten meist im 1. Jahr auf und können makroskopisch unauffällig sein. Dennoch findet eine Virusausscheidung statt.

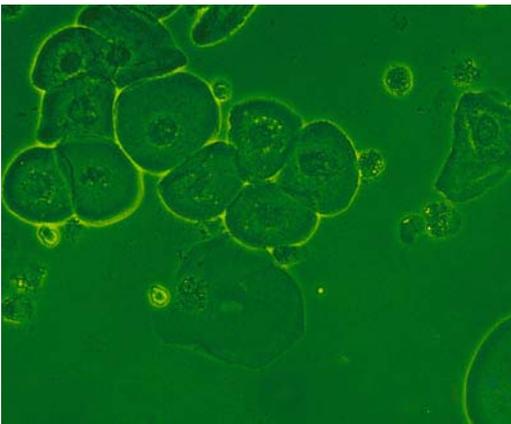
Häufig werden die klinischen Ersterscheinungen, die 1–2 Tage vor Eruption der Bläschen ein Spannungsgefühl und Brennen an der Vulva verursachen können, als Kandidose fehlinterpretiert.

Es können Vulva, Vagina und Portio befallen sein.

Auch im Nativpräparat aus Vaginalsekret sieht man dann eine schwer gestörte Flora mit Auftreten unreifer Epithelzellen und schweren Entzündungs- und Intoxikationszeichen (■ Abb. 10.23). Das Herpesrezidiv tritt typischerweise an der gleichen Region wie die Primärinfektion auf, da das Virus in der asymptomatischen Phase in den regionalen Ganglien und den sensiblen Nerven verbleibt (■ Abb. 10.24). Es sollte nicht mit einem genitalen Herpes zoster verwechselt werden (■ Abb. 10.25).



■ Abb. 10.24. Herpes-genitalis-Rezidiv



■ Abb. 10.23. Nativpräparat aus Vaginalsekret bei Herpes genitalis, Primärinfektion, etwa 10. Tag: schwere toxische Störung des Zellbildes und der Flora



■ Abb. 10.25. Herpes zoster genitalis segmental rechts

Die Viren verbleiben trotz Antikörperbildung und einer zellulären Immunantwort zeitlebens im Organismus. Sie sind neurotrop und epidermotrop. Besonders bei immunsupprimierten Menschen kann es zu schweren Infektionen kommen. Rezidive können schon durch banale Faktoren wie Sonnenlicht, Fieber oder Stress ausgelöst werden.

Die Beschwerden sind deutlich geringer als bei der Primärinfektion. Die erfahrenen Patientinnen wissen bereits vor klinischen Hautsymptomen, dass ein Rezidiv naht, da sie Spannungsgefühl und leichte Schmerzen, ggf. auch Krankheitsgefühl spüren. Wenn ein rezidivierender Herpes urethralis bei der Frau vorliegt, kann es mangels klarer Diagnostik zur Fehlinterpretation kommen: Petersen berichtete über eine Patientin, die 10 Jahre lang immer wieder gegen Zystitis mit Antibiotika behandelt worden war, aber einen Herpes urethralis recidivans hatte (Petersen 2003).

10.8.4 Diagnostik

Anamnese und Klinik sind typisch. Eine Virusdiagnostik ist deshalb bei entsprechender Klinik nicht zwingend erforderlich. Ansonsten sollten die Viren aus den Läsionen nachgewiesen werden.

10.8.4.1 Erregernachweis

Man entnimmt mit einem Tupfer aus geöffneten Bläschen oder Ulzera (schmerzhaft!) zellreiches Material. Auch Aspirat aus einem Bläschen, das in der Spritze verbleiben sollte, kann (kühl) verschickt werden. Es gibt auch ein Isolierungsmedium, in dem der Abstrichtupfer tiefgefroren ins Labor geht.

Die **Viruskultur** erlaubt innerhalb von 1–2 Tagen die Anzüchtung und ggf. Typisierung von Herpesviren.

Der **Fluoreszenztest** ist preiswert und schnell, hat jedoch nur eine Sensitivität von 80–95%. Dabei wird ein Abstrich aus dem Bläschen bzw. Ulkusgrund auf einem Objektträger ausgerollt und fixiert.

Die **Polymerasekettenreaktion (PCR)** dürfte die Methode der Wahl in der Zukunft sein. Sie ist sicher, aber noch relativ teuer.

10.8.4.2 Serologie

Serologische Untersuchungen werden in der Praxis (leider) zu häufig durchgeführt. Sie haben eher wissenschaftliche Bedeutung. Es kann damit nachgewiesen werden, ob die Patientin überhaupt schon einmal Kontakt mit Herpesviren gehabt hat. Beim Herpes-genitalis-Rezidiv sollen nur in wenigen Fällen IgM-spezifische Antikörper nachweisbar sein.

Die Diagnose sollte also primär durch Anamnese und Klinik und nur sekundär aus dem direkten Virusnachweis gestellt werden.

Der Mangel an einer richtigen Diagnostik in der Vorgeschichte führt relativ häufig im Kreißsaal zum Verdacht, dass die Patientin einen Herpes genitalis habe, wenn eine unklare rötliche Hautläsion an der Vulva gesehen wird. Es kann dann vorkommen, dass unnötig ein Kaiserschnitt durchgeführt wird.

10.8.5 Therapie

Aciclovir ist seit mindestens 20 Jahren Mittel der Wahl. Es handelt sich um ein Purin-Nucleosid-Analogon, das bei der viralen DNA-Replikation eingebaut wird und diese behindert, ohne die Wirtszellen zu schädigen. Aciclovir sollte oral und nicht topisch angewandt werden. Bei Immunsupprimierten und Neugeborenen sollte Aciclovir intravenös gegeben werden. Aciclovir ist nephrotoxisch und selten auch hepatotoxisch. Es kann außerdem zur Knochenmarkdepression führen. In der Schwangerschaft und Stillzeit sollte deshalb seine Anwendung streng indiziert werden.

Valaciclovir wird in der Leber zu Aciclovir verstoffwechselt.

Famciclovir hat eine hohe Bioverfügbarkeit, aber ein geringeres Nebenwirkungsspektrum als Aciclovir.

Bei der Herpes-simplex-genitalis-Erstinfektion sollte Aciclovir innerhalb der ersten Tage begonnen und für die Dauer von wenigstens 5 Tagen in einer Dosierung von 200 mg oral 5-mal täglich eingenommen werden. Bei Famciclovir ist die Dosierung 250 mg oral 3-mal täglich, bei Valaciclovir 500 mg oral 2-mal täglich (CEG 2002).

Bei Rezidiven kann eine Lokalthherapie erwogen werden, sie ist aber weniger effektiv. Die Kombination oral und lokal ist ohne Vorteile.

Falls die Rezidive sehr häufig auftreten (es gibt Frauen, die monatlich z. B. mit der Periodenblutung einen Herpes genitalis bekommen), kann eine Suppressionstherapie mit täglicher Einnahme von Aciclovir über Monate bis maximal 1 Jahr angezeigt sein. Die Höhe der Dosierung ist meist niedriger als bei der Initialtherapie, z. B. Aciclovir 4-mal 200 mg bzw. 2-mal 400 mg täglich. Hier müssen die Vor- und Nachteile individuell mit der Patientin diskutiert werden.

Es ist auch möglich, in monatlich rezidivierenden Intervallen eine Therapie wie bei einer Primärtherapie durchzuführen.

Die suppressive antivirale Therapie reduziert, eliminiert aber nicht die subklinische Virusausscheidung. Sie verkürzt die klinischen Beschwerden um 1–2 Tage. Es ist unbekannt, ob eine Suppressionstherapie eine HSV-Transmission verhindern kann (CDC 2002).

Asymptomatische Sexualpartner von Patienten mit genitalem Herpes sollten befragt und ggf. untersucht werden. Man kann ihnen eine serologische Untersuchung anbieten, um herauszufinden, ob sie schon infiziert sind.

10.8.6 Impfung gegen HSV

Eine prophylaktische HSV-Vakzine soll durch Induktion neutralisierender Antikörper die Viruslast an der Eintrittsstelle verringern und durch Induktion einer T-Zell-Reaktion die restlichen Viren beseitigen.

Es gibt bereits mehrere HSV-Impfkandidaten in Erprobung, von denen mindestens einer (Simplifix/Glaxo-Smith-Kline) zur Prophylaxe einer primären (neu erworbenen) genitalen HSV-2-Erkrankung vorgesehen ist. Außerdem soll so Rezidiven vorgebeugt werden. Impfungen sollen am Tag 1 und nach 1 und 6 Monaten erfolgen (pers. Mitteilung Glaxo-Smith-Kline 2005).

10.9 Herpes neonatorum

Neugeborene, besonders aber Frühgeborene, sind durch Herpesviren in großer Gefahr. Sie können bei der Geburt, aber auch postnatal, von Infizier-

ten, z. B. dem Vater oder Besuchern oder Krankenhauspersonal, angesteckt werden, wenn sie keine stille Feiung durch ihre zuvor infizierte Mutter bekommen haben. Die Erkrankung des Neugeborenen geht aber in bis zu 80% der Fälle vom Geburtskanal aus. Es ist auch eine transplazentare Übertragung möglich, die, wenn sie in einer frühen Schwangerschaftswoche eintritt, häufig zur Fehlgeburt führt. Man schätzt für den Herpes neonatorum eine Häufigkeit von 8 pro 100.000 Neugeborene. Bis zu 90% der Mütter von Kindern mit neonatalem Herpes sind zum Zeitpunkt der Geburt symptomlos (Martius 1996).

Beim Neugeborenen verläuft die Erkrankung anders als beim Erwachsenen. Nur in etwa einem Drittel der Fälle kommt es sofort zu den typischen herpetiformen Bläschen, in einem weiteren Drittel tritt eine Conjunktivitis herpetica auf. Drei Viertel der Neugeborenen leiden unter schweren Allgemeinsymptomen. Bei Generalisierung mit Organbeteiligung versterben etwa 50% der Kinder, und weitere 25% erleiden bleibende Schäden. In den meisten Fällen ist die Infektion durch HSV-2 ausgelöst.

10.9.1 Verhalten bei präpartalem Herpes genitalis der werdenden Mutter

Das Risiko, das Neugeborene bei der Geburt zu infizieren, ist mit 30–50% hoch, wenn Frauen am Geburtstermin erstmals Infektionszeichen aufweisen oder gerade Herpesviren akquiriert haben. Falls Frauen unter rezidivierendem Herpes genitalis mit klinischen Zeichen während der Geburt leiden oder die Viren schon in der 1. Hälfte der Schwangerschaft erworben haben, besteht für das Neugeborene nur ein Transmissionsrisiko von unter 1%.

Geburtshelfer und Hebammen sollten deshalb Frauen, bei denen kein Herpes genitalis bekannt ist, ggf. darauf aufmerksam machen, dass eine Erstinfektion im letzten Trimester der Schwangerschaft Gefahren birgt. Frauen mit bekannten orolabialen Herpesinfektionen oder mit einem Partner, der unter einer solchen Infektion leidet, sollten wissen, dass Orogenitalkontakte besonders im letzten Trimester der Schwangerschaft möglicherweise für das Kind gefährlich sind.

Aciclovir scheint in der Schwangerschaft unbedenklich zu sein (CEG 2002).

Aciclovir, Valaciclovir und Famciclovir, das schwangeren Frauen gegeben wird, schützt nicht sicher. Es gibt keine Hinweise für die Auslösung von Missbildungen, wenn Frauen während des ersten Trimesters der Schwangerschaft mit Aciclovir behandelt werden mussten (Reiff-Eldridge et al. 2000). Aciclovir kann schwangeren Frauen mit einer ersten Infektion durch Herpes genitalis oder bei schwerem rezidivierendem Herpes genitalis gegeben werden. Es sieht so aus, als ob eine Behandlung mit Aciclovir im letzten Trimenon die Frequenz von Kaiserschnitten von Frauen mit rezidivierendem Herpes genitalis vermindern könnte, indem bzw. weil es die Frequenz von Rückfällen zum Geburtszeitpunkt verringert (Rocklehurst et al. 1998, Scott et al. 1996). Die Frage, ob beim rezidivierenden Herpes genitalis trotz Aciclovirtherapie ein Kaiserschnitt nötig ist oder nicht, ist immer noch nicht klar beantwortet: Einige empfehlen Aciclovir, z. B. ab 3 Tage vor der Entbindung (■ Tab. 10.9) oder in den letzten 4 Wochen, andere empfehlen einen routinemäßigen Kaiserschnitt, wieder andere beides (CDC 2002). Allerdings ist auch der Kaiserschnitt nicht geeignet, das Risiko für ein HSV-Transmission auf

das Neugeborene komplett zu verhindern. Würde man bei allen anamnestischen Herpesfällen immer einen Kaiserschnitt durchführen, so müssten zur Vermeidung eines neonatalen Falles 1580 Kaiserschnitte durchgeführt werden, und es stünden 7 verhinderten kindlichen Todesfällen 4 mütterliche durch Sektiokomplikationen statistisch gegenüber (Hoyme 2005, Martius 1996).

Zusammenfassende Empfehlungen gehen aus ■ Tabelle 10.10 hervor.

Zu neuen Erkenntnissen – die noch nicht in gültigen Empfehlungen eingeflossen sind – führt eine prospektive Studie bei Paaren (Gardella et al. 2005). Demnach ist die Wahrscheinlichkeit für die Frau, in der Schwangerschaft eine HSV-1-Infektion zu bekommen, 2,4%, und die Wahrscheinlichkeit eine HSV-2-Infektion zu bekommen, sogar 14%(!), da bei über 3000 untersuchten Paaren 22% seronegative Frauen seropositive Männer hatten. Ein signifikanter Risikofaktor für die Frau, eine HSV-1-Infektion zu bekommen, war ein oraler Herpesinfekt des Partners, während für einen HSV-2-Infekt eine Partnerschaft von weniger als einem Jahr Dauer signifikant auffiel. Die Konsequenz daraus ist: Man sollte zu Beginn einer Schwangerschaft durch Antikörpertests seronegative Frauen herausfiltern. Diese müssen belehrt werden, dass ein

■ Tab. 10.9. Prävention der neonatalen HSV-Infektion mit Aciclovir (Stray-Pedersen 1990)^a

	4-mal 200 mg ACV (n=46)	Kontrolle (n=46)	p
HSV klinisch/Kultur positiv			
10 Tage vor Entbindung	0	8 (17%)	0,001
Unter der Entbindung	0	4 (9%)	
Summe	0	12 (26%)	0,001
Sectioindikation			
Herpes genitalis	0	9 (20%)	0,001
Geburtshilflich	6 (13%)	6 (13%)	
Summe	6	15 (33%)	0,0

^aSchwangere mit HSV-2-AK oder klinischer Herpesanamnese erhalten mindestens 3 Tage vor der zu erwartenden Entbindung (niedergelassener Arzt!) Aciclovir (ACV).

■ **Tab. 10.10.** Maßnahmen bei Herpes genitalis (HG) in der Schwangerschaft (CDC 2002, CEG 2002)

Primärer HG	<p>Infektion im 1. oder 2. Trimenon:</p> <p>Akut</p> <ul style="list-style-type: none"> — Aciclovir wie bei Nichtschwangeren <u>und</u> — täglich Aciclovir in den letzten 4 Wochen vor der Geburt (Rezidivprophylaxe) <u>und</u> — primäre Sectio <p>Infektion im 3. Trimenon:</p> <ul style="list-style-type: none"> — Primäre Sectio — Falls vaginale Geburt unvermeidlich ist: Aciclovir für Mutter und Kind
Rezidivierender HG	<ul style="list-style-type: none"> — Keine Sectio, falls Patientin ohne Symptome bei der Geburt ist — Täglich Aciclovir in den letzten 4 Wochen: ist kosteneffektiver als keine Therapie und Sectio — Abstrichkontrolle präpartal: Effektivität nicht gesichert <p>Läsionen bei Geburtsbeginn: Kindliches Risiko bei vaginaler Geburt gering, Sectio, obwohl oft trotzdem durchgeführt, ist nicht evidenzbasiert</p>

Partner mit oraler Herpesanamnese Aciclovir/Valaciclovir zur Suppression nehmen sollte und die Frau auf rezeptiven orogenitalen Sex verzichtet, während HSV-2-negativen Frauen besonders im 3. Trimenon empfohlen werden sollte, Kondome benutzen zu lassen, wenn sie auf Sex nicht verzichten wollen!

Literatur

- CEG. 2002 National guideline for the management of genital herpes. *Sex Transm Infect* 2002; 78: 81–82
- CDC/Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002 MMWR 2002
- Dudda H. Die klinische und subklinische Reaktivierung von Herpes simplex-Virus bei Frauen. Dissertation. Universität Witten/Herdecke 2002
- Gardella C, Brown Z, Wald A, Selkes S, Zeh J, Morrow RA, Corey L. Risk factors for herpes simplex virus transmission to pregnant women: A couples study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 195:1891–1899
- Hof H, Dörries R. Medizinische Mikrobiologie. 3., kompl. überarb. und erw. Ausg. Georg Thieme, Stuttgart 2005
- Hoyme UB. Prophylaxe und Therapie des Herpes genitalis in der Geburtshilfe. *Gyn* 2005; 10:412–416
- Martius J. Herpes genitalis in der Schwangerschaft. *Geburtsh Frauenheilk* 1996; 56: M185–M187
- Petersen EE. Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe. 4., neu bearb. und erw. Aufl. Georg Thieme, Stuttgart New York 2003
- Reiff-Eldridge RA, Heffner CR, Ephross SA, Tennis TS, White AD, Andrews EB. Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy

- registries: Pharmaceutical Company Commitment. *Am J Obst Gynecol* 2000; 182: 159–163
- Rocklehurst P, Kinghorn G, Carey O et al. A randomized placebo controlled trial of suppressive aciclovir in late pregnancy in women with recurrent genital herpes infection. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 275–280
- Scott LL, Sanchez PJ, Jackson GL, Zeray F, Wendel GD jr. Aciclovir suppression to prevent cesarean delivery after first-episode genital herpes. *Obstetrics and Gynecology* 1996; 87:69–73
- Stockfleth E. Humane Herpesviren. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, Landthaler M (Hrsg.) *Dermatologie und Venerologie*, 5. Aufl. Springer, Heidelberg 2005, S 55–64
- Stray-Pedersen B. Aciclovir in late pregnancy to prevent neonatal herpes simplex. *Lancet* 1990; Sept 22: 756

10.10 Humane Papillomvirusinfektionen

10.10.1 Erreger

Es sind bis jetzt mindestens weit über 100 humane Virusgenotypen bekannt. Etwa die Hälfte davon verursacht Infektionen im Genitaltrakt. Oft können mehrere Virustypen in einer Läsion nachgewiesen werden (■ Tab. 10.11).

Es wird zwischen Low-risk- und High-risk-HPV-Typen unterschieden. Die Typen HPV 6 und 11 zählen zu den Low-risk-Typen, während die HPV-Typen 16, 18, 31, 33 und 35 (und vermutlich noch weitere) zu den High-risk-Typen zählen,

■ **Tab. 10.11.** HPV-Typen in Genitalläsionen (zur Hausen 1999)

Erkrankung	Virustyp
Condylomata acuminata	6, 11, 42, 44, 51, 55, 69, 70
Carcinoma in situ (CIN, VIN)	6, 11, 16, 18, 30-35, 39, 40, 42, 43, 45, 51, 52, 56, 57, 59, 61, 62, 64, 71
Zervixkarzinom, Vulvakarzinom	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54, 56, 66

■ **Tab. 10.12.** Low-risk- und High-risk-HPV-Typen. (Mod. nach Munzoll et al. 2003, de Villier et al. 2004)

Low risk	Typen 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81, 70 ^a
High risk	Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82, 26 ^b , 53 ^b , 66 ^b

^aTyp 70 gehört phylogenetisch (verwandt mit Typ 18) zu den High-risk-Typen, epidemiologische Daten weisen ihn aber als Low-risk-Typen aus.

^bTypen mit eingeschränkt gesicherter Zuordnung.

die regelmäßig in Vorstadien des Zervixkarzinoms und im invasiven Zervixkarzinom nachgewiesen werden (■ Tab. 10.12).

10.10.2 Infektionsablauf und Epidemiologie

In Abhängigkeit vom Sexualverhalten werden bis zu 50% der Frauen (und Männer) mit einem Häufigkeitsspitzen zwischen dem 20. und 25. Lebensjahr infiziert. Benigne genitoanale Warzen treten jedoch nur bei etwa 1% der sexuell aktiven Erwachsenen zwischen dem 15. und 45. Lebensjahr auf (Gross 2005). Bei 80% der HPV-Infizierten ist nach einem Zeitraum von einem Jahr HPV nicht mehr nachweisbar, d. h. eine HPV-Infektion ist sehr häufig, meisten transient und führt nur in seltenen Fällen zu sichtbaren Läsionen.

In einer englischen Studie an archivierten Zervikalproben von 710 Frauen im Alter von mehr als 51 Jahren konnte allerdings festgestellt werden,

dass etwa 21% der Abstriche, die zuvor High-risk-HPV-negativ waren, nach 3 Jahren positiv ausfielen und damit höher als bei 21-jährigen (15,2%), 31-jährigen (14,1%) und 41-jährigen (13,3%) Frauen waren! Die Autoren führten das auf mögliche außereheliche Kontakte der Frauen oder deren Männer zurück (Grainge et al. 2005).

Es kommt zur Integration von Virus-DNA in das Wirtsgenom. Dabei spielen die Gene E6 und E7 eine wichtige Rolle, denn bei ihrer Expression kommt es zur Immortalisierung von Keratinozyten. Es resultiert eine Stimulation der Zellproliferation und eine verzögerte Zelldifferenzierung und -alterung. Bedingt durch unterschiedliche Aktivitäten der E6- und E7-Genprodukte resultieren bei HPV 6/11 Condylomata acuminata als gutartige Variante und bei HPV 16/18 zervikale oder vulväre intraepitheliale Neoplasien und Karzinome. Von den High-risk-HPV-positiven Frauen entwickeln 5–10% zytologische Auffälligkeiten (Weissenbacher et al. 2001).

Besteht eine HPV-Infektion im unteren Genitaltrakt über mehrere Jahre fort, kann sich eine Krebsvorstufe entwickeln. Allerdings führen weniger als 1% der persistierenden High-risk-HPV-Infektionen nach einem Intervall von durchschnittlich 15 Jahren zum Karzinom. Dabei spielen andere Kofaktoren wie Immunsuppression, HIV-Infektion, Rauchen, Chlamydieninfektionen und v. a. genetische Faktoren eine bedeutende Rolle. Es wird angenommen, dass eine genitale HPV-Infektion lebenslang persistieren und bei Immunschwäche aus der Latenz reaktiviert werden kann.

Da besonders junge Frauen in 90% der Fälle neu erworbene HPV-Typen innerhalb eines Jahres wieder verlieren, sollte gerade bei ihnen im Fall von Dysplasien der Portio nicht vorschnell eine Konisation durchgeführt werden.

Auch in intraepithelialen Neoplasien der Vulva und des Anus (und ebenso des Penis) werden regelmäßig, allerdings seltener als in zervikalen Neoplasien, die Genome von HPV 16, 18, 31, 33 und 35 gefunden.

HPV-assoziierte intraepitheliale Neoplasien sind auch der Morbus Bowen, die Erythroplasie de Queyrat (die heute nicht mehr gesondert aufgeführt wird) und die bowenoide Papulose, bei denen es sich um VIN-III-Varianten handelt.

Die Prävalenz der Anogenitalwarzen liegt bei etwa 1–2% der sexuell aktiven Bevölkerung im Alter zwischen 15 und 49 Jahren. Weltweit gilt die HPV-Infektion mit jährlich 30 Mio. Erkrankungen als eine der häufigsten sexuell übertragbaren Virusinfektionen.

10.10.3 Übertragung

Normalerweise werden die Viren durch Geschlechtsverkehr übertragen. Allerdings ist auch eine Schmierinfektion auf anderem Wege oder durch gemeinsames Baden und möglicherweise auch durch kontaminierte Gegenstände möglich.

Die Erstinfektion beginnt mit der Kohabitarche, zumal besonders Teenager – wie bei allen STDs – für die Erstinfektion besonders empfänglich sind. Die Inkubationszeit beträgt Wochen bis Monate. Wichtigster Risikofaktor ist die Anzahl der Sexualpartner während des Lebens (Karlsson et al. 1995). Wichtige Risikofaktoren sind darüber hinaus Nikotin, aber auch Cannabis, Kokain und Immunsuppressiva.

Es gibt auch die Möglichkeit der Infektion des Neugeborenen während der Geburt durch die Mutter sowohl bei latenter Infektion als auch bei Vorhandensein genitaler Läsionen. Dadurch kann es in seltenen Fällen später beim Kind zu Larynxpapillomen kommen. Eine Indikation zum Kaiserschnitt ist deshalb aber nicht gegeben. Eine zwingende Indikation zur primären Sektio ist aber dann zu stellen, wenn die Scheide und der Damm durch zahlreiche Kondylome verlegt sind und quasi ein Geburtshindernis besteht (■ Abb. 10.27). Auch wäre ein Dammriss oder Dammschnitt dann nicht sachgerecht zu versorgen.

Es ist inzwischen erwiesen, dass Mädchen, die z. B. mit 2 oder 4 Jahren genitale Warzen bekommen, diese Infektion bei der Geburt durch die Mutter erworben haben können, so dass nicht automatisch ein sexueller Missbrauch vorliegen muss. Dennoch sollte immer daran gedacht werden. In einer großen Studie an Kindern mit Genitalwarzen konnte nämlich gezeigt werden, dass nur in 43% der Fälle sexueller Missbrauch vorgelegen hatte (Ingram et al. 1992).

Die Frage erfordert im Einzelfall Sachkenntnis und Diplomatie. Bei Kindern unter 3 Jahren werden

HPV-Infektionen hauptsächlich nichtsexuell erworben, z. B. durch Übertragung bei der Geburt oder durch Inokulationen durch Warzen an den Fingern des Kindes selbst, von Kontaktpersonen oder durch kontaminierte Gegenstände (Schäd et al. 2005).

10.10.4 Klinik

Es wird zwischen 4 verschiedenen klinischen Varianten unterschieden:

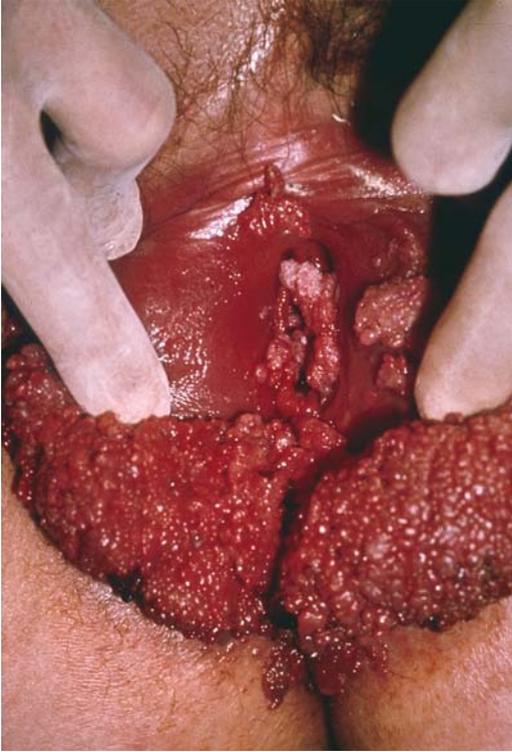
1. Condylomata acuminata (spitze Kondylome, Feigwarzen)
2. Condylomata plana vorwiegend an der Zervix uteri (und dem Präputium penis; Papillome)
3. Bowenoides Papulose und Morbus Bowen
4. Condylomata gigantea (destruierende Form der Riesenkonddylome; Buschke u. Löwenstein 1896).

Condylomata acuminata (Feigwarzen) befinden sich meistens im Bereich der hinteren Kommissur, aber auch an den Labia minora und majora, im Introitus vaginae (■ Abb. 10.26–10.28), in der gesamten Vagina und an der Zervix, an oder in der Urethra, peri- und intraanal, aber auch gelegentlich extragenital (Mamille, Mundschleimhaut, Larynx).

Condylomata plana bzw. Papillome befinden sich typischerweise an der Zervix uteri und sind häufig mit HPV 16 und 18 assoziiert.



■ Abb. 10.26. Condylomata acuminata



▣ **Abb. 10.27.** 16 Jahre, Aufnahme zur Geburt, massiv Kondylome. Hier wurde ein Kaiserschnitt durchgeführt, da ggf. ein Dammriss nicht zu versorgen gewesen wäre



▣ **Abb. 10.29.** 36 Jahre, bowenoide Papulose der Vulva



▣ **Abb. 10.28.** Condyloma acuminatum

Bei der **bowenoiden Papulose** handelt es sich um meist flache, oft dunkel bräunlich pigmentierte genitale Papeln bei relativ jungen Frauen (▣ Abb. 10.29), die fast immer durch HPV 16 oder 18 verursacht werden. Sie werden heute unter den VIN-III subsummiert. Sie haben allerdings eine hohe Rate an spontaner Rückbildung und entarten nur selten maligne.

Der **Morbus Bowen** (und die Erythroplasie de Queyrat) sind intraepitheliale Neoplasien Grad 3 mit großer Ähnlichkeit zur bowenoiden Papulose. Sie treten jedoch meist erst nach dem 45. Lebensjahr auf und kommen meist als solitäre makulopapulöse Effloreszenz vor (▣ Abb. 10.30 und 10.31).

Bei den **Condylomata gigantea** handelt es sich um schnell wachsende, beet- oder tumorförmige Riesencondylome, die hauptsächlich HPV 6 und 11 enthalten. Sie beginnen als Warzen, entarten aber mit destruierendem Wachstum zu verrukösen Plattenepithelkarzinomen.



▣ Abb. 10.30. Morbus Bowen der Vulva

10.10.5 Symptome

Genitalwarzen können innerhalb von 2–4 Wochen auftreten und verursachen normalerweise keine Beschwerden, nur selten leichten Juckreiz, Fluor oder auch als Folge von Verletzungen Kontaktblutungen. Allerdings beeinträchtigen sie die Psyche und das Sexualleben aus kosmetischen Gründen, aber auch aus Angst vor Krebs erheblich. Sie können über Monate und Jahre persistieren, heilen aber in 20–30% der Fälle spontan ab, besonders nach der Schwangerschaft und nach Absetzen eventueller immunsuppressiver Therapien.

Die wichtigste Komplikation ist die maligne Entartung. Beim Zervixkarzinom liegt der Altersgipfel zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr, bei den Vulva- und Peniskarzinomen nach dem 60. Lebensjahr. Sie entstehen wie das Zervixkarzinom nach und nach über Vorläuferläsionen, den intraepithelialen Neoplasien Grad I–III.



a



b

▣ Abb. 10.31a, b. Erst nach Toluidinblauprobe fallen 2 weitere Läsionen auf

10.10.6 Diagnostik

Meistens ist die äußere Erscheinung einzelner oder auch rasen- oder gruppenartig angeordneter Kondylome typisch.

An der Portio werden kleine, flache Kondylome mit dem bloßen Auge übersehen. Hier hilft die Kolposkopie mit Essigsäure weiter, die die Läsionen als essigweiße, meist gut abgrenzbare Erhabenheiten hervortreten lässt (siehe auch Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe). Beim Essigsäuretest werden für das äußere Genitale 5%ige und für Vagina, Zervix und Anus 3%ige Essigsäure mit einem Wattetupfer aufgetragen. Nach etwa 5 min(!) erfolgt die Inspektion mit dem Kolposkop. Die scharf begrenzte Weißfärbung mit sichtbaren Gefäßen, die eine Punktierung oder ein Mosaik ergeben können, ist für den Geübten typisch. Eine kolposkopische Untersuchung ist bei gezielten Gewebeatnahmen ein Qualitätsmerkmal und dringend empfehlenswert. Wegen der relativ hohen falsch-negativen Ergebnisse wird auch eine gezielte zytologische Untersuchung unter kolposkopischer Sicht aus dem Bereich mit den größten Veränderungen empfohlen (Weissenbacher et al. 2001).

Dabei ist die Münchener Nomenklatur II zu benutzen. Partner von Patientinnen mit genitalen Warzen sowie rezidivierenden CIN/VIN etc. sollten untersucht und bei sichtbaren Veränderungen ebenfalls behandelt werden.

10.10.6.1 Weitere Diagnostik

Bei Läsionen durch humane Papillomviren sollte auf sexuell übertragbare andere Erkrankungen untersucht werden. Die deutschen wie die internationalen Leitlinien empfehlen in der Regel eine Syphilisserologie sowie bei vorliegendem Verdacht und bei geplanter Operation die HIV-Serologie sowie fakultativ die Hepatitis-B-Serologie.

Bei entsprechendem Verdacht oder Symptomen sollen ebenfalls die Chlamydien-PCR, die Kultur auf *Neisseria gonorrhoeae* und das Nativpräparat (Trichomonaden) durchgeführt werden (Gross 2005, Weissenbacher et al. 2001).

Urethroskopie. Etwa 20% der Kondylome sind in der proximalen Urethra lokalisiert und sollten evtl. deshalb in Kooperation mit einem Urologen identifiziert werden.

Anoskopie/Proktoskopie. In ebenfalls bis zu 20% der Fälle haben Frauen mit *Condylomata acuminata* der Vulva und Vagina auch solche im Anus. Wenn eine Proktoskopie durchgeführt wird, sollten vorher perianale Warzen entfernt sein, um nicht Viruspartikel iatrogen in den Darm zu verschleppen.

Zytologische Untersuchungen sind zum HPV-Nachweis nicht geeignet.

10.10.6.2 HPV-Nachweis im Labor

Es gibt verschiedene Nachweise mit unterschiedlicher Empfindlichkeit. Für die Verlässlichkeit der Ergebnisse sind die Erfahrungen des Labors von entscheidender Bedeutung, besonders bei der PCR-Methode. HPV lässt sich in Zellkultur nicht anzüchten.

Deshalb sind die etablierten Methoden zum HP-Virus-Nachweis:

- Hybrid-Capture-Microplate-Assay (HCII, Firma Digene, USA). Er ist in Sensitivität und Spezifität mit der PCR vergleichbar, einfach durchzuführen, gut zu reproduzieren und der am besten standardisierte HPV-Nachweis. Die einzelnen HPV-Typen werden dabei nicht nachgewiesen, sondern lediglich Gruppen, z. B. Low risk (6, 11, 42, 43, 44) und High risk (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68).
- Polymerasekettenreaktion (PCR), die allerdings erhebliche qualitative Unterschiede in den Laboratorien aufweisen kann. Der Test ist wegen seiner höchsten Genauigkeit in entsprechenden Einrichtungen für wissenschaftliche Einrichtungen die Methode der Wahl.

10.10.7 Therapie

Es gibt zurzeit kein Therapieverfahren, das Genitalwarzen sicher, vollständig und dauerhaft entfernt, und alle Verfahren sind mit unangenehmen Hautreaktionen an der Läsion verbunden (Gross 2005, van Krogh et al. 2000). Trotz erfolgreicher Therapie

kann HPV-DNA im Gewebe verbleiben und wieder Läsionen verursachen. Das kommt innerhalb von 6 Monaten nach zunächst erfolgreicher Therapie in mindestens 20–70% der Fälle vor (Gross 1997).

Grundsätzlich gibt es chirurgische Verfahren (Schere, Messer, Kürette), Kryotherapie, Elektrotherapie, Lasertherapie (CO₂- oder Neodymium-YAG-Laser), kaustische Therapie (Trichloressigsäure), Chemotherapie mit Podophyllotoxin und zusätzliche Immuntherapien mit Interferon- β bzw. Imiquimod.

In einer dauerhaften sexuellen Partnerschaft ist eine Kondomanwendung bei HPV-assoziierten Erkrankungen ohne nachgewiesenen Effekt, allerdings sollten andere STIs ausgeschlossen bzw. behandelt sein.

Das toxische Podophyllin wird heute nicht mehr empfohlen.

Unter den empfehlenswerten Therapieverfahren für genitoanale Warzen ist die ärztlich verordnete Selbsttherapie mit Podophyllotoxin 0,15% Creme bzw. 0,5%, Imiquimod-5%-Creme und Interferon- β -Gel (0,1 Mio. IE/g adjuvant) evidenzbasiert.

Als ärztlich durchgeführte Therapie sind Trichloressigsäure, Kryotherapie, Elektrotherapie und Lasertherapie sowie Scherenschlag und Kürettage evidenzbasiert.

Podophyllotoxin 0,5%-Lösung soll vom Patienten mit einem Wattetupfer, 0,15%-Creme mit dem Finger 2-mal täglich über 3 Tage auf die Warzen aufgetragen werden. Danach soll 4 Tage Pause sein. Dieser Zyklus kann bis zu 4-mal wiederholt werden. Als maximal therapierbare Warzenfläche gelten 10 cm² mit einer maximalen Tagesdosis von 0,5 ml.

Imiquimod ist das erste lokale Immunstimulans. Imiquimod-5%-Creme wird 3-mal pro Woche nachts bis zu maximal 16 Wochen auf die Warzen aufgetragen. Das behandelte Areal soll 6–10 h später mit Wasser abgewaschen werden. Die Rezidivrate liegt hier unter 20%.

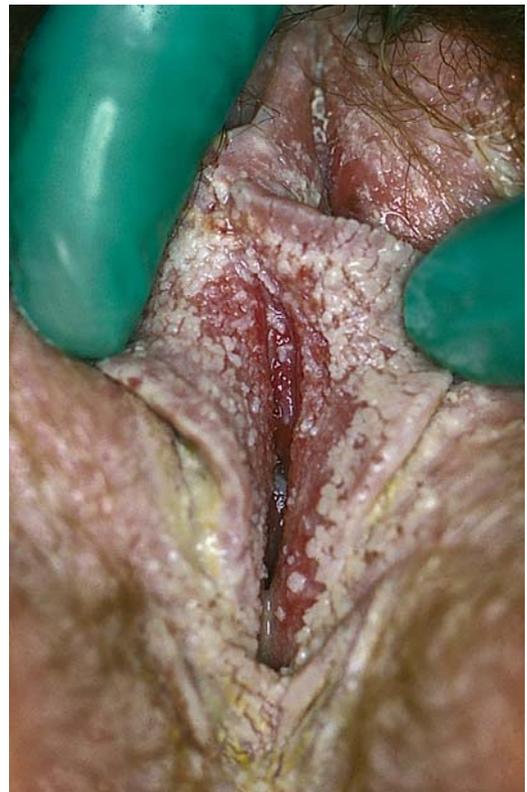
Nach Abtragung von genitoanal Warzen kann adjuvant als Rezidivprophylaxe Interferon- β -Gel 0,1 Mio. IE/g 5-mal pro Tag über die Dauer von 4 Wochen aufgetragen werden. Die maximal therapierbare Warzenfläche ist 10 cm².

Alle 3 genannten Therapieformen sind während der Schwangerschaft kontraindiziert und

nicht für Schleimhäute sowie bei Patienten mit Immunsuppression zugelassen.

Podophyllotoxin und Imiquimod können die gesunde Haut erheblich reizen. Deshalb kann es bei Behandlung multipler Warzen zu schmerzhaften Erosionen kommen (■ Abb. 10.32).

Über 85%ige Trichloressigsäure führt zu Zellnekrosen. Sie wird vom Arzt mit einem Wattetupfer, insbesondere bei kleinen, unverhornten Condylomata acuminata, im Schleimhautbereich aufgebracht. Die Therapie wird wöchentlich wiederholt. Es kann zu Brennen und Schmerzen kommen. Die Läsionen heilen ohne Narbenbildung ab. Die Anwendung in der Schwangerschaft ist erlaubt, doch hier ist Vorsicht am gesunden Epithel bzw. bei Überdosierung geboten. Eine Neutralisation ist mit Natriumkarbonat möglich.



■ **Abb. 10.32.** Schmerzhafte schwere toxische Hautreaktion etwa 8 h nach Betupfen zahlreicher kleiner Kondylome, aber auch der gesunden Umgebung, mit Podophyllinlösung

Bei der Kryotherapie wird flüssiger Stickstoff im Sprayverfahren oder mit einem Wattetupfer aufgetragen. Eine Wiederholung ist nach 1 oder 2 Wochen möglich. Als Nachteil gelten neben den möglichen lokalen Komplikationen häufige Rezidive.

Die verschiedenen chirurgischen Verfahren einschließlich Elektrotherapie oder Laser bedürfen einer lokalen oder allgemeinen Anästhesie. Bei der Laser- und Elektrotherapie können im Feinstaub infektiöse Viruspartikel vorkommen, so dass Gesichtsmaske, Schutzbrille und Rauchabsaugung vorgeschrieben sind.

Obwohl dieses Verfahren die Läsionen sofort beseitigt, sind Rezidive in bis zu 75% der Fälle möglich. Deshalb sollten die Patientinnen präoperativ auch zum Schutz des Arztes über die häufigen Rezidive aufgeklärt werden, damit nicht der falsche Vorwurf einer unzureichenden Behandlung aufkommt. Bei Warzen im Meatus urethrae, im Analkanal und in der Vagina werden neben der Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff die chirurgischen Verfahren empfohlen, in der Vagina ebenfalls die Trichloressigsäure. An der Cervix uteri wird der CO₂-Laser empfohlen.

Vor Therapie der Läsionen ist eine histologische Sicherung immer empfehlenswert bzw. notwendig.

Das Carcinoma in situ bzw. der Morbus Bowen müssen histologisch im Gesunden exzidiert werden.

Die bowenoide Papulose kann nach histologischer Sicherung auch chirurgisch abgetragen werden. In behaarten Bereichen sollte sie jedoch wegen der Gefahr von Invasion und Rezidiven immer exzidiert werden. Notwendig ist auch eine sorgfältige Nachsorge.

Bei kolposkopisch positiver Essigsäurereaktion, z. B. an der Portio, ohne erkennbare typische Läsionen ist eine Gewebeprobe erforderlich. In unklaren Fällen ist der Test nach 3 Monaten zu wiederholen.

10.10.8 Impfung

Im Jahr 2007 sollen wenigstens 2 Impfstoffe auf den Markt kommen. Es handelt sich um DNA-freie Viruspartikel, die hoch spezifisch wirken (Ault 2005). Deshalb müssen verschiedene HPV-Typen in eine

effiziente Prophylaxe eingeschlossen werden. Außerdem können Impfstoffe verwendet werden, die das Immunsystem zur Abstoßung HPV-positiver Zellen anregen und damit zur Therapie bereits bestehender Läsionen geeignet sind (Harper et al. 2004, Villa et al. 2005).

- Gardasil (Sanofi-Pasteur-MSD) ist ein gegen die HPV-Typen 6,11, 16 und 18 gerichteter Wirkstoff, dessen »virus-like-particles« (VLP) aus Hefezellen hergestellt werden. Die VLP bestehen aus leeren Viruskapsiden, die neben dem Struktur-(Hüll-)Protein auch nichtstrukturelle HPV-Proteine wie E6 oder E7 (Onkoproteine) enthalten, so dass eine humorale und eine zytotoxische T-Zell-Antwort hervorgerufen werden, die Ansätze für eine Prophylaxe und für eine Therapie ermöglichen (Brummer 2006). Die Impfung erfolgt intramuskulär und wird nach 2 und 6 Monaten wiederholt. Sie soll bei 9- bis 25-jährigen Mädchen/Frauen indiziert werden und dient sowohl der Verhinderung als auch der Behandlung einer HPV-Infektion mit den oben angegebenen Typen. Man rechnet bei Genitalwarzen durch HPV 6 und 11 mit einer Effektivität von 90–100%, bei HPV-16- und -18-bedingten CIN II, III um 90% und CIN I um 50%. Die Serokonversionsraten sollen weit über der natürlichen Immunogenität nach einer Infektion liegen. Man rechnet mit Schutzdauern von Jahren. Es erfolgt eine gleichzeitige Impfung gegen Hepatitis B (persönl. Mitteilung Sanofi-Pasteur-MSD 2005).

- Der Wirkstoff Cervarix (Glaxo-Smith-Kline) richtet sich gegen die HPV-Typen 16 und 18 und wird aus Insektenzellen hergestellt. Die Impfung erfolgt intramuskulär und wird nach 1 und 6 Monaten wiederholt. Sie ist indiziert bei 10- bis 24-jährigen Mädchen/Frauen und dient der Verhinderung und der Behandlung einer Infektion. Man erwartet eine Effektivität bei der persistierenden Infektion von über 85%, allerdings keine Effektivität bei einer Erkrankung. Die Serokonversionsraten sind ebenfalls weit über der natürlichen Immunogenität nach Infektion und dauern Jahre an (persönl. Mitteilung Glaxo-Smith-Kline 2005).

Literatur

- Ault K. HPV Vaccine. 9th World Congr Inf Immunol Dis Obstet Gynecol Urol Dermatol, 19-26 Nov 2005, Maceio/Brazil
- Brummer O. Grundlagen und Perspektiven der Vakzinierung gegen HPV. *Gyn* 2006; 11: 124–127
- Buschke A, Löwenstein L. Über carcinomähnliche Condylomata acuminata des Penis. *Berlin Klin Wochenschr* 1896; 4: 1726–1728
- Grainge MJ et al. Cervical human papillomavirus screening among older women. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1680–1685
- Gross G. Therapy of human papilloma virus infection and associated epithelial tumors. *Inter Virology* 1997. 40: 368–377
- Gross G. Condylomata acuminata und andere HPV-assoziierte Krankheitsbilder des Genitale und der Harnröhre. Leitlinie der Deutschen AWMF online 2005
- Harper DM, Franco EL, Wheder C et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infections with human papilloma virus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757–1765
- Ingram L, Everett VD, Lyra PR et al. Epidemiology of adult sexually transmitted disease agents in children being evaluated for sexual abuse. *Pediatr Infect Dis* 1992; 11: 945–950
- Karlsson, Johnsson M, Edlund et al. Lifetime number of partners as the only independent risk factor for human papilloma virus-infection: A population based study. *Sex Transm Dis* 1995; 22: 119–126
- Krogh G van, Lacey CJN, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European course on HPV-associated pathology: Guidelines for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Inf* 2000; 76: 162–168
- Munoz N, Bosch FX, Sanjose S de, Herrero R et al., International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518–527
- Schäd SG, Wieland U, Groß GE. Condylomata acuminata bei einem zweieinhalbjährigen Mädchen: Hinweis auf sexuellen Missbrauch. 55. Jahrestagung der Deutschen STD-Gesellschaft zur Prävention sexuell übertragbarer Krankheiten, Hannover 02.–05.06.2005
- Villa LI, Costa RLR, Petta CA et al. Prophylactic quadrivalent human papilloma virus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. <http://oncology.thelancet.com> (Lancet online April 7, 2005)
- Weissenbacher ER, Schneider A, Gissmann L et al. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion des weiblichen Genitale (aus der Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, der European Society for Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology und der International Infectious Disease Society in Obstetrics and Gynecology-Europe, der Deutschen STD-Gesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Urologie und der Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie, einer Sektion der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe). *Eur J Infect Immunol Dis Obstet Gynecol* 2001 (Suppl. 1); 4 und 5: 1–12
- Villiers EM de, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324: 17–27
- zur Hausen H. Papilloma viruses in human cancers, *Proc Assoc Am Physicians* 1999, 111: 581–587

10.11 Filzläuserkrankungen (Phthiriasis pubis)

Zu den sexuell übertragbaren ektoparasitären Erregern zählen Filzläuse und Krätzmilben. Die durch hervorgerufenen Erkrankungen nennt man Epizoonosen bzw. Pedikulosen. Neben der Filzlaus kommen noch die Kleiderlaus (*Pediculus humanus corporis*) und die Kopflaus (*Pediculus humanus capitis*) vor.

Die Filzlaus (*Phthirus pubis*) (Abb. 10.33) ist knapp 2 mm groß und hat wie alle Insekten 3 Beinpaare, von denen das 2. und 3. starke Klauen besitzt, mit denen sie sich an Haaren in der Nähe der Haut festhalten kann. Sie sitzt dort relativ reglos, ist bei flüchtigem Blick leicht zu übersehen und wirkt wie ein dunkelbraunes Krümelchen, das unter kolposkopischer Sicht seine wahre Identität offenbart.

Die befruchteten Weibchen kleben ihre etwa 80–100 Eier (Nissen), die ca. 0,8 mm lang sind, mit einem wasserunlöslichen Kitt an die Haare, wo die



Abb. 10.33. Filzlaus im Mikroskop (10fach)

Larven nach etwa 8 Tagen schlüpfen, 3 Häutungen durchlaufen und schon nach 2–3 Wochen wieder geschlechtsreif sind (Rufli 2005).

Die Insekten ernähren sich vom Blut ihres Wirtes und können eine Hungerzeit von bis zu 1 Woche überleben.

10.11.1 Übertragung

Die Übertragung erfolgt durch direkten Körperkontakt zwischen behaarten Regionen und kann seltener auch über Kleidungsstücke etc. möglich sein.

10.11.2 Klinik

Da Filzläuse behaarte Körperregionen mit apokrinen Schweißdrüsen bevorzugen, werden sie besonders in der Schambehaarung, aber auch in der Achsel und (verstärkter) Brust- und Bauchbehaarung gefunden. Selten sind sie, besonders bei kleinen Kindern, auf Kopf, Augenbrauen und Wimperbehaarung zu finden.

Juckreiz ist weniger stark ausgeprägt, deshalb fehlen auch meist Kratzeffekte. Wohl aber kann man die Filzlausstiche als kleine graublau Fleckchen (Maculae coeruleae), die Folge winziger Hämorrhagien sind, deutlich erkennen.

10.11.3 Diagnostik

Maculae coeruleae und der unter Lupenbetrachtung eindeutige Nachweis der Läuse und ihrer Nissen sind beweisend.

10.11.4 Therapie

Sämtliche Körperbehaarung und der Sexualpartner, ggf. auch andere Kontaktpersonen (z. B. Mutter und Kind) müssen untersucht und behandelt werden. Dazu gibt es Lotionen und Shampoos, von denen erstere effektiver sind (CDC 2002).

Folgende Präparate für Filz- und Kopfläuse sind in Deutschland auf dem Markt:

- Lindan (Jacutin-Emulsion, Jacutin-Gel, Dede-tex-Haarwäsche-N-Gel). Das Präparat ist in der Schwangerschaft kontraindiziert
- Permethrin (Infectopedicul) ist in der Schwangerschaft und Stillzeit sicher (Scott 2002).
- Pyrethrumextrakte aus Blüten von Chrysanthemen, in der Schwangerschaft erlaubt
- Cocosöl (Aesculo-Gel-L), keine Kontraindikation in der Schwangerschaft

Bei allen Präparaten handelt es sich meistens um eine Ein-Tag-Therapie. Es empfiehlt sich jedoch eine Wiederholung nach etwa 1 Woche (Leitlinie).

Aufgrund von Resistenzen kann es zu Therapieversagern kommen. Es wird dann empfohlen, die Präparate zu wechseln.

Literatur

- CDC. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2002. MMWR 2002; 51: No. RR-6:1–78
- Scott G. Revised UK national guidelines on sexually transmitted infections and closely related conditions 2002. Sex Transm Infect 2002; 78: 81–82
- Rufli T. Epizoonosen. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, Landthaler M (Hrsg.) Dermatologie und Venerologie, 5. Aufl. Springer, Heidelberg 2005, S 292–310

10.12 Krätze (Scabies)

Die Erkrankung wird durch die Krätzmilbe (früher *Sarcoptes scabiei*, heute *Acarus siro* var. *hominis*) übertragen. Diese Milbe gehört zu den Spinnentieren und lebt nur auf dem Menschen. Die Weibchen sind 0,3–4 mm groß, die Männchen nur halb so groß. Die Weibchen graben sich einen subkornealen Gang in der Epidermis und legen an dessen Ende in einer kolbenartigen Auftreibung täglich 2–3 Eier ab. Während die Männchen bereits mit der Befruchtung der Weibchen ihr Lebenswerk vollbracht haben und absterben, leben die Weibchen mehrere Wochen. Aus den Eiern werden 6-beinige Larven, und aus ihnen entstehen die 8-beinigen Nymphen (Spinnentiere haben 4 Beinpaare), die schon nach 3 Wochen geschlechtsreif sind. Alle Stadien leben unter Hornschuppen auf der Haut. Die Übertragung geschieht über engen

Körperkontakt, besonders Bettwärme. Bis es zu ersten Symptomen kommt, vergehen 3–6 Wochen.

10.12.1 Klinik

Typisch ist der starke Juckreiz, besonders bei Bettwärme. Sekundär kommt es als Ausdruck der Sensibilisierung auf die Milbe und ihren Kot zu feinen Papeln, die aufgrund der Kratzeffekte mehr oder weniger stark bis zu eitrigen Krusten verändert sein können.

Die Klinik ist stark vom Immunitätsgrad bzw. der Sensibilisierung des Patienten abhängig. Man sieht einzelne, mehrere Millimeter bis Zentimeter lange Milbengänge und als Ausdruck der allergischen Reaktion Ekzeme. Diese befinden sich grundsätzlich am ganzen Körper, v. a. aber an den Interdigitalfalten der Hände und Füße, dem Brustwarzenhof, der Nabelregion sowie bei beiden Geschlechtern in der Genitalregion (Rufli 2005, Sunderkötter 2005).

10.12.2 Diagnostik

Wichtig ist zunächst, auch bei gepflegten Patientinnen an diese Möglichkeit zu denken. Man sucht mit der Lupenvergrößerung des Kolposkops nach Gängen und darin nach Milben. Dazu kann ein Milbengang mit einer Nadel oder der Spitze eines Skalpell geöffnert werden, um die Milbe zu entfernen und unter dem Mikroskop zu identifizieren. Ein Tropfen Farblösung (z. B. Tinte eines Filzschreibers plus ein Tropfen Alkohol) lassen durch die Kapillarität den Gang sichtbar werden. Im Gegensatz zu Filzläusen bewegen sich ihre Beine lebhaft.

Auch kann ein Tesafilmabriss von Haut hilfreich sein, Eier und leere Eihüllen sowie Kotballen der Milben zu identifizieren.

Beim Milbennachweis muss die gesamte häusliche Umgebung mit allen Kontaktpersonen untersucht und behandelt werden.

Als *Scabies norvegica* (Borkenkrätze, *Scabies crustosa*) bezeichnet man eine seltene, ausgesprochen kontagiöse Variante der Scabies mit massiven ausgedehnten Hauterscheinungen. Sie betrifft meistens Patienten mit Immunschwächen.

10.12.3 Therapie

Mittel der Wahl ist Permethrin (Infectopedicul-lösung) 5%, das auch für Kinder geeignet ist und 1-mal für die Dauer von 12 h aufgetragen wird.

Mittel der 2. Wahl (Sunderkötter 2005) sind Gamma-Hexachlor-Cyclo-Hexan (Lindan, Jacutin), Benzylbenzoat (Antiscabiosum 10% für Kinder, 25% Emulsion) oder Crotamiton (Crotamitex-Gel-Lotio-Salbe). Außerdem muss sämtliche Körper- und Bettwäsche gewechselt werden und eine fettende Hautbehandlung zum Vermeiden eines postskabiösen Ekzems durchgeführt werden.

In der Schwangerschaft und Stillzeit sind zwar die genannten Präparate wirksam und gelten als unproblematisch, doch hat es Fallberichte von Intoxikationen (meist auf fehlerhafte oder irrtümlich systemische Anwendung) gegeben (Rufli 2005). Deshalb werden bevorzugt in der Schwangerschaft Crotamiton und Permethrin empfohlen, ebenso für Neugeborene sowie Säuglinge und Kleinkinder.

Während der Stillzeit können diese Präparate ebenfalls empfohlen werden, können jedoch bei entsprechendem Befall nicht auf die Brustareale aufgetragen werden, wenn in dieser Zeit gestillt wird.

Literatur

- Rufli T. Epizoonosen. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, Landthaler M (Hrsg.) *Dermatologie und Venerologie*, 5. Aufl. Springer, Heidelberg 2005, S 292–310
- Sunderkötter C. Scabies. 55. Jahrestagung der Deutschen STD-Gesellschaft, Hannover 02.–05. Juni 2005, Abstracts

Aszendierende Genitalinfektionen aus klinischer Sicht

- 11.1 Zervizitis – 204
- 11.2 Endometritis – 206
- 11.3 Salpingitis (Adnexitis, »pelvic inflammatory disease«, PID) – 208
- 11.4 Tubovarialabszess – 215
- 11.5 Perihepatitis (Fitz-Hugh-Curtis-Syndrom) – 217
- 11.6 Genitale Aktinomykose – 218

11.1 Zervizitis

Die Zervizitis ist eine Entzündung der Zervixdrüsen und wird besonders bei einer Ektopie gut beobachtbar.

Chlamydien und Gonokokken sowie die anaerob-aerobe Mischflora von Scheide und Zervix sind die wichtigsten Ursachen einer erregerbedingten Zervizitis. Auch Herpesviren können eine Zervizitis verursachen, doch tritt sie dann in aller Regel zusammen mit vaginalen und vulvären Erscheinungen auf.

Humane Papillomviren verursachen zwar Papillome und Kondylome, jedoch keine Zervizitis in diesem Sinne.

Mykoplasmen, *Actinomyces israelii* und *Mycobacterium tuberculosis* oder Oxyuren spielen bei Zervixinfektionen praktisch keine Rolle, obwohl z. B. eine Salpingitis durch *Actinomyces* oder Oxyuren möglich ist (Mendling u. Bethke 1986).

Die Abklärung einer Zervizitis ist nötig bei:

- zervikalem Fluor,
- Urethritis des Partners,
- mehr als 20 Leukozyten im Nativpräparat des Zervikalsekretes,
- Verdacht auf Salpingitis,
- ggf. bei der Sterilitätsabklärung,
- ggf. vor Einlage eines Intrauterinpressars.

Die Reduktion der Gefahr einer Zervizitis ist möglich durch

- Sexualverhalten,
- Partnerwahl,
- Barrieremethoden zur Verhütung,
- Ovulationshemmer, da sie durch Unpassierbarkeit des Zervixschleims das Risiko einer Aszension halbieren (Weström 1988).

Komplikationen einer Zervizitis ereignen sich durch verspätete oder mangelhafte Diagnostik und Therapie in Form von

- Salpingitis, Sterilität, Extrauterin gravidität, Partnerinfektion, ggf. Infektion des Neugeborenen,
- mittelbar auch Kollumkarzinom.

Außerdem entstehen durch Salpingitiden erhebliche Kosten für Krankenversicherung, Arbeitgeber und Staat.

11.1.1 Klinik

Die Patientin hat nicht unbedingt Beschwerden durch eine Zervizitis, eher fällt ihr eine gleichzeitige Urethritis unangenehm auf. Möglicherweise klagt sie über Fluor (Abb. 11.1).

Der Arzt sieht eine ödematöse, gerötete Ektopie, ggf. Kontaktblutungen, mukopurulenten, evtl. auch blutig tingierten, zervikalen Fluor.

Gelegentlich fällt zervikaler Fluor erst auf, wenn man mit den beiden Blättern des Spekulum Zervixsekret aus dem Muttermund drückt.

11.1.2 Diagnostik

Wie bei der vaginalen Diagnostik ist auch bei Verdacht auf Zervizitis zunächst ein Nativpräparat nötig. Man sieht im Nativpräparat aus Zervikovaginalsekret mehr als 25 Leukozyten pro Gesichtsfeld bei 400facher Vergrößerung bzw. 10 Leukozyten

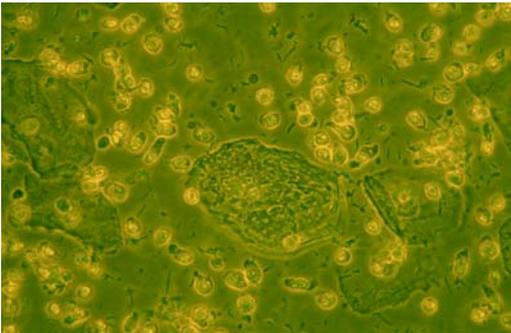


Abb. 11.1a, b. (Blutig-)jeitriger Fluor bei Zervizitis

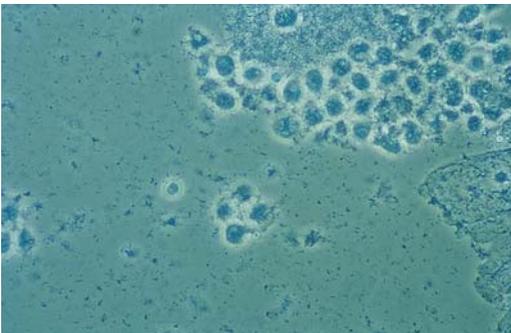
pro Gesichtsfeld bei 1000facher Vergrößerung (▣ Abb. 11.2 und 11.3; Halle et al. 2000).

Auch bei Fehlen vieler Bakterien oder einer bakteriellen Vaginose sollte dann wegen der Möglichkeit einer Chlamydieninfektion eine Zervizitis abgeklärt werden.

Es folgt dann ein Endozervikalabstrich auf Chlamydien: Zuerst wird der oberflächliche Schleim am Muttermund entfernt, danach wird ein zweiter Tupfer oder Zytobrush in den Zervikalkanal eingeführt, um 360° gedreht und möglichst ohne die Vaginalhaut zu berühren herausgenommen. Besonders zu achten ist auf den Verbleib des Tupfers im Transportmedium bei EIA (Enzymimmunoassay) und LCR (Ligasekettenreaktion, die zurzeit nicht üblich ist, da die PCR empfohlen wird) und die Entfernung des Abstrichtupfers aus dem Transportmedium bei der Nukleinsäureamplifikation (NAT) (Halle et al. 2000).



▣ Abb. 11.2. Mehr als 25 Leukozyten pro Gesichtsfeld (400fach) bei Zervizitis durch Chlamydien mit Döderlein-Flora (»Schlüsselzelle« mit Laktobazillen!)



▣ Abb. 11.3. Mehr als 25 Leukozyten pro Gesichtsfeld bei Zervizitis und gleichzeitiger bakterieller Vaginose

Gonokokkenkultur: Der intrazervikale (und urethrale) Abstrich wird mit einem Dakron- oder Calciumalginattupfer gewonnen. Vor der Entnahme von Zervikalabstrichen wird vorhandener Mukus mit einem Tupfer entfernt. Anschließend wird ein zweiter Abstrichtupfer in die Cervix uteri eingeführt und um 360° gedreht. Bei der Entnahme des Tupfers muss ein Kontakt mit der Vaginalwand vermieden werden.

Proben für die Kultur werden im Idealfall sofort auf auf 37°C vorgewärmten Selektivnährböden (z. B. Thayer-Martin-Agar) inokuliert und bei 35–37°C in 3–8% CO₂ inkubiert. Es stehen auch Objektträgernährböden mit CO₂-Generationsystemen zur Verfügung. Der sofortigen Inokulation der Proben sollte gegenüber dem Einsatz von Transportmedien der Vorzug gegeben werden, da Gonokokken in diesen Transportmedien nur 12–24 h vermehrungsfähig bleiben. Lagerungs- bzw. Transportzeiten sollten jedoch nur in begründeten Fällen 2–4 h überschreiten. Geeignete Transportmedien sind z. B. Amies-Medium mit Holzkohle oder modifiziertes Stuart-Medium.

Methylenblau- oder Gramfärbungen zum Nachweis von intrazellulären gramnegativen Diplokokken werden für die Diagnostik der Gonorrhö der Frau seit Jahrzehnten als obsolet betrachtet (► Abschn. 10.2).

Zum Ausschluss eines Herpes genitalis sind neben Anamnese und Klinik Abstriche direkt aus der Läsion mit einem sterilen, dünnen, mit sterilem Aqua destillata angefeuchteten Dacron- oder Watte-tupfer durch kräftigen Abstrich nach Entfernung von oberflächlichem Schleim zu entnehmen (keine Calciumalginattupfer verwenden, da sie die Virusanzucht beeinträchtigen könnten) (► Abschn. 12.1, Abstrichtechniken).

Literatur

- Halle E, Bollmann R, Blenk H et al. Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. Genitalinfektionen Teil I, Teil II. Urban & Fischer, München 2000
- Mending W, Bethke BA. Oxyuriasis des Eileiters. Gynäkol Prax 1986; 10: 711–714
- Weström L. Recent advantages in P.I.D. in Sweden. III. Int Workshops Infekt Gynäkol Geburtsh München 18.–20.2.1988

11.2 Endometritis

Im Rahmen von aszendierenden Infektionen sind Zervizitis, Endometritis und Salpingitis häufig nicht klinisch oder therapeutisch zu trennen. In allen diesen Fällen ist das Keimspektrum, abgesehen von den wenigen spezifischen Infektionen, polymikrobiell.

Typischerweise ist die junge, sexuell aktive, nichtschwängere Frau betroffen. Nach Weström hat eine 16- bis 26-jährige Frau ein 20fach höheres Risiko, eine aszendierende Genitalinfektion zu erleiden, als eine 26- bis 36-jährige Frau mit gleichem Sexualverhalten. Als Risikofaktoren gelten deshalb das jugendliche Alter, die frühe Kohabitarche, eine hohe Kohabitationsfrequenz, ein häufiger Partnerwechsel bzw. ein neuer Partner und dessen Sexualverhalten, ein Schwangerschaftsabbruch, sonstige transzervikale Eingriffe wie z. B. Einlage eines Intrauterin-pessars, der Zustand nach Abort oder Entbindung, venerische Erkrankungen und Adnexitiden in der Anamnese (Hoyme u. Neumann 2001).

Die nichtpuerperale Endometritis folgt meist einer Zervizitis und wird durch alle Faktoren, die die intakte humorale und zelluläre Abwehrbarriere der Zervix beeinträchtigen, begünstigt. Dazu zählen auch Schleimhautpolypen, submuköse Myome und Karzinome.

Frauen, die früher eine Salpingitis gehabt haben und erneut eine akute Zervizitis bekommen, haben ein erhöhtes Endometritisrisiko und sollten großzügig nach entsprechender Zervizitisdiagnostik antibiotisch therapiert werden (Eckert et al. 2004).

Die Endometritis im Wochenbett tritt als Folge einer operativen Entbindung, eines protrahierten Geburtsverlaufs nach vorzeitigem Blasensprung mit Amnionitis, nach manueller Plazentalösung oder bei Rückbildungsstörungen auf. Auch eine klinisch unauffällige zervikale Chlamydieninfektion kann zu einer späten Endometritis post partum führen, die sich 4–6 Wochen post partum in leichter Druckdolenz des Uterus, subfebrilen Temperaturen und Blutungsstörungen äußern kann.

11.2.1 Symptomatik der Endometritis

Die Symptome der akuten Endometritis sind uncharakteristisch. Meist klagt die Patientin über

dysfunktionelle Blutungen, Unterleibsschmerzen oder auch Fluor. Wichtig ist die entsprechende Anamnese.

11.2.2 Diagnostik

Neben Anamnese und klinischer Untersuchung sind die (erhöhten) Entzündungsparameter im Blut (CRP, Leukozyten) auffällig. Der mikrobiologische Erregernachweis aus der Zervix hat nur diagnostischen Wert bei Nachweis von Chlamydien, Gonokokken oder A-Streptokokken, da er ansonsten die zervikovaginale Standortflora widerspiegelt. Die bakterielle Vaginose erweist sich dabei als typischer Risikofaktor, so dass auch das Nativpräparat aus Vaginalsekret wichtig ist (gestörte Flora und Leukozyten). Es konnte bei 117 histologisch bestätigten Endometritiden mit gleichzeitiger bakteriologischer Untersuchung des Endometriums gezeigt werden, dass hauptsächlich anaerobe gramnegative Keime wie *Prevotella bivia*, andere anaerobe gramnegative Erreger, *Neisseria gonorrhoeae* (31%!) und *Chlamydia trachomatis* (18%) ursächlich beteiligt waren (Hillier et al. 1996).

Die sicherste Diagnose könnte histologisch durch ein Abradat gestellt werden, sofern es vorliegt.

Immer muss auch an eine Tuberkulose gedacht werden, die einerseits histologisch durch ein Abradat, andererseits durch den bakteriellen Nachweis, am besten aus Menstrualblut, oder die Polymerasekettenreaktion und die Antikörperreaktionen diagnostiziert werden kann.

11.2.3 Therapie

Einerseits kann die Abrasio sowohl Diagnostik als auch Therapie sein, wenn der Uterus entleert wird (Eckert et al. 2004). Ein liegendes Intrauterin-pessar sollte entfernt werden, da es als disponierender Faktor die Rezidivquote erhöht (nicht unbedingt die Heilungsquote). Ansonsten werden die üblichen Antibiotika gegeben, die auch bei der Zervizitis und Adnexitis empfehlenswert sind.

Bei schweren Fällen ist auch die operative Saniierung diskutabel.

Die tuberkulöse Endometritis ist eine hämatogene Infektion und wird in der Regel mit 300 mg Isoniazid 15 mg/kg KG, Ethambutol und 450 mg Rifampicin bei einem Körpergewicht bis 50 kg durchgeführt. Ethambutol wird 3 Monate lang gegeben, Isoniazid und Rifampicin 1 Jahr lang.

11.2.4 Endomyometritis mit Puerperalsepsis und Ovarialvenenthrombophlebitis

Eine schwere und lebensbedrohliche Form der puerperalen Uterusinfektion ist die Puerperalsepsis (Kindbettfieber), die durch Ovarialvenenthrombophlebitis kompliziert sein kann. Der typische Erreger ist *Streptococcus pyogenes* (A-Streptokokken) in Verbindung mit diversen Anaerobiern der vaginal- und lochialflora. Dabei spielen durch Superantigene induzierte inflammatorische Prozesse mit hohen Zytokinausschüttungen eine wichtige Rolle.

Selten kann auch *Clostridium perfringens* als zunächst harmloser Besiedler unter geeigneten Bedingungen aus der vaginalflora zum lebensbedrohlichen Erreger einer Puerperalsepsis werden (Montavon et al. 2005).

Es wird eine evtl. tödliche Kaskade initiiert, die über eine Thrombenbildung, Verbrauch von Protein C, Organversagen und Schock abläuft (Petersen 2003). Die Patientin hat zwar oft initial Fieber, aber mit zunehmender Gefahr und Schwere der Erkrankung eben auch kein Fieber und evtl. nur zu Beginn eine Leukozytose bei steigendem C-reaktivem Protein. Entscheidend für die Rettung der Frau ist, dass man an die Sepsis denkt! Deshalb sollten frühzeitig ein lochialabstrich und eine Blutkultur (ggf. Wiederholung) durchgeführt werden, die aber nicht abgewartet werden dürfen. Im Gegenteil ist die schnelle Gabe eines geeigneten Antibiotikums entscheidend. Am besten sind hoch dosiert Penicillin und Clindamycin gemeinsam. Dann sollten solche Fälle vermeidbar sein, in denen eine Hysterektomie die letzte Chance ist, das Leben der Frau zu retten.

Als das Puerperalfieber mit seinen Komplikationen noch nicht mit Antibiotika frühzeitig beherrscht werden konnte, ist die Ovarialvenenthrombophlebitis ein häufiges Ereignis gewe-

sen. Schultz (1948) wusste, dass im Puerperium entstehende Entzündungen der Adnexe über das Abflussgebiet der Vena ovarica fortschreiten können. Bei 209 von ihm dargestellten Fällen von Puerperalsepsis (die Patientinnen waren fast alle verstorben und obduziert worden) fand er 72-mal den Sepsisherd in einer durch Thrombophlebitis veränderten Vena ovarica, davon 41-mal rechts, 17-mal links und 14-mal beiderseits. Bei weiteren 81 Patientinnen fand sich der Sepsisherd im unteren Abflussgebiet des Uterus, nämlich den Venae uterinae, ebenfalls meist rechts. 29-mal lag er im Endokard. Beinvenen spielten eine untergeordnete Rolle. Eine Spontanheilung und Abkapselung des Abszessherdes konnte nach damaligen Erfahrungen in 20% der Fälle vorkommen.

Brown und Munsick (1971) berichteten ausführlich über 16 eigene Patientinnen mit postpartaler Ovarialvenenthrombose. Da allein 10 Erkrankungen bei 5693 Geburten während 15 Jahren in einem einzigen Krankenhaus (Albuquerque, New Mexico) beobachtet wurden, kamen sie zu dem Schluss, dass die Ovarialvenenthrombose nicht so selten ist, wie über sie berichtet wurde. Die Autoren empfahlen, dass eine sanfte tiefe Palpation lateral und oberhalb des Uterus zur richtigen Diagnose führen könne, was bereits Schottmüller (1928) wusste, wenn Patientinnen ab dem meist 2. postpartalen Tag hoch fiebern und über Schmerzen im unteren rechten Abdomen klagen. Im Fall einer postpartalen Ovarialvenenthrombophlebitis sei oft eine strangartige Resistenz durch die Bauchdecken tastbar.

Der Autor hat einen fast identischen Fall erlebt, als die Patientin nach Spontangeburt am 3. Wochenbetttag mit etwa 40°C Fieber, Druck- und Loslassschmerz am McBurney-Punkt sowie einer tastbaren walzenartigen Veränderung im rechten Unterbauch auffiel. Bei der damals unter der typischen Fehldiagnose Appendizitis im Wochenbett durchgeführten Laparotomie wurde eine auf 2–3 cm bis zum Eingang in die Vena cava verdickte, thrombosierte und entzündete Ovarialvene rechts und eine massiv entzündlich veränderte rechte Adnexe- und Uterusregion vorgefunden (■ Abb. 11.4; Mendling 1987).

Dass meist die rechte Adnexeregion betroffen ist, wird auf einen vermehrten venösen Rückstrom uterinen Blutes über die rechten Venen zurückge-



■ **Abb. 11.4.** Situs bei puerperaler Ovarialvenenthrombophlebitis rechts: fingerdicke endzündlich verhärtete Ovarialvene!

führt, der besonders bei Varikosis der Ovarialvenen außerhalb der Gravidität und bei Erweiterung dieser Venen in Schwangerschaft und Wochenbett üblich ist. Eine Phlebographie, die moderne Ultraschalldiagnostik oder auch moderne bildgebende Maßnahmen können die Diagnose heute erleichtern. Primäre Ursache ist eine aszendierende Endomyometritis, bei der *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* und anaerobe Keime der Vaginal- und Puerperalflora eine Rolle spielen.

Die Mortalität der Erkrankung ist unter konservativer Therapie um 5%, bei operativer Therapie wegen Lungenembolien jedoch bei 25% (von Hugo et al. 1982). Deshalb sollte die konservative Therapie bevorzugt werden. Entscheidend ist die klinische Erfahrung und das frühe Daran-Denken, dann die Gabe von hoch dosierten und alle Keime erfassenden Antibiotika, möglichst mit Clindamycin, Heparin 40–60.000 Einheiten am Tag sowie Bettruhe. Nach konservativ behandelter Erkrankung ohne damalige Antibiotika wurden früher gelegentlich noch jahrelang Abszessmetastasen an verschiedensten Körperstellen beobachtet (Schottmüller 1911).

Literatur

- Brown TK, Munsick RA. Puerperal ovarian vein thrombophlebitis: A syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 109:163
- Eckert LO et al. The antimicrobial treatment of subacute endometritis: a proof of concept study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 192: 305–313

- Hillier SL, Kiviat NB, Hewes SE, Haselquist MB, Hanssen PW, Eschenbach DA, Holmes KK. Role of bacterial vaginosis – associated microorganisms in endometritis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 435–441
- Hoyme UB, Neumann G. Entzündliche Erkrankungen des Uterus und der Adnexe. *Frauenarzt* 2001; 42 (12): 1376–1382
- Hugo R von et al. Kasuistische Beispiele lebensbedrohlicher Infektionen im Wochenbett. *Geburtsh Frauenheilk* 1982; 42: 666
- Mendling W. Puerperalsepsis durch Ovarialvenenthrombophlebitis. *Gynäkol Prax* 1987; 11: 431–435
- Montavon C, Krause F, Holzgreve W, Hösl J. Uteriner Gasbrand mit *Clostridium perfringens* nach intrapartaler gedeckter Uterusruptur. *Z Geburtsh Neonatol* 2005; 209: 167–172
- Petersen EE. Sepsis im Wochenbett. *Geburtsh Frauenheilk* 2003; 63: 88–91
- Schottmüller H. Über bakteriologische Untersuchungen und ihre Methoden bei Febris puerperalis. II. Mitteilung *Münch Med Wochenschr* 1911; 15: 787
- Schottmüller H. Die Puerperalsepsis. *Münch Med Wochenschr* 1928; 37: 1580 und 1634
- Schultz W. Erkennung und Behandlung des Puerperalfiebers. *Z Geburtsh Gynäk* 1948; 129: 22

11.3 Salpingitis (Adnexitis, »pelvic inflammatory disease«, PID)

Mit der Bezeichnung »pelvic inflammatory disease« wird ein Krankheitskomplex charakterisiert, der die Kombination von Endometritis, Salpingitis, Tuboovarialabszess und pelviner Peritonitis umschreibt. Bei der akuten Salpingitis ist praktisch immer auch eine Zervizitis diagnostizierbar. In schätzungsweise 5% der Fälle von PID kommt es auch zur Perihepatitis [Fitz-Hugh-Curtis-Syndrom; Syndrom nach Curtis 1930 und Fitz-Hugh 1934, die dieses Krankheitsbild (fälschlicherweise) einer aszendierenden gonorrhöischen Infektion zugeordnet hatten].

Die Salpingitis ist praktisch immer eine aszendierende Erkrankung mit Ausnahme der hämatogen entstehenden tuberkulösen Salpingitis, die selten ist. Mardh und Westström (1984) kritisierten die im Englischen übliche Bezeichnung »pelvic inflammatory disease« wegen ihrer Ungenauigkeit. Die Autoren schätzten, dass etwa 15% aller Frauen bis zu 30 Jahren einmal eine Adnexitis erleiden werden. Genaue Zahlen über die Häufigkeit der Salpingitis liegen jedoch nicht vor. Viele

Fälle von beginnender Salpingitis werden heute in Arztpraxen einerseits großzügig antibiotisch im Keim erstickt, andere klinisch vermutete Fälle von Adnexitis können bei laparoskopischer Kontrolle nicht gesichert werden. Bestes Beispiel ist die Tatsache, dass bei der Erhebung gynäkologischer Anamnesen im Krankenhaus fast jede zweite Frau angibt, früher eine »Eierstockentzündung« gehabt zu haben, ohne dass eine laparoskopische Sicherung der Diagnose vorläge. Man schätzte, dass 1986 50 von 10.000 und 1990 24 von 10.000 Frauen jenseits des 20. Lebensjahres in Amsterdam eine Adnexitis hatten und dass in den USA 1988 11% aller Frauen schon einmal daran erkrankt waren (Woelner-Hanssen 2000).

Etwa 15% der Frauen, die an einer nichtgonorrhoeischen Salpingitis leiden, werden infertil (Weström 1975). Weströms Zahlen sind verlässlich, da er in Schweden ein Zentralregister führte, in dem landesweit alle Fälle von Salpingitis dokumentiert wurden, und da er selbst alle vermuteten Fälle laparoskopiert hat. Frauen haben nach Salpingitis 6- bis 10-mal häufiger eine ektopische Gravidität als andere Frauen, und etwa 20% von ihnen leiden später an chronischen Unterbauchbeschwerden. Die Salpingitis ist hoch mit der Anzahl der Partner und dem jugendlichen Alter assoziiert. Man vermutet, dass die jugendliche Ektopie der Zervix wegen ihrer Exponiertheit und weniger Antikörpern empfänglicher für Infektionen ist. Frauen, die mindestens 10 Partner hatten, haben ein 3fach höheres Risiko für eine Salpingitis als Frauen mit einem Partner. Das Risiko für Afrikanerinnen wurde mit 17% gegenüber dem weißer Frauen mit 10% errechnet, Vaginalduschen erhöhen das Risiko um 50%! Nikotin ist statistisch signifikant ebenfalls ein Risikofaktor (Woelner-Hanssen 2000).

Vor der Menarche kommt eine Salpingitis (und Zervicitis) nicht vor, obwohl Mädchen nicht selten an einer Vulvovaginitis leiden. Die kindliche Zervix ist sehr lang in Relation zum kleinen Uterus. Der geschlossene Zervixkanal und das atrophische Endometrium sind somit eine ideale Barriere gegen Keimaszensionen (Wachter 1993).

Die etablierte Meinung, ein Intrauterinpeppar erhöhe die Gefahr einer akuten Adnexitis erheblich, lässt sich aufgrund von Studien nicht belegen. Sie ist nur gering erhöht (Shelton 2001).

11.3.1 Erreger

Die Salpingitis wird einerseits durch Gonokokken und Chlamydien und andererseits polymikrobiell durch die aerob-anaerobe Mischflora der bakteriellen Vaginose verursacht. Die verschiedenen Keime ergänzen sich gegenseitig in der Bildung von Abszessen. So konnte gezeigt werden, dass *Escherichia coli* und *Bacteroides fragilis* größere Abszesse verursachen als jeder Keim alleine (Hagen et al. 1983). Dabei sind Manipulationen, die die Integrität der Zervixbarriere stören, zusätzlich von Bedeutung (IUD-Einlage, Interruptio graviditatis etc.). Das Keimspektrum ist relativ gut bekannt (Decker 1979, Eschenbach 1976, Hillier et al. 1996, Hirsch 1978, Ledger 1978, Mendling und Krasemann 1986, Paavonen et al. 1987).

Die Häufigkeit der durch *Chlamydia trachomatis* oder *Neisseria gonorrhoeae* verursachten Salpingitis ist nicht sicher. *Neisseria gonorrhoeae* liegt in Deutschland in einer Häufigkeit unter 1% der gesunden Bevölkerung vor. Der Erreger wird jedoch häufig nicht adäquat diagnostiziert. In einer eigenen nichtpublizierten Serie von 200 konsekutiv untersuchten Frauen mit Zervicitis oder Salpingitis wurde 1979 14-mal (7%) *Neisseria gonorrhoeae* kulturell nachgewiesen, im Jahr 1984 bei weiteren 164 konsekutiv untersuchten Frauen 9-mal (5,5%). Bei 63 Patientinnen mit laparoskopisch gesicherter Salpingitis wurden 1986 3 Fälle mit *Neisseria gonorrhoeae* identifiziert, die aus den Tuben kultiviert werden konnten (Mendling u. Krasemann 1986). In einer Promotionsarbeit aus dem Rudolph-Virchow-Klinikum der Medizinischen Fakultät Charité in Berlin (Kaal 1999) wurden retrospektiv 267 Fälle von Adnexitis aus den Jahren 1963–1965 und 1991–1993 verglichen. Dabei war im 1. Untersuchungszeitraum nur bei 10,8% und im 2. Untersuchungszeitraum bei nur 62,7% der Frauen ein Erregernachweis durchgeführt worden. Es wurden Gonokokken in 2,7% bzw. 2,5% der Fälle und Chlamydien im 2. Abschnitt in 7,6% der Fälle nachgewiesen. Dieses Beispiel aus einer namhaften Universitätsklinik ist ein Beispiel für das Dilemma in der gynäkologischen Infektiologie in Lehre und Praxis!

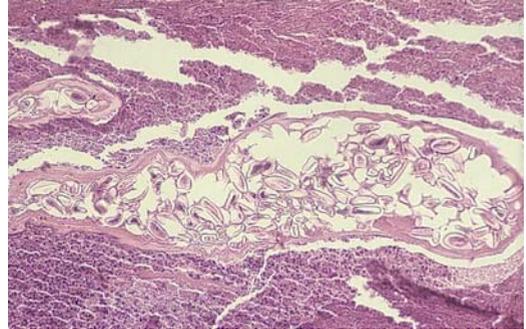
Die einzigen kontinuierlichen und verlässlichen deutschen Daten zur Salpingitis und ihren Erre-

gern stammen aus den Untersuchungen von Hoyme in Tübingen, Essen und Erfurt. Von 260 Fällen zwischen Januar 1994 und Juni 2005 sind in 25% der Fälle Chlamydien aus laparoskopischen Tubenabstrichen nachgewiesen worden, *Neisseria gonorrhoeae* nur in 0,8% (Hoyme et al. 2006).

In prospektiven Studien gelingt der Nachweis dieser Erreger wesentlich häufiger, z. B. der Nachweis von *Neisseria gonorrhoeae* in 19% und von *Chlamydia trachomatis* in 4% der Fälle aus der Tube bei Salpingitis (Hillier et al. 1996). Westström und Mardh (1990) gaben hingegen an, dass die Salpingitis bei Frauen unter 25 Jahren in 50% der Fälle von *Chlamydia trachomatis*, in 12% von *Neisseria gonorrhoeae* und in jeweils 10–12% gemeinsam von *Mycoplasma hominis*, Anaerobiern und nicht bekannten Keimen verursacht werde.

In etwa 30% der Fälle wird kein Erreger nachgewiesen, obwohl Eiter aus den Tuben entnommen wurde (Kaal 1999, Mendling u. Krasemann 1986, Weström u. Mardh 1990). Häufig liegt auch eine Diskrepanz zwischen dem bakteriologischen Befund des Zervixabstriches und dem aus den Tuben vor. Douglas-Flüssigkeit, die durch Douglas-Punktion oder laparoskopisch gewonnen wird, ist nicht genügend aussagekräftig. Deshalb sollten die Abstriche immer von den Tuben selbst entnommen werden. Üblicherweise werden bei korrekter Abstrichtechnik und optimalen Laborbedingungen mehrere Keime gleichzeitig aus den Tuben gezüchtet. In einer eigenen Studie wuchsen in 55,5% der Abstriche aus den Tuben 2–10 verschiedene Keime, die der Scheidenflora, besonders bei bakterieller Vaginose, zuzuordnen sind (Mendling u. Krasemann 1985, 1986).

Selten wird heute eine Oxyuriasis des Eileiters mit Salpingitis diagnostiziert, wenn sich Oxyuren aus dem alkalischen Darmmilieu in die Scheide verirrt haben, was besonders bei pH-Wert-Erhöhungen durch bakterielle Vaginose erleichtert wird (Marquardt 1943). Früher, als solche Erkrankungen in Deutschland noch häufiger vorkamen, gab es darüber einige Berichte (Chiari 1928, Pawlick 1940, Stingl 1976). In einer eigenen Kasuistik aus dem Jahre 1983 bei einer 20-jährigen Patientin mit Konglomerattumor im kleinen Becken, Fieber und stark erhöhten Entzündungsparametern ohne Besserung nach antibiotischer Behandlung wurden bei



■ **Abb. 11.5.** Histologischer Schnitt durch die entzündete Tube mit Nachweis einer Oxyure mit Eiern

einer Laparotomie 10×5 cm große Pyosalpingen mit stinkendem Eiter und derben Abszesswänden im Douglas entfernt, bei denen histologisch eine schwere nekrotisierende und granulomatöse Salpingitis mit Oxyuriasis der Tube gefunden wurde (■ Abb. 11.5; Mendling u. Bethke 1986).

11.3.2 Diagnostik

11.3.2.1 Laparoskopie

Die Diagnose der akuten Salpingitis ist wegen der Variabilität und unterschiedlichen Schwere der Symptome schwierig. Die Laparoskopie sichert die Diagnose und erlaubt den Erregernachweis am erkrankten Organ. Doch fällt es auch schwer, gerade bei sehr jungen Patientinnen und geringen Symptomen in der Praxis die Indikation zu diesem operativen Eingriff zu stellen.

Auf Grund lange bekannter Daten, die auch durch moderne Untersuchungen immer wieder bestätigt wurden, wird die Diagnose klinisch, verglichen mit der Laparoskopie, nur in 65–90% der Fälle richtig gestellt. Die Kombination verschiedener klinischer Parameter schließt so zwar mehr Frauen aus, die keine Salpingitis haben, reduziert umgekehrt aber auch die Anzahl richtig gestellter Diagnosen, weil auch mit dieser Methode einige Salpingitiden nicht entdeckt würden (CDC 2002).

So konnten von 834 klinisch vermuteten Fällen von Adnexitis nur 552 (66,2%) laparoskopisch bestätigt werden (Jacobsen u. Weström 1969), 22% dieser Frauen hatten normale Tuben, der Rest di-

11.3 · Salpingitis (Adnexitis, »pelvic inflammatory disease«, PID)

verse andere Erkrankungen. Auch in Basel und Tübingen konnten diese Befunde bestätigt werden, von 902 untersuchten Frauen hatten nur 568 (63%) eine Salpingitis und 15,6% ein normales inneres Genitale (Decker 1979).

Hoyme, Mahnert und Kentner (Hoyme et al. 2006) haben in gut 10 Jahren 901 Fälle mit der klinischen Verdachtsdiagnose Salpingitis laparoskopiert und dabei nur in 28,9% die Salpingitis bestätigen können (■ Tab. 11.1).

Der zweifelsfreie Nachweis einer Salpingitis ist also nur durch die Laparoskopie durch den Nachweis einer Hyperämie der Tubenserosa, einem Ödem der Tubenwand und einem Exsudat der Serosa oder hervorquellend aus den Ostien zu stellen. Dabei sollte ein repräsentativer mikrobiologischer Abstrich von der Tube kontaminationsfrei gewonnen werden. (Hoyme u. Swacek 1984). Ein solcher Watteträger zur endoskopischen Abstrichentnahme kann durch einen 5-mm-Arbeitskanal ohne Berührung umgebender Strukturen eingeführt und wieder aus dem Bauch entfernt werden (Endo-Swab, Merite Medical GmbH Berlin). Mit der Laparoskopie ist auch eine Einstufung in Schweregrade der Erkrankung möglich (■ Tab. 11.2).

Bei klinisch eindeutiger Salpingitis fällt es allerdings auch schwer, eine Laparoskopie durchzuführen, da der Erkenntnisgewinn eher gering ist. Ein therapeutischer Nutzen würde hingegen bei schweren Fällen dann vorliegen, wenn eine Pyosalpinx oder ein Tubovarialabszess laparoskopisch operativ eröffnet und gespült werden kann.

11.3.2.2 Bildgebende Untersuchungen

Vaginalsonographie und Computertomographie stellen keine wesentliche diagnostische Bereicherung im Verhältnis zur Bauchspiegelung dar, denn der sonographische Nachweis von Douglas-Flüssigkeit beispielsweise kann sowohl entzündlicher Natur sein als auch von einer rupturierten Ovarialzyste stammen.

11.3.2.3 Endometriumbiopsie

Eine Strickkürrettage des Endometriums bei Verdacht auf Adnexitis ist weitgehend unüblich. Dennoch hat die Methode einen diagnostischen Wert

■ **Tab. 11.1.** Laparoskopisch gesicherte Fälle von Salpingitis in Erfurt von Januar 1994 bis Juni 2005 (Hoyme et al. 2006)

	n	%
Klinische Verdachtsdiagnose Salpingitis	901	100
Salpingitis laparoskopisch bestätigt	260	28,9
Kein pathologischer Befund laparoskopisch		18,3
Akute Appendizitis		3,5
Endometriose		13,0
Blutende Corpus-luteum-Zyste		12,9
Chronische Salpingitis		6,0
Adhäsionen		17,4

■ **Tab. 11.2.** Schweregrade der PID (Hager et al. 1983)

I.	Unkompliziert (auf Tuben und/oder Ovarien begrenzt)
	A Ohne Entzündung im kleinen Becken
	B Mit Entzündung im kleinen Becken
II.	Kompliziert (Tubovarialabszess)
	A Ohne Entzündung im kleinen Becken
	B Mit Entzündung im kleinen Becken
III.	Überschreitung der Grenzen des kleinen Beckens (rupturierter Tubovarialabszess)

und wird deshalb von einigen Autoren als Alternative zur Laparoskopie empfohlen. Ganz verlässlich ist sie aber auch nicht, da zwar in 43 von 63 Fällen (68%) von Frauen mit laparoskopisch gesicherter Salpingitis auch histologisch eine Endometritis bestätigt werden konnte, diese aber auch bei 5 von 22 (23%) solcher Fälle fehlte (Hillier et al 1996).

Eine Endometritis ist bei akuter Salpingitis wegen der kürzlich vorausgegangenen Aszension sehr wahrscheinlich. Beim späten Tubovarialabszess der Frau in mittleren Lebensjahren aber fehlen oft Infektionszeichen an Zervix oder Endometriose, da sie schon lange auskuriert sind.

11.3.2.4 Klinische Diagnose

Um dem Dilemma zu entgehen, zur Diagnosesicherung bei allen Frauen Laparoskopien durchführen zu müssen, hat Weström im Jahre 1984 aufgrund von laparoskopischen Studien Empfehlungen zum klinischen Nachweis einer Salpingitis gegeben (■ Tab. 11.3).

Im klinischen Alltag kommt dabei dem Nativpräparat aus Vaginalsekret entscheidende Bedeutung zu, da es kaum eine akute Salpingitis ohne Zervizitis gibt. Die Zervizitis wiederum wird neben einer möglichen, aber nicht immer klar erkennbaren klinischen Symptomatik (Hyperämie, Vulnerabilität des zervikalen Epithels, mukopurulente Zervizitis) dann für wahrscheinlich gehalten, wenn im Nativpräparat des Zervikovaginalsekretes bei 400facher Vergrößerung mehr als 25 Leukozyten pro Gesichtsfeld gesehen werden (■ Abb. 11.2; Arbeitskreis Infektiologie 1999). So darf vermutet werden, dass eine junge Patientin mit Unterbauchschmerzen rechts, die nachts den Bereitschaftsdienst des Krankenhauses aufsucht, eher keine akute Salpingitis hat, wenn im Nativpräparat eine Döderlein-Flora und/oder nur wenige Leukozyten gesehen werden.

Allerdings gibt es Fälle, in denen keine akute Zervizitis mehr vorliegt, aber ein Tubovarialabszess, der auf dem Boden einer seit längerer Zeit bestehenden subakuten Salpingitis exazerbiert ist.

11.3.2.5 Labordiagnostik

Zur Bestätigung der Entzündung sollten das C-reaktive Protein und die Leukozyten bestimmt werden. Normalwerte schließen aber eine Infektion

nicht aus. Differenzialdiagnostisch muss auch das β -HCG bestimmt werden.

Bei entsprechenden Risiken können serologische Tests erforderlich werden, wie TPHA-Test, HIV-Test und Hepatitisserologie.

Ein Erregernachweis aus der Zervix ist obligat, dazu müssen eine intraurethrale und intrazervikale Kultur auf *Neisseria gonorrhoeae*, ein Abstrich zum Chlamydiennachweis möglichst mit PCR und ggf. auch ein Direktnachweis von Herpes-simplex-Virus vorgenommen werden (Arbeitskreis Infektiologie 2001).

Wichtig ist auch, Abstriche von allen in Frage kommenden Lokalisationen (Zervix, Urethra, Tuben) vorzunehmen, da bei Entnahme von nur einer Lokalisation die richtige mikrobiologische Diagnose versäumt werden kann (■ Tab. 11.4).

HIV-positive Frauen leiden häufiger als andere auch an gynäkologischen Infektionen. Gerade bei ihnen wird oft ein symptomarmer Verlauf einer »pelvic inflammatory disease« gefunden (Korn et al.

■ Tab. 11.4. Chlamydia trachomatis bei 270 Patientinnen mit Salpingitis (Hoyme et al. 2006)

Zervix	25+4 ^a
Urethra	4 ^b
Tuben	51
Nur Tuben	25+11 ^a

^aNur Zervixabstrich ohne Urethraabstrich.

^bZervix- und Urethraabstrich 1994 und 1995.

■ Tab. 11.3. Klinischer Nachweis einer Salpingitis in Korrelation zur laparoskopischen Bestätigung (»Score nach Weström«; Weström u. Mardh 1990)

Parameter	Salpingitis	Prävalenz
Unterleibsschmerzen Kolpitis, Zervizitis (Nativpräparat!) Druckempfindliche Adnexe	61%	16%
Die genannten Symptome <u>und</u> Blutsenkung >15 mm/h Fieber >38°C rektal Adnexverdickung	1 Symptom zusätzlich	78%
	2 Symptome zusätzlich	90%
	Alle 3 Symptome zusätzlich	96%
		28%
		39%
		17%

1993). So ist die PID auch als B2-Symptom der symptomatischen Infektionen in der Aids-Klassifikation der Centers for Disease Control eingeordnet.

11.3.3 Therapie

11.3.3.1 Antibiotika

Entsprechend dem bunten mikrobiologischen Bild der Salpingitis muss eine Antibiotikakombination gewählt werden, die die typischen Keime erfasst, nämlich die Chlamydien, die Neisserien und die Anaerobier, zumal ein negatives endozervikales Abstrichergebnis nicht repräsentativ für die Infektion an der Tube ist. Die schnelle richtige Diagnose und damit die schnelle richtige Therapie sind entscheidend, denn selbst unter hospitalisierten Frauen mit akuter Adnexitis kommt es in 5–10% der Fälle zum Tubovarialabszess (Sweet 2000).

Bei der Auswahl der Antibiotika müssen die Verfügbarkeit (z. B. in der Krankenhausapotheke), die Kosten, die Nebenwirkungen und das antimikrobielle Spektrum gleichermaßen berücksichtigt werden.

Noch vor wenigen Jahren wurden Patientinnen mit Adnexitis möglichst immer hospitalisiert. Es gibt zurzeit keine evidenzbasierten Daten über die Effektivität einer oralen oder intravenösen bzw. ambulanten oder stationären Therapie der Adnexitis.

Deshalb empfehlen die CDC folgende Kriterien zur Hospitalisation der Patientinnen (CDC 2002):

- Eine chirurgische Intervention (z. B. wegen Appendizitis) kann nicht ausgeschlossen werden.
- Die Patientin ist schwanger.
- Die Patientin reagiert nicht klinisch auf eine orale antimikrobielle Therapie.
- Die Patientin befolgt oder toleriert nicht das ambulante orale Therapieregime.
- Die Patientin ist erheblich krank oder fiebert.
- Die Patientin hat einen Tubovarialabszess.

Wenn bei leichteren Fällen eine orale ambulante Therapie eingeleitet wird, muss diese innerhalb von 72 h zu einer substantziellen Verbesserung des klinischen Zustandes führen.

Die Empfehlungen für die orale (ambulante) Therapie einer Salpingitis gehen aus [Tabelle 11.5](#)

Tab. 11.5. Empfehlungen zur ambulanten, vorwiegend oralen Therapie der leichten Salpingitis

CDC 2002	Arbeitskreis Infektiologie 2001 (Deutschland)
Regime A	
Ofloxacin 450 mg oral 2-mal täglich für 14 Tage oder Levofloxazin 500 mg oral 1-mal täglich für 14 Tage <u>mit oder ohne</u> Metronidazol 500 mg oral 2-mal täglich für 14 Tage	Amoxicillin i.v. + β -Laktamase-Hemmer (z. B. Augmentan) 3-mal 1–1,5 g für 10 Tage <u>und</u> Doxycyclin 100 mg 2-mal täglich für 10–14 Tage
Oder Regime B	
Ceftriaxon 250 mg i.m. 1-mal (»single dose«) <u>oder</u> Cefoxitin 2 g i.m. 1-mal (»single dose«) mit Probenicid 1 g oral <u>oder</u> ein anderes Cefalosporin der 3. Generation (z. B. Ceftizoxin oder Cefotaxim) Doxycyclin 100 mg oral 2-mal täglich für 14 Tage <u>mit oder ohne</u> Metronidazol 500 mg oral 2-mal täglich für 14 Tage	Levofloxacin (Tavanic) 500 mg 2-mal täglich für 7–10 Tage (alternativ Ciprofloxacin) <u>und</u> Metronidazol 250 mg 4-mal täglich für 7–10 Tage

■ Tab. 11.6. Empfehlungen zur stationären, parenteralen Therapie der schweren Salpingitis/PID

CDC 2002	Arbeitskreis Infektiologie 2001 (Deutschland)
Regime A	
Cefotetan 2 g i.v. alle 12 h <u>oder</u> Cefoxitin 2 g i.v. alle 6 h <u>und</u> Doxycyclin 100 mg oral oder i.v. alle 12 h	Azylureidopenicillin + Tazobactam (Tazobac) i.v. <u>oder</u> Cephalosporine der 3. Generation (Rocephin) i.v. <u>oder</u> Carbapeneme (z. B. Zienam, Meronem) <u>und</u> Metronidazol (eingeschränkte Chlamydienwirksamkeit)
Regime B	
Clindamycin 900 mg i.v. alle 8 h <u>und</u> Gentamycin »loading dose« 2 mg/kg KG i.v. gefolgt von Erhaltungsdosis 1,5 mg/kg KG alle 8 h oder 1-mal täglich	1. Acylureidopenicillin + Tazobactam (Tazobac) <u>und</u> Gentamycin <u>und</u> Makrolid (Zithromax) <u>oder</u> Tetrazyklin <u>oder</u> 2. Cephalosporin + Aminoglycosid (Gentamycin) + Makrolid oder Tetrazyklin (eingeschränkte Anaerobierwirksamkeit)

und die Empfehlungen für die stationäre Therapie aus ■ Tabelle 11.6 hervor.

Falls Gentamycin gegeben wird, so ist eine Kontrolle des Gentamycinspiegels im Blut erst ab 7 Tage Behandlungsdauer und zusätzlichen Risikofaktoren, z. B. einer Nierenerkrankung, erforderlich.

Die Therapie muss jeweils bis mindestens 1–2 Tage nach Entfieberung bzw. deutlicher klinischer Besserung beibehalten werden.

Die zusätzliche Gabe von Antiphlogistika und Kortikoiden kann zwar die akuten Beschwerden schneller lindern, trägt aber nicht zu einer besseren Heilung der Tuben bei (Hoyme u. Neumann 2001).

11.3.3.2 Operative Therapie

Die Laparoskopie ist einerseits Diagnostik, kann aber auch therapeutisch genutzt werden, um Eiter abzusaugen und den Situs zu spülen. Sie sollte einer möglichen Laparotomie immer vorausgehen (► Abschn. 11.4). Im Vorfeld ist eine entsprechende präoperative Aufklärung der Patientin nötig, da es zur Entfernung von Organen kommen könnte.

Literatur

- Arbeitskreis Infektiologie (Dennekamp N, Eibach HW, Friese K, Horbach G, Hoyme UB, Martius J, Mendling W, Neumann G, Petersen EE, Schäfer AP, Wachter I, Weissenbacher ER). Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der zervikalen Infektionen (1999). Nourypharma-Informationsdienst Nr. 2, 1999
- Arbeitskreis Infektiologie (Dennekamp N, Eibach HW, Friese K, Horbach G, Hoyme UB, Martius J, Mendling W, Neumann G, Petersen EE, Schäfer AP, Wachter I, Weissenbacher ER). Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie entzündlicher Adnex-Erkrankungen. Nourypharma-Informationsdienst Nr. 4, 2001
- CDC – Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. Pelvic inflammatory disease. MMWR 2002; 51 (RR-6); 48–52
- Chiari T. Über das Vorkommen von Oxyuren im menschlichen Eileiter. Virchows Archiv 1928; 269: 730–738
- Decker K. Bakteriologische Befunde und Antibiotika-Empfindlichkeit bei Adnexitiden. Infection 1979; 7 (Suppl. 1): 142–144
- Eschenbach DA. Acute pelvic inflammatory disease: Etiology, risk factors and pathogenesis. Clin Obstet Gynecol 1976; 19 (1): 147–169
- Hagen JC, Wood WS, Hashimoto T. Experimental intraabdominal abscess formation by Escherichia coli and Bacteroides fragilis. Eur J Clin Microbiol 1983; 2 (1): 43–49

11.4 · Tuboovarialabszess

- Hager WD, Eschenbach DA, Spence MR et al. Criteria for diagnosis and grading of salpingitis. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 113–114
- Hillier SL, Kiviat NB, Hewes SE, Haselquist MB, Hanssen PW, Eschenbach DA, Holmes KK. Role of bacterial vaginosis – associated microorganisms in endometritis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 435–441
- Hirsch HA. Vorkommen und Bedeutung anaerober Keime in Gynäkologie und Geburtshilfe. *Geburtsh Frauenheilk* 1978; 38: 170–173
- Hoyme UB, Neumann G. Entzündliche Erkrankungen des Uterus und der Adnexe. *Frauenarzt* 2001; 42 (12): 1376–1382
- Hoyme UB, Swacek J. Chlamydia trachomatis – Laparoskopische Probenentnahme und Diagnose bei der Salpingitis. *Geburtsh Frauenheilk* 1984; 44: 307–310
- Hoyme UB, Mahnert U, Kentner A. Laparoscopic diagnosis of clamydial salpingitis. *NESA Days 2006. An Interdisciplinary Endoscopical Conference*; Jan. 19–21, 2006, Hilton Hotel Berlin
- Jacobsen L, Westström L. Objectivized diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 105: 1088–1098
- Kaal L. Stationäre Adnexitisfälle in den Jahren 1963 bis 1965 und 1991 bis 1993 – Diagnostik, Klinik und Therapie im Wandel. *Dissertation Charité Berlin* 1999
- Korn AP, Landers DV, Green JR et al. Pelvic inflammatory disease in human immuno-deficiency-virus-infected women. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 765–768
- Ledger WJ. Anaerobier-Infektion in Gynäkologie und Geburtshilfe. *Geburtsh Frauenheilk* 1978; 38: 174–176
- Mardh PA, Weström L. Factors that might influence the outcome of studies on the etiology and epidemiology of acute inflammatory disease. *Scand J of Gastroenterol* 1984; 19: 73–86
- Marquardt S. Salpingitis oxyurica. *Zbl Gynäkol* 1943; 15: 612–622
- Mendling W, Bethke BA. Oxyurias des Eileiters. *Gynäkol Prax* 1986; 10: 711–714
- Mendling W, Krasemann C. »Unspecific vaginitis« – Bacteriological findings in patients and male partners. Therapeutic results with oral metronidazole. 2nd Eur Congr Clin Microbiol, Brighton, England 1.–5.9.1985
- Mendling W, Krasemann C. Bakteriologische Befunde und therapeutische Konsequenzen bei Adnexitis. *Geburtsh Frauenheilk* 1986; 46: 462–466
- Paavonen J, Teisala K, Heinonen PK et al. Microbiological and histopathological findings in acute pelvic inflammatory disease. *Brit J Obstet Gynecol* 1987; 94: 454–460
- Pawlick H. Über die Wurminfektion des weiblichen Genitale einschließlich des Beckenbindegewebes. *Arch Gynäkol* 1940; 170: 342–354
- Shelton JD. Risk of clinical pelvic inflammatory disease attributable to an intrauterine device. *Lancet* 2001; 357 Nr. 9254/ DOI: 10.1016/S0140-6736 (00) 04012-5
- Stingl A. Seltene gynäkologische Operationsbefunde: Ovarialgravidität und Oxyurenabszess. *Geburtsh Frauenheilk* 1976; 36: 884–888
- Sweet RL. Pelvic inflammatory disease: Treatment. In: Mead PB, Hager PD, Faro S (eds.) *Protocols for infectious diseases in obstetrics and gynecology*, 2nd ed. Blackwell Science, Malden/Massachusetts, USA, 2000, pp 400–405
- Wachter I. Why do children not suffer from PID? In: Weissenbacher ER (ed.). *Pelvic inflammatory disease (PID) – Diagnosis and therapy. SMV Socio medico, Gräfelfing* 1993, pp 109–112
- Weström L. Effect of acute PID on infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 707–719
- Weström L, Mardh PA. Acute pelvic inflammatory disease. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Wiesner PJ, Cates W jr, Lemon SM, Stamm WE (eds.) *Sexually transmitted diseases*. Mc Graw, New-York 1990: pp 593–620
- Woelner-Hanssen P. Pelvic inflammatory disease: Incidents and diagnosis. In: Mead PB, Hager PD, Faro S (eds.) *Protocols for infectious diseases in obstetrics and gynecology*, 2nd ed. Blackwell Science, Malden/Massachusetts, USA, 2000, pp 394–399

11.4 Tuboovarialabszess

Etwa 5–10% aller Fälle von Adnexitis enden in einem Tuboovarialabszess, falls die Körperabwehr und Antibiotikatherapie den Entzündungsprozess nicht beherrschen können. Das Ovar wird in die entzündete Tube einbezogen, wenn es beispielsweise einen kortikalen Defekt hat (Eisprung!) oder die entzündeten Fimbrienenden am Ovar festkleben. Üblicherweise sind Netz, Darm und das Peritoneum von Uterus und Beckenwand in den Prozess einbezogen. Oft ist der benachbarte Harnleiter dadurch gestaut. Es kann auch ein Douglas-Abszess entstehen. Die Vaskularisation der Abszesswand ist stark herabgesetzt, so dass wegen des niedrigen Redoxpotenzials Anaerobier stark begünstigt werden. Etwa 30% der bakteriologischen Kulturen aus Tuboovarialabszessen sind negativ. Obwohl man annimmt, dass in einigen Fällen eine erfolgreiche immunologische Abwehr zu Grunde liegt, wird doch in den meisten Fällen angenommen, dass es sich um falsch-negative Befunde handelt, da die Anaerobier schwierig anzuzüchten sind und beim Transport schnell zu Grunde gehen (Livengood 2000).

Meistens sind Frauen mit einem Tuboovarialabszess etwa 10–20 Jahre älter als Frauen mit einer akuten Salpingitis. Obwohl oft ein liegendes IUD bei Frauen mit Tuboovarialabszess vorgefunden wird, wird das IUD nicht länger als Indikator für eine größere Wahrscheinlichkeit auf einen Tuboovarialabszess angesehen.

11.4.1 Klinik

Die meisten Patientinnen haben Fieber, eine starke Leukozytose und Unterbauchbeschwerden, so dass die bimanuelle Untersuchung erschwert ist. Allerdings können diese Zeichen bei Frauen fehlen, die schon lange einen chronischen Tubovarialabszess aufweisen. So wird er bei leichten Beschwerden getastet und sonographisch gesehen, so dass auch an Myome, ein Ovarialkarzinom, eine Tubengravidität, eine rupturierte und eingeblutete Zyste oder auch eine Adnextorsion gedacht werden muss. Gelegentlich kann die Diagnose nur durch den Eingriff selbst gestellt werden. Die Sonographie und die Doppler-Sonographie sind wichtige Hilfsmittel bei der Unterscheidung zwischen einem kaum durchbluteten Tubovarialabszess und einem anderen Ovarialtumor mit guter Perfusion. Auch die Magnetresonanztomographie lässt einen Tubovarialabszess erkennen, ist allerdings teuer. Immer muss auch an »metastatische« Abszesse, besonders im rechten Oberbauch oder zwischen Darmschlingen, gedacht werden.

11.4.2 Behandlung

Bis etwa in die 80er Jahre galt die starke Empfehlung, beide Adnexe und den Uterus mit transvaginaler Drainage frühzeitig zu entfernen, denn die Ruptur des Tubovarialabszesses mit folgender Sepsis ereignet sich evtl. unverhofft und birgt immer noch eine Mortalität bis zu 25% (Livengood 2000). Die Einführung von Clindamycin in die konservative Behandlung führte jedoch zu einer signifikanten Verbesserung der konservativen Ergebnisse (Landers u. Sweet 1985). Clindamycin hat neben seiner anaerobiziden Wirkung nämlich auch günstige immunologische Nebenwirkungen und senkt z. B. den Spiegel einiger Zytokine. In den 90er Jahren sind dann minimalinvasive Maßnahmen bei etwa 90% der Patienten erfolgreich gewesen und haben zumindest initiale Erfolge erzielt. Dabei spielte es keine Rolle, ob die Drainage transkutan, transvaginal oder durch das Laparoskop gelegt wurde oder ob sie nur einmal während der Laparoskopie durchgeführt wurde oder über einen Katheter mit Spülung für mehrere Tage.

Heute wird die Entscheidung zum radikalen operativen Vorgehen oder zum mehr konservativen operativen Vorgehen individuell am klinischen Zustand, am Alter und der sonstigen Situation der Patientin orientiert. Frauen mit nichtrupturierter und sonographisch dünnwandigem Tubovarialabszess werden eher auf eine konservative antibiotische Therapie reagieren, Frauen mit dickwandigen und multiokulären Abszessen und geringem Blutfluss darin können zwar initial für 2–4 Tage antibiotisch behandelt werden, falls es ihr Zustand erlaubt, bedürfen aber wahrscheinlich einer operativen Intervention.

Falls ein Tubovarialabszess rupturiert ist oder sogar bereits Schock- und Sepsissymptome bestehen, bedarf es der sofortigen Laparotomie. Dabei muss die gesamte Bauchhöhle bis zum Zwerchfell genau inspiziert und gespült werden. Deshalb ist ein abdominaler Längsschnitt erforderlich. Solche Operationen können evtl. erhebliche chirurgische Probleme bereiten.

Der folgende Leitfaden für die Behandlung des schweren Tubovarialabszesses ist empfehlenswert (Livengood 2000):

1. Intravenöse Infusion
2. Breitspektrumantibiotika, die Chlamydien, Gonokokken, Anaerobier und Enterokokken einschließen (■ Tab. 11.6)
3. Beachtung von Sepsiszeichen (Vitalfunktionen, Blutbild, Gerinnungsstatus, Urinproduktion, ggf. EKG und Röntgen des Thorax)
4. Im Falle eines Ileus Magensonde
5. Genaue Beachtung der Drainage des Abszesses innerhalb der ersten 1–2 Tage:
 - a) Primär transvaginaler Zugang, möglichst nicht kollabierbarer Katheter
 - b) Kolpotomiedrainage nur, falls der Abszess mehr oder weniger zentral im kleinen Becken lokalisiert ist
 - c) Mikrobiologische Untersuchung der Drainageflüssigkeit
6. Ausgleich aller Fehlfunktionen wie Anämie, Hypoglykämie, Hypoproteinämie etc.

Mit einem solchen Regime muss die Patientin innerhalb von 3–4 Tagen klinisch deutlich antworten. Im anderen Fall muss nach entsprechender Diagnostik entweder das mikrobiologische Regime

geändert oder erneut an eine chirurgische Intervention gedacht werden. Je nach Fall muss für wiederholte Bauchspülungen ein Reißverschluss statt einer endgültigen Naht der Bauchwand in Erwägung gezogen werden. Eine solche Patientin gehört in der Regel auf die Intensivstation. Wenn die Patientin gut auf die antibiotische und chirurgische Therapie anspricht, sollte das Antibiotikaregime für mindestens 10 Tage beibehalten werden. Es kann ggf. durch eine orale Therapie ersetzt werden. Es wird außerdem eine wöchentliche bimanuelle Untersuchung für 2–3 Wochen nach der initialen Besserung empfohlen.

Auch nach gutem Ansprechen eines konservativ behandelten Tuboovarialabszesses wird ein Adnextumor dennoch für Monate sicht- oder tastbar sein. Er darf sich nicht vergrößern.

Es ist unvorsichtig, einer Frau zu sagen, sie könne nach einer solchen Erkrankung nicht mehr schwanger werden. Falls ein Eierstock und eine Tube verblieben sind, ist eine Schwangerschaft auch nach vielen Jahren grundsätzlich möglich. Die Patientin muss deshalb darauf aufmerksam gemacht werden, dass im Falle einer sekundären Amenorrhö entsprechende Untersuchungen zum Ausschluss einer ektopischen Schwangerschaft erfolgen müssen.

11.4.3 Partnertherapie?

Im Falle einer Adnexitis jedes Schweregrades wird empfohlen, den männlichen Sexualpartner fachärztlich untersuchen zu lassen, wenn Sexualkontakte innerhalb der letzten 60 Tage vor dem Beginn der Symptome stattgefunden haben (CDC 2002). Männliche Partner von Frauen mit Gonorrhö oder einer genitalen Chlamydieninfektion sind oft asymptomatisch. Deshalb sollten die Partner solcher Patientinnen großzügig empirisch simultan behandelt werden.

Literatur

CDC Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease treatment guidelines 2002. Pelvic inflammatory disease. MMWR 2002; 51 (RR-6): 48–52

Landers DV, Sweet RL. Current trends in the diagnosis and treatment of tuboovarian abscess. Am J Obstet Gynecol 1985; 151: 1098–1110

Livengood C III. Tubo-ovarian abscess. In: Mead PB, Hager PD, Faro S (eds.) Protocols for infectious diseases in obstetrics and gynecology, 2nd ed. Blackwell Science, Malden/Massachusetts, USA, 2000, pp 412–418

11.5 Perihepatitis (Fitz-Hugh-Curtis-Syndrom)

11.5.1 Erreger

Die Erkrankung wurde zum ersten Mal von Carlos Stajano im Jahre 1919 in Montevideo beschrieben (Fortunato 2000). Arthur Curtis (1930) und Thomas Fitz-Hugh (1934) glaubten, es handle sich um die typischen Folgen einer Gonokokkosalpingitis.

Seitdem es jedoch gelang, Chlamydia trachomatis mit ausreichender Sicherheit nachzuweisen, konnte anhand von kulturellen und serologischen Untersuchungen in Verbindung mit der Laparoskopie gezeigt werden, dass die Perihepatitis fast immer mit einer Chlamydia-trachomatis-Infektion der Tuben vergesellschaftet ist (Müller-Schoop et al. 1978, Paavonen et al. 1981, Wang et al. 1980).

Neisseria gonorrhoeae spielt offensichtlich keine Rolle mehr in der Ätiologie der Perihepatitis.

Die Perihepatitis ereignet sich bei etwa 5–15% der Patientinnen mit Salpingitis. In der eigenen prospektiven Studie kamen 3 von 63 Fällen vor (4,7%; Mendling u. Krasemann 1986).

Es werden eine direkte intraperitoneale, eine lymphatische und eine hämatogene Ausbreitung der Erreger von der Tube zur Leber diskutiert. Dabei kommt es dann zur inflammatorischen Reaktion an der Leberkapsel, nicht jedoch im Leberparenchym. Man sieht bei der Laparoskopie eitrige, fibrinöse Beläge auf der Leberoberfläche und am Zwerchfell, die nach der späteren Abheilung als Adhäsionen (»Violinsaiten«) imponieren.

Es kann sich bei der Entstehung der Perihepatitis offensichtlich nicht nur um eine intraperitoneale Ausbreitung handeln, da sie auch bei Männern beobachtet wurde.

11.5.2 Klinik

Die Frauen klagen typischerweise über unspezifische Beschwerden im rechten Oberbauch und haben gleichzeitig eine schwere Salpingitis oder einen Tubovarialabszess. Da allerdings manche Salpingitis, besonders wenn sie durch Chlamydien bedingt ist, mit geringen klinischen Zeichen über einen längeren Zeitraum bestehen kann, kommt es vor, dass die Oberbauchschmerzen gar nicht in diesem zeitlichen und kausalen Zusammenhang erkannt werden. Dem Autor wurde eine 16-jährige Schülerin von ihrem Gynäkologen zur Laparoskopie geschickt, weil er bei der Untersuchung zum Verschreiben von Ovulationshemmern einen größeren Adnextumor getastet hatte. Sie gab später bei der Anamneseerhebung an, 2 Monate vorher wegen unklarer Oberbauchbeschwerden zweimal einen Hausarzt ohne zufriedenstellendes Ergebnis aufgesucht zu haben. Bei der Laparoskopie wurden eine massive, schon ältere Salpingitis beiderseits mit Nachweis von Chlamydien und ein Fitz-Hugh-Curtis-Syndrom festgestellt

Es sollte also bei Teenagern und jungen Frauen, die bekanntlich für eine Salpingitis prädestiniert sind, bei unklaren Oberbauchbeschwerden an eine Perihepatitis im Zusammenhang mit einer aszendierenden Genitalinfektion durch Chlamydien gedacht werden.

Die Leberenzyme können geringgradig erhöht sein. Sonographische Untersuchungen des Oberbauches ergeben kein spezifisches Ergebnis. Im Zusammenhang mit Aszites wurden Adhäsionen zwischen Leber und Zwerchfell allerdings schon sonographisch beschrieben.

11.5.3 Behandlung

Bei laparoskopischem Nachweis eines Fitz-Hugh-Curtis-Syndroms mit Adnexitis muss eine typische Behandlung, wie sie im ▶ Abschnitt 11.3.3.1 bzw. 11.4.2 empfohlen ist, durchgeführt werden. Dabei müssen Chlamydien im Spektrum des Antibiotikaregimes enthalten sein.

Literatur

- Curtis AH. A cause of adhesions in the right upper quadrant. JAMA 1930; 94: 1221–1222
- Fitz-Hugh T. Acute gonococci peritonitis of the right upper quadrant. JAMA 1934; 102: 2094–2096
- Fortunato SJ. Perihepatitis. In: Mead PB, Hager PD, Faro S (eds.) Protocols for infectious diseases in obstetrics and gynecology, 2nd ed. Blackwell Science, Malden/Massachusetts, USA, 2000, pp 419–423
- Mendling W, Krasemann C. Bakteriologische Befunde und therapeutische Konsequenzen bei Adnexitis. Geburt Frauenheilk 1986; 46: 462–466
- Müller-Schoop JW, Wang SP, Munzinger J et al. Chlamydia trachomatis as possible cause of peritonitis and perihepatitis in young women. Br Med J 1978; 1: 1022–1024
- Paavonen J, Saikku P, Knorrning J von et al. Association of infection with Chlamydia trachomatis with Fitz-Hugh-Curtis-Syndrome. J Infect Dis 1981; 144: 176
- Wang SP, Eschenbach DA, Holmes KK et al. Chlamydia trachomatis infection in Fitz-Hugh-Curtis-Syndrome. Am J Obstet Gynecol 1980; 138: 1034–1038

11.6 Genitale Aktinomykose

11.6.1 Erreger

Actinomyces israelii ist nicht der einzige menschenpathogene Aktinomyzeten (■ Tab. 11.7).

Actinomyces israelii gehört zur normalen Flora der Mundhöhle und des oberen Intestinaltraktes.

■ Tab. 11.7. Aktinomyzeten von klinischer Bedeutung (Hof u. Dörries 2005)

Art	Bedeutung
Actinomyces israelii	Aktinomykoseerreger (Genitalinfektion)
Actinomyces naeslundii	Aktinomykoseerreger
Actinomyces viscosus	Aktinomykoseerreger (Genitalinfektion nach IUD, Infektionen am Auge)
Actinomyces odontolyticus	Aktinomykoseerreger
Actinomyces meyeri	Peridontitis, Abszesse (nach Menschenbiss!)
Actinomyces pyogenes	Pharyngitis, Urethritis

Von dieser Quelle her wird auch die Genitalregion kolonisiert.

Es bedarf einer Mikroläsion oder eines Fremdkörpers, um dem Keim die Invasion in den Körper zu gestatten. Außerdem ist ein erhöhter pH-Wert erforderlich. Deshalb kommt es häufiger zu einer Besiedlung oder Infektion mit Aktinomyzeten, wenn eine bakterielle Vaginose vorliegt. Wird diese behandelt, so wird auch die Kolonisation durch Aktinomyzeten reduziert oder beseitigt.

Actinomyces israelii oder Actinomyces viscosus bilden im Falle einer Erkrankung granulomatöse Entzündungen mit Drusen aus.

11.6.2 Klinik

Meistens handelt es sich lediglich um eine Kolonisation des Genitaltraktes.

Es gibt keine typischen Kriterien, anhand derer ein Genitalprozess als Actinomycesinfektion vorhergesagt werden kann. Üblicherweise leiden die Patientinnen unter Unterbauchschmerzen, Fluor und Fieber, auch Gewichtsabnahme. Klinisch finden sich die Zeichen eines Douglas- oder Tubovarialabszesses. Bei 13 von 15 solcher Fälle mit Nachweis von Actinomyces israelii zwischen 1993 und 1997 lag ein Intrauterinpeppar (Hager 2000).

Die Patientinnen mit einer Aktinomykose sind meistens zwischen 30 und 40 Jahre alt, und das IUD liegt meistens bereits viele Jahre. Hager (2000) ermittelte in einer prospektiven Studie bei Frauen mit IUD in 8% der Fälle den Nachweis von Actinomyces israelii durch Endometriumbiopsie.

Es kommt nicht selten vor, dass anlässlich einer zytologischen Vorsorgeuntersuchung Aktinomyzeten gesehen werden oder dass bei der (nicht sinnvollen, ► Abschn. 4.1.2.1!) mikrobiologischen Untersuchung eines entfernten Intrauterinpeppars Actinomyces israelii identifiziert wird. Gelegentlich werden auch aus dem Gewebe eines entfernten Tubovarialabszesses vom Pathologen Actinomycesdrusen nachgewiesen. Regelmäßig kommt es dann zur Konfusion der beteiligten Ärzte, da einerseits klinische Erfahrungen mit der Aktinomykose heute fehlen und andererseits kaum ein Satz in den heutigen Lehrbüchern darüber zu finden ist.

11.6.3 Diagnostik

Bei kolonisierten Frauen ist der Nachweis von Actinomycesarten meist zufälliger Natur anlässlich einer zytologischen Untersuchung oder einer kulturellen Untersuchung aus der Zervix.

Bei klinischer Symptomatik und Verdacht auf Aktinomykose gelingt zwar oft ein kultureller Nachweis von Actinomyces israelii oder viscosus, doch wird die endgültige Diagnose meistens und sicher erst durch histologische Untersuchungen gestellt, sei es durch eine Abrasio, durch eine Nadelbiopsie aus den Parametrien (selten) oder bei der histologischen Aufarbeitung der entfernten Adnexe oder des Uterus. Dabei werden neben polymorphkernigen Leukozyten, Lymphozyten und Plasmazellen die typischen Drusen nachgewiesen. Dabei handelt es sich um 1–2 mm große, steinharte Knötchen in fistelnden Eiterherden. Die aus ihnen sternförmig in kettenartigen Verzweigungen herauswachsenden Aktinomyzeten wurden deshalb früher fälschlicherweise für »Strahlenpilze« gehalten und die Erkrankung zu den »Pseudomykosen« gezählt (Meinhof 1977).

11.6.4 Behandlung

Die einzige etwas umfangreichere Fallsammlung der jüngeren Literatur berichtet über 92 Fälle mit actinomycesbedingten Abszessen bei liegendem IUD (Fiorino 1996).

Falls bei einer asymptomatischen Frau mit IUD in situ Actinomyces nachgewiesen wird, sollte das IUD entfernt werden, und danach ist aufgrund einer prospektiven Studie damit zu rechnen, dass die Keime nicht mehr nachgewiesen werden (Hager 2000). Eine bakterielle Vaginose sollte typisch behandelt werden. Falls die Patientin auf jeden Fall die Belassung des IUD wünscht, sollte eine antibiotische Behandlung durchgeführt werden. Diese besteht aus der Gabe eines oralen Penicillins 500 mg 4-mal täglich für die Dauer von 30 Tagen, alternativ Doxycyclin 100 mg 2-mal täglich oder Amoxicillin/Clavulansäure 500 mg 2-mal täglich.

Falls ein Abszess besteht und konservativ vorgegangen wird, gelten die therapeutischen Empfehlungen für die schwere Salpingitis (Ampicillin

+ Aminoglykosid + Clindamycin oder Metronidazol). Es werden auch 32 Mio. IE pro Tag Penicillin G über mindestens 2 Wochen gefolgt von einem oralen Antibiotikum über einen evtl. mehrwöchigen Zeitraum empfohlen (Kayikcioglu 2005). Andere empfehlen in schweren Fällen Penicillin bis zu 1 Jahr lang und ggf. eine sekundäre Operation mit gebessertem Situs.

Im Fall einer chirurgischen Intervention sollte schon vor dem Eingriff mit einer antibiotischen Behandlung begonnen werden. In solchen Fällen sollten Uterus und Adnexe möglichst entfernt werden. Diese Eingriffe können wegen starker Adhäsionen und schwieriger Prozeduren problematisch sein (Fiorino 1996). Der Situs ist dabei typisch »hölzern« induriert.

Literatur

- Fiorino AS. Intrauterine contraceptive device – associated actinomycotic abscess and actinomyces detection on cervical smear. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 142–149
- Hager WD. Pelvic actinomycoses. In: Mead PB, Hager PD, Faro S (eds.) *Protocols for infectious diseases in obstetrics and gynecology*, 2nd ed. Blackwell Science, Malden/Massachusetts, USA, 2000, pp 438–442
- Hof H, Dörries R. *Medizinische Mikrobiologie*, 3. komplett überarb. und erweit. Ausgabe. Thieme, Stuttgart 2005
- Kayikcioglu F et al. Actinomyces infection in female genital tract. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 118: 77–80
- Meinhof W. Systemische Mykosen. *Fortschr Med* 1977; 95: 771

Empfehlungen zur gynäkologischen Diagnostik und Therapie

- 12.1 Abstrichtechniken in der Frauenheilkunde – 222
- 12.2 Sinnvolle Reihenfolge der gynäkologischen Untersuchungsschritte in Praxis und Klinik – 224
- 12.3 Sinnvolle Reihenfolge der Untersuchungsschritte bei drohender Frühgeburt – 225
- 12.4 Empfehlungen zu Infektionsdiagnostik und Infektionsprophylaxe bei Verfahren der assistierten Reproduktion (mod. nach Weigel et al. 2002) – 226
- 12.5 Vorgehen bei Sexualdelikten – 226
- Literatur – 231

12.1 Abstrichtechniken in der Frauenheilkunde

12.1.1 Zytologischer Abstrich

Nach SpekulumEinstellung und Kolposkopie wird die Portiooberfläche mit einem Wattetupfer oder einem Spatel abgestrichen und mit einer schmalen Bürste ein tiefer intrazervikaler Abstrich entnommen. Seit Mitte 2005 ist in den Kassenärztlichen Richtlinien vorgeschrieben, den Abstrich mit einem Spatel vorzunehmen.

Wattetupfer und Bürste werden getrennt voneinander auf dem gleichen Objektträger abgerollt.

Danach wird der Objektträger sofort in ein Helldahl-Gefäß eingebracht, das mit einer Mischung aus Äther und 95%igem Alkohol zu gleichen Teilen oder ausschließlich 95%igem Isopropylalkohol gefüllt ist. Alternativ bietet sich ein handelsübliches Fixationspray an.

Der Abstrich darf nicht zu dick aufgetragen sein, starke Schleimbeimengungen sind zu vermeiden, der Watteträger soll mindestens einmal um 360° auf dem Objektträger rotiert worden sein, der Objektträger muss vor der Abstrichentnahme mit *Bleistift* beschriftet sein.

12.1.2 pH-Testung des Fluors (nur vaginaler Fluor, kein zervikaler!)

Teststreifen von Merck »Spezialindikator pH«. Normal ist ein Wert zwischen 3,8 und 4,5.

12.1.3 Nativpräparat aus Vaginalsekret

Mit dem Spekulum wird Sekret von der vorderen Vaginalwand (im Fornix vaginae befindet sich evtl. zu viel Zervixschleim) entnommen. Die assistierende Krankenschwester hält einen Objektträger mit einem Tropfen Kochsalzlösung bereit. Darauf wird der Tropfen Vaginalsekret mit dem Spekulum aufgetupft, die Schwester legt ein Deckglas auf.

Betrachtung des Präparates bei 400facher Vergrößerung mit dem Phasenkontrastmikroskop.

10- bis 15%ige Kalilauge (besser Tetraäthylammoniumhydrochloridlösung) zur Auflösung von Hornschuppen ist bei Vulvapräparaten sinnvoll, um Hefepilze zu identifizieren. Bei Vaginalsekret hat diese Untersuchungstechnik keine Vorteile.

Das Nativpräparat kann auch mit 0,1%iger Methyleneblaulösung betrachtet werden.

12.1.4 KOH-Test

Auf den Fluorrest des Spekulum kann ein Tropfen KOH-Lösung zur Durchführung des Amintests (Whiff-Test) aufgetropft werden. Der Test ist positiv, wenn unangenehm fischiger Geruch entsteht. KOH sollte nicht auf den einzigen Tropfen Fluor des Objektträgers gegeben werden (evtl. also auf einen zweiten), da Epithelzellen und Trichomonaden dadurch beeinträchtigt werden.

12.1.5 Untersuchung auf Chlamydia trachomatis, Serotypen D–K

12.1.5.1 Polymerasekettenreaktion (PCR)

PCR aus Urin. Bei dieser Methode braucht man 5 ml Urin, um Chlamydien-DNA sicher nachweisen zu können. Da die Methode relativ teuer ist, wird sie immer noch zu selten verwendet. Sie ist die verlässlichste Methode, die wir derzeit haben.

PCR vom Tubenabstrich (laparoskopisch). Für die Abstrichentnahme wird ein spezielles Entnahmeset verwendet, das mit dem Labor abgestimmt sein muss.

Der Tupfer wird im oder am Fimbrienende gedreht, so dass Zellen haften bleiben. Dann den Tupfer 15 Sekunden in der Lösung des mitgelieferten Reagenzglases schwenken, ihn an der Wand ausdrücken und verwerfen. Das Reagenzglas geht zur PCR ins Labor.

Es gibt von Richard Wolf GmbH einen Tupferträger oder einen Einmaltupfer von Merete Medical GmbH Berlin (Endo Swab), beide für den 5-mm-Trokar.

12.1.5.2 Immunfluoreszenztest (IFT; weniger valide als die PCR!)

Dazu wird ein spezieller Objektträger verwendet, der in einem blauen Umfeld 2 etwa 1 cm große Areale (für Urethra- bzw. Zervixabstrich) enthält. Dieser Abstrich wird mit einem speziellen Wattetupfer, der keine Hemmstoffe gegen Chlamydien enthalten darf, tief intrazervikal/schleimarm entnommen und auf dem entsprechenden Auftragsfeld abgerollt. Wenn die Abstrichgewinnung der Patientin unangenehm ist, ist der Abstrich richtig entnommen! Er muss nämlich intrazervikale Zellen enthalten, da Chlamydieninfektionen intrazellulär ablaufen.

Die Ausbeute wird erhöht, wenn ein zweiter Abstrich aus der Urethra entnommen wird und auf dem zweiten Auftragsfeld abgestrichen wird. Er darf auf dem gleichen Objektträger aufgetragen (»gepoolt«) werden. Objektträger mit Patientendaten beschriftet in Objektträgerhülle in das Labor versenden.

Beim *Laparoskopieren* wird zum Nachweis oder Ausschluss einer tubaren Chlamydieninfektion ein steriler Tupfer in das spezielle laparoskopische Entnahmerohr gesteckt und vom Fimbrientrichter (nicht Douglas-Sekret) abgestrichen. Dieser Tupfer wird dann auf dem speziellen Objektträger aufgetragen, so wie oben beschrieben [s. auch ▶ Abschn. 12.1.5.1, PCR vom Tubenabstrich (laparoskopisch)].

Auf dem Anforderungsschein wird »Chlamydia trachomatis« angestrichen, da es sich nicht um ein bakteriologisches Anzuchtverfahren handelt, das Erreger- und Resistenztestung erfordert. Es wird *nicht* »Erreger und Resistenz« angestrichen!

12.1.5.3 Enzymimmunassay (EIA)

Diese Methode ist neben dem IFT die am meisten in Praxen geübte Methode.

Dazu wird ein spezieller Abstrichtupfer wie bei ▶ Abschn. 12.1.5.1, Immunfluoreszenztest, intrazervikal abgestrichen und anschließend in ein vorbereitetes Röhrchen gesteckt, in dem sich einige Tropfen einer Pufferlösung befinden. Dieses wird ins Labor gegeben und dort weiterverarbeitet.

12.1.6 Gonorrhökultur

Gonokokken sind sehr empfindlich und lassen sich nicht auf jedem Nährboden züchten. Sie müssen deshalb nach der Entnahme möglichst *sofort* im Labor angezüchtet werden.

Es gibt verschiedene vom Labor gelieferte Abstrichtupfer, z. B. das Transportmedium von Amies (Gonokokkenhaltbarkeit hier *maximal* 8 h).

Zusätzlich wird ein intrazervikaler Abstrichtupfer auf einem Objektträger ausgerollt, so wie bei einer zytologischen Untersuchung auch. Der Objektträger muss vorher mit Bleistift mit dem Namen der Patientin versehen sein. Dieses Präparat wird luftgetrocknet oder mit Fixations spray fixiert und dient der *Gramfärbung* im Labor (entsprechend auf dem Laborzettel vermerken!)

Auch bei der Untersuchung auf Gonorrhö kann ein Urethralabstrich, in bestimmten Fällen auch ein Analabstrich oder ein Abstrich von den Rachenmandeln, die Ausbeute deutlich erhöhen. Besonders gut wachsen Gonokokken, wenn der Abstrich während einer Blutung aus dem CK entnommen wurde!

Auf dem Anforderungsschein wird als Untersuchungsanforderung »Gonokokken«, *nicht* »Erreger und Resistenz« angestrichen. Sollten Neisserien wachsen, werden diese normalerweise im Labor automatisch auch auf ihre Empfindlichkeit gegen Antibiotika untersucht.

12.1.7 Untersuchung auf B-Streptokokken in der Geburtshilfe

Mit dem sterilen Tupfer des Abstrichsystems (z. B. Plast Amies, Hain Lifescience) wird aus der Scheide, möglichst auch aus dem Rektum, ein Abstrich entnommen und in das Transportmedium gesteckt (kann mit *einem* Tupfer abgenommen und in *einem* Röhrchen transportiert werden!).

Auf dem Anforderungsschein wird als Untersuchungsanforderung unter »andere Erreger« »B-Streptokokken« angestrichen. Eine Resistenztestung ist bei B-Streptokokken nicht erforderlich, sofern vorgesehen ist, β -Laktam-Antibiotika zu geben.

12.1.8 Untersuchung auf weitere Erreger in Scheide oder Zervix oder (bei Laparoskopien) aus dem Fimbrientrichter (nicht Douglas-Sekret!)

Abstrich mit dem sterilen Tupfer. Dieser wird ins Transportmedium gesteckt. Auf dem Anforderungsschein wird »Erreger und Resistenz« angedruckt. Bitte auch ▶ Abschn. 12.1.5.1, PCR vom Tubenabstrich (laparoskopisch), und ▶ 12.1.6 beachten! Der Entnahmeort ist zu vermerken, aber auch möglichst die klinische Fragestellung.

12.1.9 PCR-Untersuchung auf Herpes genitalis (HSV-1- und -2-Nachweis)

Es wird ein spezieller Abstrichtupfer in der verdächtigen Läsion (z. B. Herpesbläschengrund) gedreht (evtl. schmerzhaft!) und in das mitgelieferte Reagenzglas gegeben.

12.1.10 Pilzkultur

Entnahme von Vaginalsekret mit dem sterilen Abstrichtupfer, der in das gleiche Transportmedium gegeben wird wie bei bakteriologischen Untersuchungen (▶ Abschn. 12.1.7 und 12.1.8). Im Labor wird er auf spezielle Agar-Platten für Pilzwachstum gegeben. Auf dem Anforderungsschein wird »Pilze« angedruckt, *nicht* »Erreger« und *nicht* »Resistenz«. Alternativ kann der Praxisarzt den Tupfer oder den Fluor direkt mit dem Spekulum auf für Candida geeignete Agar-Platten ausstreichen (▶ Abschn. 8.11).

Bei Vulva- oder Hautbefunden, die auf eine Mykose verdächtig sind, müssen vom Rande der gereinigten Läsion 10–30 Hautschüppchen abgeschabt und am besten direkt auf eine Agar-Platte für Pilzwachstum (z. B. Kimmig-Agar oder gleiche Platten wie für Vaginalabstriche) gegeben werden.

12.2 Sinnvolle Reihenfolge der gynäkologischen Untersuchungsschritte in Praxis und Klinik

Gynäkologische Untersuchungsschritte

- Inspektion der Vulva
- Spekulumeinstellung der Scheide und Portio
Spekulum ohne Gleitmittel (Wasser oder besser Penatenöl nur postmenopausal gelegentlich nötig)
- Entnahme des Nativpräparates aus Vaginalsekret
(Fluor vom Spekulum direkt auf vorbereiteten Objektträger geben (1 Tropfen physiologische Kochsalzlösung))
- pH-Wert-Messung mit Teststreifen, am einfachsten auf dem Spekulum
(Vorsicht: Fluor nicht aus Fornix vaginae, da das dortige Zervikalsekret alkalisch ist)
- »Whiff«-Test/KOH-Test:
1–2 Tropfen 10–15%ige Kalilauge auf Fluor im Spekulum oder auf zweiten Fluortropfen auf den Objektträger geben: fischiger Geruch?
- Betrachten des Nativpräparates mit NaCl im Mikroskop (Phasenkontrast, 400fach)
- Ggf. Pilzkultur aus der Vagina
- Ggf. Chlamydien-PCR
- Ggf. Gonokokkenkultur aus Zervix und Urethra
- In Ausnahmefällen auch bakteriologische Kultur aus Vagina
- Kolposkopie mit 2–3%iger Essigsäure und ggf. Jodlösung
- Ggf. zytologischer Abstrich
- Ggf. »loop excision« oder Knips-PE von der Portio
- Bimanuell-rektovaginale Untersuchung
- Vaginalsonographie (Gleitgel)
- Ggf. Vulvoskopie mit 4–5% Essigsäure
- Ggf. Toluidinblauprobe (Collins-Test; Wertigkeit umstritten)
- Ggf. Pilzkultur von Hautschuppen
- Ggf. Stanzbiopsie von Läsionen der Vulva

12.3 Sinnvolle Reihenfolge der Untersuchungsschritte bei drohender Frühgeburt

Reihenfolge der Maßnahmen	Bis 32.+6		33.–35.+6		>36.+0	
	VW	VBS	VW	VBS	VW	VBS
Spekulumuntersuchung ohne Gleitmittel oder Wasser	+	+	+	+	individuell	
pH aus Vagina (>4,5 = BV)	+	–	+	–	+	–
Nativpräparat aus Vaginalsekret ^a	+	+	+	+	+	–
Kultur aus Vagina und Rektum auf B-Streptokokken, falls kein Screeningbefund vorliegt oder lt. GBS-Anamnese ohnehin Antibiotikatherapie nötig ist	+	+	+	+	–	(+)
Kultur aus Zervix und Urethra auf Gonokokken	Bei anamnestischen Hinweisen oder Zervizitis klinisch bzw. im Nativpräparat (>25 Leukozyten/400fach), danach auch Makrolid oral oder i.v. (Leitlinie: Azithromycin (Klacid) 1 g oral bzw. Klacid – Tag 1: 500 mg 2-mal täglich – Tage 2–7: 250 mg 2-mal täglich)					
Chlamydien-PCR aus Urin, Vagina oder Zervix						
Pilzkultur (Speziesdifferenzierung)	Bei Verdacht auf Mykose oder Blastosporen/ Pseudohyphen im Nativpräparat (Therapie: 1-mal 500 mg Clotrimazol, ggf. Clotrimazol Creme/Vulva)					
Vaginale digitale Untersuchung	+	+	+	+	+	+
Vaginalsonographie	+	±	+	±	–	–
Betamethason 2-mal 12 mg i.v./24 h (oder 12 h)	+	+	+ bis 34+0			
i.v.-Tokolyse (möglichst Bolustokolyse)	+	+ 48 h	individuell			
Amoxicillin 4-mal 1 g oder Makrolid max. 3–5 Tage	(+) ^b	+	(+) ^b			Nach 12-18 h
Geburtseinleitung Ggf. nach 12 h oder bei Fieber						

VW vorzeitige Wehen, VBS vorzeitiger Blasensprung, BV bakterielle Vaginose.

^aBei bakterieller Vaginose/Trichomoniasis oral 1-mal 2 g Metronidazol abends oder rektal.

^bWenn Wehen trotz i.v.-Tokolyse (24 h) nicht sistieren:

Bakteriologische Kultur aus Vaginalsekret oder Zervikalsekret nur bei klinischer Fragestellung (z. B. A- und B-Streptokokken)

Bei vaginalsonographisch gesicherter Zervixinsuffizienz Vorgehen wie bei VW

12.4 Empfehlungen zu Infektionsdiagnostik und Infektionsprophylaxe bei Verfahren der assistierten Reproduktion (mod. nach Weigel et al. 2002)

1. Infektionsrisiken durch Insemination, Eizellgewinnung und Embryotransfer
 - Keimreduktion an Scheide und Portio durch Auswaschen mit steriler Kochsalzlösung (keine Desinfektionsmittel wegen Toxizität auf Gameten bzw. Embryonen)
 - Vorherige (laparoskopische) Sanierung einer Hydro- oder Pyosalpinx
 - Spülen des Eizell-Kumulus-Komplexes, Anreicherung des Kulturmediums mit Penicillin und Streptomycin
 - Keine Antibiotikaprophylaxe bei der Patientin
2. Ejakulatgewinnung und Aufbereitung
 - Keimreduktion durch Miktion, Reinigung der Glans penis und Händewaschen, physikalische Keimreduktion bei der Spermaaufbereitung (»swim up« oder Dichtegradientenzentrifugation), Anreicherung des Kulturmediums mit Penicillin und Streptomycin
 - Keine Antibiotikaprophylaxe beim Patienten!
3. Labor
 - Strengste Kriterien für das Kulturmedium, quarantänegelagerte Spenderpools für humane Albumine
4. Kryokonservierung
 - Zuverlässig dichte Behälter
5. Laborteam
 - Immunisiert gegen Hepatitis-B
6. Basisdiagnostik bei der Frau:
 - Nativpräparat aus Vaginalsekret, pH-Wert, Chlamydien-PCR aus Zervix oder Morgenurin, Röteln-HAH-/IgG, Varizellen-AK, HB_s-Ag, ggf. HB_c-Screening, Anti-HVC-, Anti-HIV-Basisdiagnostik
7. Basisdiagnostik beim Mann:
 - Spermioogramm, bei Leukozytospermie mikrobielle Diagnostik, HB_s-Ag, HB_c-Screening, Anti-HVC, Anti-HIV

Literatur

Weigel M, Neumann G, Keck C, Geisthövel F, Rabe T. Empfehlungen zur Infektionsdiagnostik und Infektionsprophylaxe bei Verfahren zur assistierten Reproduktion. Frauenarzt 2002; 43: 87–94

12.5 Vorgehen bei Sexualdelikten

Je nach sozialer Umgebung einer Klinik kommt es mehr oder weniger regelmäßig vor, dass Frauen in Begleitung der Kriminalpolizei als Opfer von Vergewaltigung zur Untersuchung vorgestellt werden. Für das Vorgehen liegen verschiedene Empfehlungen aus der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Zusammenarbeit mit dem Landeskriminalamt Wiesbaden bzw. von einzelnen Autoren vor (Bock et al 2000, Haffner u. Zeller 1989, Wachter 1997). Außerdem gibt es im englischen Schrifttum eine nationale Leitlinie (Lacey 2002).

Frauen, die Opfer von Sexualstraftätern wurden, sollten mit dem angemessenen Einfühlungsvermögen, aber auch mit der nötigen Sorgfalt untersucht werden. Es empfiehlt sich, keine langen Wartezeiten zu verursachen. Wenn möglich, sollte eine Fachärztin die Untersuchung durchführen. Das lässt sich unter den heutigen organisatorischen und gesetzlichen Rahmenbedingungen im Krankenhaus (Personalknappheit, Dienstzeiten) nicht immer garantieren.

Die Patientin muss das schriftliche Einverständnis gegeben haben, den Arzt von der Schweigepflicht gegenüber der Polizei zu entbinden, da in aller Regel noch keine richterliche Anordnung vorliegt. Vor allen Untersuchungstechniken muss die Asservierung von Material zur möglichen Identifizierung des Täters und die Dokumentation von forensisch wichtigen Befunden stehen.

Es ist wichtig zu fragen, wann die Patientin ihren letzten gewünschten Geschlechtsverkehr hatte, ob sie selbst eine sichere Antikonzeptionsmethode durchführt, wann die letzte Regel war, ob sie schwanger ist und ob bei ihr Genitalerkrankungen bekannt sind.

Weiterhin müssen natürlich Tatzeit und Tatort sowie Tathergang bekannt sein. Dabei muss in einfühlsamer, aber klarer Weise erfragt werden, ob

es zur vaginalen, oralen oder rektalen Penetration kam. Weiterhin muss bekannt sein, ob sich das Opfer nach der Tat gewaschen hat bzw. ob Wäsche gewechselt wurde.

Es erfolgt die körperliche Untersuchung bei der möglichst komplett entkleideten Patientin (Würgemale, Kratzspuren, Abwehrspuren etc.). Der Schlüpfer sollte für DNA-Untersuchungen asserviert werden.

Sodann erfolgt die Dokumentation genitaler Befunde. Blutungen, Hämatome und Verletzungen sollten exakt beschrieben werden, es sollten aber möglichst keine Spekulationen über das Alter von Hämatomen angestellt werden, da meistens die entsprechende Erfahrung in forensischer Medizin fehlt.

Fotografien und die Kolposkopie sind jedoch selten geeignet, nützliche Informationen zu liefern und können unnötigen Stress verursachen (Lacey 2002). Es bedarf großer gynäkologisch-infektiologischer Kenntnisse und Erfahrung, im Einzelfall zu unterscheiden, ob eine sexuell übertragbare Erkrankung vor dem Ereignis vorgelegen hat oder erst erworben worden ist.

Empfehlenswert ist das Anlegen eines Nativpräparates aus Vaginalsekret mit Untersuchung unter 400facher Vergrößerung im Phasenkontrastmikroskop zum Nachweis beweglicher oder nicht beweglicher Spermien oder des Fehlens von Spermien. Da dieses Präparat nicht asserviert werden kann, sollte aus forensischen Gründen zusätzlich ein Grampräparat aus der Vagina und getrennt davon eines aus der Zervix angelegt werden (in der Vagina sterben Spermien nach wenigen Stunden ab, in der Zervix können sie tagelang überleben). Essentiell ist heute ein Tupferabstrich zum DNA-Nachweis des Täters. Bock et al. (2000) weisen darauf hin, das Nativpräparat zum Schluss der Asservate aus der Vagina zu entnehmen, damit nicht wichtiges Beweismaterial vergeudet wird.

Das Nativpräparat aus Vaginalsekret kann auch die Frage klären, ob eine Normalflora (Laktobazillen ohne größere Zahl von Leukozyten) vorliegt oder eine bakterielle Vaginose, eine Trichomoniasis oder eine Pilzinfektion.

In den englischen Leitlinien wird außerdem empfohlen, eine Kultur auf *Neisseria gonorrhoeae* und einen Test auf *Chlamydia trachomatis* sowie

eine Luesserologie durchzuführen. Üblicherweise werden jedoch solche Untersuchungen von der anordnenden Polizeibehörde dem Krankenhaus nicht erstattet. Deshalb sollte die Patientin auf jeden Fall auf diese Untersuchungen und ggf. auch auf einen Schwangerschaftstest in angemessenem Abstand hingewiesen werden. Das muss dann der niedergelassene Arzt durchführen. Es empfiehlt sich, solche Belehrungen auf einem vorbereiteten Schriftstück mitzugeben, da die Patientin oft unter Schock steht und sich möglicherweise an solche Belehrungen nicht erinnert. Zu den möglichen Untersuchungen gehören auch Hepatitis-B-, -C- und HIV-Serologie.

Ggf. muss eine »Notfallkontrazeption« mit der »Pille danach« (750 µg Levonorgestrel duofem) bzw., falls bereits mehr als 48–72 h vergangen sind, die Einlage eines Intrauterinpressars inkl. Antibiotikaprophylaxe erwogen werden.

Bei begründetem Verdacht muss auch die Gabe eines gegen Gonokokken oder Chlamydien wirksamen prophylaktischen Antibiotikums mit entsprechender Belehrung erwogen werden (500 mg Ciprofloxacin und 1 g Azithromycin 1-mal, bei Schwangeren 3 g Amoxycillin und 2-mal 500 mg Erythromycin für 14 Tage), falls die Patientin nicht bereit ist, sofort oder später Kontrolluntersuchungen zum Ausschluss einer Gonorrhö- oder Chlamydieninfektion durchführen zu lassen. Diese Empfehlung ist jedoch nicht evidenzbasiert, ebenso wenig wie eine Postexpositionsprophylaxe nach Sexualverkehr gegen eine HIV-Infektion.

Ggf. sollen dem Opfer psychologische Hilfen angeboten werden.

Im Falle einer sexuell übertragbaren Erkrankung ist einerseits an die Partnertherapie und andererseits, falls der Täter bekannt ist, auch an dessen Untersuchung und Therapie zu denken.

Falls ein Sexualdelikt bei Kindern bewiesen oder ausgeschlossen werden muss, sollten Rückschlüsse mit großer Vorsicht gezogen werden, wenn es darum geht, Hymenalbefunde zu integrieren (Wachter 1997). Beweisend sind natürlich Spermien und Bissspuren, nicht aber der Nachweis von Chlamydien, Papillomviren, Hefepilzen oder Trichomonaden. Verdächtig sind der anale Dilatationsreflex und offensichtliche Verletzungen am Hymen.

Literatur

- Bock K, Bock I, Hilgermann R, Schneider H, Schulz KD. Ärztliche Untersuchung und Beweissicherung nach Sexualdelikten. *Frauenarzt* 2000; 41 (11): 1328–1338
- Haffner HAT, Zeller G. Rechtliche, kriminologische und medizinische Aspekte in der Begutachtung und Behandlung von Notzuchtopfern. *Frauenarzt* 1989; 2: 105–112
- Lacey H. Revised UK national guidelines on sexually transmitted infections and closely related conditions 2002. *Sex Transm Infect* 2002; 78: 81–82
- Wachter I. Jugendgynäkologie. Sexueller Missbrauch. *TW Gynäkol* 1997 (10): 43–46
- Weigel M, Neumann G, Keck C, Geisthövel F, Rabe T. Empfehlungen zur Infektionsdiagnostik und Infektionsprophylaxe bei Verfahren der assistierten Reproduktion. *Frauenarzt* 2002; 43: 87–94

Differenzialdiagnose von Infektionen der Vulva

13.1 Bildteil – 231

Die International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) hat mehrfach Empfehlungen zur Nomenklatur von Vulvaerkrankungen vorgenommen, die sich in neoplastische (Wilkinson 1992), nichtneoplastische (Ridley et al. 1989) und Dystrophien (Friedrich 1976) aufteilen (Tab. 13.1–13.3).

Außerdem wurden kürzlich für die Kolposkopie neue europäische Empfehlungen gegeben (Tab. 13.4), die im deutschsprachigen Raum, wo die Kolposkopie ihren historischen Ursprung hat, nicht unumstritten sind (Seidl 2005; Tab. 13.5).

Alle Empfehlungen sind in den Diagnosen bzw. Legenden der folgenden Abbildungen berücksichtigt.

Tab. 13.1. (Prä)neoplastische Erkrankungen der Vulva (Wilkinson 1992)

Squamöser Typ		
VIN I	Leichte intraepitheliale Dysplasie	Differenziert Undifferenziert
VIN II	Mittelschwere intraepitheliale Dysplasie	
VIN III	Schwere intraepitheliale Dysplasie	
Nichtsquamöser Typ Extramammärer Morbus Paget der Vulva Melanoma in situ der Vulva		

Tab. 13.2. Nichtneoplastische Erkrankungen der Vulva (Ridley et al. 1989)

Lichen sclerosus Squamöse Hyperplasie Andere Dermatosen

Tab. 13.3. Vulvadystrrophien (Friedrich 1976)

Hyperplastische Dystrophie Ohne Atypien Mit Atypien Lichen sclerosus Gemischte Dystrophie (Lichen sclerosus mit herdförmiger Plattenepithelhyperplasie) Ohne Atypien Mit Atypien
--

Tab. 13.4. Neue Kolposkopieklassifikation der IFCPC/Barcelona 2002 (Seidl 2005)

I	Normale kolposkopische Befunde ■ Originäres squamöses Epithel ■ Zylinderepithel ■ Transformationszone
II	Abnormale kolposkopische Befunde ■ Flaches essigweißes Epithel ■ Feines Mosaik ■ Grobes Mosaik ^a ■ Feine Punktierung ■ Grobe Punktierung ^a ■ Partiiell jodpositiver Befund ■ Jodnegativer Befund ^a ■ Atypische Gefäße ^a
III	Kolposkopische Bilder, die auf ein invasives Karzinom verdächtig sind
IV	Unbefriedigende Kolposkopie ■ Übergangszone nicht sichtbar ■ Schwere Entzündung, Atrophie, Trauma ■ Zervix nicht sichtbar
V	Verschiedene Befunde ■ Kondylome ■ Keratose ■ Erosion ■ Entzündung ■ Atrophie ■ Deziduose ■ Polypen

^aStarke Veränderungen.

Tab. 13.5. Von führenden deutschsprachigen Kolposkopikern bevorzugte neue Nomenklatur (Österreich: Prof. Girardi, Schweiz: Prof. Heinzl, Deutschland: Dr. Seidl). (Nach Seidl 2005)

Normale Befunde	■ Originäres Plattenepithel ■ Ektopie (Vagina: Adenosis) ■ Normale Transformationszone (T-Zone)
Abnorme Befunde	Zweifelhafte Befunde ■ Feines Mosaik ■ Feine Punktierung ■ Zarte Leukoplakie ■ Zarte essigweiße T-Zone ■ Erosion
	Suspekte Befunde ■ Grobes Mosaik ■ Grobe Punktierung ■ Dicke Leukoplakie ■ Essig-schneeweiße T-Zone ■ Ulkus ■ Irreguläre Gefäße
Suspekt auf invasives Karzinom	
Kondylome Verschiedenes: Entzündung, Endometriose u. a. Nicht schlüssige Befunde: Grenze zwischen Zylinder- und Plattenepithel unsichtbar	

Literatur

- Friedrich EG jr. New nomenclature of vulvar disease. *Obstet Gynecol* 1976; 47: 122ff.
- Ridley CM, Frankman O, Jones SS et al. New nomenclature for vulvar disease: International Society for the Study of Vulvar Disease. *Hum Pathol* 1989; 20: 495ff
- Seidl S. Reflections on the international colposcopic nomenclature. *German J Obstet Gynecol* 2005; 65: 1028–1030
- Wilkinson EJ. Normal history and nomenclature of the vulva and malignant neoplasms, including VIN. *Dermatol Clin* 1992; 10: 238

13.1 Bildteil



▣ **Abb. 13.1.** Ekzematoide Vulvakandidose und Hämangiektasien



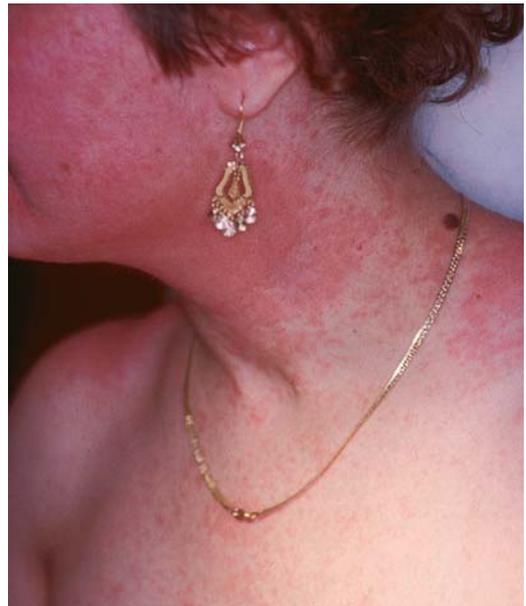
▣ **Abb. 13.2.** Durch *Staphylococcus aureus* superinfiziertes Ekzem der Vulva



▣ **Abb. 13.3.** Allergie auf ein Lokalanästhetikum, das bei Trichomoniasis mit Vulvitis von der Patientin aufgetragen worden war



▣ **Abb. 13.4.** Allergie auf ein Lokalanästhetikum, das bei *Candida albicans*-Vaginitis von der Patientin wegen des Juckreizes aufgetragen worden war



▣ **Abb. 13.5.** Gleiche Patientin wie in Abb. 13.4, generalisierte allergische Reaktion



▣ Abb. 13.6. Angioneurotisches Vulvaödem



▣ Abb. 13.8. Unspezifische, histologisch bestätigte, eitrig-pustulöse Kolpitis bei einer 36-Jährigen Patientin



▣ Abb. 13.9. Vulvitis plasmazellularis Zoon



▣ Abb. 13.7. Gangrän der Vulva bei Agranulozytose



▣ Abb. 13.10. Schwere toxisch-erosive Vulvitis einer 74-Jährigen durch mehrwöchige Applikation einer Creme mit einem Aminoglykosid und einem Antimykotikum



▣ **Abb. 13.11.** Gleiche Patientin wie in Abb. 13.10: Randständige ekzematöse *Candida-albicans*-Vulvitis (jetzt mit Flucanazol oral behandelt)



▣ **Abb. 13.13.** Psoriasis der Vulva bei bekannter Psoriasis inversa



▣ **Abb. 13.12.** Gleiche Patientin wie in Abb. 13.10 und 13.11: Abheilung nach ca. 6 Wochen nur durch Hautpflege mit weicher Zinkpaste



▣ **Abb. 13.14.** Psoriasis (einzige Lokalisation, zuvor als Mykose fehldiagnostiziert)



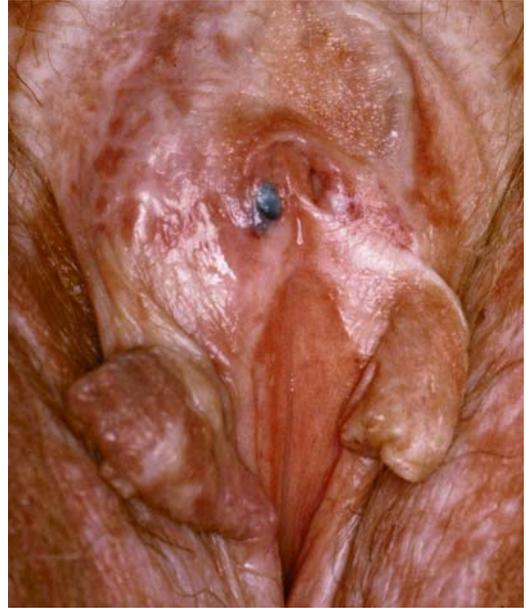
13
■ Abb. 13.15. Psoriasiforme Dermatitis



■ Abb. 13.16. Endogenes Ekzem/Neurodermitis



▣ **Abb. 13.17.** Lichen sclerosus und Neurodermitis circumscripta nach Radiatio eines Zervixkarzinoms, kolonisiert von *Candida glabrata*



▣ **Abb. 13.19.** Lichen sclerosus mit subepithelialen Blutungen durch Kratzen



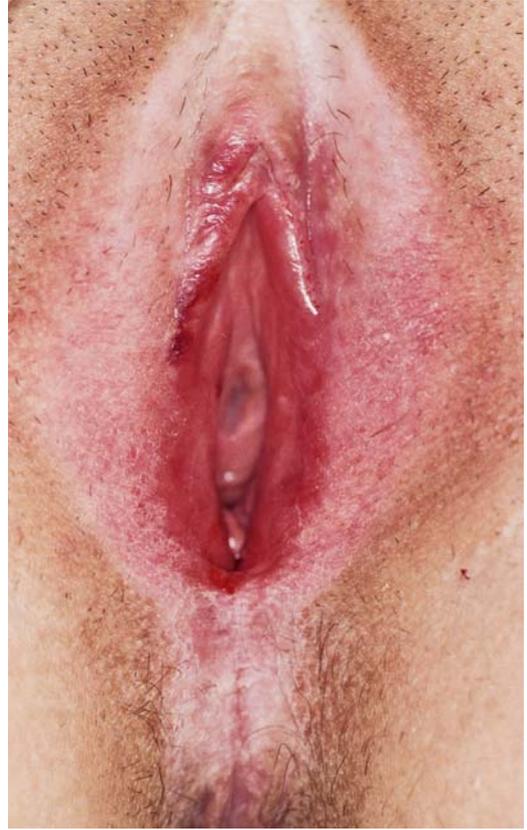
▣ **Abb. 13.18.** Acanthosis nigricans und chronisches Ekzem



▣ **Abb. 13.20.** Lichen sclerosus mit Rötungen im Anfangsstadium



▣ Abb. 13.21. Fortgeschrittener Lichen sclerosus



▣ Abb. 13.23. Lichen sclerosus



▣ Abb. 13.22. Histologisch gemischte Dystrophie ohne Atypien



▣ Abb. 13.24. Lichen sclerosus und lichenifiziertes Ekzem



▣ Abb. 13.25. Lichen sclerosus bei einer 7-Jährigen



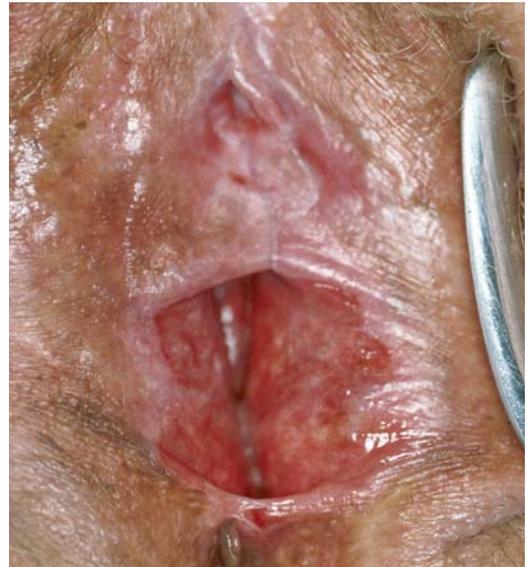
▣ Abb. 13.27. Lichen ruber vaginal



▣ Abb. 13.28. Gleiche Patientin: Lichen ruber der Mundschleimhaut



▣ Abb. 13.26. Lichen sclerosus und Anorexia nervosa, 15 Jahre alte Patientin



▣ Abb. 13.29. Labiänsynechie bei Lichen ruber



■ Abb. 13.30. Lichen ruber



■ Abb. 13.32. Lichen ruber



■ Abb. 13.31. Lichen ruber



■ Abb. 13.33. Morbus Adamantiasis-Behçet



▣ Abb. 13.34. VIN III



▣ Abb. 13.36. VIN III



▣ Abb. 13.35. VIN III



▣ Abb. 13.37. Morbus Paget der Vulva (Tumor der apokrinen Schweißdrüsen)



▣ **Abb. 13.38.** Rezidiv, von der Urethra ausgehend (gleiche Patientin wie in der vorherigen Abbildung)



▣ **Abb. 13.39.** Basaliom



▣ **Abb. 13.40.** Vulvakarzinom



▣ **Abb. 13.41.** Spreitendes Melanom der Vulva



▣ Abb. 13.42. T-Zell-Lymphom (Mycosis fungoides)



▣ Abb. 13.44. Retentionszyste bei einer Jugendlichen



▣ Abb. 13.43. Embryonales Rhabdomyosarkom einer 2-Jährigen (frühere Bezeichnung Cystosarcoma botryoides)



▣ Abb. 13.45. Teils infizierte Talgdrüsenokklusionen bei einem Kind



■ **Abb. 13.46.** Mukokolpos bei Hymenalatresie (Kind, 1 Jahr alt)



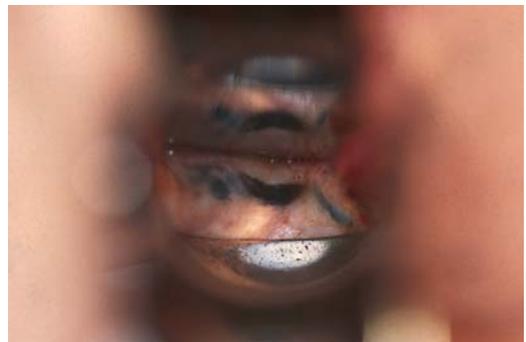
■ **Abb. 13.48.** Seit Geburt rechtsseitige Lymphangiektasie mit akuter Rötung durch Kratzeffekte wegen Juckreizes



■ **Abb. 13.47.** Hämatometra und Hamätkolpos bei Hymenalatresie (15 Jahre altes Mädchen)



■ **Abb. 13.49.** Endometriose der Vagina



■ **Abb. 13.50.** Blaue Pigmentierung nach jahrelang liegendem Pessar



■ Abb. 13.51. Hidradenom der Vulva



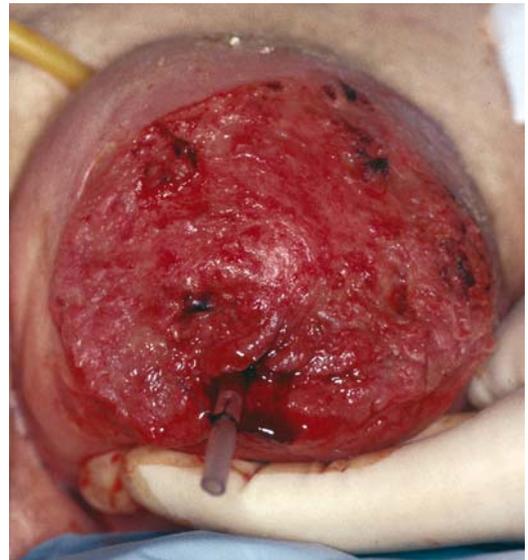
■ Abb. 13.53. Riesenfibroma pendulans und Lymphknotenmetastasen eines unklaren Primärtumors



■ Abb. 13.54. Urethralpolyp und -prolaps



■ Abb. 13.52. Fibroma pendulans (und Lichen sclerosus)



■ Abb. 13.55. 90 Jahre, Totalprolaps uteri, Dehnungssulkus mit Zervixkarzinom und Pyometra



▣ Abb. 13.56. Totalprolaps uteri mit »Zipfel«



▣ Abb. 13.58. Gefährlicher Schmuck

13



▣ Abb. 13.57. Hirsuties bzw. leicht hypertrophe Hautpapillen (Pfeile) als Normvariante, die nicht mit Kondylomen verwechselt werden dürfen

Stichwortverzeichnis

A

Acarus siro 200
A-Streptokokken 29
Abstrich 30
– Abstrichtechnik 210, 222
– Tube 211, 223
– Urethra 223
– Vagina 223
– Zervix 223
Abwehr, zelluläre, bei Kandidosen 93
Aciclovir 188
Actinomyces israelii 218
Actinomycesdrusen, Drusen 219
Adhäsion, Adhärenz 9, 75
– von Candida albicans 114
Adnexitis, Salpingitis 208
Aerobier 23
Aktinomykose 218
Allergie
– Hefezellen 115
– Lokalanästhetikum 115, 231
– Azole 115
Allergische Reaktion
– auf Candida 94
– auf Candidaantigene 122
Amine 24, 76
Amnioninfektionssyndrom 33
Amnionitis 34
Amphotericin B 111
Amsel-Kriterien 26, 37
Anaerobier 11
Anti-Pilz-Diät 122
Anticandidaantikörper 81, 95
Antihistaminika 126

Antikörper
– bei Vaginalkandidosen 111
– chlamydienspezifische 174
Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe (AGII) 5, 90
Arbeitsgemeinschaft Mikrobiologie und Krankenhaushygiene in der Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe der DDR 5
Arthrosproten 70
Askosporen 71
Aspartatproteinasen, sekretorische 75
Atopobium vaginae 12
Azole, Serumspiegel 116

B

B-Streptokokken 10, 43
Backhefe 78
Bartholinitis, gonorrhöische 164
Behçet, Morbus Adamantiasis 54
Bestätigungsreaktion 180
Biofilm 22, 26
– Kandidosen 110
– Gardnerella vaginalis 38
Blasenmykose 123
Blasensprung, vorzeitiger 30, 34, 172
Borsäure 111
Bowenoide Papulose 193
Brennen, der Vulva 96

Brillantgrün 111
Burning vulva syndrome, Vulvodynie 147

C

Candida
– africana 71, 76
– albicans 15, 71
– – Serotypen 114
– dubliniensis 71, 76
– glabrata 63, 71, 77
– guilliermondii 71
– kefyri 71
– krusei 71, 77
– tropicalis 71
Candida-albicans-Antigen 93
Candida-glabrata-Vaginitis 101
Candidaantigen 94, 129
Candidabalanitis 119
Candidabalanoposthitis, s. auch Candidabalanitis 122
Candidamastitis puerperalis 91
Candidasepsis 89
Candidiasis 71
Candidiasis hypersensitivity-syndrome 80
Candidid, Mykid 100
CandiSelect 4 108
Chlamydosporen, Mantelsproten 74
Chorioamnionitis 172
Chromagar 108
Ciclopyroxolamin 113
Clindamycin 30, 207
Clotrimazol 91, 112

Clue cell 25, 26
 Condylomata acuminata 192
 – spitze Kondylome, Feigwarzen 193
 Condylomata lata 178
 Condylomata plana 193
 Crédé-Prophylaxe 165

D

Darmsanierung 122
 Dermatophyten 15
 – Dermatophyosen 70
 Diabetes mellitus 125
 Döderlein, Albert 3, 62
 Donovanosis 183
 Douglas-Abszess 215
 Drusen 219

E

Econazol 112, 115
 Ein-Dosis-Therapie, der Vaginalkandidose 124
 Einschlusskonjunktivitis, Chlamydia-trachomatis 172
 Einschlusskörperchen 171
 Elementarkörperchen 171
 Endometritis
 – im Wochenbett 206
 – postpartale 34
 – tuberkulöse 207
 Escherichia coli 10
 Essigsäure 196

F

Feigwarzen, s. Condylomata acuminata 192
 Fenticonazol 112
 Filzlaus 199
 Fitz-Hugh-Curtis-Syndrom 217
 Fluconazol 91
 Flucytosin 130
 Fremdkörper 59
 – intravaginale 60
 Frühgeburt 30, 32, 172
 Fr hgeburtenvermeidungsprogramm 31

G

Gardner, Herman Lawrence 3
 Gardnerella vaginalis 3, 24
 Gentamycin, Gentamycinspiegel 214
 Gentianaviolett 111
 Geotrichum candidum 70
 Geruch, des Fluors 31
 Geschlechtskrankheiten 152
 Gonoblennorrh , gonorrhoeische Konjunktivitis 165
 Gonokokken 2, 162
 – Resistenz 163
 Gonokokkenarthritis 165
 Gonokokkenkultur 205
 Gonokokkensepsis 165
 Gonorrhö 2
 – asymptomatische 165
 Gram-Färbung 30
 Granuloma inguinale
 – Donovanosis 183
 – Granuloma venereum 183

H

Haemophilus ducreyi 182
 Haemophilus vaginalis 22
 Hefepilze 15
 Hefepilzinfektion, peripartale 90
 Hefepilzkolonisation 85
 – des Darmes 80
 Herpes-genitalis-Virus 2
 – HSV-1 185
 – HSV-2 185
 Herpes genitalis 15
 – Schwangerschaft 189
 Herpes neonatorum 189
 Herpes zoster 54, 187
 Herxheimer-Reaktion, s. Jarisch-H.-R. 181
 Hirsuties 244
 Hitzeschockproteine 94
 – Heat Shock-Protein 172
 HIV-Infektion 32
 HPV-Typen 191

I

Imidazole 112
 Imiquimod 197
 Immunglobulin A, sekretorisches 128

Immuntherapie 128, 129
 Immunzellen 128
 Infektion, neonatale 30
 Interferon- -Gel 197
 Interleukin-6 44
 Interleukin-8 44
 Interleukine 37
 Intrauterinpressar IUD 32, 206, 215
 Itraconazol 91

J

Jarisch-Herxheimer-Reaktion 181
 Joghurt 37, 76
 – bei rezidivierenden Vaginalmykosen 111
 Juckreiz, im Introitus 96

K

Kalilaugeel sung, KOH-Lösung 103, 222
 Kandidagranulom 97
 Kandidose
 – bei Neugeborenen 90
 – Candidosis 71
 – der mütterlichen Brustwarze 88
 – des Fetus 90
 Keimschlauchbildung 109
 Keimschläuche 74
 Ketoconazol 114
 Kimmig-Agar 107
 Kleiderlaus 199
 Knoblauchextrakt 111
 Kolonisation 79
 – der Vagina 98
 Kolpitis
 – gonorrhoeische 164
 – macularis 44
 Kolpitis granularis 156
 Kolposkopie 196
 Kondome 164
 Kopflaus 199
 Krätzmilbe
 – Acarus siro 200
 – Sarcoptes scabiei 200
 Kultur, bakteriologische 46

L

Lactobacillus
 – acidophilus 9
 – crispatus 9, 10

- fermentum 9
- gasseri 9, 10
- iners 10
- jensenii 9, 10
- schlüsselzellartig 9
- Laktat 24
- Laktobazillen 8
- H₂O₂-bildende 22
- Substitution 37, 39
- Vakzination 40
- Laktobazillusvakzination 161
- Laktobazillusvakzine 37, 128
- Laparoskopie 210
- Larynxpapillome 193
- Leptothrix vaginalis 8
- Leukozyten 44
- im Vaginalsekret 100
- Lichen ruber 44, 237
- Lichen sclerosus 54, 230
- Luesseroreaktionen
- Bestätigungsreaktion 180
- Suchreaktion 180
- Verlaufskontrollreaktion 180
- Lues connata 178
- praecox 179
- tarda 179

M

- Meldepflicht 163
- Menstruation 12
- Metronidazol 25
- Plazentaschranke 159
- Schwangerschaft 39
- Teratogenität 160
- Mikroskop 18
- Milchsäure 9, 24
- Missbrauch, sexueller 193
- Mobiluncus 12
- curtisii 24
- holmesii 24
- mulieris 24
- Molluscum contagiosum, Dellwarzen 184
- Morbus Bowen 193
- Mundsoor 88
- Mycoplasma hominis 11
- Mykid, Candidid 100
- Mykoallergien 70
- Mykologie, gynäkologische 63
- Mykoplasmen 10, 11
- Mykosen 70
- neonatale 86
- Mykotoxikosen 70

- Myzel 74
- Myzelien 70
- Myzetismus 70

N

- Nativpräparat 11, 222
- aus Vaginalsekret 103
- Neisseria gonorrhoeae 162
- Neugeborene 155
- Nickerson-Agar 107
- Nifuratel 37, 160
- Nugent-Score 25
- Nystatin 62, 111

O

- Ophthalmia neonatorum 166
- Organmykose 89
- Östrogenrezeptoren, von C. albicans 82
- OTC-Präparate
- over the counter 131
- OTC 131
- Ovarialvenenthrombophlebitis 47, 207
- Ovulationshemmer, Hefepilz-kolonisation 85
- Oxid-Chromogen-Candida-Selektivnährboden 108
- Oxyuren 57, 204
- Oxyuriasis
- der Tube 210
- Oxyuren 210

P

- Papillomatose, vulväre, Hirsuties 147
- Parabasalzellen 43
- Partnertherapie 38, 209, 217, 227
- Penis 121
- Peptostreptokokken 23
- Perihepatitis, Fritz-Hugh-Curtis-Syndrom 217
- Persorption 80
- pH-Wert 8
- Phasenkontrastmikroskop 18
- Phospholipasen 75
- Pilzkultur 224
- Pimaricin

- Natamycin 111
- Zellpermeabilität 111
- Pityriasis versicolor 70
- Plempel, Manfred 63
- Podophyllin 197
- Podophyllotoxin 197
- Porphyromonas 12
- Prevotella 12
- Primäreffekt, syphilitischer 177
- Prostaglandin-E-2 93
- Prostatakandidose 86
- Prostitution 164
- Proteasen 75
- Aspartatproteinasen 75
- Pseudomyzelien, Pseudohyphen 74, 104
- psychosomatische Faktoren der Vaginalmykose 96
- psychosoziale Faktoren der Vaginalmykose 96
- Puerperalsepsis 207
- Pyoktanin 111

R

- Reinheitsgrad 3
- Reisagar 73
- Rektum 223
- Resistenz, gegen Antimyzetika 109
- Rhodotorula rubra 83
- Riesenkondylome 193
- Rieth, Hans 65

S

- Sabouraud-2%-Glukose-Agar 78, 107
- Sabouraud-Lösung 108
- Saccharomyces boulardii 78
- Saccharomyces cerevisiae 78
- Backhefe 71, 102
- Bierhefe 102
- Salpingitis
- Oxyuren 204
- tuberkulöse 208
- Samenblase, Pilzreservoir 121
- Sarcoptes scabiei 200
- Scabies norvegica 201
- Schanker, weicher 182
- Scheide 223
- Schimmelpilze 15, 70
- Schlüsselzelle 9, 25, 26

Schulmädchen 172
 Schwimmbadbesuch, Vaginal-
 mykose 86
 Score, nach Weström 212
 Sekretorisches Immunglobulin A, im
 Zervikovaginalsekret 40
 Selbstbehandlung, Selbst-
 medikation 131
 Selektivnährboden, *Candida-*
albicans 108
 Sepsis 47
 Serumspiegel, von Azolen 116
 Siderophore 75
 Silbernitrat, Lösung 166
 Slipelagen 13
 Soor 87
 Sperma, im *Candida-albicans* 121
Spirochaeta pallida 2
 Sprosszellen, Blastosporen 73,
 104
Staphylococcus aureus 10
Streptococcus agalactiae
 (B-Streptokokken) 10, 43
 Stress, bei Vaginalkandidose
 95
 Subkultur, auf Reisagar 109
 Suchreaktion 180
 Sukzinat 24
 Syphilis 2
 – konnatale 178

T

1-Tag-Therapie, der Vaginal-
 kandidose 124
 T-Lymphozyten 128
 Tampon 13
 Teenager 174
 Tinidazol 159
 Toluidinblauprobe 195
Torulopsis glabrata 63
 Totgeburt
 – syphilitische 179
 Toxic-Shock-Syndrome 48
 Toxine 49
 TPHA-Test 180
 Transportmedien 205, 223
Treponema pallidum 176
 Triazole 112
 Trichomonaden 15
Trichomonas vaginalis 153
 Trichomoniasis 15, 155
 Tubenabstrich 222
 Tuberkulose 206
 Tubovarialabszess 215

U

Ulcus durum, harter Schanker
 177
 Ulcus molle 2, 182
Ureaplasma urealyticum 11
 Urethralabstrich 167, 223
 Urin, *Candida* im Urin 100

V

Vaginalkandidose
 – chronisch rezidivierende 99
 – latente 98
 – leichte 99
 – mittelschwere 99
 – Persistenz 99
 – Rezidiv 99
 – schwere 99
 Vaginitis
 – aerobe 43
 – desquamative inflammatorische 43
 – *Candida albicans* 101
 – *Candida krusei* 101
 – *Candida tropicalis* 101
 – *Saccharomyces cerevisiae* 102
 – Plasmazell- 43
 Vaginits emphysematosa 157
 Vaginose, bakterielle
 – Rezidive 38
 – Spontanremissionen 31
 Vaginoskop 56
 Verlaufskontrollreaktion 180
 Vestibulitissyndrom (burning-vulva-
 syndrome/Vulvodynie, vulväre 96,
 147
 Vestibuloplastik 149
 Virusausscheidung, Herpes
 genitalis 187
 Voriconazol 112
 Vulvakandidose
 – diffus-ekzematoide 97
 – folliculäre 97
 – vesikulöse 97
 Vulvitis 44
 Vulvitis plasmazellularis
 (Morbus Zoon) 54, 232
 Vulvovaginitis
 – bei Kindern 57
 – durch A-Streptokokken 57

W

Warzen, s. *Condylomata acuminata*
 192
 Wasserstoff-Peroxid (H₂O₂) 9
 Wehen, vorzeitige 30, 34
 Windeldermatitis 88
 Wurmeier 60

Z

Zervikalabstrich, Zervixabstrich 30,
 167, 223
 Zervixkarzinom 192
 Zervizitis 204
 Zystitis, Pilz- 100
 Zytokine 49, 94, 216