

Rezidivierende Infektionen im Bereich von Scheide und Vulva

Pilze, Herpes genitalis, bakterielle Vaginose

Vulvovaginale Infektionen gehören zu den häufigsten gynäkologischen Problemen. Candidainfekte und Kolpitiden fallen meist durch unangenehmen Fluor auf; häufig praktizierte übertriebene Intimhygiene zerstört die Vaginalflora und begünstigt Rezidive, welche langwierige Beschwerden verursachen. Im Folgenden werden neue Erkenntnisse zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren sowie zur Prävention für die Praxis erläutert und bewertet.

CORNELIA BETSCHART, DENISE VORBURGER, DANIEL FINK



Cornelia Betschart

Gilbert Donders, ein belgischer Spezialist für gynäkologische Infektionen, hat in Anlehnung an die «Big Five» aus der Tierwelt die rezidivierenden vulvovaginalen Infektionen als «Big Five» bezeichnet (1). Damit hat er die *Candidainfektion*, die *anaerobe und aerobe Kolpitis*, die *Trichomoniasis* und den *Herpes genitalis* gemeint. Anstelle eines Fernrohrs ist in der gynäkologischen Praxis das Mikroskop das wichtigste Hilfsmittel zur Visualisierung der unterschiedlichen Mikroben und lässt mit zusätzlichen Tests (KOH-Test und pH-Streifen) eine Sofortdiagnostik zu. Die ersten vier Infektionen fallen mit unangenehmem Fluor auf, der nicht selten zu einer übertriebenen Intimhygiene führt. Solche Praktiken wiederum zerstören die natürliche Vaginalflora und begünstigen die Rezidive. Die fünfte der «Big Five», der rezidivierende Herpes genitalis, verursacht vor allem Schmerzen und geht einher mit Einschränkungen im Alltag und in der Sexualbeziehung.

Infektionsdiagnostische Verfahren

Wichtigstes Diagnostikum ist die Nativbeurteilung des Fluors. Sie lässt eine unmittelbare Diagnose und einen sofortigen Behandlungsbeginn zu. So kann bei einem krümeligen Fluor, normalem pH-Wert und Nachweis von Hyphen oder Sporen direkt die *Diagnose der Candida* gestellt werden. Ein wässriger

oder gräulicher Fluor weist auf eine Mischkolpitis hin, die sich mittels pH-Streifen- und Kalilauge-Test in eine aerobe oder anaerobe Kolpitis einteilen lässt. Weitere Charakteristika der Nativdiagnostik sind in *Tabelle 1* zusammengestellt.

Die Prävalenz der Trichomoniasis ist relativ tief mit 0,4 bis 2%. In der Detektion dieser Infektion ist die PCR-Untersuchung als sensitivste Diagnostik der Nativdiagnostik überlegen. Mit PCR werden 30 bis 40% mehr Trichomonaden-Infektionen erkannt.

Der Herpes genitalis wird ebenfalls durch die PCR-Entnahme aus den Bläschen bestimmt. Die Serologie hat einen geringen positiven Voraussagewert und lässt nicht zwischen aktiver Infektion oder vergangener Infektion unterscheiden.

Therapien

Die aktuellen Therapiekonzepte beruhen auf der Elimination oder Suppression der Erreger, seien es Bakterien oder Pilze. Septikämien sind bei den vaginalen Infektionen äusserst selten und werden fast ausschliesslich bei immunsupprimierten Patientinnen gefunden (2). Kausale Therapien stehen bis anhin noch keine zur Verfügung. Die lokale oder perorale Applikation von Milchsäure und Laktobazillen ist ein Versuch, das Milieu zu verbessern. In Zukunft dürften die aktive Immunisierung und die positive Beeinflussung der physiologischen Vaginalflora von grosser Bedeutung sein und die Therapie der Rezidive revolutionieren.

Rezidivierende Candidiasis

Für die klassische Candidainfektion genügt eine Blickdiagnose; die Infektion zeigt sich im akuten Fall mit Juckreiz und bröckligem Fluor. Bei chronischen Candidainfektionen ist die Situation komplexer: Nicht selten treten atypische Befunde wie chronische Rhagaden oder Fissuren interlabial auf. Diese können mit einem chronischen Ekzem oder seltener ei-

Merkpunkte

- Die Ursachen der rezidivierenden vulvovaginalen Infektionen sind im Fall von Candida und bakterieller Vaginose auf eine Dysbalance der vaginalen Flora zurückzuführen. HSV und Trichomonaden sind sexuell übertragbar und bedürfen einer Partnertherapie.
- Eine übertriebene Intimhygiene und psychosomatischer Stress verschlimmern die Beschwerden respektive können Mitursache sein.
- Bei vulvovaginalen Infekten ist die Suszeptibilität für STD erhöht.
- Rezidivierende Infekte bedürfen der Langzeittherapien: Candida wird idealerweise nach dem ReCiDiF-Protokoll und Herpes genitalis mit Suppressionstherapie behandelt. Bei der bakteriellen Vaginose werden im Primär- und Rezidivfall dieselben Behandlungen durchgeführt.

Tabelle 1:

Charakteristika der Nativuntersuchung

	Fluor/Nativ	pH	KOH-Test
Candidose	krümelig, flockig Hyphen oder Sporen	4,0	–
Herpes genitalis	normal, Fluor albus Nativ unauffällig	4,0	–
Anaerobe Kolpitis	dünn, grau, blasig «clue cells»	5,0–5,5	+
Aerobe Kolpitis	kaum Fluor oder wässriger Fluor Kokken/Stäbchen	> 4,5	–
Trichomoniasis	dünn, gelblich Flagellaten	4,5	–



ner Psoriasis inversa oder mit Morbus Paget vergesellschaftet sein (Abbildung 1a–c).

Risikofaktoren sind Antibiotikaaanwendung, Diabetes und Schwangerschaft, möglicherweise auch die Anwendung kombinierter Kontrazeptiva, Slipeinlagen und enge, synthetische Kleider. Atopien sind ein Risikofaktor für geringeres Therapieansprechen.

10 bis 15% aller Frauen sind Trägerinnen von *Candida albicans* im anogenitalen Bereich. Mit neusten molekularbiologischen Methoden kann sogar bei bis zu zwei Dritteln der Frauen eine Pilzbesiedelung nachgewiesen werden, welche in den meisten Fällen keine klinische Relevanz hat. Die am häufigsten verbreitete Form ist *Candida albicans*, welche zu 90% gefunden wird, danach folgen die viel selteneren *Candida glabrata* (in Nord- und Zentraleuropa verbreitet), *Candida parapsilosis* (Südeuropa) und *Candida krusei* (ohne geografisches Muster) (3). Die Prävalenz ist in der Altersgruppe der 25- bis 34-jährigen Frauen mit 9% am höchsten (4). Candidainfektionen finden sich aber auch bei postmenopausalen Frauen unter Hormonsubstitution. Falls *Candida* als Zufallsbefund im Rahmen der PAP-Abstrich-Entnahme gefunden wird, was in rund 5% der Zytologien auftritt, so sollen sie nicht behandelt werden.

Zu Symptomen führt erst die infektiöse Immunantwort, welche durch *Candida*-eigene Proteasen ausgelöst wird. Hierzu dockt *Candida* über β -Glukane ans Vaginalepithel an, wo es zur Ausschüttung von Proteasen kommt. In Zukunft könnten diese β -Glukane Zielmoleküle in der Infektabwehr sein. Kürzlich wurde Psoriasin als mögliches Immunmodulans entdeckt. Es handelt sich um ein körpereigenes Anti-*Candida*-*albicans*-Adhäsion, welches an die β -Glukane der Candidazellwand bindet. Solche Proteine könnten für neue Therapien genutzt werden. Hinsichtlich der Infektanfälligkeit spielen aber auch genetische Polymorphismen auf der Ebene der Interleukine und Komplementfaktoren eine zusätzliche Rolle.

Von rezidivierender *Candida* spricht man, wenn > 4 symptomatische Infekte pro Jahr auftreten. Patientinnen mit Rezidiven fühlen sich oftmals nicht genügend verstanden und behandelt. Häufig kommt es auch zu einer Unterbehandlung mit vielen Kurztherapien, was zu Frustrationen führt.

Die chronische *Candida*-*albicans*-Infektion soll vorzugsweise mit *Fluconazol* gemäss ReCiDiF-Protokoll

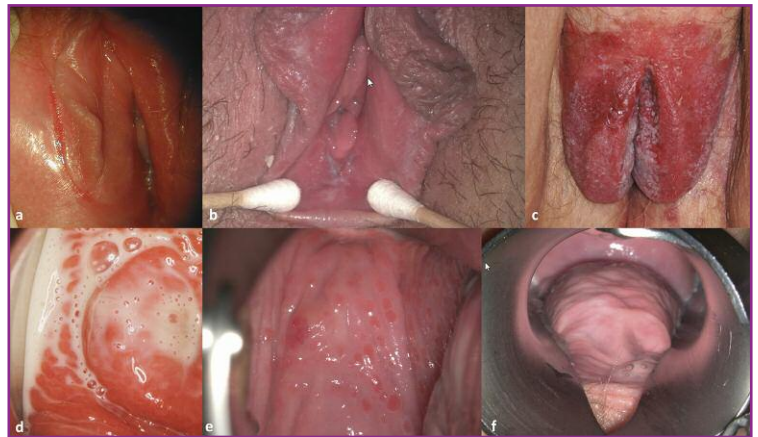


Abbildung 1:

- a) chronische *Candida* in Fissur;
b) rezidivierende *Candida* bei chronischem Ekzem, DD-Trägartum;
c) chronischer Superinfekt mit *Candida* bei Morbus Paget;
d) anaerobe Kolpitis;
e) aerobe Kolpitis mit Gruppe-A-Streptokokken vor und
f) nach Therapie mit Clindamycin und Hydrokortison lokal.

(ReCiDiF = regimen using individualized, de-creasing doses of oral fluconazole) (Tabelle 2) durchgeführt werden (5). Es handelt sich dabei um eine perorale suppressive Therapie mit im Behandlungsverlauf absteigender Dosierung. Sie ist sowohl der intermittierenden lokalen Therapie mit Imidazol-Ovula über 10 Tage pro Monat als auch den Kurztherapien von 3 Tagen überlegen. Das ReCiDiF-Schema führt im Verlauf der Behandlung zur niedrigsten notwendigen Dosis in einer Erhaltungstherapie gemäss individuellen Bedürfnissen. Eine Partnertherapie ist nicht notwendig und führt nicht zur Senkung der rezidivierenden Infekte. Ob die Langzeiteinnahme von Antimykotika zu Resistenzen führt, ist nicht gleichermassen gesichert wie für die Antibiotika (2), doch es gibt Hinweise, dass es zu klinischer Resistenz mit einem Wechsel des *Candida*-erregers als auch zu mikrobiologischer Resistenz kommen kann, welche akquiriert oder primär intrinsisch sein kann (6). Bei Verdacht auf Resistenz soll eine Pilzkultur mit Resistenzprüfung und mit Angaben zur minimalen Hemmkonzentration angelegt werden.

Rezidivierende Mischkolpitis, bakterielle Vaginose

Die Mischkolpitis werden eingeteilt in die aerobe und die anaerobe Vaginose. Bei der Mischflora ist die

Suszeptibilität für sexuell übertragbare Erkrankungen erhöht, und es soll grosszügig, bei Unterleibsschmerzen obligat, nach sexuell übertragbaren Erkrankungen gesucht werden. Auch wurde in den vergangenen Jahrzehnten die bakterielle Vaginose mit Frühgeburtlichkeit assoziiert, was gemäss neuen, im «Lancet» publizierten Daten weder durch eine Kurz- noch eine Langzeittherapie positiv beeinflusst werden konnte (7). Psychosozialer Stress scheint das Immunsystem zu beeinträchtigen und bakterielle Vaginose zu begünstigen (8).

Anaerobe Vaginitis/Vaginose

Bei diesem Krankheitsbild kommt es zu einem Überwuchern durch verschiedene anaerobe, meist gram-negative Bakterien wie durch den Hauptplayer *Gardnerella vaginalis*, aber auch durch *Prevotella* spp, *Mycoplasma hominis*, *Bacterioides* spp, *Mobiluncus* spp, *Atopobium vaginae* und *Lactobacillus iners*. Auch weitere Bakterien dürften eine Rolle spielen, welche in der klassischen Bakterienkultur nicht wachsen. Die Gründe, weshalb es zu dieser Dysbalance kommt, sind nicht bekannt. Die bakterielle Vaginose ist keine eigentliche Entzündung, und Schmerzen sind nicht typisch, weswegen der Begriff bakterielle Vaginose jenem der anaeroben Vaginitis vorzuziehen ist.

Die anaerobe Vaginose wird durch die Amsel-Kriterien klassifiziert, welche sich aus dünnflüssigem Ausfluss mit pH-Wert-Erhöhung ($\text{pH} > 4,5$) und dem fischartigen Geruch des Fluors zusammensetzen (*Abbildung 1d*). Im Nativ, dem A und O in der Diagnostik der bakteriellen Vaginose, liegen $> 20\%$ der Zellen als «clue cells» vor.

Die anaerobe Vaginitis hat einen Zusammenhang mit sexueller Aktivität, was gerade in den rezidivierenden Fällen die Behandlung erschweren kann. Dabei scheint die mechanische Belastung der Schleimhaut (und weniger die vom Partner übertragenen Keime) eine Rolle zu spielen. Auch bilden die dystopischen Bakterien, allen voran die Gardnerellen, einen Biofilm, der durch Antibiotika nicht vollständig entfernt werden kann und der einen Nährboden für Re-Infekte bietet. Typischerweise werden in der Behandlung *Metronidazol* oder *Clindamycin* eingesetzt (*Tabelle 2*). Als antibiotikafreie Variante ist in der deutschen S1-Leitlinie und in der internationalen Leitlinie der IUSTI/WHO als Alternative *Dequaliniumchlorid* aufgeführt, das auch in Schwangerschaft und Stillzeit verwendet werden kann. Diese quaternäre Ammoniumverbindung ist zusätzlich auch gegen *Candida* spp aktiv, ohne dass bisher Resistenzen beobachtet wurden.

Aerobe Vaginitis (auch desquamative inflammatorische Vaginitis genannt)

Bei dieser vaginalen Infektion sind die Laktobazillen ebenfalls supprimiert, und der pH-Wert ist tenden-

ziell erhöht. Diese vulvovaginale Infektion verursacht typischerweise Schmerzen, ohne dass vorgängige Kurzzeittherapien mit Kortisonen oder Antibiotika geholfen hätten. Das Auftreten ist vermehrt in der Postmenopause zu beobachten, wo physiologischerweise weniger Laktobazillen vorhanden sind. Anstelle der Laktobazillen finden sich *E. coli*, *Staphylococcus aureus* und Streptokokken der Gruppe A/B. In der gynäkologischen Untersuchung fallen Ekchymosen auf, das heisst feinflächige Purpura wie dargestellt in *Abbildung 1e/f*. Im Gegensatz zur anaeroben Vaginitis liegt in diesem Fall eine Entzündung des Vaginalepithels vor, welche die schmerzhaften Symptome erklärt. Von den Autoren wurden aber auch schon aerobe Vaginitiden im klassischen scharlachartig veränderten Vollbild gesehen, ohne dass die Patientinnen Symptome geäussert hätten oder ein störender Fluor beklagt wurde. Differenzialdiagnostisch muss eine Trichomoniasis in der PCR ausgeschlossen werden.

Die aerobe Vaginitis bedarf einer Langzeittherapie über 4 bis 6 Wochen, initial lokal, und nur bei Nicht-Ansprechen folgt eine systemische Therapie von gleicher Dauer. Die Abgrenzung zum M. Zoon oder zur Vulvitis plasmacellularis, wo zusätzlich ein plasmazellreiches Infiltrat in der Histologie gesehen wird, ist nicht gänzlich geklärt. Das Therapieansprechen auf eine lokale Clindamycin-Behandlung ist jedoch bei beiden Erkrankungen gut. Deswegen soll die systemische Antibiotikatherapie zurückhaltend eingesetzt werden. Unabhängig vom lokalen oder systemischen Therapiemodus ist die Rezidivhäufigkeit hoch. Nach einer Zyklusbehandlung mit *Dalacin V 2%* oder *Hydrocortison 10%* blieben in der Studie von Sobel und Kollegen nur 26% der Patientinnen für 1 Jahr rezidivfrei, während ein Drittel der Patientinnen schon innerhalb von 6 Wochen wieder Symptome hatten (9). Bei einer lokalen Langzeittherapie mit *Hydrocortison 10%* sind keine adrenalen Suppressionen zu erwarten; ebenfalls wird keine routinemässige Candidaphrophylaxe bei diesen Patientinnen empfohlen.

Finden sich in der Bakterienkultur Streptokokken der Gruppe A und B (GAS/GBS), so soll bei Symptomen eine antibiotische Therapie mit *Augmentin* oder *Dalacin* eingeleitet werden (10). Anders liegt der Fall sub partu. Da werden GBS-infizierte Schwangere mit *Benzylpenicillin 5 Mio. i.v.* behandelt, mit Repetierdosen von 2,5 Mio. alle 4 Stunden bis zur Geburt. Bei rezidivierenden GAS stellt sich die Frage, ob eine Familien- oder Umgebungsabklärung erfolgen soll. GAS sind häufig bei Kindern und werden bei Trägern im Rachen und auf der Haut gefunden. Auch soll bei wiederkehrenden aeroben Vaginitiden nach Gonokokken, Chlamydien und Trichomonaden gesucht werden.

Tabelle 2:

Therapie der rezidivierenden vulvovaginalen Infektionen**Rezidivierende vulvovaginale Infekte**

Erreger	Therapeutika	Dosierung	Bemerkungen
Candida albicans	Per os	Initial Fluconazol 150 mg alle 72 h (3 ×), Fluconazol 150 mg 1 ×/Woche Je nach Symptomen Reduktion auf alle 2 Wochen, oder monatlich für 6 bis 12 Monate. Steigerung bei vermehrten Symptomen (ReCiDiF Protokoll)	Keine Laborkontrollen, z.B. Leberwertbestimmung, notwendig. Orale Therapie der lokalen überlegen.
	Lokal	Imidazol tgl. über 10 Tage, dann prämenstruell 3 bis 5 Tage	Antimykotika haben geringe Resistenzgefahr.
Candida glabrata/krusei	Per os	Voriconazol 200 mg 1-0-1 für 7 Tage	i.v.-Medikamente nur bei Septikämien in Rücksprache mit Infektiologen.
	Lokal	Borsäure-Ovula 600 mg 0-0-0-1 für 14 Tage	
Anaerobe Vaginitis	Per os	Metronidazol 2 g Tag 1 u. 3, 1 g für 7 Tage p.o. Clindamycin 300 mg 1-0-1 für 7 Tage	Clindamycin führt zu weniger Resistenzen als Metronidazol.
	Lokal	Metronidazol-Ovula 500 mg 10 Tage Clindamycin V 2% 7 Tage Dequaliniumchlorid 10 mg Vaginaltablette für 6 Tage	
Aerobe Vaginitis	Lokal	Clindamycin V 2% Hydrocortison 10% für 4 bis 6 Wochen	Applikator von Dalacin V 2% kann für Hydrocortison- Applikation verwendet werden.
Trichomoniasis	Per os	Metronidazol 2 g Einmaldosis	Partnerbehandlung Cave: Antabuseffekt!
Herpes genitalis	Per os	Suppressive Therapie Acyclovir 400 mg 1-0-1 Famciclovir 250 mg 1-0-1 Valacyclovir 500 mg 1-0-0 (für 12 Monate)	Nach einem Jahr Leberwert-Kontrollen. Unter suppressiver Therapie kommt es zu deutlich weniger Partnerinfektionen als unter sporadischer Therapie.
		Sporadische Therapie Acyclovir 5 × 200 mg (alle 4 h), 5 Tage Famciclovir 125 mg 1-0-1, 5 Tage Valacyclovir 500 mg 1-0-1, 5 Tage	Schutz des Partners vor Ansteckung ansprechen. Transparenz verhindert Ansteckungen.

Rezidivierender Herpes genitalis

Die Seropositivität für HSV-2 in Europa beträgt 21,7%. Das HSV ist ein neurotropes Virus und persistiert lebenslang in den Ganglienzellen. Beim rezidivierenden Herpes kommt es 4- bis 5-mal im Jahr zu Reaktivierung. Welche Rezidivhäufigkeit genau für eine Dauertherapie qualifiziert ist, ist Gegenstand von Diskussionen. Wichtiger scheinen den Autorinnen die Fragen nach der Symptomlast und danach, ob der Partner HSV-negativ ist. Rezidive finden sich am häufigsten im ersten Jahr nach der HSV-Infektion (Suppressionstherapie, siehe *Tabelle 2*). Die Rezidivhäufigkeit kann mit sporadischer Therapie nicht gesenkt werden, wohl aber der Symptomload, insbesondere, wenn gleich bei den ersten Prodromi begonnen wird. Um Symptome effektiv zu unterdrücken, soll eine suppressive Therapie gewählt werden. Unter Suppressiondauertherapie kommt es zu einer 50%igen Reduktion der Transmission. Rund 18% der HSV-Infizierten sind asymptomatische Ausscheider, was mehr ist als bisher angenommen. Kondome bieten einen mässigen Schutz und reduzieren die Transmission um 30%. Die Ansteckung fin-

det sich am häufigsten innerhalb der 6 Wochen der sexuellen Beziehung.

Die Transmission unter der Geburt ist bei Frauen mit rezidivierendem Herpes im symptomfreien Intervall gering (Transmission 1–3%), weshalb die europäischen Guidelines bei fehlenden Bläschen die Spontangeburt erlauben. Eine Prophylaxe ab der 36. Schwangerschaftswoche (SSW) wird empfohlen, falls der Herpes genitalis in der Schwangerschaft rezidierte. ■

PD Dr. med. Cornelia Betschart
(Erstautorin; Korrespondenzadresse)
E-Mail: cornelia.betschart@usz.ch

Dr. med. Denise Vorburger
Prof. Dr. med. Daniel Fink

Klinik für Gynäkologie
Universitätsspital Zürich
8091 Zürich

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. Donders GG.: Definition and classification of abnormal vaginal flora. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007; 21(3): 355–373.
2. Schmiedel Y, Zimmerli S.: Common invasive fungal diseases: an overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and *Pneumocystis pneumonia*. *Swiss Medical Weekly.* 2016; 146: w14281.
3. Bitew A, Abebaw Y.: Vulvovaginal candidiasis: species distribution of *Candida* and their antifungal susceptibility pattern. *BMC Women's Health.* 2018; 18(1): 94.
4. Denning DW, Kneale M, Sobel JD, Rautemaa-Richardson R.: Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18(11): e339–e47.
5. Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, Danna P, Hooton TM, Rompalo A, et al.: Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med.* 2004; 351(9): 876–883.
6. Sanguinetti M, Posteraro B, Lass-Flörl C.: Antifungal drug resistance among *Candida* species: mechanisms and clinical impact. *Mycoses.* 2015; 58 Suppl 2: 2–13.
7. Subtil D, Brabant G, Tilloy E, Devos P, Canis F, Fruchart A, et al.: Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018; 392(10160): 2171–2179.
8. Nansel TR, Riggs MA, Yu KF, Andrews WW, Schwebke JR, Klebanoff MA. The association of psychosocial stress and bacterial vaginosis in a longitudinal cohort. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2006; 194(2): 381–6.
9. Sobel JD, Reichman O, Misra D, Yoo W. Prognosis and treatment of desquamative inflammatory vaginitis. *Obstetrics and gynecology.* 2011; 117(4): 850–5.
10. Donders G, Bellen G, Rezeberga D. Aerobic vaginitis in pregnancy. *BJOG.* 2011; 118(10): 1163–70.