

Besondere Herausforderung

Behandlung chronisch-rezidivierender vaginaler Infektionen

Vaginale Infektionen sind ein häufiger Grund für einen notfallmässigen Besuch beim Frauenarzt. Tritt der Infekt zum ersten Mal auf oder selten, kann meist rasch eine erfolgreiche Therapie eingesetzt werden. Schwieriger wird die Behandlung beim Auftreten von Rezidiven.

Les infections vaginales sont une cause fréquente de visites d'urgence chez le gynécologue. Si l'infection parvient pour la première fois ou rarement, une thérapie peut généralement être réussie rapidement. La thérapie des rechutes est plus difficile.

Es soll hier ein Überblick über die Behandlung der häufigsten rezidivierenden vaginalen Infekte bei immunkompetenten Frauen folgen: bakterielle Vaginose, vulvovaginale Candidiasis, Herpes simplex und Condylomata acuminata.

Bakterielle Vaginose (BV)

Die bakterielle Vaginose (Abb. 1) ist eine polymikrobielle Erkrankung, die zur Reduktion von Laktobazillen führt und eine hohe Konzentration an drei Bakteriengruppen aufweist: Anaerobier, Gardnerella vaginalis, Ureaplasmen- und Mykoplasmen. Es ist der häufigste vaginale Infekt, 50–60% der Frauen sind asymptomatisch. Die Ursache ist nicht klar. Es kommt vorwiegend- aber nicht nur- bei sexuell aktiven Frauen vor, die mehr als einen Geschlechtspartner haben. Frauen mit bakterieller Vaginose haben ein höheres Risiko an eini-



Dr. med. Brigitte Frey Tirri
Bruderholz

gen sexuell übertragbaren Infektionen zu erkranken (z.B. HIV, Gonorrhoe, Chlamydieninfektion, Herpes genitalis Typ 2), Komplikationen nach gynäkologischen Eingriffen und Schwangerschaftskomplikationen zu erleiden.

Die **Diagnostik** erfolgt klinisch mittels mindestens 3 von 4 Anselkriterien (weisslich-rahmiger Fluor, pH>4.5, pos. KOH-Test, mehr als 20% clue cells im Nativpräparat) oder mittels Nugentindex im Grampräparat, der als Goldstandard gilt. Eine positive Kultur mit G. vaginalis darf für die Diagnose einer bakteriellen Vaginose nicht verwendet werden, da sie nicht spezifisch ist [1].

Verschiedene Medikamente können zur **Therapie** eingesetzt werden (Tab.1). Grundsätzlich sollten nur symptomatische Frauen behandelt werden. Asymptomatische Frauen mit BV benötigen nur dann eine Therapie, wenn Eingriffe im Cavum uteri geplant oder die Frauen schwanger sind. Die Therapie mit Metronidazol oder Clindamycin gilt als etabliert. Dequalinium chlorid (Fluomizin®), ein Antiseptikum, zeigt in Studien eine gute Wirkung. Es existiert aber nur eine einzige kleine randomisierte doppelblinde Studie im Vergleich

TAB. 1	Therapie der bakterielle Vaginose	
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Metronidazol Ovula à 500 mg 0–0–1 für 5–7 Tage ▶ Metronidazol Tbl. À 500 mg 0–0–4 Tag 1 und 3 ▶ Metronidazol Tbl. À 500 mg 1–0–1 für 7 Tage ▶ Clindamycin V 2% Vaginalcreme 0–0–1 für 3–7 Tage ▶ Dequalinium chlorid Ov. À10 mg 0–0–1 für 6 Tage ▶ Hexetidine Ovula à 10 mg 1–0–1 für 5 Tage 	

TAB. 2	Einteilung der vulvovaginalen Candidiasis	
Unkomplizierte VVC	Sporadisch oder selten auftretende VVC Milde bis mittelschwere VVC Candida albicans VVC Immunkompetente Personen	
Komplizierte VVC	Rezidivierende VVC (RVVC) (≥4/Jahr) Schwere VVC Nicht-albicans VVC Frauen mit unkontrolliertem Diabetes oder Immunsuppression	

TAB. 3	Behandlung der RVVC	
	Initialdosis	Erhaltungsdosis
Vaginal	100 mg Clotrimazol 7–14 Tage	200 mg Clotrimazol 1x wöchentlich für 6 Monate
Oral	100-150 oder 200 mg Fluconazol 3x pro Woche während 2 Wochen	100–150 oder 200 mg Fluconazol 1x wöchentlich für 6 Monate

TAB. 4	Therapieablauf bei RVVC in Stufen	
1 Woche:	200 mg Fluconazol Tag 1,3,5	
2 Monate:	200 mg Fluconazol 1x pro Woche	
4 Monate:	200 mg Fluconazol alle 2 Wochen	
6 Monate:	200 mg Fluconazol alle 4 Wochen	

nach: [4]



Abb. 1: Bakterielle Vaginose



Abb. 2: Candida vulvovaginitis



Abb. 3: Herpes genitalis



Abb. 4: Condylomata acuminata

Fotos: Tjiri

mit Clindamycin. In dieser zeigt es einen vergleichbaren Effekt. Ein weiteres Antiseptikum Hexetidine (Vagihex®) ist wirksam, es existieren aber keine RCTs [2].

Eine therapeutische Herausforderung ist die Therapie der **rezidivierenden bakteriellen Vaginosen**. Innerhalb von ein bis sechs Monaten haben 30–50% der Frauen ein Rezidiv. Folgendes Vorgehen ist möglich: a) Metronidazol oder Clindamycin über einen Zeitraum von 7 Tagen verabreichen, b) das Antibiotikum zu wechseln, c) von einer lokalen zu einer systemischen Applikation oder umgekehrt wechseln. Benützung des Kondoms oder Abstinenz können das Rezidiv verhindern. Eine Partnertherapie ist nicht angezeigt. Einzelne Autoren empfehlen bei einer Rezidivrate von mehr als drei dokumentierten bakteriellen Vaginosen innerhalb von 12 Monaten eine Dauertherapie mit lokal appliziertem Metronidazol. Darunter sind die meisten Frauen asymptomatisch. Nach Absetzen der Prophylaxe kam es bei einigen zu einem Rezidiv. [3]. Eine Dauertherapie mit Clindamycin wird auf Grund der Nebenwirkungen nicht empfohlen. Die Applikation von Laktobazillen lokal nach Therapie einer BV ist umstritten.

Schwangerschaft und Stillzeit: Metronidazol oral im ersten Trimenon wird kontrovers diskutiert, in der übrigen Zeit besteht keine Kontraindikation. Metronidazol kann topisch während der ganzen Schwangerschaft verabreicht werden. Für Clindamycin und Dequalinum chlorid bestehen keine Kontraindikationen. Hexetidine sollte erst ab dem 2. Trimenon verabreicht werden.

Die vulvovaginale Candidiasis (VVC)

Die VVC (Abb. 2) ist sehr häufig. 75% der Frauen haben einmal in ihrem Leben einen vaginalen Soor. 80–90% sind durch *C. albicans* verursacht, 5–10% durch *C. glabrata*, in den übrigen Fällen finden sich seltene Candida spezie. In 20% findet man auch bei asymptomatischen Frauen Candida. 5% aller Frauen erleben eine **rezidivierende vulvovaginale Candidiasis (RVVC)**. Diese ist definiert als ≥ 4 Candidainfektionen pro Jahr (Tab. 2). Die **Diagnose** erfolgt mittels mikroskopischem Direktpräparat. Eine Kultur mittels Abstrich von der seitlichen Vaginalwand ist für eine korrekte Diagnose erforderlich, insbesondere bei RVVC.

Therapie (Tab. 3): Die sporadisch auftretende Soorvaginosis kann mit jedwelchem Antimykotikum oral oder vaginal bevorzugt aus der Gruppe der Azole (z.B. Clotrimazole, Miconazole, Fluconazole) behandelt werden. Die

topische Applikation wird je nach Konzentration des Wirkstoffes für 3–7–14 Tage appliziert, oral als Einmaldosis. Es soll die kürzest mögliche Therapiedauer angestrebt werden. Bei komplizierten VVC soll die initiale vaginale oder orale Therapie über 7 Tage angewendet werden. Eine Partnertherapie ist nur bei Beschwerden angezeigt.

Selten lohnt sich eine spezifische Untersuchung auf Non-*albicans* Pilzstämmen. *C. glabrata* und *C. krusei* sprechen weniger gut auf die Therapie an. Die CDC empfiehlt eine Therapie mit einem Nicht-Fluconazol Azol über mind. 14 Tage lokal oder oral (z.B. Clotrimazole) [4].

Jede Episode einer RVVC mit *Candida albicans* reagiert gut auf eine kurz dauernde orale oder lokale Therapie mit Azolen. Um das Zeitintervall zwischen den Schüben zu verlängern wird in erster Linie eine orale Erhaltungstherapie empfohlen. Erst als zweite Wahl sollte sie mit einem topischen Antimykotikum erfolgen. Jedoch kommt es auch mit dieser Methode zu einem Rezidiv in 30–50% innerhalb von 6 Monaten nach Absetzen der Therapie.

Eine neuere Untersuchung hat eine individuelle Erhaltungsdosis mit stufenweiser Reduktion der Fluconazoldosis untersucht und gute Resultate erzielt. Nach Beendigung jeder Stufe wurde die Patientin untersucht. Die nächste Stufe konnte nur erreicht werden bei fehlenden Symptomen und fehlendem Nachweis von *Candida albicans* im Direktpräparat und in der Kultur, andernfalls musste die gleiche Stufe nochmals durchlaufen werden (Tab. 4) [5].

Nach einem Jahr waren 72% der Frauen noch in der Erhaltungstherapie. 70% der Frauen mit der Erhaltungstherapie hatten aber noch kein Rezidiv und die Rückfallrate nach Absetzen der Therapie war mit 21 % geringer als in anderen Studien.

TAB. 5 Therapie Herpes genitalis			
Medikament/ Dauer	Erstinfektion (tgl. für 7–10 Tage)	Rezidivtherapie	Suppressionstherapie. (tgl. für 6–12 Monate)
Acyclovir	3x 400 mg oder 5x 200 mg	3x400 mg oder 2x 800 mg für 5 Tage oder 3x 800 mg für 2 Tage	2x 400 mg
Famcyclovir	3x 250 mg	2x 125 mg für 5 Tage oder 2x 1000 mg für einen Tag	2x 250 mg
Valacyclovir	2x 1000 mg	2x 500 mg für 3 Tage oder 1x 1000 mg für 5 Tage	1x 500 mg oder 1x 1000 mg

nach: [4,6]

TAB. 6 Therapieoptionen bei Kondylomen

Selbsttherapie			Ärztlich durchgeführte Therapie	
Medikament	Dosierung	Rezidivrate	Medikament	Rezidivrate
Podophyllotoxin 0.5% Lsg. (Condyline®)	2x tgl. für 3 Tage dann Pause 4 Tage Max. 4 Zyklen	21–65%	Trichloressigsäure 70% Lsg. (TCA)	6–50%
Imiquimod 5% Creme	1x tgl. Tag 1,3,5 Max. 16 Wochen	13–19%	Kryotherapie	25–39%
Polyphenon® E 15% Salbe (Veregen®)	3x tgl. für 12 Wochen	13%	Elektrochirurgie	25
			CO2 Laser	22–49%
			Scherenschlag	19–22%

Schwangerschaft und Stillzeit: Aufgrund unterschiedlicher Daten soll Fluconazol als Kurzzeittherapeutikum ab dem 2. Trimester angewendet werden. Keine Bedenken bestehen bei den topischen Antimykotika Clotrimazol und Miconazol.

Rezidivierender Herpes genitalis

Genitaler Herpes (Abb. 3) ist eine chronische, nicht heilbare virale Infektion durch HSV-2 und in geringerem Mass durch HSV-1 verursacht. **Rezidive** treten beim HSV- Typ 2 viel häufiger auf als bei HSV-Typ 1. Der Primärinfekt tritt in 95% innerhalb von 2 Wochen nach Sexualkontakt mit einem infizierten Partner auf, wobei mehrheitlich eine Ansteckung durch eine asymptomatische Virusausscheidung erfolgt.

Die Diagnose der HSV Infektion kann klinisch, mittels Zellkultur und PCR gestellt werden. Die Serologie kann in folgenden Situationen sinnvoll sein:

1. wiederholt genitale Symptome oder atypische Symptome bei negativer Kultur
2. klinische schwierige Diagnose und neg. Labornachweis
3. Partner mit genitalem Herpes

Der Therapiebeginn innerhalb 5 Tage nach Auftreten von Symptomen verkürzt die Krankheitsdauer um fast eine Woche (Tab. 5). Sie beeinflusst aber weder das Risiko, die Häufigkeit noch die Ausprägung eines Rezidivs. Bei häufigem Auftreten von Rezidiven (≥6/Jahr) kann eine Suppressionstherapie begonnen werden. Diese reduziert die Häufigkeit der Rezidive um 70–80%. Vor Beginn der Behandlung soll die Infektion mittels Zellkultur oder PCR bestätigt werden. Eine Überprüfung der Therapie soll alle 6–12 Monate erfolgen.

Schwangerschaft und Stillzeit: Acyclovir und Valacyclovir können während der ganzen Zeit angewendet werden. Eine Suppressionstherapie sollte während einer Schwangerschaft abgesetzt werden. Famcyclovir soll nur im 2. und 3. Trimenon angewendet werden. Die topische Anwendung von Acyclovir ist unbedenklich [7].

Condylomata acuminata

Kondylome (Abb. 4) sind Ausdruck einer HPV- Infektion, in über 90% verursacht durch HPV 6 und 11. Mehr als die Hälfte aller Menschen wird infiziert, nur 1–2% entwickeln sichtbare Kondylome.

Verschiedene Therapien sind möglich (Tab. 6). Keine kann sicher ein Rezidiv verhindern. Aldara 5%-Creme und der CO₂-Laser sind weit verbreitet. Aldara 5% ist sehr effizient, jedoch nicht zugelassen für die vaginale Applikation statt für die Behandlung von vaginalen Kondylomen. Eine detaillierte Instruktion der Patientin verhindert den vorzeitigen Abbruch bei zu erwartender Rötung und Brennen.

Bei **Rezidiven** wird nach Lasertherapie nach Abheilen der Wunden gerne eine Aldaratherapie angeschlossen, die Dauer dieser Behandlung wird mit bis zu 8 Wochen angegeben.

Neu auf dem Markt ist Veregen®, ein Grünteextrakt. Das Medikament ist in der Schweiz noch nicht zugelassen.

Interferontherapie ist lediglich bei mehrfachen Rezidiven und chirurgischen Problemfällen zu rechtfertigen [8].

Schwangerschaft und Stillzeit: Imiquimod ist bisher noch nicht in der Schwangerschaft zugelassen, einzelne Studien mit kleinen Fallzahlen haben keine Nebenwirkungen gezeigt. Podophyllotoxin ist kontraindiziert. Alle ablativen Methoden und TCA sind während der Schwangerschaft anwendbar. Eine ablative Therapie soll erst ca. 6–7 Wochen vor dem Geburtstermin durchgeführt werden. Kondylome sind nur in seltenen Fällen eine Indikation für eine primäre Sectio.

Als prophylaktische Behandlung ist sicher die HPV-Impfung Gardasil® eine wichtige Neuerung. Eine in Australien durchgeführte Studie konnte zeigen, dass seit der Einführung der Impfung für die 12–26 jährigen Frauen, die genitalen Warzen um 59% bei den Frauen und 28% bei den heterosexuellen Männern in dieser Altersgruppe im Zeitraum von 2004–2009 abnahm, bei einer Durchimpfungsrate von 65.1% [9].

Dr. med. Brigitte Frey Tirri

Leitende Ärztin, Frauenklinik Kantonsspital Bruderholz
4101 Bruderholz/BL
Brigitte.Frey@ksbh.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Die bakterielle Vaginose in der Kultur ist unspezifisch und als Diagnostikum nicht geeignet
- ◆ Vor Behandlung einer Suppressionstherapie bei der Candidiasis und beim Herpes muss der Infekt mittels Kultur bzw. PCR nachgewiesen werden.
- ◆ Aldara5% creme und der CO2 Laser haben in Kombination die kleinste Rezidivrate bei Kondylomen.
- ◆ Rezidive sind für die Frauen sehr belastend

Literatur:

1. Donders G.G. et al: Definition and classification of abnormal vaginal flora. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2007 Jun;21(3):355-73
2. Surber C et al: Topical applications and the Mucosa. Curr Probl Dermatol. Basel, Karger, 2011, vol. 40, pp36-47.
3. Ledger WJ et al.: Vulvovaginal Infections. 2007 Manson Publishing Ltd. ISBN: 978-1-84076-069-9
4. www.cdc.gov/mmwr. 2010 Dez, vol.59
5. Donders G, Bellen g, Byttebier G, et al. Individualized decreasing dose maintenance fluconazole regimen for recurrent vulvovaginal candidiasis (ReCiDiF trial) Am J Obstet Gynecol 2008;199:613.e1-613.e9.
6. Lautenschlager St., Kempf W. Herpes genitalis. 2006 Jan.
7. Delaloye JF, Rousso Ph., Buclin Th., De Grandi P., Vial Y. Hohlfeld P. Médicaments grossesse et lactation. 3ème édition 2006.
8. Hengge U.R. : HPV-Infektion und Hauttumore- Diagnostik und Therapie. 2. Auflage- bremen: UNI-MED, 2008
9. Donovan B. et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. Lancet Infect Dis. 2011 Jan;11(1):39-44.