

Der Gynäkologe

Fortbildungsorgan der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

Elektronischer Sonderdruck für W. Mendling

Ein Service von Springer Medizin

Gynäkologe 2012 · 45:959–975 · DOI 10.1007/s00129-012-3058-x

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der
privaten Homepage und Institutssite des Autors

W. Mendling

Gynäkologische Infektionen: Teil 1

Redaktion

T. Dimpfl, Kassel
W. Janni, Düsseldorf
R. Kreienberg, Ulm
N. Maass, Aachen
O. Ortman, Regensburg
T. Strowitzki, Heidelberg
K. Vetter, Berlin
R. Zimmermann, Zürich



Punkte sammeln auf...

springermedizin.de/ eAkademie

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildungseinheit steht Ihnen als e.CME und e.Tutorial in der Springer Medizin e.Akademie zur Verfügung.

- e.CME: kostenfreie Teilnahme im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- e.Tutorial: Teilnahme im Rahmen des e.Med-Abonnements

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die auf springermedizin.de/eAkademie erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als achspezifische Fortbildung anerkannt.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

W. Mendling

Deutsches Zentrum für Infektionen In Gynäkologie und Geburtshilfe, Wuppertal

Gynäkologische Infektionen Teil 1

Zusammenfassung

Je nach ethnischer Herkunft dominieren vaginal verschiedene Laktobazillusarten, mit mittleren physiologischen pH-Werten zwischen 4 und 5 (!). Das Risiko für eine gynäkologische Infektion hängt ab von der genetischen und immunologischen Disposition, vom Alter, vom Sexualverhalten beider Partner und von (ggf. fakultativ) pathogenen Erregern. Die in Europa mit etwa 20% häufigste Dysbiose ist die bakterielle Vaginose (BV). Der vaginale Biofilm aus *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, aber auch Laktobazillen ist auch im Urin der Partner zu finden und kann derzeit nicht medikamentös aufgelöst werden, was die häufigen Rezidive erklärt. Die aerobe Vaginitis (AV) scheint ein immunologisches Problem zu sein. BV und AV, Fehlen von Laktobazillen und eine gestörte Mundflora erhöhen, besonders bei Genpolymorphismen, das Risiko für eine Frühgeburt. Die Trichomoniasis bedarf der oralen Partnertherapie. Die Vulvovaginalkandidose, meist verursacht durch *Candida albicans*, ist leicht zu behandeln. Die chronisch rezidivierende Form ist eine derzeit nur palliativ zu behandelnde Infektion mit allergiformer, inflammatorischer Komponente, gegen die Impfstoffe entwickelt werden. Die Non-albicans-Vaginitis muss kulturell erkannt und individuell behandelt werden.

Schlüsselwörter

Laktobazillen · Bakterielle Vaginose · Aerobe Vaginitis · Trichomoniasis · Vulvovaginalkandidose

In Forschung, Lehre und Weiterbildung ist das Gebiet der gynäkologischen Infektionen nicht sichtbar

Die Gebiete Onkologie und Geburtsgynäkologie dominieren das Fach Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Es gibt Weiterbildungseinrichtungen ohne Mikroskop

Nach Lektüre dieses Beitrags ist Ihnen bekannt, dass

- die prämenopausale vaginale Laktobazillusflora und ihr pH-Wert bei Frauen verschiedener ethnischer Herkunft unterschiedlich sind,
- die häufigste Störung, die bakterielle Vaginose (BV), einen an der Vagina haftenden, gegen Antibiotika resistenten bakteriellen Biofilm aufweist, der auch beim Sexualpartner zu finden ist,
- sich das Frühgeburtsrisiko durch eine BV besonders in Verbindung mit Genpolymorphismen drastisch erhöht,
- die aerobe Vaginitis eine ätiologisch unklare Inflammation der Vagina mit Nachweis aerober Bakterien, toxischer Leukozyten und Parabasalzellen ist,
- die Trichomoniasis als sexuell übertragbare Infektion bei beiden Partnern oral zu therapieren ist,
- die Vaginalkandidose immer durch Candidanachweis und Zeichen der Vulvovaginitis diagnostiziert wird,
- die chronisch rezidivierende Vaginalkandidose eine Infektion mit allergiformer Komponente und Immunsuppression ist, die oral palliativ behandelt wird, bis eine Impfung bzw. Immuntherapie die Heilungsergebnisse verbessern könnten.

Gynäkologische Infektionen beeinträchtigen das Leben sehr und beanspruchen einen großen Teil der gynäkologischen Praxis. In Forschung, Lehre und Weiterbildung ist dieses wichtige Gebiet im Rahmen der drei etablierten Säulen des Faches jedoch nicht zu bemerken. Für zukünftige Meinungsbildner unseres Faches ist die Beschäftigung mit diesem Gebiet der Karriere kaum dienlich, da Onkologie und Geburtsgynäkologie dominieren. Es ist für Laien bzw. betroffene Frauen aber unverständlich, dass das Thema Infektionen in der Weiterbildung zum Frauenarzt fehlt und dass in den Richtlinien zur Weiterbildung das von den CDC (Centers for Disease Control and Prevention) sowie von der AWMF (Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlich-medizinischer Fachgesellschaften) und der DGGG (Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe) geforderte **Nativpräparat** aus vaginalem Fluor nicht vorkommt. So gibt es Weiterbildungseinrichtungen ohne Mikroskop und Fachärztinnen, die in der Praxis vor ihren Patientinnen aus „learning by doing“ ihre eigenen Lehren ziehen.

Die 1987 in Freiburg gegründete Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe (AGII) und die 1988 von München aus in Mailand gegründete European Society for Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology (ESIDOG) erarbeiteten **infektiologische Leitlinien** und Empfehlungen (Geschichte, Leistungen und Namen der AGII erstmals zu lesen auf der Homepage des Verfassers unter dem Link AGII). Der Verfasser hat im Juli

Gynecological infections: Part 1

Abstract

Women with different ethnic backgrounds have different vaginal species of lactobacilli with pH values ranging between 4 and 5 are normal. The risk of a gynecological infection depends on the genetic and immunological disposition, age, sexual behavior of both partners and on (facultative) pathogenic bacteria. Bacterial vaginosis (BV) is the most frequent vaginal disorder in Europe with 20%. The vaginal biofilm, formed by *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* and also lactobacilli, can also be found in the partner's urine and cannot up to now be resolved by treatment, which is the reason for frequent recurrences. Aerobic vaginitis (AV) seems to be an immunological inflammatory problem and BV and AV, the lack of lactobacilli (and a disturbed oral flora) and genetic polymorphisms increase the risk for reterm birth. Trichomoniasis requires an oral treatment of the partner. Acute vulvovaginal candidosis, mostly caused by *Candida albicans*, is easy to treat. The chronic recurrent form is an allergic, immunological problem with the option for vaccinations in the future. Nonalbicans vaginitis has to be diagnosed by culture and treated on an individual basis.

Keywords

Lactobacilli · Bacterial vaginosis · Aerobic vaginitis · Trichomoniasis · Vulvovaginal candidosis

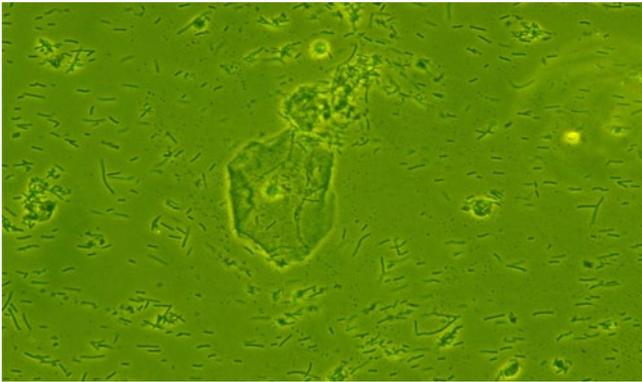


Abb. 1 ◀ Normale Vaginalflora mit Laktobazillen, einer Epithelzelle und (rechts) einem nackten Zellkern bei Zytolyse. (Nativpräparat aus vaginalem Fluor in Phasenkontrastmikroskopie, Vergr. 400:1)

Infobox 1 Laktobazillen

Die wichtigsten Laktobazillusarten der Vagina sind *Lactobacillus* (*L.*) *crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* und *L. jensenii*. Sie bilden Milchsäure, H_2O_2 , Bakteriozine, Koaggregationsmoleküle u. a.

Frauen verschiedener ethnischer Herkunft haben signifikant unterschiedliche Laktobazillusarten und pH-Werte in der gesunden Vagina. So sind kaukasische (also auch europäische) und asiatische Frauen meist von *L. iners* bzw. *crispatus* besiedelt und haben einen mittleren pH-Wert von etwa 4,0/4,4, während hispanische und schwarze Frauen meist von *L. jensenii* besiedelt sind und einen pH-Wert von etwa 5,0/4,7 haben. Außerdem haben weiße bzw. asiatische Frauen in etwa 10–20% der Fälle gar keine Laktobazillen in der Scheide, während das bei hispanischen bzw. schwarzen Frauen in 34 bzw. 39% der Fälle der Normalzustand ist [3]. Solche auf molekularer Ebene mit 16S rRNA typisierte „community state types“ der Vaginalflora [4] sind ein hoch kompliziertes interaktives Gefüge.

2010, unterstützt von Prof. E. E. Petersen, in einem Brief den damaligen Präsidenten der DGGG gebeten, darauf hinzuwirken, dass die **Weiterbildungsordnung** und ihre Richtlinien entsprechend verbessert werden. Nach mündlicher Auskunft des danach amtierenden Präsidenten der DGGG soll ein modifizierter Vorschlag im Mai 2011 an die Weiterbildungskommission der Bundesärztekammer gegangen sein.

Physiologische Vaginalflora

Der Mensch hat 10-mal mehr Bakterien (etwa 10.000 Arten?) als Körperzellen auf seinen äußeren und inneren Oberflächen. Dieses Mikrobiom wird als für die Gesundheit notwendiges Organ verstanden. Die Flora der Vagina wird im fortpflanzungsfähigen Alter von Laktobazillen dominiert (▣ **Abb. 1**).

Seit der epochalen Arbeit von **Albert Döderlein** vor 1900 über die Bedeutung der Laktobazillen war dieses Wissen von kulturellen Techniken geprägt. Die neuen Bestimmungsmethoden offenbaren eine wesentlich differenziertere Flora mit zahlreichen, bisher nicht bekannten und auch heute noch teilweise nicht namentlich bezeichneten Bakterien. Zudem zeigen neue Untersuchungen, dass monogame Partnerschaften eine etwa gleiche **Genitalflora** miteinander teilen und dass diese Flora durch Geschlechtsverkehr mit oder ohne Wiederherstellung erheblich verändert werden kann [1, 2].

Milchsäure bildende Bakterien sind auch Enterobacteriaceae, Streptokokkenarten, *Atopobium* (*A.*) *vaginae* u.v.a. Zur transienten Normalflora gehören auch die meisten der kulturell anzüchtbaren Keime, wie als Aerobier z. B. *E. coli*, *Enterococcus faecalis* oder B-Streptokokken, als Anaerobier Gardnerellen oder Prevotellen. Zur transienten Normalflora gehören auch Mykoplasmen/Ureaplasmen und Candidaarten. Lediglich wenige spezifische Erreger (z. B. *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Streptococcus pyogenes*) und die oben genannten in sehr hohen Konzentrationen (etwa $>10^6$ - 8 /ml) können zu einer zervikovaginalen Krankheit führen. Das Benutzen von Tampons und Slipeinlagen führt nicht zu vermehrten vaginalen Infektionen.

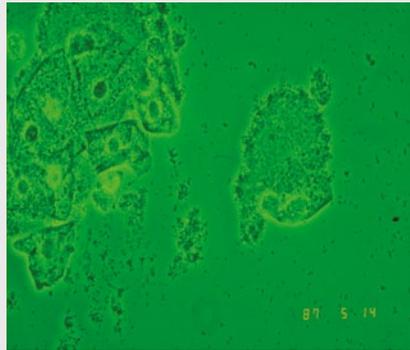
Wir kommen also zu einer differenzierteren und individuellen Betrachtung der „gesunden“ Flora und sollten zukünftig zurückhaltender mit der Erreger- und Resistenztestung sowie mit der Ga-

Das Mikrobiom wird als für die Gesundheit notwendiges Organ verstanden

In monogamen Partnerschaften besteht eine etwa gleiche Genitalflora

Zur Normalflora gehören auch Myko-/Ureaplasmen und Candidaarten

Tampons und Slipeinlagen verursachen nicht vermehrte vaginale Infektionen



Amsel (1983):
grau-weißer Fluor
pH über 4,5
positiver Amintest
Schlüsselzellen

3 der 4 Kriterien müssen
erfüllt sein!

Abb. 2 ◀ Bild der bakteriellen Vaginose mit Fehlen der Laktobazillen, bakterieller Mischflora und einer typischen Schlüsselzelle, keine vermehrten Leukozyten. (Nativpräparat aus vaginalem Fluor in Phasenkontrastmikroskopie, Vergr. 400:1)

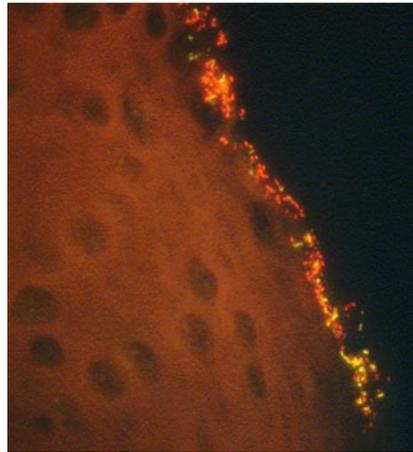


Abb. 3 ◀ Vaginalwandprobe mit adhärentem bakteriellen Biofilm bei Patientin mit bakterieller Vaginose. Orange und gelb gefärbte Bakterien (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, Vergr. 1000:1). Gardnerella vaginalis und Atopobium vaginae. Sichtbar ist, dass das Clue-cell-Phänomen seinen Ursprung im Biofilm hat

Infobox 2 Nativpräparat aus Zervikovaginalsekret

Die HelferIn legt einen Objektträger mit einem Tropfen 0,9%iger NaCl-Lösung bereit.

Mit dem Rinnenspekulum wird etwas Fluor gewonnen und direkt in die Kochsalzlösung getippt. Darauf wird ein Deckglas gelegt und bei 400-facher Vergrößerung im Phasenkontrastmikroskop durchgemustert.

Statt NaCl-Lösung kann auch 10–15%ige KOH-Lösung genommen werden. Sie alkalisiert das Milieu und verstärkt bei BV den fischigen Geruch. Menschliche Zellen, nicht aber die Mannan- und chitinhaltige Wand von Pilzen, werden aufgelöst. Das ist eigentlich zur Auflösung von Hornschuppen in der dermatologischen Mykologie erfunden worden, bei Zellen der Scheidenhaut aber entbehrlich. Trichomonaden würden dabei auch aufgelöst.

Die kulturelle Bestimmung einzelner Bakterien aus der Scheidenflora gibt nur ein winziges Spektrum wieder

be von **Antibiotika** sein. Die (zu häufige) kulturelle Bestimmung einzelner Bakterien aus der Scheidenflora gibt nur ein winziges Spektrum wieder. Eine antibiotische „Behandlung“ solcher Befunde führt meistens zu Störungen dieses Gefüges und nicht zum gewünschten Erfolg.

Bakterielle Vaginose

Historisches

Der texanische Gynäkologe Herman Gardner beschrieb 1955 erstmals „**clue cells**“ (Schlüsselzellen) im Nativpräparat und nannte die bisher als „unspecific vaginitis“ genannte Erkrankung wegen der dabei gefundene Bakterienart zusammen mit dem Bakteriologen Dukes Haemophilus-vaginalis-Vaginitis. Er war überzeugt, dass es sich um eine neue sexuell übertragbare Erkrankung handele. Im Jahr 1982 wurden die Bezeichnungen „bakterielle Vaginose“ (BV) und „Gardnerella (G.) vaginalis“ international vereinbart und die BV als „replacement of the lactobacilli of the vagina by characteristic groups of bacteria accompanied by changed properties of the vaginal fluid“ bezeichnet.

Die Bezeichnung „bakterielle Vaginose“ (BV) wurde 1982 international vereinbart

Tab. 1 Nugent-Score für gramgefärbte Vaginalabstriche. (Nugent et al. 1991, zit. in [18])

Score	Grampositive Stäbchen (Laktobazillen)		Gramnegative Stäbchen (Gardnerella, Prevotella, Porphyromonas)		Gramlabile gebogene Stäbchen (Mobiluncus)	
	Bakterien (n) pro Gesichtsfeld	Punkte	Bakterien (n) pro Gesichtsfeld	Punkte	Bakterien (n) pro Gesichtsfeld	Punkte
0	>30	4	0	0	0	0
1	5–30	3	<1	1	1+ oder 2+	
2	1–5	2	1–5	2	3+ oder 4+	
3	<1	1	5–30	3		Wie gramnegative Stäbchen
4	0	0	>30	4		

Es werden Bakterien je Gesichtsfeld gezählt, dementsprechend Punkte vergeben und dem Score zugeordnet. Beispiel: >30 grampositive Stäbchen: 4 Punkte = Score 0, 1–5 gramnegative Stäbchen: 2 Punkte = Score 2, keine Mobiluncusarten: 0 Punkte = Score 0, Summe 2 = normal. Score: 0–3: normal, 4–6: „intermediate“, 7–10: bakterielle Vaginose.

Charakteristik

Bei einer BV sind die **H 20 2-bildenden Laktobazillen** stark vermindert, und anaerobe Bakterien, wie *G. vaginalis*, *Prevotella*-, *Porphyromonas*-, *Mobiluncus*- und *Peptostreptokokken*arten sowie *Ureaplasma urealyticum* und *Mycoplasma hominis*, stark vermehrt. Bei etwa 20% der Schwangeren in Deutschland wurde eine BV diagnostiziert. Das Auftreten hängt auch von einer genetischen Disposition ab: Afrikanerinnen haben häufiger eine BV.

Man glaubte bisher, dass die BV keine sexuell übertragbare Erkrankung („sexually transmitted disease“, STD) sei, doch sprechen 2008 publizierte Ergebnisse dagegen (Swidsinski et al. 2008, in: [5]).

Symptome

Hauptsymptom ist ein unangenehm riechender **Fluor**, der besonders dann auffällt, wenn Blut oder Sperma in der Scheide sind, also der Scheideninhalt alkalisiert wird. Eine Kolpitis liegt nicht vor; dennoch klagen viele Frauen durch den veränderten Fluor über unangenehme Empfindungen im Bereich des Introitus.

Diagnostik

In der Praxis wird die BV im Nativpräparat nach den **Amsel-Kriterien** (Richard Amsel, Doktorand von D. Eschenbach, 1983) diagnostiziert. Sichtbar sind die charakteristischen Schlüsselzellen (>20% der Zellen; **Abb. 2**).

Wegen der besseren wissenschaftlichen Überprüfbarkeit wurde der **Nugent-Score** (Robert P. Nugent, Doktorand bei D. Eschenbach, 1991) nach Gram-Färbung beschrieben (**Tab. 1**). Der Score wird von der FDA bei klinischen Studien als Qualitätsmarker verlangt (FDA Guidance for Industry 1998). Bakteriologische Kulturen sind kontraindiziert, da Bakterien nachgewiesen werden, die auch in der gesunden Scheide vorkommen.

Bakterieller Biofilm

Biofilme sind ein verbreitetes Phänomen in der Natur und der Medizin, besonders bei chronischen und fremdkörperassoziierten Infektionen. Sie entstehen bei einer kritischen Mindestmasse von Bakterien („quorum sensing“) aus einer Matrixsubstanz und eng miteinander „korrespondierenden“ Bakterien, die in dieser Formation einem Ameisenstaat entsprechend stark sind und z. B. 10.000-fach höheren Antibiotikakonzentrationen als üblich trotzen können. In der Gynäkologie wurde der bakterielle Biofilm erstmals 2005 von uns bei BV beschrieben (Swidsinski et al. 2008, in: [5, 16]). Er besteht zum größten Teil aus *G. vaginalis* und *A. vaginae*, aber auch aus Laktobazillen (vermutlich *L. iners*) u. a. und kann durch die **Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung** (FisH) im Fluoreszenzmikros-

Das Auftreten einer bakteriellen Vaginose hängt auch von der genetischen Disposition ab

Bakteriologische Kulturen sind kontraindiziert

Biofilme entstehen aus bakterieller Matrixsubstanz und miteinander „korrespondierenden“ Bakterien

„Clue cells“ im Nativpräparat bei BV sind abgeschilferte Zellen aus dem Biofilm-Zellverband des Vaginal-epithels

Der Biofilm ist wahrscheinlich die Ursache von Rezidiven

Auch die (gestörte) Mundflora bei Paradontose korreliert signifikant mit Frühgeburtlichkeit

Saling initiierte 1994 ein Frühgeburtenvermeidungsprogramm durch Selbstmessung des intravaginalen pH

kop sichtbar gemacht werden. Die von Gardner beschriebenen „clue cells“ im Nativpräparat bei BV sind abgeschilferte Zellen aus dem Biofilm-Zellverband des Vaginalepithels (■ **Abb. 3**).

Nach leitliniengerechter Therapie der BV bleibt der Biofilm trotz normalisierter Amsel-Kriterien erhalten und ist so die wahrscheinliche Ursache von Rezidiven. Er ist auch auf genitalen Epithelzellen im Urin von Frauen mit BV zu finden und im Urin von ihren Partnern. Vermutlich stammen sie von der Frau und befinden sich am inneren Vorhautblatt. Auch in kryokonserviertem, gewaschenem Sperma konnten einzelne Epithelzellen mit für BV typischem Biofilm gefunden werden. Da in Partnerschaften, selbst über einen Zeitraum von elf Jahren, genetisch gleiche Gardnerellastämme identifiziert werden konnten (Swidsinski et al. 2008, in: [5]), glauben wir, dass die BV eine STD ist.

Medizinische Bedeutung der bakteriellen Vaginose

Die BV ist nicht nur ein ästhetisches Problem, sondern kann erhebliche medizinische Komplikationen zur Folge haben.

Gynäkologische Komplikationen

Bei BV besteht ein signifikant erhöhtes Risiko für ascendierende bakterielle Infektionen.

Verschiedene Untersucher fanden bereits um 1990, dass das Risiko für eine **Salpingitis** bis zum 3- bis 10-Fachen und für eine Scheidenstumpfinfektion nach Hysterektomie um etwa das 3- bis 4-Fache ansteigen. Besonders hoch ist das Risiko, wenn bei BV die intakte **Zervixbarriere** durch z. B. Einlegen eines Intrauterinpessars oder einen operativen Eingriff, z. B. Schwangerschaftsabbruch, durchbrochen wird. Die perioperative Antibiotikaprophylaxe soll das verhindern.

Geburtshilfliche Komplikationen

Es ist seit etwa 1985 erwiesen, dass eine von Beginn der Schwangerschaft bestehende BV durch **Aszension der Bakterien** in die Zervix zur Zytokin- und Prostaglandinbildung führt und das Risiko für vorzeitige Wehen, Portioreifung und vorzeitigen Blasensprung, Chorioamnionitis und postpartale Endometritis um mindestens 50% im Durchschnitt erhöht. Dieses Risiko wird um das etwa 6-Fache gesteigert, wenn gleichzeitig zur BV ein **Polymorphismus des TNFa-Gens** vorliegt. Auch die (gestörte) Mundflora bei Paradontose korreliert signifikant mit erhöhter Frühgeburtlichkeit [6]. Heute versteht man die Interaktion von genetischer Prädisposition (Genpolymorphismen) und Umweltfaktoren (hier bakterielle Infektion bzw. zytokinbedingte Inflammation mit oraler und zervikovaginaler Herkunft) als eine Ursache von Frühgeburten [7].

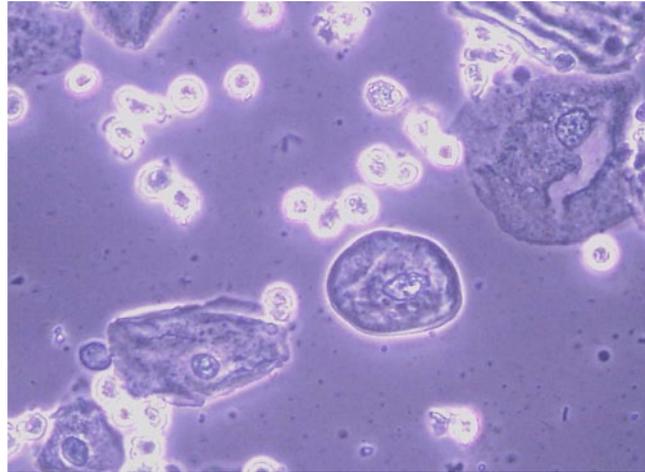
Die Reduzierung der Frühgeburten durch frühzeitige Erkennung und Behandlung der BV ab dem ersten Trimenon hat in durch die Arbeit von Hoyme, Möller und Saling 2000 (zitiert in [18]) in Thüringen zu beeindruckenden Ergebnissen geführt.

Divergierende Studienergebnisse zur Prävention von Frühgeburten ließen aber den Verdacht aufkommen, dass die BV und ihre Behandlung in der Schwangerschaft nicht effektiv seien. Die Ursachen sind vielfältig und inzwischen erklärt. Donders et al. [8, 16] konnten nachweisen, dass z. B. das Fehlen von Laktobazillen, eine Inflammation mit vermehrten Leukozyten und eine abnormale Flora (nicht „volle“ BV, sondern aerobe Vaginitis und die im Nugent-Score 4–6 mit „intermediate“ unzureichend charakterisierten Flora) im ersten Trimester ein signifikantes Risiko für Frühgeburten bergen. Erich Saling, Begründer der modernen Geburtsmedizin und als Mitglied der Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe (AGII) Initiator des 1994 ins Leben gerufenen Frühgeburtenvermeidungsprogramms durch Selbstmessung des intravaginalen pH, kritisierte mit Recht die Zweifel und die Untätigkeit auf diesem Gebiet der Prävention [10].

Therapie der BV

Standardtherapie ist seit etwa 1978 **Metronidazol**. Es sollte in der Frühschwangerschaft nicht oral eingenommen werden. Da Clindamycin ebenso gut gegen Anaerobier wirkt, wurde dieses als Vaginalgel entwickelt. Mittlerweile ist gesichert, dass 1×2 g Metronidazol oral oder 2×1 g vaginal an einem Tag oder 100 mg vaginal für sechs Tage ebenso wirksam sind wie Clindamycin 2% Vaginalgel für fünf Tage. Auch Nifuratel 100 mg Vaginaltabletten für 10 Tage und Dequaliniumchlorid 10 mg Vaginalcreme für sechs Tage erzielen gleiche Ergebnisse.

Abb. 4 ▶ Aerobe Vaginitis, pH 6, starker, gelb-grüner Fluor. Spärliche, kokkoide Flora, viele „toxische“ Leukozyten, Parabasalzelle, vermeintliches Stäbchen *rechts unten*: vier aneinander hängende Streptokokken. (Nativpräparat aus vaginalem Fluor in Phasenkontrastmikroskopie, Vergr. 400:1)



Ohne Therapie erholt sich die Flora von etwa 10–20% der Frauen innerhalb von mehreren Wochen von selbst. Statistisch treten Rezidive im ersten Jahr nach einer Therapie auf, dann meistens nach Partnerwechsel.

Das Problem ist die **hohe Rezidivquote** von etwa 60–70% innerhalb von wenigen Monaten. Nach eigener Auffassung liegt das daran, dass der bakterielle Biofilm mit der leitliniengerechten Therapie bisher nicht zu „knacken“ ist. Deshalb ist auch die Partnerbehandlung für die Patientin bisher ohne Nutzen. Mit einer Unterstützung der vaginalen Flora durch Milchsäurebakterien oder Ansäuerung intravaginal über mehrere Wochen kann nach placebokontrollierten Studien eine signifikante Verbesserung der Scheidenflora erzielt werden [10]. Die orale Zufuhr von geeigneten Laktobazillusstämmen führt dabei zu langfristig dauerhafterer vaginaler Ansiedlung als die vaginale Zufuhr in einem gleichen Zeitraum mit schnellem Anstieg, aber auch schnellem Abfall der Laktobazillismengen (P. Hezko, Krakau, persönliche Mitteilung, 2012). Literatur zum Thema BV findet sich, wenn nicht gesondert angegeben, bei [12].

Aerobe Vaginitis

Nomenklatur und Charakteristik

Herman Gardner beschrieb 1968 eine „desquamative inflammatorische Vaginitis“ (DIV) und empfahl als Therapie Kortikoide. Diesen Begriff verwendete 1994 auch Sobel, riet aber aufgrund einer Empfehlung von Eschenbach zur Gabe von Clindamycin. Petersen schreibt 2003 von einer „Plasmazellvaginitis“ und rät auch zu Clindamycin. Der Begriff ist allerdings seit etwa 1955 dermatologisch mit der Plasmazellvulvitis bzw. -balanitis (M. Zoon) besetzt. Gilbert Donders (Leuven) hat die Erkrankung intensiv untersucht und „aerobe Vaginitis“ (AV) genannt [13]. Dieser Begriff ist derzeit üblich. Die AV ist eine Entzündung der Vagina von prämenopausalen Frauen, bei der im Gegensatz zur BV aerobe Bakterien in der Kultur dominieren und hohe **Inflammationsmarker** (Interleukine 1, 6 und 8) gemessen werden können.

Verlässliche Zahlen über die Häufigkeit der AV gibt es nicht, wahrscheinlich liegt sie bei etwa 5% der Frauen mit Vaginose/Vaginitis.

Fraglich relevante „Erreger“

Es werden bei der AV zwar meist *Streptococcus agalactiae* (B-Streptokokken), gelegentlich auch *Staphylococcus aureus* oder *Escherichia coli* gezüchtet, doch ist es unwahrscheinlich, dass diese eine kausale Bedeutung haben.

Nach Partnerwechsel treten BV-Rezidive gehäuft auf

Die Substitution von Milchsäurebakterien bzw. eine Ansäuerung kann die Vaginalflora verbessern

Die AV ist eine Entzündung der Vagina von prämenopausalen Frauen

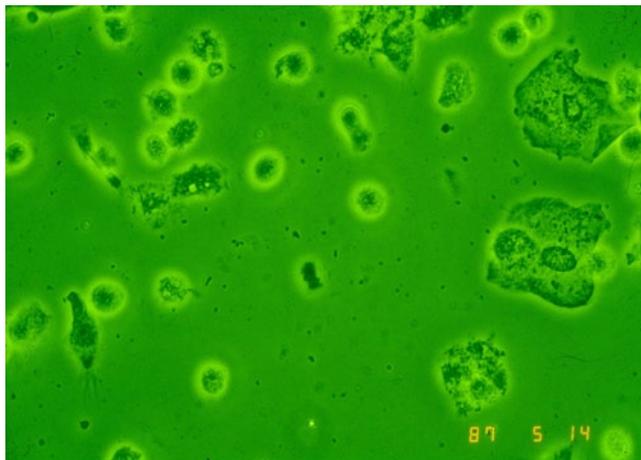


Abb. 5 ◀ Trichomoniasis. Links unten länglich deformierte Trichomonade mit Geißeln, weitere runde Trichomonaden und Leukozyten, stark gestörte Flora. (Nativpräparat aus vaginalem Fluor in Phasenkontrastmikroskopie, Vergr. 400:1)

Symptome und Differenzialdiagnose

Frauen mit AV sind eher über 30 Jahre alt. Sie klagen primär über starken grünlich-gelben Fluor. Bei der Inspektion sieht man eine blasse, flächige, streifige oder fleckige Rötung der Vagina mit mehr oder minder dünnem, oft eitrigem Fluor. Der pH-Wert liegt bei 5,5–6,5.

In einer retrospektiven Erhebung von 101 Frauen mit DIV wurde in 56% der Fälle ein „Trigger“ in der Vorgeschichte ermittelt, meist eine Diarrhö oder eine antibiotische Behandlung [14].

Andere beobachteten kürzlich einen Vitamin-D₃-Mangel im Serum von Frauen mit DIV bzw. AV mit Werten unter 30–50 ng/ml, auch in Verbindung mit M. Crohn, und konnten durch Substitution (50.000 IE Colecalciferol 2×/Woche über 10 Wochen) eine Heilung erzielen. Vitamin D₃ beeinflusst die Barrierefunktion und Integrität (auch) der Vaginalhaut und hat am Vaginalepithel östrialartige Wirkung[15]. Natürlich muss mikroskopisch eine Trichomoniasis ausgeschlossen werden. Alle Autoren sind sich einig, dass die AV/DIV einem frühen Lichen ruber planus ähnelt und differenzialdiagnostisch auch an einen Pemphigus vulgaris bzw. ein Pemphigoid gedacht werden muss [14].

Vieles spricht also gegen eine Infektgenese und für eine **immunologisch-inflammatorische Ursache**, die eventuell sekundär B-Streptokokken begünstigt. Eine Zervizitis gehört nicht zum Krankheitsbild.

Die AV erhöht das Risiko für Frühgeburten, Chorioamnionitis und Funisitis signifikant [8, 13, 16].

Diagnostik

Das Nativpräparat aus Vaginalsekret (400-fach, Phasenkontrast) ist auch hier essenziell. Man sieht bei der AV eine spärliche **kokkoide Flora** ohne oder mit nur sehr wenigen Laktobazillen. Streptokokken sind oft gut erkennbar (mehrere perlenkettenartig zusammenhängende Kokken, die dadurch einen z. B. Laktobazillus vortäuschen). Typisch sind viele „toxische“ **Leukozyten** und Parabasalzellen, obwohl das bei diesen Frauen mit funktionierenden Ovarien nicht zu erwarten ist (▣ Abb. 4).

In der bakteriologischen Kultur wachsen Aerobier, besonders B-Streptokokken, deren Bedeutung hier unklar ist. Im Hinblick auf die Arbeiten von Peacocke et al. [15] sollte ggf. eine Bestimmung des **Vitamin D 3** im Blut durchgeführt werden.

Therapie

Alle vorgeschlagenen Therapien mit Clindamycin 2% Vaginalgel, mit Estriol, mit Hydrocortison oder mit Kanamycin führen in vielen Fällen zu keinem anhaltenden Erfolg. Donders riet zu einer Vaginalcreme mit 5% Hydrocortison sowie Östriol und Clindamycin, die 1–2×/Woche für vier Monate mit einer halben Vaginalapplikatorfüllung eingeführt werden sollte. Eigene Erfahrungen damit sind befriedigend, doch kamen auch danach oft Rezidive vor.

Vitamin D₃ hat am Vaginalepithel östrialartige Wirkung

Trichomoniasis

Erreger und Charakteristik

Es gibt zwei bis drei beim Menschen in der Mundhöhle und im Darm vorkommende Trichomonasarten. *Trichomonas vaginalis* (TV) ist der Erreger einer genitalen Infektion bei beiden Geschlechtern. Die Trichomoniasis ist eine nicht meldepflichtige STD.

TV ist etwa 10–20 µm groß, hat eine Tropfenform und ist wegen der vier Geißeln und einer undulierenden Membran an einer Seite, ähnlich wie der Flossensaum einer Flunder, mit seine Bewegungen im Phasenkontrastmikroskop leicht von Leukozyten zu unterscheiden (▣ **Abb. 5**).

TV hat Östrogenrezeptoren und bedarf optimal eines pH-Wertes von etwa 5. Deshalb ist die Trichomoniasis meist mit einer BV korreliert. TV befindet sich bei der Infektion in der Vagina, der Urethra und den paraurethralen und den **Bartholini-Drüsen**.

Die Trichomoniasis erhöht das Risiko für eine Salpingitis und Infertilität, für eine HIV-Infektion, für Frühgeburtlichkeit und für das Zervixkarzinom [17]. Bei Männern ist sie meist symptomlos, führt aber auch zu Urethritis, Prostatitis, Epididymitis und Infertilität.

Auch Neu-, besonders Frühgeborene erkranken nach Passage einer infizierten Vagina der Mutter etwa nach einer Lebenswoche an Urethritis bzw. Vulvovaginitis.

Häufigkeit

Obwohl die Trichomoniasis weltweit die häufigste genitale STD ist, ist sie in Deutschland seit Erfindung des **Metronidazols** von Rhône-Poulenc im Jahr 1959 heute mit vermutlich 1–2% Häufigkeit in der Bevölkerung kaum noch zu finden. Um 1970 wurde bei etwa 15–18% der deutschen Frauen (bei Männern etwas seltener), wie heute noch in anderen Ländern, TV diagnostiziert.

Symptome

Die Infektion erfolgt beim Geschlechtsverkehr. TV überlebt in Badewasser, Waschlappen etc. nur etwa 10–30 min. Die Abwehrreaktion auf TV wird über sekretorisches IgA (sIgA) aus den Zervixdrüsen stimuliert. Deshalb vermehrt sich TV bei hysterektomierten Frauen stärker und ohne entzündliche Reaktion. In späten Stadien der Infektion werden nur noch wenige Trichomonaden gefunden.

Typisch sind bei der östrogenisierten Vagina grün-gelber Fluor und eine Kolpitis (Colpitis granulatis/macularis). Bei BV sind auch die Amsel-Kriterien positiv und Schaumbläschen nach Gasbildung (Bakterienstoffwechsel) sichtbar.

Bei Kindern vor der Menarche können petechiale Blutungen der Vagina auftreten. In späteren Stadien der Erkrankung sind kaum Entzündungszeichen sichtbar. Durch Fluorreizung kann eine starke Vulvitis auftreten. TV verursacht an der Zervix entzündliche Pseudodysplasien und -dyskariosen, die von Dysplasien durch Kontrollen unterschieden werden müssen. Bei bis zu der Hälfte der Frauen ist die Trichomoniasis asymptomatisch (geworden), besonders in der nicht mehr östrogenisierten Vagina. Männer sind fast immer beschwerdefrei. Nicht behandelte prämenopausale Frauen werden aber in 50% der Fälle innerhalb von sechs Monaten symptomatisch.

Diagnostik

Im **Nativpräparat** aus (Zerviko-)Vaginalsekret können die zappelnden Trichomonaden normalerweise leicht entdeckt werden, wenn genügend viele vorhanden sind. So werden in 20–100% Trichomonaden entdeckt. Die Ausbeute kann durch Zentrifugieren von Urin und/oder Fluor verbessert werden. Auch zytologisch kann TV identifiziert werden.

Spezielle Kulturmedien für TV sind kommerziell erhältlich. Es gibt auch eine PCR (Polymerasekettenreaktion) für TV, die aber in der Praxis bisher unüblich ist. Wie bei allen gynäkologischen STDs wird empfohlen, auch Abstriche für Gonokokken, Chlamydia trachomatis und ggf. weitere zu entnehmen sowie die Portio/Zervix zytologisch zu kontrollieren. Die Untersuchung der männlichen Harnröhre auf TV ist oft unergiebig.

Die Trichomoniasis ist eine nicht meldepflichtige STD

An der Zervix verursacht TV entzündliche Pseudodysplasien und -dyskariosen

Nicht behandelte prämenopausale Frauen können nach sechs Monaten symptomatisch werden

Die Untersuchung der männlichen Urethra auf TV ist oft unergiebig

Alternativ zu Metronidazol kann Nifuratel 600 mg oral für 10 Tage gegeben werden

Schwangere im ersten Trimenon und Stillende sollten nur vaginal behandelt werden

Die Vulvovaginalkandidose ist keine STD

Erreger ist in über 90% der Fälle der Hefepilz *C. albicans*

Eine Vulvakandidose ist im Gegensatz zur Vaginalkandidose in jeder Altersgruppe möglich

Aufgrund eigener Erfahrungen können bei akuter Trichomoniasis auch leichte Unterbauchschmerzen (beginnende Salpingitis?) auftreten, die nach Metronidazol schnell verschwinden.

Therapie

Die Therapie ist einfach: Beide Partner erhalten simultan jeweils 1×2 g oder 2×1 g Metronidazol oral an einem Tag, am besten abends, da Magenbeschwerden auftreten können. Alkohol führt unter Metronidazol wegen Disulfiram-ähnlicher Wirkung zu Übelkeit. Alternativ zu Metronidazol kann Nifuratel 600 mg oral für 10 Tage gegeben werden. Schwangere im ersten Trimenon und Stillende sollten – obwohl kindliche Schäden nicht bekannt sind – nur vaginal mit Metronidazol 2×100 mg oder Nifuratel 250–500 mg/Tag oder Clotrimazol (!) 100 mg Vaginaltabletten für 6–10 Tage behandelt werden. Allerdings ist dabei mit 30% Rezidiven zu rechnen.

Es gibt selten (bis 5%?) resistente TV-Stämme. Wenn trotz korrekter Therapie mit Partnerbehandlung Rezidive/Persistenz auftreten, kann 1 g Metronidazol oral über sieben Tage oder sogar 2 g für drei bis fünf Tage verabreicht werden. Das in den USA dann empfohlene Tinidazol ist in Deutschland nicht mehr im Handel.

Laktobazillusvakzine

In doppelblinden, placebokontrollierten Studien konnte eine signifikant geringere Rezidivquote nach dreimaliger intramuskulärer Injektion von bestimmten Laktobazillusstämmen erzielt werden, die vermutlich über eine unspezifische Stimulation von u. a. sIgA wirken (Literatur bei [18, 19]).

Vulvovaginalkandidose

Nomenklatur

In Europa wurden (entsprechend „Mykose“) Pilzkrankungen durch Candidaarten immer als (lateinisch) Candidose bzw. nach Duden mit „K“ Kandidose bezeichnet, während sich wegen der wissenschaftlich bevorzugten (anglo-)amerikanischen Literatur wenig sinnvollerweise der Begriff „candidiasis“ verbreitete, vor dem auch Nomenklaturkommissionen kapituliert haben. Die Endung „-iasis“ ist nämlich eigentlich den parasitären Erkrankungen wie z. B. Trichomoniasis vorbehalten.

Es wird auch empfohlen, die Candidaspezies mit der klinischen Symptomatik zu verbinden, z. B. *Candida albicans*-Vaginitis. Die Vulvovaginalkandidose ist keine STD, da Kandidosen immer opportunistische Infektionen sind.

Erreger

Der Erreger ist in über 90% der Fälle der sich durch Abspaltung vermehrende Hefepilz *Candida (C.) albicans*. Es gibt über einhundert Candidaarten. Weiterhin können *C. glabrata* (etwa in 2% der Fälle), *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* u. a. (in jeweils etwa 1% der Fälle) eine Vulvovaginalkandidose verursachen.

Dispositionen und Pathogenitätsfaktoren

C. albicans besitzt **Östrogenrezeptoren** und bevorzugt so das östrogenisierte Scheidenmilieu. Deshalb kommt die Vaginalkandidose bei Mädchen vor der Menarche und bei postmenopausalen Frauen eher nicht vor. Eine Vulvakandidose allein ist im Gegensatz zur Vaginalkandidose aber in jeder Altersgruppe möglich.

Die Kandidose ist immer eine **opportunistische Infektion**, d. h. es bedarf neben der Candidakolonisation einer Disposition des Wirtsorganismus. Besonders typisch ist das bei Diabetespatientinnen, die neben einer Abwehrschwächung den Hefepilzen auch noch erhöhte Glukosekonzentrationen bieten. Bei ovulierenden Frauen besteht prämenstruell wegen der progesteronbedingten Zytolyse und des Stoffwechsels der Laktobazillen ebenfalls ein höheres Glukoseangebot, was den typischen Ausbruch der Vaginalkandidose vor der Regelblutung erklärt.

Abb. 6 ▶ Vaginalkandidose, typisch prämenstrueller Beginn. Laktobazillusflora, Pseudohyphen von (kulturell gesichert) *Candida albicans*, rechts daneben zwei Blastosporen, eine weitere rechts oben, Leukozyten und Zelldetritus in der zweiten Zyklushälfte. (Nativpräparat aus vaginalem Fluor in Phasenkontrastmikroskopie, Vergr. 400:1)



Moderne Mikropillen sind aufgrund von Studien keine Risikofaktoren für das Auftreten einer Vaginalkandidose.

Obwohl Kandidosen bei immunsupprimierten Patienten grundsätzlich (iatrogen) zunehmen (nach Organtransplantationen, medikamentöser Immunsuppression, Verbrennungsfolgen, Intensivmedizin, Alterschwäche), ist das für die Vulvovaginalkandidose nicht der Fall. *C. albicans* bildet als wichtigste Pathogenitätsfaktoren die **sekretorischen Aspartatproteasen** (SAP) 1–10, deren Art und Menge direkt mit klinischen Symptomen korreliert, und kann trickreich die Wirtsabwehr unterlaufen.

Kolonisation

Der Orointestinaltrakt ist bei Warmblütern natürlicherweise von Candidaarten in kleinen Mengen besiedelt. Beim gesunden, immunkompetenten Menschen gilt eine Kolonisation des Kolons mit bis zu 10^{3-5} Candidazellen/g Stuhl als nicht behandlungsbedürftig.

Die vaginale Kolonisation prämenopausaler Frauen liegt bei 20–30% Häufigkeit, wenn kulturell gemessen wird. Mit PCR sind die Quoten wesentlich höher. Behandlungsbedarf besteht nur bei Symptomen bzw. bei Abwehrschwächen mit der Gefahr von Symptomen (Kandidose = Kolonisation + Disposition, was typisch bei der chronisch rezidivierenden Vulvovaginalkandidose, CRVK, ist), und am Ende der Schwangerschaft, um einer Kandidose des Neugeborenen vorzubeugen.

Symptome

Typisch ist Juckreiz im Introitus, doch er tritt nicht nur bei Mykosen auf. Entsprechend dem höheren Glykogen- bzw. Glukoseangebot in der Scheide beginnen Symptome der Vaginalkandidose typischerweise prämenstruell mit Juckreiz im Introitus, dem Fluor, Rötung und Schwellung, später auch Brennen folgen. Dennoch darf bei Juckreiz nicht automatisch die Verdachtsdiagnose Kandidose gestellt werden, da umgekehrt nur 30–50% der Frauen mit genitalem Jucken eine Vulvovaginalkandidose haben. Differenzialdiagnostisch kommen bei Juckreiz ein Lichen sclerosus, ein atopisches Ekzem, ein idiopathischer Pruritus vulvae und diverse Hauterkrankungen in Frage.

Der Fluor riecht nicht unangenehm und ist anfangs eher dünn, nach einigen Tagen weißlich-flockig, weil **Pseudomyzelien** die abgeschilferten Zellen teilweise durchwachsen und so „sammeln“.

Bei Ausdehnung auf die Haut der Vulva wird dermatologisch zwischen einer vesikulösen, einer ekzematoiden und einer follikulären Kandidose unterschieden. Da die Amine der Anaerobier bei bakterieller Vaginose (BV) das Candidawachstum hemmen, ist das gleichzeitige Auftreten einer Vaginalkandidose und einer BV selten.

Diagnostik

Die Diagnose ergibt sich aus mit richtigen Fragen ermittelter Anamnese (u. a. „Seit wann Jucken oder Brennen?“, „Gesund oder nicht, Antibiotika?“, „Riechender oder nicht riechender Ausfluss?“, „Vor oder nach der Regel?“, „Partner mit Beschwerden?“), den klinischen Symptomen und dem Nachweis von Hefepilzen. Blastosporen (Sprosszellen) können auch nur bei einer Kolonisation vorkommen.

Behandlungsbedarf besteht nur bei Symptomen bzw. bei Abwehrschwächen mit der Gefahr von Symptomen

Bei Juckreiz darf nicht automatisch die Verdachtsdiagnose Kandidose gestellt werden

Das gleichzeitige Auftreten einer Vaginalkandidose und einer BV ist selten

Blastosporen (Sprosszellen) können auch bei einer Kolonisation vorkommen

Tab. 2 Orale Therapie der chronisch rezidivierenden Vulvovaginalkandidose (CRVK). (Schema nach Donders, zitiert in [19])

Bestätigung der Diagnose CRVK durch Anamnese, Klinik und kulturellen Candidanachweis mit Artbestimmung
1. Woche je 200 mg Fluconazol an 3 Tagen (z. B. Mo – Mi – Fr) 10 – 14 Tage später Pilzkultur. Wenn negativ –
2 Monate lang je 200 mg Fluconazol 1x pro Woche 10 – 14 Tage später Pilzkultur. Wenn negativ –
4 Monate lang je 200 mg Fluconazol 1x alle 2 Wochen 10 – 14 Tage später Pilzkultur. Wenn negativ –
6 Monate lang je 200 mg Fluconazol 1 x alle 4 Wochen
Bei einem Rezidiv neue Initialtherapie wie in der 1. Woche und Wiederholung des letzten Therapielevels
Bei zwei Rezidiven im Therapiezyklus Wiederholung des vorigen Therapielevels
Erfolgsquote: 85 % nach 6 Monaten, wenn im Initialzyklus Pilz- und Beschwerdefreiheit bestand. Die Erfolgsquote hängt von der anamnestischen Rezidivhäufigkeit (der immunologischen Schwäche!) ab.
Achtung: Es gibt Frauen mit Beschwerdefreiheit, aber positiver Pilzkultur, und Frauen mit negativer Pilzkultur, aber Beschwerden! Dann sollte die Diagnose überprüft werden!

Pseudohyphen sind typisch für eine Infektion

Serologische Untersuchungen (Antikörpernachweise) sind nicht zu empfehlen

Zurzeit kommt es bei 80–90% der akuten Vaginalcandidosen zu einer Selbstbehandlung ohne vorherige ärztliche Diagnostik

Durch unangebrachte lokale Applikation von Antimykotika können sich Vestibulodynien und vulväre Vestibulitissynndrome verschlimmern

Eine Mitbehandlung des asymptomatischen Partners ist nicht indiziert

Kandidizide Clotrimazolspiegel sind intravaginal noch nach drei/vier Tagen messbar

Typisch für eine Infektion sind Pseudohyphen und Pseudomyzelien. Im Nativpräparat werden sie bei 400-facher Vergrößerung gesucht (■ **Abb. 6**).

Im Zweifel sollte eine **Pilzkultur** durchgeführt werden. Sie kann ohne Artbestimmung auch in der gynäkologischen Praxis bei entsprechenden Kenntnissen angelegt werden. Bei chronischen Rezidiven, dann mit Speziesdifferenzierung im mikrobiologischen Labor, ist sie obligat, auch um therapeutische Schlüsse bei Non-albicans-Arten ziehen zu können. Serologische Untersuchungen (Antikörpernachweise) sind nicht zu empfehlen, denn die oberflächliche Vaginalkandidose verursacht keine signifikanten Titeranstiege. Zudem sind sie nur in der Intensivmedizin bei Sepsis oder Organmykosen und dann auch nur von Erfahrenen richtig zu interpretieren.

Eine Aszension der Vaginalkandidose ist nicht bekannt. Doch es gibt einzelne Fallberichte von intrauterinen Infektionen während einer normalen Schwangerschaft mit Geburt eines Kindes, das dann schwere Haut- und Organmykosen haben kann.

Therapie

Seit 1995 ist Clotrimazol in Deutschland rezeptfrei im Rahmen der Selbstmedikation („over the counter“, OTC) verkäuflich, in anderen Ländern, z. B. England, sogar Fluconazol. Mittlerweile werden 80–90% der akuten Vaginalkandidosen von den Patientinnen ohne vorherige ärztliche Diagnostik selbst behandelt. Aufgrund vereinzelter Publikationen ist bei den meisten Fällen die vermutete Diagnose falsch oder die Therapie wird nur äußerlich als Creme auf die Vulva statt intravaginal appliziert. Nach eigenen Erfahrungen verschlimmert sich durch unangebrachte lokale „Therapie“ mit Antimykotika bei Brennen im Introitus, ohne dass eine Kandidose vorliegt, ein erheblicher Anteil der Fälle von Vestibulodynie/vulvarem Vestibulitissyndrom [20].

Akute Vulvovaginalkandidose

Die Therapie der akuten Vaginalkandidose ist einfach und ergibt mit jedem marktüblichen lokalen oder oralen Antimykotikum, sei es als Einmaldosis oder als Drei- bzw. Sechstagertherapie, Heilungsquoten von klinisch und mykologisch etwa 75% vier Wochen nach Therapieende. Dabei ist zu bedenken, dass die gesunde Frau in 20–30% der Fälle vaginal kolonisiert ist, und dass deshalb bei Beschwerdefreiheit nicht dauerhafte Pilzfreiheit das Ziel ist. Eine Mitbehandlung des asymptomatischen Partners ist nicht indiziert und für die betroffene Frau ohne Nutzen. Die gleichzeitige Verabreichung von Creme für die Vulva ist neben intravaginalen Ovula, Vaginaltabletten oder Vaginalcreme nur dann sinnvoll, wenn die Vulva, z. B. die Region der Außenseiten der kleinen Labien, erkrankt ist. Es gibt antimykotikahaltige Vaginal- und Hautcremes mit unterschiedlicher Galenik.

Da **Clotrimazol** kaum in Wasser löslich und die in die Vagina gebrachte Wirkstoffmenge begrenzt ist und bei der Kurztherapie möglichst viel Wirkstoff „ankommen“ sollte, wurde um 1990 eine Verbesserung der Bioverfügbarkeit von Clotrimazol durch Ansäuerung mit Milchsäurezusatz in der Vaginaltablette 500 mg zur Eindosisetherapie erreicht. Kandidizide Clotrimazolspiegel sind nach

Infobox 3 *Candida albicans*

Candida albicans ist ein sich asexuell durch Sprossung vermehrender, 7–10 µm großer Hefepilz, der in der kolonisierenden Variante als Blastospore (Sprosszelle) und in der Infektionsvariante als Pseudohyphen durch apikales Wachstum aus der Blastospore entsteht. Echte Hyphen sind ähnlich einer Strickleiter ohne „Schnürring“ zwischen den Zellen, können auch elektronenmikroskopisch unterschieden werden und kommen bei Dermatophyten und Schimmelpilzen, in Ausnahmefällen aber auch bei *C. albicans* vor. Ein (Pseudo-)Myzel entsteht durch viele (Pseudo-)Hyphen.

C. albicans kann außerdem Keimschläuche bilden, die aus der Blastospore ohne trennende Zellwand herauswachsen. Außerdem kann sie Chlamydosporen (Mantelsporen) bilden. Das sind große runde Zellen mit dicker Zellwand ohne erkennbaren Zellkern. Keimschlauch- und Chlamydosporenbildung werden als Diagnostikum bei der Differenzierung genutzt.

C. albicans bildet besonders an der Spitze der Pseudohyphen als wichtigste Pathogenitätsfaktoren sekretorische Aspartatproteasen (SAP) 1–10, die direkt mit der Pathogenität und Symptomstärke korrelieren.

Infobox 4 Therapie der chronisch rezidivierenden Vulvovaginalkandidose

- Therapieregime etwa 1975–1995
 - (Nicht möglicher) Versuch, die Pilze bei der Patientin und ihrem Partner auszurotten (Mund, Zahnprothese, Zahnbürste, Magen-Darm-Trakt, Vagina, Vulva einschließlich Haarwurzeln, Penis, Sperma), z. B. durch „Anti-Pilz-Diät“, lokal-intestinale Nystatingaben (Nystatin wird nicht resorbiert) usw.
- Therapieregime heute
 - Erkennen und Ausschalten von prädisponierenden Faktoren (z. B. Normalisieren des Glukosespiegels bei Diabetes mellitus), Suppression durch rezidivierende Gaben von Fluconazol für 6 bis 12 Monate
- Therapieregime zukünftig
 - Akuttherapie mit z. B. Fluconazol und Rezidivprophylaxe durch Impfung, auch probiotische Therapie mit neuen, geeigneten Laktobazillusstämmen?

eigenen Untersuchungen noch nach drei bis vier Tagen in der Vagina messbar. Als Nebeneffekt wurde festgestellt, dass die pH-Wert-Veränderung auch zu einer Reduktion unerwünschter Bakterien in der Vaginalflora führt. Eine Verbesserung der (guten) klinischen Therapieergebnisse ergab sich allerdings nicht dadurch.

Die mit 1% der Vaginalkandidosen seltene **C.-krusei-Vaginitis** sollte wegen Resistenz gegen orale Triazole nur vaginal mit z. B. dem Imidazol Clotrimazol 100 mg oder Ciclopyroxolamin für 6 Tage behandelt werden.

C. glabrata verursacht meist keine vaginalen Beschwerden. Da sie gegen alle Handelspräparate fast resistent ist, sollte nur in Ausnahmefällen ein Therapieversuch mit z. B. Amphotericin B Vaginalzäpfchen oder (besser, aber nur im Ausland erhältlich) Flucytosin 14% Vaginalcreme für 14 Tage. Nach früherer Leitlinie kann auch Fluconazol 800 mg/Tag oral für 14 bis 21 Tage versucht werden.

Das große therapeutische Problem: die CRVK

Ein großes Problem ist die CRVK (mindestens vier Rezidive pro Jahr). Sie kommt bei etwa 8% der Fälle von Vaginalkandidosen vor. In Deutschland, England und den USA ist sie in unverändert etwa 90% der Fälle durch *C. albicans* verursacht, ausländische Arbeiten berichten von einem Non-*albicans*-Anteil von bis zu 30%. Die CRVK ist mit einer bisher nicht heilbaren Erkrankung zu vergleichen, solange immunologische Therapien fehlen. Obwohl die meisten Patientinnen allgemein gesund und immunkompetent erscheinen, liegt der CRVK ein **immunologisches Problem** in der Interaktion zwischen Candidazelle und vaginaler Abwehr zugrunde, das noch nicht komplett verstanden wird.

Solange keine evidenzbasierte Immuntherapie möglich ist, muss mit Antimykotika versucht werden, der Patientin das Leben zu erleichtern. Eine völlige Elimination der Pilze ist dabei weder möglich noch nötig. Die frühere Auffassung, durch „Anti-Pilz-Diät“ bzw. „Darmsanierung“ dem Problem Herr zu werden, ist mit keiner Studie belegt und seit Jahren verlassen worden. Eine sekundäre Resistenzentwicklung der Antimykotika, wie wir sie von Antibiotika bei bakteriellen Infektionen kennen, gibt es in der Mykologie so bisher nicht, obwohl „Effluxpumpen“ in der Candidazelle sich trickreich des Antimykotikums entledigen können. Zwar wird von einzelnen *C.-albicans*-Stämmen berichtet, die wenig empfindlich sind, doch spielt das Problem im gynäkologischen Alltag keine Rolle. Deshalb werden Sensibilitätstests hier nicht für nötig gehalten. Das ist bei einigen Non-*albicans*-Arten anders (s. unten).

Da immunologische Therapien fehlen, ist die CRVK mit einer nicht heilbaren Erkrankung zu vergleichen

Eine völlige Elimination der Pilze ist dabei weder möglich noch nötig

Eine sekundäre Resistenzentwicklung der Antimykotika gibt es bisher nicht

Bei CRVK besteht eine dominierende Bedeutung von psychosozialen Stress

Durch die Vakzination verbesserten sich körperliche und psychosoziale Befindlichkeit-Scores bei CRVK

Von *C. albicans* exprimierte sekretorische Aspartatproteasen korrelieren signifikant mit Symptomen und Pathogenität

Derzeit ist die durch Leitlinien international konsentrierte Suppressionstherapie mit Fluconazol in unterschiedlichen Regimes etabliert. In den USA wird das von Jack Sobel (Detroit) in einer randomisierten Studie erarbeitete Schema mit 1×150 mg Fluconazol/Woche für sechs bis zwölf Monate bevorzugt, während in der deutschen Leitlinie zur Vulvovaginalkandidose das degressive Schema nach Donders mit geringerer Fluconazol-Gesamtdosis und einer guten Remissionsrate bevorzugt wird (■ Tab. 2).

Psychosomatik

Der Psychosomatik bei CRVK wird kaum wissenschaftliche Aufmerksamkeit geschenkt, obwohl Patientinnen und Frauenärzte im Alltag viele Hinweise darauf geben. In einer eigenen Studie in Kooperation mit Psychologen der Universität Bamberg konnte die dominierende Bedeutung von psychosozialen Stress bei Frauen mit CRVK statistisch nachgewiesen werden. Dafür sprechen auch **erhöhte Kortisolspiegel** im Speichel von Frauen mit CRVK. Es gibt immer wieder Berichte von Frauen oder Ärzten, dass die Umstellung von Lebensumständen Remissionen ergaben.

Laktobazillen

Die Vaginalkandidose tritt typischerweise bei guter Laktobazillusflora auf. Dennoch werden interessante Ergebnisse mit bestimmten Laktobazillusstämmen in vitro mit Candidahemmung und **Zytokinanstieg** erzielt.

Laktobazillusvakzine gegen Candida?

Seit etwa 1980 gibt es in Deutschland die Möglichkeit, bestimmte abgetötete Laktobazillusstämmen intramuskulär zu injizieren. Dadurch werden Antikörper (insbesondere sekretorisches IgA) induziert, möglicherweise auch weitere **unspezifische Immunreaktionen**. Die Vakzine wurde primär gegen Trichomoniasis und die (damals so genannte) unspezifische Vaginitis (heute bakterielle Vaginose) geprüft und erzielte dagegen in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien signifikante Ergebnisse. In einer eigenen randomisierten Studie zeigten sich durch die Vakzination verbesserte körperliche und psychosoziale Befindlichkeit-Scores bei CRVK [19].

Ausblick

Die derzeitige Entwicklung eines Impfstoffes gegen einen Candida-„Virulenzfaktor“ zur Therapie/ Prophylaxe von Vaginalkandidosen ist ein interessanter Fortschritt. Von *C. albicans* exprimierte sekretorische Aspartatproteasen (SAP 1–10) korrelieren signifikant mit den klinischen Symptomen und der Pathogenität, besonders SAP 2. Ein Impfstoff mit rekombinanter, modifizierter, enzymatisch inaktiver SAP 2 (Pevion Biotech, Ittigen/Schweiz) verursacht nach intramuskulärer Injektion (vorgesehen und in Testung ist auch nach intravaginaler Applikation) stark ansteigende IgA- und IgG-Antikörper im Serum und sIgA bzw. IgG im Zervikovaginalsekret ohne Beeinflussung der Vaginalflora.

Es ist zu hoffen, dass die Häufigkeit von Rezidiven der CRVK nach einer antimykotischen Initialtherapie durch eine solche Impfung reduziert werden können. Weiterhin zeigen neue In-vitro- und In-vivo-Studien, dass die Nachbehandlung mit bestimmten Laktobazillusstämmen Rezidive von CRVK signifikant verringern kann.

Fazit für die Praxis

- Dringend erforderlich ist die umfassende Integration der gynäkologischen Infektiologie in die klinische Weiterbildung zum Frauenarzt.
- Das Mikrobiom wird inzwischen als für die Gesundheit notwendiges Organ verstanden, nicht zuletzt unter diesem Aspekt ist eine ungezielte bzw. nicht indizierte Anwendung von Antibiotika kritisch zu beurteilen.
- Um weder unnötige kulturelle bakteriologische oder serologische Untersuchungen noch nicht notwendige, die Patientin einschränkende „Behandlungen“ zu veranlassen, sind sowohl Kenntnisse der physiologischen Genitalflora als auch der Interaktionen von Erreger(gruppe)n unerlässlich; auf dieser Basis ist eine differenziertere und individuelle Beurteilung der „normalen“ Flora möglich.

- Von der lokalen Applikation von Antimykotika „auf Verdacht“, vor allem als Selbstbehandlung mit OTC-Präparaten, ist abzuraten; Vestibulodynien und vulväre Vestibulitissyndrome können sich darunter verschlimmern
- Wahrscheinlich ist die BV, anders als lange angenommen, eine sexuell übertragbare Erkrankung.
- Psychosomatische Zusammenhänge bei CRVK sind noch wissenschaftlich zu untersuchen, auch wenn die wesentliche Bedeutung von psychosozialen Stress bereits statistisch nachgewiesen ist.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. W. Mendling

Deutsches Zentrum für Infektionen In Gynäkologie und Geburtshilfe
Vogelsangstr. 106, 42109 Wuppertal
w.mending@t-online.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehung/en hin: Der Autor erklärt, dass er Vortragshonorare, Beraterhonorare oder Reisekostenerstattungen von Strathmann GmbH & Co KG, Hamburg, und Pevion Biotech, Ittigen/Schweiz, erhält.

Literatur

1. Eren AM, Zozaya M, Taylor CM et al (2011) Exploring the diversity of *Gardnerella vaginalis* in the genitourinary tract microbiota of monogamous couples through subtle nucleotide variation. *PLoS One* 6:e26732
2. Martin DH (2012) The microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease. *Am J Med Sci* 343:2–9
3. Ravel J, Gajer P, Abdo Z et al (2011) Vaginal microbiome of reproductive-age women. *PNAS* 108:4680–4687
4. Gajer P, Brotman RM, Bai G et al (2012) Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med* 4:132ra52
5. Swidsinski A, Dörffel Y, Loening-Baucke V et al (2010) Desquamated epithelial cells covered with a polymicrobial biofilm typical for bacterial vaginosis are present in randomly selected cryopreserved donor semen. *FEMS Immunol Med Microbiol* 59:399–404
6. Sanu O, Lamont RF (2011) Periodontal disease and bacterial vaginosis as genetic and environmental markers for the risk of spontaneous preterm labor and preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 24:1476–1485
7. Macones GA, Parry S, Elkousy M et al (2004) 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* 160:1504–1508
8. Donders GG, Calsteren K van, Belen G et al (2009) Predictive value for preterm birth of abnormal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG* 116:1315–1324
9. Saling E (2011) Problems in prevention of preterm birth – regrettable contradictions. *J Perin Med* 39:223–225
10. Mendling W (2009) Back to the roots – mit Laktobazillen und Probiotika. *Frauenarzt* 5:396–404
11. Martius J, Hoyme UB, Mendling W (o J) Die bakterielle Vaginose in der Gynäkologie und Geburtshilfe. Leitlinien der DGGG, AWMF 015/028 (S1)
12. Donders GGG, Vereecken A, Bosmans E et al (2002) Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *BJOG* 109:34–43
13. Bradford J, Fischer G (2010) Desquamative inflammatory vaginitis: differential diagnosis and alternative diagnostic criteria. *J Low Genit Tract Dis* 14:306–310
14. Peacocke M, Djurkinak E, Tsou HC, Thys-Jacobs S (2010) Desquamative inflammatory vaginitis as a manifestation of Vitamin D deficiency associated with Crohn disease: case reports and review of the literature. *Cutis* 86:39–46
15. Donders G, Bellen G, Rezeberga D (2011) Aerobic vaginitis in pregnancy. *BJOG* 118:1163–1170
16. Mendling W (2006) Vaginose, Vaginitis, Zervizitis und Salpingitis. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
17. Simhan HN, Anderson BL, Krohn MA et al (2007) Host immune consequences of asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 196:59.e1–59.e5
18. Mendling W (2008) Burning vulva, Vulvodynie, vulvares Vestibulitis-Syndrom. *Frauenarzt* 49:314–317
19. Mendling W, Birkner V (2011) Die Vakzination mit inaktivierten Laktobazillen oder mit Heliotherapie kann die Lebensqualität von Frauen mit chronisch rezidivierender vulvovaginaler Kandidose verbessern – eine prospektive 3-armige randomisierte Studie. *Geburtsh Frauenheilk* 71:767–772
20. Mendling W, Brasch J (2012) Guideline vulvovaginal candidosis (2010) of the German Society for Gynecology and Obstetrics, the Working Group for Infections and Infectimmunology in Gynecology and Obstetrics, the German Society of Dermatology, the Board of German Dermatologists and the German Speaking Mycological Society. *Mycoses* 55 (suppl 3):1–13

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Teilnahme nur online unter: springermedizin.de/eAkademie
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

? Die wichtigsten Laktobazillusarten in der gesunden Vagina sind ...

- Lactobacillus (L.) acidophilus, L. gasseri, L. iners, L. jensenii.
- L. crispatus, L. gasseri, L. iners, L. jensenii.
- L. crispatus, L. gasseri, L. reuteri, L. iners.
- L. acidophilus, L. reuteri, L. fermentum, L. iners.
- L. acidophilus, L. crispatus, L. casei, L. iners.

? Die bakterielle Vaginose wird nach mindestens drei von vier Amsel-Kriterien diagnostiziert. Das sind:

- pH >4,5, Fehlen der Laktobazillen, übler Geruch, >80% Schlüsselzellen
- pH >4,5, cremig-grauer Fluor, übler Geruch, >20% Schlüsselzellen
- pH >4,5, cremig-grauer Fluor, >50% Schlüsselzellen, >25 Leukozyten im Nativpräparat (Vergrößerung 400:1)
- pH >4,5, >20% Schlüsselzellen, übler Geruch, Nachweis von Gardnerella vaginalis
- pH >4,5, cremig-grauer Fluor, Schlüsselzellen, Nachweis von Gardnerella vaginalis und Atopobium vaginae

? Die Beantwortung der Frage, ob eine bakterielle Vaginose, eine aerobe Vaginitis oder eine normale Vaginalflora vorliegt, geschieht in der gynäkologischen Praxis mit ...

- der Erreger- und Resistenzbestimmung.
- der Messung des pH-Wertes.
- dem Nativpräparat (400-fach, Phasenkontrast).
- einem bakteriologischen Abstrich aus der Zervix.
- möglichst mit einer PCR.

? Was trifft auf die bakterielle Vaginose (BV) zu?

- pH etwa 5, Risikoerhöhung für Frühgeburt, Risikoerhöhung für Salpingitis
- pH etwa 4, Risikoerhöhung für Frühgeburt, Schlüsselzellen
- pH etwa 5, Tampongebrauch fördert BV, Schlüsselzellen
- pH etwa 5, übler Geruch des Fluors, erhöhtes Risiko für Vaginalkandidose
- pH etwa 6, erhöhtes Risiko für Vaginalkandidose oder Trichomoniasis

? Was ist typisch für die aerobe Vaginitis?

- pH etwa 6, Schlüsselzellen, keine Laktobazillen, toxische Leukozyten
- pH etwa 4–5, toxische Leukozyten, keine Laktobazillen, kulturell E. coli
- pH etwa 5,5–6,5, toxische Leukozyten, Parabasalzellen, kokkoide Flora, Risiko für Frühgeburt
- pH etwa 5,5–6,5, massenhaft Leukozyten, Parabasalzellen, kulturell Gardnerella vaginalis
- pH etwa 5,5–6,5, toxische Leukozyten, Parabasalzellen, kokkoide Flora, Risiko für Lichen sclerosus

? Welche Mikroorganismen gehören zur transienten vaginalen Normalflora der prämenopausalen Frau?

- Laktobazillen, Escherichia (E.) coli, Enterococcus faecalis, B – Streptokokken, Gardnerella vaginalis, Candida (C.) albicans, Mykoplasmen
- L. crispatus, L. gasseri, A-Streptokokken, C. albicans, Mykoplasmen
- Laktobazillen, E. coli, Staphylococcus (Staph.) epidermidis, A-Streptokokken, C. albicans
- L. crispatus, C. albicans, Staph. epidermidis, E. coli, Trichomonas vaginalis
- L. crispatus, L. iners, Mykoplasmen, Chlamydia trachomatis

? Welche Aussage zur Trichomoniasis ist richtig? Die Trichomoniasis ...

- wird normalerweise mikroskopisch diagnostiziert, ist keine sexuell übertragbare Erkrankung (STD), erhöht das Risiko für eine Frühgeburt.
- kommt oft mit einer aeroben Vaginitis gemeinsam vor, erhöht das Risiko für eine Frühgeburt oder Salpingitis.
- wird vaginal mit Metronidazol behandelt, kommt oft gemeinsam mit einer BV vor, erhöht das Risiko für eine Salpingitis, ist eine STD.
- ist eine STD, kommt oft mit einer BV gemeinsam vor, wird oral mit 2 g Metronidazol für beide Partner behandelt, Metronidazol wird nur bei Symptomen gegeben.
- ist eine STD, wird mit 2 g Metronidazol für beide Partner oral behandelt, erhöht das Risiko für eine Frühgeburt oder eine Salpingitis.

? Die Trichomoniasis erhöht das Risiko für folgende Erkrankungen nicht:

- Salpingitis
- Infertilität
- Frühgeburtlichkeit
- Urethritis
- Endometriumkarzinom

? Die chronisch rezidivierende Vulvovaginalkandidose wird nach Leitlinie der DGGG behandelt mit ...

- Ciclopyroxolamin monatlich vaginal.
- Fluconazol 200 mg oral degressiv über ein Jahr lang (Donders-Schema).
- bei jedem Rezidiv Fluconazol 150 mg oral für vier Wochen.
- Fluconazol 100 mg oral wöchentlich für ein Jahr.
- bei jedem Rezidiv Clotrimazol 100 mg vaginal für sechs Tage.



Für Zeitschriftenabonnenten ist die Teilnahme am e.CME kostenfrei

- ? Welche Beschreibung von *Candida albicans* ist korrekt? *Candida albicans* ...**
- ist ein Hefepilz, der Blastosporen, Pseudohyphen bzw. Pseudomyzelien, Chlamydosporen und Keimschläuche bilden kann.
 - kann bei Vaginalkandidose immer mit dem Nativpräparat im Fluor diagnostiziert werden.
 - ist ein Fadenpilz, der Blastosporen und Myzelien bildet.
 - ist ein Hefepilz, der Sporen und Pseudomyzelien bildet.
 - ist ein hefeähnlicher Schimmelpilz.

Diese zertifizierte Fortbildung ist 12 Monate auf springermedizin.de/eAkademie verfügbar. Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahmeabschluss. Nach Ablauf des Zertifizierungszeitraums können Sie diese Fortbildung und den Fragebogen weitere 24 Monate nutzen.



e.Akademie – Teilnehmen in 3 Schritten

Als Zeitschriftenabonnent stehen Ihnen in der e.Akademie alle zertifizierten Fortbildungskurse Ihrer Zeitschrift als e.CME (Beitrags-PDF plus CME-Fragebogen) zur Verfügung. Darüber hinaus können Sie Kurse Ihrer Zeitschrift, deren Zertifizierungszeitraum abgelaufen ist, weiterhin für Ihre Fortbildung und persönlichen Wissenscheck nutzen.

So einfach geht's:

➤ 1. Registrieren und einloggen

Um Fortbildungseinheiten in der e.Akademie bearbeiten zu können, müssen Sie sich einmalig mit Ihrer Abonummer registrieren. Sind Sie bereits registriert, können Sie unter *Meine Daten > Abo hinzufügen* Ihre Abonummer hinterlegen. Sie finden diese auf Ihrem Adressetikett.

➤ 2. Beitrag auswählen

Kursübersicht > Kurse meiner Fachzeitschriften auswählen und

den gewünschten Kurs merken oder gleich starten. Der Kurs kann jederzeit unterbrochen und später fortgesetzt werden.

➤ 3. CME-Punkte sammeln

Zu jedem Beitrag gehört ein Fragebogen mit 10 CME-Fragen. Mit 7 richtigen Antworten haben Sie bestanden und erhalten umgehend eine Teilnahmebescheinigung!

Teilnehmen und weitere Informationen unter:
springermedizin.de/eAkademie

Unser Tipp: Noch mehr Fortbildung bietet das e.Med-Komplettpaket. Hier stehen Ihnen in der e.Akademie alle Kurse der Fachzeitschriften von Springer Medizin zur Verfügung.

Testen Sie e.Med gratis und unverbindlich unter
springermedizin.de/eMed