

Aus dem Institut für Pilzkrankheiten  
Berlin

DISSERTATION

Die Hormonspirale als Risikofaktor für chronische Infektionen

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Wanda von Zglinicki

aus Berlin

Gutachter/in:     1. Prof. Dr. med. habil. H. Tietz  
                          2. Prof. Dr. med. P. Nenoff  
                          3. Prof. Dr. med. J. Buer

Datum der Promotion: 18.11.2011

## Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1.) Einleitung	1
2.) Herleitung der Aufgabenstellung	8
3.) Methodik	13
3.1) Patientinnen	13
3.2) Entnahme der Spiralen	16
3.3) Mikrobiologische Diagnostik	17
3.4) Histologische Diagnostik	21
3.5) Patientinnenfragebogen	21
4.) Ergebnisse	23
4.1) Patientinnen des Instituts für Pilzkrankheiten, Berlin	23
4.1a) Kasuistik 1	26
4.1b) Kasuistik 2	33
4.2) Patientinnen mit routinemäßiger Entfernung der Spiralen	38
5.) Diskussion	43
6.) Zusammenfassung	54
7.) Quellenverzeichnis	56

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung Nummer	Titel	Seite
1	Kupfer-Spirale in einem Röhrchen mit physiologischer Kochsalzlösung aus der Kontrollgruppe der Frauen ohne Verdacht auf chronisch rezidivierende Vulvovaginalkandidose.	14
2	Eine Serie extrahierter Spiralen, konserviert in physiologischer Kochsalzlösung vor der histologischen und mikrobiologischen Untersuchung auf bakterielle Erreger und Pilze.	15
3	Spirale in einer Bakteriette mit Konservierungs-Gel, eingesandt durch eine behandelnde Ärztin aus der Gruppe von Patientinnen mit Verdacht auf chronisch rezidivierende Vulvovaginalkandidose.	16
4	Mykologische Diagnostik. Mischkultur von <i>Candida albicans</i> (blaue Kolonien) und <i>Candida glabrata</i> (weiße Kolonien) auf Chrom ID-Agar der Firma Bio-Mérieux, Nürtingen.	18
5	Identifizierung von <i>Candida glabrata</i> (oben) und <i>Candida krusei</i> (unten) mit Hilfe des biochemischen Identifikationssystems AUXACOLOR der Firma bioRad, München.	18
6	Antimykogramm von <i>Candida glabrata</i> unter Verwendung des Fungitests der Firma bioRad, München. Der Stamm war gut empfindlich gegenüber Fluconazol.	19
7	Bakteriologische Diagnostik. Anzucht von Enterobakterien auf McConkey-Agar der Firma bioRad.	20
8	Bestimmung der Bakterien-Spezies mit Hilfe des Identifizierungssystems Api 20 der Firma BioMérieux, Nürtingen.	20
9	Patientin mit klinisch stark ausgeprägter Vulvovaginalmykose.	27
10	Klinischer Befund nach erfolgter systemischer Therapie mit Fluconazol.	27
11	Alle Abstriche waren negativ mit Ausnahme des Vaginalabstrichs.	29
12	An der Spirale hafteten mehrere Gewebsstränge an, die mikrobiologisch und histologisch auf Pilzerreger untersucht wurden.	29
13	Histologischer Nachweis von Blastosporen und Pseudomyzel im Gewebe des Spiralenkörpers in der PAS-Färbung.	30
14	Histologischer Nachweis von Blastosporen, Pseudomyzel und entstehenden Chlamydosporen im Gewebe des Spiralenkörpers in der PAS-Färbung.	31

15	Histologischer Nachweis von Blastosporen, Pseudomyzel und dickwandigen Chlamydosporen im Gewebe des Spiralenkörpers in der PAS-Färbung.	31
16	Elektronenmikroskopischer Nachweis der Haftstrukturen der Chlamydosporen von <i>Candida albicans</i> an der Kupferspirale.	32
17	Patientin mit stark ausgeprägter chronischer Vulvovaginalmykose, hervorgerufen durch <i>Candida glabrata</i> .	34
18	Nachweis von abfallenden Keimzahlen von vaginal nach anal.	34
19	Von einem kompakten Bindegewebsmantel umhüllte Spirale.	36
20	Nachweis von PAS-positiven Blastosporen im histologischen Präparat des die Spirale umgebenden Bindegewebsmantels.	36
21	Klinischer Befund nach erfolgter Therapie und Spiralenentfernung.	37
22	Mikrobiologischer Befund nach erfolgter Therapie und Spiralenentfernung.	37

## Tabellenverzeichnis

Tabelle Nummer	Titel	Seite
1	Risikofaktoren für eine rezidivierende vulvovaginale Candidiasis.	4
2	Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchung bei Frauen mit Hormon- bzw. Kupferspirale und rezidivierender Vulvovaginalmykose. Getestet wurden Spiralen und Vaginalabstriche auf alle im Kapitel Methoden genannte Erreger. In Tabelle 2 aufgeführt sind ausschließlich die positiven Ausfälle.	24
3	Resultate der mikrobiologischen und mykologischen Untersuchungen bei Frauen ohne rezidivierende Vaginalmykose. Getestet wurden Spiralen und Vaginalabstriche auf alle im Kapitel Methoden genannten Erreger. In Tabelle 3 aufgeführt sind ausschließlich die positiven Ausfälle.	40
4	Häufigkeit (n) und prozentuale Verteilung (%) der verschiedenen Bakterien und Candida-Arten auf Vaginalabstrichen und Spiralen bei Patientinnen mit rezidivierender Vulvovaginalkandidose.	42
5	Häufigkeit (n) und prozentuale Verteilung (%) der verschiedenen Bakterien und von Candida albicans auf Spiralen und Vaginalabstrichen bei Frauen mit routinemäßiger Spiralen-Entfernung.	42

## Grafikverzeichnis

Grafik Nummer	Titel	Seite
1	Verteilung der Candida-Arten bei der rezidivierenden vulvovaginalen Candidiasis. Zahlen nach Paulitsch et al 2006	2
2	Vergleich der Anteile der verschiedenen Verhütungsmethoden in Industrie- und Entwicklungsländern. Zahlen nach Mavranezouli 2008	5
3	Vergleich der Pilzinfektionen bei Patienten mit und ohne Zahnprothesen.	9
4	Vergleich der Pilzinfektionen bei Frauen mit und ohne Spirale in drei verschiedenen Publikationen.	11

## 1.) EINLEITUNG

Die vorliegende Arbeit geht der Frage nach, ob die Hormonspirale Mirena ein mögliches Erregerreservoir für Candida-Arten darstellt und somit ein Risikofaktor für chronisch rezidivierende Vaginalmykosen ist.

Die vulvovaginale Pilzinfektion ist ein weltweit verbreitetes Problem. 70 bis 75 Prozent der weiblichen Bevölkerung erleiden wenigstens einmal in ihrem Leben eine vulvovaginale Kandidose, 40 bis 50 Prozent werden einen Rückfall bekommen und immerhin fünf bis acht Prozent der Frauen erkranken dauerhaft an einer rezidivierenden vaginalen Kandidose (Sobel 2007). Diese Frauen erleiden mindestens vier Rezidive pro Jahr, die im Abstand von acht Wochen auftreten (Tietz 2009).

Selbst symptomlose, gesunde Frauen sind zu einem Prozentsatz von etwa 29 Prozent mit Candida-Arten besiedelt (Giraldo, Von Nowaskonski et al. 2000).

Frauen, die an einer rezidivierenden Kandidose leiden, empfinden, dass ihre Symptome einen negativen Einfluss auf ihr Leben sowohl im Arbeits- als auch im sozialen Umfeld haben. Diese Symptome beinhalten meist starken Pruritus, vaginalen Ausfluss, Brennen und Dyspareunie (Nyirjesy, Peyton et al. 2006).

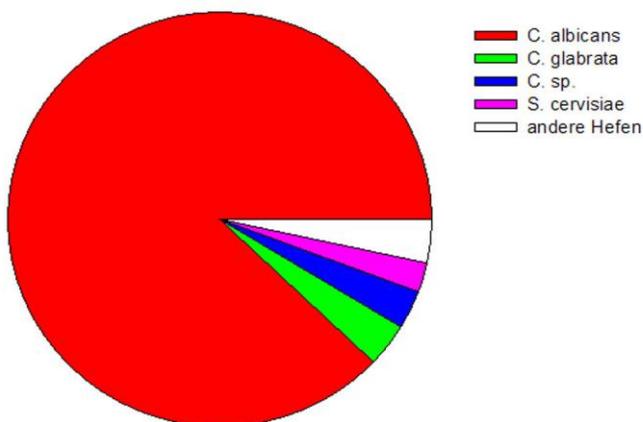
Das verantwortliche Agens ist ein Kommensale aus dem Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt. Liegt der dimorphe Pilz *Candida albicans* in seiner Hefeform vor, scheint es so, als sei dies mit einer symptomlosen Kolonisation und Transmission der Vagina assoziiert. Der andere Phänotyp des dimorphen Pilzes stellt sich mit Pseudo- oder echtem Myzel dar (Hyphenform) und ist in dieser Form fähig, Gewebe invasiv anzugreifen und damit Symptome wie die oben beschriebenen hervorzurufen.

Um ins Gewebe eindringen zu können, benötigen Candida-Arten drei Mechanismen: Zuerst muss sich der Pilz an einen Rezeptor in der Mucosa binden können. Dieser Rezeptor enthält Phospholipide und Fibronectin. Bei normaler vaginaler Flora müssen die Candida-Arten mit Laktobazillen um diese Rezeptorbindestellen kompetitieren. Fehlen Laktobazillen jedoch, kann es zu einem Ungleichgewicht zugunsten von Candida-Arten kommen. Daraus resultiert eine vermehrte Bindung der Pilzerreger an die nun frei gewordenen Rezeptorbindestellen und es

kann somit eine Vaginitis provoziert werden (Ferrer 2000). Andererseits fanden sich im Vaginalabstrich von Patientinnen mit akuter Vulvovaginalmykose fast immer gleichzeitig massenhaft Laktobazillen, die als Säureproduzenten und Verstoffwechsler von Glykogen für Pilzerreger und ihre Erkrankungen scheinbar sogar wegbereitend sind (Tietz 2007).

Als zweiten Mechanismus benötigt *Candida albicans* die Möglichkeit des „phenotypic switch“ zur Hyphenform, da die Hefeform, wie oben erwähnt, nicht ins Gewebe eindringen kann. Es wurde gezeigt, dass Östrogen die Fähigkeit, Myzel auszubilden, weiter unterstützen und demnach eine Vaginitis triggern kann.

Der dritte und letzte Mechanismus beruht auf der Fähigkeit, intrazelluläre Penetrationslöcher herzustellen, die das Gewebe invasiv schädigen. Dies wird in Verbindung gesehen mit der Produktion von zahlreichen Proteinasen und Phospholipasen durch die Hyphen (Ferrer 2000). Die *Candida*-Art, die am weitesten häufigsten rezidivierende Vaginalmykosen verursacht, ist *Candida albicans* (siehe dazu auch Grafik 1). Eine Zeitlang wurde vermutet und diskutiert, dass die Nicht-Albicans-Arten wie *Candida glabrata* auf dem Vormarsch seien. Diese Annahme hat sich jedoch in klinischen Studien nicht bestätigt, sodass das verantwortliche Agens auch heute noch zu 85 bis 90 Prozent *Candida albicans* ist (Paulitsch, Weger et al. 2006).



Grafik 1: Verteilung der *Candida*-Arten bei der rezidivierenden vulvovaginalen Candidiasis.  
Zahlen nach Paulitsch, Weger et al. 2006

Eine überaus wichtige und noch immer nicht vollständig zu beantwortende Frage ist, wieso manche Frauen anfälliger für Vaginalmykosen sind als andere.

Lange wurde angenommen, es liege ein Defekt in der zellulären Abwehr vor, wenn eine Frau an rezidivierenden Vaginalmykosen leidet. Es konnten jedoch weder Beweise für irgendeine Art der zellvermittelten Immunantwort noch für die Produktion von Antikörpern gefunden werden. Demnach sieht es so aus, als spielten für eine erhöhte Anfälligkeit weder ein Defekt noch das Fehlen einer bestimmten Komponente des Immunsystems eine Rolle. Auch die Annahme, dass ein Schutz gegen die Infektion durch T-Zellen zustande kommt, wird heute nicht mehr vertreten. Vielmehr wird angenommen, eine Anfälligkeit für die Infektion sei assoziiert mit einer aggressiven lokalen Entzündungsreaktion, während als Resistenz eine nicht entzündliche Reaktivität gilt. Es konnte auch gezeigt werden, dass die vaginale Mucosa über eine mutmaßliche Protein-Domäne und Zell-Zellkontakte mit *Candida albicans* in der Lage ist, das Wachstum von *Candida albicans* zu inhibieren. Beides scheint zusammenzuhängen mit der angeborenen Abwehr (Fidel 2007).

Wie bei jeder anderen Infektionskrankheit, ist der entscheidende und erste Schritt für eine dann eventuell zustande kommende Erkrankung die Adhärenz des Erregers an die Vaginalschleimhaut. Es scheint genetisch determiniert zu sein, ob eine Frau derartige Rezeptoren besitzt oder nicht.

Darüber hinaus gibt es eine große Menge an gesicherten oder vermuteten Risikofaktoren, die eine rezidivierende Vaginalmykose begünstigen können. Diese sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Risikofaktoren für eine rezidivierende vulvovaginale Candidiasis.

Nach Sobel 2007

Unkontrollierter Diabetes mellitus
Kortikoidtherapie
Antibiose
Hormonersatztherapie
HIV
Schwarze Hautfarbe
Familiäre Vorbelastung
Lewis-Blutgruppe
Orale Kontrazeptiva
Hohe Anzahl wechselnder Sexualpartner
Orogenitale und andere Sexualpraktiken
Intrauterine Verhütungsmethoden

Die Therapie der vulvovaginalen Kandidose richtet sich nach dem Schweregrad. Eine einmalige Episode wird meist topisch mit Polyenen (Nystatin), Clotrimoxazol oder Ciclopiroxolamin in Cremes, Ovula- oder Vaginaltabletten behandelt. Wird jedoch nicht der gewünschte Effekt erzielt oder treten die Symptome zum wiederholten Male auf, ist zusätzlich eine systemische Therapie in Erwägung zu ziehen. Empfohlen werden hierfür vor allem die oralen Triazole, Fluconazol und Itraconazol. Während die Heilungschancen bei einer akuten einmalig aufgetretenen Kandidose bei 75 bis 80 Prozent liegen, sind die Chancen bei der rezidivierenden Kandidose weitaus schlechter. Hierfür konnten jedoch keine eindeutigen Zahlen gefunden werden.

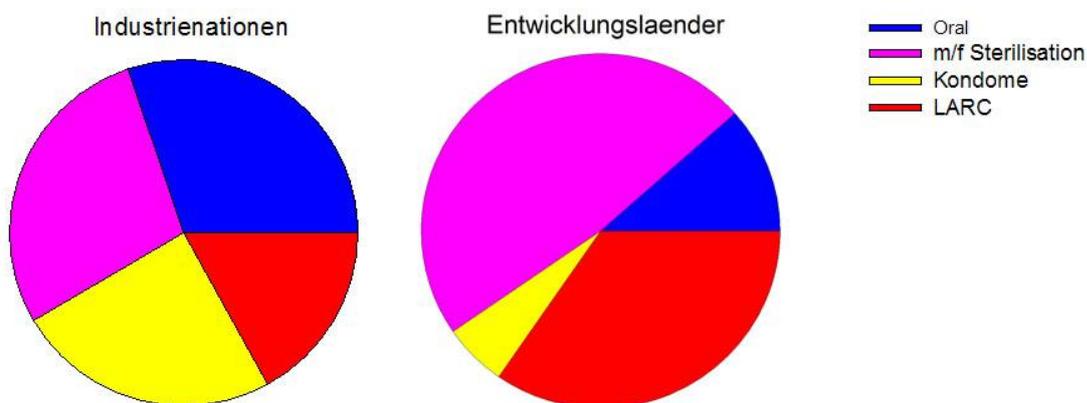
Mittels verschiedener Ansätze wird versucht, diese Heilungsraten zu verbessern, beispielsweise durch die Aufdeckung wichtiger Infektionsquellen. Zum einen sollte der Partner untersucht und im Falle derselben Candida-Art wie bei der Patientin ebenfalls topisch und systemisch mittherapiert werden.

Da auch der Gastrointestinaltrakt als endogenes Infektionsreservoir dienen und in bis zu 36 Prozent der Mundhöhlen und in 33 Prozent der Enddärme von Patientinnen mit rezidivierenden

Vulvovaginalkandidosen eine Besiedlung mit Hefepilzen nachgewiesen werden kann (Horowitz B.J. 1987), sollte eine Therapie des Intestinums in Betracht gezogen werden, falls in Mund und Fäces derselbe Erreger nachgewiesen werden kann (Mendling, Seebacher 2003). Auch der After und das Schamhaar sind als Adhärenzbereiche für die Hefepilze nicht zu vernachlässigen. So sollten vor jedem Stuhlgang fetthaltige Cremes als Adhärenzschutz verwendet und kein Analverkehr praktiziert werden. Für das Schamhaar werden die sanfte Rasur und Ciclopiroxolamin als sporozides Medikament empfohlen, um auch die weitgehend azol- und nystatinresistenten Chlamydosporen zu erfassen. Exogene Infektionsquellen wie ein Whirlpool oder verdorbene Milchsäureprodukte, die *Candida albicans* beinhalten könnten, sollten strikt gemieden werden (Tietz 2007; Tietz 2007).

Jedoch sind auch dies nur Versuche, die rezidivierende vulvovaginale Kandidose zu therapieren. Es steht außer Frage, dass nach weiteren Therapieansätzen und Infektionsreservoirien gesucht werden muss, bis ein befriedigendes Ergebnis erreicht wird.

Weltweit nutzen 61 Prozent der Frauen zwischen 15 und 49 Jahren, die verheiratet sind oder in einer Beziehung leben, eine der vielen Möglichkeiten der Verhütung. In Entwicklungsländern verwenden 18 Prozent der Frauen ein reversibles intrauterines Verhütungsmittel, während es in den Industrieländern neun Prozent sind (siehe dazu auch Grafik 2) (Mavranouzouli and Group 2008).



**Grafik 2:** Vergleich der Anteile der verschiedenen Verhütungsmethoden in Industrie- und Entwicklungsländern.

Zahlen nach Mavranouzouli 2008

LARC: Long acting reversible Contraceptive, entspricht hier Kupfer- bzw. Hormonspiralen

In einer Studie von Oddens aus dem Jahr 1999 findet sich der Hinweis, dass immerhin 23,3 Prozent der westdeutschen Frauen zwischen 20 und 49 Jahren schon einmal ein intrauterines Verhütungsmittel nutzten bzw. aktuell nutzen (Oddens 1999).

Eine der häufigen intrauterinen Verhütungsmethoden ist die Hormonspirale Mirena, mit der sich diese Arbeit vor allem befassen wird. Allein in Europa verhüteten im Jahre 2006 mehr als 4,4 Millionen Frauen mit der Hormonspirale Mirena (BayerHealthCare 2008). Sie wurde nach ihrer Entwicklung und Einführung in Finnland am 30.9.1996 in Deutschland für die Bayer Vital GmbH zugelassen (BayerScheringPharma 2007). Sie besteht aus einem 32 mm langen T-förmigen Plastikrahmen, der am vertikalen Teil mit einem Reservoir versehen ist, das 52 mg des Hormons Levonorgestrel, versetzt mit Polydimethylsiloxane, enthält (French, Cowan et al. 2000). Das Levonorgestrel wird über eine dosislimitierende Membran aus Polydimethylsiloxan in den Uterus freigesetzt (FFPRHC Guidance 2004). Es kommt so zu einer Levonorgestrelfreisetzung von initial rund 20 µg pro Tag, die im Laufe der Liegedauer bis auf 11 µg pro Tag abfallen kann. In der zugelassenen Fünf-Jahres-Liegedauer ergibt sich ein Mittel von 14 µg pro Tag.

Levonorgestrel ist ein Gestagen, das auch in oralen Kontrazeptiva und therapeutisch in der gynäkologischen Hormonersatztherapie verwendet wird. Im Uterus kommt es durch dieses Hormon zu folgenden Effekten: Die Östrogen-Rezeptor-Synthese sinkt. Im Anschluss daran erfolgt eine Hypoproliferation des Endometriums. Zusätzlich wird die Befruchtung einer Eizelle durch eine Zunahme der Viskosität des Zervixschleims verhindert, da die Spermien am Passieren der Zervix behindert werden. Außerdem resultieren aus einer Veränderung des utero-tubaren Milieus eine herabgesetzte Spermienmotilität und -funktion (BayerScheringPharma 2007).

Die Hormonspirale ist demnach als Kontrazeptionsmethode zugelassen, jedoch auch zur Behandlung der Menorrhagie und als Protektion vor einer Endometriumhyperplasie während einer hormonellen Ersatztherapie (Inki 2006). Die Hormonspirale ist kein Ovulationshemmer, der natürliche Zyklus und Hormonhaushalt bleiben laut Hersteller Bayer nahezu unverändert (BayerHealthCare 2008).

Der Pearl-Index (er entspricht der Anwendung einer bestimmten Verhütungsmethode über ein Jahr von 100 Frauen, das entspricht 100 Frauenjahren) der Mirena-Hormonspirale liegt bei 0,1 (Pakarinen, Luukkainen et al. 1996), wird jedoch je nach Studie mit leicht unterschiedlichen Zahlen angegeben, die sich zwischen 0,0 und 0,2 bewegen (Luukkainen, Toivonen 1995).

Die Mirena kostet in Deutschland zurzeit rund 180 Euro zuzüglich des Honorars für den Gynäkologen, sodass man insgesamt mit Kosten ab 280 Euro zu rechnen hat (BZgA 2009). Da diese Kosten jedoch auf bis zu fünf Jahre und eine sehr niedrige Zahl an ungewollten Schwangerschaften umzulegen sind, ergibt sich ein sehr gutes Kosten-Leistungsverhältnis, das schwer von anderen Verhütungsmethoden zu übertreffen ist. So zeigte zum Beispiel Mavranezouli auf, dass, wenn nur fünf Prozent der Frauen in Großbritannien, die ein typisches Pillen-Kombinationspräparat nehmen, zu einer der vorhandenen intrauterinen reversiblen Verhütungsmethoden wechseln würden, es jährlich etwa 7500 ungewünschte Schwangerschaften weniger gäbe und das man alles in allem circa 9,5 Millionen Pfund sparen würde (Mavranezouli and Group 2008).

Jedoch nicht nur im Vergleich mit den oralen Kontrazeptiva sondern auch im Vergleich mit anderen reversiblen intrauterinen Verhütungsmethoden (verschiedene Kupferspiralen) zeigt sich eine Verminderung der ungewollten intra- und extrauterinen Graviditäten (French, Van Vliet et al. 2004; French, Cowan et al. 2000).

Seit der Einführung der Hormonspirale bis zum Jahr 2004 sind die Zahlen der weiblichen Sterilisationen in Finnland und Skandinavien um 55 Prozent zurückgegangen, während die Zahl der männlichen Sterilisation gleich blieb. Gleichzeitig stieg die Menge an verkauften Hormonspiralen um 30 Prozent (Inki 2006). Das scheint eine hohe Zufriedenheit der Frauen, die sich für eine Hormonspirale entscheiden, zu implizieren. Natürlich lässt sich diese Zufriedenheit auch in Studien, die dieses Thema zum Gegenstand haben, differenziert nach vielen verschiedenen Gesichtspunkten belegen. Als Überblick zeigt sich zum Beispiel bei Baldaszi et al., dass nach sechs Monaten Tragezeit 80 Prozent der Frauen, die mit einer Mirena-Hormonspirale verhüten, eine positive Einstellung der Spirale gegenüber äußern. Nach 36 Monaten sind es sogar 83 Prozent. Eine negative Einstellung äußern nur zwei respektive ein Prozent (die restlichen 18 respektive 17 Prozent äußern sich indifferent). 94 Prozent der Frauen würden auch nach drei Jahren Tragezeit wieder ein Langzeit-Verhütungsmittel wie die Mirena bevorzugen (Baldaszi, Wimmer-Puchinger et al. 2003). Andersson et al. erfuhren sogar von 96 Prozent der Frauen, dass sie zufrieden oder sehr zufrieden mit der Wahl ihrer Verhütungsmethode sind (BayerHealthCare 2008).

Das Einführen der Hormonspirale ist unkompliziert und schnell. Sie wird durch die Zervix bis in den Uterus vorgeschoben, wo ihre Lage sonographisch kontrolliert werden sollte. Die WHO empfiehlt für das Einlegen keine generelle prophylaktische antibiotische Abschirmung. Der

Gynäkologe sollte eine Antibiose jedoch in Betracht ziehen, wenn es sich um eine Frau handelt, die in einer Gegend mit einer hohen Prävalenz von Gonokokken- oder Chlamydien-Infektionen und nur einem limitierten Maß an Screeningreichbarkeit für sexuell übertragbare Krankheiten lebt (WHO 2004). Zu einer eventuellen antimykotischen Abschirmung äußert die WHO sich nicht.

Dabei wäre jedoch gerade dieser Punkt von großer Bedeutung.

Natürlich hat ein Kontrazeptivum wie die Hormonspirale unerwünschte Wirkungen und Nebenwirkungen wie jedes Medikament. Da sich diese Arbeit mit der Frage nach einem für Spiraleträgerinnen erhöhten Risiko beschäftigt, an einer chronisch rezidivierenden Kandidose zu erkranken, wird sie sich nur auf den dafür relevanten Punkt beziehen und nicht auf sämtliche möglichen Wirkungen eingehen.

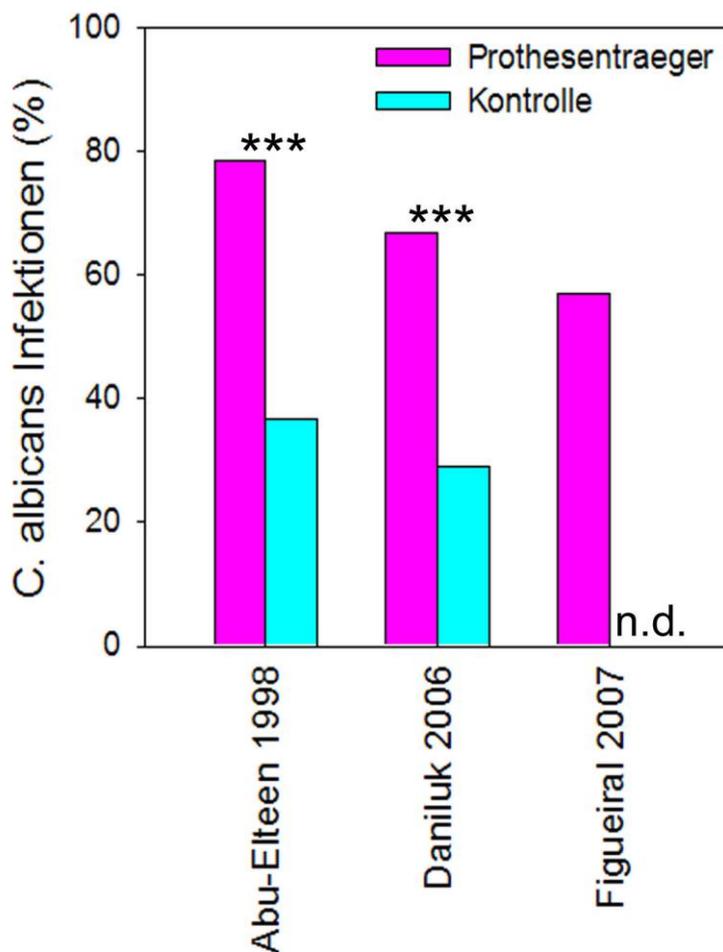
Ocak et al. zeigten, dass der Gebrauch von intrauterinen Verhütungsmethoden eindeutig die zervikovaginale Flora verändert (zervikale Erosionen) und die betroffenen Frauen vermutlich einem höheren Risiko für vulvovaginale Infektionen ausgesetzt sind (Ocak, Cetin et al. 2007).

## 2.) HERLEITUNG DER AUFGABENSTELLUNG

Die Hormonspirale stellt einen kontinuierlich vorhandenen Fremdkörper im Uterus dar. Es gibt Studien, die sich mit der Frage beschäftigen haben, ob und inwieweit in den Körper eingebrachte Fremdkörper eine erhöhte Anfälligkeit für Pilzinfektionen nach sich ziehen. Die Studien haben vielfach Anhaltspunkte für diese These finden können, vornehmlich auf stomatologischem Gebiet.

Eine weit verbreitete Anwendung eines in den Körper eingebrachten Fremdkörpers ist das Implantieren von Zahnprothesen. Von großem Interesse ist die Frage nach einer Assoziation zwischen Zahnprothesen, einer vermehrten Mundhöhlenbesiedlung mit Hefepilzen und Mundsoor. Die Prävalenz von durch Zahnprothesen vermittelter Stomatitis (Stomatitis prothetica) variiert je nach Studie von 45,3 bis 78,3 Prozent, während sich die Prozentzahlen für eine Stomatitis in der Bevölkerung ohne Prothese zwischen 28,9 und 36 Prozent bewegen (siehe Grafik 3). Zu 81,4 Prozent ist der Verursacher der Stomatitis *Candida albicans*, gefolgt von *Candida glabrata* (7,1 Prozent). In der neuesten Studie von Figueiral wurden zwar nur Patienten

mit Prothesen und niemand ohne Prothese untersucht, aber auch hier werden die Zahlen für die Häufigkeiten der Stomatitis bei Prothesenträgern bestätigt (Abu-Elteen, Abu-Alteen 1998; Figueiral, Azul et al. 2007; Daniluk, Tokajuk et al. 2006). Diese korrelativen Befunde legen die Vermutung nahe, dass das Einbringen eines Kunststoff Fremdkörpers in die Mundhöhle eine erhöhte Anfälligkeit für eine Candida-Infektion nach sich zieht.



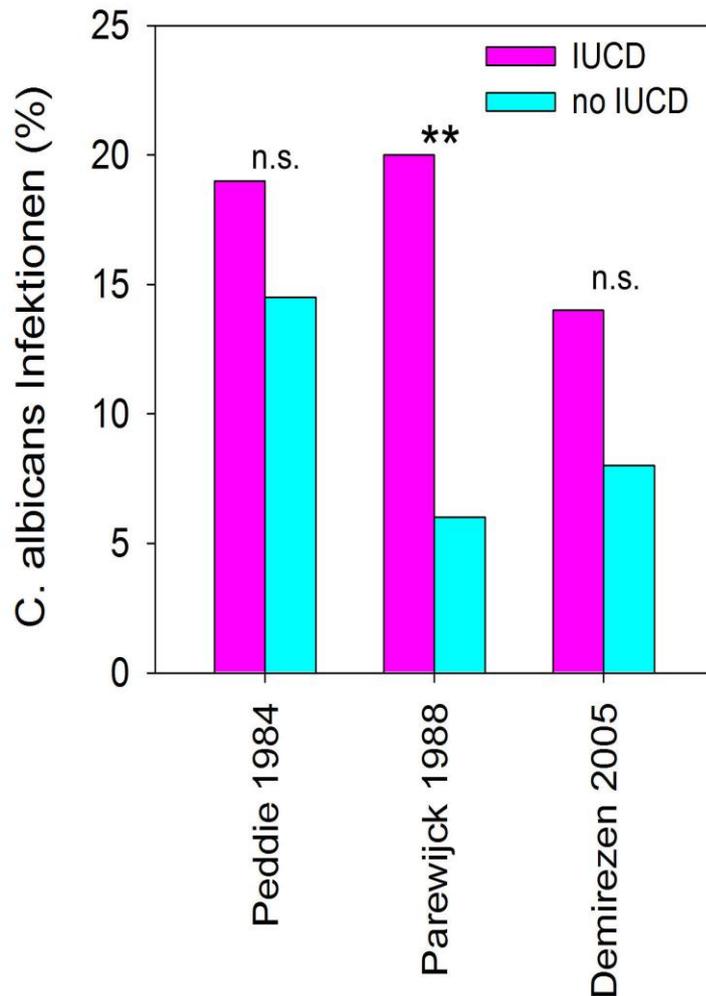
Grafik 3: Vergleich der Pilzinfektionen bei Patienten mit und ohne Zahnprothesen.

\*\*\*: statistisch signifikante Unterschiede

n.d.: not done (nicht untersucht)

Auch nach der Entwicklung und weiten Verbreitung der Kupferspirale wurde aufgrund klinischer Impressionen eine enge Verbindung zwischen einer vermehrten Anfälligkeit für eine Infektion mit Candida-Arten und dem Vorhandensein eines Fremdkörpers in der Vagina vermutet. Bei Frauen ohne Kupferspirale, die entweder nicht verhüteten oder orale Kontrazeptiva einnahmen, wurde Candida albicans in sechs bis 13 Prozent bzw. 14,8 Prozent nachgewiesen

(diese Zahlen finden in Grafik 4 keine Darstellung, da kein dazugehöriger Nachweis über eine Candida-Besiedlung bei Spiraleträgerinnen vorliegt), während bei Frauen mit der Kupferspirale in 14 bis 20 Prozent eine Besiedlung mit Hefepilzen nachgewiesen werden konnte (siehe Grafik 4) (Parewijck, Claeys et al. 1988; Demirezen, Dirlik et al. 2005; Peddie, Bishop et al. 1984; Ceruti, Canestrelli et al. 1994). In der Mehrzahl der publizierten Arbeiten ist demnach ein klarer Trend hin zum Nachweis einer vermehrten Anfälligkeit für Candida-Infektionen bei Spiraleträgerinnen vorhanden. Allerdings ist der Unterschied zwischen Frauen mit Kupferspirale und jenen, die nicht oder mit oralen Kontrazeptiva verhüten, in nur einer Arbeit statistisch signifikant. In einer neueren Untersuchung von Cetin et al. konnte bei Patientinnen mit bestehender Vulvovaginitis kaum ein Trend gefunden werden. 38,5 Prozent der Spiraleträgerinnen mit Vulvovaginitis zeigten eine Pilzinfektion, während es bei den Frauen mit Vulvovaginitis, die nicht verhüteten, 37,9 Prozent waren (Cetin, Ocak et al. 2007). Allerdings wird in dieser Studie keinerlei Aussage zur Art der Spiralen getroffen, weswegen sie in Grafik 4 nicht erwähnt wird.



Grafik 4: Vergleich der Pilzinfektionen bei Frauen mit und ohne Spirale in drei verschiedenen Publikationen.

IUCD: intrauterine contraceptive device (Spirale)

No IUCD: no intrauterine contraceptive device (andere Verhütungsmittel)

n.s.: not significant (statistisch nicht signifikante Unterschiede)

\*\* : statistisch signifikante Unterschiede

Auch Chassot et al. interessierte 2008 die Frage, inwiefern Spiralen einen Risikofaktor für rezidivierende Kandidosen und ein Reservoir für *Candida albicans* darstellen können. Sie wiesen mittels elektronenmikroskopischer Bilder die Fähigkeit von *Candida albicans* nach, auf Teilen von vorerst sterilen Kupferspiralen in vitro einen Biofilm zu bilden, in dem die Erreger adhärent waren (Chassot, Negri et al. 2008).

Eine neue Arbeit von Auler et al. konnte anhand zweier Kasuistiken in vivo die Fähigkeit von *Candida albicans* aufzeigen, einen Biofilm auf Kupferspiralen zu produzieren und darin vor medikamentösen Behandlungsversuchen geschützt zu sein (Auler, Morreira et al. 2010).

Es konnten keine publizierten Arbeiten zu der Frage nach einer erhöhten Anfälligkeit für Pilzinfektionen bei Hormonspiralenträgerinnen gefunden werden.

Die Hormonspirale stellt einen kontinuierlich vorhandenen Fremdkörper im Uterus dar. Wie oben beschrieben, kann ein solcher Fremdkörper in einer Körperhöhle eine erhöhte Anfälligkeit für Pilzinfektionen auslösen. Da zahlreiche Frauen an einer rezidivierenden vulvovaginalen Kandidose leiden, die trotz intensiver Therapie nicht geheilt werden können, sollte nach weiteren Ursachen für dieses Phänomen gesucht werden.

Die zu untersuchende Frage war, inwieweit es möglich ist, dass die Hormonspirale ein Erregerreservoir für Hefepilze darstellt und eine Infektion aus diesem Grund persistiert. In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, anhand von routinemäßig entfernten Spiralen und verschiedenen Kasuistiken von Patientinnen, die sich wegen chronischen Mykosen in der Spezialambulanz des Instituts für Pilzkrankheiten und Mikrobiologie in Berlin vorstellten, Anhaltspunkte für diese Hypothese zu finden. Vor allem scheint das Auswerten von realen Kasuistiken bei Frauen mit chronisch rezidivierenden Mykosen geeignet zu sein, Beweise zu erhalten.

### 3.) METHODIK

Um die Frage zu klären, ob rezidivierende Vaginalkandidosen für deren Persistenz ihren möglichen Ursprung im Tragen einer Hormonspirale haben können, wurden verschiedene Kollektive von Frauen, die eine Spirale trugen, in diese Arbeit inkludiert. Im Folgenden werden die Auswahlkriterien erläutert. Anschließend wird erklärt, wie das zu untersuchende Material (Hormonspirale und Vaginalabstrich) entnommen wurde und die mikrobiologische Diagnostik bis zum Erhalt eines Befundes dargestellt.

#### 3.1) Patientinnen

In dieser Arbeit finden zwei Frauenkollektive Beachtung. Eines besteht aus Frauen, die im Jahre 2008 von Mai bis Oktober bei ihrem niedergelassenen Gynäkologen oder im Auguste-Viktoria-Klinikum in Berlin ihre Hormonspirale entfernen ließen. Die Hälfte dieser Frauen erhielt einen eigens entwickelten Fragebogen, der am Ende dieses Kapitels abgebildet ist.

In diesem Kollektiv ging es darum, per Zufall Frauen in die Arbeit einzuschließen, die über keinerlei Beschwerden klagten, sondern ihre Spirale rein turnusmäßig entfernen ließen. Da eine Besiedlung der Vagina oder der Spirale mit Candida-Arten unter Umständen symptomlos verlaufen kann, erschien es wichtig, auch Frauen zu erfassen, die nicht unter Beschwerden litten. Natürlich wäre es von großer Bedeutung, dieses Kollektiv weit auszubreiten, um eine statistische Aussage treffen zu können. Da die Hormonspirale jedoch eine lange maximale Liegedauer von fünf Jahren hat und die Sammeldauer der Spiralen im Rahmen dieser Arbeit begrenzt waren, konnten nur 18 Frauen beziehungsweise ihre Spiralen in dieser Arbeit Beachtung finden.

Das zweite Kollektiv erfasste Frauen mit der Hormonspirale Mirena und der Kupferspirale, die aufgrund rezidivierender Vulvovaginalkandidosen gezielt die Spezialsprechstunde des Instituts für Pilzkrankheiten in Berlin auf Überweisung ihres jeweiligen behandelnden Arztes aufsuchten (siehe Abbildung 1).



Abbildung 1: Kupfer-Spirale in einem Röhrchen mit physiologischer Kochsalzlösung aus der Kontrollgruppe der Frauen ohne Verdacht auf chronisch rezidivierende Vulvovaginalkandidose.

Diese Frauen litten seit längerer Zeit unter rezidivierenden Vaginalkandidosen, die auch unter wiederholter konventioneller Therapie nicht beherrschbar waren. Es wurden zahlreiche Kulturen von verschiedenen Abstrichbereichen angelegt, um genau bestimmen zu können, welcher Teil der Vagina oder der Spirale mit *Candida albicans* besiedelt war. Besonderes Augenmerk wurde nach dem Entfernen auf die mikrobiologische und mykologische Untersuchung der Hormonspirale gelegt. Nach der Entfernung der Spirale wurden die Frauen erneut antimykotisch behandelt. Von diesen Frauen, die im Institut für Pilzkrankheiten behandelt worden sind, wurden zwei repräsentative Kasuistiken ausgewählt. Zwei Fälle wurden ausführlich fotografisch dokumentiert und werden mit dem Einverständnis der Patientinnen in dieser Arbeit veröffentlicht. Diese Fälle machen einen wichtigen Teil dieser Arbeit aus, da es sinnvoll erschien, anhand von eindrucksvollen Patientinnenkasuistiken stichhaltige Beweise zu erbringen und mögliche Verlaufsformen aufzuzeigen (siehe Abbildung 2).



Abbildung 2: Eine Serie extrahierter Spiralen, konserviert in physiologischer Kochsalzlösung vor der histologischen und mikrobiologischen Untersuchung auf bakterielle Erreger und Pilze.

### 3.2) Entnahme der Spiralen

Zur Entfernung der Hormonspirale nimmt der Gynäkologe / die Gynäkologin zunächst eine SpekulumEinstellung vor, um dann die Spirale unter möglichst aseptischen Bedingungen an den Rückholfäden rasch aus dem Uterus durch den Zervikalkanal zu ziehen. Für die Untersuchungen dieser Arbeit wurde die Spirale anschließend in ein vorher dafür zur Verfügung gestelltes Röhrchen mit 0,9 %iger NaCl-Lösung gelegt. Zugleich wurde bei jeder der Frauen ein Vaginalabstrich mittels zur Verfügung gestellter bakteriologischer Abstrichröhrchen vorgenommen. Diese wurden zusammen mit den Spiralen in das mykologische Labor des Instituts für Pilzkrankheiten gebracht (siehe Abbildung 3).



Abbildung 3: Spirale in einer Bakteriette mit Konservierungs-Gel, eingesandt durch eine behandelnde Ärztin, aus der Gruppe von Patientinnen mit Verdacht auf chronisch rezidivierende Vulvovaginalkandidose.

### 3.3) Mikrobiologische Diagnostik

Im Institut erfolgte für die Anzucht von Candida-Erregern eine Inkubation von drei Tagen bei 37°C (Inkubator der Firma Heraeus) auf chromID<sup>TM</sup>Candida (bioMérieux) sowohl vom Vaginalabstrich als auch von verschiedenen Teilen der Hormonspiralen, unter besonderer Berücksichtigung anhängender Gewebsanteile.

Mithilfe dieses Agars können durch ein innovatives Prinzip Candida albicans-Kolonien mittels spezifischer Hydrolyse eines chromogenen Hexosaminidasesubstrats schnell und sicher von anderen Candida-Spezies unterschieden werden. Dieser erlaubt zusätzlich die Differenzierung von Mischkulturen und gibt orientierende Hinweise zur Identifizierung anderer Spezies. Bakterien werden durch das Medium in ihrem Wachstum gehemmt.

Candida albicans wächst in Form von blauen Kolonien, während Candida tropicalis, Candida kefyr und Candida lusitanae rosa erscheinen. Weiße Kolonien mit charakteristischem Aussehen geben eine Orientierung in Richtung weiterer Arten wie Candida glabrata oder Candida krusei (Abbildung 4).

Gehörte der angezüchtete Erreger nicht zu Candida albicans, schloss sich eine biochemische Feindifferenzierung mittels der Identifikationssysteme Auxacolor von BioRad München oder ID32c der Firma BioMérieux an (Abbildung 5).

Zum Schluss erfolgte die Durchführung eines Antimykogramms mittels Verwendung des Fungitests der Firma bioRad zur Testung etwaiger Resistenzen (Abbildung 6).

Vor der Differenzierung erfolgte eine semiquantitative Abschätzung der Kolonien pro Abstrich.



Abbildung 4: Mykologische Diagnostik. Mischkultur von *Candida albicans* (blaue Kolonien) und *Candida glabrata* (weiße Kolonien) auf Chrom ID-Agar der Firma bioMérieux, Nürtingen.



Abbildung 5: Identifizierung von *Candida glabrata* (oben) und *Candida krusei* (unten) mit Hilfe des biochemischen Identifikationssystems AUCACOLOR der Firma bioRad, München.



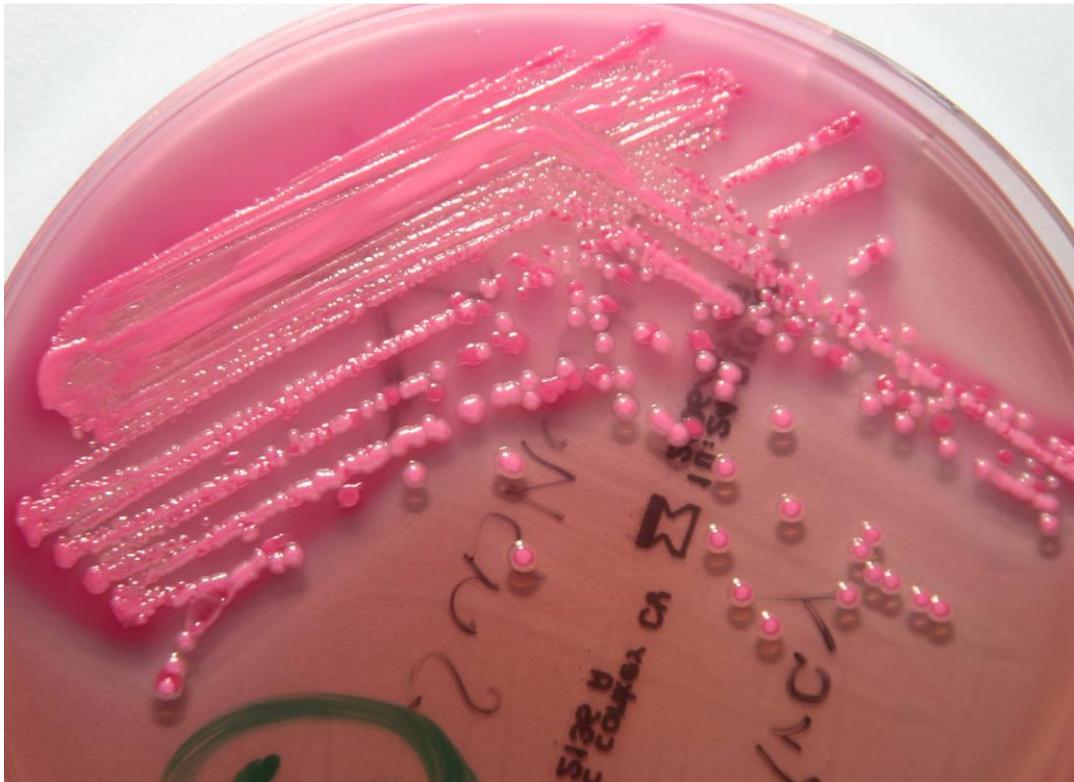


Abbildung 7: Bakteriologische Diagnostik. Anzucht von Enterobakterien auf McConkey-Agar der Firma bioRad.



Abbildung 8: Bestimmung der Bakterien-Spezies mit Hilfe des Identifizierungssystems Api 20 der Firma BioMérieux, Nürtingen.

### 3.4) Histologische Diagnostik

Einige Spiralen, die starken Candidabefall zeigten, wurden im Institut für Pathologie in Bad Saarow histologisch bearbeitet. Zuerst erfolgte nach dem Fixieren in 4%igem Formalin und dem Einbetten in Paraffin das Schneiden des Materials in zwei bis vier Mikrometer dicke Schnitte und anschließendes Aufziehen auf unbehandelte Objektträger. Vor dem Färben wurden die Schnitte mittels Xylol und absteigender Alkoholreihe entparaffiniert. Im Anschluss daran folgte die Färbung nach PAS, bei der mittels Perjodsäure, Schiff'schem Reagenz und Hämalaun Zellen und Gewebe angefärbt werden. Im Anschluss an die Färbung schloss sich eine Entwässerung mit der aufsteigenden Alkoholreihe und Xylol an, um dann den Schnitt in Neutralbalsam einzubetten. Die fertigen Schnitte wurden lichtmikroskopisch ausgewertet, Zellkerne erschienen nun graublau, PAS-positive Substanzen (Pilze, Glykogen, Muzin, Retikulin, Basalmembranen, Amyloid, Hyalin und anderes) rötlich bis purpur.

### 3.5) Patientinnenfragebogen

*Sehr geehrte Patientin,*

*Sie kommen heute in Ihre Frauenarztpraxis, um Ihre Spirale entfernen oder tauschen zu lassen. Ich bin Medizinstudentin und würde Ihnen im Rahmen meiner Doktorarbeit gern einige Fragen dazu stellen. Ich würde mich sehr freuen, wenn Sie sich die Zeit nehmen könnten, diese zu beantworten. Das Beantworten dauert circa drei Minuten.*

*Selbstverständlich unterstehe ich der ärztlichen Schweigepflicht, sodass Sie sicher sein können, dass alle Daten streng vertraulich behandelt werden.*

*Herzlichen Dank für Ihre Hilfe!*

*Wanda von Zglinicki*

1) Seit wann tragen Sie eine Hormonspirale? \_\_\_\_\_

2) Wird die Spirale jetzt routinemäßig entfernt? JA    NEIN

3) Wenn nein, welcher Art sind die Beschwerden? \_\_\_\_\_

---

4) Hatten Sie schon einmal/öfter eine vaginale Pilzinfektion? JA NEIN

5) Wann zuletzt? \_\_\_\_\_

6) Wie oft pro Jahr? \_\_\_\_\_

7) Wurde der Erreger bestimmt? JA NEIN

8) Wenn ja, welcher? Candida albicans O Candida glabrata O

9) Wie wurden Sie gegen die Pilzkrankung behandelt? \_\_\_\_\_

---

10) War die Behandlung erfolgreich? JA NEIN

11) Wie alt sind Sie? \_\_\_\_\_

12) Bitte geben Sie noch die Initialen Ihres Vor- und Zunamens an: \_\_\_\_\_

#### 4.) ERGEBNISSE

Im folgenden Kapitel sollen zuerst die Untersuchungsergebnisse der Frauen vorgestellt werden, die aufgrund rezidivierender Vaginalmykosen im Institut für Pilzkrankheiten in Berlin behandelt worden sind, einschließlich zweier aussagekräftiger Kasuistiken. Anschließend werden die Untersuchungsergebnisse der symptomlosen Frauen vorgestellt.

##### 4.1) Patientinnen des Instituts für Pilzkrankheiten in Berlin

Im Untersuchungszeitraum zwischen 2007 und 2009 stellten sich in der Spezialsprechstunde des Instituts für Pilzkrankheiten 127 Patientinnen mit Verdacht auf eine chronische Pilzkrankung vor. In 85 Fällen konnte die Mykose klinisch und mikrobiologisch bestätigt werden (66,9 Prozent). Bei den anderen 42 Patientinnen dagegen nicht (33,1 Prozent).

In 28 Fällen wurden folgende Dermatosen diagnostiziert (22,0 Prozent): Lichen ruber, Lichen sclerosus et atrophicus, atopisches Ekzem und Psoriasis inversa. 14 Patientinnen waren an einer bakteriellen Infektion erkrankt (elf Prozent), zumeist hervorgerufen durch *Gardnerella vaginalis*. Damit war ein beträchtlicher Anteil an Patientinnen, die annahmen, an einer Pilzinfektion zu leiden, bzw. dagegen vergeblich behandelt wurden, anderweitig erkrankt.

Bei den 85 Patientinnen mit Mykose entfielen 67 Erkrankungen auf *Candida albicans* (78,9 Prozent), 17,6 Prozent der Infektionen (15 Patientinnen) waren durch *Candida glabrata* hervorgerufen, bei zwei Frauen wurde *Candida krusei* diagnostiziert, in einem Fall *Candida parapsilosis*. 19 Patientinnen trugen eine Hormonspirale und drei Frauen eine Kupferspirale (gesamt: 25,9 Prozent). Von den 42 Patientinnen ohne Pilzkrankung wurde in nur vier Fällen das Tragen einer Spirale angegeben (9,5 Prozent).

Jede Patientin mit chronischer Pilzinfektion erachtete die Entfernung der Spirale als sinnvolle Maßnahme. Dank der Kooperation mit den überweisenden Kolleginnen und Kollegen, für deren Zusammenarbeit an dieser Stelle ausdrücklich gedankt sei, war es möglich, die Spiralen aller betroffenen 22 Patientinnen mikrobiologisch zu untersuchen.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 enthalten. Der Vaginalstatus wurde zur Zeit der Erkrankung, das heißt vor dem Entfernen der Spirale, häufig aufgrund der Persistenz der Infektionen mehrfach erhoben.

Bei 16 Patientinnen stimmte der vaginale Pilzbefund mit dem von der Spirale überein (72,7 Prozent). Demgegenüber korrelierte in sechs Fällen der vaginale Erregernachweis mit dem Befund der Spirale nicht (27,2 Prozent). Bei 17 Patientinnen wurde eine Kontamination der Spirale mit Bakterien festgestellt. Es fanden sich folgende Spezies: *Klebsiella pneumoniae* (acht Frauen), *Escherichia coli* (acht Frauen), *Streptococcus agalactiae* (eine Frau) und *Enterobacter* (eine Frau). In zehn Fällen fehlte die ebenfalls untersuchte Milchsäurebakterienflora komplett. Am häufigsten ging eine solche vaginale Dysbakteriose mit dem Nachweis von *Klebsiella pneumoniae* einher (sieben Fälle).

Tabelle 2: Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchung bei Frauen mit Hormon- bzw. Kupferspirale und rezidivierender Vulvovaginalmykose.

Pat.	Alter	Mikrobiologische Ergebnisse				
		Vaginalstatus			Spiralenbefund	
		LB	Pilzerreger	Bakterien	Pilzerreger	Bakterien
1	25	++	<i>C. albicans</i>	<i>E. coli</i>	-	<i>E. coli</i>
2*	28	-	<i>C. albicans</i>	-	-	-
3**	33	-	<i>C. glabrata</i>	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>K. pneumoniae</i>
4	35	+	<i>C. glabrata</i> <i>C. albicans</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. glabrata</i> <i>C. albicans</i>	<i>E. coli</i>
5	30	-	<i>C. albicans</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>C. albicans</i>	<i>K. pneumoniae</i>
6	29	+++	<i>C. albicans</i>	-	<i>C. albicans</i>	-
7*	25	-	<i>C. albicans</i>	-	-	-
8	32	-	<i>C. albicans</i>	<i>K. pneumoniae</i>	-	<i>K. pneumoniae</i>
9	44	++	<i>C. albicans</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>	<i>E. coli</i>
10	31	+	<i>C. albicans</i>	-	<i>C. albicans</i>	-
11**	42	+++	<i>C. albicans</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>	<i>E. coli</i>
12	28	-	<i>C. albicans</i>	-	<i>C. albicans</i>	<i>K. pneumoniae</i>
13	36	+	<i>C. albicans</i>	-	<i>C. albicans</i>	-
14	24	-	<i>C. albicans</i>	-	-	<i>K. pneumoniae</i>

15	36	++	C. albicans	E. coli	C. albicans	E. coli
16	38	+	C. albicans	-	C. albicans	K. pneumoniae
17	43	-	C. albicans	-	-	K. pneumoniae
18	25	-	C. albicans	K. pneumoniae	C. albicans	K. pneumoniae
19	32	-	C. albicans	S. agalactiae	C. albicans	S. agalactiae
20	29	+++	C. albicans	Enterobacter	C. albicans	Enterobacter
21*	37	+++	C. albicans	E. coli	C. albicans	E. coli
22	42	++	C. parapsilosis	E. coli	C. parapsilosis	E. coli

\* Kupferspirale

\*\* siehe kasuistische Beschreibungen

LB – Laktobazillen

Um auszuschließen, dass es sich bei den mikrobiologischen Ergebnissen um Zufallsbefunde handelt, die durch Kontamination im Zuge der Spiralentfernung hätten entstehen können, wurden diese histologisch untersucht.

Es wurden Schnitte vom Spiralenkörper sowie vom am Spiralenkörper anhaftenden Gewebe hergestellt und nach PAS gefärbt. Für diese Untersuchungen sei Privatdozent Dr. med. habil. Stefan Koch, Chefarzt des Instituts für Pathologie am HELIOS Klinikum in Bad Saarow, herzlich gedankt.

Zur Veranschaulichung der in Tabelle 1 enthaltenen Ergebnisse werden zwei Kasuistiken vorgestellt.

#### 4.1a) Kasuistik 1

Patientin M. S., geb. am 25.10. 1965, stellte sich mit einer seit 21 Jahren, seit der ersten Schwangerschaft bestehenden, chronischen Vaginalmykose vor. Nach der Geburt des 3. Kindes ließ sie sich 2005 eine Hormonspirale einsetzen. Seitdem hält die Infektion ohne Unterbrechung an. Eine Anti-Pilzdiät blieb erfolglos. Diverse „selbst gekaufte“ topische Antimykotika brachten immer nur zwischenzeitlich Linderung.

Die klinische Untersuchung zeigte eine akute vaginale Kandidose, hervorgerufen durch *Candida albicans* (Abbildung 9).

Der Erreger war gut empfindlich gegenüber Fluconazol, woraufhin eine systemische Therapie mit Fluconazol 200mg erfolgte. Aufgrund der ebenfalls vorhandenen intestinalen Besiedlung wurde zeitgleich eine Darmsanierung mit Nystatin durchgeführt, die Anti-Pilz-Diät zuvor beendet (*„vielen Dank für das Mut machende Gespräch, vor allem dass die Zuckerabstinenz ein Ende hat“*) sowie die Schambehaarung zwischenzeitlich entfernt.

Die Beschwerden gingen völlig zurück (Abbildung 10).



Abbildung 9: Patientin mit klinisch stark ausgeprägter Vulvovaginalmykose.



Abbildung 10: Klinischer Befund nach erfolgter systemischer Therapie mit Fluconazol.

Alle Abstriche der Patientin und des Ehemannes, einschließlich der Kontrollproben aus dem Stuhl blieben fortan negativ, mit Ausnahme des Vaginalabstrichs (Abbildung 11).

Drei Wochen nach der Fluconazol- Behandlung brach die Infektion erneut aus. Aufgrund der klaren Befundlage kam nur die Spirale als fortbestehende Infektionsquelle in Frage. In Befürchtung weiterer Rezidive entschloss sich die Patientin zu deren Entfernung, „*was kein Hinderungsgrund sein sollte*“.

Die Spirale war von einer Gewebemanschette umgeben (Abbildung 12).



Abbildung 11: Alle Abstriche waren negativ mit Ausnahme des Vaginalabstrichs.



Abbildung 12: An der Spirale hafteten mehrere Gewebstränge an, die mikrobiologisch und histologisch auf Pilzreger untersucht wurden.

Die von diesem Gewebe angelegten Pilzkulturen waren positiv. Auch die histologischen Befunde ergaben *Candida albicans*. Es konnten Blastosporen, Hyphen und Chlamydosporen nachgewiesen werden (Abbildung 13-15).

Dieser Befund ist von hoher Beweiskraft. Wissenschaftlich gelang es zum ersten Mal, die Dauerformen von *Candida albicans* im Körper einer Patientin nachzuweisen.

Mit Nachweis der resistenten Chlamydosporen war zugleich erwiesen, dass ohne deren chirurgische Beseitigung die Patientin nicht hätte geheilt werden können. Medikamentös ist dies nicht möglich, wie jeder einzelne Fall eindrucksvoll bestätigt hat.

Die Histologie erbrachte letztlich den Beweis, dass das an der Spirale haftende Gewebe das Reservoir für *Candida albicans* und Quelle der Infektionen war.

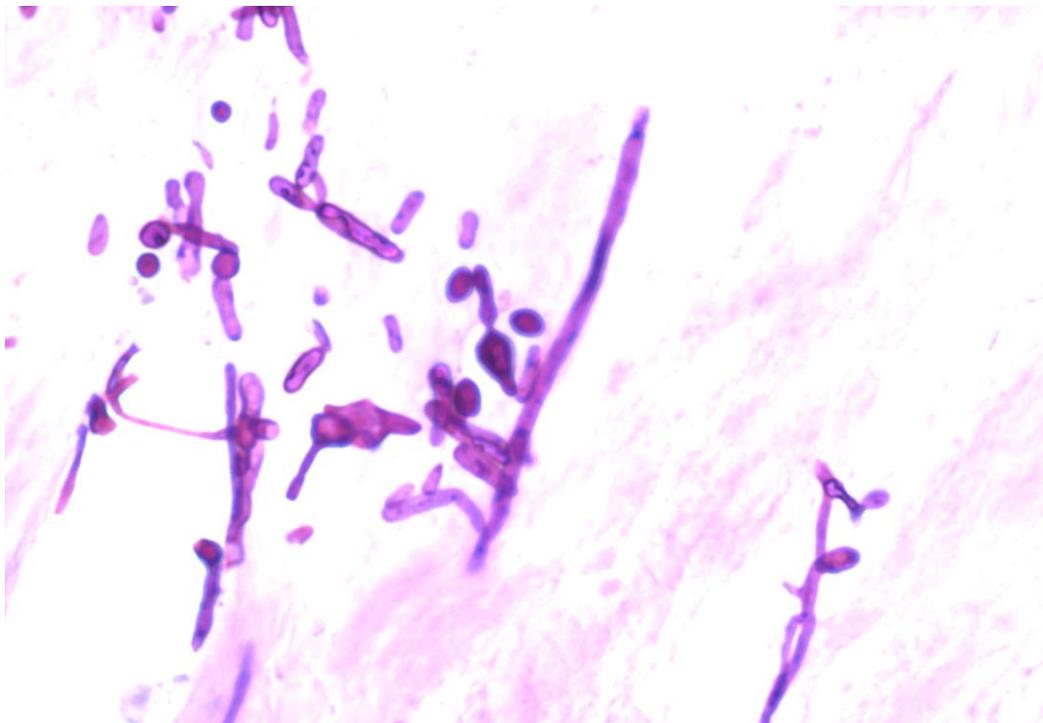


Abbildung 13: Histologischer Nachweis von Blastosporen und Pseudomyzel im Gewebe des Spiralenkörpers in der PAS-Färbung.

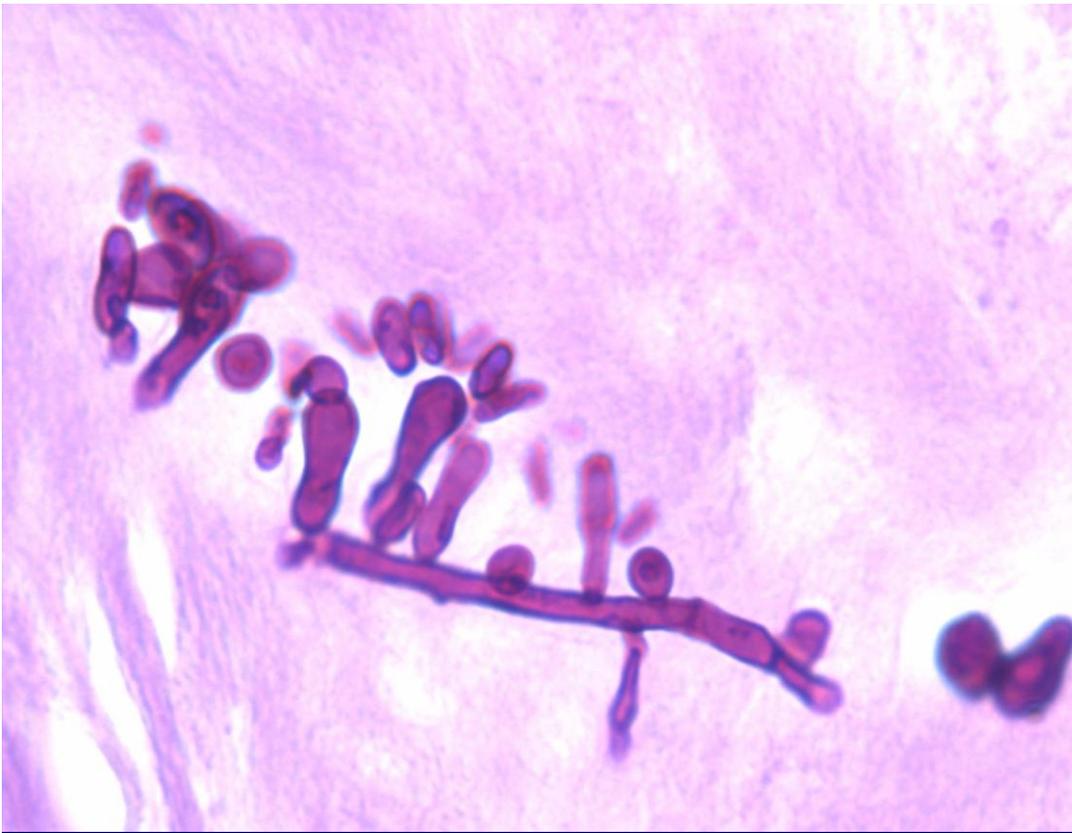


Abbildung 14: Histologischer Nachweis von Blastosporen, Pseudomyzel und entstehenden Chlamydozooiden im Gewebe des Spiralkörpers in der PAS-Färbung.

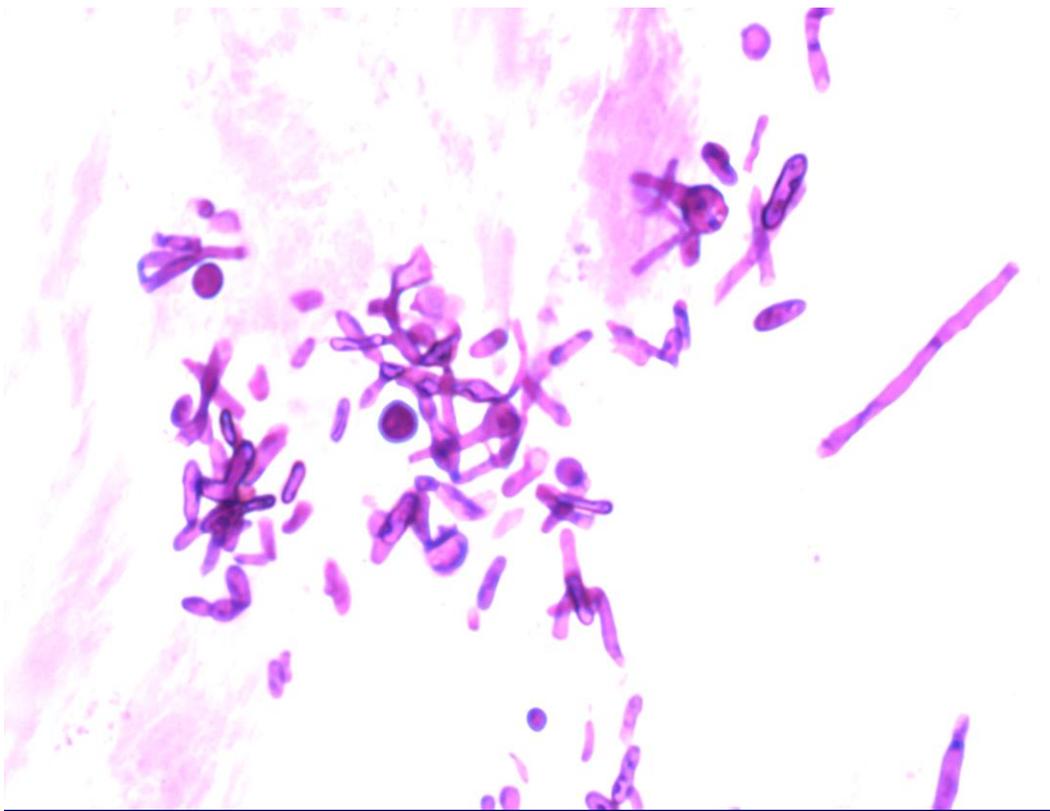


Abbildung 15: Histologischer Nachweis von Blastosporen, Pseudomyzel und dickwandigen Chlamydozooiden im Gewebe des Spiralkörpers in der PAS-Färbung.

Die Patientin wurde nach Entfernung der Spirale erneut mit Fluconazol behandelt. Nach über 20jähriger Leidenszeit blieb sie fortan beschwerdefrei. Daraufhin reifte der Wunsch zu einer neuen Spirale. Man riet der Patientin zur Kupferspirale, da die Metall-Ionen nicht nur gegen Spermien, sondern auch erreggerfeindlich wirken würden. Das ist allerdings angesichts der Kunststoffanteile, die in die Gebärmutter eingesetzt werden, ein nur bedingt geltendes Argument, denn an Oberflächen aus Kunststoff (Prothesen, Spangen), an Haaren und anderen Medien haften die Fortsätze der Chlamydosporen gut an (Abbildung 16).

Unter Berücksichtigung der Umstände und dieser Erkenntnisse wurde die Patientin zehn Tage täglich mit 200mg Fluconazol behandelt, beginnend fünf Tage vor dem Eingriff sowie perioperativ, mit dem Ziel, das mögliche Anheften von eventuell noch vorhandenen Erregern im Zuge der Implantation zu vermeiden. Der Operationsweg wurde zusätzlich drei Tage vorher lokal mit Clotrimazol-Vaginaltabletten (500mg) in Milchsäure behandelt. Nach Einsetzen der Spirale trat keine neue Infektion mehr auf. Das Paar berichtete hierüber letztmalig im Oktober 2009 - in einem Internetforum.

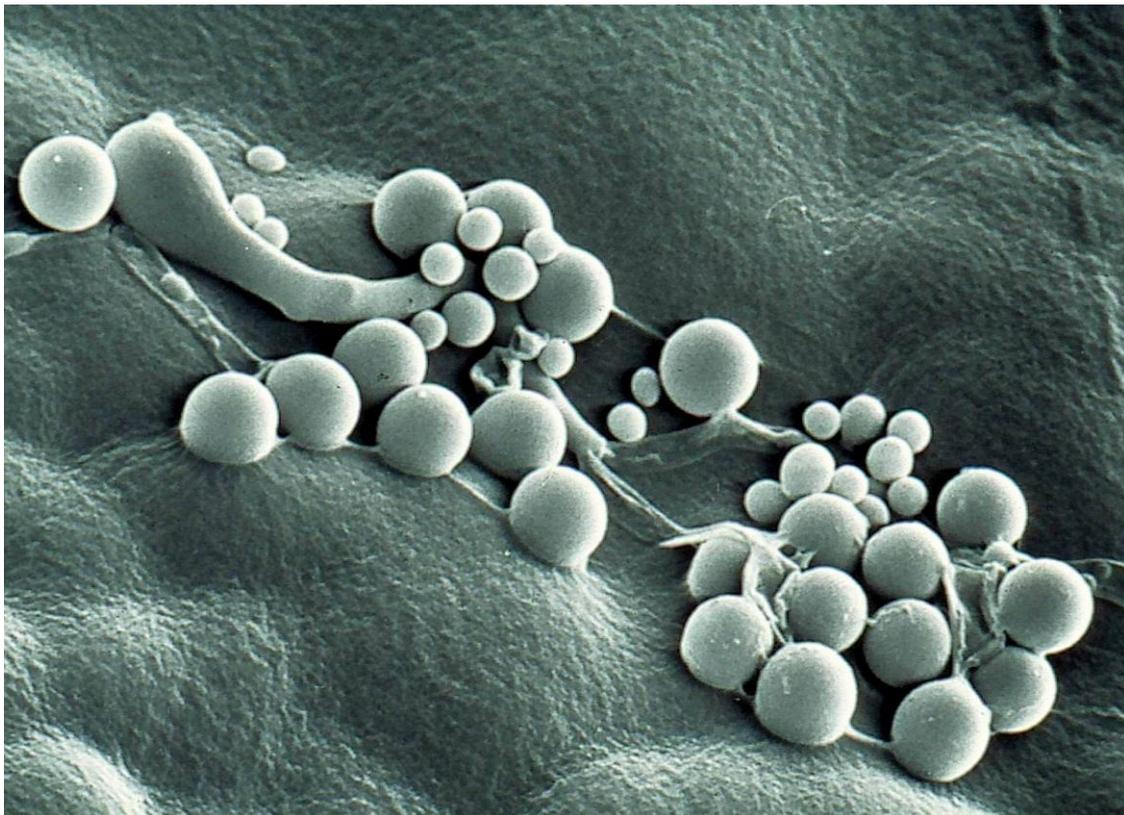


Abbildung 16: Elektronenmikroskopischer Nachweis der Haftstrukturen der Chlamydosporen von *Candida albicans* an der Kupferspirale.

#### 4.1b) Kasuistik 2

Patientin S.G., geb. 1.4. 1974, berichtete über chronische Pilzinfektionen seit sieben Jahren. Sie wurde ohne exakten Erregernachweis mehrfach mit topischen Antimykotika behandelt. Nachdem die akute Form der Infektion überwunden war, erfolgte 2002 der Einsatz einer Hormonspirale. Danach traten bei der urologischen Arzhelferin wiederkehrende Harnwegsinfekte und vaginale Mykosen auf, die sie im Labor stets selbst diagnostizierte, allerdings ohne Spezifikation des Pilzerregers.

Bei der Erstvorstellung wurde eine Infektion durch *Candida glabrata* diagnostiziert (Abbildung 17), begleitet von einer massiven Besiedlung mit *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae* sowie dem gleichzeitigen Mangel an Milchsäurebakterien. Die Patientin wurde aufgrund guter klinischer Ergebnisse mehrmals mit Ciclopiroxolamin behandelt. Nach kurzen beschwerdefreien Intervallen kehrte die Infektion aber stets zurück (Abbildung 17).

Dass die Spirale als einzige mögliche rekurrierende Infektionsquelle in Verdacht kam, ergab sich aufgrund der Ergebnisse der umfangreichen Umgebungsuntersuchungen. Alle Abstriche der Patientin und die Proben von ihrem Partner (Mund, Penis, Sperma) waren negativ, ebenso die auf Wunsch der Patientin mehrfach durchgeführten Stuhluntersuchungen.

Abbildung 18 zeigt ein Beispiel für die immer gleichen Befunde der Patientin. Die Keimzahl des Erregers nahm von vaginal nach anal massiv ab. Das war ein letztes Indiz für die wahrscheinliche Lokalisation des Erregers und die Einsicht, die Spirale entfernen zu lassen, wozu sich die Patientin letztlich entschloss.



Abbildung 17: Patientin mit stark ausgeprägter chronischer Vulvovaginalmykose, hervorgerufen durch *Candida glabrata*.



Abbildung 18: Nachweis von abfallenden Keimzahlen von vaginal nach anal.

Die von einem dichten Gewebemantel umschlossene Spirale (Abbildung 19) wurde histologisch und mikrobiologisch untersucht.

Im histologischen Präparat waren zahlreiche kleine PAS-positive Pilzelemente nachweisbar (Abbildung 20), die morphologisch mit dem mikrobiologischen Ergebnis *Candida glabrata* korrelierten. Erneut wurde auch *Klebsiella pneumoniae* nachgewiesen.

Die Patientin konnte danach mit Hilfe einer Kombination aus Fluconazol 800mg, 5-Flucytosin 500mg, Ciclopiroxolamin und 0,5% Brillantgrün-Lösung geheilt werden (Abbildungen 21 und 22).

Kurze Zeit später wurde sie schwanger und stellte sich danach nicht mehr vor.



Abbildung 19: Von einem kompakten Bindegewebsmantel umhüllte Spirale.

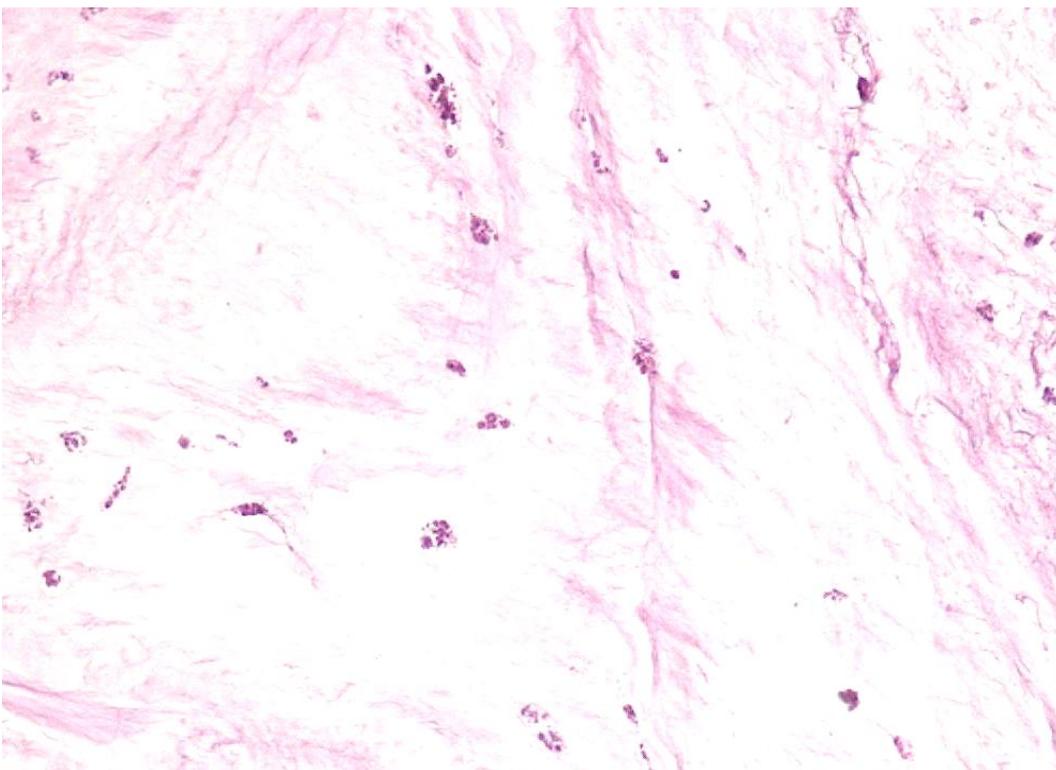


Abbildung 20: Nachweis von PAS-positiven Blastosporen im histologischen Präparat des die Spirale umgebenden Bindegewebsmantels.



Abbildung 21: Klinischer Befund nach erfolgter Therapie und Spiralenentfernung.



Abbildung 22: Mikrobiologischer Befund nach erfolgter Therapie und Spiralenentfernung.

#### 4.2) Patientinnen mit routinemäßiger Entfernung der Spiralen

Das andere Kollektiv, das in diese Arbeit eingeschlossen wurde, bestand aus 18 Frauen, die sich im Laufe der Monate Mai bis Oktober des Jahres 2008 als Patientinnen bei verschiedenen niedergelassenen Gynäkologen in Berlin und im Auguste-Viktoria-Klinikum vorstellten und den oben gezeigten Fragebogen beantworteten.

Das Alter der Frauen lag zwischen 27 und 52 Jahren, der Durchschnitt lag bei 41,4 Jahren  $\pm$  7,3 (M $\pm$ SD) Jahren.

Neun der zehn Frauen gaben an, ihre Spirale routinemäßig oder aus nicht infektiologischen Gründen, wie zum Beispiel Eintritt der Menopause, lesbische Lebensweise, Fremdkörpergefühl oder Uterus myomatosus entfernen zu lassen. Die routinemäßige Extraktion der Spirale erfolgte in allen Fällen aufgrund der Einhaltung der maximalen Liegedauer von fünf Jahren.

Eine Frau gab an, unter rezidivierendem Pruritus und Brennen zu leiden und die Spirale deshalb entfernen zu lassen.

Von den zehn Frauen, die den Fragebogen ausfüllten, äußerten sechs, zumindest schon einmal eine vaginale Pilzinfektion gehabt zu haben. Drei von diesen Patientinnen gaben an, jährlich an zwei Pilzinfektionen zu leiden.

Vier der zehn den Fragebogen ausfüllenden Frauen gaben an, noch niemals eine vaginale Kandidose erlitten zu haben.

Alle Resultate der bakteriologischen und mykologischen Testungen werden in Tabelle 3 aufgeführt.

Bei einer der 18 Frauen wurde eine starke Besiedlung mit *Candida albicans* nachgewiesen (Tabelle 3). Der Sproßpilz konnte sowohl von dem Vaginalabstrich als auch von der Spirale kultiviert werden. Diese Patientin hatte in ihrem Fragebogen keinerlei Beschwerden geäußert, sondern angegeben, die Spirale würde zum jetzigen Zeitpunkt nach circa 3-jährigem Tragen entfernt werden, da keine Verhütung mehr erforderlich sei. Zudem gab sie an, die letzte vaginale Pilzinfektion vor einigen Monaten gehabt zu haben. Diese träten jedoch nicht jährlich, sondern seltener als einmal im Jahr auf. Die Patientin äußerte weiterhin, gegen die bisher aufgetretenen

Infektionen erfolgreich mit KadeFungin Kombi (Wirkstoff Clotrimazol) behandelt worden zu sein. Den Namen des Erregers konnte sie nicht erinnern, er war jedoch bestimmt worden. Bei einer weiteren Probandin fand sich ausschließlich auf der Spirale ein geringes Wachstum von *Candida albicans*, keines auf dem Vaginalabstrich. Zudem ließ sich auf dem Vaginalabstrich und der Spirale zahlreiches Wachstum von *Escherichia coli* nachweisen (Tabelle 3).

Auch bei der dritten Probandin, bei der *Candida albicans* nachzuweisen war, zeigte sich ein Wachstum desselben ausschließlich auf der Spirale, jedoch wurden hier nur zwei Kolonien angezüchtet. Desweiteren fand sich sowohl auf der Spirale als auch auf dem Vaginalabstrich wiederum ein starkes Wachstum von *Escherichia coli* (Tabelle 3).

Von beiden letztgenannten Frauen liegt kein Fragebogen vor, sodass keine Aussage über schon stattgefundenene vaginale Pilzkrankungen getroffen werden kann.

Bei allen anderen Frauen, die in dieses Patientenkollektiv eingeschlossen wurden, konnte weder eine Besiedlung der Vagina noch der Spirale mit Hefepilzen nachgewiesen werden. Auch bei der Patientin, die im Fragebogen rezidivierende vaginale Beschwerden angegeben hatte, wurden weder auf dem Vaginalabstrich noch auf der Hormonspirale Sproßpilze angezüchtet.

Als Nebenbefunde konnten jedoch bei allen teilnehmenden Frauen auf der Hormonspirale zwei verschiedene Bakterien detektiert werden: *Klebsiella pneumoniae* (zehn Spiralen) und *Escherichia coli* (sechs Spiralen). Zudem fehlte bei 14 Frauen komplett die vaginale Besiedlung mit Laktobazillen. Diese Dysbakteriose war auch in diesem Frauenkollektiv am häufigsten mit dem Nachweis von Klebsiellen vor allem auf dem Spiralenabstrich vergesellschaftet (vier Fälle, in einem Fall zeigten sich neben der vaginalen Dysbakteriose *Escherichia coli* auf der Spirale).

Zudem scheint bemerkenswert, dass der Nachweis von *Klebsiella pneumoniae* fast ausschließlich auf den Spiralen und kaum im Vaginalabstrich gelang. Bei zwei Patientinnen konnte *Klebsiella pneumoniae* auch auf dem Vaginalabstrich nachgewiesen werden, bei einer Patientin in deutlich geringerer Koloniezahl, bei der anderen in derselben Wuchsstärke wie auf der Spirale.

Der andere häufig nachgewiesene Keim war Escherichia coli, er fand sich auf sechs Vaginal- und Spiralenabstrichen, jedoch traten auch diese Ergebnisse bei nur drei Frauen parallel auf, in den anderen drei Fällen war die Besiedlung auf dem jeweils anderen Testmaterial eine andere.

Tabelle 3: Resultate der mikrobiologischen und mykologischen Untersuchungen bei Frauen ohne rezidivierende Vaginalmykose.

Pat.	Alter	Mikrobiologische Ergebnisse				
		Vaginalstatus			Spiralenbefund	
		LB	Pilzerreger	Bakterien	Pilzerreger	Bakterien
1		-	-	n.u.	-	n.u.
2		-	-	n.u.	-	n.u.
3		-	-	Streptokokken Gruppe B	C.albicans (2Kolonien)	E.coli
4		-	-	E.coli	C.albicans	E.coli Enterobacter
5	27	-	-	Enterokokken	-	K.pneumoniae
6	44	-	-	E.coli	-	K.pneumoniae
7		-	-	Normale Vaginalflora	-	S.epidermidis
8	41	-	-	Gemischte bakterielle Begleitflora	-	K.pneumoniae
9	39	-	-	Gemischte anaerobe Begleitflora	-	K.pneumoniae
10	52	-	-	Gemischte anaerobe Begleitflora	-	K.pneumoniae
11	35	-	-	Gemischte anaerobe Begleitflora	-	K.pneumoniae

12	48	+	-	E.coli	-	E.coli K.pneumoniae
13	48	+	-	K.pneumoniae	-	K.pneumoniae
14	43	+	C.albicans	K.pneumoniae	C.albicans	K.pneumoniae
15		-	-	Gemischte anaerobe Begleitflora	-	E.coli
16		+	-	Gemischte anaerobe Begleitflora	-	E.coli
17		-	-	E.coli	-	E.coli
18	37	-	-	E.coli	-	K.pneumoniae

LB – Laktobazillen

n.u. – nicht untersucht

Fasst man die Ergebnisprotokolle der beiden Untersuchungsgruppen zusammen, ergibt sich folgendes, in Tabelle 4 und 5 dargestelltes Bild. Tabelle 4 bezieht sich auf die Patientinnen mit rezidivierender Vulvovaginalkandidose, die zur Therapie in die Sprechstunde des infektiologischen Instituts kamen, während sich Tabelle 5 auf die Frauen bezieht, die ihre Spirale routinemäßig bei ihren niedergelassenen Gynäkologen bzw. im Auguste-Viktoria-Klinikum entfernen ließen. Beide Tabellen zeigen die Anzahl (n) und die prozentuale Verteilung (%) der einzelnen Bakterien und von Candida albicans auf den Spiralen und Vaginalabstrichen.

Zwischen beiden Patientinnengruppen zeigten sich gravierende Unterschiede. Während in der Gruppe der weitgehend asymptomatischen Frauen nur drei Spiralen mit Canidida albicans besiedelt waren (16,6 Prozent), betrug dieser Wert in der Gruppe von Frauen mit chronischer Vaginalmykose 63,6 Prozent (14 Frauen).

Tabelle 4: Häufigkeit (n) und prozentuale Verteilung (%) der verschiedenen Bakterien und Candida-Arten auf Vaginalabstrichen und Spiralen bei 22 Patientinnen mit rezidivierender Vulvovaginalkandidose.

Erreger	Vagina		Spirale	
	n	%	N	%
C.albicans	20	90,9	14	63,6
C.glabrata	2	9,1	2	9,1
C.parapsilosis	1	4,5	1	4,5
E.coli	8	36,3	7	31,8
K.pneumoniae	4	18,2	8	36,3
S.agalactiae	1	4,5	1	4,5
Enterobacter	1	4,5	1	4,5

Tabelle 5: Häufigkeit (n) und prozentuale Verteilung (%) der verschiedenen Bakterien und von Candida albicans auf Spiralen und Vaginalabstrichen bei 18 Frauen mit routinemäßiger Spiralen-Entfernung.

Erreger	Vagina		Spirale	
	n	%	n	%
C.albicans	1	5,55	3	16,6
E.coli	6	33	6	33
K. pneumoniae	2	11,1	10	55,5
Enterobacter	1	5,55	0	0
Enterokokken	1	5,55	0	0
B-Streptokokken	1	5,55	0	0

## 5.) DISKUSSION

Rezidivierende Vulvovaginalkandidosen stellen ein weltweit verbreitetes Problem dar, unter dem viele Frauen trotz intensiver therapeutischer Bemühungen zu leiden haben. Zahlreiche Studien beschäftigten sich mit der Ursachensuche und nach möglichen Infektionsquellen für diese Erkrankung.

Das Anliegen der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, inwiefern die Hormonspirale Mirena einen Risikofaktor für rezidivierende Vulvovaginalkandidosen im Sinne eines möglichen Erregerreservoirs im Uterus darstellt, an das sich Hefepilze anheften und sich somit einer herkömmlichen antimykotischen Therapie entziehen können.

Bisher konnten keine Beweise für direkte organische Ursachen, wie zum Beispiel ein Defekt in der angeborenen oder in der erworbenen Immunantwort, gefunden werden, die belegen, warum eine Frau eine Prädisposition dieser Erkrankung gegenüber entwickelt und eine andere nicht. Es gibt Anhaltspunkte für das Vorliegen einer aggressiven lokalen Entzündungsreaktion, jedoch scheint die Ätiologie der Erkrankung noch nicht vollständig verstanden zu sein (Fidel 2007).

Um sinnvolle Ansatzpunkte für eine Therapie zu kennen, wurde daher eingehend nach möglichen Infektionsquellen und Risikofaktoren gesucht. So scheinen die Ursachen für eine erhöhte Anfälligkeit zu rezidivierenden Kandidosen ein nicht therapeutisch eingestellter Diabetes mellitus, aber auch die Therapie mit bestimmten Medikamenten wie zum Beispiel eine Kortikosteroidtherapie, eine Antibiose, eine Hormonersatztherapie oder auch orale Kontrazeptiva zu sein. Auch eine hohe Anzahl wechselnder Sexualpartner und bestimmte Sexualpraktiken scheinen ebenso wie das Vorhandensein der Lewis-Blutgruppe, schwarzer Hautfarbe und einer familiären Vorbelastung mit einer erhöhten Anfälligkeit für diese Erkrankung assoziiert zu sein (Sobel 2007). Als Infektionsquellen gelten unter anderem auch Whirlpools und verdorbene Milchsäureprodukte (Tietz 2007).

Doch obwohl diese und andere Risikofaktoren und Infektionsquellen bekannt sind und in der Therapie berücksichtigt werden, kann noch immer nicht jede Frau trotz intensiver therapeutischer Bemühungen von einer rezidivierenden Kandidose geheilt werden. Unter diesem Gesichtspunkt musste nach weiteren möglichen Infektionsquellen und Erregerreservoirs gesucht werden.

Auch nach der Einführung und weiten Verbreitung der Kupferspirale wurde aufgrund des klinischen Eindrucks, die Anzahl der rezidivierenden Vulvovaginalkandidosen sei in den Jahren nach der Einführung der Kupferspirale gestiegen, ein Zusammenhang zwischen dem Tragen der Kupferspirale und einer erhöhten Anfälligkeit für eine vulvovaginale Kandidose vermutet. Daraufhin durchgeführte Untersuchungen haben einen deutlichen Trend zu einer solchen erhöhten Anfälligkeit gezeigt.

Es konnte eine Studie von Parewijck et al. aus dem Jahre 1988 gefunden werden, in der der Unterschied einer Besiedlung mit *Candida albicans* zwischen Spiralen-trägerinnen und Nicht-Trägerinnen statistisch signifikant war. In der Kontroll-Gruppe ohne Kupferspirale konnten in sechs Prozent der Fälle Hefepilze nachgewiesen werden, während es in der anderen Gruppe 20 Prozent waren. Ein anderer, äußerst interessanter Aspekt dieser Arbeit ist die Tatsache, dass nicht nur simultan beide Kulturen (Vaginal- und Spiralenkultur) sondern auch ausschließlich die Spiralenkulturen positiv auf *Candida albicans* getestet worden sind. Insgesamt 21 Patientinnen wurden positiv auf *Candida albicans* getestet, wovon 14 sowohl positive Vaginal- als auch positive Spiralenabstriche zeigten. Unter diesen zeigten jedoch zwei Patientinnen wesentlich mehr *Candida*-Kolonien auf dem Spiralenabstrich als auf dem Vaginalabstrich. Sieben positive Kulturen waren ausschließlich auf dem Spiralenabstrich positiv für eine *Candida*besiedlung.

Aus diesen Ergebnissen schlossen Parewijck et al. schließlich, die Kupferspirale sei ein Faktor, der eine Frau anfälliger für eine Kolonisation und Infektion mit *Candida albicans* mache. Jedoch sei auch nach dieser Studie nicht bekannt, warum eine Kupferspirale ihre Trägerinnen für eine Kolonisation mit Hefepilzen prädisponiert. Aufgrund dessen, dass *Candida albicans* häufiger auf der Spirale als auf der vaginalen Mucosa gefunden wurde, wird die Vermutung vertreten, dass das Material der Spirale als ein Erregerreservoir diene und somit die vaginale Mucosa daran gehindert würde, sich selbst von diesen Hefepilzen zu befreien. Eine Aussage zu einer bakteriologischen Besiedlung der Vagina oder der Spirale wird in dieser Studie nicht getroffen (Parewijck, Claeys et al. 1988).

Nichtsdestotrotz sind die Aussagen hinsichtlich der Besiedlung der Kupferspirale mit Hefepilzen von größtem Interesse, da sie neben dem klinischen Eindruck, die Hormonspirale erhöhe das Risiko für vulvovaginale Kandidosen, als Ausgangspunkt für die Durchführung dieser Arbeit gelten kann.

Eine andere Arbeit von Peddie et al. von 1984 konnte zwar keinen statistisch signifikanten Unterschied der vaginalen Besiedlung mit *Candida albicans* bei Spiralen- versus Nicht-Spiralenträgerinnen ausmachen, wohl aber Differenzen feststellen. So wurde bei Frauen, die nicht oder noch nie verhütet hatten, eine vaginale Besiedlung mit Hefepilzen von 13 Prozent nachgewiesen, während es bei den Frauen mit Kupferspirale immerhin 19 Prozent waren. Diese Arbeit trifft keine Aussagen über eine etwaige Unterschiedlichkeit der zwei interessanten Kompartimente Vagina und Uterus/Spirale. Trotzdem scheint die Hauptaussage einer erhöhten Anfälligkeit für die Kolonisation mit Hefepilzen bei Kupferspiralenträgerinnen auch hier bestätigt.

Es wurden in der Arbeit von Peddie et al. zusätzlich Untersuchungen hinsichtlich einer bakteriologischen Besiedlung vorgenommen. Hier zeigten sich positive Kulturen bei 39 Prozent der Spiralenenträgerinnen. Davon waren 16 Prozent mit Gram-positiven Kokken und acht Prozent mit Gram-negativen Bakterien besiedelt. Unter den Frauen, die nicht oder noch nie verhütet hatten, zeigten nur 25 Prozent beziehungsweise 20 Prozent eine positive Bakterienkultur (Peddie, Bishop et al. 1984).

Auch diese Untersuchungen waren im Rahmen dieser Arbeit von großem Interesse, da sie einerseits erneut auf das Risiko des Tragens einer Kupferspirale im Hinblick auf Kandidosen hinweisen, und andererseits auch hier mikrobiologische Nachweise geführt worden sind, die mit den Ergebnissen der eigenen Arbeit verglichen werden sollen.

Auch Demirezen et al. führten 2005 den Nachweis einer erhöhten Anfälligkeit für *Candida albicans* unter den Trägerinnen einer Kupferspirale. Hier zeigten sich 14 Prozent positive Ausfälle unter den Spiralenenträgerinnen und acht Prozent positiv unter den nicht verhütenden Frauen. Somit gehen auch Demirezen et al. davon aus, dass die Kupferspirale die vaginale Flora für eine *Candida*-Besiedlung prädisponieren kann. Zudem sprechen sich Demirezen et al. bei einer *Candida*-Infektion für eine Spiralenentfernung aus und warnen vor ernsthaften klinischen Komplikationen vor allem bei schwangeren Frauen (Demirezen, Dirlik et al. 2005).

Eine weitere äußerst interessante Arbeit stammt von Chassot et al., die nachweisen konnten, dass *Candida albicans* in vitro in der Lage ist, auf Kupferspiralen einen Biofilm auszubilden, der als Reservoir und Schutz vor antimykotischen Medikamenten fungiert. Chassot et al. betonen, dass

sowohl alle Teile der Kupferspirale von Biofilm überzogen wurden, als auch an allen Teilen der Spirale Hefepilze adhären waren. Zudem zeigten alle in der Untersuchung verwendeten *Candida albicans*-Isolate die Fähigkeit zur Ausbildung des Biofilms (Chassot, Negri 2008).

Dieser Beweis für die Fähigkeit von *Candida albicans*, zumindest *in vitro* einen Biofilm zu bilden, steht im Konsens mit den Ergebnissen dieser Arbeit, da hier zwar nicht wie von Chassot et al. der elektronenmikroskopische Beweis des Biofilms erbracht worden ist, wohl aber erstmalig der lichtmikroskopische Beweis, dass sich *Candida*-Arten *in vivo* an die Spiralen adhären können. Es ist zu vermuten, dass die Hefepilze dies über den selbst produzierten Biofilm voranbringen.

Es konnte im Verlauf des Verfassens dieser Arbeit eine neue Veröffentlichung gefunden werden, die die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit großer Vehemenz bestätigt. Auler et al. veröffentlichten 2010 eine Studie, in der die Spiralen zweier Patientinnen mit rezidivierender vulvovaginaler Kandidose elektronenmikroskopisch auf das Vorhandensein eines Biofilms untersucht worden sind. Zusätzlich wurden beide Patientinnen nach Entfernen der Spiralen mit einer Einzeldosis von 150mg Fluconazol oral behandelt. Innerhalb von drei Monaten zeigte keine der beiden Frauen Symptome, die verdächtig auf ein Rezidiv der Kandidose gewesen wären. Die Laboruntersuchungen zeigten den *in vivo* von den Hefepilzen produzierten Biofilm auf der Oberfläche der Kupferspiralen, adhären Hefepilze und verschiedene in den Biofilm eingebettete Bakterien. Bemerkenswert erscheint die Tatsache, dass die Spirale, die eine längere Verweildauer im Uterus hatte, auch wesentlich mehr Biofilm aufwies. Auler et al. äußern den starken Verdacht, dass dieser Biofilm auf den Spiralen als eine Quelle für Hefepilze agiere und somit für chronische vulvovaginale Kandidosen prädisponiere. Sie betonen weiterhin, dass die Patientinnen zwar letztlich durch die Gabe von Fluconazol geheilt wurden, dass dies aber erst durch die Entfernung der Spiralen möglich wurde (Auler, Morreira et al. 2010).

Diese Studie unterstreicht durch den Nachweis des Biofilms die Vermutung, dass die Hormonspirale ebenfalls als ein Reservoir für *Candida*-Arten agieren kann. Auch die Tatsache, dass beide Patientinnen erst nach Entfernung der Spiralen geheilt werden konnten, entspricht den Beobachtungen dieser Arbeit.

Es sind auch Untersuchungen, die eine erhöhte Anfälligkeit für orale Pilzkrankungen bei Prothesenträgern nachwiesen, durchgeführt worden. Diese Ergebnisse lassen in Zusammenschau

mit den Ergebnissen der Untersuchungen der Kupferspiralen die Vermutung zu, dass es hinsichtlich einer rezidivierenden Infektion mit Hefepilzen grundsätzlich problematisch sein kann, einen Fremdkörper kontinuierlich in den menschlichen Körper einzubringen.

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob die Hormonspirale, die ebenfalls einen solchen kontinuierlich in den Uterus eingebrachten Fremdkörper darstellt, ein mögliches Infektionsreservoir für Hefepilze sein könnte.

Im Rahmen dieser Fragestellung wurden die Spiralen und Vaginalabstriche von insgesamt 40 Patientinnen in zwei Gruppen untersucht.

Das eine Kollektiv bestand aus 22 Frauen, die mit nachgewiesener chronischer Vulvovaginalkandidose und Hormonspirale in der Spezialsprechstunde des Instituts für Pilzkrankheiten und Mikrobiologie in Berlin untersucht und behandelt worden sind. Aus diesem Kollektiv wurden zwei sehr aussagekräftige Kasuistiken ausgewählt und im Ergebnisteil beschrieben. Die Hormonspiralen und Vaginalabstriche dieser Patientinnen sind einer mykologischen und mikrobiologischen Diagnostik unterzogen worden. Zusätzlich wurden diese Spiralen nach erfolgter mikrobiologischer Diagnostik in das Pathologie-Institut der Vivantes-Klinik Bad Saarow gebracht, wo sie mittels PAS-Färbung lichtmikroskopisch auf eine Besiedlung mit Hefepilzen untersucht worden sind, um somit einen nachhaltigen Beweis für eine solche Besiedlung zu erbringen.

In diesem Kollektiv korrelierten 72,7 Prozent der vaginalen Befunde mit denen der Hormonspiralen. Auf 14 Spiralen wurde *Candida albicans* und auf zwei Spiralen *Candida glabrata* nachgewiesen, kongruent zum vaginalen Befund. Dieser etwas geringere Erregernachweis auf den Spiralen könnte methodisch bedingt gewesen sein, wobei nicht bei jeder Patientin mit chronisch rezidivierender Vaginalmykose auch die Hormonspirale mit besiedelt sein muss.

Diese Ergebnisse zeigen deutlich, dass es bei Patientinnen mit chronisch rezidivierender Vaginalmykose nicht unterlassen bleiben sollte, das Augenmerk auf eine etwa vorhandene Hormonspirale zu richten und die Entfernung einer solchen in Rücksprache mit der betroffenen Frau als eine dauerhafte Therapieoption zu diskutieren, zu erwägen und durchzuführen. Wie in dieser Arbeit gezeigt, konnten die Patientinnen mit rezidivierender vulvovaginaler Kandidose,

die einer Entfernung der Hormonspirale zustimmten, mittels anschließender antimykotischer Behandlung geheilt werden.

Auffällig war der hohe Prozentsatz von Spiralenträgerinnen in der Gruppe der Patientinnen mit Vaginalmykose (25,9 Prozent), während nur vier von 42 Patientinnen ohne Pilzerkrankung eine Spirale trugen (9,5 Prozent).

Das zweite Kollektiv bestand aus den Spiralen und Vaginalabstrichen von 18 Frauen, die turnusmäßig ihre Hormonspirale bei ihren niedergelassenen Gynäkologen entfernen oder wechseln ließen. Diese wurden in das Labor des Instituts für Pilzkrankheiten und Mikrobiologie in Berlin gebracht und dort untersucht. Zehn dieser Frauen erhielten noch im Wartezimmer ihres Gynäkologen einen Fragebogen, der anamnestische Details, wie zum Beispiel den Grund der Entfernung der Hormonspirale und die Liegedauer erfragte. Zusätzlich wurde nach schon durchgemachten vulvovaginalen Pilzerkrankungen, der Behandlung einer solchen und einer etwaigen Erregerbestimmung gefragt. Im Institut für Pilzkrankheiten wurden dann sowohl die Spiralen als auch die Vaginalabstriche auf eine Besiedlung mit Candida-Arten und Bakterien untersucht.

Das Hauptziel in der Gruppe der symptomlosen Frauen war es, Anhaltspunkte zu erhalten, ob und in welchem Ausmaß hier eine Besiedlung mit Hefepilzen auf der Hormonspirale nachzuweisen ist. Weiterhin war die Frage von Interesse, inwieweit die schon aus früheren Studien bekannten Zahlen von vaginaler Schleimhautbesiedlung symptomloser Frauen mit Candida-Arten in diesem Rahmen reproduzierbar wären.

Auf drei der routinemäßig entfernten Spiralen wurde *Candida albicans* nachgewiesen (16,5 Prozent), jedoch nur in einem Vaginalabstrich (5,5 Prozent).

Die Ergebnisse der vaginalen Besiedlung liegen weit unter denen, die von Giraldo und von Nowaskonski beschrieben wurden. Diese Autoren fanden eine vaginale Besiedlung mit Candida-Arten bei 29 Prozent symptomloser Frauen (Giraldo, Von Nowaskonski et al. 2000). Es ist nicht klar, auf welche Faktoren diese Unterschiede in der Prävalenz symptomloser Candida-Infektionen zurückzuführen sind. Die statistische Aussagekraft der Zahlen der vorliegenden Arbeit ist aufgrund der niedrigen Fallzahlen gering.

Es zeigte sich jedoch, dass *Candida*-Arten fähig sind, nicht nur die vulvovaginale Schleimhaut zu besiedeln, sondern offenbar auch die in den Uterus eingebrachte Hormonspirale. Zudem erscheint es nach den Zahlen der vorliegenden Arbeit so, dass die Fähigkeit, sich an das Fremdkörpermaterial der Spirale anzuheften, stärker ausgeprägt sein könnte, als die Fähigkeit, an der vaginalen Schleimhaut zu siedeln. Dies spräche für die Annahme, dass das Material der Hormonspirale ein besser geeignetes Medium für eine *Candida*-Besiedlung sei. Eine vaginale Neubesiedlung von der Hormonspirale aus erscheint plausibel. Andererseits scheint die Fähigkeit des immunkompetenten Organismus, gegen eine Schleimhautbesiedlung mit *Candida*-Arten vorzugehen, vaginal ausgeprägter zu sein als gegenüber einem Fremdkörper im Uterus.

Auf dem gegenwärtigen Stand müssen diese Schlussfolgerungen als Vermutungen aufgrund von Einzelfällen charakterisiert werden. Es soll jedoch festgehalten werden, dass die hier vertretene Hypothese gestützt wird durch mehrere unabhängige Untersuchungen. Dazu gehören insbesondere die bereits diskutierte epidemiologische Arbeit an Kupferspiralen-Trägerinnen (Parewijck, Claeys et al. 1988) und der Beweis für das Vorliegen des durch *Candida albicans* produzierten Biofilms auf Kupferspiralen anhand zweier Kasuistiken (Auler, Morreira et al. 2010).

Um den Beweis zu erbringen, dass sich *Candida*-Arten tatsächlich an die Hormonspirale anheften können, wurde zusätzlich die histologische Aufarbeitung des Materials unternommen. Die lichtmikroskopische Auswertung erbrachte sehr eindrücklich diesen Beweis. Es gelang zum ersten Mal nicht nur der Nachweis der Vegetativform, sondern auch der Nachweis der resistenten Chlamydosporen *in vivo*. Diese Tatsache verdeutlicht die Notwendigkeit des Entfernens einer Hormonspirale bei chronischen Vaginalkandidosen, da diese Dauerformen der Hefepilze durch Medikamente nicht beseitigt werden können.

Desweiteren fanden sich durch die mikrobiologische Diagnostik, die bei fast allen Frauen parallel zur mykologischen Diagnostik durchgeführt wurde, einige erwähnenswerte Nebenfunde.

Interessant ist, dass auf allen bakteriologisch untersuchten Spiralen der symptomlosen Frauen Bakterien nachgewiesen werden konnten. Auch bei den Frauen mit chronischer Vaginalkandidose waren auf 17 der 22 Spiralen bakterielle Erreger nachzuweisen. Im physiologischen Fall ist der Uterus frei von Bakterien. Somit scheint allein das Einbringen der

anfangs sterilen Hormonspirale zahlreiche Keime aus der Vagina in den Uterus zu verschleppen. Fraglich ist, inwieweit dies eine pathologische Konsequenz nach sich zieht.

Theoretisch bestünde jedoch auch die Möglichkeit, beim Herausziehen der Spirale Keime aus der Vagina auf die Spirale zu verschleppen. In diesem Falle würde man die gleichen Erreger auf den Abstrichen der Hormonspirale wie auf den Abstrichen der vaginalen Mukosa erwarten. Allerdings scheint es vollkommen unabhängig voneinander zu sein, welche Keime in der Vagina und welche Keime auf der Spirale nachweisbar sind. Bei den Patientinnen des Instituts für Pilzkrankheiten entsprechen sich die Erregerarten häufiger als bei den Frauen ohne Vaginalmykose, jedoch finden sich auch hier auf den Spiralen zum Teil andere Keime als auf der vaginalen Mukosa. Somit scheint die Möglichkeit, Bakterien beim Entfernen der Hormonspirale durch die Vagina auf die Spirale zu verschleppen, als relevante Keimquelle für den Nachweis *in vitro* unwahrscheinlich.

Die Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchungen lassen den Schluss zu, dass die Hormonspirale ein geeignetes Material zum Anheften nicht nur für Hefepilze zu sein scheint, sondern besonders auch für einige Bakterien. Geht man von einer durch die Vagina ascendierenden Besiedlung der Hormonspirale aus, dann bedeutet dies, dass der Keim vaginal vorhanden gewesen sein muss. Eine Vielzahl der Keime war zum Zeitpunkt der Untersuchungen im Vaginalabstrich nicht mehr nachzuweisen. Diese Tatsache legt die Vermutung nahe, dass die Erreger entweder hier ein weniger ideales Milieu zum Vermehren vorfinden als in einem Uterus, in dem eine Spirale vorhanden ist oder dass die körpereigene Immunantwort in der Vagina effektiver gegen die unerwünschten Erreger vorgehen kann.

Die Bakterien, die sich ausschließlich auf der Spirale befanden, sind in beiden Kollektiven zusammengenommen in drei Fällen *Escherichia coli* und in zwölf Fällen *Klebsiella pneumoniae*. Zusätzlich wurde in beiden Gruppen bei zahlreichen Frauen ein Mangel an physiologischen Laktobazillen festgestellt. Eine solche vaginale Fehlbesiedlung mit diesen Keimen und dem gleichzeitigen Mangel an Laktobazillen, eine Dysbakteriose, wurde bei 14 der 40 Spiralenträgerinnen festgestellt.

Eine zeitweilige Besiedlung der Vagina mit *E.coli* und somit ein Verschleppen in den Uterus bei der Einlage einer Spirale scheint aufgrund der topografischen Nähe zum After erklärbar zu sein.

In sechs Fällen war die Vagina unabhängig von der Hormonspirale mit *E.coli* besiedelt. Somit scheint auch eine ascendierende Besiedlung des Uterus nicht unerklärlich.

Die andere Beobachtung der alleinigen Besiedlung des Uterus mit *Klebsiella pneumonia* ist ein Ergebnis, das einer eingehenderen Betrachtung bedarf.

Klebsiellen gehören zur Familie der Enterobakterien, die sich aus zahlreichen Gattungen Gram-negativer Stäbchen zusammensetzt. Allen Gattungen gemein ist die Vermehrung sowohl unter aeroben als auch unter anaeroben Bedingungen. Zudem sind alle Enterobakteriengattungen fähig, eine Spaltung von Glukose und anderen Zuckern unter Bildung von Säure sowohl oxidativ als auch fermentativ durchzuführen.

Die Gattung *Klebsiella* kann Erreger von eitrigen Lokalinfektionen (vor allem Pneumonie und Harnwegsinfektionen) und Sepsis sein. Klebsiellen besitzen keine Geißeln und sind somit nicht beweglich. Die meisten Stämme verfügen über Fimbrien und bilden zudem dicke Polysaccharidkapseln aus, die antiphagozytär wirken. Von diesen Kapseltypen gibt es über 70 verschiedene.

Klebsiellen kommen ubiquitär in der Erde, im Wasser und auf Pflanzen vor. In der gesunden Bevölkerung lassen sie sich zu 30 Prozent im Darm und im oberen Respirationstrakt nachweisen, bei Krankenhauspersonal ist dieser Prozentsatz noch höher.

*Klebsiella pneumoniae* ist der wichtigste Erreger aus der Gattung *Klebsiella*. Er ist befähigt, Pneumonien bei scheinbar voll immunkompetenten Personen hervorzurufen, vor allen Dingen befällt er jedoch immunsupprimierte Patienten, sowohl im ambulanten Bereich, zum Beispiel Alkoholiker, als auch im Krankenhaus, zum Beispiel auf Intensivstationen. Im nosokomialen Bereich sind die häufigsten Manifestationen einer Klebsiellenerkrankungen Harnwegsinfekte, Pneumonien, schwere Weichteilinfektionen und Sepsis. Infektionsquellen können durch Krankenhauspersonal kontaminierte Infusionen, Blutprodukte oder pflanzliche Nahrungsmittel (Salate) sein. Da viele Stämme der Spezies *Klebsiella pneumoniae* multiresistent gegen zahlreiche Antibiotika sind (zum Beispiel durch ESBL-Bildung), sind diese Infektionen oftmals äußerst schwer zu therapieren (Suerbaum 2008).

Die Besiedlung der Vagina mit Klebsiella ohne Betrachtung des Uterus ließe sich analog zur Besiedlung der Vagina mit E.coli durch die Topografie und die Darmbesiedlung erklären. Für diese Annahme sprächen auch die in dieser Arbeit bei den symptomlosen Frauen nachgewiesenen zwei Fälle (11,1 Prozent). Die in der Literatur beschriebene 30%ige Darmbesiedlung kann man durchaus so bewerten, dass sie die hier ermittelten 11,1 Prozent bestätigen. Es scheint möglich, dass dies der Anteil von Keimen sein kann, der wegen der großen Nähe vom Darm aus in die Vagina gelangt.

Mit dieser Schlussfolgerung allein ist jedoch eine Besiedlung mit Klebsiella von über 50 Prozent der Uteri der symptomlosen Frauen und 36 Prozent der Patientinnen mit rezidivierender Vaginalmykose nicht erklärbar. Diese Ergebnisse setzen eine zumindest zeitweise höhere Besiedlung der Vaginalschleimhaut voraus, geht man davon aus, dass die Klebsiellen über die Vagina in den Uterus gelangen. Dieser Gedanke zieht die Annahme nach sich, dass die Vagina einerseits ein für Klebsiellen weniger ideales Milieu darstellt als das Material der Hormonspirale. Andererseits scheint auch die immunologische Fähigkeit, die Erreger aus der vaginalen Mukosa zu eliminieren, effektiver zu funktionieren als aus dem Uterus.

Ein anderer Ansatz für eine mögliche Erklärung liegt in der Polysaccharidkapsel, die die Klebsiellen ebenso wie Candida-Arten auszubilden fähig sind. Es ist denkbar, dass der Plastikrahmen der Hormonspirale oder die Polydimethylsiloxan-Membran, die für die kontinuierliche Freisetzung des Levonorgestrels aus dem Reservoir verantwortlich ist, ein geeignetes Medium für die Klebsiellen darstellt, sich mit ihrer Kapsel ebendort anzuheften. Auf diesem Wege könnten sich die Klebsiellen problemlos längerfristig im Uterus vermehren. Natürlich scheint auch der durch die Hefepilze produzierte, mehrfach auf Spiralen nachgewiesene Biofilm ein geeignetes Milieu für das Überleben der Bakterien zu sein.

Auch in der Arbeit über die Kupferspirale von Peddie et al. waren Vagina und Uterus mikrobiologisch untersucht und interessante Befunde erhoben worden. Sie zeigten eine erhöhte Anzahl positiver bakterieller Kulturen bei Spiralenträgerinnen (39 Prozent positive Kulturen). Leider wurde hier keine Differenzierung der Bakterienart unternommen, sondern nur in Gram-positiv bzw. negativ unterteilt. So lässt sich vergleichend ausschließlich die Aussage treffen, dass die Zahl in der vorliegenden Arbeit für Gram-negative Bakterienbesiedlung weitaus höher ist als die bei Peddie et al.. Demgegenüber ist die Zahl der Gram-positiven Bakterien in dieser Arbeit im Gegensatz zu der Arbeit von Peddie et al. vernachlässigbar (Peddie, Bishop et al. 1984).

Nichtsdestotrotz scheint sich eine erhöhte Besiedlung mit Bakterien bei Spiraleinträgerinnen zu bestätigen.

Fraglich ist die pathologische Relevanz. Es müsste geprüft werden, inwieweit Frauen mit einer Besiedlung des Uterus durch Klebsiellen und einer vaginalen Dysbakteriose einer erhöhten Gefahr beispielsweise für Harnwegsinfekte ausgesetzt sind.

Die Tatsache der ausgeprägten Darmkeimbesiedlung eines im Uterus liegenden Fremdkörpers scheint auch im Hinblick auf spätere Schwangerschaften bedenklich.

Zusammenfassend wurde in der vorliegenden Arbeit erstmals der Nachweis erbracht, dass Patientinnen mit chronisch rezidivierender Vaginalmykose, die zugleich Trägerinnen der Hormonspirale Mirena waren, häufig an diesem Material mit *Candida albicans* besiedelt waren. Zugleich gelang erstmalig der histopathologische Beweis, dass die weitgehend therapieresistenten Dauerformen von *Candida albicans* (Chlamydosporen) in menschlichen Geweben siedeln können.

Das dritte äußerst interessante Ergebnis war der erstaunlich hohe Nachweis der Besiedlung der Hormonspiralen mit *Klebsiella pneumoniae*.

Diese Ergebnisse zeigen, dass bei Frauen mit einer Prädisposition zu Vaginalmykosen eine generelle mykologische Abschirmung vor Einlage der Hormonspirale durchgeführt werden sollte. Damit könnte ein Aszendieren der Erreger, ein konsekutives Anheften an die Spirale und eine daraus resultierende Bildung der Chlamydosporen im menschlichen Organismus von vorneherein verhindert werden. Bei Patientinnen mit bestehender chronisch rezidivierender Vaginalmykose sollte stets das Augenmerk auf eine vorhandene Hormonspirale gelegt und im Einvernehmen mit der Patientin entfernt werden. Es konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass Patientinnen durch die Entfernung der Hormonspirale dauerhaft von einer chronisch rezidivierenden Vaginalmykose geheilt wurden.

Ausblickend wäre es von großem praktischem Interesse, die vorliegenden Fallzahlen und Ergebnisse auf eine breit angelegte epidemiologisch-infektiologische Studie auszuweiten, um auch fundierte statistische Aussagen über die Ergebnisse treffen zu können.

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Hormonspirale Mirena ist eines der weltweit verbreiteten intrauterinen Kontrazeptiva. Allein in Europa nutzten im Jahr 2006 4,4 Millionen Frauen dieses Verhütungsmittel.

Diese Arbeit hatte zum Ziel, der Frage nachzugehen, inwieweit sich der klinische Eindruck bestätigen lässt, dass das Tragen einer Hormonspirale mit einer erhöhten Anfälligkeit für rezidivierende Vulvovaginalkandidosen einhergehen kann.

Es konnten Publikationen gefunden werden, die sich derselben Frage hinsichtlich der Kupferspirale widmeten und einen eindeutigen Trend zu einer solchen erhöhten Anfälligkeit zeigen konnten.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Spiralen und Vaginalabstriche zweier Frauenkollektive mykologisch und bakteriologisch untersucht. Das eine Frauenkollektiv bestand aus 18 Frauen, die routinemäßig bei ihren niedergelassenen Gynäkologen die Hormonspirale entfernen oder wechseln ließen. Diese Frauen beklagten keine akuten Symptome. Das andere Kollektiv bestand aus 22 Patientinnen mit Hormonspirale, die sich aufgrund rezidivierender Vulvovaginalkandidosen in der Spezialsprechstunde des Instituts für Pilzkrankheiten in Berlin vorstellten und in Behandlung waren.

In der Gruppe der symptomlosen Frauen war eine Besiedlung mit *Candida albicans* auf den Hormonspiralen nachweisbar. Dieser Nachweis gelang sogar häufiger als der Nachweis einer Besiedlung der Vaginalabstriche. In Zusammenschau mit anderen Arbeiten, die sich mit diesem Thema beschäftigten, scheint die Aussage gerechtfertigt, dass Hormonspiralen als Reservoir für Hefepilze dienen können, indem sich diese an das künstliche Material, vermutlich über die Produktion eines Biofilms, anheften.

Die Beobachtungen und Untersuchungen der Patientinnen mit chronisch rezidivierender Vaginalmykose bestätigen die Vermutung, dass die Hormonspirale einen Risikofaktor für diese Erkrankung darstellt, da mit Entfernung der Spiralen und anschließender antimykotischer Behandlung diese Patientinnen geheilt werden konnten.

Zusätzlich konnte in dieser Arbeit erstmalig der Nachweis erbracht werden, dass die weitgehend therapieresistenten Chlamydosporen der Spezies *Candida albicans* in menschlichen Geweben, welche direkt an den Spiralkörpern haften, siedeln können.

Es ist daher zu empfehlen, bei der Behandlung von Frauen mit rezidivierender Vulvovaginalkandidose an das Vorhandensein einer Hormonspirale zu denken und deren Entfernung als eine Therapieoption zu erwägen.

Zusätzlich sollte vor dem Einsetzen einer Spirale bei Frauen mit einer Prädisposition zu rezidivierenden Kandidosen eine präimplantative antimykotische Abschirmung diskutiert werden, um ein Aszendieren der Hefepilze mit der Spirale in den Uterus zu verhindern.

Die bakteriologischen Untersuchungen zeigten ein sehr deutlich erhöhtes Risiko für die Besiedlung der Spirale mit Gram-negativen Erregern und ein vielfaches Fehlen der physiologischen vaginalen Besiedlung mit Laktobazillen. Vor allem *Klebsiella pneumoniae* ließ sich in einem sehr hohen Prozentsatz auf den Spiralen nachweisen. Diese Befunde sollten Anlass zu weiteren Untersuchungen geben, auch um die Frage nach deren pathologischen Relevanz zu klären.

## 7.) QUELLENVERZEICHNIS

- FFPRHC Guidance (2004): The levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in contraception and reproductive health. Journal of Family Planning and Reproductive Health Care **30**: 99-109.
- Abu-Elteen, K. and R. Abu-Alteen (1998). "The prevalence of *Candida albicans* populations in the mouths of complete denture wearers." New Microbiology **21**: 41-48.
- Auler, M. E., Morreira, D., et al (2010). "Biofilm formation on intrauterine devices in patients with recurrent vulvovaginal candidiasis." Medical Mycology **48**: 211-216.
- Baldaszi, E., B. Wimmer-Puchinger, et al. (2003). "Acceptability of the long-term contraceptive levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena): a 3-year follow-up study." Contraception(67): 87-91.
- BayerHealthCare, Ed. (2008). Mirena - Kopf frei für die Liebe., Bayer HealthCare Bayer Vital.
- BayerScheringPharma (2007). Fachinformation Mirena: 1-7.
- BZgA. (2009). "Hormonelle Methoden - Die Hormonspirale." 2009, from [www.schwanger-info.de](http://www.schwanger-info.de).
- Ceruti, M., M. Canestrelli, et al. (1994). "Methods of Contraception and rates of genital infections." Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology **21**: 119-123.
- Cetin, M., S. Ocak, et al. (2007). "Distribution of *Candida* species in women with vulvovaginal symptoms and their association with different ages and contraceptive methods." Scandinavian Journal of Infectious Diseases **39**: 584-588.
- Chassot, F., Negri, M.F.N., et al (2008). "Can intrauterine contraceptive devices be a *Candida albicans* reservoir?" Contraception **77**: 355-359.
- Daniluk, T., G. Tokajuk, et al. (2006). "Occurrence rate of oral *Candida albicans* in denture wearer patients." Advanced Medical Sciences **51 Suppl. 1**: 77-80.
- Demirezen, S., O. Dirlik, et al. (2005). "The association of *Candida* infection with intrauterine contraceptive device." Central European Journal of Public Health **13**: 32-34.
- Ferrer, J. (2000). "Vaginal candidosis: epidemiological and etiological factors." International Journal of Gynecology and Obstetrics **71**: S21-S27.
- Fidel, P. (2007). "History and Update on Host Defense Against Vaginal Candidiasis." American Journal of Reproductive Immunology **57**: 2-12.
- Figueiral, M., A. Azul, et al. (2007). "Denture-related stomatitis: identification of aetiological and predisposing factors - a large cohort." Journal of Oral Rehabilitation **34**: 448-455.

- French, R., F. Cowan, et al. (2000). "Levonorgestrel-releasing (20 microgram/day) intrauterine systems (Mirena) compared with other methods of reversible contraceptives." BJOG **107**: 1218-1225.
- French, R., H. Van Vliet, et al. (2004). "Hormonally impregnated intrauterine systems (IUSs) versus other forms of reversible contraceptives as effective methods of preventing pregnancy." Cochrane Database Systematic Reviews **3**: CD001776.
- Giraldo, P., A. Von Nowaskonski, et al. (2000). "Vaginal Colonization by Candida in Asymptomatic Women With and Without a History of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis." Obstetrics and Gynecology **95**(3): 413-416.
- Horowitz B.J., E. S. T., Lippman L. (1987). "Sexual Transmission of Candida." Obstetrics and Gynecology **69**(6): 883-886.
- Inki, P. (2006). "Long-term use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system." Contraception **75**: S161-S166.
- Luukkainen, T. and J. Toivonen (1995). "Levonorgestrel-releasing IUD as a Method of Contraception with Therapeutic Properties." Contraception **52**: 269-276.
- Mavranzouli, I. and L. G. D. Group (2008). "The cost-effectiveness of long-acting reversible contraceptive methods in the UK: analysis based on a decision-analytic model developed for a National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) clinical practice guideline." Human Reproduction **23**: 1338-1345.
- Mendling, W. and C. Seebacher (2003). "Guideline vulvovaginal candidosis: Guideline of the German Dermatological Society, the German Speaking Mycological Society and the Working Group for Infections and Infectimmunology of the German Society for Gynaecology and Obstetrics." Mycoses **46**: 365-369.
- Nyirjesy, P., C. Peyton, et al. (2006). "Causes of Chronic Vaginitis." Obstetrics and Gynecology **108**: 1185-91.
- Ocak, S., M. Cetin, et al. (2007). "Effects of intrauterine device and oral contraceptive on vaginal flora and epithelium." Saudi Medical Journal **28**: 7727-31.
- Oddens, B. J. (1999). "Women`s Satisfaction With Birth Control: A Population Survey of Physical and Psychological Effects of Oral Contraceptives, Intrauterine Devices, Condoms, Natural Family Planning, and Sterilization, and Sterilization Among 1466 Women." Contraception(59): 277-286.
- Pakarinen, P., T. Luukkainen, et al. (1996). "A 12-Month Comparative Clinical Investigation of a Levonorgestrel-Releasing Intracervical Device Situated in the Uterine Cavity or Cervical Canal." Contraception(54): 187-192.

- Parewijck, W., G. Claeys, et al. (1988). "Candidiasis in women fitted with an intrauterine contraceptive device." British Journal of Obstetrics and Gynecology **95**: 408-410.
- Paulitsch, A., W. Weger, et al. (2006). "A 5-year (2000-2004) epidemiological survey of Candida and non-Candida yeast species causing vulvovaginal candidiasis in Graz, Austria." Mycoses **49**: 471-475.
- Peddie, B., V. Bishop, et al. (1984). "Relationship between contraceptive method and vaginal flora." Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology **24**: 217-218.
- Sobel, J. (2007). "Vulvovaginal candidosis." Lancet **369**: 1961-71.
- Suerbaum, S., Bockemühl, J., Karch, H., Ed. (2008). Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie Hahn, Kaufmann, Schulz, Suerbaum
- Tietz, H.-J. (2007). "Jede Mykose ist heilbar  
Neue Aspekte der Diagnostik und Therapie von Vaginalmykosen mit Ciclopiroxolamin." Gynäkologie-Journal Das Magazin für Wissenschaft und Praxis: 1-6.
- Tietz, H.-J. (2007). "Vaginalmykosen: häufig, hartnäckig, aber nicht bedrohlich." Deutsche Apotheker Zeitung **147**.
- Tietz, H.-J. (2009). "Therapie der chronischen Vaginalmykose - Gezieltes Vorgehen gegen Problemkeime." Gynäkologie und Geburtshilfe: 41-44.
- WHO (2004). "Some recommendations for the use of levonorgestrel-releasing intrauterine devices (LNG IUDs)." Progress in Reproductive Health Research **68**: 7-8.

## Erklärung

„Ich, Wanda von Zglinicki, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Die Hormonspirale als Risikofaktor für chronische Infektionen selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

13.09.2011

Datum

Unterschrift

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

## Danksagung

Ich danke meinem großartigen Doktorvater, Herrn Professor Dr. Hans-Jürgen Tietz, der mich mit seinem Enthusiasmus, seinem fachlichen Wissen und auch seiner Geduld in jeder Phase dieser Arbeit unterstützte.

Ich danke seinem gesamten Team für alle freundlichen Worte und all die Hilfe.

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Koch für seine Unterstützung, ohne die die wunderbaren histologischen Bilder nicht denkbar wären.

Ich danke den gesamten Teams der Praxen und der Gynäkologie des Auguste-Viktoria-Krankenhauses, die mir geholfen haben, das Material zusammenzutragen. Besonders hervorheben möchte ich hier die Praxis von Frau Dr. Miehle-Werner.

Ich danke meinem Mann für jede Ermunterung, jedes aufbauende Wort und jeden Anstoß, weiter zu machen. Ich danke ihm für sein Verständnis, das er mir und meiner Arbeit jeden Tag entgegenbringt.

Ich danke meinen Eltern, ohne die ich nicht die wäre, die ich heute bin. Ich danke ihnen für die Lebensauffassung, wie ausfüllend Arbeit und Wissenschaft sein können. Und natürlich für's Korrekturlesen.

Ich danke meiner Tochter Johanna, die mich jeden Tag von aller Arbeit ablenkt und mir eine andere Welt zeigt.