



Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen

Stand August 2008

- 3 Pränatal- und Geburtsmedizin
 - 3.2 Infektionen in Schwangerschaft und Geburtshilfe
 - 3.2.2 Antimykotische Therapie der vaginalen Hefepilz-Kolonisation von Schwangeren zur Verhütung von Kandidamykosen beim Neugeborenen
-

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft Infektionen und Infektionsimmunologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe (AGII)

Antimykotische Therapie der vaginalen Hefepilz-Kolonisation von Schwangeren zur Verhütung von Kandidamykosen beim Neugeborenen

AWMF 015/042 (S1)

Das Vorkommen von fakultativ pathogenen Hefepilzen beim Menschen ist nicht physiologisch, obwohl je nach Alter, Geschlecht, Zahnstatus und Gesundheit 20–90% der untersuchten Menschen intestinal von Kandidaarten besiedelt sind (6). Die vaginale Kolonisation findet vom Digestionstrakt aus statt, weist bei gesunden, prämenopausalen, nicht schwangeren Frauen eine Häufigkeit von etwa 10–20% auf und tritt gelegentlich als Vulvovaginalkandidose klinisch in Erscheinung. Die intestinale Kolonisation, über deren Folgen für das Wohlbefinden, die Gesundheit, die Immunologie etc. noch relativ wenig bekannt ist, kann bei abwehrgeschwächten Erwachsenen, insbesondere aber bei Frühgeborenen, zu einer Kandidasepsis führen.

In etwa 90–95% der Fälle wird die Vaginalkandidose durch *Candida albicans* verursacht, in 2–5% durch *Candida glabrata* und daneben durch ungefähr zehn weitere Arten, z. B. *Candida krusei*, *Candida tropicalis*, *Candida guilliermondii*, *Candida parapsilosis*, *Candida kefyr* (ehemals *C. pseudotropicalis*) (17).

Candida albicans hat Östrogenrezeptoren. Auch deshalb wird in der Schwangerschaft das Wachstum von Hefepilzen in der Scheide begünstigt, so dass bei nicht antimykotisch behandelten Frauen in der 40. Schwangerschaftswoche die Prävalenz rund 35% beträgt (13).

Post partum können Hefepilze in der Scheide der Mutter nur noch in etwa 5–7% nachgewiesen werden. Eine konnatale Kandidasepsis bei stehender Fruchtblase ist sehr selten.

Das Nativpräparat aus Vaginalsekret ist selbst bei einer akuten Vaginalkandidose nur in etwa 80% positiv, so dass die Hefepilzkultur aus Vaginalsekret unverzichtbar ist, wenn im Nativpräparat keine Sprosszellen oder Pseudomyzellen gesehen

3.2.2 Antimykotische Therapie der vaginalen Hefepilz-Kolonisation von Schwangeren zur Verhütung von Kandidamykosen beim Neugeborenen

werden. Bei kolonisierten asymptomatischen Schwangeren gelingt der Nachweis von Hefepilzen im Nativpräparat nur in etwa 50–60% der Fälle (16).

Bei der vaginalen Geburt kommt es mit etwa 80% Wahrscheinlichkeit zur Übertragung der Hefepilze auf die Haut der Neugeborenen (5, 21). Aufgrund des nachgewiesenen Artenspektrums und stammspezifischer Merkmale der Kandidaarten konnte dieser vertikale Übertragungsweg bewiesen werden (4). Von dort werden Mundhöhle und Intestinaltrakt besiedelt. Selten findet eine Besiedlung des reifen Neugeborenen durch z. B. Krankenhauspersonal statt (22). Schwarze et al. (23) zeigten, dass 20% von 233 reifen Neugeborenen am 28. Lebenstag von *Candida* kolonisiert waren und 14,1%, also fast drei Viertel von ihnen, auch an einer Kandidose erkrankten, wenn keine Prophylaxe erfolgte. Schnell (21, 22) kam zu ähnlichen Ergebnissen und wies darüber hinaus in einer prospektiven Untersuchung an 607 Mutter-Kind-Paaren nach, dass reife, gesunde Neugeborene, die am 7. Lebenstag eine von der vaginalen Geburt erworbene *Candida*-Kolonisation aufwiesen, ein Risiko von 100% für eine Mund- oder Anogenitalkandidose hatten, während Neugeborene, die erst ab der zweiten Lebenswoche über andere Kontakte kolonisiert worden waren, nur in weniger als 40% der Fälle auch erkrankten. Die Kandidoserate von 100% der primär kolonisierten Kinder wurde in einer späteren prospektiven Studie an 214 gesunden Neugeborenen, die durch Hausbesuche am 7., 14. und 21. Lebenstag auf Kolonisation und Infektion durch *Candida* untersucht worden waren, von Römeth (20) bestätigt.

Die Brustwarze der Mutter wird vom trinkenden Kind häufig mit Hefepilzen besiedelt und kann so Quelle für eine Rekolonisation des Kindes, aber auch eine Kandidose der mütterlichen Brustwarze sein (21).

Aus prospektiven Studien ging hervor, dass *Candida albicans* für das reife, gesunde Neugeborene praktisch obligat pathogen ist, da im Fall einer Kolonisation während der ersten Lebenswoche in mindestens 90% der Fälle eine Mund- oder Anogenitalkandidose innerhalb des 1. Lebensjahres resultiert. Der Häufigkeitsgipfel liegt mit etwa 10% aller Neugeborenen in der 3. Lebenswoche (5). Beispielsweise waren am 6. bzw. 14. Lebenstag 13 bzw. 16% der Neugeborenen kolonisiert und 3 bzw. 11,5% infiziert (24), während es am 21. Lebenstag 15,9% kolonisierte und 10,7% infizierte gab (21).

Die Dermatitis seborrhoica infantum und die Erythrodermia desquamativa Leiner sowie seborrhoische Mykide der Kopfhaut werden als Folge von Hefepilzinfektionen aufgefasst (26).

Die unkomplizierte mukokutane Kandidose ist in der pädiatrischen Praxis meist mühelos zu therapieren (10), so dass präventive Maßnahmen vor der Geburt eines reifen Neugeborenen von vielen Pädiatern für unnötig gehalten werden. Dem muss entgegengehalten werden, dass einerseits „Mundsoor“ und „Windeldermatitis“ für das Neugeborene eine erhebliche Beeinträchtigung sind und andererseits ein wichtiges Ziel der präpartalen Prophylaxe die Verhütung lebensbedrohlicher Endomykosen bei entsprechend disponierten Neugeborenen ist (5). Außerdem sind Pilzkulturen bei 100 Schwangeren mit Gabe eines Antimykotikums bei 30 von ihnen kostengünstiger als die Diagnostik und Therapie bei 20 erkrankten

3.2.2 Antimykotische Therapie der vaginalen Hefepilz-Kolonisation von Schwangeren zur Verhütung von Kandidamykosen beim Neugeborenen

Säuglingen¹. Da präventive Maßnahmen in der Gravidität auch nicht aufwendiger als eine postnatale Therapie sind, sollte an der Sanierung der mütterliche Vagina auch vor der Geburt eines reifen Kindes festgehalten werden. Wenn keine präpartale vaginale Prophylaxe betrieben wurde, waren von 607 Müttern bei der Geburt knapp 27% kolonisiert und post partum 18,6% ihrer Kinder auch. Wurde aber eine präpartale vaginale Prophylaxe durchgeführt, so waren von 630 Müttern nur noch 9% kolonisiert und nur noch 3,2% ihrer Neugeborenen mit entsprechend geringerer Quote an Infektionen (21). Diese damals in Wuppertal durchgeführte Studie („Wuppertaler Modell“) konnte später in Bielefeld bei 850 Müttern bestätigt werden (Dissertation Sutyadi 1986, zit. bei [22]).

Besonders gefährdet sind Frühgeborene (2, 3, 9, 11, 12, 18): Etwa 4% der Kinder unter 1500 g und etwa 10% unter 1000 g erleiden eine Kandidämie meist durch intestinale Persorption, wenn keine Prävention betrieben wird. Bei der Obduktion von Neugeborenen wurde in mindestens 2% der Fälle eine Kandidose als Todesursache festgestellt. Bei 1000 Neugeborenen einer Klinik pro Jahr dürfte durchschnittlich mit fünf Frühgeburten unter 1000 g Gewicht und etwa 6–8 unter 1500 g Gewicht zu rechnen sein, so dass jährlich etwa ein Fall einer Kandidämie oder Kandidasepsis angenommen werden muss, wenn keine Prophylaxe betrieben wird. Problematisch sind dabei meist das Fehlen sicherer klinischer Parameter und der unsichere direkte oder indirekte Pilznachweis.

Internationale Empfehlungen zur Pilzprophylaxe bei der Schwangeren zur Vermeidung neonataler Mykosen sind unseres Wissens nach nicht bekannt, obwohl der Wert dieser einfachen Maßnahmen seit der prospektiven Studie von Schnell (21) belegt ist. Deshalb wird zusammen mit Malicke und Rieth seit mehr als 30 Jahren (14), mit Blaschke-Hellmessen seit 1968 (5) und mit Schnell seit 1982 (21) empfohlen:

1. Anlegen einer Pilzkultur aus der Vagina ab der 34. Schwangerschaftswoche, z. B. auf Sabouraud-Glukose-Agar oder einem anderen geeigneten Agar zur Anzucht von Candidaarten* (siehe Endnote auf der letzten Seite).
2. Intravaginale Therapie mit geeigneten Polyen- (Nystatin, Amphotericin B) oder Azol-Antimykotika (Imidazole, wie z. B. Clotrimazol, Econazol-Nitrat, Miconazol-Nitrat, Fenticonazol-Nitrat u.a.) bei Nachweis von Hefepilzen, unabhängig von klinischen Beschwerden. Imidazole sind in Studien dem Nystatin hinsichtlich Heilungs- und Rückfallquoten leicht überlegen (8). Die Einzosis-Therapie mit Imidazolen ist wegen ihrer besseren Compliance bei gleicher Wirksamkeit vorzuziehen. Die Einnahme oraler Triazole (z. B. Fluconazol, Itraconazol) ist in der Schwangerschaft nicht erlaubt, während Imidazole für die vaginale Therapie in allen drei Trimestern als unschädlich für den Embryo bzw. Feten gelten (8, 19).

¹ Eine „antimykotische Prophylaxe“ in der 34. bis 36. Schwangerschaftswoche wurde von 1985 bis 1987 in den Mutterschaftsrichtlinien vorgeschrieben, leider ohne vorherige Diagnostik. Sie wurde daraufhin (leider ersatzlos) gestrichen. Mit den zuständigen Gremien sollte deshalb erörtert werden, inwieweit das Anlegen einer Pilzkultur aus der Vagina ab der 34. Schwangerschaftswoche, wie oben empfohlen, Eingang in die Mutterschaftsrichtlinien finden kann. Wir halten dies aus den genannten Gründen für sinnvoll, auch wenn man das gegenwärtig noch nicht als Standard voraussetzen kann.

3.2.2 Antimykotische Therapie der vaginalen Hefepilz-Kolonisation von Schwangeren zur Verhütung von Kandidamykosen beim Neugeborenen

3. Bei drohender Frühgeburt müssen Pilzkultur und ggf. Therapie individuell früher erfolgen.
4. Eine Therapie des asymptomatischen Partners ist nicht erforderlich.

Mit diesen Maßnahmen kann die Rate der vaginalen Hefekolonisation von 30–40% auf unter 10% und die der neonatalen Infektionen von über 10% auf 1–2% in den ersten 4 Lebenswochen gesenkt werden. Falls wenige Hefezellen in der mütterlichen Vagina nach der Therapie persistieren sollten, findet keine signifikante Vermehrung innerhalb von vier Wochen statt, so dass ebenfalls eine Verringerung des neonatalen Infektionsrisikos resultiert (21).

Es ist von Neonatologen noch nicht entschieden, ob bei kleinen Frühgeborenen eine lokal intestinale Polyen-Prophylaxe (1) oder eine systemische Fluconazol-Prophylaxe der bessere Weg sei.

Wir empfehlen für Neugeborene unter 1500 g Geburtsgewicht und erforderlicher Intensivtherapie im Fall einer positiven Pilzkultur aus z. B. Mundhöhle oder Stuhl eine mehrwöchige Prophylaxe mit oral applizierten Polyenen (Nystatin-Glyzerol-Suspension 3 x 100.000 IE täglich oder Amphotericin B 4 x 0,2 ml = 80 mg zur Reduktion der intestinalen Kolonisation (23, 25).

Literatur

1. Austin NC, Darlow B. Prophylactic oral anti-fungal agents to prevent systemic candida infection in preterm infants (protocol for a Cochrane review). The Cochrane Library 2002; 3. Oxford: Update Software
2. Baley J E, Kliegmann RM, Boxerbaum B, Fanaroff AA. Fungal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 1986; 78: 225–232
3. Banister E. Gastrointestinal Colonization with Yeast species and Candida Septicemia in very low birth weight infants. *Mycoses* 1990; 33: 20–23
4. Blaschke-Hellmessen R. Experimentelle Untersuchungen zur Epidemiologie der Hefepilzkrankungen bei Säuglingen und Kleinkindern. *Mykosen* 1972; 15: 23–26
5. Blaschke-Hellmessen R. Subpartale Übertragung von Candida und ihre Konsequenzen. Subpartal transmission of Candida and its consequences. *Mycoses* 1998; 41 (Suppl 2): 31–36
6. Blaschke-Hellmessen R. Standorte für Candida aus medizinisch-hygienischer Sicht. *Mycoses* 1999; 42 (Suppl 1): 22–29
7. Blaschke-Hellmessen R, Schnell JD, Spitzbarth H, Mendling W. Subpartale Übertragung von Sprosspilzen von der Mutter auf das Kind. *Frauenarzt* 2006; 47: 714–723
8. Coleman TK, Rogers PD, Cleary JD, Chapman SW. Antifungal Therapy During Pregnancy. *Clin Inf Dis* 1998; 27: 1151–1160
9. Faix RG, Kovarik SM, Shaw TR, Johnson RV. Muccocutaneous and invasive candidiasis among very low birth weight (1.500 g) infants in intensive care nurseries: a prospective study. *Pediatrics* 1989; 83: 101–107
10. Hoppe JE. Treatment of oropharyngeal candidiasis and candidal diaper dermatitis in neonates and infants: review and reappraisal. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 885–894
11. Kossoff EH, Buescher ES, Karlowicz MG. Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 504–508
12. Laskus A, Mendling W, Schmidt A. Ist die Candida-Septikämie bei Frühgeborenen eine nosokomiale Infektion? *Mycoses* 1998; 41 (Suppl 2): 37–40
13. Niemann D, Mendling W, Tintelnot K. Prospektive Studie zum Nachweis von Candidaspezies im Vaginalsekret unter besonderer Berücksichtigung von Candida dubliniensis. Dissertation Charité Berlin 2005

3.2.2 Antimykotische Therapie der vaginalen Hefepilz-Kolonisation von Schwangeren zur Verhütung von Kandidamykosen beim Neugeborenen

14. Malicke H, Rieth H. Soorprophylaxe bei Neugeborenen. *Mykosen* 1967; 10: 383–390
15. McGuire, W, Clerihew L, Austin NC. Prophylactic intravenous antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. *The Cochrane Library* 2004; 1. Oxford. Update Software
16. Mendling W. Vaginalmykosen. In: Tietz H-J, Mendling W. *Haut- und Vaginalmykosen*. Blackwell, Berlin, Wien, 2001
17. Mendling W, Seebacher C. Guideline vulvovaginal candidosis. *Mycoses* 2003; 46: 365–369
18. Müller F, Elstner S, Schloesser R, Groll AH, Roos R. Systemic fungal infections in preterm infants in Germany. 41th ICAAC 2001; Abstract J-833, p. 384, Chicago, USA
19. Paulus WE, Lauritzen C. (Hrsg.). *Medikamente und Schadstoffe in der Schwangerschaft und Stillzeit*. Spitta Verlag, Balingen, 2003
20. Römeth H. Das Morbiditätsrisiko junger Säuglinge durch Hefepilze. Dissertation, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, 1993
21. Schnell JD. Vaginalmykose und perinatale Pilzinfektion. S. Karger, Basel, 1982
22. Schnell JD. „Soorprophylaxe“ in der Schwangerschaft. *Frauenarzt* 1986; 5: 19–26
23. Schwarze R (Koordinator). Candidose. In: Dtsch. Ges. f. pädiatr. Infektiol. e.V. (DGPI) (Hrsg.). *Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. 4. Aufl. 2003, 225–237
24. Schwarze R, Blaschke-Hellmessen R, Hinkel GK, Hoffmann H, Weigl J. Untersuchungen zur Soorprophylaxe Neugeborener. I. Mitteilung: Wirksamkeit einer Fungicin-(Nystatin-) Prophylaxe bei gesunden Neugeborenen. *Kinderärztl Prax* 1976; 305–314
25. Schwarze R, Blaschke-Hellmessen R, Pappisch M. Orale Applikation von Nystatin und Amphotericin B zur Prophylaxe und Therapie von Candidamykosen bei Risikoneugeborenen. In: Sitzmann FC (Hrsg.). *Infektionen mit Parasiten und Pilzen im Kindesalter*. Hans Marseille Verlag, München, 1995: 199–210
26. Seebacher C. Zur Ätiologie und Pathogenese der Dermatitis seborrhoica infantum. *Mykosen* 1981; 24: 209–215

Methodenreport

Erstfassung

2004

Überarbeitung

2006

Angenommen durch den DGGG-Vorstand im Juli 2006.

Gültigkeit bestätigt

2008

Autoren:

W. Mendling, Vivantes-Frauenkliniken Am Urban und im Friedrichshain, Berlin (federführender Erstautor) und H. Spitzbart, Erfurt.

Unter Mitarbeit von R. Blaschke-Hellmessen, Friedewald, U. B. Hoyme, Erfurt, J. Martius, Agatharied, F.-M. Müller, Heidelberg, J.D. Schnell, Bielefeld und R. Schwarze, Dresden durch Ergänzungen oder Kritik.



3.2.2 Antimykotische Therapie der vaginalen Hefepilz-Kolonisation von Schwangeren zur Verhütung von Kandidamykosen beim Neugeborenen

Für die Verfasser:

Prof. Dr. med. W. Mendling

Direktor der Vivantes-Frauenkliniken

Am Urban und im Friedrichshain

Landsberger Allee 49

10249 Berlin

E-Mail: werner.mendling@vivantes.de

© DGGG 2008