

**GESCHICHTE  
DER ERFORSCHUNG  
UND DER THERAPIE  
VON MYKOSEN  
IN DER GYNÄKOLOGIE  
UND GEBURTSHILFE**

Gisela Scheininger



Aus der Klinik und Poliklinik  
für Frauenheilkunde und Geburtshilfe - Grosshadern  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. H. Hepp

**GESCHICHTE DER ERFORSCHUNG  
UND DER THERAPIE VON MYKOSEN  
IN DER GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE**

DISSERTATION  
ZUM ERWERB DES DOKTORGRADES DER MEDIZIN  
AN DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

VORGELEGT VON  
GISELA SCHEININGER  
AUS  
KEMPTEN  
2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Dr. E.R. Weissenbacher
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. K. Friese
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter.	Prof. Dr. H. Spitzbart
Dekan:	Prof. Dr. Dr.h.c. K. Peter
Tag der mündlichen Prüfung:	18.11.2004



*Meinen Eltern  
und  
Christoph*

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>AUFGABENSTELLUNG UND ZIELSETZUNG</b> .....	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>DER BEGINN DER MYKOLOGIE</b> .....	<b>4</b>
3.1	DIE ENTDECKUNG DES FAVUSERREGERS .....	4
3.2	FRÜHE ENTDECKUNGEN AUF DEM GEBIET DER DERMATOMYKOSEN .....	6
3.3	ERSTE ERKENNTNISSE AUF DEM GEBIET DER "SOORERKRANKUNGEN" .....	7
3.3.1	<i>Candida-geschichtlicher Überblick</i> .....	7
3.3.2	<i>Die ersten Erkenntnisse über den "Soorpilz"</i> .....	8
3.4	DIE SOORMYKOSEN IN DER PÄDIATRIE .....	10
3.5	INTERDIGITALE SOORMYKOSEN .....	11
3.6	FRÜHE ENTDECKUNGEN ZUR FRAGE DES IMMUNITÄTSSTATUS BEI HEFEPILZBEFALL.....	11
3.7	DIE ERFORSCHUNG DER SYSTEMMYKOSEN .....	12
3.7.1	<i>Die Entdeckung der Aspergillose</i> .....	12
3.7.2	<i>Die Entdeckung der Aktinomykose</i> .....	13
3.7.3	<i>Die Entdeckung der Coccidioidomykose</i> .....	13
3.7.4	<i>Die Entdeckung der Cryptococcose</i> .....	14
3.7.5	<i>Weitere Systemmykosen</i> .....	14
3.8	ERSTE TIERVERSUCHE AUF DEM GEBIET DER MYKOLOGIE.....	15
3.9	FRÜHE ENTDECKUNGEN AUF DEM GEBIET DER INFektionsBIOLOGIE DER MYKOSEN.....	16
<b>4</b>	<b>DIE WEITERE ENTWICKLUNG DER MYKOLOGISCHEN FORSCHUNG</b> .....	<b>18</b>
<b>5</b>	<b>DIE TAXONOMIE DES "SOORPILZES"</b> .....	<b>20</b>
<b>6</b>	<b>MYKOSEN IN DER GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE</b> .....	<b>23</b>
6.1	ALLGEMEINES .....	23
6.1.1	<i>Einteilung der durch Pilze verursachten Erkrankungen</i> .....	23
6.1.2	<i>Einteilung der Erreger von Mykosen</i> .....	23
6.1.2.1	Dermatophyten in der Gynäkologie und Geburtshilfe .....	24
6.1.2.2	Schimmelpilze in der Gynäkologie und Geburtshilfe.....	24
6.1.2.3	Hefen in der Gynäkologie und Geburtshilfe.....	25
6.1.3	<i>Nomenklatur der Mykosen</i> .....	25
6.2	ZUR GESCHICHTE DER MYKOLOGIE IN GEBURTSHILFE UND GYNÄKOLOGIE .....	26
6.2.1	<i>Zur Geschichte der Mykologie in der Geburtshilfe</i> .....	26
6.2.2	<i>Candidamykosen bei Früh- und Risikogeborenen</i> .....	35
6.2.3	<i>Zur Geschichte der Mykologie auf dem Gebiet der Gynäkologie</i> .....	36

6.2.4	<i>Aktueller Wissenssstand der gynäkologischen Mykologie</i> .....	46
6.2.4.1	Gesichertes Wissen .....	46
6.2.4.1.1	Infektion .....	46
6.2.4.1.2	Artenspektrum.....	46
6.2.4.1.3	Kolonisation .....	47
6.2.4.1.4	Klinische Symptomatik von Vulvovaginalcandidosen .....	47
6.2.4.1.4.1	Klinische Bilder der Vulvacandidose .....	47
6.2.4.1.4.2	Klinische Bilder der Vaginalcandidose .....	48
6.2.4.1.4.3	Rezidivierende Formen der Vaginalcandidose .....	48
6.2.4.2	Neue Untersuchungen und Erkenntnisse .....	50
6.2.4.2.1	Partnertherapie .....	50
6.2.4.2.2	Darmsanierung .....	50
6.2.4.2.3	Die Bedeutung von Stress und psychosozialen Risikofaktoren in der Entstehung von Vulvovaginalmykosen .....	51
<b>7</b>	<b>GESCHICHTE DER THERAPIE DER VULVOVAGINALMYKOSEN.....</b>	<b>52</b>
7.1	ERSTE THERAPIEVERSUCHE .....	52
7.2	BORSÄUREVERBINDUNGEN .....	54
7.3	FARBSTOFFE .....	55
7.3.1	<i>Pyoktanin</i> .....	55
7.3.2	<i>Triphenylmethanfarben</i> .....	55
7.3.2.1	Gentianaviolett .....	56
7.3.2.2	Malachitgrün und Brillantgrün .....	57
7.3.2.3	Fuchsin .....	59
7.4	POLYENE .....	59
7.4.1	<i>Allgemeines</i> .....	59
7.4.2	<i>Wirkungsmechanismus der Polyene</i> .....	61
7.4.3	<i>Nystatin</i> .....	61
7.4.4	<i>Amphotericin B</i> .....	65
7.4.5	<i>Natamycin (Pimaricin)</i> .....	67
7.4.6	<i>Candicidin</i> .....	68
7.5	ANDERE ANTIBIOTIKA .....	69
7.5.1	<i>Griseofulvin</i> .....	69
7.6	AZOLANTIMYKOTIKA .....	70
7.6.1	<i>Wirkungsmechanismus</i> .....	71
7.6.2	<i>Geschichte der Azolantimykotika</i> .....	71
7.6.3	<i>Einteilung der Imidazole</i> .....	73
7.6.4	<i>Erste Generation: Topisch aktive Azolderivate</i> .....	74
7.6.4.1	Clotrimazol .....	74
7.6.4.2	Miconazol.....	76
7.6.4.3	Econazol .....	78
7.6.4.4	Isoconazol.....	81
7.6.4.5	Tioconazol.....	82
7.6.4.6	Fenticonazol.....	83
7.6.4.7	Oxiconazol .....	84
7.6.4.8	Bifonazol .....	86
7.6.4.9	Sulconazol.....	87
7.6.4.10	Butoconazol .....	88

7.6.5	<i>Zweite Generation: Oral aktive Azolderivate</i>	89
7.6.5.1	Ketoconazol	89
7.6.5.1.1	Entwicklung und Indikation	89
7.6.5.1.2	Nebenwirkungen von Ketoconazol	92
7.6.5.2	Bay-I-9139	94
7.6.5.3	SM-4470	95
7.6.6	<i>Dritte Generation: Die Triazole</i>	96
7.6.6.1	Terconazol	96
7.6.6.2	Fluconazol	98
7.6.6.2.1	Allgemeines	98
7.6.6.2.2	Fluconazol zur Therapie von Vulvovaginalmykosen	100
7.6.6.2.3	Fluconazol in der Therapie der rezidivierenden Candidiasis	101
7.6.6.3	Itraconazol	102
7.7	ANTIMYKOTIKA IN ENTWICKLUNG	105
7.7.1	<i>Neue Triazole</i>	105
7.7.1.1	Voriconazol	106
7.7.1.2	Posaconazol	108
7.7.1.3	Ravuconazol	109
7.7.2	<i>Echinocandine</i>	110
7.7.2.1	Allgemeines	110
7.7.2.2	Caspofungin	111
7.7.2.3	Anidulafungin	112
7.7.2.4	Micafungin	112
7.7.2.5	Zusammenfassung	113
7.7.3	<i>Sordarin-Derivate</i>	113
7.7.4	<i>Nikkomycine</i>	113
7.8	NATÜRLICHE ANTIMYKOTIKA	114
7.8.1	<i>Laktobazillus</i>	114
7.8.2	<i>Grundimmunisierung mit Gynatren®</i>	115
7.8.3	<i>Knoblauch (Allium sattivum)</i>	115
7.8.4	<i>Zubereitungen von Solanum nigrescens</i>	116
7.8.5	<i>"Hausmittel"</i>	116
7.8.6	<i>Homöopathische Empfehlungen</i>	116
7.9	THERAPIE DURCH DIÄT	117
<b>8</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>118</b>
<b>9</b>	<b>DERZEITIGER STAND DER THERAPIEEMPFEHLUNGEN</b>	<b>130</b>
<b>10</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>132</b>
<b>11</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>133</b>
<b>12</b>	<b>LEBENS LAUF</b>	<b>213</b>

# 1 EINLEITUNG

Die Vulvovaginalmykose gehört noch immer zu den häufigsten Erkrankungen, mit denen ein Gynäkologe in der täglichen Praxis konfrontiert wird und den Erfahrenen stellen heutzutage weder die Diagnose noch die Therapie vor grössere Probleme.

Zur sicheren Diagnose genügt im allgemeinen die Beurteilung des Nativabstriches unter dem Phasenkontrastmikroskop sowie die Anzuchtung einer Pilzkultur. Für die Therapie steht mittlerweile eine Vielzahl an sehr potenten Medikamenten in diversen Anwendungsformen zur Verfügung.

Heute weiss man, dass Pilzinfektionen in der Gynäkologie -im Gegensatz zur Dermatologie und Intensivmedizin- fast ausschliesslich von Hefepilzen verursacht werden. Doch obwohl vaginale Candidosen und Fluor wahrscheinlich schon seit der Antike bekannt sind, wurden diese Beschwerden erst Mitte des neunzehnten Jahrhunderts überhaupt mit einer mikrobiellen Infektion in Zusammenhang gebracht (620). Die erste Veröffentlichung, in der ein Hefepilz für vaginalen Fluor verantwortlich gemacht wurde, stammt von *Wilkinson* aus dem Jahre 1849 (615).

Doch zunächst mussten Pilze und deren pathogene Bedeutung erst einmal entdeckt werden. Wie allgemein bekannt, begann die deutsche Mykologie im Jahr 1839 als *Schönlein*, angeregt durch die Entdeckungen des Italieners *Bassi* seine kurze Mitteilung über den "Favus" veröffentlichte (518). Ihm folgten Beiträge von *Remak*, *Gruby*, *Malmsten*, *Eichstedt*, *Bärensprung*, *Langenbeck* und anderen. Innerhalb kurzer Zeit kam es zu einer Fülle von Erstbeschreibungen neu entdeckter Pilzarten, in die erst *Sabouraud* in seinem Werk "Les teignes" eine gewisse Ordnung bringen konnte (462, 463, 213, 215, 216, 217, 218, 377, 144, 20, 313, 494, 495).

Auch in der deutschsprachigen Gynäkologie und Geburtshilfe sind mykologische Themen seit etwa 150 Jahren bekannt. Sie wurden lange Zeit nicht von Gynäkologen, sondern von Mikrobiologen und Dermatologen bearbeitet. In der Geburtshilfe galt das Hauptinteresse zunächst der Erforschung des "Soors" bei Neugeborenen, denn in früheren Zeiten nahm diese Erkrankung oft einen wesentlich dramatischeren Verlauf als heute.

*Berg, Mayer, Martin, von Winckel, Haussmann, Kehrer* und *Epstein* waren die Ersten, die das Ziel verfolgten, die Ursache und Therapiemöglichkeiten dieser Erkrankung zu erforschen (44, 355, 350, 599, 190, 285, 227).

Bis durch Frau *Blaschke-Hellmessen* der endgültige Nachweis einer subpartalen Übertragung von der Mutter zum Neugeborenen gelang, bedurfte es über 100 Jahre ständiger Nachweise und deren Wiederholungen um die pathogene Bedeutung von Hefepilzen im Falle des kindlichen Soors zu beweisen und der Forderung nach einer "pilzfreien" Geburt Ausdruck zu verleihen.

Auf gynäkologischem Gebiet galten die ersten mykologischen Untersuchungen den Vaginalmykosen und deren Therapiemöglichkeiten. Sie wurden von den Gynäkologen *Martin, Haussmann, v. Winckel, Döderlein* und *Colpe* durchgeführt (350, 227, 599, 131, 93).

Bis in die fünfziger Jahre des letzten Jahrhunderts konzentrierte sich die gynäkologische Mykologie vor allem auf den anglo-amerikanischen Raum und erst durch die Entdeckung des ersten spezifischen Antimykotikums Nystatin im Jahr 1950 konnte auch das Interesse in Europa wieder belebt werden. Die Einführung dieses Wirkstoffes und die Entdeckung von Amphotericin B im Jahr 1957 eröffneten plötzlich ganz neue Therapiemöglichkeiten und verliehen der Mykologie einen deutlichen Aufschwung.

Vor der Einführung dieser ersten spezifischen Antimykotika bedeutete die Behandlung einer Vulvovaginalmykose oft eine besondere Herausforderung für den behandelnden Arzt und die Patientin. Zur Anwendung kamen die üblichen alkoholischen Lösungen, verschiedene Farbstofflösungen und Borsäureverbindungen. Neben den unangenehmen Reizerscheinungen erforderte auch die meist sehr lange Therapiedauer grosse Geduld.

Seit Beginn der sechziger Jahre nahm die weitere Erforschung und Entwicklung immer neuer Antimykotika einen rasanten Verlauf. 1969 wurde mit der Einführung von Clotrimazol die "Azol-Ära" eingeleitet, die folgende Entwicklung der Azole war enthusiastisch, verschiedene Arzneifirmen entwickelten innerhalb kurzer Zeit neue Verbindungen.

Mit den oralen Triazolderivaten stehen heute sehr potente Medikamente zur Verfügung, die bis auf wenige Ausnahmen eine problemlose Eliminierung von Hefepilzen im weiblichen Genitaltrakt ermöglichen.

## **2 AUFGABENSTELLUNG UND ZIELSETZUNG**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist, den langen Weg von der Erstbeschreibung eines Pilzes als humanpathogenen Erreger bis zum heutigen Kenntnisstand aufzuzeigen, wobei der Schwerpunkt des Interesses auf der Entwicklung innerhalb der Gynäkologie und Geburtshilfe liegt.

Zunächst wird der Beginn der Mykologie mit den ersten Entdeckungen und Beschreibungen humanpathogener Pilze und den jeweils durch sie hervorgerufenen Krankheiten beleuchtet. Besondere Aufmerksamkeit wird dabei der Erforschung und Beschreibung der Hefepilze gewidmet.

Als nächstes soll die historische Entwicklung der Erforschung der für die Geburtshilfe und Gynäkologie bedeutsamsten Mykosen, nämlich des Neugeborenensoors und der Vulvovaginalmykose genauer betrachtet werden. Dabei geht es auch um folgende Fragen: Wo lagen zu den unterschiedlichen Zeiten die Schwerpunkte, welche Probleme wurden diskutiert?

Zum anderen soll die Entwicklung der therapeutischen Möglichkeiten von den ersten unspezifischen Behandlungsversuchen, über die Farbstoffe und spezifischen Antimykotika wie den Polyenen und Imidazolen bis zu den aktuellen Therapieempfehlungen in der Gynäkologie und Geburtshilfe nachgezeichnet werden.

Zur Literaturrecherche am Computer wurde das Suchsystem Google verwendet, ausserdem die medizinischen Dateien Medline (über PubMed), Embase und Ciscom, sowie die elektronischen Datenbanken der LMU München.

Publikationen und Monographien, die vor dem Jahr 1966 erschienen, konnten in der Bayrischen Staatsbibliothek, der medizinischen Lesehalle der LMU München, sowie im Institut für Geschichte der Medizin der LMU München gefunden werden.

### 3 DER BEGINN DER MYKOLOGIE

Der eigentliche Beginn der Mykologie liegt im oberitalienischen Städtchen Lodi, wo *Bassi* 1836 feststellte, dass der sogenannten Kalksucht der Seidenraupen ein Pilzbefall zugrunde liegt. Ihm gelang es, einen Pilz, der heute *Beauveria Bassiana* genannt wird, aufzufinden (32, 39, 40, 41). Bestätigt wurde seine Entdeckung 1838 vom Direktor des Pariser Naturhistorischen Museums *Audouin*, einem Botaniker, dem *Bassi* eine Kopie seines Buches "Del mal del segno, calcinaccio o moscardino" und infizierte Seidenraupen zukommen liess (18).

In Österreich befasste sich zur etwa gleichen Zeit der Wiener Botaniker *Unger* als erster mit dem Gedanken, dass Pflanzen durch andere Pflanzen erkranken können. 1833 veröffentlichte er die Monographie "Die Exantheme der Pflanzen und einige mit diesen verwandte Krankheiten der Gewächse, pathogenetisch und nosographisch dargestellt" (577).

#### 3.1 Die Entdeckung des Favuserregers

Als Begründer der deutschen Mykologie gilt *Schönlein*, der, angeregt durch die Entdeckungen von *Bassi*, *Audouin* und *Unger*, vermutete, dass auch Erkrankungen des Menschen durch pflanzliche Parasiten verursacht werden könnten.

Nachdem er zunächst *Bassis* und *Audouins* Versuche mit Seidenraupen wiederholte und bestätigen konnte, wurde er nach eigenen Worten "wieder an seine Ansicht von der pflanzlichen Natur mancher Impetigines erinnert"(518).

*Schönlein*, damals Direktor der Medizinischen Klinik in Zürich, untersuchte deshalb Scutula aus Krankheitsherden von Patienten, die an Porrigo lupinosa, der heute *Tinea capitis favosa* genannten Erkrankung litten, unter dem Mikroskop auf etwaige Pilzrelikte. 1839 veröffentlichte er in nur 23 Zeilen seine berühmte Abhandlung "Zur Pathogenie der Impetigines". Er schrieb darin: "Da ich gerade glücklicher Weise einige Exemplare von Porrigo lupinosa W. im Hospitale hatte, so machte ich mich an die nähere Untersuchung, und gleich

die ersten Versuche liessen keinen Zweifel über die Pilz-Natur der sogenannten Pusteln" (518).

*Schönlein* brachte mit seiner Entdeckung nicht nur erstmals einen Pilz mit einer Hautkrankheit in Zusammenhang, sondern er war auch der Erste, der überhaupt einen Mikroorganismus für eine Erkrankung des Menschen verantwortlich machte. Seine Hoffnung, dass es ihm gelingen würde später auch bei anderen Hauterkrankungen Pilze als Ursache zu finden, hat sich nicht erfüllt.

Als *Schönlein* 1839 als Professor für Innere Medizin an die Universitätsklinik Berlin berufen wurde, fand er dort jedoch in *Remak* einen sehr engagierten Schüler, dessen Hauptinteresse schon seit vielen Jahren der Erforschung von Pilzen galt. Schon 1835 hatte dieser bei seinen mikroskopischen Studien in Favusborken fädige Strukturen entdeckt, sie aber nach eigenen Worten nicht als pilzbedingt angesehen. 1842 übertrug er im Selbstversuch Favuskrusten auf die Haut und bewies damit in seiner Veröffentlichung über die "Gelungene Impfung des Favus" die infektiöse Natur der "Pusteln" (462).

Als Privatassistent *Schönleins* (von 1843 bis 1848) gelang es *Remak* den Erreger des Favus auch ausserhalb der Haut, auf Apfelscheiben zu kultivieren. In seiner umfassenden Monographie von 1845 "Diagnostische und pathogenetische Untersuchungen in der Klinik des Geheimrats Dr.Schönlein" beschrieb er den "Favuspilz" eingehend, fügte zahlreiche genaue Zeichnungen bei und nannte in zu Ehren Schönleins "Achorion Schönleini" (463).

Lange Zeit war umstritten, ob *Schönlein* oder *Remak* als Entdecker des Favuserregers zu gelten hat, 1854 äusserte *Virchow* in einem Nachruf nach dem Tode Schönleins, dass dieser durch seine Mitteilung der eigentliche Begründer der Dermatomykosen gewesen sei und auch in der bekannten Abhandlung *Seeligers* wird dieser Streit zugunsten *Schönleins* entschieden (595, 528).

### 3.2 Frühe Entdeckungen auf dem Gebiet der Dermatomykosen

Schönleins Befunde über den Favus wurden 1841 von dem in Paris lebenden ungarischen Arzt *Gruby* endgültig bestätigt (213). Ihm gelangen in der Folge mehrere wichtige Beobachtungen: 1842 beschrieb er das Trichophyton *ecothrix* als Verursacher der Sycosis parasitaria, 1843 das Microsporon *Audouini* als Erreger der Tinea tonsurans und 1844 das Trichophyton *tonsurans* beim Ringwurm (215, 216, 217, 218).

1845 beobachtete auch *Malmsten* in Stockholm einen Erreger der Tinea tonsurans, den er Trichophyton *tonsurans* nannte (377).

Über die Bedeutung der humanpathogenen Wirkungen der Pilze wurde nach diesen ersten Publikationen heftig diskutiert. Zu dieser Zeit orientierte sich die Klassifikation der Hauterkrankungen nämlich nach rein morphologischen Gesichtspunkten ohne deren Ätiologie zu beachten. So wurden zum Beispiel alle haarlosen Bezirke der Kopfhaut als gleiche Krankheit betrachtet und die Alopecia areata mit der Tinea tonsurans gleich gesetzt. Da sich die mykologischen Forschungen aber gerade auf einen Teilbereich der Dermatologie, nämlich den Erkrankungen des behaarten Kopfes beschränkten, kam es natürlich zu den unterschiedlichsten Ergebnissen der verschiedenen Forscher (633).

1846 entdeckte *Eichstedt* in Greifswald in der Pityriasis versicolor, einer Krankheit, die bisher für eine reine Schmutzkrankheit gehalten wurde, das Microsporon *furfur*. In den abgeschabten Schuppen konnte er mit dem in der Klinik neu erworbenen Mikroskop "Pilzfäden" in grossen Mengen erkennen. Noch im gleichen Jahr wurden seine Befunde in den in Weimar herausgegebenen "Neuen Notizen aus dem Gebiete der Natur- und Heilkunde" unter dem Titel "Pilzbildung in der Pityriasis versicolor" veröffentlicht und in dem von *v.Rokitansky* herausgegeben "Handbuch der Pathologie" erwähnt (144). *Eichstedt* gab dem Pilz keinen eigenen Namen, so dass der Biologe *Robin* ihn 1853 Microsporon *furfur* und der Botaniker *Baillon* ihn 1892 zu Ehren des Pariser Pathologen *Malassez* *Malassezia furfur* nannte.

1855 wies *Bärensprung* darauf hin, dass der Herpes inguinalis und 1864 *Köbner*, dass das Ekzema marginatum durch Pilze verursacht wird (20, 21).

Bis zum Ende des neunzehnten Jahrhunderts konnte eine grosse Menge von Informationen über die klinischen Erscheinungsbilder von Pilzkrankungen und über verschiedene Pilzarten zusammengetragen werden. Vor allem in Frankreich wurde unter *Sabouraud*, der seit 1892 in Paris als Dermatologe tätig war, die Lehre von den humanpathogenen Dermatophyten und den durch sie verursachten Mykosen der Haut weiter entwickelt. Schon in seiner Dissertationsarbeit im Jahre 1894 hatte sich *Sabouraud* mit den Trichophytien des Menschen beschäftigt. Er war es auch, dem es als erster gelang eine gewisse Ordnung in die Fülle der entdeckten und gezüchteten Hautpilze zu bringen. 1910 veröffentlichte er sein berühmtes Werk "Les teignes", das über Jahrzehnte als Standardwerk der medizinischen Mykologie galt (494, 495).

### **3.3 Erste Erkenntnisse auf dem Gebiet der "Soorerkrankungen"**

#### **3.3.1 Candida-geschichtlicher Überblick**

Soor als klinisches Erscheinungsbild wurde bereits in der Antike beobachtet. Schon *Hippokrates* beschrieb in seinen "Epidemien" zwei Fälle von oralen Aphthen, mit denen er wahrscheinlich Soor meinte und auch unter *Galens* Schriften findet man mehrere Beschreibungen von Aphthen des Mundes und deren häufigem Vorkommen bei Kindern (246, 171).

Auch in den Tagebuchaufzeichnungen von *Pepy* aus dem Jahre 1665 wird die Erkrankung erwähnt. Das Erscheinungsbild einer oralen und gastrointestinalen Candidiasis wurde 1771 in einem Pädiatrietext und 1784 von *Underwood* beschrieben (620, 485, 578). 1747 brachte *Astruc* das Auftreten von Aphthen der Mundschleimhaut mit stark säurehaltigem Speichel in Zusammenhang (17). In einem Pariser Waisenhaus sollen im Jahre 1741 sogar 5 von 6 Kindern an Soor gestorben sein, so dass einige Jahre später die französische "Société Royale de Médecine" eine hohe Prämie für die Erforschung dieser Erkrankung aussetzte (486).

Trotzdem dauerte es noch bis fast zur Mitte des neunzehnten Jahrhunderts bis der Erreger der Soorerkrankung entdeckt wurde.

### 3.3.2 Die ersten Erkenntnisse über den "Soorpilz"

Fast zur gleichen Zeit wie der Favuspilz wurde auch der Soorpilz zum ersten Mal beschrieben: 1839 entdeckte ihn *Bernhard von Langenbeck* im Darmkanal eines Kindes, das an Typhus verstorben war. Obwohl *Langenbeck* ihn bereits als Pilz erkannte, hielt er ihn fälschlicherweise für den Erreger des Typhus. Trotzdem war er einer der ersten Wissenschaftler, der überhaupt einen Mikroorganismus mit einem pathologischen Prozess in Zusammenhang brachte (313).

Als eigentlicher Entdecker des Soorpilzes gilt somit der Schwede *Berg*, der den Zusammenhang zwischen den "Aphthen" bei Kindern und dem Soorpilz nachweisen konnte. Er begann seine Untersuchungen über die Soorkrankheit im Pariser "Hopital des Enfants trouves" und setzte sie in einem Stockholmer Kinderkrankenhaus fort. 1846 gab er seine Monographie "Om Torsk hos barn" heraus, die von dem Chirurgen *Busch* unter dem Titel "Über die Schwämmchen bei Kindern" ins Deutsche übersetzt wurde (44).

In den darauffolgenden Jahren bestätigten Arbeiten von *Oesterlein*, *Hannover* und *Hoenerkopf* Bergs Ergebnisse (76).

Der erste, der den Pilz botanisch bestimmte, war *Gruby*, der ihn 1847 "Aphthophyt" nannte.

1853 wurde der Soorpilz durch *Robin* noch einmal genau beschrieben, von ihm stammt die Bezeichnung "Oidium albicans". Robin war auch der erste, der den Zusammenhang zwischen den Pilzzellen und -fäden betonte, die damals noch als zwei verschiedene Arten betrachtet wurden (477).

Die anfangs irrtümlicherweise angenommene Vorstellung, dass die "Stomatomykosis" nur auf der Mundschleimhaut von gestillten Säuglingen anzutreffen sei, wurde 1854 von *Virchow* korrigiert, der auf Pilzelemente in der Ösophagusschleimhaut und damit erstmals auf eine Ösophagusmykose hinwies (175).

1861 konnte *Virchows* Entdeckung durch *Zenker*, der im Gehirn eines Mannes multiple Soorabszesse feststellen konnte, erweitert werden.

Seine Arbeit mit dem Titel "Soor in Gehirnabscessen" sorgte für grosse Verwirrung unter den Botanikern der damaligen Zeit, denn sie waren der Meinung, dass zur Keimung der Pilzsporen unbedingt freier Sauerstoff nötig sei (629). Heute weiss man, dass *Candida albicans* auch zum antioxidativen Stoffwechsel befähigt ist.

Das Wissen über die Ösophagusmykosen wurde 1868 noch einmal durch *Wagner* und 1874 durch *Vogel* vertieft (73).

1877 beschrieb *Parrot* eine Infektion der Lungen, die durch den Soorpilz ausgelöst wurde (420).

Im selben Jahr gelang *Grawitz* die Reinzüchtung des Soorpilzes, doch einige Jahre später widerrief er aufgrund neuerer Züchtungsverfahren seine Befunde (202).

1890 veröffentlichte *Schmorl* einen Fall einer disseminierten Candidainfektion (512).

Genauere Studien über die Biologie des Soorpilzes erschienen 1890 von den Franzosen *Roux* und *Linossier*, die 1894 noch einmal von *Fischer* und *Brebeck* bestätigt wurden (486, 76).

Zu Beginn bis in die Mitte des zwanzigsten Jahrhunderts folgten dann zahlreiche Veröffentlichungen bis dahin noch unbekannter Soorpilzerkrankungen.

Auch die Vaginalmykosen wurden bereits beschrieben. 1895 *berichtete von Herff* in seiner Arbeit "Über Scheidenmykosen" zum ersten Mal zusammenfassend über die Vaginitis mycotica, die er bei Schwangeren und alten Frauen beobachtete (598).

Über die "Vulvovaginitis oidiomycotica" berichteten 1891 *Guilini* (184), 1897 *Fischer* (159), 1905 *Littauer* (331), 1916 *Golliner* (193), 1925 *Benedek* (42) und andere. Eine detaillierte Zusammenfassung erfolgte 1928 durch *Kehrer* in dem von *Jadassohn* herausgegebenen Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten.

### 3.4 Die Soormykosen in der Pädiatrie

Eine Candidaerkrankung der Haut wurde zum ersten Mal bei Säuglingen beobachtet. 1911 brachten *Beck* und *Ibrahim* ihre Abhandlungen über die Säuglingsmykosen heraus. *Beck* berichtete über das "Erythema mycoticum infantile", das er in 14 Fällen beobachtet hatte. Er nahm an, dass die Infektion vom Verdauungskanal aus erfolge, denn er stellte fest, dass sie häufig zusammen mit Mundsoor und Darmkatarrh auftritt (33). Kurz darauf beschrieb unabhängig von ihm *Ibrahim* "Eine Soormykose der Haut im frühen Säuglingsalter"(264).

Weitere Fortschritte der Mykologie auf dem Gebiet der Pädiatrie wurden in den frühen Jahren weniger von Pädiatern als von Dermatologen erzielt: 1918 berichtete *Muijs* in der Dermatologischen Wochenschrift über "Endomyces albicans als Ursache einer Epidermomycosis inguinale", 1921 *Winternitz* über Soormykosen bei Säuglingen, 1922 der Japaner *Sasamoto* über die Lokalisation einer Soormykose im Gesicht eines Kindes und 1923 *Vas* über das Erythema mycoticum infantile (393, 621, 499, 591). Der Ungar *Rajka* beobachtete 1924 einen Säugling, bei dem fast die gesamte Körperoberfläche von Soor befallen war (459).

In Prag wurde zur gleichen Zeit unter *Epstein* eine aufwendige Untersuchung zur sogenannten Soorkrankheit bei Kindern durchgeführt, 1924 brachte er seine "Studien zur Soorkrankheit" heraus (147). Weitere Veröffentlichungen aus den zwanziger Jahren des letzten Jahrhunderts stammen von den Autoren *Schramek*, *Oliver*, *Mucci*, *Klopstock* und anderen (76).

In Kapitel 6.2.1 wird das Problem des Neugeborenensoors intensiver behandelt werden.

### 3.5 Interdigitale Soormykosen

1910 wurde durch *Sabouraud* in seinem berühmten Werk "Les teignes" auf die Interdigitalmykosen von Händen und Füßen aufmerksam gemacht, aber erst durch die intensiven Untersuchungen von Frau *Kaufmann-Wolf* 1914 wurde das allgemeine Interesse auf die Hand- und Fusssoormykosen gelenkt. Sie konnte 1914 nachweisen, dass eine grosse Anzahl der als Dyshidrosis angesehen Fälle in Wahrheit Pilzinfektionen darstellten (282). Darüberhinaus konnte sie eine neue Pilzart entdecken, die über viele Jahre als "Kaufmann-Wolf-Pilz" bezeichnet wurde, bis man sie als *Trichophyton mentagrophytes* identifizierte. Im gleichen Jahr beschrieben auch die Franzosen *Gougerot* und *Gancea*, einen Fall einer interdigitalen Soormykose der Füsse (196) sowie *Hudelo* und *Montlaur* drei weitere Fälle (260).

Offensichtlich war die Fussmykose schon in den zwanziger Jahren des letzten Jahrhunderts eine "Zivilisationskrankheit", denn nach *Kumer* (305) wurden zum Beispiel an der Wiener Hautklinik zwischen 1919 und 1922 schon mehr als 100 Fälle behandelt. Auch in der amerikanischen Literatur finden sich entsprechende Hinweise, so zum Beispiel von den Autoren *Mitchell* und *Stryker* (380). Etwas später beschäftigte sich *Miescher* mit den Fussmykosen. 1928 erschien im schon erwähnten Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten von *Jadassohn* seine Abhandlung über die "Trichophytien und Epidermophytien" (377).

### 3.6 Frühe Entdeckungen zur Frage des Immunitätsstatus bei Hefepilzbefall

Schon gegen Ende des 19. Jahrhunderts war bekannt, dass die Manifestation einer Hefepilzinfektion von der Abwehrlage eines Patienten abhängig ist. In seinem "Beitrag zur systematischen Darstellung des Soorpilzes in der Botanik" stellte *Plaut* 1885 fest, dass der "Soor meist schwache, hilflose Individuen befällt, dagegen gesunde, kräftige Personen fast nie heimsucht" (437).

*Tordeus* betonte Anfang des letzten Jahrhunderts die besondere Gefährdung von Frühgeborenen und kachektischen Kindern, *Concetti* betrachtete das

Auftreten einer Soorerkrankung als Zeichen einer schweren Allgemeinerkrankung und *Comby* bemerkte, dass meist nur sehr schwache und kranke Kinder befallen werden (576, 97, 94).

Später wurde auch das vermehrte Vorkommen einer Soorerkrankung bei Diabetes mellitus-Patienten festgestellt. 1928 schrieb *Kehrer*, dass "der Hautsoor vornehmlich bei Diabeteskranken beobachtet" wird (286).

*Buschke* und *Joseph*, die 1928 das gesamte Wissen ihrer Zeit über Hefepilze im bereits oben erwähnten "Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten" zusammengetragen, schrieben: "Als sicher kann gelten, daß hochgradige Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit des Körpers durch Infektionskrankheiten oder Ernährungsstörungen, die mit einem Sinken der Abwehrkräfte einhergeht, der Ansiedlung des Pilzes den Boden vorbereitet und seine Entwicklung erleichtert. So sehen wir Soor bei Erwachsenen im allgemeinen nur auftreten bei dekrepiden Individuen, im Senium, bei Krebs, Tuberkulose, akuten Infektionen..."(76).

### **3.7 Die Erforschung der Systemmykosen**

#### **3.7.1 Die Entdeckung der Aspergillose**

Auch die ersten Informationen über Mykosen innerer Organe und Systemmykosen stammen noch aus dem neunzehnten Jahrhundert: Besonders in der ersten Hälfte galt den Schimmelpilzinfektionen grosses Interesse. 1856 fasste *Virchow* das Wissen seiner Zeit über die Aspergillose der Lunge zusammen und benutzte dabei zum ersten Male den Namen "Mykose". Er schrieb: "Ich erlaube mir bei dieser Gelegenheit den Vorschlag, die Schimmelkrankheiten unter dem Begriff der Mykosen zusammenzufassen... Ich habe im Ganzen viermal die Gelegenheit gehabt, die Verschimmelung der Respirationsorgane durch *Aspergillus* zu sehen... , die ich als Broncho- und Pneumomycosis *aspergillina* bezeichnen will, zeigten die Pilze jedesmal eine so vollkommene Übereinstimmung, daß ich dieselben mit Bestimmtheit für identisch halte" (594).

Zwanzig Jahre später brachte *Fürbringer* eine grössere Arbeit über humane Lungenmykosen heraus, in der das Wissen um diese Krankheiten weiter

vertieft wurde. Gegen Ende des neunzehnten Jahrhunderts wurde den "Schimmelpilzen" allgemein grosse Beachtung zuteil, so dass 1880 selbst *Koch* und dessen Schüler *Gaffky* in die wissenschaftliche Diskussion über die Bedeutung dieser Pilze als Krankheitserreger eingriffen (299).

### **3.7.2 Die Entdeckung der Aktinomykose**

Die Aktinomykose wurde wie später auch die Nokardiose zuerst bei der Erkrankung eines Rindes beschrieben. 1877 erkannte *Bollinger* den Erreger der sog. "Strahlenpilzkrankheit" und nannte ihn *Actinomyces bovis*. Im Jahre 1878 berichtete der Chirurg *Israel* der Berliner Medizinischen Gesellschaft über den ersten gesicherten Fall einer Aktinomykose des Menschen. Ein Jahr darauf konnte der Veterinär *Harz* erstmals die Kultur von *Actinomyces bovis* erzielen (269, 226).

### **3.7.3 Die Entdeckung der Coccidioidomykose**

1892 berichtete *Posada* über ein tödlich verlaufendes atypisches Granulom in Argentinien und kurz darauf beschrieb auch *Wernicke* ein ähnlich infektiöses Krankheitsbild in Deutschland (446, 612). Die Amerikaner *Rixford* und *Gilchrist* konnten 1896 erstmals den Erreger beschreiben, den sie aufgrund seiner Ähnlichkeit mit den Coccidien als *Coccidioides immitis* bezeichneten (474).

Ein wichtiges Datum in der Geschichte der Coccidioidomykose stellt das Jahr 1900 dar, in dem die Amerikaner *Ophüls* und *Moffitt* mit ihren Studien begannen. Sie führten den Begriff des Dimorphismus ein - eine wichtige Erkenntnis, denn bis zu diesem Zeitpunkt war man allgemein noch der Meinung, es mit zwei verschiedenen Erregern zu tun zu haben. 1905 untersuchte *Ophüls* dann die Ätiologie der Coccidioidomykose. Seine Arbeiten waren so sorgfältig, dass fast 30 Jahre lang nichts Wesentliches hinzugefügt werden musste (413, 412).

### 3.7.4 Die Entdeckung der Cryptococcose

Im Juni 1894 fanden *Busse* und wenige Tage später *Buschke* aus Greifswald erstmals eine für den Menschen pathogene Hefe. Sie beschrieben alle wichtigen Details sowie das klinische Erscheinungsbild des später *Cryptococcus neoformans* genannten Erregers. Die Erkrankung selbst wurde damals als "europäische Blastomykose" bezeichnet (517).

### 3.7.5 Weitere Systemmykosen

Weitere, überwiegend ausserhalb Europas vorkommende Systemmykosen wurden dann vor allem um die vorletzte Jahrhundertwende entdeckt. So berichtete der Amerikaner *Gilchrist* auf einer Tagung der Amerikanischen Dermatologischen Versammlung im Juni 1894 über eine, durch eine neue humanpathogene Hefe hervorgerufene "Protozoen-Dermatitis" (178). Erst 1896 publizierte er seine Ergebnisse, 1898 erfolgte dann die Erstbeschreibung der sogenannten "amerikanischen Blastomykose" durch ihn und seinen Kollegen *Stokes*, in der sie den Pilz *Blastomyces dermatitidis* nannten (179, 180).

1896 war es wieder ein Amerikaner, dem eine weitere Entdeckung auf dem Gebiet der Mykologie gelang: *Schenck* beschrieb eine neue Pilzart, das *Sporothrix schenckii* als Erreger der Sporotrichose, einer Verletzungsmykose (509).

Die meisten dieser amerikanischen Forscher waren eigentlich Ärzte, die den bakteriologischen Standards, die durch den Franzosen *Pasteur* und den Deutschen *Koch* aufgestellt wurden Folge leisteten. Die europäischen Publikationen über Krankheiten, die durch Pilze hervorgerufen werden, gaben diesen Forschern Vergleichsmöglichkeiten und spornten sie zu weiterer Arbeit an. So sind die meisten Publikationen aus dieser Zeit mit zahlreichen Zeichnungen und Photographien illustriert und enthalten lange und detaillierte Beschreibungen von Läsionen, Zellreaktionen, Zuchtergebnissen und vielem mehr.

1906 entdeckte *Darling*, der als Pathologe in Panama arbeitete, in der Lunge eines Mannes, der an einer Allgemeininfektion, die einer Lungentuberkulose

glich, verstorben war, Mikroorganismen, die er als *Histoplasma capsulatum* bezeichnete und zu den Protozoen rechnete (110). Erst der Brasilianer *da Rocha-Lima* erkannte 1913, dass das *Histoplasma* den Hefepilzen näher steht als den Protozoen (111).

1934 wurde durch von *de Monbreun* dann die kulturelle Identifizierung dieses Pilzes durchgeführt.

### 3.8 Erste Tierversuche auf dem Gebiet der Mykologie

Auch Berichte über Tierversuche liegen aus den frühen Jahren der mykologischen Forschung vor. Dabei wurde hauptsächlich auf dem Gebiet der Schimmelpilze geforscht. Besonders an der Chirurgischen Universitätsklinik in Greifswald entwickelte sich eine sehr aktive Forschergruppe, der später unter *Busse* und *Buschke*, wie schon erwähnt, die Erstbeschreibung der Cryptococcose gelang. Schon 1868 hatte *Mosler* aus Greifswald Versuche mit Hunden und Kaninchen, die er mit Schimmelpilzen fütterte, durchgeführt (386). 1870 berichtete sein Kollege *Grohé* zusammen mit *Block* und *Roth* über Injektionen von "*Aspergillus glaucus*, *Penicillium glaucum*" und Bierhefe an verschiedenen Tieren. Bei diesen Versuchen liess sich eine "*Mycosis generalis acutissima s. foudroyante*" auslösen, die für die Tiere nach wenigen Tagen letal war (212, 57).

1880 nahm *Grawitz*, ein Assistent Virchows vom Pathologischen Institut aus Berlin die Ergebnisse von *Grohé* zum Anlass, frühere eigene Experimente mit Schimmelpilzen, die bei ihm negativ ausgefallen waren, zu wiederholen. Jetzt gelang ihm eine genaue Wiederholung der Grohéschen Versuche (203, 296). Zwei Jahre später berichtet *Leber* über "die Wachstumsbedingungen der Schimmelpilze im menschlichen und tierischen Körper" und 1884 *Lichtheim* über "pathogene Mucosinen und die durch sie erzeugten Mycosen des Kaninchens" (316, 327).

Durch die meist direkte Injektion von Schimmelpilzen in die Blutbahn der Versuchstiere wurden häufig jedoch sehr schwere und oft auch letale Systemmykosen der Versuchstiere ausgelöst, so dass insgesamt die Pathogenität dieser Pilze von vielen Forschern überbewertet wurde.

Immerhin wurde durch diese Versuche die bis dahin allgemein vorherrschende Meinung, dass sich Pilze wegen des Mangels an freiem Sauerstoff im Inneren des Körpers nicht vermehren könnten, widerlegt.

### **3.9 Frühe Entdeckungen auf dem Gebiet der Infektionsbiologie der Mykosen**

Zu Beginn des letzten Jahrhunderts entwickelte sich die Mykologie vor allem auf dem Gebiet der Dermatologie und innerhalb weniger Jahre kam es zu einer wahren Flut von Neubeschreibungen von Dermatophyten. Doch neben der rein deskriptiven Betrachtungsweise der Dermatomykosen und der Aufklärung ihrer Ätiologie begann man sich auch schon damals für die genauen Pathogenitätsmechanismen der Pilze zu interessieren.

Schon 1902 konnte *Plato*, ein Schüler *Neissers* nachweisen, dass der Pilz *Trichophyton* einen spezifischen Stoff, den er analog dem Kochschen Tuberkulin "Trichophytin" nannte, produziert (395). Ausserdem konnte er feststellen, dass *Trichophytie*-Kranke auf diesen Stoff spezifisch reagieren und somit eine spezifische Allergie beweisen.

Seine Untersuchungen wurden später von *Truffi* bestätigt und erlangten ihre volle Bedeutung durch die ausführlichen experimentellen Untersuchungen von *Bloch*, *Jadassohn* und deren Schüler, die sich mit den allergischen Reaktionen auf eine Pilzinfektion der Haut auseinandersetzen.

Ab 1908 beschäftigten sich dann vor allem die Schweizer *Bloch* und *Massini* mit Experimenten zum Mechanismus der Pilzinfektionen. 1909 brachten sie ihr Handbuch mit "Studien zur Immunität und Überempfindlichkeit der Hyphomycetenerkrankungen" heraus (55).

In den darauf folgenden Jahren experimentierten zahlreiche Forscher mit den spezifischen Immunreaktionen bei Mykosen.

Besondere Verdienste auf diesem Gebiet konnte sich zum Beispiel Frau von *Mallinckrodt-Haupt* erwerben, die als Dermatologin an der Berliner Charité beschäftigt war und 1922 mit der Arbeit "Beitrag zur Frage der Immunitätserscheinungen bei Hyphomycetenerkrankungen" promovierte, 1923 brachte sie zusammen mit *Blumenthal* den Artikel "Zur Biologie der Hautpilze" heraus (59).

1928 veröffentlichte *Bloch* das gesamte Wissen seiner Zeit im Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten von Jadassohn unter dem Kapitel "Allgemeine und experimentelle Biologie der durch Hyphomyceten erzeugten Dermatomykosen" (54).

## 4 DIE WEITERE ENTWICKLUNG DER MYKOLOGISCHEN FORSCHUNG

Gegen Ende des neunzehnten und zu Beginn des zwanzigsten Jahrhunderts lag das Zentrum der mykologischen Forschung eindeutig in Frankreich, wo sich unter *Sabouraud* aus Paris eine rasante Entwicklung auf dem Gebiet der Dermatophyten vollzog.

Doch auch in Deutschland war das Interesse bis in die zwanziger Jahre des letzten Jahrhunderts sehr gross. Dabei entwickelte sich auch hier die medizinische Mykologie vor allem innerhalb der Dermatologie. Allein in Berlin arbeiteten zu dieser Zeit fast gleichzeitig zahlreiche "prominente" Forscher, wie zum Beispiel *v.Mallinckrodt-Haupt*, *Kaufmann-Wolf*, *Buschke*, *Bruhns*, *Alexander* und andere. *Bruhns* und *Alexander* veröffentlichten 1928 im schon zitierten "Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten" über 1000 Seiten das aktuelle Wissen der "allgemeinen Mykologie". *Buschke* und *Joseph* handelten darin sehr ausführlich das Kapitel der Blastomykosen ab.

1912 wurde in Hamburg-Eppendorf unter *Plaut* und *Unna* das erste Pilzforschungsinstitut Deutschlands errichtet.

Nach dem ersten Weltkrieg ging zumindest in Deutschland das Interesse an der medizinischen Mykologie deutlich zurück. Zu dieser Zeit setzte ein wahrer Boom in der Erforschung und Therapie der bakteriellen Erkrankungen ein. Nach dem Tode *Plauts* im Jahre 1928 wurde sogar das von ihm gegründete Pilzforschungsinstitut aufgelöst (359).

Trotzdem wurden auch in den zwanziger und dreissiger Jahren, vor allem von Gynäkologen und Pathologen einige Handbücher verfasst, die sich mit der Mykologie beschäftigten.

Durch die Wirren des zweiten Weltkrieges wurde der Schwerpunkt der mykologischen Forschung in die USA verlagert. In den vierziger Jahren konnten dort bedeutende Fortschritte auf dem Gebiet der Histoplasmosis und Coccidioidomykose erzielt werden.

Erst durch das vermehrte Auftreten von Mykosen in den Jahren nach dem zweiten Weltkrieg, eine Tatsache, die unter anderem eine unerwünschte Nebenwirkung der Einführung der Antibiotika darstellte, kam es auch in Deutschland zu einer Wiederbelebung des Interesses. Durch die Dermatologen

*Marchionini* und dessen Schüler *Götz* wurde eine neue aktive Phase eingeleitet. Ende der vierziger Jahre richtete *Götz* in Hamburg ein mykologisches Labor ein und nahm damit die Tradition *Plauts* wieder auf.

Nicht nur die Einführung der antibakteriellen Antibiotika, sondern auch anderer Mykosen-fördernder Medikamente, wie zum Beispiel Kortikosteroide und Zytostatika, führte seit 1950 zu einer stark erhöhten Inzidenz von Sekundärinfektionen durch Pilze. Diese Tatsache zog eine deutliche Zunahme von Publikationen -sowohl in den USA als auch in Europa- nach sich.

Nach der Entdeckung von Antibiotika mit antifungaler Wirkung -im Jahre 1950 Nystatin und 1955 Amphotericin- gab es plötzlich ganz neue Therapiemöglichkeiten, was der Mykologie zusätzlichen Aufschwung verlieh und zahlreiche neue Pilzforschungslaboratorien entstehen liess.

Jetzt erschienen auch in Deutschland wieder Standardwerke der Mykologie: 1958 *Seeligers* "Mykologische Serodiagnostik", 1960 das Lehrbuch von *Schabinski* und 1961 von *Polemann* "Klinik und Therapie der Pilzkrankheiten" (527, 503, 443). 1962 gaben *Götz* und *Marchionini* eine ausführliche Abhandlung über die "Pilzkrankungen der Haut durch Hefen, Schimmel, Aktinomyceten und verwandte Erreger" heraus (190).

International kam es seit den fünfziger Jahren zur Gründung mehrerer mykologischer Gesellschaften: 1954 wurde die Internationale Gesellschaft für humane und animale Mykologie gegründet, 1960 folgte die DDR mit der Gesellschaft für Medizinische Mykologie und 1961 durch *Götz* die Deutschsprachige mykologische Gesellschaft (98).

## 5 DIE TAXONOMIE DES "SOORPILZES"

Für den Zeitraum von fast hundert Jahren nach seiner Entdeckung war der "Soorpilz" Gegenstand ungemein verwirrender taxonomischer Studien.

Während einige Autoren versuchten ihn als eine neue Art in bereits bekannte botanische Gattungen aufzunehmen, isolierten andere Forscher immer wieder neue, ähnliche Hefen, denen sie neue und verwirrende Namen gaben.

Schon *Plaut* bemerkte in seinen "Beiträgen zur systematischen Stellung des Soorpilzes in der Botanik", dass kaum ein anderer Pilz so zahlreichen Veränderungen in seiner Stellung im botanischen System ausgesetzt war, wie *Candida* (437).

So nannte *Gruby* Langenbecks Pilz 1842 "Apthophyt" und zählte ihn zur Gattung *Sporotrichum* während ihn *Robin* 1853 "Oidium albicans" nannte- das erste Mal, dass der Name "albicans" für diese Art benutzt wurde (214, 477).

1868 schlug *Quinquaud* den Namen "Syringospora robinii" vor, 1886 *Robin* "Oidium laetis", 1877 gab *Reess* dem Pilz den Namen "Sacharomyces albicans" (453, 461).

Gegen Ende des neunzehnten Jahrhunderts wurde der Soorpilz mit der Gattung *Monilia*, die 1751 zum ersten Mal aus der Vegetation isoliert wurde, in Zusammenhang gebracht. 1887 isolierte *Plaut* aus verrottetem Holz einen hefeähnlichen Pilz, mit dem er soorähnliche Läsionen bei Hühnern auslösen konnte. Er nahm an, dass dieser mit *Monilia candida*, einer dimorphen Art mit ihrer eigenen schon sehr konfusen taxonomischen Geschichte identisch sei (437).

1890 bezeichnete *Zopf* den Soorpilz als "Monilia albicans". Dieser Name wurde einige Jahrzehnte lang bevorzugt und gab Infektionen, die auf den Soorpilz zurückgeführt werden konnten die Bezeichnung "Moniliasis" (635).

Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts konnten unter *Castellani* weitere bedeutende Fortschritte in der Erforschung der Hefepilzmykosen gemacht werden. Er war der erste, der nicht nur *Monilia albicans*, sondern auch andere Hefearten für die Pathogenese von mykotischen Erkrankungen verantwortlich machte. Obwohl sich später herausstellte, dass einige von *Castellani*s "neuen" Arten mit *Candida albicans* identisch waren, gelangen ihm doch die ersten Beschreibungen der Hefearten, die heute unter den Namen *C. guilliermondii*,

*C. kefyr*, *C. krusei* und *C. tropicalis* bekannt sind. Er zählte seine neuen Spezies sehr häufig zur Gattung *Monilia*, eine Tatsache, die zur weiteren Verwirrung der Taxonomie beitrug (82).

Erst 1923 konnte die taxonomische Position durch die Arbeiten von *Berkhout* geklärt werden. Er untersuchte alle Organismen, die "Monilia" genannt wurden und fand dabei heraus, dass sich die medizinisch bedeutsame Art *Monilia*, eine nicht sporenbildende Hefe, die Pseudohyphen bilden kann, sowohl physiologisch als auch morphologisch eindeutig von einer anderen *Monilia*-art, die im Frucht- und Blattschimmel vorkommt, unterscheidet (46).

*Berkhout* schlug den generischen Namen "Candida" vor, den 1938 auch *Langeron* und *Guerra* in ihrer Nomenklatur übernahmen.

1939 traten auch *Diddens* und *Lodder* für deren Wahl ein (124).

1950 wurde auf dem 7. Internationalen Botaniker-Kongress in Stockholm "Candida" international als "Nomen conservandum" für diese Gattung akzeptiert.

Da "Candida" vom lateinischen Namen "toga candida" für die weisse Robe der Kandidaten des Senates abgeleitet wird und "albicans" die Partizip-Präsens-Form des lateinischen Wortes "albicare" ist, bedeutet die Kombination *Candida albicans* eigentlich soviel wie "weissmachendes Weiss" (405).

Zunächst umfasste die Gattung *Candida* imperfekte, also nicht-sporenbildende Hefen mit ascomycetaler sowie basidiomycetaler Zellwandstruktur. Das Merkmal der Pseudomycelbildung diente bis 1978 vor allem der Abgrenzung zur Gattung *Torulopsis*. Doch da es sich als wenig geeignet erwies, empfahlen *Yarrow* und *Meyer* die Beendigung der Trennung *Candida* - *Torulopsis* (626). Die Gattung *Candida* erfuhr somit eine beträchtliche Erweiterung um 69 entsprechende Arten von *Torulopsis*.

Auf der anderen Seite begann man seit 1979 *Candida*-Arten mit basidiomycetaler Zellwand neu zu klassifizieren und anderen Gattungen zuzuordnen. 1987 separierte *van der Walt* die ascomycetalen und basidiomycetalen Hefen in die Familie der *Candidiaceae*, *Cryptococcaceae* und *Sporobolomyetaceae*. Somit gehören der Gattung *Candida* nur noch Hefen mit ascomycetaler Zellwand an (507, 28).

Immer wieder werden neu entdeckte Hefearten, die mit menschlichen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht werden, beschrieben.

*Meyer et al.* und *Barnett et al.* erwähnen Ende der sechziger Jahre 110 beziehungsweise 166 verschiedene Synonyme für *C.albicans*. Diese Zahlen können den historischen Enthusiasmus bei der Entdeckung neuer, klinisch bedeutsamer Hefearten und die Schwierigkeit, diese Arten zu klassifizieren, beweisen.

*Kreger-van Rij* unterschied 1984 bereits 196 *Candida*-Arten (303). Etwa zehn bis fünfzehn Arten davon gelten als Erreger von Vulvovaginalmykosen.

Durch neue Identifizierungsmöglichkeiten mittels PCR konnte 1995 mit *Candida dubliniensis* eine weitere Art hinzugefügt werden. Sie ist eng mit *Candida albicans* verwandt und fiel erstmals in der Mundhöhle von HIV-positiven Patienten auf (559, 560).

## 6 MYKOSEN IN DER GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE

### 6.1 Allgemeines

#### 6.1.1 Einteilung der durch Pilze verursachten Erkrankungen

Durch Pilze können die verschiedensten Erkrankungen verursacht werden. Nach *Seeliger* (529) unterscheidet man zwischen Mykoallergien, Mykotoxikosen, Myzetismus und den Mykosen. Unter den Mykosen werden die durch Pilze bedingten Infektionskrankheiten zusammengefasst.

**Tab. 1:** Durch Pilze verursachte Krankheiten (363)

<b>Erkrankung</b>	<b>Ursache</b>
Mykoallergie	z.B. Inhalation von Schimmelpilzen
Mykotoxikose	Intoxikationen, z.B. durch das Lebergift Aflatoxin
Myzetismus	Intoxikationen, z.B. durch den Verzehr giftiger Speisepilze oder berauschender Hutpilze (z.B. Muscarin)
Mykosen	Infektionen durch Pilze (Dermatophyten, Hefen, Schimmelpilze)

#### 6.1.2 Einteilung der Erreger von Mykosen

Die Erreger der Mykosen werden nach *Rieth* (467) nach dem D-H-S-System unterschieden:

- 1; Dermatophyten
- 2; Hefen
- 3; Schimmelpilze

### **6.1.2.1 Dermatophyten in der Gynäkologie und Geburtshilfe**

Die Dermatophytosen spielen in der Gynäkologie eine sehr untergeordnete Rolle. Gelegentlich können die *Microsporum*-Arten *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* und *Epidermophyton floccosum* zu einer Infektion im Perianal- und Perigenitalbereich führen. Im Vulvovaginalbereich findet man sie fast überhaupt nicht. Selbst mykologisch sehr erfahrene Dermatologen haben nur sehr selten die Gelegenheit eine solche Erkrankung zu diagnostizieren, von einigen Autoren wird die Existenz von Dermatophytosen der Vulva überhaupt angezweifelt (360, 399). In der Leistenregion und am Mons pubis hingegen ist sie durchaus möglich.

In seltenen Fällen kann eine Infektion der Brustdrüse mit *Trichophyton rubrum* entstehen. 1977 beschrieben *Huhn* und *Stock* eine solche Trichophytie, die zunächst für ein inflammatorisches Mammakarzinom gehalten wurde (261).

### **6.1.2.2 Schimmelpilze in der Gynäkologie und Geburtshilfe**

Erkrankungen des Vulvovaginalbereiches, die durch Schimmelpilze wie zum Beispiel *Aspergillus*- oder *Penicillium*-Arten verursacht werden, sind bisher noch nicht beschrieben worden. Ein Nachweis von Schimmelpilzen liegt deshalb mit allergrößter Wahrscheinlichkeit an einer Verunreinigung der zur Herstellung des Nativpräparates benutzten Kochsalzlösung (516).

Gelegentlich kann *Geotrichum candidum*, der Milchschimmel, im Vaginalsekret nachgewiesen werden. Dieser Schimmelpilz befindet sich relativ häufig im Darm und gelangt wahrscheinlich durch eine Schmierinfektion in die Vagina. Für den gynäkologischen Bereich hat er keinen Krankheitswert (189).

Gelegentlich kann im Vulvabereich die *Pityriasis versicolor*, die durch den imperfekten Deuteromyzeten *Malassezia furfur* ausgelöst wird, in Form von gelblich-braunen Schuppen beobachtet werden (367)

### **6.1.2.3 Hefen in der Gynäkologie und Geburtshilfe**

In der Gynäkologie und Geburtshilfe sind die Erreger von Mykosen so gut wie immer Hefepilze der Gattung *Candida*.

Diese Pilze können, je nachdem, ob sie sexuelle Sporen bilden, in perfekte und imperfekte Hefen unterteilt werden.

Zu den sogenannten perfekten Hefen zählt *Saccharomyces cerevisiae*, die Back- oder Bierhefe. Bei einzelnen Patientinnen kann sie zu Juckreiz im Vulvabereich führen, insgesamt wird sie aber als nicht pathogen betrachtet.

In der Gynäkologie und Geburtshilfe sind es die imperfekten Hefepilze, die die bedeutendste Rolle spielen. Sie werden in der Familie der *Cryptococcaceae* zusammengefasst, in der es nach *Kreger- van Rij* 14 Gattungen gibt, zu denen auch die Gattung *Candida* gehört (303).

Für die Vulvovaginalmykose sind im wesentlichen folgende Gattungen verantwortlich: *Candida*, *Cryptococcus neoformans* und *Malassezia furfur*. Am häufigsten wird eine Mykose des Vulvovaginalbereiches durch die Gattung *Candida* ausgelöst. Nach *Kreger-van Rij* werden 196 *Candida*-Arten unterschieden, nachdem die frühere Gattung *Torulopsis* aus taxonomischen Gründen zur Gattung *Candida* gerechnet wird. Andere Autoren sprechen von 174 Arten, einschliesslich *Candida glabrata* (28).

Mit *Candida dubliniensis* kennt man heute 197 Arten.

Am häufigsten lassen sich aus dem Vaginalsekret die Arten *Candida albicans* (gemäss Literatur mit über 85%) und *Candida glabrata* (etwa 10-15%) nachweisen (541).

### **6.1.3 Nomenklatur der Mykosen**

In manchen Büchern und Zeitschriften kann man noch immer die Namen "Monilia" und "Moniliasis" finden, insgesamt erscheinen sie aber nur noch ganz selten. Die *American Medical Association (AMA)* liess ihn in ihrem *Index medicus* von 1981 ganz verschwinden.

In einer internationalen Empfehlung zur Nomenklatur der Mykosen wurden 1992 von der *International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM)*

die Bezeichnungen "Candidosis" und "Candidiasis" gleichberechtigt zugelassen, die frühere Bezeichnung "Torulopsidose" existiert nicht mehr. Zur Krankheitsbezeichnung wurde die Regel "Erkrankung X durch Pilz Y" empfohlen, auf dem Gebiet der Gynäkologie zum Beispiel "Candida- albicans-Vaginitis" (122).

## **6.2 Zur Geschichte der Mykologie in Geburtshilfe und Gynäkologie**

In der Gynäkologie und Geburtshilfe im deutschsprachigen Raum waren es weniger die Frauenärzte, sondern vor allem Mikrobiologen und Dermatologen, die auf dem Gebiet der Mykologie Forschung betrieben. In der Gynäkologie sind aufgrund der hohen Inzidenz bis heute vor allem die Infektionen mit *Candida* von Interesse.

### **6.2.1 Zur Geschichte der Mykologie in der Geburtshilfe**

Zu Beginn der mykologischen Forschung war es vor allem der sogenannte Neugeborenensoor, dem wegen seiner hohen Inzidenz und auch Gefährlichkeit ganz besonderes Interesse galt.

Insgesamt zeigten Hefepilzerkrankungen bei Säuglingen in früheren Zeiten oft einen wesentlich dramatischeren Verlauf als heute. So "blieben in Ulm bei Neugeborenen und jüngeren Kindern nicht 10 von 100 verschont" und wie *Riedlin* 1693 berichtet, war die Erkrankung "mitunter sogar tödlich". In einem Pariser Waisenhaus sollen im Jahre 1741 sogar 5 von 6 Kindern an Soor gestorben sein (368).

Im Volksmund wurde der Mundsoor unter anderem auch als "Schwämmchen" bezeichnet, was darauf hindeuten könnte, dass die Ähnlichkeit dieser Erkrankung mit einer Pilzbildung schon sehr früh aufgefallen war.

Auch manche Mediziner haben schon vor der Entdeckung dieses Pilzes die "Schwammnatur" des Soors behauptet, so zum Beispiel 1816 *Jahn*, 1840 *Vogel* und 1841 *Buchner* (76).

Der Erste, der den Zusammenhang zwischen den "Schwämmchen" bei Säuglingen und Kleinkindern und dem "Soorpilz" nachweisen konnte, war, wie bereits erwähnt, der schwedische Kinderarzt *Berg*. 1846 wurde seine Monographie unter dem Titel "Über die Schwämmchen bei Kindern" auch in Deutschland publiziert (44).

1862 führte der Geburtshelfer *Mayer* Untersuchungen zu den "pflanzlichen Parasiten der weiblichen Sexualorgane" durch. Er verglich dabei den Neugeborenen-Soor mit "unserer Verschimmelung" und behauptete, dass eine sichere Diagnose "nur mit Hilfe des Mikroskops zu stellen" sei (355).

Vier Jahre später beobachtete *von Winckel* aus Rostock ein häufigeres Auftreten von Hefepilzen während der Schwangerschaft und eine Normalisierung der Vaginalflora mit Beginn des Wochenbettes. Er beschrieb sehr genau die klinischen Symptome der Vulvovaginitis und bemerkte, dass es bei Nicht-Schwangeren prämenstruell mit zunehmender Azidität des Vaginalsekrets zu einer Verminderung der Beschwerden kommt. Um die Pathogenität der "Monilien" zu beweisen, führte er Versuche mit Kaninchen durch, die er vaginal mit Pilzen beimpfte. 1866 veröffentlichte er seine Ergebnisse in der Berliner Klinischen Wochenschrift (599).

Der erste deutschsprachige Autor, der sich intensiv mit der gesamten Vaginalflora auseinandersetzte, war *Hausmann* aus Berlin.

1870 veröffentlichte er seine Monographie "Die Parasiten der weiblichen Geschlechtsorgane des Menschen und einiger Thiere nebst einem Beitrage zur Entstehung des Oidium albicans Rob." Er war der Erste, der beobachtete, dass Neugeborene mit Hefepilzen aus dem Darm und der Vagina ihrer Mütter während der Geburt vertikal kontaminiert werden können. Wie auch *von Winckel* war er der Überzeugung, dass es bei der Geburt durch den Durchtritt des kindlichen Kopfes zu einem "Abstreifen" der Pilze an der äusseren Scheide und deshalb zu einer Normalisierung der Vaginalflora mit Beginn des Wochenbettes komme.

Er forderte schon damals eine frühzeitige lokale Behandlung von Schwangeren, bei denen ein Pilzbefall bekannt war. *Hausmann* empfahl dazu bei leichten Verläufen einer Vaginalcandidose eine vaginale Injektion mit Wasser für die Dauer einer Woche, bei schweren Verläufen eine Injektion mit Cuprum sulfuricum.

Ausserdem konnte er *von Winckels* These vom vermehrten Vorkommen von Hefepilzen in der Vagina Schwangerer bestätigen. In seinen Studien fand er heraus, dass bei 11% der Schwangeren ein vaginaler Pilzbefall zu beobachten war, auch wenn diese keine Symptome wie Brennen und Jucken aufwiesen. Um die Pathogenität von Pilzen trotzdem zu beweisen, führte er ein für heutige Verhältnisse unvorstellbares Experiment durch: er übertrug das Vaginalsekret einer Patientin, die an einer Vaginalmykose litt einer "pilzfreien" Schwangeren, die daraufhin innerhalb weniger Tage ebenfalls eine Vaginalmykose entwickelte (227).

Schon 1880 beschäftigte sich *Epstein* aus Prag mit dem Soor bei Kindern. Er fand im Mundsekret gesunder, weder früher noch später an Soor erkrankter Kinder mikroskopisch Pilzsporen. 1880 veröffentlichte er seine Ergebnisse in der Prager Medizinischen Wochenschrift unter dem Titel "Über Soor bei Kindern" (146).

1883 veröffentlichte *Kehrer* seine "Versuche der Anzüchtung über den Soorpilz". Er beschrieb nicht nur wichtige morphologische und physiologische Eigenschaften der Hefepilze, sondern er konnte auch in einer gross angelegten Studie in der Frauenklinik Heidelberg zeigen, dass diese Pilze ubiquitär vorkommen. Er fand sie in der Luft, an den Mamillen stillender Mütter, auf Schnullern, in Sauggläsern, auf Stillhütchen, Badeschwämmen, an Bettzeug und an Gegenständen in der näheren Umgebung soor kranker Kinder, im Stuhl von Kindern, im Badewasser sowie an den Händen der Kinder und des Pflegepersonals. Zur Prophylaxe des Mundsoors der Säuglinge empfahl er die damals üblichen "Mundausreibungen". Er konnte beobachten, dass dadurch die Inzidenz der Erkrankung von 80% auf 12 % gesenkt werden konnte (285).

1886 gab *Fischl* seinen "Statistischen Beitrag zur Prophylaxis der Mundkrankheiten der Säuglinge" heraus. Er fand heraus, dass nur 2% der Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt einen Pilzbefall des Mundes aufwiesen und die meisten Säuglinge sich diesen erst einige Tage nach der Geburt erwerben. Im Gegensatz zu *Kehrer* stellte er anhand eines reichen statistischen Materials die These auf, dass es nicht die Mundwaschung ist, die das Soorwachstum verhindert, sondern er hielt die "Soorwucherung als Symptom einer Allgemeinerkrankung oder Ernährungsstörung" (160).

Mit zunehmender Unsicherheit über die pathologische Bedeutung und Signifikanz der Pilzinfektionen wurden gegen Ende des neunzehnten Jahrhunderts die Publikationen in der Mykologie der Geburtshilfe und Gynäkologie weniger.

Erst in den zwanziger Jahren des letzten Jahrhunderts gab es wieder eine bedeutende Veröffentlichung: Wieder war es der Prager Kinderarzt *Epstein*, den das Problem der Soorerkrankung bei Kindern nicht losliess. In Zusammenarbeit mit dem Hygienischen Institut der Deutschen Universität und der Deutschen Universitäts-Kinderklinik in Prag führte er eine aufwendige Untersuchung an Hunderten von Müttern, Hebammen und Kindern durch. Er konnte so horizontale Infektketten zwischen diesen nachweisen, die er auf die Hefepilzbesiedelung des mütterlichen Mundes zurückführte. Er fand heraus, dass am ersten Lebenstag nur 2,4% der Neugeborenen an Soor litten, wohingegen es in der dritten und vierten Lebenswoche bereits 25% waren und, dass Kinder, deren Mütter frei von Hefepilzen waren äusserst selten erkrankten. Leider lehnte er eine vaginale Untersuchung vor oder während der Geburt aus hygienischen Gründen ab, so daß er *Hausmanns* Ansicht über die subpartale Infektion widersprach.

1924 brachte er seine "Studien zur Soorkrankheit" heraus und forderte ebenso wie *Hausmann* eine präpartale Behandlung der Mutter - jedoch "in Form von Mundspülungen mit borsäurehaltigen Mundwässern" - zur Prophylaxe des Neugeborenen-Soors (147).

In den folgenden drei Jahrzehnten waren es dann vor allem amerikanische Forscher, die sich mit dem Problem der Candidamykosen in der Gynäkologie und Geburtshilfe beschäftigten. Immer noch war unklar, welchen Stellenwert man den Hefepilzen in der Ätiologie der vaginalen Infektionen zuschreiben sollte.

1931 brachten *Plass*, *Hesseltine* und *Borts* ihren Artikel "Monilia Vulvovaginitis" heraus, in dem sie auch zu dieser Streitfrage Stellung bezogen. Nachdem sie zahlreiche schwangere und nichtschwangere Patientinnen auf das Vorkommen von "Monilien" im Vaginalsekret untersuchten und - wie schon *Hausmann* - einen Inokulationsversuch durchführten, kamen sie nicht nur bezüglich der pathogenen Eigenschaften dieser Pilze zu einem positiven Resultat. Sie konnten auch bestätigen, dass während der Schwangerschaft das Auftreten

einer Vaginalcandidose sehr viel häufiger ist und dass nach der Geburt sehr häufig eine Spontanremission eintritt.

Nach ihren Untersuchungen vertraten sie ausserdem die These, dass eine Vaginalmykose ganz eindeutig als eine Hauptquelle des Neugeborenen-Soors zu betrachten ist (436).

1938 konnten die Amerikaner *Woodruff* und *Hesseltine* diese These bestätigen. Sie untersuchten in einer Studie das Verhältnis von kindlichem Hefepilzbefall des Mundes und mütterlichem Pilzbefall der Vagina und konnten so beobachten, dass Mundsoor bei Neugeborenen von Müttern, die einen vaginalen Hefepilzbefall aufwiesen, wesentlich häufiger zu beobachten war (622).

Vier Jahre später diagnostizierten *Ludlam* und *Henderson* bei 7,2% aller Neugeborenen am zehnten Lebenstag eine Soorerkrankung (513).

1951 wurde die Pathogenität von Hefepilzen noch einmal von *Kantor* durch einen Inokulationsversuch bewiesen (279).

Nach fast dreissig Jahren wurden Ende der fünfziger Jahre des letzten Jahrhunderts endlich auch in Deutschland die Untersuchungen zur neonatalen Mykose wieder aufgenommen. Eine Forschergruppe um den Biochemiker und Dermatologen *Kimmig* aus der Universitäts-Hautklinik Hamburg-Eppendorf führte intensive Untersuchungen zur Bedeutung der Candidamykosen für die Gynäkologie und Geburtshilfe durch. Zur Abklärung der Häufigkeit der Candidamykosen des weiblichen Genitales untersuchte sie 400 Frauen. 1958 brachten *Rüther*, *Rieth* und *Koch* ihren Artikel über die "Bedeutung der Candidamykosen für die Gynäkologie und Geburtshilfe" heraus. Neben einer genauen Beschreibung des klinischen Bildes der Vulvovaginitis mycotica, dem Nachweis und der Identifizierung der verschiedenen Hefestämme und den therapeutischen Möglichkeiten, beschäftigten sie sich auch mit den Candidamykosen in der Geburtshilfe. Sie schrieben: "Das gesunde Neugeborene ist gegenüber dem "Soor" besonders anfällig. Die Behandlung der Genitalmykose in der Schwangerschaft muß deshalb gefordert werden." Sie hielten eine Infektion des Kindes unter der Geburt für denkbar, bezogen sich aber mehr auf *Epstein*, der der Meinung war, dass der Befall der mütterlichen Mundschleimhaut und die Übertragung durch das Pflegepersonal eine grössere Rolle spiele. Sie forderten als beste Prophylaxe für das Neugeborene den

”rechtzeitigen Nachweis und die Behandlung des Soors bei der Mutter”. Sie empfahlen: ”Auch bei Graviden sollte man heute den Ursachen einer Vulvovaginitis nachgehen und in jedem Falle auch eine Behandlung durchführen. Wir haben keine Bedenken, noch im letzten Monat der Schwangerschaft die lästigen Symptome einer Mykose zu behandeln. Man sollte den alten Standpunkt der Resignation bei Kolpituden und Vulvitiden der Graviden verlassen...”.

In ihrer Studie konnten sie die besten Erfolge mit Mycostatin-Vaginal-Tabletten erreichen (489).

Der an dieser Studie beteiligte Mediziner *Rieth*, der sich auch anschliessend ganz intensiv der Forschung auf dem Gebiet der Mykologie widmete, forderte einige Jahre später den ”Rechtsanspruch jedes Neugeborenen auf eine pilzfreie Geburt” (466).

1963 konnte *Malicke* die Infektionskette von der Mutter zum Kind nachweisen. In der Frauenklinik Finkenau untersuchte er 450 Neugeborene auf die Besiedelung der Mundhöhle mit *Candida albicans*, sowie 45 Frauen kurz vor der Geburt vaginal und oral auf Hefepilze. Unmittelbar nach der Geburt wurden Abstriche von Kopf und Anus der Neugeborenen entnommen. Bei 9 dieser Frauen konnten sowohl in der Scheide als auch in der Mundhöhle *Candida albicans* nachgewiesen werden, bei 8 von diesen Kindern fanden sich sofort nach der Geburt im Abstrich vom Kopf ebenfalls *Candida albicans*, bei 7 Kindern auch im Analabstrich. Nur in einem Fall war das Neugeborene frei von Hefen, obwohl bei der Mutter sowohl vaginal als auch oral Hefen nachgewiesen wurden. In diesem Fall handelte es sich jedoch nicht um eine vaginale Geburt, sondern um eine Sectio caesarea.

*Malicke* schrieb in seinem Artikel ”Über die Gefährdung der Neugeborenen durch die Besiedelung der mütterlichen Vagina mit Hefepilzen” folgendes: ”Diese Befunde sprechen eindeutig dafür, daß die Infektion mit pathogenen Hefen unter der Geburt eine große Rolle spielt. Die therapeutischen Konsequenzen wären also, mindestens die Frau, wenn nicht auch den Partner zu sanieren,...Auch wenn die Besiedelung mit pathogenen Hefen nicht mit einer manifesten Mykose gleichzusetzen ist, so ist es doch ratsam, die Erreger zu beseitigen...”(340).

Aus dem selben Jahr stammt auch *Malickes* Dissertationsarbeit "Experimentelle Untersuchungen über das Vorkommen von Hefepilzen bei Neugeborenen und Säuglingen" (339).

Dass eine Besiedelung mit *Candida albicans* für Säuglinge im ersten Trimenon praktisch obligat pathogen ist, wurde 1965 von *Drouhet*, dem Mitbegründer der "Société Française de Mycology Médicale" postuliert (138).

1967 forderten *Malicke* und *Rieth* erstmals "den Rechtsanspruch jedes Neugeborenen auf eine pilzfreie Geburt" und deshalb eine generelle medikamentöse präpartale Soorprophylaxe (342).

Die intensivsten mykologischen Untersuchungen auf dem Gebiet des Neugeborenensoors führte Frau *Blaschke-Hellmessen* aus dem Institut für medizinische Mikrobiologie und Epidemiologie in Dresden durch. Seit Mitte der 60er Jahre untersuchte sie zahlreiche Kollektive von Schwangeren und deren Neugeborenen, von stationär betreuten Frühgeborenen, Säuglingen und Kindern bis zum Alter von 3 Jahren auf deren Befall mit Pilzen. Zusammen mit *Schwarze* beschäftigte sie sich vor allem mit der Spezies *Candida albicans* und der Epidemiologie von Infektketten zwischen Mutter und Neugeborenem.

Schon 1966 ermittelte sie eine vaginale Besiedelung mit *Candida* bei 24,5% aller untersuchten Schwangeren kurz vor der Entbindung, 1986 griff sie diese Untersuchungen erneut auf und kam zu ähnlichen Ergebnissen (25,8%).

1968 konnte sie den subpartalen Infektionsweg durch den Nachweis gleicher stammspezifischer Merkmale bei den *Candida albicans*-Stämmen von Mutter und Neugeborenem beweisen (50).

1972 stellte sie fest, dass 70-85% der Frauen, bei denen am Ende der Schwangerschaft eine vaginale Besiedelung mit *Candida albicans* vorlag, unter der Geburt ihr Neugeborenes infizierten. Ausserdem bestätigte sie die Feststellung von *Drouhet*, dass *Candida albicans* in den ersten drei Lebensmonaten eines Kindes praktisch obligat pathogen ist. Nach Untersuchung von 200 Neugeborenen und 400 Säuglingen und Kleinkindern bis zu 3 Jahren kam heraus, dass im ersten Lebensmonat 95% der mit *Candida albicans* infizierten Neugeborenen an Soor, in Form von Mundsoor oder Windeldermatitis erkrankten (51).

Aufgrund dieser eindeutigen Ergebnisse forderte auch Frau *Blaschke-Hellmessen* eine präpartale Behandlung der Vagina zur Prophylaxe des Neugeborenen-Soors (49, 258).

In den 70er Jahren wurde in der damaligen Rheinischen Landesfrauenklinik und Hebammenlehranstalt Wuppertal von *Schnell* erstmals eine Untersuchung zur prophylaktischen Scheidenbehandlung durchgeführt. Hierbei konnte gezeigt werden, dass eine präpartale Candidaprophylaxe zu einem signifikanten Rückgang neonataler Mykosen führt. Durch eine intravaginale Applikation von Clotrimazol in Form einer 6-Tage-Prophylaxe ab der 34. Schwangerschaftswoche konnte die Besiedelung von 24,4% auf 7,1% gesenkt werden. Bei den Neugeborenen fiel der subpartale Candidabefall von 18,6% auf 3,2 % ab (514).

Die Veröffentlichung dieser eindeutigen Ergebnisse verliehen der Forderung nach einer "pilzfreien Geburt" neuen Auftrieb:

1985 empfahl *Mendling*: "Schwangere sollten rechtzeitig vor der vermuteten Entbindung bei Sproßzellnachweis vaginal lokal behandelt werden. Eine Fruchtschädigung ist durch die lokal applizierten Imidazole oder Polyene nicht zu erwarten. Durch die erfolgreiche mütterliche Behandlung wird die kindliche Erkrankungsrate auf ein Minimum reduziert. Eine postpartale blinde Prophylaxe bei allen Säuglingen ist abzulehnen"(362).

Im Dezember 1985 wurde die präpartale Soorprophylaxe von der *Kassenärztlichen Bundesvereinigung* in Köln in die Mutterschaftsrichtlinien aufgenommen: Bei der letzten Vorsorgeuntersuchung vor dem errechneten Entbindungstermin sollte eine Soorprophylaxe in Form einer einmaligen vaginalen Applikation eines Antimykotikums erfolgen. 1987 wurde diese Anordnung, unter anderem weil sie dem ärztlichen Motto "Erst die Diagnose, dann die Therapie" widersprach, ersatzlos gestrichen .

Um der Soorprophylaxe bei Schwangeren erneut zum Durchbruch zu verhelfen und die allgemeine Verunsicherung bezüglich dieses Themas bei behandelnden Frauenärzten und Patientinnen zu senken, brachten 1994 die Gynäkologen *Mendling* und *Spitzbart* aus der Arbeitsgemeinschaft *Infektionen und Infektionsimmunologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe (AGII)* ihre Empfehlungen zur antimykotischen Therapie bei vaginalem Pilzbefall Schwangerer zur Verhütung von Candidamykosen bei Neugeborenen heraus.

Darin forderten sie generell ab der 34. Schwangerschaftswoche das Anlegen einer Pilzkultur des Vaginalsekretes, dann beim Nachweis von Hefepilzen eine intravaginale Therapie mit Polyen- oder Azol-Antimykotika und drittens bei drohender Frühgeburt das Anlegen einer Pilzkultur sowie die entsprechende Therapie bei positivem Befund (374).

**Tab. 2:** Historische Ereignisse der Mykologie in der Geburtshilfe

<b>Jahr</b>	<b>Autoren</b>	<b>Thema</b>
1846	Berg	entdeckt den "Soorpilz", beweist die Ursache des Neugeborenen-Soors
1862	Mayer	vergleicht den Neugeborenen-Soor mit einer "Verschimmelung"
1866	von Winckel	beobachtet häufigeres Auftreten von Hefepilzen während der Schwangerschaft
1870	Hausmann	beobachtet vertikale Kontamination Mutter /Kind während der Geburt, fordert Vaginalprophylaxe
1883	Kehrer	zeigt, dass der "Soorpilz" ubiquitär vorkommt, fordert "Mundausreibungen"
1886	Fischl	Neugeborene erwerben sich Pilze erst nach der Geburt
1924	Epstein	beweist die horizontale Infektionskette Mutter/Kind, fordert präpartale Prophylaxe der Mutter
1931	Plass, Hesseltine, Borts	beweisen Pathogenität der Hefepilze und betrachten Vaginalmykose eindeutig als Hauptquelle des Neugeborenensoors
1938	Woodruff, Hesseltine	häufigeres Auftreten von Mundsoor bei erkrankten Müttern
1958	Rüther, Rieth, Koch	Forderung nach präpartaler Behandlung der Mutter zur Prophylaxe des Neugeborenen-Soors
1963	Malicke	beweist Infektionskette Mutter/Kind
1967	Malicke, Rieth	fordern den "Rechtsanspruch" des Neugeborenen auf eine "pilzfreie" Geburt
1968	Blaschke-Hellmessen	beweist Infektionskette Mutter/Kind durch stammspezifische Vergleiche von <i>Candida albicans</i>
1975	Schnell	präpartale Candidaprophylaxe führt zu signifikantem Rückgang neonataler Infektionen
1985	Mendling	fordert präpartale Candidaprophylaxe
1985	kassenärztliche Vereinigung	Aufnahme der präpartalen Candidaprophylaxe in die Mutterschaftsrichtlinien
1987	Kassenärztliche Vereinigung	Streichung des Passus
1994	Mendling, Spitzbart (AGII)	fordern ab 34.SSW das Anlegen einer Pilzkultur und bei pos. Resultat eine antimykotische Therapie

### 6.2.2 Candidamykosen bei Früh- und Risikogeborenen

Eine besondere Stellung auf dem Gebiet des Neugeborenensoors nehmen die Frühgeborenen ein. Besonders sehr unreife Frühgeborene haben durch den Einsatz zahlreicher intensivmedizinischer Maßnahmen, sowie durch die häufige Gabe systemischer Breitbandantibiotika und Corticosteroide ein erhöhtes Risiko an einer systemischen Candidamykose zu erkranken.

Schon 1972 wurde bei 15 (1,8%) von 792 obduzierten Neugeborenen als Todesursache eine Organmykose durch *Candida albicans* gefunden (632). Mehrere folgende Studien, vor allem aus dem anglo-amerikanischen Raum bestätigen die hohe Pathogenität von Hefepilzen bei Früh- und Risikogeborenen (22, 152, 487, 520).

In zwei unabhängigen Studien konnten 1981 *Baley* und seine Mitarbeiter und 1984 *Johnson* belegen, dass bei etwa 4% aller Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g und bei etwa 10% aller extrem unreif geborenen Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1000g mit systemischen Candida-Mykosen gerechnet werden muss. Sehr häufig nahm dabei die Generalisierung von einer massiven Besiedelung des Orointestinaltraktes ihren Ausgang (21, 275).

In der neonatologischen Intensivstation der Universitätskinderklinik Dresden beobachteten *Schwarze* und *Blaschke-Hellmessen* in den achtziger und neunziger Jahren bei fast 30 Neugeborenen, die an einer systemischen Candida-Mykose in Form einer Sepsis, Meningitis oder Ventrikulitis litten, eine Letalität von 57%. Von den Kindern, die nach Diagnosestellung antimykotisch therapiert wurden, konnten 80% geheilt werden (523).

Nach mehreren prospektiven Studien (53, 521, 522) empfahlen sie zur Reduzierung und Eliminierung der Hefepilze aus dem Orointestinaltrakt der Neugeborenen die orale Gabe des Polyen-Antimykotikums Nystatin. Allerdings sollte diese Applikation nicht für alle Neugeborenen gelten, wie sie zuvor von *Rieth* und *Malicke* gefordert worden war, sondern nur beim Vorliegen mehrerer Risikofaktoren für disseminierte Mykosen (52).

*Laskus, Mendling, Runge* und *Schmidt* aus Wuppertal fanden 1998 in einer prospektiven Studie heraus, dass die Candida-Septikämie von Frühgeborenen

eine nosokomiale Infektion ist, deren Inzidenz durch eine primäre orale Nystatin-Prophylaxe signifikant gesenkt werden kann (315).

Heute wird eine generelle präpartale Soorprophylaxe nicht mehr empfohlen, da inzwischen nachgewiesen wurde, dass eine Besiedelung mit *Candida albicans* für ein gesundes Neugeborenes keine besondere Gefahr darstellt.

Sobald ein Neugeborenes jedoch mehrere Risikofaktoren für die Entwicklung einer systemischen *Candida*-Mykose aufweist, sollte nichts unversucht bleiben um es vor dieser mitunter lebensbedrohlichen Erkrankung zu schützen.

### **6.2.3 Zur Geschichte der Mykologie auf dem Gebiet der Gynäkologie**

In der Gynäkologie galten die ersten mykologischen Untersuchungen der Vaginalmykose.

Vaginale Candidosen und Fluor sind höchstwahrscheinlich schon seit der Antike bekannt. Doch erst im neunzehnten Jahrhundert - mit der Entdeckung von *Trichomonas vaginalis* - wurden diese Beschwerden mit einer mikrobiellen Infektion in Zusammenhang gebracht (620).

Die erste Veröffentlichung, in der ein Pilz für vaginalen Ausfluss verantwortlich gemacht wurde, stammt von *Wilkinson* aus dem Jahre 1849 (615). Seine Publikation ist die erste anerkannte Beschreibung einer vaginalen Candidosis.

Eine der ersten genauen Beschreibungen des klinischen Erscheinungsbildes einer Vaginalmykose stammt von *Martin* aus dem Jahre 1855: "Am 15. Oktober 1855 wurde die geburtshilfliche Poliklinik zu Jena für die angeblich an lästigem, die Nachtruhe raubendem Brennen und Jucken der Genitalien nebst Schleimfluss leidende Z. in einem benachbarten Dorfe verlangt.., Nachdem ich die Kranke...aufgenommen, ergab die Untersuchung mit dem Speculum eine intensive Röthung und ungewöhnliche Schwellung der ganzen Scheide, und den gedachten weisslich-fleckigen Belag über die Schleimhaut ausgebreitet". Die vermutete Diagnose eines vaginalen Pilzbefalles konnte durch eine mikroskopische Beurteilung des Vaginalsekrets bestätigt werden: "Unter dem Mikroskop erschien dieser Belag aus einfachen, platten Epithelien, welche zum Theil noch eng aneinander hafteten, aus Schleim und Eiterkörperchen und aus

einer Unmasse von Pilzfäden zusammengesetzt und auf das mannigfaltigste verfilzt..." (350).

Wie im Kapitel "Zur Geschichte der Mykologie in der Geburtshilfe" schon erwähnt, veröffentlichte 1862 der Geburtshelfer *Mayer* nach umfangreichen Studien seinen Artikel "Die pflanzlichen Parasiten der weiblichen Sexualorgane in ihrer praktischen Bedeutung", in dem er auch sechs Fälle einer vaginalen Soormykose beschrieb (355).

*v. Winckel* (1866) und *Hausmann* (1870) waren die nächsten Deutschen, die sich, neben dem Neugeborenen-Soor auch mit der Vaginalmykose beschäftigten.

*v. Winckel* führte experimentelle Studien mit von ihm isolierten Hefestämmen durch und beobachtete in allen Fällen einer Vaginitis mycotica intensiven Pruritus vulvae als Hauptsymptom, daneben vor allem während der Miktion bestehendes Brennen, "Völlegefühl des Beckens" und vaginale Überempfindlichkeit. Seine Patientinnen empfanden die digitale Untersuchung und die Untersuchung mit dem Spekulum als besonders schmerzhaft, ausserdem klagten sie über eine Verstärkung der Beschwerden während der Nacht (599).

Auch *Hausmann* konnte diese Symptome bei seinen Patientinnen bestätigen, er stellte fest, dass "die Symptome wie lebhaftes Jucken und Brennen der äusseren Genitalien besonders stark bei jeder Verschiebung der Schleimhautflächen", also beim Gehen, beim Koitus und bei gynäkologischen Untersuchungen auftreten.

Beide konnten in ihren Untersuchungen auch bei Patientinnen, die keine äusserlichen Symptome oder subjektive Beschwerden hatten, Hefepilze im Vaginalsekret nachweisen. *Hausmann* fand sie bei 1-2% der Nichtgraviden und bei 11% aller von ihm untersuchten Schwangeren. Trotzdem waren sie von der Pathogenität der Pilze überzeugt und führten vaginale Inokulationsversuche durch, um ihre These zu beweisen (227).

1864 beobachtete *Friedreich* bei einer Diabetikerin den Zusammenhang zwischen Jucken der Vulva und dem Vorkommen von Pilzen (167).

1891 berichtete *Giulini* aus Nürnberg über einen Fall von Soor der Vulva bei einer Schwangeren im zweiten oder dritten Schwangerschaftsmonat und beschrieb das makroskopische Erscheinungsbild folgendermassen: "...die ganze

Vulva und ein Theil der Vagina mit dicklichem membranartig aufgelagerten, filzigen Massen bedeckt, die geronnener Milch nicht unähnlich waren". Nach fünftägiger Behandlung mit Bleiwasser und vaginalen Injektionen mit Karbol-Kalkwasser konnte seine Patientin als geheilt betrachtet werden. Seiner Meinung nach hatte die "durch Gravidität veränderte und aufgelockerte Schleimhaut einen günstigen Boden für den Pilz abgegeben" (184).

Die berühmteste Abhandlung über *Candida albicans*, deren Eigenschaften und die Vaginalmykose stammt von *Döderlein*.

*Döderlein*, damals Privatdozent für Gynäkologie und Assistenzarzt an der Universitätsfrauenklinik in Leipzig veröffentlichte 1892 seine Monographie über "das Scheidensekret und seine Bedeutung". Darin beschrieb er nicht nur die später nach ihm benannten Lactobazillen als Produzenten der für ein "gesundes Scheidensekret" notwendigen Milchsäure, sondern er beschäftigte sich auch mit dem Vorkommen des "Soorhefepilzes" in der Vagina. Ähnlich wie *v. Winckel* 1866 und *Hausmann* 1870 beobachtete auch *Döderlein* ein häufigeres Auftreten von Hefepilzen während der Schwangerschaft und eine Normalisierung der Vaginalflora mit Beginn des Wochenbettes. Doch er war der erste, der dieses Phänomen begründen konnte. Er schrieb: "Einen Anhaltspunkt dafür, warum bei Schwangeren relativ viel häufiger als bei Nichtschwangeren Soorpilze in der Scheide vorkommen, giebt, wie ich glaube, die Thatsache, dass sich Soorpilze nur aus intensiv saurem, gesundem Sekret erhielt, das bei Schwangeren in reichlicherem Maße vorhanden ist und den Soorpilzen bessere Entwicklungsbedingungen bietet als bei Nichtschwangeren. ... Ich glaube nach meinen Beobachtungen vielmehr schliessen zu dürfen, dass das normale Scheidensekret darum die Ansiedelung der Soorpilze begünstigt, weil andere saprophytische Keime in demselben fehlen".

Auch mit der Frage der Pathogenität der Hefepilze setzte sich *Döderlein* schon auseinander: aus Vaginalsekret züchtete er Soorpilze an und injizierte diese zwei Kaninchen subcutan, die daraufhin eine lokale Eiteransammlung entwickelten, in der *Döderlein* "reichlich Mycelfäden" nachweisen konnte (131).

1894 führte *Colpe* aus Leipzig seine Untersuchungen zur Bedeutung der "Hefezellen als Krankheitserreger im weiblichen Genitalcanal" durch. Er schrieb: "während die im weiblichen Genitalcanal lebenden Spaltpilze...in ihrer Pathogenität von den Gynäkologen vollauf gewürdigt werden und zum

Gegenstand eingehender Untersuchungen gemacht worden sind, haben die Hefe- oder Sprosspilze bisher so gut wie gar keine Beachtung gefunden...".

Unter dem Begriff "Spaltpilze" darf man dabei keine Pilze verstehen, zu dieser Zeit bezeichnete man damit Mikroorganismen, die sich durch "Spaltung" vermehren, im eigentlichen Sinne also Bakterien, Schizomyzeten.

*Colpe* konnte im Cervikalsekret einer an "Cervicalcatarrh" leidenden Patientin Pilzzellen nachweisen. Es gelang ihm zwar diese Zellen den Sprosspilzen zuzuordnen, allerdings bereitete ihm der damals noch nicht bekannte Dimorphismus Schwierigkeiten bei der genauen Identifizierung, denn er beschrieb das mikroskopische Bild so. "Die einzelne Zelle sieht zwar den im Soorbelag vorkommenden Conidienformen sehr ähnlich, da aber unter keinen Umständen und auf keinem Nährboden Fäden gebildet wurden, so ist der Pilz keinesfalls mit dem sogenannten Soorpilz identisch".

Auch seine Vermutung, dass es sich um den Hefepilz *Saccharomyces cervisiae* handeln könnte -seine Patientin war Brauerstochter-, konnte nicht bestätigt werden. *Colpe* nahm deshalb an, "dass hier ursprünglich eine Infection mit den in Brauereien ubiquitär vorkommenden Hefepilzen stattgefunden habe, unter nachheriger vollständiger Umgestaltung ihrer Lebensbedingungen und Anpassungen an ihren neuen ungewöhnlichen Nährboden".

*Colpe* wies auf die pathogene Bedeutung der Sprosspilze hin und forderte "bei dem in neuester Zeit so eifrig betriebenen Studium der Flora des weiblichen Genitaltractus den Sprosspilzen etwas mehr Aufmerksamkeit zu schenken, als es bisher der Fall war" (93).

1895 berichtete *von Herff* in seiner Arbeit mit dem Titel "Über Scheidenmykosen" zum ersten Mal zusammenfassend über die Vaginitis mycotica. Er beschrieb die Auflagerungen der Scheide als weissgelb und "pelzig": "Die Auflagerungen sind gebildet durch Rasen von Pilzen, welche zur Soorgruppe gehören, jedoch wegen des Fehlens der Sporen den Monilien zuzuzählen sind". Diese "Monilien" bezeichnete er als *albicans* und *candida*. Als wichtigste Symptome der Vaginitis mycotica beschrieb er Fluor, Pruritus und Brennen am Introitus vaginae.

Er war der Meinung, daß vor allem Schwangere von den sogenannten "Soorerkrankungen der Scheide" befallen werden und stellte ausserdem eine Häufung der Erkrankung in den Sommermonaten fest (598).

Im gleichen Jahr veröffentlichte der Pathologe *Heller* aus Kiel seinen "Beitrag zur Lehre vom Soor", in dem er den Sprosspilzen eine weitaus grössere pathologische Bedeutung zusprach als bis dato angenommen.

Er untersuchte zahlreiche Sectionspräparate, z.B. Ösophagus, Trachea, Lunge, Magen und konnte feststellen, dass sich eine Sprosspilzerkrankung nicht nur auf die oberen Schichten der mit Pflasterepithel bedeckten Schleimhäute beschränkt. In über 50% seiner untersuchten Präparate fanden sich Pilze auch im Bindegewebe, in 36% beobachtete er ein Einwachsen in Blutgefässe. Er konnte damit die Untersuchungen von *Virchow* (1854), *Zenker* (1861), *Wagner* (1868) und anderen bestätigen und die "Soorerkrankung" in ein neues Licht rücken (239).

1896 beschrieb *Fischer* vier Fälle von Soor der weiblichen Genitalien. Nach seinen Untersuchungen war er der Überzeugung, dass Soorpilze nur sehr selten im Scheidensekret nachgewiesen werden könnten (159).

1916 beschreibt *Golliner* eine Soorerkrankung der Vulva (193).

Die Publikationen bis 1930 liessen insgesamt den Eindruck entstehen, dass vaginaler Soor eine aussergewöhnliche und harmlose Infektion sei.

1930 brachte der damalige Direktor der Universitäts-Frauenklinik in Halle, *Nürnberg*, eine Zusammenfassung des damals aktuellen Wissensstandes auf dem Gebiet der Vulvovaginalmykosen heraus. Auf 12 Seiten in einer erneuerten Auflage des "Handbuchs der Gynäkologie von J.Veit" widmete er sich den Erkenntnissen über die "Pilzerkrankungen der Scheide" (400).

Neben einer genauen morphologischen Beschreibung des Soorpilzes, den er in zwei verschiedenen Formen, dem Hyphensoor und dem Conidiensoor beobachtet hatte, formulierte er die ersten praktikablen Einteilungskriterien der gynäkologischen Sprosspilzinfektionen.

Er unterschied zwei Arten von vaginalen Pilzinfektionen: den latenten Soormikrobismus und die echte Kolpitis mycotica .

Als latenten Soormikrobismus bezeichnete *Nürnberg* die Besiedelung der Vagina gesunder Patientinnen ohne das Auftreten spezifischer Symptome. Er zitierte zahlreiche Autoren seiner Zeit, so zum Beispiel *Salomon*, *Epstein*, *Hausmann*, *Winter*, *van der Velde* und *Döderlein*, die im Vaginalsekret beschwerdefreier Patientinnen Pilze nachweisen konnten. Für den Nachweis dieses "latenten Soors" empfahl er die Untersuchung von Ausstrichpräparaten

nach Färbung mit Methylgrün-Pyronin sowie den kulturellen Nachweis auf 3%igem Bierwurze-Agar.

Als echte Kolpitis mycotica bezeichnete *Nürnberg* den manifesten Soor der Scheide, bei dem durch Ansiedelung des Pilzes auf der Schleimhaut makroskopisch typische Beläge und zudem spezifische Beschwerden entstehen.

*Nürnberg* äusserte: "Die Gründe, warum die Soorpilze sich in dem einen Falle nur im Scheideninhalt aufhalten, während sie im anderen Falle sich auf der Schleimhaut selbst ansiedeln, sind heute noch unbekannt" und zitierte *Epstein*, der der Meinung war, dass es durch eine Verminderung der Resistenz zu einem Manifestwerden eines latenten Soors komme.

Auch den Symptomen des Vaginalsoors widmete er sich und beschrieb sie eindrucksvoll: "Auch während der Nacht kann sich das Jucken und Brennen ganz plötzlich einstellen, es kann die Patientin aus dem Schläfe wecken und einen fast unerträglichen Grad erreichen...im Anschluß an diese Anfälle können große Abspannung und selbst Schwächefälle eintreten".

Da der Dimorphismus der Hefepilze damals noch nicht bekannt war, unterschied *Nürnberg* zwischen dem sog. Soorpilz und der *Leptothrix vaginalis*.

Zu dieser Zeit fehlte es an exakten Untersuchungen über die Biologie und Pathologie der Vagina. Auch die chemischen Vorgänge der Vagina waren noch weitgehend unbekannt, so dass man sich immer noch an den Arbeiten von *Döderlein* orientierte.

In Deutschland gab es zu dieser Zeit in der Tat nur sehr wenige Spezialisten, die sich intensiv mit der Erforschung von Hefepilzen und den durch sie verursachten Krankheiten beschäftigten, so dass es in den 20er und 30er Jahren des letzten Jahrhunderts amerikanischen Forschern überlassen blieb, diese Aufgabe zu übernehmen: 1931 waren es deshalb die Amerikaner *Plass*, *Hesseltine* und *Borts*, die die neuesten Erkenntnisse über die Vulvovaginalmykose veröffentlichten (436).

Ihnen gelang es, die Aufmerksamkeit und das Interesse an dieser Krankheit wieder zu beleben.

1950 wurde mit Nystatin, einer aus dem Strahlenpilz *Streptomyces nursei* hergestellten Verbindung, das erste spezifische Antimykotikum entwickelt.

Diese Entdeckung gab endlich auch im deutschsprachigen Raum den Anstoß zur Erforschung weiterer verschiedener mykologischer Erkrankungen. Jetzt war es vor allem die Pharmaindustrie, die an neuen Erkenntnissen auf dem Gebiet der Mykologie interessiert war und wichtige Forschungsprojekte unterstützte.

So kam es zu einer raschen Folge von Fortschritten und Neuentdeckungen im Bereich der mykologischen Therapie:

1955 konnte Amphotericin B, ein aus *Streptomyces nodosus* isoliertes Polyantibiotikum und 1957 Natamycin aus *Streptomyces natalensis* entwickelt werden.

Doch es waren nicht nur Pharmakologen, sondern auch Dermatologen und Mikrobiologen, die jetzt an mykologischen Themen interessiert waren und unter anderem auch gynäkologische Mykosen beschrieben.

Seit Beginn der 60er Jahre ist mit *Spitzbart* von der Universitätsfrauenklinik Leipzig bzw. später Erfurt, wieder ein Gynäkologe auf dem Gebiet der Mykologie Spezialist. Sein Interesse gilt seit vielen Jahren vor allem der Vulvovaginalmykose und allen damit verbundenen Fragen, so zum Beispiel der Epidemiologie, der Diagnostik, der Klinik, der Therapie und den damit verbundenen Schwierigkeiten (548, 549, 550, 552, 553).

Ein weiterer Gynäkologe, der auf mykologischem Gebiet Forschung betrieb, ist *Lachenicht*, Chefarzt des St.Franziskus-Hospitals in Bielefeld. Zusammen mit *Potel* aus der Bakteriologischen Forschungsabteilung der Asta-Werke in Brackwede führte er in den 60er Jahren eine umfangreiche Studie an fast tausend Patientinnen durch und wies schon damals auf die Bedeutung des "Ping- Pong- Effektes", einer Übertragung bei gleichzeitig bestehenden Pilzbefall des Partners hin (309).

Eine folgende Studie widmeten *Lachenicht* und *Potel* dem Problem der Partnerinfektion. Sie untersuchten dazu 58 Partner von Frauen mit Vaginalmykose. 1974 veröffentlichten sie ihre Ergebnisse: sie konnten bei 60 % der Partner der betroffenen Frauen am Penis ebenfalls Hefen nachweisen, in 82% waren diese von der gleichen Art wie bei der Partnerin. Ausserdem konnten sie beobachten, dass in den Vaginalsekreten der Frauen, bei denen eine medikamentöse Behandlung der Mykose keinen Erfolg gehabt hatte, überwiegend *Torulopsis glabrata* nachzuweisen war (307).

Anfang der 70er Jahre wurden an der Universitäts-Frauenklinik in Rostock unter Leitung von *Neumann* und der Mikrobiologin *Kaben* aufwendige Untersuchungen zur Vaginalflora und zu den Faktoren, die die Besiedelung mit Keimen begünstigen, durchgeführt. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Gabe verschiedener Östrogene und Gestagene *in vitro* nicht zu einer Förderung des Wachstums von *Candida albicans* und *Torulopsis glabrata* führt (396).

1985 wurde in Tierversuchen jedoch nachgewiesen, dass eine chronische Vaginalcandidose nur bei Tieren auftreten konnte, die unter dem Einfluß ovarieller Hormone standen und 1988 konnten Östrogenrezeptoren bei *Candida albicans* gefunden werden (543).

In den 70er Jahren konnten die ersten Erkenntnisse über die genauen Pathomechanismen der Pilzinfektionen gewonnen werden. Dabei war es vor allem *Müller*, dem bedeutende Fortschritte in der Erforschung dieses Gebietes gelangen. Schon 1972 führte er erste elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Erreger-Wirt-Reaktion von *Candida albicans*-Infektionen an Nierenzellen von Mäusen durch (389). 1976 konnte er in einer Studie, die er zusammen mit dem niedergelassenen Gynäkologen *Nold* durchführte, das Vorkommen von Anti-*Candida*-Antikörpern mit dem Elektronenmikroskop sichtbar machen (391). Auch in seiner Habilitationsschrift "Mikroökologisch-quantitative Studien über die Sproßpilzflora des Menschen" widmete er sich dem Pathomechanismus der Pilzinfektionen (388).

1981 veröffentlichten *Müller* und *Nold* ihre Monographie, in der sie als erste zu dem Ergebnis kamen, dass nicht die Menge an Candidazellen, sondern deren antigene Potenz für die Stärke der klinischen Symptomatik verantwortlich zu sein scheint. Ausserdem stellten sie im Vaginalsekret von Frauen, die unter einer Vaginalmykose litten mehr Döderlein-Stäbchen als im Vaginalsekret gesunder Frauen fest (389). Bis heute führte *Müller* zahlreiche weitere Untersuchungen zu den antigenen Strukturen der Candidazelloberflächen durch.

Seit vielen Jahren führt auch *Mendling* intensive Forschung auf dem Gebiet der gynäkologischen Mykologie durch. Seine erste Veröffentlichung im Jahre 1979, die er zusammen mit *Schnell* herausbrachte, handelte vom Einfluss der Strahlentherapie mit Radium bei diversen Genitalkarzinomen auf die

Hefepilzbesiedelung der Vagina. Er beobachtete eine deutlich erhöhte Inzidenz von Vulvovaginalmykosen und empfahl deshalb eine Desinfektion des Radiumträgers (373). In späteren Studien befasste er sich unter anderem mit immunologischen Fragen der Vaginalcandidose und der Torulopsidose (370, 361). Sein grosses Anliegen ist die Ausbildung der niedergelassenen Gynäkologen in der mikroskopischen Diagnostik der verschiedenen Vaginalcandidosen. 1987 brachte *Mendling* eine Gesamtdarstellung gynäkologischer Mykologie für Frauenärzte heraus (363).

Auch *Weissenbacher*, Leiter der Münchener Arbeitsgruppe ist seit vielen Jahren auf dem Gebiet der gynäkologischen Mykologie aktiv. Sein besonderes Interesse gilt der chronisch-rezidivierenden Vulvovaginalmykose und allen damit verbundenen Fragen und Problemen. Sein Schema zur Behandlung dieser Erkrankung gilt heute allgemein als Standard (606, 607, 609, 610, 611).

**Tab. 3:** Historische Ereignisse der Mykologie in der Gynäkologie

<b>Jahr</b>	<b>Autor</b>	<b>Thema</b>
1849	Wilkinson	erste Beschreibung einer vaginalen Candidose
1855	Martin	mikroskopische Beurteilung einer vaginalen Candidose
1866 1870	Hausmann von Winckel	Beschäftigung mit Vaginalmykose
1892	Döderlein	"Das Scheidensekret und seine Bedeutung", auch die vaginale Hefepilzbesiedelung wird darin abgehandelt
1894	Colpe	"Hefezellen als Krankheitserreger im weiblichen Genitalcanal"
1895	von Herff	"Über Scheidenmykosen"
1895	Heller	"Beitrag zur Lehre vom Soor", spricht dem Soorpilz eine grosse pathologische Bedeutung zu
1896	Fischer	beschreibt 4 Fälle von Soor der weiblichen Genitalien
1930	Nürnbergger	Zusammenfassung des aktuellen Wissensstandes der Vulvovaginalmykosen, unterscheidet den latenten Soormikrobismus und die echte Kolpitis mycotica
1931	Plass, Hesseltine, Borts	"Monilia Vulvovaginitis"
1950	Hazen, Brown	Entdeckung von Nystatin
seit 1960	Spitzbart	zahlreiche Arbeiten über Vulvovaginalmykosen
1967	Lachenicht, Potel	"Ping-Pong-Effekt" der Übertragung
1971	Neumann, Kaben	Untersuchungen zur Vulvovaginalmykose, Einfluss von Östrogenen und Gestagenen
1974	Lachenicht, Potel	Bedeutung von <i>Torulopsis glabrata</i> , Untersuchungen des Partners
1972, 1976, 1981 bis heute	Müller, Nold	erste elektronenmikroskopische Untersuchungen zu Erreger-Wirt-Reaktionen von C.a.-Infektionen, Einfluss der antimykotischen Therapie auf die Döderlein-Flora
ab 1979	Mendling	zahlreiche Untersuchungen zur Epidemiologie von Vaginalmykosen, Einfluss der Strahlentherapie auf Hefepilzbesiedelung der Vagina
1987	Mendling	Gesamtdarstellung gynäkologischer Mykologie

## **6.2.4 Aktueller Wissensstand der gynäkologischen Mykologie**

### **6.2.4.1 Gesichertes Wissen**

In den letzten beiden Jahrzehnten ist das Wissen über Infektionen durch Hefepilze in der Gynäkologie und Geburtshilfe beträchtlich erweitert und zudem detaillierter geworden.

Zahlreiche mykologische Seminare und Praktika für Ärzte und Studenten haben ausserdem dazu beigetragen, dass diese neuen Erkenntnisse weite Verbreitung gefunden haben.

Viele Fragen, die noch vor wenigen Jahren unklar waren, können heute eindeutig beantwortet werden:

#### **6.2.4.1.1 Infektion**

Nach allgemeiner Auffassung gilt die Vulvovaginalcandidose heute als eine opportunistische Erkrankung. Das bedeutet, dass es neben der Kolonisation der Patientinnen auch einer lokalen oder allgemeinen Disposition bedarf, damit eine Infektion und ihre damit verbundenen Symptome entstehen können (Infektion = Kolonisation + Disposition).

Besonders deutlich wird dies bei immunsupprimierten Patientinnen, die zum Beispiel durch Leukosen, HIV-Infektion oder Chemotherapie eine starke Leukopenie aufweisen (369, 292, 515, 372, 364).

#### **6.2.4.1.2 Artenspektrum**

In der Gynäkologie und Geburtshilfe wird eine Hefepilzinfektion in 80-90% durch *Candida albicans*, in 5-10% durch *Candida glabrata* und in 1-3% durch *Candida krusei* oder andere *Candida*-Arten verursacht (292, 369, 371, 544).

### **6.2.4.1.3 Kolonisation**

Die vaginale Hefepilzkolonisation von immunkompetenten, nichtschwangeren Frauen im östrogenisierten Alter liegt in etwa bei 10% (369).

Die Vagina wird erst durch das östrogen- und gestagenbedingte Glucoseangebot im Epithel "attraktiv", weshalb sowohl Mädchen in der hormonalen Ruhephase als auch postmenopausale Frauen nur sehr selten eine Kolonisation aufweisen (123, 259, 366, 515).

Wegen des erhöhten Glucoseangebotes verdreifacht sich von Beginn der Schwangerschaft bis zum Entbindungstermin der vaginale Hefepilzbefall und liegt im dritten Trimenon bei unbehandelten Patientinnen etwa bei 30%. Postpartal kommt es wieder zu einem Absinken auf 5-8% der Frauen (364, 366, 513, 546).

### **6.6.4.1.4 Klinische Symptomatik von Vulvovaginalcandidosen**

#### **6.2.4.1.4.1 Klinische Bilder der Vulvacandidose**

Bereits 1968 wurden die verschiedenen klinischen Erscheinungsformen der Vulvacandidose von dem Dermatologen *Grimmer* definiert (210). Sie besitzen bis heute Gültigkeit:

**Tab. 4:** Klinische Bilder der Vulvacandidose nach *Grimmer* (210)

<b>Erscheinungsform</b>	<b>Symptome</b>
1. Vesikulöse Form	Einzelne und später konfluierende gelbliche Bläschen mit schmalem Erythemsaum
2. Diffus-ekzematoide Form	Schwellung und Rötung und ein nach innen gerichteter Schuppensaum
3. Follikuläre Form	Pusteln und Papeln der Schamhaarfollikel
4. Candida-Granulom	Chronische intracutane Mykose mit Beginn im Kindesalter als Ausdruck einer granulierenden Entzündung mit veruciformen, hyperkeratotischen Knoten, es liegen individuell verschiedene zelluläre Abwehrdefekte vor

#### 6.2.4.1.4.2 Klinische Bilder der Vaginalcandidose

1991 wurden die klinischen Erscheinungsformen der Vaginalcandidose auf Vorschlag von *Spitzbart* definiert (609):

**Tab. 5:** Klinische Erscheinungsbilder der Vaginalcandidose (609)

<b>Erscheinungsform</b>	<b>Symptome</b>
1. Kolonisation	keine Beschwerden, im Nativpräparat Blastosporen nachweisbar
2. Latente Vaginalcandidose	keine Beschwerden, anamnestisch Candidose bekannt, Blastosporen nachweisbar
3. Leichte Vaginalcandidose	Pruritus, evtl. Brennen, unspez. Fluor, klinisch keine Kolpitis Blastosporen nachweisbar
4. Mittelschwere Vaginalcandidose	Pruritus, Brennen, evtl. unspez. Fluor, klinisch Entzündungszeichen, im Nativpräparat Blastosporen und /oder Pseudomyzelien, Leukozytose
5. Schwere Vaginalcandidose	Pruritus, klinisch nekrotisierende Kolpitis im Nativpräparat Entzündungszeichen

#### 6.2.4.1.4.3 Rezidivierende Formen der Vaginalcandidose

Bei den rezidivierenden Formen werden die persistierende, die rezidivierende und die chronisch rezidivierende Vaginalcandidose unterschieden.

1; Die persistierende Vaginalcandidose:

Trotz antimykotischer Therapie treten immer wieder die typischen Zeichen einer Candidose, d.h. ein positives mikroskopisches Bild, eine positive Pilzkultur und klinische Beschwerden auf.

Ursache dieser Persistenz sind meist prädisponierende Faktoren, zum Beispiel Erkrankungen wie Immundefekte, Malignome, Diabetes mellitus oder eine Niereninsuffizienz. Daneben können auch therapeutische Massnahmen, zum Beispiel eine Langzeitbehandlung mit antibiotischen Substanzen, Immunsuppressiva oder Corticosteroide zur Entwicklung einer persistierenden Vaginalcandidose prädisponieren (609).

## 2; Die rezidivierende Vulvovaginalcandidose:

Nach einer beschwerdefreien Phase von etwa 4-12 Wochen nach antimykotischer Therapie kommt es erneut zum Auftreten typischer Beschwerden. Im mikroskopischen Bild und der Pilzkultur können Sprosszellen in grosser Menge nachgewiesen werden.

Neben Hygiene- und Diätfehlern ist die häufigste Ursache einer rezidivierenden Vulvovaginalcandidose eine Reinfektion durch den Partner (609).

## 3; Die chronisch rezidivierende Candidose:

Bei dieser Form der vulvovaginalen Candidose kommt es trotz topischer und systemischer Behandlung mit Antimykotika mindestens viermal im Jahr zum Rezidiv, wobei die typischen Beschwerden in unverminderter Heftigkeit auftreten. Im Nativpräparat und der Pilzkultur werden hohe Keimzahlen von fast ausschliesslich *Candida albicans* nachgewiesen.

Die genaue Ätiologie dieser Erkrankung ist noch unklar, man nimmt heute an, dass es sich um eine Störung der lokalen Immunabwehr handelt (609).

## **6.2.4.2 Neue Untersuchungen und Erkenntnisse**

### **6.2.4.2.1 Partnertherapie**

Nachdem in früheren Untersuchungen in verschiedenen Fällen von Vulvovaginalmykosen häufig am Penis und im Sperma ebenfalls Hefepilze nachgewiesen werden konnten (181, 308, 479), wurde bis vor wenigen Jahren allgemein eine routinemässige Mitbehandlung auch des symptomfreien Partners empfohlen.

In den wenigen Placebo-kontrollierten prospektiven Studien zu diesem Thema konnte jedoch kein Vorteil in einer routinemässig durchgeführten lokalen Partnertherapie gefunden werden, so dass diese heute bei der akuten Vulvovaginalcandidose nicht mehr empfohlen wird (48, 74, 176, 540).

Bei der chronisch-rezidivierenden Vulvovaginalmykose kann eine Untersuchung und Mitbehandlung des Partners im Einzelfall jedoch nützlich sein.

### **6.2.4.2.2 Darmsanierung**

Häufig lassen sich im Mund und Stuhl einer Patientin mit Vaginalmykose die gleichen Hefepilze wie in der Vagina nachweisen (341, 378, 406).

Insgesamt konnten jedoch in einigen prospektiven kontrollierten Studien keine signifikanten Unterschiede in der Rezidivhäufigkeit zweier Gruppen von Patientinnen festgestellt werden, von denen die eine Gruppe zusätzlich zu einem oralen Azolderivat 10 Tage lang oral mit Nystatin behandelt worden war (378).

In einer internationalen multizentrischen Studie mit 258 Patientinnen aus dem Jahr 1986 (Nystatin-Multicenter-Study-Group) konnte bei gleichzeitigem Befall der Vagina und des Rektums nach oraler Nystatin-Gabe hingegen eine Reduktion der Rückfallquote verzeichnet werden.

Heute wird bei der chronisch-rezidivierenden Vulvovaginalmykose eine Untersuchung der Mundhöhlen beider Partner sowie des Stuhles der Patientin auf gleichartige Hefepilzspezies empfohlen. Je nach Befund sollte sich eine Behandlung mit Amphotericin B-Lutschtabletten sowie Nystatin-Tabletten anschliessen (369).

#### **6.2.4.2.3 Die Bedeutung von Stress und psychosozialen Risikofaktoren in der Entstehung von Vulvovaginalmykosen**

Eine multivariante Langzeitstudie der Bamberger Gruppe unter der Zusammenarbeit des Gynäkologen *Göttlicher* mit dem Psychologen *Meyer* zu psychosozialen Risikofaktoren und der Bedeutung von Stress in der Entstehung von Mykosen lieferte überaus interessante Ergebnisse (376).

Als wichtigsten Risikofaktor stellten *Göttlicher* und *Meyer* das Rauchen fest. Nach ihren Erfahrungen ist die "typische" Mykosepatientin Raucherin, ledig, jünger als vierzig Jahre, berufstätig und schwanger.

Die Autoren vertreten ausserdem die Meinung, dass verschiedene exogene und endogene Stressoren zusätzlich zu den somatischen Risikofaktoren die eigentliche Ursache von Vulvovaginalmykosen und häufigen Rezidiven darstellen.

## 7 GESCHICHTE DER THERAPIE DER VULVOVAGINALMYKOSEN

Die Behandlung der Vulvovaginalmykose stellte schon immer eine besondere Herausforderung dar. Die meisten gebräuchlichen Antimykotika konnten im Genitalbereich nicht optimal angewendet werden und die üblichen alkoholischen Lösungen verursachten häufig ein starkes Brennen. Die zunehmende Inzidenz von vaginalen Pilzinfektionen verlangte jedoch bald nach einem sicheren Medikament zur Eliminierung der Erreger.

1950 wurde mit Nystatin das erste spezifische Antimykotikum beschrieben.

Vor dieser Zeit standen keine spezifischen Antimykotika zur Verfügung. Zur Anwendung kamen verschiedene Farbstofflösungen oder Borsäurezubereitungen, auch Silbernitratlösung wurde zur Behandlung von Scheideninfektionen benutzt. Auch Naturheilstoffe wie Knoblauchextrakt oder ozoniertes Olivenöl, das als Paste mit einem Holzspatel in die Scheide appliziert wurde, wurden zum Teil erfolgreich angewandt. Nachteilig waren jedoch Hautverfärbungen, Hautunverträglichkeit und besonders bei Borsäure toxische Nebenwirkungen. Die Heilungsrate betrug ca. 60- 70%.

### 7.1 Erste Therapieversuche

1870 gelang *Hausmann* durch zwei mal täglich durchgeführte vaginale Injektionen einer Kupfersulfatlösung ( $\text{CuSO}_4$ ) nach acht Tagen die Beseitigung der Pilze, während nach seinen eigenen Worten "die Entzündungserscheinungen zuweilen erst in dem doppelten Zeitraume weichen"(227).

1891 empfahl *Guilini* in seinem Artikel "Soor der Vulva" Umschläge mit Bleiwasser und vaginale Injektionen von Karbol-Kalkwasser. Unter dieser Therapie "war am folgenden Tage die Schwellung bedeutend zurückgegangen, der Pilzrasen hatte sich verkleinert" (184).

1894, zwei Jahre nachdem *Döderlein* die Notwendigkeit des sauren Scheidensekrets erkannt hatte, verordnete *Colpe* einer Patientin vaginale Spülungen mit 1%-iger Milchsäure und später mit 3%-iger Salicylsäure.

Diese Therapie erforderte einige Geduld, denn *Colpe* berichtet, dass "etwa acht Wochen nach der ersten Anwendung der Säure nur noch ganz wenig Sekret vorhanden war" (93).

*Von Herff*, einer der grössten Kenner der Vulvovaginalmykosen seiner Zeit, empfahl 1895 vaginale Spülungen mit Sublimat ( $\text{HgCl}_2$ ) (1: 5000) und Quecksilbercyanid ( $\text{Hg}(\text{CN})_2$ ). In ihrer Anwendung waren diese Substanzen sehr unangenehm, da sie oft ein stundenlang anhaltendes, schmerzhaftes Brennen verursachten, auch wenn sie zu deutlichen Therapieerfolgen führten.

*Von Herff* beschäftigte sich viele Jahre mit der Vulvovaginalmykose und deren Therapie und konnte später die besten Effekte mit verschiedenen antiseptischen Präparaten wie Silbernitrat ( $\text{AgNO}_3$ ), Salicylsäure, Lysol und Jodoform erzielen. Nachteilig waren dabei jedoch die Resorptionsgefahr, vorallem in der Gravidität, sowie die fast völlige Zerstörung der natürlichen Vaginalflora (598).

Nach *v. Winckel* konnte eine Entfernung der Pilzrasen bereits durch regelmässige vaginale Spülungen mit 1-2 Litern warmen oder kühlen Wassers erreicht werden, bei Persistenz empfahl er die Anwendung von Kupfersulfat, Salicylsäure- und Karbollösungen sowie Sublimat. Konnten trotz regelmässiger Spülungen die quälenden Symptome wie Jucken und Brennen nicht beseitigt werden, verordnete *v. Winckel* Sitzbäder und das Bestreichen des Introitus vaginae mit Salicyl- oder Karbolvaseline.

Aber auch allgemeine Massnahmen hielt er für notwendig: "Außerdem empfiehlt es sich durch milde Abführmittel für reichlich Stuhlentleerung zu sorgen und eine knappe, magere Diät mit Vermeidung von Spirituosen für 6-8 Tage zu verordnen" (599).

1897 schrieb *Fischer*: "Es wird wohl mit allen Anticepticis gelingen, die Keime in Kurzem zu zerstören. Besonders empfehlen kann ich aber konzentrierte Lösungen von Kalium hypermanganicum. Sie werden sowohl zum Ab- und Ausspülen, wie zum Ab- und Auswischen der Vulva, beziehungsweise der Vagina verwendet. Das Kalium hypermanganicum hat den Vorteil, dass man an der Entfärbung der in Verwendung kommenden Tupfer, die anfangs wieder ganz weiss werden, leicht beurtheilen kann, wann man mit der Procedur zu Ende ist. Das Ab- und Auswischen muss ein ziemlich kräftiges sein, da die Pilzrasen sehr fest haften" (159).

1905 berichtet *Littauer* erstmals über positive Therapieerfolge, die er mit der Anwendung einer Pyoktaninlösung erzielen konnte. Er übernahm das von *Taube* schon seit 1892 bei Diphtherie und Scharlach verwendete Pyoktanin in Form einer 5%-igen Pyoktanin-Methylviolett-Lösung zur Bepinselung der Vulva und Vagina (331).

Es dauerte trotzdem noch fast zwei Jahrzehnte bis sich Farbstofflösungen in der Therapie der Vulvovaginalmykosen allgemein durchsetzen konnten.

## 7.2 Borsäureverbindungen

1916 empfahl *Hoehne*: "Man wäscht im Spekulum,..., jeden einzelnen Scheidenabschnitt vom Scheidengewölbe inkl. Außenfläche der Portio bis zum Introitus vaginae mit in 1‰ige Sublimatlösung getauchten Wattebäuschen sorgfältigst ab, trocknet dann die Scheide und bedeckt die Scheidenwände, unter gleichmäßiger Verteilung der Flüssigkeit, mit Glycerin, dem entweder Borax oder die sehr stark alkalische Soda zugesetzt ist... Zum Schluß wird auch das Vestibulum und die Interlabialfurche mit der Sublimatlösung abgerieben und mit Glycerin bedeckt..."

Zum Erzielen eines dauerhaften Heilungserfolges, empfahl *Hoehne* nach Absetzen der Sublimatbehandlungen über längere Zeit vaginale Injektionen mit Borax- oder Soda-Glycerinlösungen. Um seinen Patientinnen den täglichen Arztbesuch zu ersparen, entwickelte er eine völlig neue Anwendungsmethode:

"Um aber der Pat. zu ermöglichen, zeitweilig die Glycerinlösung unabhängig vom Arzt in wirksamer Weise in die Scheide zu bringen, habe ich in der Apotheke genügend große, 3ccm fassende Gelatine kapseln vorrätig halten lassen. Die leeren Capsulae gelatinosae operculatae und die 10%ige Borax- oder Soda- Glycerinlösung müssen getrennt verschrieben und die Lösung erst unmittelbar vor dem Gebrauch von der Pat. in die Kapsel gefüllt werden.." (249).

Die Behandlung mit Borsäureverbindungen war lange Zeit sehr populär und wurde noch bis zum Einsatz der ersten Polyantibiotika häufig verordnet.

Mittlerweile ist eine Therapie mit Borsäure wegen ihrer bekannten Toxizität obsolet. In in-vitro-Untersuchungen konnte ausserdem deren geringe Wirksamkeit gegenüber Hefepilzen bewiesen werden (34).

## 7.3 Farbstoffe

### 7.3.1 Pyoktanin

Eine neue Ära in der Therapie der Vulvovaginalmykosen wurde Anfang der 20-er Jahre des letzten Jahrhunderts mit der Einführung verschiedener Farbstofflösungen eingeleitet. *Littauer*, der schon 1905 positive Erfahrungen mit der lokalen Anwendung einer Pyoktanin-Methylviolett-Lösung gemacht hatte, berichtete 1925 erneut über ausgezeichnete Erfolge mit einer 10%-igen Pyoktaninlösung. Er liess in zweitägigen Abständen lokale Bepinselungen mit dieser Farbstofflösung durchführen bis mikroskopisch keine Pilze mehr nachzuweisen waren.

Nach Abstossung der Pilzrasen empfahl er zur Epithelregeneration Bepinselungen mit 10%-iger Höllensteinlösung (Silbernitrat,  $\text{AgNO}_3$ ) sowie Sitzbäder mit Eichenrindeabkochungen (332).

Auch *Buschke* und *Joseph* empfahlen 1928 neben Boraxlösungen und Boraxglycerin die lokale Bepinselung mit 10%-iger Pyoktaninlösung und 1930 schrieb *Kehrer*: "Als Specificum und bestes Mittel gegen den Soorpilz und gegen das durch ihn hervorgerufene Jucken gilt Pyoctaninum caeruleum s. Methylviolett in 1%iger Lösung" (284).

Sogar mit der oralen Verabreichung von Methylenblau konnte die Vulvovaginalmykose unter *Cordey* erfolgreich behandelt werden (100).

### 7.3.2 Triphenylmethanfarben

Ende der zwanziger Jahre des letzten Jahrhunderts wurde mit Gentianaviolett der erste Vertreter der Triphenylmethanfarben in die Therapie der Vulvovaginalmykosen eingeführt.

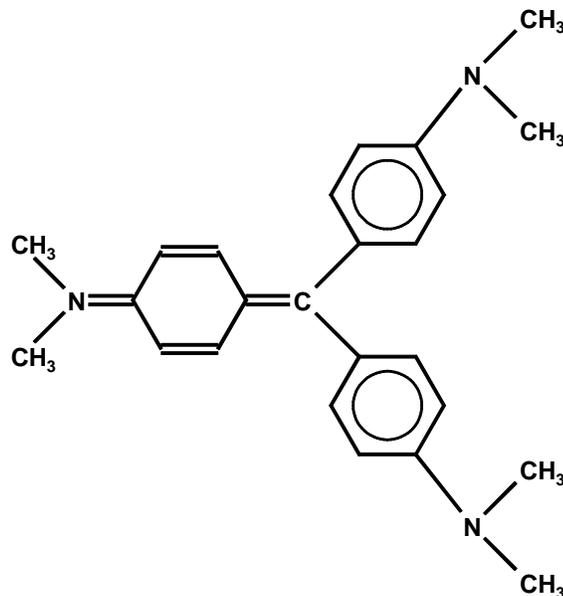
Diese Anilinfarbstoffe unterscheiden sich durch eine verschieden grosse Anzahl von  $\text{NH}_2$ -,  $\text{CH}_3$ - und anderen Gruppen. Farbstoffe mit wenigen Methylgruppen sind rot, solche mit vielen Methylgruppen violett, wenn zusätzlich alle drei Ringe mit Aminogruppen besetzt sind. Verbindungen mit nur zwei Aminogruppen sind grün. Die bekanntesten Farbstoffe, die in der Therapie der

Vulvovaginalmykosen eingesetzt wurden sind Gentianaviolett, Methylviolett, Malachitgrün und Brillantgrün.

Obwohl mit den Farbstoffen der Triphenylmethanreihe eine echte Reduzierung der Sprosspilze erreicht werden konnte, gelang mit ihnen nur eine Heilungsquote von durchschnittlich 60- 70%. Ausserdem war durch die starke Verschmutzung der Wäsche der Patientinnen deren Anwendung sehr unangenehm und führte nicht selten zu einer echten psychischen Belastung. Darüberhinaus riefen die meisten Farbstofflösungen vor allem lokal an Schleimhäuten angewandt oft sehr unangenehme Reizerscheinungen hervor. Über drei Jahrzehnte fanden die Triphenylfarbstoffe in der Therapie der Vulvovaginalmykosen weltweit breite Anwendung bis sie ab circa 1960 von den ersten Polyenantibiotika abgelöst wurden.

### 7.3.2.1 Gentianaviolett

Abb. 1: Gentianaviolett



In der amerikanischen Fachliteratur tauchte der Wirkstoff Gentianaviolett zur Therapie von Soorpilzerkrankungen bereits Ende der zwanziger Jahre des letzten Jahrhunderts auf. *Faber* und *Clark* veröffentlichten 1927 eine Studie, in der sie zu dem Ergebnis kamen, dass Gentianaviolett in einer Lösung von

1:25000 fungizid wirkt und somit weitaus effektiver als die üblichen Antiseptika ist (151).

1928 berichteten *Tanner* und *Bolas* von der fungiziden Wirkung dieses Farbstoffes in einer Lösung von 1: 80 000, mit einer Lösung von 1: 140 000 konnte das Pilzwachstum in vitro definitiv verhindert werden (565).

Auch *Cooke*, *Moench* und *Heard* veröffentlichten ihre positiven Erfahrungen mit Gentianaviolett und 1930 bezeichnete *Plass* diesen Wirkstoff als "spezifisches Medikament in der Therapie der Vulvovaginalmykosen" (98, 382, 232, 436). Sie empfahlen die Bepinselung der Vaginalmucosa mit 1%iger Lösung im Abstand von zwei Tagen. Nach 2 bis 3 Applikationen konnten sie so bei ihren Patientinnen Beschwerdefreiheit erreichen, eine vollständigen Eradikation der Pilze gelang nach einigen weiteren Anwendungen.

Aber nicht nur Farblösungen, sondern auch Vaginalcremes und -gels, die als Wirksubstanz Gentianaviolett enthielten, wurden empfohlen.

*Pickhardt* und *Breen* verwendeten 1948 eine Vaginalcreme, die als Wirksubstanz Gentianaviolett enthielt und 1956 führten *Waters* und *Wager* eine ausführliche Untersuchung zur Wirksamkeit eines 2%-igen Gentianaviolett-Gels bei Schwangeren durch, bei der sie eine Heilungsrate von 93% erreichen konnten (435, 604).

### 7.3.2.2 Malachitgrün und Brillantgrün

Abb 2.: Malachitgrün

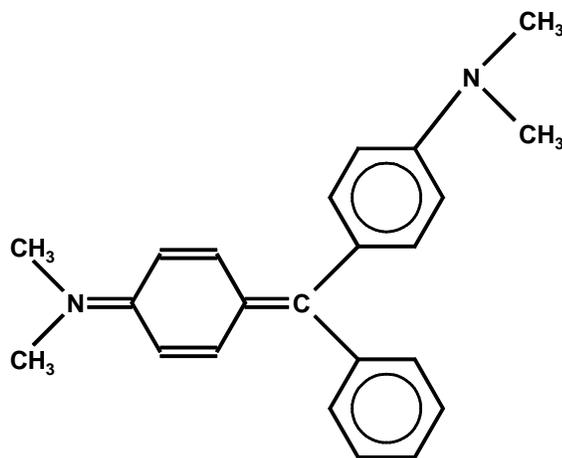
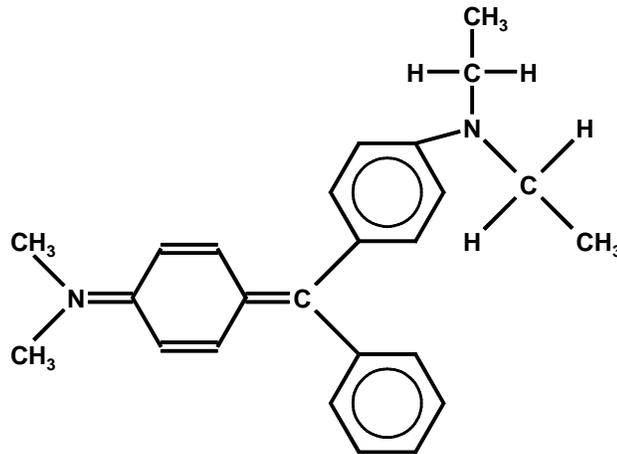


Abb. 3: Brillantgrün



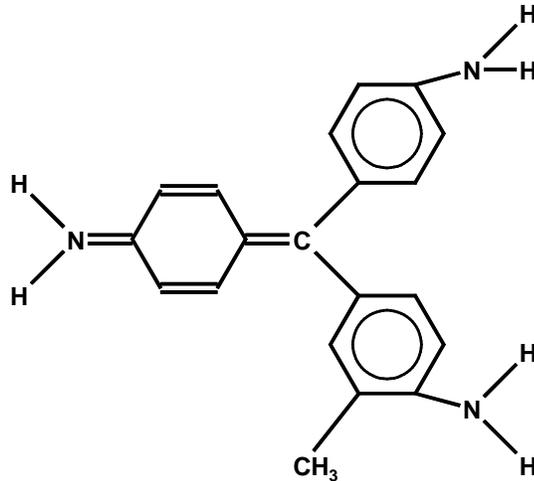
Malachitgrün und Brillantgrün- in wässriger oder alkoholischer Lösung erwiesen sich als die wirksamsten Farbstoffe der Triphenylmetahnreihe.

Ende der vierziger Jahre erschienen die ersten Studien und Publikationen, in denen zum Beispiel *Kimmig* und *Jerchel* bereits in vitro hohe Hemmwerte dieser Farbstoffe gegenüber *Candida albicans* nachweisen konnten (290, 291). 1954 wurde unter *Rieth* und *Schönfeld* eine ausgedehnte in vitro-Untersuchungsreihe zur Wirkung lokal anwendbarer Antimykotika durchgeführt. Von 35 getesteten Substanzen zeigte nur der Triphenylfarbstoff Malachitgrün eine ausreichend antimykotische Hemmwirkung von 1: 100 000 (472).

Ein Jahr später veröffentlichte der Italiener *Gigli* seine Studie, in der sich Brillantgrün am wirksamsten unter den von ihm getesteten Farbstoffen erwies (177).

### 7.3.2.3 Fuchsin

Abb. 4: Fuchsin



Fuchsin, das in der sogenannten Sol. Castellani vor allem bei dermatologischen Pilzkrankungen verwendet wurde, zeigte insgesamt eine zu geringe antimykotische Wirkung und taucht in der gynäkologischen Fachliteratur nicht auf.

## 7.4 Polyene

### 7.4.1 Allgemeines

Die chemische Struktur der Polyene wird durch einen Makrolidring charakterisiert, der durch eine Esterformation oder ein Lacton geschlossen wird und mindestens drei konjugierte Doppelbindungen enthält ("Poly-en").

Die klinisch bedeutsamen Polyene sind Heptaene oder Pseudoheptaene wie Nystatin.

Die Polyene, von denen etwa hundert Vertreter bekannt sind, werden von Fadenpilzen, im allgemeinen Streptomyccetenarten produziert oder sie stellen Abkömmlinge dieser natürlichen Verbindungen dar.

Als die komplexen Strukturformeln der Polyene genauer untersucht wurden, fand man in einigen Fällen heraus, dass unterschiedlich bezeichnete Polyene ein und die selbe Verbindung darstellten, so dass es insgesamt etwas weniger als 100 Derivate geben dürfte.

Es gibt ungefähr 16 Polyene, die gegenüber Candida-Stämmen ausreichende Hemmwirkung zeigen (siehe Tabelle 6).

Nur 4 davon- Nystatin, Amphotericin B, Natamycin und Candicidin-werden weltweit in der Therapie der Candidosen eingesetzt.

Die meisten Polyene eignen sich wegen ihrer schlechten Löslichkeit, geringen Stabilität oder Toxizität nicht zum medikamentösen Einsatz.

Tab. 6: Polyene

Name des Polyens	Synonym	Streptomycin-Gattung
<b>Amphotericin B</b> Amphotericin B Methylester		S.nodosus
<b>Candicidin</b> Candidin		S.griseus
Etrusco-mycin	Lucensomycin	S.viridoflavus
Filipin	Filimarisin	S.lucensis
Hamycin		S.filipensis
Levorin A und B		S.primprina
Lucknowmycin		S.levoris
Mepartricin	Methyl-Patricin	S.diasatochromogenes
<b>Natamycin</b>	Pimaricin, Tennenecetin	S.aureofaciens
Ornithyl-Amphotericin-B-Methyl-Ester		S.chatanoogensis
N-Succinyl Perimycin		
<b>Nystatin</b>	Fungicidin	S.noursei, S.albulus
Perimycin		S.aminophilus
Trichomycin	Hachimycin	S.hachijoensis

### 7.4.2 Wirkungsmechanismus der Polyene

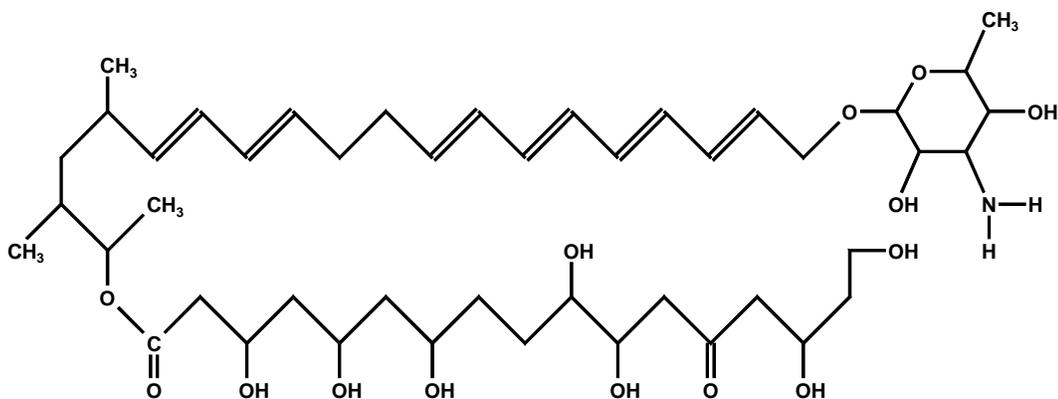
Die Zytoplasmamembran der Hefepilze stellt den Hauptangriffspunkt der Polyene dar. Hier führen sie zu einer lokalen Schädigung und Änderung der Permeabilität. Auf andere Zellstrukturen haben sie keine bedeutsamen Effekte. Die membranschädigende Wirkung der Polyene wird auf die Bildung von Komplexen mit membranständigem Ergosterol, das für die Zellwandsynthese von Bedeutung ist, zurückgeführt.

Der Einfluss auf die Zellpermeabilität kann durch die Freisetzung von Kalium- und Rubidiumionen aus den Candidazellen quantifiziert werden.

Diese wird schon bei sehr geringen Polyenkonzentrationen beobachtet, bei höheren Konzentrationen und nach langer Exposition kann mit zunehmender Schädigung verschiedener metabolischer Funktionen das Austreten von anderen Zellbestandteilen und zuletzt von grossen Molekülen gemessen werden.

### 7.4.3 Nystatin

Abb. 5: Nystatin



1950 wurde das erste Antimykotikum mit spezifischer Wirkung gegen Hefepilze entwickelt. *Hazen* und *Brown* konnten es aus dem Schimmelpilz *Streptomyces noursei* isolieren. Zunächst wurde das neu gewonnene Antibiotikum Fungicidin, später dann, weil dieser Pilz im Boden des New York State Institute vorkam Nystatin oder auch Mycostatin genannt (231).

Nystatin war das Polyen, das als erstes beschrieben wurde und es war die erste spezifisch antimykotische Substanz, die in der Therapie der Candidosen eingesetzt werden konnte.

Seit Beginn der fünfziger Jahre des letzten Jahrhunderts konnten zahlreiche in vitro- und in vivo-Untersuchungen die gute Wirksamkeit und weitgehende Unschädlichkeit dieser Substanz bestätigen. Auch die Anzahl an Veröffentlichungen über therapeutische Erfolge war innerhalb kurzer Zeit kaum mehr übersehbar. Um nur einige zu nennen, sei hier zum Beispiel auf die Arbeiten von *Drouhet, Grupper, Seeliger, Vanbreuseghem*, sowie *Thomas, Page* und *Schantz* verwiesen (137, 219, 526, 580, 570, 417).

Zur Therapie der Vulvovaginalcandidosen wurde Nystatin in den ersten Jahren nach seiner Entdeckung vor allem oral verabreicht. Die positiven Therapieerfolge wurden dabei hauptsächlich auf eine Eliminierung der Pilze aus dem unteren Intestinaltrakt zurückgeführt (497).

Mitte der fünfziger Jahre erschienen dann die ersten Publikationen über die lokale Anwendung von Nystatin, in der Gynäkologie dabei in Form von Vaginaltabletten. Hier seien die Arbeiten von *Graham, Robinson* sowie *Sloane* genannt (198, 478, 538).

1956 berichten *Lang et al.* über eine Heilungsquote bei der Anwendung von Nystatin-Vaginal-Ovula von 79-86%. Sie verordneten 70 schwangeren und nichtschwangeren Patientinnen über 10 Tage zweimal täglich das Einführen von Nystatin-Ovula (je 100.000 IE Nystatin). Dabei konnten sie schon nach wenigen Tagen eine Linderung der Beschwerden beobachten, eine vollständige Eliminierung der Pilze gelang bei allen Patientinnen spätestens nach dem vierten Behandlungszyklus (311).

Ähnliche Ergebnisse konnte *Thomas* erzielen. Die meisten seiner 150 Patientinnen, denen er Nystatin-Vaginal-Ovula verordnete, waren innerhalb 72 Stunden beschwerdefrei, bei starken Symptomen bewährte sich die zusätzliche Lokalbehandlung mit Nystatinsalbe (570).

1958 berichteten *Rüther, Rieth* und *Koch*: "Bei hartnäckigen und heftigen Formen von Candidafluor, die immer mit einer Vulvovaginitis einhergehen, konnten wir unsere besten Erfolge mit Mycostatin-Vaginaltabletten erreichen. Die Dosierung von 1-2 Tabletten täglich, je nach Schweregrad führte nach 3-5 Tagen immer zur Beschwerdefreiheit. Die Verträglichkeit war gut, Reizungen

wurden nicht beobachtet. Die gleichzeitig bestehende Vulvitis sprach am besten auf Mycostatinsalbe an" (489).

1960 konnte *Spitzbart* in experimentellen und klinischen Untersuchungen die hohe Wirksamkeit von Moronal (Nystatin) gegen alle Formen der Candidamykose beweisen. Seine in-vitro-Versuche zeigten, dass bei einer Konzentration von 1000 E/ml Moronal-Nährsubstrat das Wachstum aller nachgewiesenen Candida-Arten (insgesamt 332 Candidastämme) gehemmt war. Klinisch hatte er nach zweiwöchiger Anwendung (1Ovulum/die) keine Versager zu verzeichnen. Alle seine Patientinnen hatten die Ovula ohne Nebenerscheinungen bestens vertragen (545).

1968 führte *Spitzbart* eine ausgedehnte klinische Studie zur Frage der Rezidivhäufigkeit und -behandlung unter Nystatin durch. Von insgesamt 179 behandelten Patientinnen wiesen nach 12-tägiger vaginaler Applikation (1Ovulum/die) nur 33 (18,43%) einen therapeutischen Misserfolg auf. Bei den 33 Rezidivbehandlungen konnten 19 Frauen durch eine kombinierte vaginale und orale Applikation die Beschwerden genommen werden. Nach Miteinbeziehung des Partners in die Nystatintherapie konnten auch die restlichen Fälle zur Heilung gebracht werden (551).

Ab den frühen sechziger Jahren des letzten Jahrhunderts stand Nystatin in zahlreichen verschiedenen Zubereitungsformen zur Verfügung. In Deutschland war es unter der Bezeichnung Moronal® (Chemische Fabrik von Heyden, München) im Handel.

In der Therapie der Vulvovaginalmykose setzte sich zu dieser Zeit allgemein entweder eine einwöchentliche (an 5 Tagen morgens und abends, an 2 weiteren nur morgens) oder eine zweiwöchentliche (nur morgens) kurmässige Anwendung der Nystatin-Ovula (100 000 IE) durch. Zur Beseitigung von Candida-Herden am äusseren Genitale wurde die Kombination mit Nystatinsalbe empfohlen.

Manche Autoren sahen gute Erfolge in der gleichzeitigen Applikation von Hydrocortisonsalbe, da damit die entzündlichen Erscheinungen besonders rasch abklagen (489). Da eine Reinfektion auf eine Candidabesiedelung des Darmes zurückgeführt wurde, wurde in diesen Fällen eine perorale Behandlung mit Nystatin-Dragees durchgeführt (302).

*Odds* analysierte 1977 hunderte von Publikationen, die sich mit verschiedenen Therapieformen der Vulvovaginalmykose auseinandersetzten. Er ermittelte dabei eine allgemeine Heilungsrate des Nystatins von 79% (404).

Nystatin war über drei Jahrzehnte lang die populärste Substanz in der Therapie der Vulvovaginalcandidosen und wurde in Versuchen am häufigsten zum Vergleich neuerer Wirkstoffe herangezogen (267). Als Nachteil erwies sich jedoch die lange Therapiedauer. Um wirklich effektiv zu sein, sollte Nystatin einmal täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen oder zweimal täglich über 7 Tage verabreicht werden, eine Dauer, die von vielen Patientinnen nicht wirklich eingehalten wird. So verschwindet oftmals schon nach wenigen Tagen mit den quälenden Symptomen einer genitalen Candidose auch die Compliance der Patientinnen.

*Masterton* et al. fanden 1976 heraus, dass 4% aller Frauen die vorgeschlagene Nystatinbehandlung überhaupt nicht durchführten und 50% sie nicht zu Ende brachten (353).

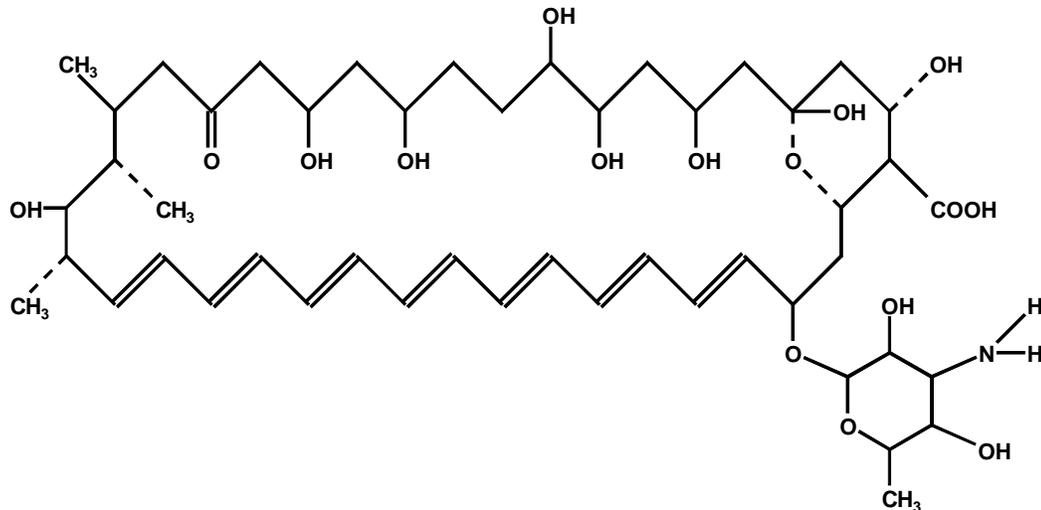
Aus diesem Grund und auch wegen seiner niedrigeren Heilungsrate wurde Nystatin mit dem Aufkommen der Azolantimykotika in den Hintergrund gedrängt. Innerhalb der Polyenantibiotika hat es aber bis heute eine Vorrangstellung.

Wegen fehlender Resistenzbildung, der guten Verträglichkeit und der Tatsache, dass es praktisch nicht resorbiert wird, findet es bis heute in der Therapie der Vulvovaginalmykosen seinen Einsatz. Da es bei oraler Anwendung zur lokalen Reduktion von *Candida* Spezies führt, wird Nystatin gerne bei hohen Keimzahlen von *Candida albicans* im Darm verabreicht.

Es steht nicht nur als Monosubstanz, sondern auch in zahlreichen Kombinationspräparaten, zum Beispiel mit Hydrocortison, anderen Antiseptika oder Antibiotika zur Verfügung. Auch Nystatin-Präparate zur Behandlung der Mundhöhle haben sich erfolgreich durchgesetzt.

### 7.4.4 Amphotericin B

Abb. 6: Amphotericin B



Amphotericin B wurde 1956, sechs Jahre nach Nystatin, von einer amerikanischen Forschergruppe aus einem Strahlenpilz, der später *Streptomyces nodosus* genannt wurde, isoliert (191). Wie beim Nystatin und anderen Polyenen wird durch diese Substanz die Zellpermeabilität der Zytoplasmamembran durch Bildung von Komplexen mit membranständigem Ergosterol verändert (508).

Es wurde bei nahezu allen Formen einer Candida-Infektion eingesetzt.

Besonders bei der intravenösen Applikation in der Behandlung von generalisierten septischen Infektionen konnten schon bald dramatische Erfolge festgestellt werden. Die ersten klinischen Erfahrungen mit Amphotericin B wurden 1957 von *Halde, Newcomer, Wright* und *Sternberg* veröffentlicht (zit. bei 278).

Lokal angewendet bewährte es sich auch in der Behandlung von oralen und genitalen Candidosen.

Anfang der siebziger Jahre war Amphotericin B in verschiedenen Zubereitungsformen wie zum Beispiel Ampho-Moronal® im Handel. Zur Therapie von Genitalmykosen wurde wie beim Nystatin eine Kombinationsbehandlung mit Ovula und Tabletten durchgeführt und im Bereich des äusseren Genitale eine Creme oder Lotio appliziert (422).

Lange wurde angenommen, dass sich Amphotericin B bei oraler Applikation ähnlich wie Nystatin verhalte und die intestinale Resorption zu gering sei um messbare Plasmaspiegel zu erhalten.

1994 konnten *Blaschke-Hellmessen* und *Schwarze* in einer Studie bei Risikoneugeborenen das Gegenteil beweisen. Sie fanden bei Neugeborenen, denen Amphotericin oral verabreicht worden war Serumspiegel, die 10-20% von denen einer intravenösen Therapie entsprachen (522).

Parenteral zugeführt kann Amphotericin B mehr als alle anderen Polyene zu schweren Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Nierenschädigungen mit Urämie und Hypokaliämie führen.

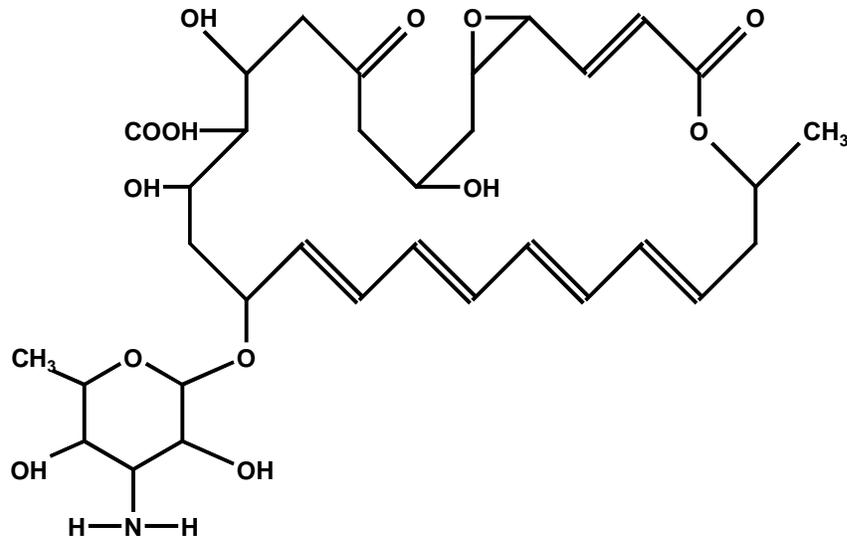
In vitro hemmt Amphotericin B die meisten Candida-Stämme in einer Konzentration von weniger als 3 µg ml<sup>-1</sup>.

Intravenös verabreicht liegt die Indikation von Amphotericin B heute vor allem bei schweren Organmykosen und generalisierten Mykosen wie Candidamykosen, Aspergillosen, Histoplasmosen, Cryptococcosen, Coccidioidomykosen, Blastomykosen und Lungenmykosen.

In Kombination mit Tetracyclin steht es unter dem Handelsnamen Mysteclin® der Firma Bristol-Myers Squibb als Genitalcreme und in Form von Vaginaltabletten auch zur Behandlung bakterieller und Candida-bedingter Kolpituden zur Verfügung.

### 7.4.5 Natamycin (Pimaricin)

Abb. 7: Natamycin



Natamycin wurde 1955 von einer holländischen Forschergruppe als Produkt des Strahlenpilzes *Streptomyces nataliensis* entdeckt, 1968 konnte es erstmals isoliert werden (522).

Es ist eines der wichtigsten Antimykotika in der Therapie aller durch Hefepilze bedingten Erkrankungen.

Dieses Antimykotikum wirkt zwar nur lokal, trotzdem lässt es sich für die Therapie vieler Hefepilzmykosen des Menschen einsetzen.

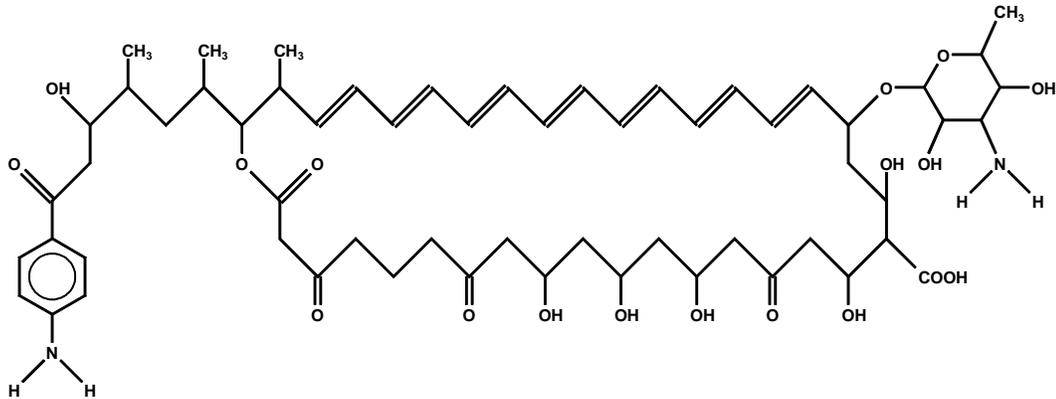
Anfang der siebziger Jahre fand Natamycin auch in der Behandlung von Vulvovaginalmykosen Verwendung. Es stand hierzu in Form von Vaginaltabletten, Cremes, Lotios und Salben zur Verfügung (455).

Insgesamt erwies sich diese Substanz damals als etwas weniger effektiv als andere Polyene.

In der Gynäkologie konnte es sich keinen Platz erobern, so dass es heute kaum noch verwendet wird.

## 7.4.6 Candicidin

Abb. 8: Candicidin



Candicidin gehört zu den ältesten Polyenen, es wurde bereits 1953 von einer französischen Forschergruppe beschrieben (317, 319).

In zahlreichen *in vitro*-Versuchen erwies es sich mit einer minimalen Hemmkonzentration (MIC) von 1 µg als hochwirksam gegenüber den meisten *Candida*-Spezies (318, 319, 344, 415).

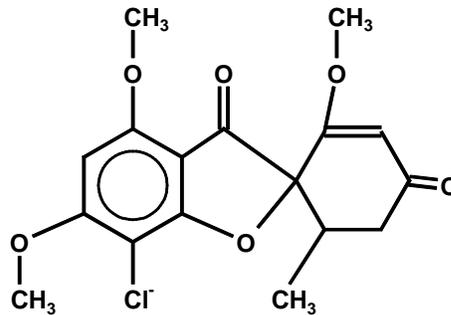
Wie die meisten anderen Polyene eignet es sich wegen seiner hohen Toxizität jedoch nicht zur systemischen Therapie, so dass seine Anwendung vor allem auf die vaginale Candidose beschränkt bleibt. Hier könnte Candicidin ein sehr effektives Medikament darstellen.

Anscheinend gelang es dem Wirkstoff Candicidin nie die kommerzielle Vormachtstellung von Nystatin zu erreichen, weshalb es heute so gut wie überhaupt nicht mehr verwendet wird.

## 7.5 Andere Antibiotika

### 7.5.1 Griseofulvin

Abb. 9: Griseofulvin



Griseofulvin wurde bereits im Jahre 1939 durch *Oxford, Raistrick* und *Simonart* als Stoffwechselprodukt von *Penicillium griseofulvum* entdeckt. Zu diesem Zeitpunkt wurde dem Wirkstoff jedoch keinerlei therapeutischer Nutzen zugesprochen. Erst als es sieben Jahre später *Brian, Curtis* und *Hemming* gelang, aus *Penicillium janczewski* einen identischen Stoff zu isolieren, der antimykotische Wirkung gegenüber Grauschimmel zeigte, wurde die antimykotische Therapie revolutioniert (469).

1956 konnte gezeigt werden, dass sich das Wirkungsspektrum von Griseofulvin auch auf Dermatophyten ausdehnte, es folgten zahlreiche Tierexperimente und bald setzte ein wahrer Wettlauf ein um über positive Versuche auch in der Humanmedizin berichten zu können.

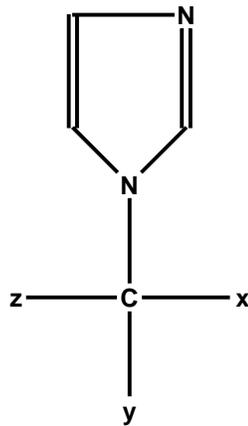
Im November 1978 hielt *Riehl* aus Wien in einer historischen Sitzung der Österreichischen Dermatologischen Gesellschaft einen Vortrag über das breite Anwendungsgebiet von Griseofulvin in der Therapie mykotischer Erkrankungen der Haut, Haare und Nägel.

Das Wirkungsspektrum von Griseofulvin erstreckt sich auf die Dermatophyten der Gattungen *Trichophyton*, *Mikrosporum* und *Epidermophyton*. Gegenüber Hefen oder humanpathogenen Schimmelpilzen zeigt es in den therapeutisch erreichbaren Mengen jedoch keine Wirkung. Für die Therapie der Vulvovaginalmykosen hat dieser Wirkstoff somit keine Bedeutung.

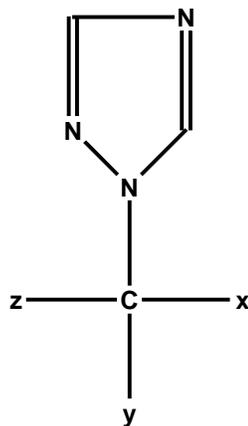
## 7.6 Azolantimykotika

Azolantimykotika, deren antimyketische Wirkung bereits in den vierziger Jahren erkannt wurde, sind eine sehr vielfältige Arzneimittelgruppe, die nicht nur in der Humanmedizin, sondern auch in der Veterinärmedizin, in der Parasitologie, in der Pflanzenheilkunde und der Onkologie breite Anwendung findet (43).

**Abb. 10:** Imidazole



**Abb. 11:** Triazole



### 7.6.1 Wirkungsmechanismus

Alle Azol-Antimykotika haben im Prinzip den gleichen Wirkungsmechanismus. Ihren Hauptangriffspunkt stellt die Sterolsynthese der Zellwandmembran dar. Ergosterol ist die wichtigste Komponente der Pilzmembran. Azol-Antimykotika führen zu einer konzentrationsabhängigen partiellen oder auch totalen Hemmung der enzymatischen Umwandlung von Lanosterol zu Ergosterol. Zusätzlich beeinflussen sie die Biosynthese von Triglyceriden und Phospholipiden in der Pilzzelle, eine Tatsache, die die Wirkung einiger Azole gegen Bakterien erklärt (43).

### 7.6.2 Geschichte der Azolantimykotika

*Holt* datiert den Ursprung des Interesses an antimikrobiellen Azolderivaten zu den ersten Forschungsarbeiten mit Benzimidazolen in die vierziger Jahre des letzten Jahrhunderts zurück (168, 257).

Schon im Jahr 1944 berichtete *Wooley*, dass die Gruppe der Benzimidazole neben ihrer antibakteriellen auch über eine antimykotische Wirkung verfügt. Zudem stellte er damals schon fest, dass durch Zugabe der Purinbasen Adenin und Guanin diese Hemmwirkung gegenüber Bakterien und Pilzen aufgehoben werden kann. Leider fiel *Wooleys* interessante Entdeckung in eine Zeit, in der das Interesse für mykologische Themen nicht sehr gross war, so dass man ihr damals keine besondere Bedeutung zukommen liess (623).

So dauerte es weitere acht Jahre bis eine Forschergruppe um *Jerchel Woleys* Beobachtungen zum Anlass nahm weitere Versuche zur antimykotischen Wirkung der Benzimidazole und ihrer Derivate durchzuführen. Sie stellte fest, dass einige substituierte Benzimidazole über ganz bemerkenswerte antimyzetische Eigenschaften verfügen, besonders dann, wenn die Substitution in Position 2 erfolgt (256, 273, 456).

Diese Feststellung motivierte zahlreiche Forschergruppen und hatte eine ganze Reihe von gezielten Synthesen und Testserien zur Folge.

Ende der sechziger Jahre wurde mit Chlormidazol (1-p-Chlorbenzyl-2-methylbenzimidazol) das erste Imidazolderivat entwickelt, das in der

Lokalbehandlung von Mykosen Bedeutung erlangen konnte (458). Chlorimidazol war das erste Azolantimykotikum, das auf den Markt kam und in vielen klinischen Studien getestet wurde.

Der Enthusiasmus in der Entwicklung neuer Azolantimykotika gipfelte im Jahr 1969 als von zwei verschiedenen pharmazeutischen Unternehmen drei neue Verbindungen vorgestellt wurden. Man kann den Beginn der modernen "Azolära" auf dieses Jahr festlegen, in dem die Bayer-AG und Janssen-Pharmazeutika ihre ersten Ergebnisse über Clotrimazol beziehungsweise Miconazol und Econazol veröffentlichten.

Es ist nicht eindeutig, welche Publikation man zu Recht als den Vorläufer der grossen Serie von modernen Anti-Candida-Derivaten bezeichnen kann.

Clotrimazol wurde vor Miconazol in den klinischen Gebrauch eingeführt und verdient deshalb als das erste Azol in der Candidatherapie Beachtung (186).

Aus den Forschungslaboratorien der Farbenfabriken Bayer AG publizierte eine Gruppe um *Plempel* 1969 ihre experimentellen Befunde über den Wirkstoff Clotrimazol (Bis-phenyl-(2-chlorphenyl)-1-imidazolyl-methan), genannt BAY b 5097 (440). Nach jahrelangen Prüfungen gelang ihr mit diesem Wirkstoff der Durchbruch für die klinische Praxis. Clotrimazol stellt das erste klinisch anwendbare Imidazolantimykotikum dar, das auch heute noch der Massstab für alle neueren Präparate ist.

Die folgende Entwicklung der Azolderivate war enthusiastisch, verschiedene Arzneifirmen entwickelten neue Verbindungen.

Der Wettbewerb in der Entwicklung neuer Verbindungen wird in der Tatsache deutlich, dass die erste Veröffentlichung der Synthese von Clotrimazol erst drei Jahre nach der ersten Publikation über seine antimykotischen Effekte erschien (75).

Die meisten dieser "frühen" Imidazole sind noch heute auf dem Markt, was für den grossen Erfolg dieser Verbindungen spricht.

### 7.6.3 Einteilung der Imidazole

Es bietet sich an, die verschiedenen Azole nicht nach ihrer chemischen Struktur, sondern je nach ihrer historischen Entwicklung und Funktion in drei grosse Gruppen einzuteilen.

Die "erste Generation" stellen die topisch aktiven Azolderivate dar.

Wie alle anderen antifungalen Azole verursachen auch sie Veränderungen in der Sterol-Zusammensetzung der Candidamembran durch ihre Wirkung auf Cytochrom P-450. Zusätzlich können die meisten von ihnen in hohen Konzentrationen auch durch eine direkte Schädigung der Candidamembran fungizid wirken.

Die "zweite Generation" der Azolverbindungen wird am Beispiel des Ketoconazols, einer oral aktiven N-substituierten Verbindung, veranschaulicht. Verbindungen dieser Art, zum Beispiel BAY I 9139 und SM 14470 verfügen nicht über das direkte membranschädigende Potential wie die topischen Imidazole.

Die "dritte Generation" der Azole ist die Gruppe der Triazolderivate.

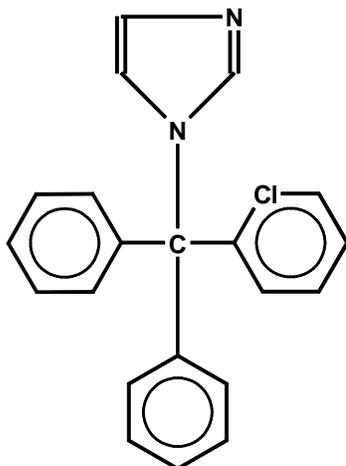
Sie sind seit etwa 1980 im Handel und unterscheiden sich von den anderen Azolen durch ein drittes Stickstoffatom im Triazolring.

Verbindungen dieses Typs sind wie die Azole der zweiten Generation nicht in der Lage die Pilzmembranen direkt zu schädigen. Ausserdem zeigen sie in vitro oft nur ein geringes inhibitorisches Potential gegenüber Candida. Dies sind die Verbindungen, dessen MICs sich bei in-vitro-Versuchen am empfindlichsten gegenüber Schwankungen des Testmediums zeigten.

## 7.6.4 Erste Generation: Topisch aktive Azolderivate

### 7.6.4.1 Clotrimazol

Abb. 12: Clotrimazol



Clotrimazol ist ein Imidazolderivat mit Tritylstruktur. Seine chemische Formel lautet Bisphenyl-(2-chlorphenyl-1-imidazolyl)-methan.

Clotrimazol verfügt über ein sehr breites Wirkungsspektrum, weshalb es häufig als Breitspektrum-Antimykotikum bezeichnet wird. In niedriger Dosierung wirkt es hemmend, in höherer Dosierung abtötend gegenüber allen Dermatophyten, Hefen und Schimmelpilzen und Erregern von Systemmykosen. Zu seinem Wirkungsspektrum zählen ausserdem *Nocardia*-Arten, Streptomyceten und einige grampositive Bakterien wie zum Beispiel Staphylokokken.

Clotrimazol wurde 1967 neben 600 weiteren Tritylimidazolderivaten in den Laboratorien der Farbenfabriken Bayer AG unter dem Namen BAY b 5097 entwickelt.

1969 publizierten *Plempel, Bartmann, Büchel* und *Regel* ihre "experimentellen Befunde über ein neues, oral wirksames Antimykotikum mit breitem Wirkungsspektrum". Darin stellten sie die Ergebnisse ihrer Wirkungsprüfungen auf humanpathogene Pilze *in vitro* und im Tierexperiment, sowie einige pharmakokinetische Eigenschaften von Clotrimazol dar (440).

Erste klinische Berichte erschienen noch im selben Jahr und waren das Thema auf verschiedenen medizinischen Kongressen (1, 75, 165).

Ergebnisse über die klinischen Anwendungsmöglichkeiten stellten sich äusserst günstig dar. So berichtete *Freis* über die positiven Therapieerfolge bei der Behandlung von Candida-Septikämien, Candida-Pneumonien, chronischen Candida-Bronchiditiden und einigen bronchopulmonalen Aspergillomen (166).

Ähnlich erfolgreich zeigte sich Clotrimazol in der Behandlung von Candidapyelonephritiden (348, 349), generalisierter Moniliasis, Dermatitis und Sycosis barbae candidomycetica (349, 619, 402).

Eine der ersten Publikationen über die in vitro-Aktivität von Clotrimazol erschien 1971 von *Shadomy*. Er konnte zeigen, dass die inhibitorische Aktivität von Clotrimazol gegenüber den meisten systemisch pathogenen Pilzen mit der des Amphotericins B zu vergleichen ist. Ausserdem zeigte sich gegenüber Dermatophyten eine grössere Hemmwirkung als Nystatin oder Griseofulvin (531).

Anfangs wurde Clotrimazol hauptsächlich zur Behandlung schwerer Systemmykosen verwendet. Später stellte sich heraus, dass die orale Verabreichung zur Erhöhung der Lebertransaminasen führt.

Über erste positive Therapieerfolge in der Behandlung von Vulvovaginalcandidosen berichtete *Szalmay* im Herbst 1970 (562, 605).

Im August 1971 stellten *Hirsch* und *Szalmay* auf dem 7. Internationalen Chemotherapiekongress in Prag ihre vielversprechenden Ergebnisse mit einer oralen kombinierten oder auch nur lokalen Behandlung (Vaginalkapseln zu 100mg und 1%ige Lösung) dar (247).

1972 brachte die Firma Bayer den Wirkstoff Clotrimazol unter dem Handelsnamen Canesten® auf den Markt.

Über seine Ergebnisse bei der Behandlung von Trichomonas- und Candida-Infektionen der Vagina mit Canesten®-Vaginaltabletten berichtete 1973 der Münchner Gynäkolge *Legal*. Mit einer lokalen Therapie mit 1 mal tgl. 1 Vaginaltablette Canesten® konnte er bei Candidaerkrankungen der Vagina eine Heilungsquote von über 90% erzielen, bei der die relativ kurze Therapiezeit von 6 Tagen besonders betont wurde (322).

Auch *Cartwright* konnte seine Patientinnen, bei denen andere Therapieformen versagt hatten, mit Clotrimazol erfolgreich behandeln (81).

Mitte der siebziger Jahre begann der Siegeszug der Azolantimykotika in der Therapie der Vulvovaginalmykosen.

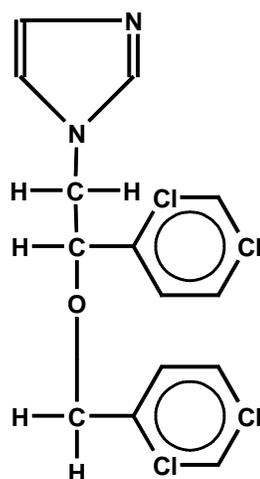
Anfang der achtziger Jahre konnte eine Gruppe um *Rodriguez* die Effektivität von 1%-iger Clotrimazol-Creme in der Behandlung von Vaginalmykosen demonstrieren (480).

Auch *Plempel* erörterte 1983 die Vorteile einer solchen Behandlung, zu denen er auch die niedrige Dosierung und kurze Therapiedauer zählte (639).

Mittlerweile haben unzählige in-vitro- und in-vivo-Versuche und Studien die Wirksamkeit von Clotrimazol zur Therapie von Vulvovaginalmykosen bestätigt und es zu einem der am meisten verordneten Antimykotika werden lassen (45, 250, 254, 255, 314, 407, 444; 506, 531).

#### 7.6.4.2 Miconazol

Abb. 13: Miconazol



Die chemische Formel von Miconazol lautet 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(2,4-dichlorbenzyloxy)-äthyl]-imidazol.

Lokaltherapeutisch wird das Nitrat verwendet.

Das Wirkungsspektrum dieses Wirkstoffes umfasst alle Dermatophyten, Hefen, Schimmelpilze, Strahlenpilze sowie die grampositiven Bakterien *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes* (469).

Miconazol wurde 1969 von der Pharmafirma Janssen in Beerse, Belgien entwickelt und nach Clotrimazol als zweites Azolderivat in den klinischen

Gebrauch eingeführt (187). Für die Gynäkologie wurde es als 2%-ige Creme unter dem Handelsnamen Gyno-Daktar® und Monistat® angeboten.

Mehr als alle anderen Azole wurde es zur Therapie für die verschiedensten Formen einer Candidose entwickelt, eine Tatsache, die sich in der riesigen Anzahl an angebotenen Präparaten erkennen lässt.

Nachdem sich Miconazol schon sehr früh in der topischen Behandlung der chronischen Tinea pedis und Onychomycosis sowie oral im Tierversuch bewährt hatte (72, 62, 584), wurde es bereits Anfang der siebziger Jahre versuchsweise zur Therapie der Vulvovaginalmykose herangezogen.

Die erste Publikation stammt von einer belgischen Forschergruppe um *Godts*, die 46 Patientinnen mit täglich einmaliger intravaginaler Applikation von 2%-iger Miconazol-Nitrat Creme über 1-3 Wochen behandelte. Ihre Ergebnisse waren mit einer Heilung von 44 Fällen und dem Fehlen jeglicher Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten überaus zufriedenstellend (188).

In weiteren klinischen Studien wurden diese ersten positiven Resultate zum Beispiel von *Thiery, Alexander, Lurie, Eloy* und anderen bestätigt (569, 6, 336, 145).

1972 fanden *Proost* und seine Mitarbeiter in einer Vergleichsstudie zwischen Nystatin und Miconazol signifikante Unterschiede der Heilungsraten zugunsten von Miconazol (450).

1974 verglich *Culbertson* in seiner Studie an 79 Patientinnen mit vulvovaginaler Candidose Nystatin gegenüber Miconazol. Über 95% seiner Patientinnen, die mit 25%-iger Miconazol-Creme behandelt wurden, waren nach einer 2-Wochen-Kur geheilt, während es in der Nystatin-Gruppe nur 67% waren (107).

*Davis, Frudenberg* und *Goddard* konnten in ihrer Vergleichsstudie ganz ähnliche Ergebnisse erzielen (112).

Mitte der siebziger Jahre setzte sich allgemein folgendes Behandlungsschema durch: 1 Applikatorfüllung (5g) 2%-iger Miconazolcreme über 14 Tage abends intravaginal verabreicht. Damit konnten Heilungsquoten um die 90% erreicht werden (107, 112, 404).

Die ersten Studien einer Kurzzeittherapie mit Miconazolcreme stammen von *Proost, Sargent, Pasquale* und *Mayhew*, die mit einer 7-Tagetherapie (tgl. 1 Applikatorfüllung 2%-iger Miconazol-nitrat-Creme) die gleiche Effektivität erzielten wie mit der üblichen 14-Tagetherapie (450, 498, 421, 356).

Ende der siebziger Jahre kamen die ersten Miconazol-Vaginal-Ovula in den Handel, die zunächst in unterschiedlichen Dosierungen getestet wurden (78, 627).

Bald setzte sich die Verabreichung von 1-2 Vaginalovula zu 100mg Miconazolnitrat über 7 Tage oder die intravaginale Applikation von 2%-iger Miconazol-Nitrat-Creme über 10-14 Tage durch.

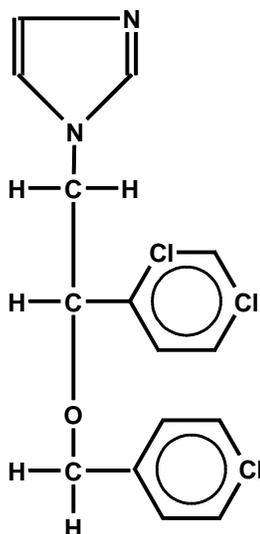
Miconazol wurde, da es wirksame Blutspiegel erzeugt, auch zur Behandlung schwerer Genitalmykosen eingesetzt. Die systemische Behandlung ist heute in der Indikation der Vaginalmykose weitgehend obsolet.

In seiner Analyse von 37 Studien, in denen die Effektivität von Miconazol in der Behandlung der Vulvovaginalmykose untersucht wurde, ermittelte Odds 1988 eine mittlere Heilungsrate von 88,0% (405).

Für die Gynäkologie ist Miconazol-Nitrat heute erhältlich als 2%-ige Vaginal-Creme (z.B. Fungur M®, Gyno-Daktar®, Gyno-Mykotral®) oder als 100mg-Vaginalovula (z.B. Fungur®, Gyno-Daktar®).

#### 7.6.4.3 Econazol

Abb. 14: Econazol



Econazol ist der nicht warengeschützte, internationale Name der WHO für das 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(4-chlorbenzyloxy)-äthyl]-imidazolnitrat.

Seine chemische Strukturformel ist bis auf ein fehlendes Chloratom der des Miconazols identisch.

Econazol ist ein sehr wirksames Imidazolderivat mit breitem Wirkungsspektrum, das ähnlich dem Miconazol Dermatophyten, Hefen und Schimmelpilze sowie grampositive Bakterien umfasst.

Wie schon Miconazol wurde auch Econazol Ende der sechziger Jahre in den Laboratorien der Pharmafirma Janssen in Beerse, Belgien synthetisiert. Die weitere Erforschung und Entwicklung bis zur klinischen Anwendbarkeit erfolgte dann durch die Cilag-Chemie in Schaffhausen, Schweiz (88).

In den frühen siebziger Jahren kam der Wirkstoff Econazol unter dem Handelsnamen Pevaryl® zunächst vor allem in der Dermatologie zum Einsatz. Bei lokaler Anwendung wurde dabei von Heilungserfolgen zwischen 88 und 100% bei den verschiedenen Pilzkrankungen der Haut berichtet. In zahlreichen klinischen Prüfungen konnte die Breitenwirksamkeit dieses Wirkstoffes bestätigt werden. Es stellte sich heraus, dass Econazol auch bei externer Anwendung eine gute Penetration zeigt und schon nach 72 Stunden keine Pilzelemente mehr in der Haut nachgewiesen werden können (143, 241, 270, 287, 511, 519).

Man nahm deshalb an, dass diese Tatsache auch für die Vagina zutreffen sollte und begann Econazol auch in der Gynäkologie einzusetzen.

Die ersten Publikationen über die Anwendung von Econazol zur Behandlung von Vulvovaginalmykosen tauchen in der Fachliteratur etwa Mitte der siebziger Jahre auf. *Obolensky* berichtet in seiner Arbeit von 1975, in der er über 2000 Patientinnen einer 14-Tage-Therapie mit Econazol-Ovula à 50 mg (Gyno-Pevaryl®) oder Econazol-Vaginalcreme 1%-ig (Gyno-Pevaryl®) unterzog, über eine Heilungsrate von jeweils 98% (403). Auch *Peios* konnte im selben Jahr ähnliche Erfolge erzielen (424).

Schon im darauf folgenden Jahr erschienen erste Veröffentlichungen über Versuche einer 3-Tages-Therapie zur Behandlung von vaginalen Candidosen (23). 1977 prüfte *Knüsel* die Kurzbehandlung über 3 Tage der kulturell gesicherten vulvovaginalen Soorinfektion mit Econazol-Vaginalovula à 150 mg an 194 Frauen. Neben der hohen Heilungsquote von 93,3% betonte er den raschen Therapieerfolg, die niedrige Belastung der Patientinnen und die gute

Verträglichkeit als wesentliche Voraussetzungen für die Compliance und somit Durchführung der Therapie (297).

*Ruppen* konnte im selben Jahr bei 131 Patientinnen nach einer 3 Tages-Therapie einen Heilungserfolg von 93,2% erzielen. Um die Vorteile der Kurzbehandlung ausnutzen zu können, empfahl er, als erste Kur die 3-Tages-Therapie durchzuführen und erst bei deren Versagen die Behandlung mit der 14-Tage-Therapie fortzusetzen (491).

Erste Erkenntnisse über den Wirkungsmechanismus von Econazol konnte 1975 *Preusser* durch elektronenmikroskopische Untersuchungen an *Trichophyton rubrum* gewinnen, 1977 führten *Kern* und *Zimmermann* diese an *Sacharomyces cervisiae* und *Candida albicans* durch. Sie kamen zu dem Schluss, dass die antimyzetische Aktivität auf der Zerstörung von verschiedenen Membransystemen innerhalb der Pilzzelle beruht (447, 288).

1980 konnte *Scherwitz* ebenso wie *Preusser* (1982) elektronenmikroskopisch die Veränderungen der Membransysteme der Hefezellen nachweisen (510, 448).

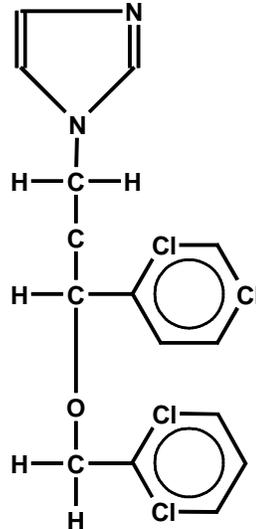
Unzählige Veröffentlichungen beschäftigten sich in den siebziger und achtziger Jahren mit Econazol-Nitrat und trugen dazu bei, dass sich dieser Wirkstoff heute in der Anwendung durchgesetzt hat .

*Odds* ermittelte 1988 bei der Analyse von über 20 Publikationen verschiedener Autoren eine mittlere Heilungsrate von Econazol von 88% (405).

Heute wird Econazol als Einmal- oder Mehrtagestherapie (Gyno-Pevaryl®-Ovula à 150 mg) oder als Kombipackung zusammen mit einer entsprechenden Salbe (Gyno-Pevaryl®-Creme 1%) empfohlen.

#### 7.6.4.4 Isoconazol

Abb. 15: Isoconazol



Isoconazol ist ein Isomer des Miconazols.

Seine Strukturformel lautet: 1-2, 4-Dichlor- $\beta$ -(2,6-dichlorbenzyloxy)-phenethylimidazol.

Wie Miconazol und Econazol besitzt auch Isoconazol Breitspektrumaktivität. Es wirkt gegen Dermatophyten, Hefen, gram-positive Bakterien und Trichomonaden (289).

Auch dieser Wirkstoff wurde von der belgischen Pharmafirma Janssen synthetisiert.

Isoconazol wurde als reines LokalanTIMYKOTIKUM konzipiert und zunächst zur Behandlung von dermatologischen Hautinfektionen eingesetzt.

Parallel dazu begann man diese Verbindung auch zur topischen Therapie vaginaler Candidosen zu entwickeln und zu vermarkten.

1981 behandelte *Lange* über 500 Patientinnen mit Vaginalmykose über 14 Tage mit einer 1%-igen Isoconazolnitrat-Creme und konnte dabei eine Heilungsrate von 92,6% feststellen (312).

Nach diesen positiven Ergebnissen wurden bald die ersten Versuche einer Einmaltherapie mit Isoconazol-Vaginaltabletten durchgeführt.

*Marks* konnte 1981 zeigen, dass eine Einmaltherapie mit 2 Vaginaltabletten zu je 300 mg Isoconazol-Nitrat annähernd einer Therapie über 7 Tage entsprach (348).

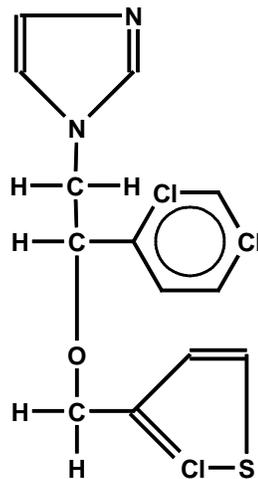
Durch Untersuchungen von *Walther*, *Farkas*, *Münnich* und anderen wurden diese Ergebnisse bestätigt (601, 154, 392).

*Täuber* konnte 1981 zeigen, dass bei der Einmaltherapie mit Isoconazolnitrat ein vaginales Wirkstoffdepot von 600 mg angelegt wird, das durch eine mehrere Tage anhaltende hohe Wirkstoffkonzentration zur raschen Eliminierung der Hefepilze führt (563).

Eine Forschergruppe um *Rumler* führte 1984 mehrere in-vitro-Versuche durch, bei denen herauskam, dass eine Kontaktzeit des Wirkstoffes bis zu einer Stunde ausreicht, um zur Abtötung der Hefezellen zu führen. Durch eine Verlängerung der Einwirkzeit konnte in diesen Versuchen keine Effektivitätssteigerung erzielt werden (490).

#### 7.6.4.5. Tioconazol

Abb. 16: Tioconazol



Die chemische Strukturformel von Tioconazol lautet 1-[2-{{(2-chloro-3-thienyl)methoxy}}-2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-1*H*-imidazol.

Es wurde 1979 in den Laboratorien des britischen Pharmaunternehmens Pfizer synthetisiert (274).

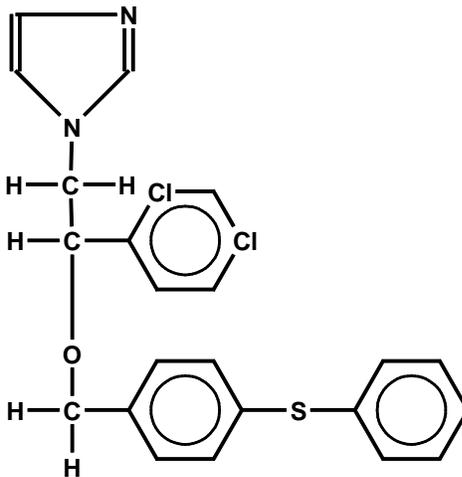
In ihrer Publikation konnten *Jevons* und seine Mitarbeiter damals die in vitro-Aktivität gegenüber einer grossen Anzahl von pathogenen Hefen, Aspergillusarten und Dermatophyten demonstrieren. Ausserdem zeigte sich im Vergleich zu Miconazol eine 4-fach höhere Inhibition gegenüber *Candida*-Arten sowie eine deutlich bessere Wirkung gegenüber *Torulopsis glabrata* (274).

In den achtziger Jahren wurde Tioconazol für die topische Anwendung bei Hautmykosen, Erythrasma sowie *Candida*- und *Trichomonas*-Infektionen der Vagina weiterentwickelt und vermarktet. Verschiedene Autoren berichteten zu dieser Zeit über sehr erfolgreiche Behandlungen mit 2%-iger Tioconazol-Salbe (45, 63, 125, 134, 237, 320).

Heutzutage findet der Wirkstoff Tioconazol unter dem Handelsnamen Mykontral® der Firma Riemser vor allem in der Dermatologie Anwendung. Hier wird er zur Behandlung von Haut- und Schleimhautmykosen sowie von Pityriasis und Erythrasma eingesetzt.

#### 7.6.4.6 Fenticonazol

Abb. 17: Fenticonazol



Die chemische Strukturformel von Fenticonazol lautet  $\alpha$ -(2,4-dichlorophenyl)- $\beta$ , N-imidazolethyl-4-phenylthiobenzyl-Ether-Nitrat.

Auch dieses Imidazolderivat wurde zur topischen Behandlung von vaginalen Candidosen entwickelt.

1981 wurde es in den Laboratorien der italienischen Firma Recordati S.p.A. synthetisiert und von *Veronese, Barzaghi* und *Bertoncini* beschrieben (592).

Bei mehreren in-vitro Studien konnte schon bald die Aktivität gegenüber Dermatophyten, *Cryptococcus neoformans* und *Candida albicans* demonstriert werden (103, 593).

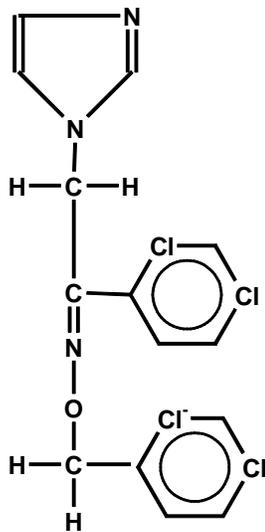
Zur Therapie von Vulvovaginalmykosen wurde Fenticonazol in den achtziger Jahren in Form von 1-3%-igen Cremes eingesetzt, in Vergleichsstudien konnten damit ähnliche Heilungsquoten wie mit Clotrimazol und Miconazol erzielt werden (67, 108, 592).

In der Gynäkologie hat sich mittlerweile die Monotherapie in Form eines 600mg-Vaginalovulums (z.B. Fenizolan®, Lomexin®) durchgesetzt.

In der Dermatologie wird Fenizolan zur Therapie von Hautmykosen, vor allem der Pityriasis versicolor und Tinea corporis eingesetzt.

#### 7.6.4.7 Oxiconazol

Abb. 18: Oxiconazol



Die Strukturformel von Oxiconazol lautet Z-[2,4-Dichlor-2-(imidazol-1-yl)-acetophenon]-O-(2,4-dichlorbenzyl)-oxim-Nitrat.

Es wurde in den Laboratorien der schweizerischen Pharmaunternehmen Siegfried AG und Hoffmann-La Roche AG synthetisiert und 1979 von *Mixich* und *Thiele* beschrieben (381).

*Polak*, ebenfalls eine Mitarbeiterin von Hoffmann-La Roche führte Anfang der achtziger Jahre eine ausführliche Untersuchung zur in-vivo- und in-vitro-Aktivität von Oxiconazol durch. Sie konnte dabei ein breites fungistatisches Wirkungsspektrum gegenüber den wichtigsten pathogenen Pilzen und die fungizide Aktivität gegenüber *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton mentagrophytes* und *Candida albicans* feststellen. Besonders betont wurde in ihrer Arbeit auch die hohe topische Aktivität bei der Vaginal-Candidosis der Ratte (442).

1984 konnte *Gebhardt* bei weiteren in-vitro-Versuchen die gute Wirksamkeit gegenüber *Candida albicans* bestätigen (173).

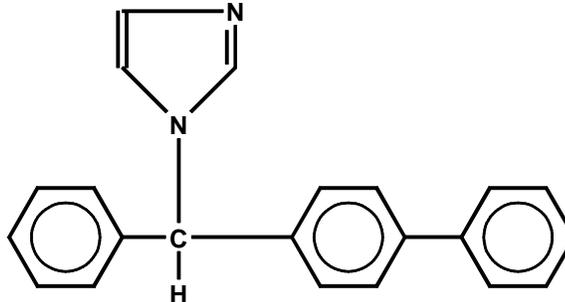
Im gleichen Jahr erschien auch die erste Publikation über die erfolgreiche Behandlung einer vaginalen Candidose beim Menschen (197). In der Schweiz wurde Oxiconazol daraufhin unter dem Namen Oceral® von der Firma Hoffmann-La Roche auf den Markt gebracht und als Monotherapie (Vaginalovulum à 600mg) empfohlen.

In Deutschland wird dieser Wirkstoff heute unter dem Handelsnamen Myfungar® der Firma Riemser vor allem in der Dermatologie zur Behandlung von Pilzinfektionen der Haut eingesetzt.

Innerhalb der Gynäkologie hat sich Oxiconazol gegenüber anderen Azolantimykotika nur schlecht behaupten können, trotzdem steht es in Form von Vaginalovula (600mg) und -creme auch heute noch zur Monotherapie zur Verfügung (Myfungar®, Fa. Riemser).

### 7.6.4.8 Bifonazol

Abb. 19: Bifonazol



Die chemische Strukturformel von Bifonazol lautet 1-[(4-biphenyl)phenylmethyl]-1*H*-imidazol.

Es wurde 1982 in den Laboratorien des Forschungszentrums der Firma Bayer AG synthetisiert und später unter dem Handelsnamen Mycospor® auf den Markt gebracht.

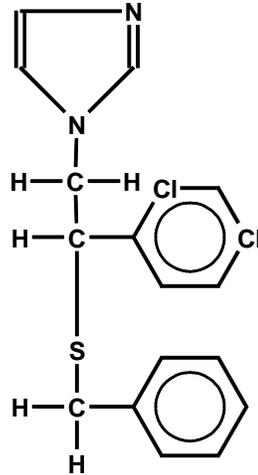
Im Februar 1982 war der neu synthetisierte Wirkstoff ein Hauptthema auf dem 8. Kongress der *ISHAM* in Neuseeland. Hier konnten *Plempel* und seine Mitarbeiter aus der Bayer-Forschungsgruppe sowie *Shadomy* demonstrieren, dass Bifonazol über eine hohe in-vitro Aktivität gegenüber einer Vielzahl von pathogenen Pilzen verfügt und sich zusätzlich im in-vivo Versuch gegenüber *Trichophyton mentagrophytes* bewährte (441 532, 533). Mehrere Dermatologen berichteten von der erfolgreichen topischen Anwendung und ausgezeichneten Verträglichkeit bei verschiedenen Dermatomykosen wie *Pityriasis versicolor*, *Tinea versicolor* sowie Infektionen durch Dermatophyten und Hefepilzen (135, 398, 16, 293, 449, 602, 163, 310, 418).

Bei der Prüfung der Anti-Candida Aktivität schnitt Bifonazol verglichen mit anderen topisch aktiven Azolen in den meisten in-vitro-Versuchen schlechter ab (410, 441, 506, 533, 534, 624).

Innerhalb der Gynäkologie konnte sich Bifonazol deshalb nie durchsetzen. Heute wird es als topisches Mittel zur Behandlung von Hautmykosen eingesetzt.

### 7.6.4.9 Sulconazol

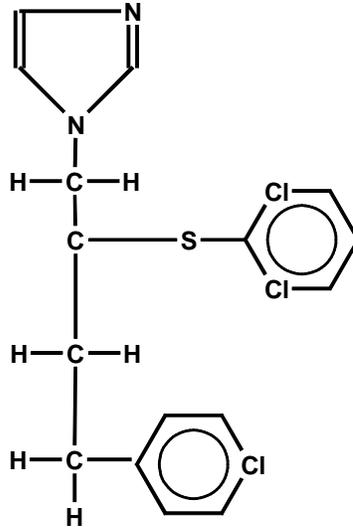
Abb. 20: Sulconazol



Der Wirkstoff Sulconazol wurde Anfang der achtziger Jahre vom kalifornischen Pharmaunternehmen Syntex entwickelt und unter dem Handelsnamen Exelderm® zur Behandlung von Hautmykosen auf den Markt gebracht. Seine Anti-Candida-Aktivität ist mit der anderer topisch aktiver Azole vergleichbar (410). Innerhalb der Gynäkologie wurde Sulconazol nicht zum Einsatz gebracht.

### 7.6.4.10 Butoconazol

Abb. 21: Butoconazol



Butoconazol wurde wie Sulconazol Mitte der achtziger Jahre von der Firma Syntex entwickelt und sowohl für die Anwendung in der Dermatologie als auch in der Gynäkologie unter dem Namen Femstat® in den Handel gebracht. Mehrere in-vitro und in-vivo-Studien konnten schon bald die gute Wirksamkeit in der Behandlung vulvovaginaler Candidosen belegen (2, 69, 136, 354).

Bis Ende der neunziger Jahre wurde Butoconazol als 2%-ige Creme zur 3-tägigen Behandlung von Vulvovaginalmykosen empfohlen, heute ist es in Deutschland nicht mehr erhältlich.

### 7.6.5 Zweite Generation: Oral aktive Azolderivate

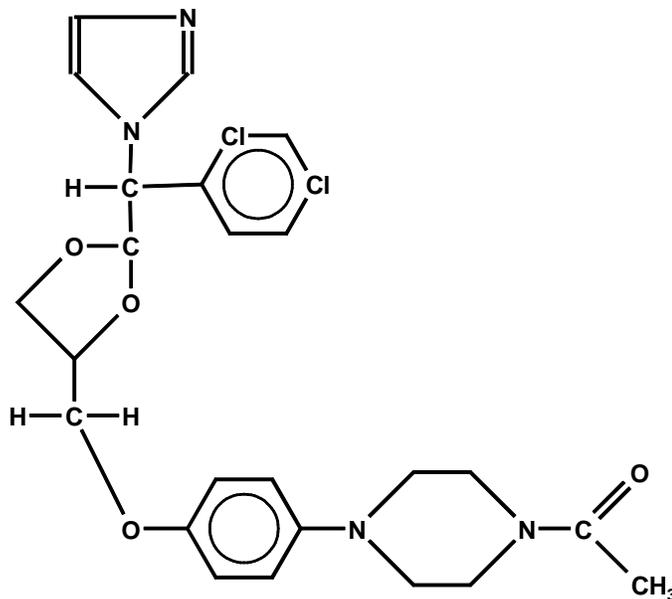
Die "zweite Generation" der Azolderivate stellt die Gruppe der oral aktiven Azole dar. Sie verfügt nicht über das direkte membranschädigende Potential der topisch aktiven Verbindungen und wirkt somit, abgesehen von der Wachstumsphase der Hefen, fungistatisch (35, 36, 37).

Zu den oral aktiven Azolen zählen Ketoconazol, BAY 19139 und SM 4470.

#### 7.6.5.1 Ketoconazol

##### 7.6.5.1.1 Entwicklung und Indikation

Abb. 22: Ketoconazol



Die chemische Strukturformel von Ketoconazol lautet:

Cis-1-acetyl-4-[4-[[2-(2,4-dichlorophenyl)-2(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl] piperazin.

Es wurde 1977 von der belgischen Firma Janssen Pharmazeutika synthetisiert und 1981 unter dem Namen Nizoral® in den Handel gebracht (236, 568, 567).

Die Einführung von Ketoconazol führte innerhalb der Mykologie zu einer wahren Euphorie. Seit Clotrimazol stellte es das erste oral anwendbare

Azolderivat dar und man versprach sich deshalb einen deutlichen Fortschritt der Therapiemöglichkeiten. Anfang der achtziger Jahre wurden zwei Symposien über den neuen Wirkstoff abgehalten und bis heute gehört Ketoconazol zu den am intensivsten erforschten und dokumentierten Imidazolen.

1978 führten *Dixon* und seine Mitarbeiter die ersten Versuche zur in vitro-Aktivität von Ketoconazol durch. Sie untersuchten 175 Isolate von pathogenen Hefen und Fadenpilzen und stellten dabei eine deutlich höhere Aktivität des neuen Wirkstoffes im Vergleich zu Miconazol fest (130). Weitere in vitro-Studien konnten die Breitspektrum-Aktivität gegenüber pathogenen Hefen, Dermatophyten und einer Reihe anderer Pilze bestätigen (409, 535, 583, 102, 253, 481).

Auch zur in-vivo Aktivität von Ketoconazol wurden von Beginn an zahlreiche Studien durchgeführt. In experimentellen Tierversuchen wurde die Effektivität bei Infektionen durch Dermatophyten (235, 409, 583), Candidiasis (251, 567, 568), Cryptococcose (104, 207, 617), Blastomykose (225), Coccidiomykose (233, 323), Histoplasmose (617) und verschiedenen anderen Pilzkrankungen überprüft.

Über die Vor- und Nachteile einer Therapie mit Ketoconazol in der Behandlung von dermatologischen und systemischen Pilzinfektionen gibt es in der Fachliteratur unzählige Publikationen.

Heute liegen die Hauptindikationen innerhalb der Candidainfektionen bei Candida-Onychomykosen mit Befall der Fingernägel (10, 228, 229, 603) und chronischen Schleimhautcandidosen, auch bei Kindern und Neugeborenen (92, 99, 139, 142, 153, 206, 476).

Aber auch bei vielen anderen Candidosen konnte Ketoconazol alleine oder in Kombination bisher erfolgreich angewendet werden:

zum Beispiel bei Candida-Endophthalmitis (85, 194, 276, 277, 502), Candida-Arthritis und -Osteomyelitis (25, 127, 141, 243), Candida-Peritonitis (5, 252), Candida-Ösophagitis (155, 208, 337), Candidaerkrankungen des Oropharynx (454), ausserdem in der Behandlung von Candidaseptitiden bei Heroinabhängigen (27, 140) und zur Candidaprophylaxe bei immunsupprimierten Patienten (68, 222, 536).

Bevor die Hepatotoxizität von Ketoconazol bekannt war, wurde es auch zur Behandlung vaginaler Candidosen eingesetzt. Die erste Publikation über den oralen Einsatz von Ketoconazol in dieser Indikation stammt von *Bisschop* aus dem Jahr 1979. Mit einer Dosis von 200 mg täglich über einen Zeitraum von 5 Tagen konnte er 87% seiner 63 Patientinnen heilen (47).

*Grimmer* konnte 1980 gute Therapieerfolge bei therapieresistenten Genitalmykosen mit einer Dosierung von 200 mg/Tag bei einer Behandlungszeit von 4 -6 Wochen erzielen (211).

Ebenfalls erfolgversprechend war der Versuch, rezidivierende Fälle mit einer prophylaktischen Behandlung rezidivfrei zu halten. 1982 verabreichte *Herzog* über mehrere Monate jeweils während der Menses der Patientinnen über 5 Tage je 200 mg Ketoconazol (245).

Auch die Ergebnisse einer Studie von *Dame* und *Schweppe* konnten beweisen, dass mit der oralen Gabe ein hoher Prozentsatz kulturell gesicherter vaginaler Mykosen sowie chronisch rezidivierende Fälle geheilt werden können. *Dame* und *Schweppe* nahmen an, dass in der Pathogenese der rezidivierenden Vaginalmykosen neben einer Reinfektion durch den Partner die Infektion aus den "Pilzreservoirs" wie Mundhöhle und Rektum der Patientin die grössere Rolle spielt. Über ausreichend hohe Ketoconazol-Serum- und Gewebsspiegel erklärten sie sich deshalb die Hemmwirkung auf Wachstum und Zellteilung dieser Pilze (109).

*Marks* behandelte 1983 100 Patientinnen mit einer chronisch-rezidivierenden Vaginalcandidose über 5 Tage mit 400 mg Ketoconazol und erzielte so eine Heilungsquote von 87% (349).

Anfang der achtziger Jahre setzte sich allgemein folgendes Therapieschema durch: 2x täglich je 200 mg Ketoconazol oral über einen Zeitraum von 5 Tagen. Dabei ergaben sich verglichen mit der Lokalthherapie gleichartige mykologische Heilungsraten um 80-90% (90, 375).

So berichten zum Beispiel *Scudamore* und *Tooley* 1983 über eine Heilungsrate von 97% bei einer 5-tägigen oralen Behandlung mit Ketoconazol (524).

*Talbot* und *Spencer* verglichen im selben Jahr Ketoconazol mit Nystatin und fanden heraus, dass eine 5-tägige orale Behandlung mit Ketoconazol in ihrer Effektivität einer 14-tägigen topischen Behandlung mit Nystatin entspricht (564).

Zahlreiche weitere Publikationen aus dieser Zeit kamen zu ähnlichen Ergebnissen (24, 56, 95, 106, 118, 164, 451, 561).

#### **7.6.5.1.2 Nebenwirkungen von Ketoconazol**

Bis etwa 1990 war Ketoconazol als einziges orales Antimykotikum im Handel.

Mit der Erfahrung, dass bei manchen Frauen die üblichen lokalen Therapien versagten, aber auch weil manche Patientinnen die orale Therapie angenehmer als die vaginale empfinden, hatte dieser Wirkstoff in der Gynäkologie eine relativ weite Verbreitung gefunden.

Leider wurde jedoch die euphorische Erwartung, dass man damit auch Problemfälle wie chronisch rezidivierende Vaginalmykosen und sonstige Therapieversager durch das Ausmerzen von "Hefepilznestern" routinemässig behandeln konnte, enttäuscht.

Schon bald stellte sich nämlich heraus, dass eine Therapie mit Ketoconazol mit einer Vielzahl von Kontraindikationen und ernststen Nebenwirkungen assoziiert ist.

Eine der wichtigsten Kontraindikationen stellt die Schwangerschaft dar, seitdem in Tierversuchen bei systemischer Verabreichung teratogene Effekte festgestellt wurden (168, 234, 358).

Von einigen Autoren werden Übelkeit, Erbrechen und Hautausschläge als Nebenwirkungen beschrieben (83, 129, 168, 234), ausserdem Abdominalschmerzen (38).

Ein anderer Effekt von Ketoconazol liegt in der Inhibition der Testosteronsynthese. Diese wird durch eine Interaktion mit adrenalen Cytochrom P450-abhängigen Enzymen verursacht (168, 301, 334, 445).

*Defilice* berichtet 1981 über das Auftreten einer bilateralen Gynäkomastie bei 3-8% der Männer, die Ketoconazol in höherer Dosierung über einen längeren Zeitraum erhielten (115).

Als sich Ketoconazol im klinischen Gebrauch zu etablieren begann, erschienen erste Publikationen über seine hepatotoxischen Wirkungen.

1981 berichteten *McNair* und seine Mitarbeiter über das Vorkommen von transienten Leberveränderungen ohne klinische Zeichen einer Hepatitis bei 11% von fast 1000 Patienten (338).

1983 ermittelten *Janssen* und *Symoens* 77 Fälle einer zum Teil fatalen Ketoconazol-assoziierten symptomatischen Hepatitis. Unter 930 000 Konsumenten bedeutete dies eine Prävalenz von über 1: 10 000 (271).

1984 analysierten *Lewis* und *Zimmerman* 33 Fälle einer Ketoconazol-assoziierten Hepatitis und fanden heraus, dass die meisten Fälle bei Patienten mit einem Alter über 40 Jahren zu beobachten waren, dass Frauen mehr als doppelt so häufig davon betroffen waren und dass ein eventueller Ikterus nur bei einer durchschnittlichen Tagesdosis von mindestens 200 mg und einer Behandlungsdauer über mehrere Wochen auftrat (326).

Aufgrund seiner Beobachtungen schätzte *Lewis* die Inzidenz einer symptomatischen Hepatitis während einer Therapie mit Ketoconazol mit einem von 10 000 Behandlungsfällen als sehr gering ein.

Bei Patientinnen mit Vulvovaginalcandidose, die nur 5-10 Tage eine solche Therapie erhalten, soll das Risiko nur 1:500 000 bis 1: 1 000 000 sein (83).

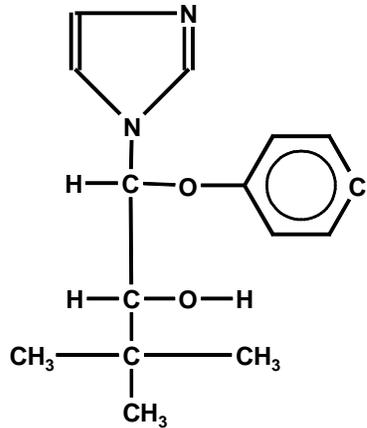
Neben transienten Leberveränderungen werden in der Literatur auch einzelne Fälle schwerer Hepatitiden beschrieben (238, 574).

Bei systemischer Applikation von Ketoconazol werden deshalb heute engmaschige Kontrolluntersuchungen der Leberenzyme empfohlen.

Innerhalb der Gynäkologie ist Ketoconazol heute als veraltet anzusehen, es wurde in den neunziger Jahren von den zwei neuen oralen Triazolen Fluconazol und Itraconazol abgelöst. Diese beiden Präparate weisen bei kürzerer Therapiedauer und gleicher Wirkungsqualität eine niedrigere Nebenwirkungsrate auf.

### 7.6.5.2 Bay-I-9139

Abb. 23: Bay-I-9139



Die Strukturformel von Bay-I-9139 lautet:

1-(4-chlorphenoxy)-1-(1-imidazolyl)-3,3-dimethyl-2-butanol- hydrochlorid.

Es wurde 1983 von der Firma Bayer AG synthetisiert und als oral applizierbares Imidazolantimykotikum konzipiert.

Obwohl bei den präklinischen in-vitro-Versuchen eine zufriedenstellende antimykotische Aktivität, auch gegenüber *Candida albicans* festgestellt werden konnte, zeigte es sich gegenüber Vibunazol, Ketoconazol und Miconazol unterlegen (170, 171).

Auch in den in-vivo-Studien konnte dieser Wirkstoff nicht mit anderen oral aktiven Azolderivaten konkurrieren (321).

Im Tierversuch wurde Bay I-9139 auch zur Behandlung einer vaginalen Candidose eingesetzt, dabei wurde eine Heilungsquote von 82% ermittelt (542).

Aufgrund seiner Unterlegenheit gegenüber anderen Azolderivaten wurde dieser Wirkstoff nie in den klinischen Gebrauch eingeführt.

### **7.6.5.3 SM-4470**

Die Strukturformel dieses Azolderivates lautet:

R-3-(n-butylthio)-2-(2,4-dichlorophenyl)-1-(imidazol-1-yl)-2-propanol-  
hydrochlorid.

Es wurde 1983 vom japanischen Pharmaunternehmen Sumimoto Chemical synthetisiert und im selben Jahr erstmals auf der Interscience Conference for Antimicrobial Agents in Las Vegas vorgestellt (411).

In einzelnen Publikationen wurde SM-4470 als potentes Anti-Candida-Mittel mit einer höheren Aktivität als Ketoconazol beschrieben, gegenüber Clotrimazol war es in-vitro unterlegen (265).

Mitte der achtziger Jahre verschwindet SM-4470 aus der medizinischen Fachliteratur.

### 7.6.6 Dritte Generation: Die Triazole

Die Triazole, die seit etwa 1980 im Handel sind, stellen die dritte Generation der Azolderivate dar.

Ein drittes Stickstoffatom im Triazolring unterscheidet sie von den anderen Azolderivaten.

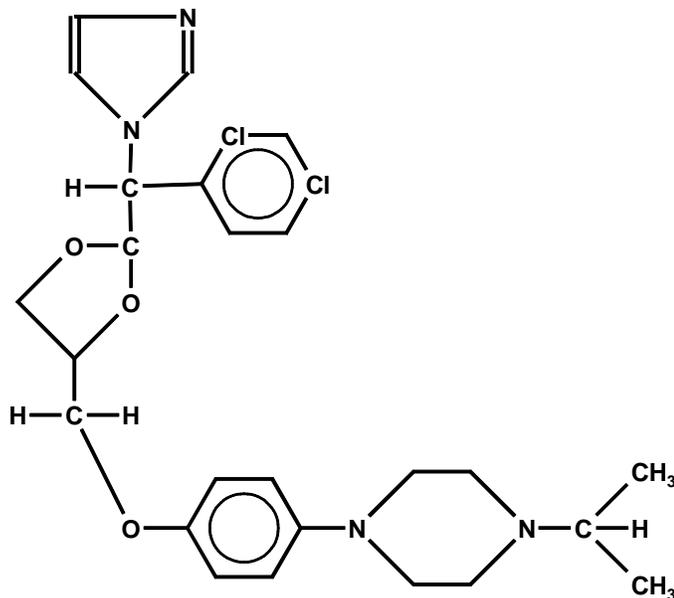
Wie die oralen Azolderivate sind auch sie nicht in der Lage die Pilzmembran direkt zu schädigen, ihre Wirkung besteht in einer selektiven Hemmung der Cytochrom-P450-abhängigen Ergosterol-Zellwandsynthese.

Trotz dieser Hemmung wurden bisher keine nennenswerten Nebeneffekte auf den Kortikoid-, Testosteron-, Östrogen- und Cholesterolfstoffwechsel beobachtet, denn die Selektivität der Triazole ist etwa um den Faktor 10 000 höher als auf das gleiche Enzym im menschlichen Organismus (272).

Zu den Triazolen, die für die Gynäkologie von Bedeutung sind, zählen das topisch anwendbare Terconazol sowie die oralen Wirkstoffe Fluconazol und Itraconazol.

#### 7.6.6.1 Terconazol

Abb. 24: Terconazol



Die Strukturformel von Terconazol lautet *cis*-1,4,2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxyphenyl-4-(methylethyl)piperazin.

Es wurde im Jahre 1983 von der Firma Janssen Pharmazeutika synthetisiert und war das erste medizinisch einsetzbare Antimykotikum der Triazol-Generation (237).

Mit Terconazol kam zunächst ein lokal anzuwendendes Derivat in den Handel. Die ersten Versuch in-vitro-Versuche zeigten eine hohe Aktivität gegenüber pathogenen Hefen, Dermatophyten und Fadenpilzen (268, 410, 588). Vor allem gegen *Candida*-Stämme zeigte sich bald die Überlegenheit von Terconazol gegenüber anderen topisch angewendeten Azol-Antimykotika (410).

*Van Cutsem* fand 1983 heraus, dass der neue Wirkstoff bereits in sehr niedrigen Konzentrationen die Transformation von *Candida albicans*-Blastosporen in die Myzelform verhindert (588).

Zusätzlich wirkt es - genauso wie Ketoconazol - auch gegen die Fadenformen von *Candida albicans* fungizid (61). Durch diese Dreifach-Wirkung, d.h. Fungizität sowohl auf die Sporen als auch auf das Myzel und zusätzliche Transformationshemmung schien Terconazol für die Behandlung von Candidosen überaus vielversprechend (457).

So wurde Ketoconazol schon bald zur Lokalbehandlung von Dermatomykosen und vulvovaginalen Candidosen eingesetzt .

1984 verglich eine Gruppe *um Palacio-Hernanz* Terconazol und Clotrimazol in der topischen Behandlung von Vulvovaginalmykosen.

89,7% von fast achtzig Patientinnen waren nach einer 7-tägigen Applikation von 5g 0,4%-iger Terconazolcreme geheilt. Statistische Analysen zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen der Terconazol- und der Clotrimazolgruppe (119).

Ähnliche Ergebnisse konnte 1985 *Raab* in einer grossen Studie mit fast 2000 Patientinnen erzielen, denen er Ovula, bzw. 0,8- oder 0,4 %ige Creme verabreichte (457).

Mitte der achtziger Jahre wurde Terconazol zur Therapie von Vaginalmykosen im allgemeinen in Form von Vaginalsuppositorien eingesetzt. Die besten Heilungserfolge wurden dabei mit einer Gabe von 240 mg über 1 bis 3 Tage erzielt, im Mittel ergab sich dabei eine Heilungsquote von über 86% (116, 209,

294, 295, 330, 333, 392, 394). Von einigen Autoren wurde auch die lokale Applikation von 0,8%-iger Vaginalcreme über 5 Tage empfohlen (537, 614).

Obwohl in zahllosen Versuchen und Publikationen immer wieder die gute Verträglichkeit, auch in höherer Dosierung betont wurde, kam es Ende der achtziger und in den neunziger Jahren zu einzelnen Fällen von zum Teil sehr schwerwiegenden Nebenwirkungen. So erschien in der Fachzeitschrift Lancet 1988 ein Bericht über ein Influenza-ähnliches Syndrom nach Terconazolbehandlung (174), 1994 wurde ein Fall von Fieber und Leukozytose (263) und 1998 ein Fall einer fatalen toxischen Nekrolyse (525) nach vaginaler Applikation beobachtet.

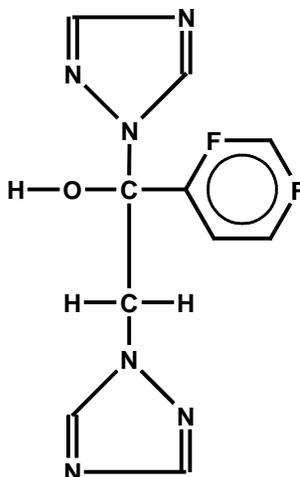
In Deutschland ist Terconazol, das unter dem Handelsnamen Fungistat® und Terazol® bekannt war, heute nicht mehr im Handel.

In den USA ist es unter dem Namen Terazol® noch in Form von Vaginalcremes und Vaginalsuppositorien erhältlich.

### **7.6.6.2 Fluconazol**

#### **7.6.6.2.1 Allgemeines**

**Abb. 25:** Fluconazol



Die Strukturformel von Fluconazol lautet:

2-(2,4-difluorophenyl)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-propanol.

Charakteristische Bestandteile dieses Moleküls sind zwei Triazolreste, eine tertiäre Alkoholgruppe und ein mit zwei Fluor-Atomen substituierter Phenylrest. Somit ist es mit den Imidazolderivaten Miconazol und Ketoconazol nur sehr entfernt verwandt.

Es wurde 1983 im Forschungszentrum des britischen Pharmaunternehmens Pfizer unter der Bezeichnung UK-49,858 synthetisiert und kam im Jahr 1990 unter dem Namen Diflucan® in den Handel. Es kann sowohl oral als auch intravenös appliziert werden.

Fluconazol verfügt über eine exzellente in-vitro-Aktivität gegenüber *Candida albicans* (14). In höheren Dosen wirkt es auch gegen andere *Candida*-Arten wie z.B. *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* und *Candida glabrata* (14, 351, 590).

Die Effektivität gegenüber *Candida albicans* erstreckt sich auf viele Organe und Zellen, unabhängig vom Immunstatus der Patienten (8, 157, 185).

Bei Erwachsenen wird Fluconazol bei Candidainfektionen der Vagina (280, 427), der Schleimhäute (157), der Haut und bei systemischen Candidosen eingesetzt (8, 114, 266, 464).

Auch die prophylaktische Anwendung bei Patienten, die wegen einer Neutropenie als Folge einer Chemo- oder Radiotherapie ein höheres Risiko für Pilzinfektionen haben, hat sich als sinnvoll erwiesen (195, 387, 434, 496, 581).

Seine pharmakokinetischen Eigenschaften sind ein wesentlicher Faktor, der zur besonderen Effektivität einer Einmal-Dosis von Fluconazol in der Therapie von Vulvovaginalmykosen beiträgt. Im Gegensatz zu Ketoconazol und Itraconazol, die beide lipophil sind, eine hohe Plasmaproteinbindung und extreme Metabolisierung aufweisen, ist Fluconazol höchst wasserlöslich und zeichnet sich durch eine niedrige Affinität gegenüber Plasmaproteinen sowie eine hohe metabolische Stabilität aus (65, 96, 493).

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Plasmakonzentration nach oraler Aufnahme ungefähr 90% der nach intravenöser Applikation beträgt (60, 65, 66, 262).

Die Absorption von Fluconazol scheint ausserdem gegenüber Schwankungen des gastralen pH-Wertes (58), der Vorbehandlung mit Histamin<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten (58, 328) und einigen Antacida sowie dem Vorhanden sein von Nahrung im Magen unempfindlich zu sein (571, 634).

Schon in frühen Tierexperimenten und klinischen Studien konnte die rasche und extensive Verteilung in verschiedene Körperflüssigkeiten und -zellen durch passive Diffusion nach intravenöser und oraler Applikation demonstriert werden (65, 66). *Dellenbach* untersuchte 1989 das Ausmass der Penetration von Fluconazol in die vaginalen Zellen nach einer oralen Einmal-Dosis von 150 mg und kam dabei zu sehr überzeugenden Ergebnissen (117).

Fluconazol zeichnet sich durch hohe metabolische Stabilität aus und wird weitgehend unverändert renal eliminiert. Die Konzentration von unverändertem Fluconazol im Urin nach oraler Applikation beträgt zwischen 66 und 75 % (427).

#### **7.6.6.2 Fluconazol zur Therapie von Vulvovaginalmykosen**

Seit Beginn der neunziger Jahre beschäftigen sich zahlreiche Studien mit der Effektivität einer Einmal-Dosis von Fluconazol zur Therapie von akuten und rezidivierenden Vulvovaginalmykosen (414, 416, 433, 530, 579).

1990 wurde in einer grossen, multizentrischen Studie, die von über 130 niedergelassenen Ärzten in England durchgeführt wurde, eine Heilungsquote von fast 95 % nach oraler Einmal-Therapie mit 150 mg Fluconazol ermittelt (433).

Ähnliche Ergebnisse konnten auch in anderen Studie, bei der 134 von 146 Frauen nach einer Einmal-Therapie geheilt waren, erzielt werden (200).

1994 konnte *Ziegler* zeigen, dass die mykologischen und klinischen Heilungsraten eine Woche bzw. vier Wochen nach einer oralen Therapie mit 150 mg Fluconazol nahezu identisch waren. 50 % ihrer 285 Patientinnen litten vorher unter rezidivierenden Infektionen (631).

Mehrere Studien zur Dosis-Wirkungsbeziehung haben gezeigt, dass die einmalige orale Verabreichung von 150 mg gleich wirksam ist wie die Verabreichung von 50 mg über 3 Tage. Ausserdem bewirkt die einmalige orale Therapie bei der akuten Candida-Vaginitis bessere klinische Heilungsraten als die intravaginale Applikation von antimykotischen Substanzen (414, 64, 3).

Im Vergleich zu Clotrimazol konnten die unangenehmen Symptome wie Juckreiz und Brennen unter Fluconazol im Schnitt einen Tag früher beseitigt werden, ausserdem traten wesentlich seltener rezidivierende Infektionen auf (9).

### **7.6.6.2.3 Fluconazol in der Therapie der rezidivierenden Candidiasis**

1992 konnte *Sobel* anhand einer Placebo-kontrollierten Studie dokumentieren, dass bei chronischen und rezidivierenden Candidainfektionen der Vulva und Vagina eine erneute Exazerbation durch die monatlich einmalige orale Verabreichung von 150 mg Fluconazol verhindert werden kann. Während der 12-monatigen Prophylaxe kam es bei 68% der Placebogruppe zu einem Rezidiv, während es in der Fluconazol-Gruppe nur 42% waren. Ausserdem war der Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs mit 363 gegenüber 182 Tagen in der Placebo-Gruppe deutlich länger (539).

Lange Zeit war man sich sicher, dass intestinale *Candida*-Reservoirs die Hauptquelle für rezidivierende Infektionen darstellen.

So erklärte man sich die prophylaktische Wirkung von Fluconazol durch eine Eliminierung dieser Reservoirs im Rektum.

Der Effekt von Fluconazol auf die Eradikation von *Candida* im Rektum und der Zusammenhang zwischen rektaler und vaginaler Heilungsquote wurde in zahlreichen Studien untersucht (4, 244, 306, 414, 427, 572, 589).

*Kutzer* konnte 1988 bei 81% seiner Patientinnen mit einer Vulvovaginalmykose auch im Rektum Hefepilze nachweisen. In seiner Langzeitbeobachtung stellte er fest, dass bei negativer rektaler Pilzkultur nur sehr selten eine vaginale Hefepilzinfektion auftrat (306).

*Adetoro* nahm an, dass die im Vergleich zu Clotrimazol bessere Wirksamkeit von Fluconazol in der Langzeitbehandlung auf die effektive Reduzierung von rektalen Hefepilzkolonien zurückzuführen sei. Seiner Meinung nach wird intravaginal appliziertes Clotrimazol nur in sehr limitierten Mengen absorbiert (4).

Führt die alleinige Lokalbehandlung mit den üblichen Antimykotika nicht zum gewünschten Erfolg und werden immer wieder *Candida albicans* oder andere *Candida*-Arten im Vaginalsekret nachgewiesen, wird auch heute eine systemische Therapie mit 150 mg oralem Fluconazol empfohlen.

Bewährt hat sich dabei das Behandlungsschema nach *Weissenbacher* (609):

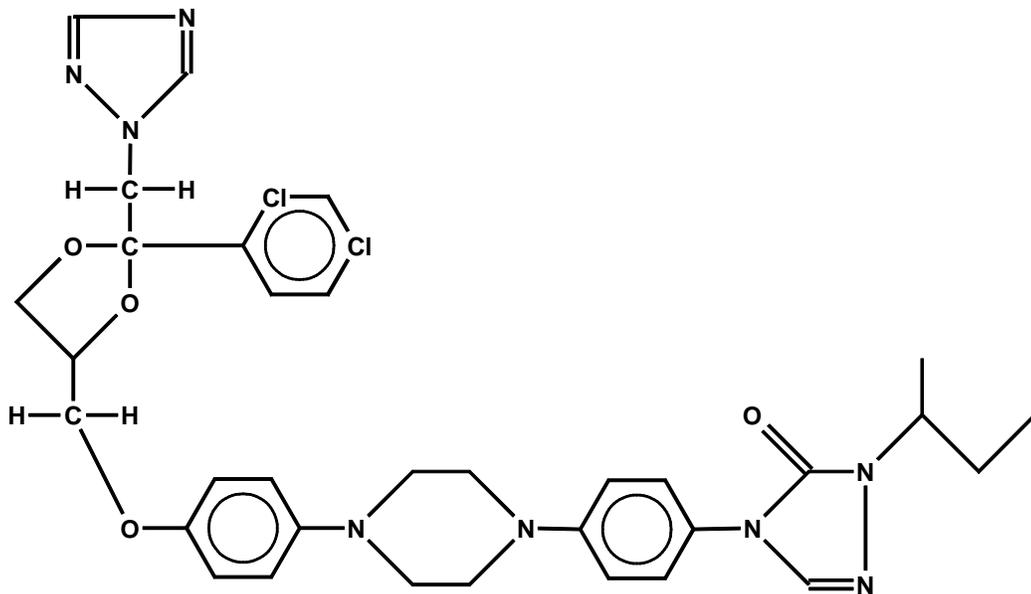
1. 6x jede Woche einmal (6 Wochen) 150 mg Fluconazol / 400 mg Itraconazol
2. 6x alle 14 Tage einmal (12 Wochen ) 150 mg Fluconazol / 400 mg Itraconazol
3. 6x alle 3 Wochen einmal (18 Wochen) 150 mg Fluconazol / 400mg Itraconazol
4. 6x alle 4 Wochen einmal (24 Wochen ) 150 mg Fluconazol / 400 mg Itraconazol

Die therapeutischen Erfolge liegen damit bei 50-75%.

Für die Gynäkologie ist Fluconazol heute unter den Handelsnamen Diflucan® der Firma Pfizer und Fungata® der Firma Mack als 150 mg Kapsel im Handel erhältlich.

### 7.6.6.3 Itraconazol

Abb. 26: Itraconazol



Die Strukturformel von Itraconazol lautet:

(±)-cis-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]-1-piperazinyl] phenyl]-2,4-dihydro-2-(1-methylpropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on.

Es wurde 1983 in den Laboratorien der Firma Janssen in Belgien unter der Bezeichnung R-51211 synthetisiert und kam Anfang der neunziger Jahre, kurz nach Fluconazol unter dem Namen Siros® in den Handel.

Die Effektivität von Itraconazol gegenüber systemischen Pilzinfektionen wurde schon bald in einer Reihe von Tierversuchen getestet. Dabei zeigte sich ein breites Wirkungsspektrum gegenüber pathogenen Arten wie *Candida albicans* (426, 585, 586), verschiedenen *Aspergillus*-Arten (205, 587), *Cryptococcus neoformans* (204, 426, 586), *Coccidioides immitis* (325), *Histoplasma capsulatum* (586), *Paracoccidioides brasiliensis* (357) und *Sporothrix schenckii* (586).

Seine in-vitro-Aktivität richtet sich im Vergleich zu Fluconazol gegen eine grössere Anzahl von *Candida*-Species (224).

Beim Erwachsenen wird Itraconazol heute zur Therapie vieler lokalisierter und systemischer Pilzinfektionen eingesetzt.

Zu seinem Indikationsgebiet zählen unter anderem Onychomykosen (128, 199, 230), Dermatomykosen (199, 500), Tinea (126, 158, 419), Pityriasis versicolor (150, 300), sowie vulvovaginale (554, 613) und oropharyngeale Candidosen (432). Ausserdem hat es sich als Dauertherapie bei AIDS-Patienten, sowie als Prophylaxe bei Immunsuprimierten als sinnvoll erwiesen (80, 351).

Zur Behandlung vulvovaginaler Candidosen stellte sich schon in frühen Studien eine Tagesdosis von mindestens 400 bis 600 mg als optimal heraus. Damit konnten in akuten Fällen Heilungsquoten von über 80% erreicht werden (199, 613). Die Anwendungsdauer hatte dabei nur sehr geringen Einfluss auf die Heilungsrate. Diese Beobachtung wurde in nachfolgenden Studien bestätigt, in denen eine Einmal-Therapie mit 400 mg mit einer 3-Tagestherapie mit je 200 mg pro Tag verglichen wurde (26, 483).

Vergleichsstudien an Patientinnen mit akuter vaginaler Candidose zeigten, dass oral verabreichtes Itraconazol signifikant effektiver als intravaginal appliziertes Econazol, aber ähnlich effektiv wie intravaginales Clotrimazol und orales Fluconazol ist (460, 482, 554, 573, 575).

Wie Fluconazol wird auch Itraconazol zur Prophylaxe der rezidivierenden und chronischen Vaginalcandidose eingesetzt. Bereits in den frühen neunziger Jahren wurden mehrere erfolgversprechende Untersuchungen in dieser Indikation durchgeführt. So gelang *Creatsas* mit einer monatlichen oralen Prophylaxe von 200mg Itraconazol am ersten Tag der Menses über sechs Monate eine Heilungsquote von 90% (162, 105).

Für die Gynäkologie ist der Wirkstoff Itraconazol heute unter dem Namen *Siros®* in Form von 100 mg Kapseln der Firma Janssen -Cilag erhältlich.

Seine Anwendung wird bei vulvovaginalen Mykosen, bei denen eine Lokalbehandlung nicht wirksam ist, empfohlen.

Da Itraconazol über über embryotoxische und teratogene Effekte wie zum Beispiel multiple Skelettmalformationen verfügt, ist es in der Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen in gebärfähigem Alter sollten während einer Behandlung für eine sichere Antikonzeption sorgen (582).

## 7.7 Antimykotika in Entwicklung

Die zunehmende Zahl systemischer Mykosen sowie die Resistenzsteigerung bei Antimykotika erfordern ständige Innovationen und Neuentwicklungen auf dem Gebiet der antimykotischen Forschung.

Mehrere neue antimykotische Substanzen befinden sich deshalb in verschiedenen Phasen der klinischen Entwicklung und Prüfung.

Einige davon stellen neue Verbindungen in der wohlbekannteren Azol- und Triazolklasse dar, andere bilden völlig neue Arzneimittelklassen mit ganz neuen pharmakologischen Eigenschaften und Wirkmechanismen.

### 7.7.1 Neue Triazole

Mit der Entwicklung des ersten Imidazolderivates Miconazol Anfang der siebziger Jahre wurde eine neue Ära in der Therapie mykotischer Infektionen eingeläutet.

Die Einführung der systemischen Triazolderivate Fluconazol und Itraconazol sicherte den Azolen später ihren festen Platz in der Prävention und Behandlung von Pilzinfektionen. Jeder dieser beiden Wirkstoffe hat seine festen Indikationen, aber auch festen Grenzen.

So wird der Einsatz von Fluconazol durch seine Ineffektivität gegenüber verschiedenen Aspergillusarten und seine niedrige Aktivität gegenüber *Candida krusei* und *Candida glabrata* eingeschränkt. Itraconazol bereitet durch seine unberechenbare Bioverfügbarkeit Schwierigkeiten.

Momentan befinden sich drei Vertreter der sogenannten Azole der 2. Generation in verschiedenen Entwicklungsphasen: Voriconazol, Posaconazol und Ravuconazol.

Als Arzneimittel bereits zugelassen ist Voriconazol.

Ihr Wirkmechanismus entspricht dem der älteren Triazole, nämlich einer Inhibition der Cytochrom-P-450-abhängigen 14 $\alpha$ -Demethylase. Diese ist für den Einbau von Ergosterol in die Zellwandmembran der Pilze verantwortlich.

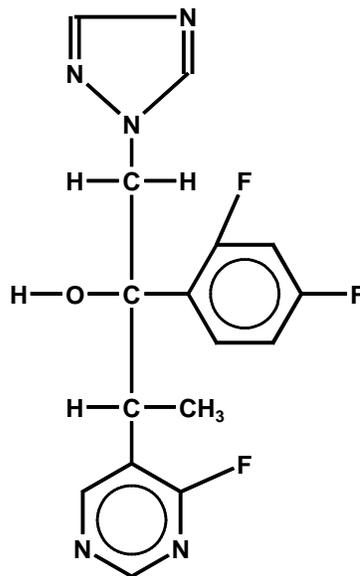
Jedes der 3 neuen Triazole zeichnet sich durch eine exzellente in-vitro Aktivität gegenüber einer Vielzahl von pathogenen Pilzen aus, wobei die minimalen Hemmkonzentrationen im allgemeinen niedriger als die der älteren Azole sind.

Verglichen mit Fluconazol und Itraconazol verfügen Voriconazol, Posaconazol und Ravuconazol über eine höhere in-vitro Aktivität gegenüber *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* und *Candida krusei*. Auch gegenüber *Candida glabrata* scheinen sie wirksam zu sein.

Ihr Wirkungsspektrum erstreckt sich ausserdem auf *Aspergillus*- und *Cryptococcus*-Arten, sowie auf *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* und *Fusarium solani* (77, 87, 149, 172, 248, 383, 425, 431, 625).

### 7.7.1.1 Voriconazol

Abb. 27: Voriconazol



Der Wirkstoff Voriconazol wurde Ende der neunziger Jahre in den Laboratorien der Firma Pfizer unter der Bezeichnung UK-109,496 synthetisiert.

Er ist ein Derivat des Fluconazols und unterscheidet sich chemisch von diesem nur durch eine zusätzliche Methylgruppe sowie durch den Ersatz eines Triazolrestes durch einen fluorierten Pyrimidinring.

Diese geringe Änderung bewirkt bereits eine zehnfach ausgeprägtere Inhibition der Lanosteroldemethylase von *A.fumigatus*, die inhibitorische Konzentration sinkt dadurch von 4,8 $\mu$ M auf 0,053 $\mu$ M (86).

Die in-vitro Aktivität von Voriconazol ist gegenüber zahlreichen Pilzisolaten wie pathogenen Hefen, Fadenpilzen und dimorphen Pilzen ermittelt worden.

Bei den pathogenen Hefen wie *Candida albicans*, *C.krusei* und *C.glabrata* zeigt es nur eine unbedeutende Wirkungssteigerung (30, 281, 343).

Der grosse Unterschied zu Fluconazol besteht in der fungiziden Wirkung gegenüber *Aspergillus*-Spezies. Trotz einer ganz erheblichen Aktivitätssteigerung konnte bei in-vitro-Versuchen die fungizide Aktivität von Amphotericin B jedoch nicht ganz erreicht werden (343).

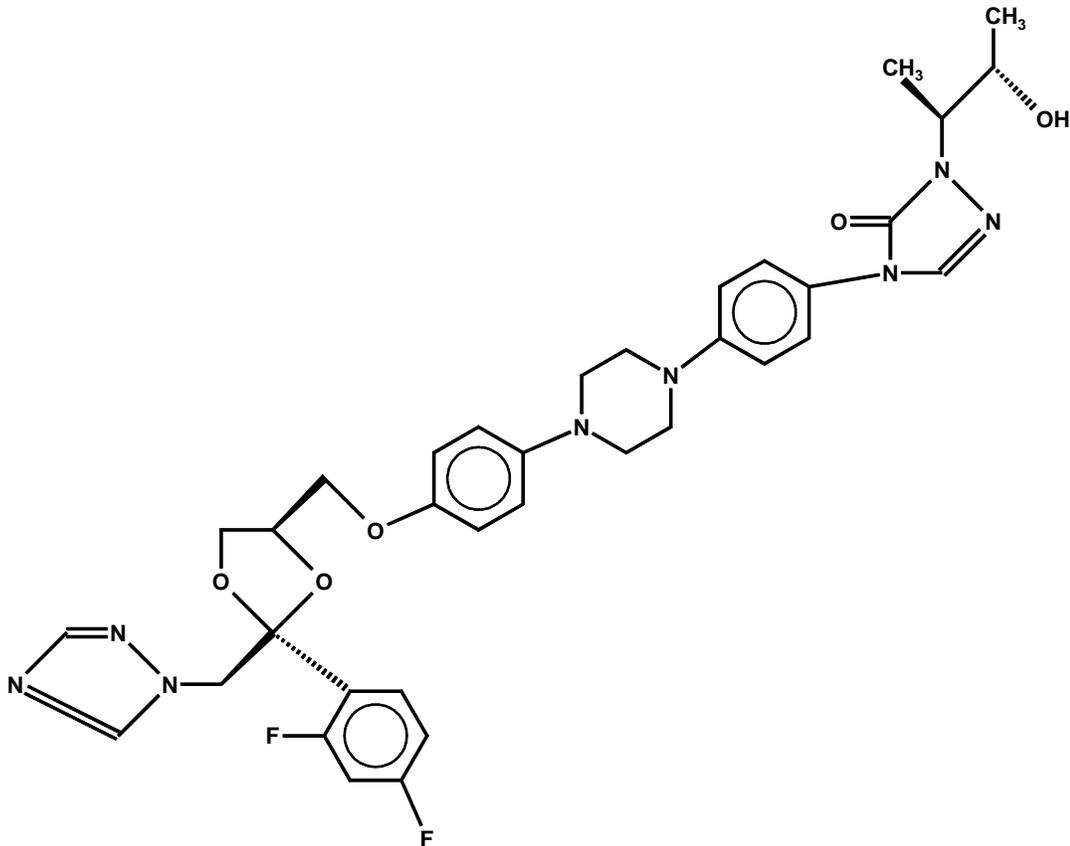
Voriconazol steht heute unter dem Handelsnamen Vfend® zur oralen und parenteralen Applikation zur Verfügung.

Nach mehreren umfangreichen Studien ist es zur Therapie von systemischen Infektionen durch *Aspergillus*-Spezies und einigen seltenen Pilzarten wie *Pseudallescheria*, *Scedosporium*- und *Fusarium*-Spezies zugelassen worden (15, 79, 600, 121, 182).

Die übliche Dosierung beträgt intravenös zweimal täglich 4 mg/kg KG als Erhaltungsdosis und oral initial zweimal täglich 400mg und 2x 400mg als Erhaltungsdosis (505).

### 7.7.1.2 Posaconazol

Abb. 28: Posaconazol



Der Wirkstoff Posaconazol wurde Ende der neunziger Jahre vom Pharmaunternehmen Schering Plough unter der Bezeichnung SCH 56592 synthetisiert und leitet sich chemisch vom Itraconazol ab.

Er ist für die orale Applikation vorgesehen, ein wasserlösliches Prodrug (SCH 59884) wurde für die intravenöse Applikation entwickelt.

In einer grossen multizentrischen Studie zur Therapie von Candidosen des Oropharynx wurde Posaconazol im Jahr 2000 mit Fluconazol verglichen. Dabei konnten ähnliche klinische und mykologische Heilungsquoten, sowie ähnliche Nebenwirkungen ermittelt werden (401).

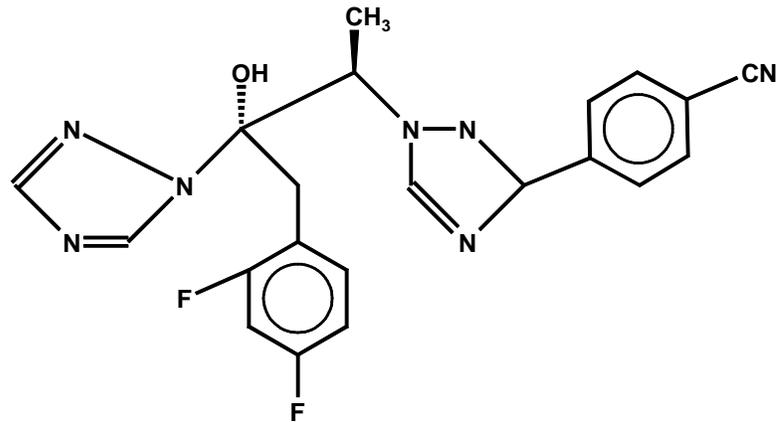
Für die Behandlung refraktärer invasiver Pilzinfektionen bei immunsupprimierten Patienten mit Leukämie oder AIDS wurde eine orale Suspension entwickelt. Mit einer Dosierung von 800 mg täglich konnten nach 4

Wochen 53% der Patienten geheilt werden, nach 8 Wochen waren es bereits 85% (221).

Posaconazol befindet sich mit einigen laufenden Studien noch in der klinischen Entwicklung, es ist noch nicht im Handel erhältlich (148, 505).

### 7.7.1.3 Ravuconazol

Abb. 29: Ravuconazol



Der Wirkstoff Ravuconazol ähnelt in seiner chemischen Struktur dem Fluconazol, er enthält statt eines zweiten Triazolrings einen Thiazolrest.

Er wurde in den Laboratorien des Pharmaunternehmens Bristol-Myers-Squibb unter der Bezeichnung BMS207147 synthetisiert und für die orale Applikation entwickelt.

Wegen seiner hohen Halbwertszeit von über 100 Stunden wird eine einmal tägliche Dosis angestrebt. In einer Studie aus dem Jahr 2000 wurde Ravuconazol in einer Dosierung von 800 mg pro Tag gut toleriert, als Nebenwirkungen traten am häufigsten Kopfschmerzen auf (201).

Sein Wirkungsspektrum umfasst Candida-, Cryptococcus- und Aspergillusarten und zeigt eine besonders hohe Aktivität gegenüber C.krusei, Cryptococcus neoformans sowie Aspergillus fumigatus (220, 475, 625).

Mir Ravuconazol befindet sich eine vielversprechende Substanz in Entwicklung, bisher gibt es allerdings nur wenige klinische Studien (148, 505).

## 7.7.2 Echinocandine

### 7.7.2.1 Allgemeines

Die Echinocandine stellen nach mehr als 15 Jahren die erste wirklich neue Substanzklasse von Antimykotika dar.

Caspofungin ist das erste lizenzierte Antimykotikum dieser Klasse, Micafungin und Anidulafungin befinden sich noch in der klinischen Entwicklung.

Die Echinocandine sind synthetisch modifizierte Lipopeptide, die sich ursprünglich aus der Fermentation verschiedener Pilze ableiteten.

Ihr Wirkmechanismus unterscheidet sich von dem anderer Antimykotika, er liegt in einer Hemmung des 1,3- $\beta$ -D-Glucansynthase-Komplexes.

Dieser Enzymkomplex ist verantwortlich für den Einbau von Glucose in Glucanfibrillen, die essentielle Bestandteile der Pilzmembran darstellen und in Säugerzellen nicht vorkommen. Ein Mangel an Glucan führt in den Pilzzellwänden zu osmotischer Instabilität und damit zum Zelltod.

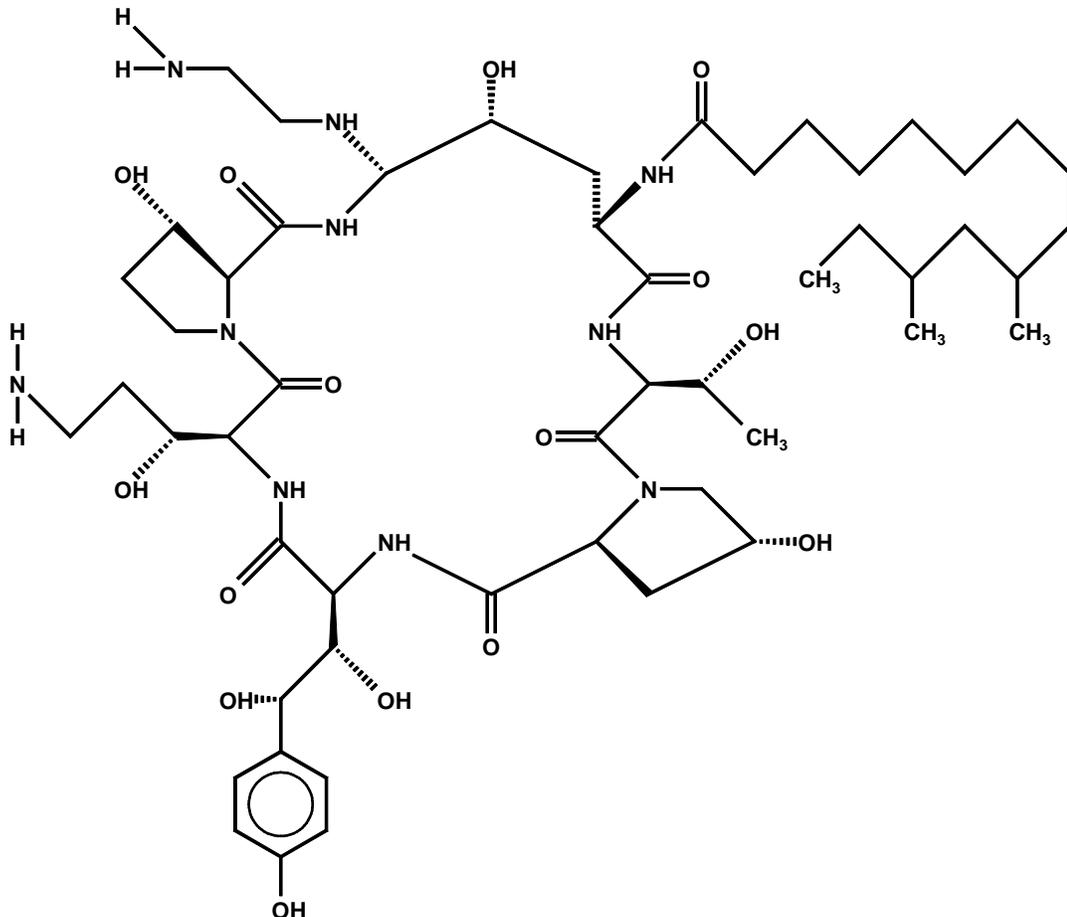
Echinocandide haben somit eine fungizide Wirkung (148, 156, 505).

Ihr Wirkungsspektrum umfasst eine Vielzahl pathogener Pilze und erstreckt sich auf alle, auch die Azol-resistenten *Candida*-Spezies sowie *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces*-Spezies und *Pneumocystis carinii*. *Cryptococcus neoformans*, dessen Zellwand nur wenig 1,3- $\beta$ -D-Glucan enthält, ist gegenüber den Echinocandinen unempfindlich (345, 87, 429, 31, 120, 304, 430, 630).

Alle Echinocandine stehen bisher nur zur oralen Applikation zur Verfügung.

### 7.7.2.2 Caspofungin

Abb. 30: Caspofungin



Caspofungin ist das erste Antimykotikum aus der Klasse der Echinocandine. Es wurde vom Pharmaunternehmen Merck entwickelt und 2001 von der Food and Drug Administration (FDA) und der European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) lizenziert. Seitdem wird es in den USA und Europa unter dem Handelsnamen Cancidas® vermarktet (283, 556).

Es ist zur Therapie invasiver Aspergillosen erwachsener Patienten, die auf die übliche Standardtherapie mit Amphotericin B oder Itraconazol nicht ansprechen oder diese schlecht tolerieren, zugelassen worden.

In dieser Indikation wird Caspofungin am ersten Tag mit 70 mg dosiert und danach mit einer Erhaltungsdosis von 50 mg über durchschnittlich 31 Tage als Kurzinfusion über 60 Minuten verabreicht (101, 555).

In mehreren randomisierten multizentrischen Studien zu verschiedenen Candida-Infektionen wurde Caspofungin im Vergleich zu den üblichen Standardtherapien zumindest als gleichwertig beurteilt. So gibt es erste Studien über den Einsatz von Caspofungin zur Therapie der Candida-Ösophagitis (596, 597), Candidaerkrankungen des Oropharynx (13) sowie invasiven Candidaerkrankungen (385).

Auch erste Berichte über die sog. hocheffektive antimykotische Therapie (HEAT), das bedeutet Kombinationstherapien von Caspofungin mit Amphotericin B oder Itraconazol sind vielversprechend (7, 329, 488).

### **7.7.2.3 Anidulafungin**

Anidulafungin, auch bekannt unter dem Synonym LY303366 oder V-Echonocandin (VEC) wurde vom Pharmaunternehmen Eli Lilly Pharmaceuticals entwickelt. Die weitere Entwicklung und Forschung hat jetzt das kalifornische Unternehmen Versicor übernommen.

Anidulafungin durchläuft zur Zeit Phase-III Tests für den Einsatz zur Therapie der Candida-Ösophagitis und invasiver Candida- und Aspergilluserkrankungen. Erste Ergebnisse in dieser Indikation waren vielversprechend (71, 70, 148).

### **7.7.2.4 Micafungin**

Der Wirkstoff Micafungin wurde unter der Bezeichnung FK463 vom japanischen Pharmakonzern Fujisawa Healthcare Inc. für den intravenösen Gebrauch entwickelt.

Micafungin befindet sich zur Zeit in Phase-II Versuchen. Erste Tests zeigten eine gute Effektivität in der Behandlung der Candidaösophagitis bei HIV-Patienten (428).

#### **7.7.2.5 Zusammenfassung**

Die Echinocandine stellen eine sinnvolle und vielversprechende Alternative zu den Standardtherapien (invasiver) Candidaerkrankungen und Aspergillosen dar. Darüberhinaus weisen sie durch ihr günstiges Toxizitätsprofil viele Vorteile in der Behandlung dieser problematischen nosokomialen Infektionen auf.

#### **7.7.3 Sordarin-Derivate**

Ein ganz anderes Target als die Echinocandine haben die Sordarinderivate. Sie behindern die Proteinbiosynthese der Pilze durch eine Inhibition des Elongationsfaktors 2. Dieser Faktor sorgt für die Translokation der transfer-RNA von der A- zur P-Seite und für die Bewegung der Ribosomen entlang der messenger-RNA (132, 133).

Ihre grösste Aktivität scheinen die Sordarinderivate gegenüber Candida-Spezies, vor allem gegenüber *C. albicans*, *C. glabrata* und *C. tropicalis* zu haben, unwirksam sind sie gegenüber *C. krusei* und *C. lusitanae* (335, 242). Mehrere Studien konnten auch eine hohe Effektivität gegenüber *Pneumocystis carinii* zeigen (19, 242, 352).

Die Sordarinderivate könnten in der Zukunft eine Rolle in der Behandlung von Candida- und *Pneumocystis*-Infektionen spielen.

#### **7.7.4 Nikkomycine**

Wie die Echinocandine greifen auch die Nikkomycine in die Zellwandsynthese der Pilze ein. Sie inhibieren die Chitinsynthese, ein Enzym, das für die Bildung von Chitin, einem Bestandteil der Pilzzellwand essentiell ist.

Nikkomyacin X und Nikkomycin Z sind schon seit den achtziger Jahren unter der Bezeichnung Neopolyoxin A und C bekannt (492).

Erste Tests liessen eine in-vitro- und in-vivo- Aktivität gegenüber *Histoplasma capsulatum* und *Coccidioides immitis* erkennen (89, 192, 233).

Gegenüber Hefen wie *C. albicans*, *C. tropicalis* und *Cryptococcus neoformans* sind sie inaktiv, auch gegenüber *Aspergillus fumigatus* konnte keine Aktivität festgestellt werden (233, 113).

Ob diese Substanzen tatsächlich zum klinischen Einsatz kommen, muss abgewartet werden.

## **7.8 Natürliche Antimykotika**

### **7.8.1 Laktobazillus**

In verschiedenen nichtwissenschaftlichen Magazinen und Büchern wird häufig eine vaginale Soorbehandlung mit lebenden Laktobazillusarten, meist in Form von Naturjoghurt empfohlen. In der Fachliteratur existieren nur wenige ernstzunehmende Artikel über die Therapie mit Laktobazillen.

Es darf sicherlich angenommen werden, dass verschiedene Laktobazillusarten, vor allem im Magen-Darm-Trakt oder in der Vagina durch ihre Produktion eines sauren Milieus eine gewissen unspezifischen Schutz vor vielen pathogenen Keimen bieten (379).

Man darf aber nicht vergessen, dass mikrobiologische Untersuchungen der vaginalen Flora gezeigt haben, dass in vielen Fällen *Candida* und Laktobazillus nebeneinander existieren (501, 616).

In-vitro Studien zur Interaktion zwischen Laktobazillen und *Candida albicans* haben ausserdem gezeigt, dass Laktobazillen *Candida albicans* inhibieren, dass aber gleichzeitig *Candida albicans* das Wachstum dieser Bakterien steigert (91, 452, 628, 618).

Die Doppeldeutigkeit dieser Untersuchungsergebnisse hat der zum Teil grossen Popularität von Laktobazillusprodukten jedoch nichts anhaben können. In der Gynäkologie werden sie in Form von Tampons, die in Naturjoghurt getränkt sind oder Laktobazillus enthaltenden Vaginalovula, zum Beispiel Vagiflor® oder Döderlein Med® verwendet.

### 7.8.2 Grundimmunisierung mit Gynatren®

Anfang der achtziger Jahre berichteten Schweizer Forscher erstmals über eine Lactobazillus-Vakzine, die bei der bakteriellen Vaginose und der Trichomoniasis erfolgreich angewendet werden konnte.

Zur Behandlung rezidivierender unspezifischer Kolpitiden, Trichomoniasis und vaginalen Candidaerkrankungen empfiehlt das pharmazeutische Unternehmen Strathmann heute eine "Grundimmunisierung" mit Gynatren®.

Dieser Wirkstoff enthält inaktivierte Keime von acht Lactobazillus-Stämmen und wird in 3 Dosen von jeweils 0,5 ml in Abständen von je zwei Wochen intramuskulär injiziert, nach sechs bis zwölf Monaten erfolgt eine Auffrischungsimpfung (Booster).

Durch diese "Impfung" soll die Bildung spezifischer Antikörper gegen diese vom Hersteller als "aberrierend" bezeichneten Milchsäurebakterien induziert werden. So soll es durch eine Eliminierung der "aberrierenden" zu einer Vermehrung der "echten" Lactobazillen kommen und damit langfristig zu einer Normalisierung der Vaginalflora (557).

In der medizinischen Fachliteratur gibt es allerdings keine Hinweise auf das Vorkommen "aberrierender" Lactobazillen bei rezidivierenden Kolpitiden.

Prospektive kontrollierte Studien stehen noch aus, eine Arbeitsgruppe um *Mendling* am Berliner Vivantes-Frauenklinikum beschäftigt sich zur Zeit damit (369).

### 7.8.3 Knoblauch (*Allium sativum*)

Schon seit vielen Jahren weiss man, dass Allicin, der Wirkstoff, der für den speziellen Geruch des Knoblauchs verantwortlich ist, auch über antimikrobielle Eigenschaften verfügt (84).

In mehreren in-vitro Studien konnte ausserdem gezeigt werden, dass sein Wirkungsspektrum viele Pilzarten, darunter auch Hefepilze einschliesst (11, 12, 29, 161, 384, 566).

In manchen nichtwissenschaftlichen Magazinen und im Internet wird zur "alternativen" Behandlung von Vulvovaginalmykosen deshalb auch eine

vaginale Anwendung von Knoblauch, zum Beispiel in Form von "gespickten" Tampons empfohlen.

Bleibt die Frage, wie lange eine solche Therapie schon aufgrund der starken Geruchsbelästigung durchzuführen ist.

#### **7.8.4 Zubereitungen von *Solanum nigrescens***

Die traditionelle Medizin nutzt eine Vielzahl unterschiedlicher Pflanzenextrakte zur Behandlung von Pilzinfektionen. Im Jahr 1988 wurde von *Giron, Freire, Alonzo* und *Caceres* in Guatemala eine ethnobotanische Studie zur Frage der pflanzlichen Therapiemöglichkeiten der vulvovaginalen Candidose durchgeführt. Dabei wurden 71 Pflanzenextrakte ermittelt, die von traditionellen Heilern und Hebammen zur Behandlung von Pilzinfektionen eingesetzt werden. Eine Zubereitung von *Solanum nigrescens* wurde anschliessend für eine klinische Studie an zwei Gruppen von jeweils 50 Frauen, die an einer Vulvovaginalmykose erkrankt waren, ausgewählt. Beide Gruppen wurden 15 Tage lang behandelt, eine Gruppe mit Vaginalsuppositorien, die eine Mazeration von *Solanum nigrescens* enthielten, die andere mit Nystatin-Ovula. Nach 15 und 30 Tagen nach Beendigung der jeweiligen Therapie waren 90% der *Solanum*- und 94% der Nystatingruppe geheilt (183).

#### **7.8.5 "Hausmittel"**

Beliebte "Hausmittel" gegen vaginale Pilzinfektionen stellen neben Spülungen mit Essigwasser Sitzbäder mit ätherischen Ölen von *Oregano*, *Thymian*, *Teebaum*, *Calendula* oder *Rosmarin* dar.

#### **7.8.6 Homöopathische Empfehlungen**

Neben der Einnahme von *Kreosotum-* (*Buchenholzteerkreosot*) -Globuli wird in der homöopathischen und anthroposophischen Medizin die lokale Anwendung von *Majorana-* und *Melissa-*Vaginalsuppositorien sowie *Rosmarinus-* und *Prunus-*(*Schlehe*)-Gel empfohlen (122, 240).

## 7.9 Therapie durch Diät

Bereits in den sechziger Jahren hat *Rieth* als zusätzliche Behandlung bei Sprosspilzinfektionen des Orintestinaltraktes die von ihm sogenannte Anti-Pilz-Diät gegen pathogene Hefen empfohlen.

Er war der Meinung, dass als wichtigstes Hefepilzreservoir der Intestinaltrakt anzusehen sei und dass ohne Pilze keine Mykosen auftreten könnten.

Um eine übermäßige Vermehrung von Pilzen im Darmtrakt zu verhindern, empfahl er über 2-4 Wochen den weitgehenden Verzicht auf kurzkettige Kohlenhydrate wie Zucker, Süßigkeiten, Honig, Marmelade, Backwaren und ähnliches. Stattdessen sollten seine Patienten Fleisch, Fisch, Gemüse und Salate zu sich nehmen.

Mittlerweile existieren zahlreiche Bücher zur Anti-Pilz-Diät (468, 470, 471).

Die Wirksamkeit der Anti-Pilz-Diät sowie die tatsächliche Bedeutung der Besiedelung des Gastrointestinaltraktes mit Pilzen wird sehr kontrovers diskutiert.

Als Infektionsquelle für vulvovaginale Hefepilzkrankungen spielt die Darmbesiedelung sicher nur eine sehr unter geordnete Rolle, so dass die Anti-Pilz-Diät in der Frauenheilkunde im allgemeinen nicht empfohlen wird (369).

## 8 DISKUSSION

Die Frage, wem die Hauptverdienste als Begründer der medizinischen Mykologie zukommen, ist über viele Jahre sehr kontrovers diskutiert worden. Dabei ging es vor allem darum, ob *Schönlein* oder *Remak* als Entdecker des "Achorion schönleini" zu gelten haben (528, 504).

Zwar waren *Remak* schon 1835 bei seinen mikroskopischen Studien von menschlichen Hautflechten "fädige Strukturen" aufgefallen, doch konnte er diese noch nicht als Pilze identifizieren.

*Schönlein* hingegen war durch die drei Autoren *Bassi*, *Audouin* und *Unger* zu dem Gedanken inspiriert worden, dass auch menschliche Hauterkrankungen durch Pflanzen verursacht sein könnten.

Seine Pionierleistung war somit nicht nur die Entdeckung eines Pilzes, sondern die Tatsache, dass er erstmals überhaupt einen Mikroorganismus mit einer menschlichen Erkrankung in Zusammenhang brachte.

Mittlerweile gilt das Jahr 1839, in dem Schönleins berühmte Abhandlung "Zur Pathogenie der Impetigines" erschien als das Geburtsjahr der medizinischen Mykologie.

Die neue These von der parasitären Ursache von Krankheiten und die Möglichkeit mittels der Mikroskopie auch ohne Spezialfärbung Gewebe untersuchen zu können, liessen der Entdeckung Schönleins sehr schnell neue hinzukommen.

Dabei entwickelte sich die Mykologie vor allem innerhalb der Dermatologie und in relativ kurzer Zeit kam es hier zu zahlreichen Beschreibungen neu entdeckter Pilze, die für verschiedene Hauterkrankungen verantwortlich gemacht wurden. Diese ersten Publikationen führten allerdings zu heftigen Diskussionen über die humanpathogene Bedeutung von Pilzen, denn da die Klassifikation von Hauterkrankungen zu dieser Zeit noch nicht entwickelt war und man sich vor allem an morphologischen Gesichtspunkten orientierte, kamen unterschiedliche Untersucher zu verschiedenen Ergebnissen (633).

Auch die Entdeckungen von *Eichstädt* (1846), *Bärensprung* (1855) und *Köbner* (1864), die eindeutig Pilze als Erreger der Pityriasis versicolor, bzw. des Herpes inguinalis und des Ekzema marginatum identifizierten, konnten diese Diskussion nicht beenden (144, 20, 73).

Bis zum Ende des neunzehnten Jahrhunderts konnte dann aber eine Vielzahl an Informationen über einzelne Pilze und die durch sie verursachten dermatologischen Erscheinungsbilder zusammengetragen werden.

Das Problem war nun weniger die Frage der Pathogenität von Pilzen als die unüberschaubare und ungeordnete Fülle an neuen Erkenntnissen.

Erst dem Franzosen *Sabouraud* gelang in seinem bekannten Werk "Les teignes" von 1910 ein überschaubares und vernünftiges Ordnungssystem für die Mykologie aufzubauen (44). Über Jahrzehnte galt es als Standardwerk der Medizinischen Mykologie.

Die Pilzerkrankungen waren übrigens die ersten Infektionskrankheiten, deren Ätiologie wissenschaftlich geklärt wurde, denn erst im Jahr 1876 begründete *Koch* die Henle'schen Postulate am Beispiel des Milzbrandes für einen bakteriellen Erreger (298).

**Tab. 7:** Entdeckung der ersten humanpathogenen Pilze

<b>Jahr</b>	<b>Autor</b>	<b>Entdeckung</b>
1839	Schönlein	Favuspilz
1841	Gruby	Favuspilz, bestätigt Schönlein
1842	Gruby	Trichophyton ecothrix, Sycosis parasitaria
1843	Gruby	Microsporon Audouini, Tinea tonsurans
1844	Gruby	Trichophyton tonsurans beim Ringwurm
1845	Remak	Achorion schönleinii, Favus
1845	Malmsten	Trichophyton tonsurans
1846	Eichstedt	Microsporon furfur, Pityriasis versicolor
1855	v.Bärensprung	Herpes inguinalis durch Pilze
1864	Köbner	Ekzema marginatum durch Pilze
1910	Sabouraud	"Les teignes"

Die Geschichte des "Soorpilzes" beginnt einige Jahre nach Entdeckung des Favuserregers im Jahr 1846 mit der Veröffentlichung des schwedischen Kinderarztes *Berg*. Er war es, der erstmals den Zusammenhang zwischen dem Soorpilz und den häufig vorkommenden "Schwämmchen" bei Kindern erkannte (44).

Bis *Virchow* 1854 erstmals auf Pilzelemente in der Ösophagusschleimhaut und damit auf eine Ösophagusmykose hinwies, herrschte allgemein die Meinung vor, dass der Soorpilz nur im Mund gestillter Säuglinge vorkomme (175).

In den folgenden Jahren konnte Virchows Entdeckung durch die Publikationen von *Zenker*, *Wagner*, *Vogel*, *Parrot*, *Schmorl*, *v.Herff* ergänzt werden, denen ebenfalls der Nachweis des Soorpilzes ausserhalb der kindlichen Mundschleimhaut gelang (629, 420, 512, 598).

Bis zur Mitte des zwanzigsten Jahrhunderts folgten dann zahlreiche Veröffentlichungen bis dahin noch unbekannter Hefepilzkrankungen: so berichteten zum Beispiel *Beck* und *Ibrahim* 1911 erstmals über eine Soorerkrankung der Haut bei Kindern (33), während Frau *Kaufmann-Wolf* 1914 das allgemeine Interesse auf die Hand- und Fussmykosen lenken konnte (282). Schon gegen Ende des neunzehnten Jahrhunderts beschäftigten sich einzelne Wissenschaftler auch mit der Frage des Immunitätsstatus bei Hefepilzbefall und stellten eine erhöhte Inzidenz bei "schwachen, hilflosen Individuen" (437) fest.

Bis in die zwanziger Jahre konnte eine Fülle an neuen Informationen über Hefepilze gewonnen werden. In ihrer Monographie "Blastomykosen" von 1928 gelang *Buschke* und *Joseph* eine umfassende Darstellung und Zusammenfassung des aktuellen Wissensstandes der damaligen Zeit (76).

Durch die Entdeckung der Mykosen innerer Organe und der systemischen Mykosen erfuhr die Mykologie bis in die zwanziger Jahre des letzten Jahrhunderts eine beträchtliche Erweiterung. Trotzdem konnte sie in der Medizin nicht den gleichen Einfluss gewinnen wie die sich rasant entwickelnde Bakteriologie.

In Europa konzentrierte sie sich auf die Dermatomykosen und entwickelte sich deshalb vor allem innerhalb der Dermatologie. Bis in die zwanziger Jahre waren deshalb zahlreiche Dermatologen in der Mykologie beschäftigt.

Durch die Einführung der Sulfonamide und antibakteriellen Antibiotika wurde die Mykologie zumindest in Europa in den folgenden Jahren stark in den Hintergrund gedrängt, das Hauptinteresse der mikrobiologischen Forschung galt jetzt der Bakteriologie.

Indirekt wurde mit dem Beginn der Antibiotikatherapie jedoch eine neue Ära der medizinischen Mykologie eingeleitet, denn als Nebenwirkung beobachtete man

ziemlich bald eine deutliche Zunahme mykologischer Erkrankungen. In den folgenden Jahren führte die Einführung weiterer Mykose-fördernder Medikamente wie der Zytostatika und Kortikosteroide zu ganz neuen Anforderungen an die Diagnostik und Therapie.

Die Entdeckung der ersten spezifischen Antimykotika -1950 Nystatin und 1958 Griseofulvin - eröffnete plötzlich ganz neue Therapiemöglichkeiten und machte die Mykologie bis heute für zahlreiche Wissenschaftler attraktiv.

Die Entwicklung und Anwendung weiterer Antimykotika führte wegen der oft starken Nebenwirkungen immer mehr zur Forderung nach einem sicheren kulturellen Pilznachweis, auch im Bereich der Gynäkologie.

Eine ganz neue Herausforderung stellt seit den achtziger Jahren die Behandlung von Patienten mit AIDS dar.

Innerhalb der Geburtshilfe konzentrierte sich das Interesse der Mykologie schon sehr früh auf den Neugeborenensoor.

In früheren Zeiten scheint der Neugeborenen-Soor wesentlich dramatischer verlaufen und nicht selten sogar tödlich gewesen zu sein (368).

Der antepartale vaginale Befall mit Hefepilzen ist somit keineswegs ein Problem der letzten Jahre. Schon *Hippokrates* setzte sich mit den sogenannten "Aphthen" bei Kindern auseinander (246) und *Berg* weist in seiner Monographie von 1846 auf über 150 Schriften und 135 Autoren hin, die sich in den letzten 2000 Jahren mit diesem Problem beschäftigt hatten (44).

Als sich *Berg* 1846 ausführlich mit den "Schwämmchen bei Kindern" auseinandersetzte und einen Hefepilz als deren Ursache erkannte, war zunächst einmal nur der Kausalzusammenhang zwischen dieser Erkrankung und dem Vorkommen von Hefepilzen geklärt.

Bis zur Klärung des Infektionsmodus war es noch ein sehr langer Weg und erst über 100 Jahre später gelang Frau *Blaschke-Hellmessen* der eindeutige Beweis einer subpartalen Übertragung (50).

1866 beobachtet *von Winckel* ein häufigeres Auftreten von Hefepilzen im Vaginalsekret Schwangerer, doch erst *Hausmann* wies 1870 darauf hin, dass es während der Geburt zu einer Kontamination des Neugeborenen mit Hefepilzen aus der Vagina und dem Darm der Mutter kommen könnte. Er

forderte schon damals eine präpartale vaginale Behandlung von Schwangeren (599, 227).

Doch die Untersuchungen von *Kehrer*, *Fischl* und *Epstein* widersprechen der Auffassung Hausmanns. Während *Kehrer* und *Epstein* den Mund des Neugeborenen als Haupteintrittspforte für Hefepilze betrachten und die üblichen Mundaussreibungen empfehlen, interpretiert *Fischl* den kindlichen Soor als Ausdruck einer "Allgemeinerkrankung oder Ernährungsstörung" (285, 160, 147).

In den folgenden Jahrzehnten, als noch immer unklar ist, welche Rolle Hefepilze in der Ätiologie der Vaginalmykosen spielen, schleicht sich eine gewisse Resignation in der Behandlung von Pilzkrankungen bei Schwangeren ein.

Erst in den dreissiger Jahren wird *Hausmanns* These durch die Studien der Amerikaner *Plass*, *Hesseltine* und *Borts* wieder aktuell, die eine Vaginalmykose der Mutter als ganz eindeutige Hauptquelle des Neugeborenen-Soors betrachten und genau wie *Hausmann* eine frühzeitige Behandlung der Mutter fordern (436).

In Deutschland vergehen fast dreissig Jahre bis durch *Kimmig* und *Rieth* die Untersuchungen zur neonatalen Mykose wieder aufgenommen werden. Sie halten eine Kontamination während der Geburt für denkbar, sind aber der Meinung, dass der Befall der mütterlichen Mundschleimhaut und die Übertragung durch das Pflegepersonal eine grössere Rolle spiele. Trotzdem fordern auch sie den rechtzeitigen Nachweis und die Behandlung des Soors bei der Mutter (489).

Nachdem *Malicke* 1963 die Infektionskette Mutter-Kind nachweist und *Drouhet* 1965 postuliert, dass eine Besiedelung mit *Candida albicans* für Neugeborene praktisch obligat pathogen ist, gelangt die Bedeutung von Hefepilzen als Erreger des Neugeborenen-Soors ins allgemeine Bewusstsein (340, 138).

Als *Rieth* und *Malicke* 1967 den "Rechtsanspruch jedes Neugeborenen auf eine pilzfreie Geburt" fordern, empfehlen sie deshalb eine generelle präpartale Soorprophylaxe (342).

1968 ist es endlich soweit: Frau *Blaschke-Hellmessen* gelingt der Nachweis des subpartalen Infektionsweges durch den Vergleich stammspezifischer Merkmale von *Candida albicans* (50).

1972 stellt sie ausserdem fest, dass 70-85% der Frauen Candida-positiven Frauen ihr Neugeborenes unter der Geburt infizieren und im ersten Lebensmonat 95% dieser Kinder an Mundsoor oder Windeldermatitis erkranken (51).

Nachdem nach fast 100 Jahren der Beweis des subpartalen Infektionsweges endlich gelungen ist, verlagert sich der Schwerpunkt des Interesses nun auf die sich daraus ergebenden Konsequenzen.

Die Diskussion, wie man eine Eliminierung oder Reduzierung des vaginalen Candida-Befalls am Ende der Schwangerschaft erreichen kann, reicht bis in die Gegenwart hinein. Sie ist mit den Namen *Rieth* (466, 342), *Malicke* (340, 339, 342), *Blaschke-Hellmessen* (49, 50, 51), *Schnell* (513, 514), *Mendling* (362, 374) und *Spitzbart* (374, 547) verbunden.

Nach einer ersten umfangreichen Untersuchung zur prophylaktischen Vaginalbehandlung mit Clotrimazol am Ende der Schwangerschaft, kann unter *Schnell* in den siebziger Jahren eine deutliche Reduktion des vaginalen Hefepilzbefalles erreicht werden (514) und die Forderung nach einer "pilzfreien Geburt" wird deshalb wieder laut.

Diese findet in einer Änderung der Mutterschaftsrichtlinien vom 10.12.85 ihren Niederschlag: bei der letzten Vorsorgeuntersuchung vor der Entbindung sollte eine generelle Soorprophylaxe in Form einer einmaligen vaginalen Applikation eines Antimykotikums erfolgen.

Wegen der wenig sachkundigen Formulierung und weil diese Anordnung dem Prinzip "Erst die Diagnose, dann die Therapie" widerspricht, wird sie am 26.8.87 ersatzlos von der *Kassenärztlichen Vereinigung* gestrichen.

Anfang der neunziger Jahre wird aufgrund der allgemeinen Verunsicherung bezüglich des Themas Soorprophylaxe die Arbeitsgemeinschaft "Infektionen und Infektionsimmunologie in der Gynäkologie" um Stellungnahme gebeten. Unter der Federführung von *Mendling* und *Spitzbart* wird dabei folgende Empfehlung erarbeitet, die bis heute ihre Gültigkeit behalten hat (374):

- 1; Anlegen einer Pilzkultur aus der Vagina ab der 34. Schwangerschaftswoche
- 2; Intravaginale Therapie mit geeigneten Polyen- oder Azol-Antimykotika bei Nachweis von Hefepilzen, unabhängig von klinischen Beschwerden. Dabei

ist die Ein-Dosis-Therapie wegen ihrer besseren Compliance bei gleicher Wirksamkeit vorzuziehen

3; Bei drohender Frühgeburt müssen Pilzkulturen und ggf. Therapie früher erfolgen.

4; Eine Therapie des asymptomatischen Partners ist nicht erforderlich.

Da Frühgeborene, besonders unter 1500 g Geburtsgewicht vor allem von nosokomial erworbenen Pilzinfektionen bedroht sind, liegt die Hauptsorge für eine orale Prophylaxe mit Nystatin bei den Neonatologen (315).

Innerhalb der Gynäkologie konzentrierten sich die ersten mykologischen Untersuchungen auf das Problem des pathologischen vaginalen Fluors.

Nachdem *Wilkinson* 1849 erstmals einen Pilz für vaginalen Fluor verantwortlich gemacht hatte, beschäftigten sich auch *Martin*, *Mayer*, *von Winckel* und *Hausmann* mit dem Problem der Vaginalmykosen (350, 355, 599, 227).

*Hausmann* und *von Winckel* lieferten nicht nur genaue Beschreibungen des klinischen, makroskopischen und mikroskopischen Erscheinungsbildes einer Vulvovaginalcandidose, sondern stellten schon damals wie später auch *Döderlein* ein gehäuftes Auftreten von Pilzen während der Schwangerschaft fest.

An *Döderleins* Untersuchungen über den Chemismus der Scheide und seiner Erklärung des gehäuften Vorkommens von Pilzen bei schwangeren Frauen orientierte man sich über viele Jahrzehnte (131).

Lange Zeit stiftete der Dimorphismus der Hefepilze grosse Verwirrung unter den Forschern und noch 1930 unterscheidet *Nürnberg* in einer Zusammenfassung des damals aktuellen Wissenstandes der Vulvovaginalmykosen zwischen Soor, *Leptothrix* und *Streptothrix* (400).

Auch die Tatsache, dass Hefepilze auch im Vaginalsekret beschwerdefreier Patientinnen nachgewiesen werden konnten, trug zur allgemeinen Diskussion über deren pathogene Bedeutung bei. *Nürnberg* löste das Problem, indem er 2 Formen der Infektion unterschied: die echte Kolpitis mycotica und den latenten Soormikrobismus.

In den zwanziger Jahren des letzten Jahrhunderts beschäftigten sich vor allem Wissenschaftler aus dem anglo-amerikanischen Raum mit der Vulva- und

Vaginalcandidose. Auch zu dieser Zeit steht die Frage der Pathogenität von Hefepilzen im Zentrum des Interesses.

1931 zitierten *Plass, Hesseltine* und *Borts* zahlreiche Autoren und stellten fest, dass die Mehrheit von der Pathogenität von Pilzen überzeugt ist, die Inzidenz und Schwere einer vaginalen Hefepilzerkrankung aber allgemein unterschätzt wird (436).

Erst durch die Entdeckung des ersten spezifischen Antimykotikums Nystatin im Jahr 1950 konnte auch in Europa das Interesse an den Hefepilzerkrankungen des weiblichen Genitale wieder geweckt werden.

Jetzt war vor allem die Pharmaindustrie an neuen Erkenntnissen interessiert und unterstützte zahlreiche Forschungsprojekte, in denen zunächst wieder hauptsächlich Dermatologen und Mikrobiologen gynäkologische Themen bearbeiteten.

Durch die ausführlichen Arbeiten von *Rüther* und seinen Mitarbeitern, wurden auch in Deutschland die Vulvovaginalmykosen wieder ins rechte Licht gerückt (489). Sie brachten neue wichtige Erkenntnisse und liessen auch den Gynäkologen die Mykologie wieder interessant erscheinen.

Neben der Entwicklung neuer potenter Antimykotika konzentrierte sich das Interesse in den 60-er Jahren auf die Epidemiologie und Übertragung von Vulvovaginalmykosen, hier sei auf die Arbeiten von *Spitzbart, Lachenicht* und *Potel* verwiesen (548, 549, 550, 552, 553, 309, 307).

In den siebziger und achtziger Jahren konzentrierte sich die mykologische Forschung auf die Faktoren, die zu einer Hefepilzbesiedelung führen, ausserdem konnten durch elektronenmikroskopische Untersuchungen die ersten Erkenntnisse über genaue Pathomechanismen von *Candida-albicans*-Infektionen gewonnen werden (396, 389, 391).

In den letzten zwanzig Jahren hat sich die mykologische Forschung auch innerhalb der Gynäkologie immer mehr immunologischen Problemen zugewandt, wobei intravaginale und periphere humorale und zelluläre Immunreaktionen untersucht wurden.

Innerhalb der Mykologie nahm die Behandlung der Mykosen des weiblichen Genitale schon immer eine gewisse Sonderstellung ein.

Die üblichen antimykotischen Substanzen boten dafür keine geeignete Darreichungsform und führten ausserdem im Genitalbereich häufig zu lokalen Irritationen und unangenehmen Nebenwirkungen.

Auf der anderen Seite verlangte die zunehmende Inzidenz von vulvovaginalen Hefepilzerkrankungen bei Nichtschwangeren und besonders auch bei Schwangeren ein potentes Mittel, mit dem man nicht nur eine klinische Heilung, sondern eine dauerhafte Eliminierung der Erreger erreichen konnte.

Bis zur Einführung der Farbstoffe erschienen in der Fachliteratur recht unterschiedliche Vorschläge zur Behandlung von Vulvovaginalmykosen. So wurden zum Beispiel Umschläge und vaginale Spülungen mit Kupfersulfatlösungen, Bleiwasser, Sublimat und Quecksilbercyanid, Silbernitrat, Salicylsäure, Lysol und Jodoform empfohlen.

Auch wenn diese Substanzen zum Teil zu echten Therapieerfolgen führten, waren sie in ihrer Anwendung für die Patientinnen meist sehr unangenehm, da sie häufig ein stundenlanges Brennen in den betroffenen Regionen sowie meist die völlige Zerstörung der natürlichen Vaginalflora zur Folge hatten.

Für Schwangere stellten diese Wirkstoffe durch die Gefahr der Resorption eine besondere Gefährdung dar.

Die früher häufig verwendeten Borsäureverbindungen wie Borsäure und Boraxglycerin zeigten bei in-vitro-Untersuchungen keinen entscheidenden Einfluss auf das Wachstum von Hefepilzen, ihr Einsatz ist heute wegen der bekannten Toxizität obsolet (34).

Mit der Einführung von Pyoktanin und den Farbstoffen der Triphenylmethanreihe wurde Ende der zwanziger Jahre eine neue Ära eingeleitet. Sie waren bis zur Einführung der ersten Polyenantibiotika so populär, dass man einen Gynäkologen allein an der bunten Verfärbung seines Arztkittels erkennen konnte.

Obwohl mit den Farbstoffen eine echte Reduzierung der Sprosspilze erreicht werden konnte, lag ihre Heilungsquote nur zwischen 60 und 70%. Neben unangenehmen Reizerscheinungen an den behandelten Schleimhäuten führte die starke Verschmutzung der Wäsche nicht selten zu echten psychischen Belastungen bei den Anwenderinnen.

In einer ausgedehnten in-vitro Untersuchung unter *Rieth* und *Schönfeld* zeigte nur der Triphenylfarbstoff Malachitgrün eine ausreichend antimykotische Hemmwirkung von 1: 100 000 (472).

Den endgültigen Durchbruch in der Therapie vulvovaginaler Mykosen erzielte erst die Entwicklung des ersten Antimykotikums mit spezifischer Wirkung gegen Hefepilze, Nystatin im Jahr 1950.

Nystatin war bis zu Einführung der ersten Azolantimykotika, also über drei Jahrzehnte lang, der populärste Wirkstoff in der Therapie der Vulvovaginalmykosen. Innerhalb der Polyene hat es noch heute Vorrangstellung. *Odds* ermittelte 1977 eine allgemeine Heilungsquote von 79% (404).

Der Vorteil von Nystatin liegt vor allem darin, dass es -im Gegensatz zu Amphotericin B-praktisch nicht resorbiert wird und damit auch keine Blutspiegel und damit verbundenen Nebenwirkungen erzeugt. Bei oraler Anwendung kommt es lokal zu einer Reduktion von Hefepilzen, weshalb es gerne bei hohen Keimzahlen von *Candida albicans* im Darm verabreicht wird (267).

Nachteilig erweist sich allerdings die lange Therapiedauer von 14 Tagen, weswegen Nystatin mit dem Aufkommen der Azolantimykotika in den Hintergrund gedrängt wurde.

Obwohl die antimyketische Wirkung von Azol-Verbindungen bereits seit Ende der vierziger Jahre des letzten Jahrhunderts bekannt war, beginnt die moderne Azolära mit der Entwicklung von Clotrimazol, bzw. Miconazol und Econazol im Jahr 1969.

Innerhalb kürzester Zeit konnten die Azole den Markt erobern, der Siegeszug in der Therapie der Vulvovaginalmykosen begann in den siebziger Jahren.

Clotrimazol stellte dabei das erste lokal applizierbare Derivat dar. Noch heute gehört es zu den weltweit führenden Antimykotika und dient als Massstab für viele neue Präparate.

Im Laufe der Zeit wurden zahlreiche neue Derivate entwickelt und vermarktet. In ihrer Wirkung bei der Therapie der vulvovaginalen Mykosen unterscheiden sie sich nur minimal.

Die Vorteile der Azol-Antimykotika gegenüber den Polyenen liegen in ihrer schnelleren und besseren Wirksamkeit gegen Pilze. Ihr breites antimyketisches Wirkungsspektrum umfasst Dermatophyten, Hefen, Schimmelpilze und

biphasische Pilze, daneben sind sie auch gegenüber grampositiven aeroben und anaeroben Kokken wirksam (438). Sie sind auch trichomoniazid, was einen Einsatz zur Therapie einer Trichomoniasis während der Schwangerschaft, wenn eine Kontraindikation gegen Metronidazol vorliegt, ermöglicht (365).

In-vitro scheinen die Azolderivate keinen Einfluss auf die physiologische Vaginalflora zu haben, klinisch konnte allerdings eine Reduktion der Laktobazillus-Flora beobachtet werden (223).

Normalerweise treten bei der üblichen Lokalthherapie von vulvovaginalen Mykosen nur selten Nebenwirkungen, z. B. in Form von lokalen Reizungen oder allergieformen Reaktionen auf.

Wegen der schnellen Verstoffwechslung in der Leber sind systemische Nebenwirkungen nach intravaginaler Applikation bisher nicht bekannt geworden, so dass nach lokaler Anwendung während der Schwangerschaft auch kein Risiko für fetale Missbildungen zu erwarten ist (423, 473).

Eine retrospektive Studie aus dem Jahr 1980 bis 1983 konnte allerdings einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anwendung von Clotrimazol und Miconazol in der Frühschwangerschaft und dem Auftreten von Aborten ermitteln, so dass die intravaginale Gabe von Azolderivaten in den ersten Wochen der Schwangerschaft heute abgelehnt wird (484).

Die Azolderivate Clotrimazol, Econazol und Miconazol haben innerhalb kürzester Zeit den Markt erobern können. Sie werden heute am häufigsten zur Behandlung der akuten Sprosspilzinfektionen der Vagina eingesetzt.

Das erste oral anwendbare Azolderivat Ketoconazol ist innerhalb der Gynäkologie heute als veraltet anzusehen. Wegen seiner erheblichen Nebenwirkungen wurde es in den neunziger Jahren von den neu entwickelten Triazolen Fluconazol und Itraconazol abgelöst.

Die Triazole Fluconazol und Itraconazol stellen die dritte Generation der Azolderivate dar. Sie sind zur oralen Eintagestherapie von Vulvovaginalmykosen seit den frühen neunziger Jahren im Handel. Mit dem Wirkstoff Terconazol wurde zunächst ein lokal applizierbares Triazolderivat entwickelt, es wurde Ende der neunziger Jahre in Deutschland wegen unklarer Nebenwirkungen wieder vom Markt genommen (174, 263, 525).

Fluconazol und Itraconazol haben sich schon bald zur Behandlung von vulvovaginalen Mykosen, bei denen eine Lokalbehandlung keine Wirkung

zeigte, sowie bei chronisch rezidivierenden Fällen durchsetzen können. Ausserdem stellen sie für Patientinnen, die eine orale Anwendung bevorzugen, eine sichere Alternative dar.

Eine Schwangerschaft stellt für alle oral oder parenteral verabreichbaren Azolderivate eine Kontraindikation dar, denn in Tierversuchen wurden bei hohen Dosen embryotoxische und teratogene Effekte festgestellt (582).

Zu den neuen Triazolen zählen die Derivate Voriconazol, Posaconazol und Ravuconazol. Sie wurden Ende der neunziger Jahre entwickelt und sind abgesehen vom Voriconazol, das bei systemischen Pilzinfektion sowohl intravenös als auch oral verabreicht wird, noch nicht im Handel erhältlich. Durch ihre hohe in-vitro Aktivität gegenüber verschiedenen Candida-Spezies, darunter auch *Candida glabrata* könnten sie in Zukunft auch eine Rolle in der Therapie gynäkologischer Pilzkrankungen spielen.

Mit den Echinocandinen Caspofungin, Anidulafungin und Micafungin wurde seit mehr als 15 Jahren die erste wirklich neue Substanzklasse von Antimykotika entwickelt.

Bisher ist allein Caspofungin zur Therapie invasiver Aspergillosen zugelassen worden, die anderen Echinocandine befinden sich derzeit noch in der klinischen Prüfung.

Auch die Sordarinderivate und Nikkomycine durchlaufen derzeit verschiedene Phasen der Entwicklung, unter ihnen könnten die Sordarinderivate aufgrund ihrer Aktivität gegenüber Candida-Spezies für die Gynäkologie Bedeutung erlangen (335, 242).

## 9 DERZEITIGER STAND DER THERAPIEEMPFEHLUNGEN

Die Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie (AGII) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) empfiehlt in den "Infektiologischen Empfehlungen und Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in der Gynäkologie und Geburtshilfe":

### 1. Akutformen der vulvovaginalen Candidose:

Es werden kurze Therapien von 1-3 Tagen bevorzugt, wobei eine Behandlung des asymptomatischen Partners prinzipiell nicht erforderlich ist. Dabei empfiehlt sich die lokale Therapie mit Imidazolen und Polyenen oder die systematische Therapie mit Triazolen.

Ausserhalb der Schwangerschaft ist eine asymptomatische Hefepilzkolonisation nicht behandlungsbedürftig.

Ab der 14. Schwangerschaftswoche gelten die gleichen Therapieempfehlungen wie ausserhalb der Schwangerschaft., wobei eine Therapie mit oralen Triazolderivaten kontraindiziert ist. Während der Schwangerschaft ist auch eine asymptomatische Pilzkolonisation der Vagina im Gegensatz zu Nichtschwangeren entsprechend den üblichen Richtlinien präpartal behandlungsbedürftig.

### 2. Rezidivierende und /oder persistierende Formen:

Empfohlen wird die systemische Gabe von Triazolen, unter Umständen auch als Langzeitprophylaxe.

In Einzelfällen kann die Partnerdiagnostik und -therapie hier hilfreich sein (608).

Durchgesetzt hat sich hier das Schema nach *Weissenbacher* (609):

- 1. 6x jede Woche einmal (6 Wochen) 150 mg Fluconazol / 400 mg Itraconazol
- 2. 6x alle 14 Tage einmal (12 Wochen ) 150 mg Fluconazol / 400 mg Itraconazol

- 3. 6x alle 3 Wochen einmal (18 Wochen) 150 mg Fluconazol / 400mg Itraconazol
- 4. 6x alle 4 Wochen einmal (24 Wochen ) 150 mg Fluconazol / 400 mg Itraconazol

## 10 ZUSAMMENFASSUNG

In der Gynäkologie und Geburtshilfe waren Hefepilzkrankungen unter dem Krankheitsbild des "Soors" schon seit vielen Jahrhunderten bekannt, doch erst Mitte des neunzehnten Jahrhunderts wurden sie wirklich mit einem Pilz in Zusammenhang gebracht.

Lange Zeit wurde den Mykosen zumindest innerhalb der Gynäkologie relativ wenig Aufmerksamkeit geschenkt und mykologische Themen wurden vor allem von Dermatologen und Mikrobiologen bearbeitet.

Erst durch die Entwicklung spezifischer Antimykotika in den sechziger Jahren und den damit verbundenen therapeutischen Möglichkeiten wurde auch das Interesse vieler Gynäkologen und Geburtshelfer geweckt.

Innerhalb kurzer Zeit wurden neue Erkenntnisse zur Ätiologie, Klinik und Diagnose gewonnen, besonders rasante Fortschritte wurden im Bereich der Therapie erzielt.

Trotzdem sind auch bis heute noch viele Fragen ungeklärt und bedürfen eingehender Forschung.

So ist noch unklar, welche Faktoren genau zur Entstehung und Manifestation einer chronisch-rezidivierenden Vulvovaginalcandidose führen. Hier fehlt es noch an ausreichenden immunologischen und serologischen Untersuchungen.

## 11 LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Adam D. Bericht aus Washington von der 9. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Whashington, 27.- 29. Oct. 1969
- (2) Adamson GD, Brown D, Standard JV. Three day treatment with butoconazole vaginal suppositories for vulvovaginal candidiasis. J Reprod Med 1986; 31: 131-132
- (3) Adetoro OO. Vulvo-vaginal candidosis in african women: Efficacy and safety of a single oral dose of fluconazole. Curr Ther Res Clin Exp 1989; 46: 768-773
- (4) Adetoro OO. Comparative trial of a single oral dose of fluconazole (150mg) and a single intravaginal tablet of clotrimazole (500mg) in the treatment of vaginal candidiasis. Curr Ther Res Clin Exp 1990; 48: 275-281
- (5) Akl K, Milder JE. Ketoconazole treatment of Candida peritonitis during continuous peritoneal dialysis. Pediatr Infect Dis 1984; 3: 487
- (6) Alexander J, Cornelissen J, Debrabandere L, Timmermans H, Vandeputte E, Van Waes E. Miconazole (R14889) in the treatment of vaginal candidosis. A multicentric trial in gynecological practice. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1972; 2: 65-70
- (7) Aliff TB. Refractory Aspergillus Pneumonia in patients with acute leukemia: Successful Therapy with combination Caspofungin and liposomal Amphotericin. In: 43th annual meeting. Orlando, FL: The American Society of Hematology, 2001

- (8) Anaissie E, Bodey GP, Kantarjian H, David C, Barnett K, Bow E. Fluconazole therapy for chronic disseminated candidiasis in patients with leukemia and prior amphotericin B therapy. *Am J Med* 1991; 91: 142-150
- (9) Andersen GM, Barrat J, Bergan T. A comparison of single-dose oral fluconazole with 3-day intravaginal clotrimazole in the treatment of vaginal candidiasis. Report of an international multicentre trial. *Br J Obstet Gynecol* 1989; 96: 226-232
- (10) Appleboom TM, Flowers FP. Ketoconazole in the treatment of chronic mucocutaneous candidiasis secondary to autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis syndrome. *Cutis* 1982; 25: 71-72
- (11) Appleton JA, Tansey MR. Effect of garlic extract on fungal growth. Paper presented at a meeting of the Indiana Branch, American Society for Microbiology, 1975
- (12) Appleton JA, Tansey MR. Inhibition of growth of zoopathogenic fungi by garlic extract. *Mycologia* 1975; 67: 882
- (13) Arathoon EG. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 451-457
- (14) Arévalo M, Arias A, Andreu A, Rodriguez C, Sierra A. Fluconazole, itraconazole and ketoconazole in vitro activity against *Candida* sp. *J Chemother* 1994; 6: 226-229

- (15) Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Nangia S, Rex JH. Microdilution susceptibility testing of amphotericin B, itraconazole, and voriconazole  
J Clin Microbiol 1999; 37: 3946-3951
- (16) Aronis E, Braziotis A, Afouros K. Bifonazole solution in pityriasis  
versicolor. Results of a double-blind trial against placebo and of a six-to  
24-month follow-up assessment. In: Urabe H, Zaias N, Stettendorf S,  
Hrsg. International Antifungal Symposium: Bifonazole. Amsterdam:  
Excerpta Medica; 1982. S.70-73
- (17) Astruc J. Traité des malades des enfants; 1747;  
In: Kortek, Hrsg. Facsimile der Ausgabe von 1747. Slatkine: Gonrea  
Editions; 1980
- (18) Audouin V. Recherches anatomiques et physiologiques sur la maladie  
contagieuse qui attaque les vers a soie, et qu'on designe sous le nom  
de muscardine.  
Ann Sci Nat Zool, Paris 1838; ser 2, vol 8: 229-245
- (19) Aviles P, Aliouat EM, Martinez A, Die-Cas E, Herreros E, Gargallo-Viola  
D. In vitro pharmacodynamic parameters of sordarin derivatives in  
comparison with those of marketed compounds against *Pneumocystis*  
*carinii* isolated from rats.  
Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 1284-1290
- (20) Bärensprung V. Herpes der kleinen Schamlippe.  
Mitteilungen aus der Abteilung und Klinik für syphilitisch Kranke  
der Charite Berlin. Ann Berl Charité 1855, 6: 1
- (21) Baley JE, Annable WL, Klingman RM. *Candida* endophthalmitis in the  
premature infant.  
J Pediatr 1981; 98: 458-461

- (22) Baley JE, Klingman RM, Fanaroff AA. Disseminated fungal infections in very low-birth-weight infants: Clinical manifestations and epidemiology. *Pediatrics* 1984; 73: 144-152
- (23) Balmer JA. Three-day therapy of vulvovaginal candidiasis with econazole: a multicentric study comprising 996 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 26: 436-441
- (24) Balsdon MJ, Rosedale N, Blatchford NR,, Jones J. The systemic treatment of recurrent vaginal candidosis: an evaluation of oral ketoconazole therapy. *Curr Ther Res* 1982; 31: 511-516
- (25) Bannatyne RM, Clarke HM. Ketoconazole in the treatment of osteomyelitis due to *Candida albicans*. *Can J Surg* 1989; 32: 201-202
- (26) Baraggino E, Orsetti G, Ribaric G. Preliminary clinical study of the use of itraconazole in the treatment of vulvovaginal candidiasis. *Minerva Ginecol* 1991; 43: 601-604
- (27) Bardare M, Tortorano AM, Pietrogrande M, Viviani MA. Pharmacokinetics of ketoconazole and treatment evaluation in candidal infections. *Arch Dis Child* 1984; 59: 1068-1071
- (28) Barnett JA, Payne RW, Boxerbaum B. Yeasts- characteristics and identification. Cambridge: Univ Press; 1983
- (29) Barone FE, Tansey MR. Isolation, purification, identification, synthesis and kinetics of activity of the anticandidal component of *Allium sativum*, and a hypothesis for its mode of action. *Mycologia* 1977; 69: 793

- (30) Barry AL, Brown SD. In vitro studies of two triazole antifungal agents (voriconazole and fluconazole) against *Candida* species.  
*Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1948-1949
- (31) Bartizal K, Gill CJ, Abruzzo GK. In vitro preclinical evaluation studies with the echinocandin MK-0991 (L-743,872).  
*Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2326-2332
- (32) Bassi A. Del mal del segno, calcinaccio o moscardino, malattia che affligge i bachi da seta e sul modo di liberarne le bigattaje anche le piu infestate (1835-1836).  
Part I. Theoria. Orcesi, Lodi: 1-9
- (33) Beck S. Erythema mycoticum infantile.  
*Dermatol Wochenschr* 1915, 60: 301
- (34) Begemann H. Warnung. Borsäure-Therapie ist lebensgefährlich.  
*Pilzdialog* 1990; 1: 11-12
- (35) Beggs WH. Physiological states of *Candida parapsilosis* in relation to miconazole and ketoconazole susceptibilities.  
*IRCS Med Sci* 1983; 11: 262- 263
- (36) Beggs WH. Growth phase in relation to ketoconazole and miconazole susceptibilities to *Candida albicans*.  
*Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25: 316- 318
- (37) Beggs WH, Hughes CE. Irrelevance of growth phase with respect to the Bay n 7133 and ICI 153, 066 susceptibilities of *Candida albicans*.  
*Diagn Microbiol Infect Dis* 1986, 4: 83-86
- (38) Beggs WH, Sarosi GA. Combined activity of ketoconazole and 5-fluorocytosine on potentially pathogenic yeasts.  
*Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21: 355-357

- (39) Belloni L. Agostino Bassi und die Entdeckung des "contagium vivum".  
CIBA- Symposium 1956; 4: 23-26
- (40) Belloni L. Documenti Bassiani.  
Mailand; 1956
- (41) Belloni L. Le "contagium vivum" avant Pasteur.  
Université de Paris, Palais de la Couverte, D 74, Paris, 1961
- (42) Benedek T. Über isolierte Vulvovaginitis oidimycotica.  
Dermatol Wochenschr 1925; 80: 435
- (43) Berg D, Plempel M. Sterol biosynthesis inhibitors.  
Chichester: Horwood; 1988
- (44) Berg FT. Über die Schwämmchen bei Kindern.  
Deutsch von G.v.d. Busch.  
Bremen: Heyse-Verlag; 1846
- (45) Bergan T, Vangdal M. In vitro activity of antifungal agents against yeast species.  
Chemotherapy 1983; 29: 104-110
- (46) Berkhout CM. De Schimmelgeschlachten Monialia, Oidium, Oospora en Torula.  
Med Inauguraldissertation, Universität Utrecht; 1923
- (47) Bisshop MP, Merkus JM, Scheyground H, Van Cutsem J, Van de Kuy A.  
Treatment of vaginal candidiasis with ketoconazole, a new, orally active, antimycotic.  
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1979; 9: 253-259

- (48) Bisschop M, Merkus JM, Schleyground H. van Cutsem J.  
Co-treatment of the male partner in vaginal candidosis:  
a double-blind randomized control-study.  
Br J Obstet Gynecol 1986; 93: 79-81
- (49) Blaschke-Hellmessen R. Zur gegenwärtigen Soorhäufigkeit bei  
Säuglingen und Kleinkindern.  
Mycoses 1968; 11: 57-62
- (50) Blaschke-Hellmessen R. Epidemiologische Untersuchungen zum  
Vorkommen von Hefepilzen bei Kindern und deren Müttern.  
Mycoses 1968; 11: 611-617
- (51) Blaschke-Hellmessen R. Experimentelle Untersuchungen zur  
Epidemiologie der Hefepilzkrankungen bei Säuglingen und  
Kleinkindern.  
Mycoses 1972; 15: 23-26
- (52) Blaschke-Hellmessen R. Subpartale Übertragung von Candida und ihre  
Konsequenzen.  
Mycoses 1998; 41 (S2): 31-36
- (53) Blaschke-Hellmessen R, Schwarze R. Mykologische Überwachung von  
Risikoneugeborenen während der prophylaktischen Verabreichung von  
Nystatin.  
Monatsschr Kinderheilkd 1991, 139: 92-95
- (54) Bloch B. Allgemeine und experimentelle Biologie der durch  
Hyphomyceten erzeugten Dermatomykosen.  
In: Jadassohn J, Hrsg. Handbuch der Haut- und  
Geschlechtskrankheiten. 1. Aufl. Berlin: Springer-Verlag; 1928.  
Band XI: 299-377

- (55) Bloch B, Massini B. Studien über Immunität und Überempfindlichkeit der Hyphomycetenerkrankungen.  
Zeitschr f Hyg u Infektionskrankh 1909, Bd. 63
- (56) Bloch B, Smythe E. Ketoconazole in the treatment of vaginal candidiasis.  
S Afr Med J 1985; 67: 178-179
- (57) Block ARA. Beiträge zur Kenntniss der Pilzbildung in den Geweben des thierischen Organismus.  
Med Inauguraldissertation, Stettin; 1870
- (58) Blum RA, d'Andrea DT, Florentina BM. Increased gastric pH and the bioavailability of fluconazole and ketoconazole.  
Ann Intern Med 1991; 114: 755-757
- (59) Blumenthal F, v Mallinckrodt-Haupt A. Zur Biologie der Hautpilze.  
Arch Dermatol Syphil 1923, 144: 458-475, 1923
- (60) Bodey GP. Azole antifungal agents.  
Clin Infect Dis 1992; 14 (S1): 267-271
- (61) Borghers M, Brabander M, De Bossche H, Van Cutsem J. Promotion of pseudomycelium formation of *Candida albicans* in culture, a morphological study of the effects of miconazole and ketoconazole.  
Postgrad Med J 1979; 55: 687-691
- (62) Botter AA. Topical treatment of nail and skin infections with miconazole -a new broad-spectrum antimycotic.  
Mycoses 1971; 15: 179-183

- (63) Bowman K, Gurwith D, Gurwith M, Mathes B, Moorer G, Stein G. Comparative study of tioconazole (UK-20, 349) and clotrimazole in the treatment of vaginal candidiasis. 23<sup>rd</sup> Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother (Oct 24-26, Las Vegas)1980; Abst 980
- (64) Brammer KW, Multicentre Study Group. Treatment of vaginal candidiasis with a single oral dose of fluconazole. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1988, 7: 364-367
- (65) Brammer KW, Farrow PR, Faulkner JK. Pharmacokinetics and tissue penetration of fluconazole in humans. Rev Infect Dis 1990; 12 (S3): 318-326
- (66) Brammer KW, Tarbit MH. A review of the pharmacokinetics of fluconazole (UK-49,858) in laboratory animals and man. In: Fromtling RA, Hrsg. Recent trends in discovery, development and evaluation of antifungal agents. Paris. Prous, 1987. S. 141
- (67) Brewster E, Preti PM, Ruffman R, Studd J. Effect of feniticonazole in vaginal candidiasis. A double-blind clinical trial versus clotrimazole. J Int Med Res 1986; 14: 306-310
- (68) Brincker H. Prevention of mycosis in granulocytopenic patients with prophylactic ketoconazole treatment. Mycoses 1983; 26: 242-247
- (69) Brown D, Henze MR, LePage ME. Butoconazole vaginal cream in the treatment of vulvovaginal candidiasis. Comparison with miconazole nitrate and placebo. J Reprod Med 1986; 31: 1045-1048

- (70) Brown GL, White RJ, Taubel J. Phase I dose optimization study for V-echinocandin.  
Presented at the interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Toronto, Ontario, September 17-20, 2000
- (71) Brown GL, White RJ, Turik M. Phase II, randomized, openlabel study of two intravenous dosing regimens of V-echinocandin in the treatment of esophageal candidiasis.  
Presented at the interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Toronto, Ontario, September 17-20, 2000
- (72) Brugmans JP, Van Cutsem D, Thienpoint D. Treatment of long-term tinea pedis with miconazole.  
Arch Dermatol 1970; 102: 428
- (73) Bruhns C, Alexander H. Allgemeine Mykologie.  
In: Jadassohn J, Hrsg. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. 1. Aufl. Berlin: Springer-Verlag; 1928.  
Band XI: 1-299
- (74) Buch A, Skytte-Christensen E. Treatment of vaginal candidosis with natamycin and effect of treating the partner at the same time.  
Acta Obstet Gynecol Scand 1982; 61: 393-396
- (75) Büchel KH, Draber W, Regel E, Plempel M. Synthesis and properties of clotrimazole and other antimycotic 1-triphenylmethyl imidazoles.  
Arzneimittelforschung 1972; 22: 1260-1272
- (76) Buschke A, Joseph A. Blastomykose (Ascomycose).  
In: Jadassohn J, Hrsg. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. 1. Aufl. Berlin: Springer-Verlag; 1928.  
Band XI: 825-925

- (77) Cacciapuoti A, Loebenberg D, Corcoran E. In vitro and in vivo activities of SCH 56592 (posaconazole), a new triazole antifungal agent, against *Aspergillus* and *Candida*.  
*Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2017-2022
- (78) Callaerts J, Peeters F, Maes-Dockx F, Wesel S, Barrort P.  
A shortened regime for the treatment of vulvovaginal candidosis with a new presentation of miconazole.  
*Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1980; 10: 319-324
- (79) Carillo AJ, Guarro J. In vitro activities of four novel triazoles against *Scedosporium* spp.  
*Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2151-2153
- (80) Cartledge JD, Midgley J, Youle M, Gazzard BG. Itraconazole cyclodextrin solution-effective treatment for HIV-related candidiasis unresponsive to other azole therapy.  
*J Antimicrob Chemother* 1994; 33: 1071-1073
- (81) Cartwright RJ. Clotrimazole in the treatment of acute and "resistant" vaginal candidiasis.  
*Postgrad Med J* 1974; 50: 90-92
- (82) Castellani A. Observations on the fungi found in tropical bronchomycosis.  
*Lancet* 1912; 1: 13-15
- (83) Cauwenberg G. International experience with ketoconazole in dermatomycoses. In: Meinhof W, Hrsg. Oral therapy in ermatomycoses: a step forward.  
Oxford: Medicine Publishing Foundation; 1985

- (84) Cavallito CJ, Bailey JH. Allicin, the antibacterila principle of *Allium sativum*. I. Isolation, physical properties and antibacterial action. *J Am Chem Soc* 1944; 66: 1950-1951
- (85) Chaitow L. *Candida albicans*.  
Wellingborough (UK): Thorsons Publishing Group; 1985
- (86) Chandrasekar PH, Manvathu E. Voriconazole: A Second-Generation Triazole.  
*Drugs* 2001; 37: 135-148
- (87) Chavez M, Bernal S, Valverde A, Gutierrez M, Quindos E, Mazuelos E. In-vitro activity of voriconazole (UK-109,496), LY303366 and other antifungal agents against oral *Candida* sp. Isolates from HIV-infected patients.  
*J Antimicrob Chemother* 2000; 44: 697-700
- (88) Cilag-Chemie, Ltd. Schaffhausen.  
Synopsis Econazole, 1973
- (89) Clemons KV, Stevens DA: Efficacy of nikkomycin Z against experimental pulmonary blastomycosis.  
*Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1624-1629
- (90) Clissold SP. Pharmacokinetic properties.  
In: Jones HE, Hrsg. Ketoconazole today. A review of clinical experience. Manchester: ADIS; 1987. S. 19-28
- (91) Collins EB, Hardt P. Inhibition of *Candida albicans* by *Lactobacillus acidophilus*.  
*J Dairy Sci* 1980; 63: 830-832
- (92) Collins JR, Van Sickels JE. Chronic mucocutaneous candidiasis.  
*J Oral Maxillofac Surg* 1983; 41: 814-818

- (93) Colpe J. Hefezellen als Krankheitserreger im weiblichen Genitalcanal.  
Archiv Gynäkologie 1894; 47:638- 645
- (94) Comby I. Muguet im Trait— des Maladies de l'Enfance.  
Paris: Masson; 1904
- (95) Comninos A, Kapellakis I, Pikouli-Giannopoulo P, Manafi T. Double-blind evaluation of ketoconazole comparatively with clotrimazole in vaginal candidiasis.  
Curr Ther Res 1984; 36: 100-104
- (96) Como JA, Dismukes WE. Oral azole drugs as systemic antifungal therapy.  
N Engl J Med 1994; 330: 263-272
- (97) Concetti L. Biologie et pathog—nie du Muguet.  
Arch Mal Enf 1900; 3: 449
- (98) Cooke WR. Thrush-therapy with gentian violet.  
Texas State J Med 1919; 24: 357
- (99) Corbeel L, Ceuppens JL, Van den Berghe G, Clays HJ, Casteels van Daele M. Immunological observations before and after successful treatment of chronic mucocutaneous candidiasis with ketoconazole and transfer factor.  
Eur J Pediatr 1984; 143: 45-48
- (100) Cordey R. Une localisation mycosique vulvo-vaginale due au Monilia albicans chez la femme enceinte.  
CR Soc Biol 1924; 11: 52
- (101) Cornely OA, Schmitz K, Aisenbrey S. The first echinocandin: Caspofungin.  
Mycoses 2002; 35 (S3): 56-60

- (102) Corrado ML, Kramer M, Cummings M, Eng RH. Susceptibility of dermatiaceous fungi to amphotericin B, miconazole, ketoconazole, flucytosine and rifampin alone and in combination.  
Sabouraudia 1982; 20: 109-113
- (103) Costa AL. "In vitro" antimycotic activity of fenticonazole (Rec 15/1476).  
Mycoses 1981; 25: 47-52
- (104) Craven PC, Graybill JR, Jorgensen JH. Ketoconazole therapy of murine cryptococcal meningitis.  
Am J Respir Crit Care Med 1982; 125: 696-700
- (105) Creatsas GC, Charalambidis VM, Zagotzidou E. Chronic recurrent vaginal candidosis. Short term treatment and prophylaxis with itraconazole.  
Clin Ther 1993; 15: 662-671
- (106) Creatsas C, Zissis N, Lolis D. Ketoconazole, a new antifungal agent, in vaginal candidiasis.  
Curr Ther Res 1980; 28: 121-123
- (107) Culbertson C. Monistat®. A new fungicide for treatment of vulvovaginal candidiasis.  
Am J Obstet Gynec 1972; 120: 973-976
- (108) Cusamano V, Costa AL, Veronese M. Evaluation of the antifungal activity of fenticonazole on strains of *Candida albicans* on cellular lines.  
Mycoses 1985; 28: 238-243
- (109) Dame WR, Schweppe KW. Erfahrungen mit dem oralen Antimykotikum Ketoconazol bei vaginalem Hefepilzbefall.  
Med Welt 1982; 33: 1127-1129

- (110) Darling ST. A protozoon general infection producing pseudotubercles in the lungs and focal necroses in the liver, spleen and lymphonodes.  
J Am Med Assoc 1906; 46: 1283- 1285
- (111) Da Rocha-Lima H. Beitrag zur Kenntnis der Blastomykoses Lyphangitis epizootica und Histoplasmosia.  
Zbl Bakteriologie 1912; 67: 233- 249
- (112) Davis E, Frudenberg JH, Goddard JL. Comparative Evaluation of Monistat and Mycostatin in the Treatment of Vulvovaginal Candidiasis.  
Obstet Gynecol 1974; 44: 403-406
- (113) Debono M, Gordee RS. Antibiotics that inhibit fungal cell wall development.  
Annu Rev Microbiol 1994; 48: 471-497
- (114) Debruyne D. Clinical pharmacokinetics of fluconazole in superficial and systemic mycoses.  
Clin Pharmacokinet 1997; 33: 52-77
- (115) Defilice R, Johnson DG, Galgiani JN. Gynecomastia with ketoconazole.  
Antimicrob Agents Chemother 1981; 19: 1073-1074
- (116) Delecour M. Advantages of a 6-to 7-day treatment with 40-mg vaginal suppositories of terconazole against vaginal candidosis: conclusions drawn from a phase- II- multicentre study in France.  
Gynäkol Rundsch 1985; 25 (S1): 42-51
- (117) Dellenbach P. Penetration of fluconazole into vaginal tissues and secretions.  
Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series 1989; 160: 19-22

- (118) Del Palacio-Hernanz, Sanz-Sanz F, Rodriguez-Noriega A, Gomez-Alvarez C. Ketoconazole in vulvovaginal candidosis.  
Ther Umsch 1984; 41: 412-415
- (119) Del Palacio-Hernanz A, Sanz-Sanz F, Rodriguez-Noriega A. Double-blind investigation of R-42470 (terconazole cream 0,4%) and clotrimazole (cream 1%) for the topical treatment of mycotic vaginitis.  
Chemiotherapia 1984; 3: 192-195
- (120) Del Poeta M, Schell WA, Perfect JR. In vitro antifungal activity of pneumocandin L-743,872 against a variety of clinically important molds.  
Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 1835-1836
- (121) Denning DW, Ribaud P, Milpied N. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis.  
Clin Infect Dis 2002; 34: 563-571
- (122) Deutsche Homöopathische Union. Homöopathisches Repetitorium.  
DHU Karlsruhe; 1993
- (123) Dewhurst J. Practical pediatric and adolescent gynecology.  
New York, Basel: Dekker; 1980
- (124) Diddens HA, Lodder J. An appeal for unification of the generic taxonomy in the mycotoruloideae.  
Mycopathologia 1939; 2: 1
- (125) Diernaes E, Hansen BB. Vaginal candidiasis behandlet med tioconozol og klotrimazol.  
Ugeskr Laeger 1982; 144: 94-95
- (126) Difonzo EM. A double-blind comparison of itraconazole and fluconazole in tinea pedis and tinea manuum.  
J Eur Acad Dermatol Venereol 1995, 4: 148-152

- (127) Dijkmans Ba, Koolen MI, Mouton RP. Hematogenous Candida vertebral osteomyelitis treated with ketoconazole.  
Infection 1982; 10: 290-292
- (128) Dinotta F, Puccia N, Mangano R. Itraconazole in the treatment of onychomycosis.  
Micol Dermatol 1991; 5,:30-31, 1991
- (129) Dismukes WE, Stamm AM, Graybill JR, Craven PC, Stevens DA, Stiller RL. Treatment of systemic mycoses with ketoconazole: Emphasis on toxicity and clinical response in 52 patients.  
Ann Intern Med 981983: 13-20
- (130) Dixon DN, Shadomy S, Shadomy HJ, Espinel-Ingroff A, Kerkering TM. Comparison of the in vitro antifungal activities of miconazole and a new imidazole, R41,400.  
J Infect Dis 1978; 138: 245- 248
- (131) Döderlein A. Das Scheidensekret und seine Bedeutung für das Puerperalfieber.  
Leipzig: Besold-Verlag; 1892
- (132) Dominguez JM, Kelly VA, Kinsman OS, Marriott MS, Gomez de las Heras F, Martin J. Sordarins: a new class of antifungals with selective inhibition of the protein synthesis elongation cycle in yeasts.  
Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 2274-2278
- 133) Dominguez JM, Martin J. Identification of elongation factor 2 as the essential protein targeted by sordarins in Candida albicans.  
Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 2279-2283
- (134) Donadio C. Tioconazole 2% cream in the treatment of *Trichomonas vaginalis* or mixed vaginal infections.  
J Int Med Res 1986; 14: 50-52

- (135) Doring HF, Stettendorf S. Bifonazole- a new agent for the treatment of dermatomycoses.  
Abstracts of the 8<sup>th</sup> Congress of ISHAM, Palmerston-North, New Zealand, February 1982; S. 96. In: Urabe H, Zaias N, Stettendorf S, Hrsg. International Antifungal Symposium: Bifonazole. Amsterdam: Excerpta Medica; 1982. S. 96-103
- (136) Droegemüller W, Adamson DG, Brown D, Cibley L, Fleury F, LePage M, Henzl M. Three-day treatment with butoconazole nitrate for vulvovaginal candidiasis.  
Obstet Gynecol 1984; 64: 530-534
- (137) Drouhet E. Traitement des infections mycosiques à "Candida albicans" par un nouvel antibiotique antifongique: la nystatine.  
Presse méd. 1955, 620
- (138) Drouhet E. Behandlungen der Candida-Infektionen mit Moronal.  
In: Drouhet E, Hrsg. Krankheiten durch Schimmelpilze bei Mensch und Tier. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag; 1965.S.163-164
- (139) Drouhet E, Dupont B. Chronic mucocutaneous candidosis and other superficial and systemic mycoses successfully treated with ketoconazole.  
Rev Infect Dis 1980; 2: 606-619
- (140) Drouhet E, Dupont P. Laboratory and clinical assessment of ketoconazole in deep-seated mycoses.  
Am J Med 1983, 74(suppl): 30-47
- (141) Duquesnoy B, Fournier E, Berniere L, Delcambre B. Ketoconazole for treatment of Candida arthritis.  
J Rheumatol 1984; 1: 105-107

- (142) Egere JU, Gugnani HC, Nzelibe FK. Chronic mucocutaneous candidiasis treated with ketoconazole.  
East Afr Med J 1982; 59: 291-294
- (143) Eichmann T. Lokale Pilzaffektionen der Haut mit Econazol  
-einem neuen Breitspektrum-Antimykotikum.  
Schweiz Rundsch Med Prax 1974; 63: 719-721
- (144) Eichstedt CF. Pilzbildung in der Pityriasis versicolor.  
Froriep's Neue Notizen aus dem Gebiete der Natur- und Heilkunde 1846;  
853: 270-271
- (145) Eloy R.  
XXIV: Congrès de la fédération des sociétés de gynécologie et  
d'obstétriques de la langue française, Tunis, 12- 15 september 1972
- (146) Epstein A. Über Soor bei Kindern.  
Prag Med Wochenschr 1880; 5
- (147) Epstein B. Studien zur Soorkrankheit.  
Jahrb Kinderheilk 1924; 104: 124-182
- (148) Ernst E. Investigational Antifungal Agents.  
Pharmacotherapy 2001; 21: 165-174
- (149) Espinel-Ingroff A. Comparison of in vitro activities of the new triazole  
SCH56592 and the echinocandins MK-0991 (L-743,872) and LY303366  
against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and yeasts.  
J Clin Microbiol 1998; 36: 2950-2956
- (150) Esztrada RA. Itraconazole in pityriasis versicolor.  
Rev Infect Dis 1987; 9 (S1): 128-130

- (151) Faber HC, Clark EB. Prevention and treatment of thrush (oidial stomatitis).  
Am J Dis Child 1927; 34: 408-417
- (152) Faix RG, Kovarik SM, Shaw TR, Johnson R. Mucocutaneous and invasive candidiasis among very low-birth-weight (less than 1500 grams) infants in intensive care nurseries-a prospective study.  
Pediatrics 1989; 83: 101-110
- (153) Fanconi S, Seger R, Joller P, Issler C, Schär G. Intermittent ketoconazole therapy of chronic mucocutaneous candidiasis in childhood.  
Eur J Pediatr 1982; 139: 176-180
- (154) Farkas B, Simon N. Ergebnisse einer Vergleichsstudie mit einem oral und einem lokal zu applizierenden Antimykotikum bei Vaginalmykosen.  
Mycoses 1984; 27: 554-561
- (155) Fazio RA, Wickremesinghe PC, Arsura EL. Ketoconazole treatment of Candida esophagitis- a prospective study of 12 cases.  
Am J Gastroenterol 1983; 78: 261-264
- (156) Feldmesser M, Kress Y, Mednick A, Casdevall A. The effect of echinocandin analogue caspofungin on cell wall glucan synthesis by *Cryptococcus neoformans*.  
J Infect Dis 2000; 182: 1791-1795
- (157) Finlay PM, Richardson MD, Robertson AG. A comparative study of the efficacy of fluconazole and amphotericin B in the treatment of oropharyngeal candidosis in patients undergoing radiotherapy for head and neck tumors.  
Br J Oral Maxillofac Surg 1996; 34: 23-25

- (158) Fioroni A, Cilli P, Altomare G. Therapy of dermatomycoses with a new oral antimycotic drug. Itraconazole.  
G Ital Dermatol Venereol 1991; 126: 27-32
- (159) Fischer J. Soor des weiblichen Genitales.  
Wien Med Wschr 1897;15  
Ref Zbl Gynäk 1897; 1072
- (160) Fischl R. Statistischer Beitrag zur Prophylaxis der Mundkrankheiten der Säuglinge.  
Prag Med Wochenschr 1886, 41
- (161) Fliermans CB. Inhibition of *Histoplasma capsulatum* by garlic.  
Mycopathol Mycol Appl 1973; 50: 227
- (162) Fong IW. The value of chronic suppressive therapy with itraconazole versus clotrimazole in women with recurrent vaginal candidiasis.  
Genitourin Med 1992; 68: 374-377
- (163) Fredriksson T, Faergemann J. Comparative study of the therapeutic effect of bifonazole and econazole in the treatment of dermatomycoses.  
In: Urabe H, Zaias N, Stettendorf S, Hrsg. International Antifungal Symposium: Bifonazole. Amsterdam: Excerpta Medica; 1982. S.120-125
- (164) Fregoso-Duenas F. Ketoconazole in vulvovaginal candidiasis.  
Rev Infect Dis 1980; 2: 620
- (165) Freis AF. Vortrag a.d. 9. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.  
Washington, 27.-29.Oct. 1969
- (166) Freis AF. Vortrag a.d. 6. Pneumolog. Abend im Zentralkrankenhaus Gauting am 29.4.1970

- (167) Friedreich N. Über das constante Vorkommen von Pilzen bei Diabetischen.  
Arch Pathol Anat 1864; 30: 476- 478
- (168) Fromtling RA. Imidazole as medically important antifungal agents: an overview.  
Drugs 1984; 20: 325-349
- (169) Fromtling RA, YU HP, Shadomy S. In vitro inhibitory activities of 2 new orally absorbable imidazole derivates: BAY n 7133 and BAY I 9139.  
Sabouraudia 1983; 21: 179-184
- (170) Fromtling RA, YU HP, Shadomy S. In vitro antifungal activities of Bay n7133 and Bay I 9139, two new orally absorbed antifungal imidazole derivates against pathogenic yeasts.  
Mycopathologia 1984; 86: 45-50
- (171) Galen. De remediis parabilibus I- III.  
In: Kuhn CG, Hrsg. Opera omnia, Hildersheim: George Olms; 1965
- (172) Galgiani JN, Lewis ML. In vitro studies of the antifungal triazoles SCH56592 and itraconazole against *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, and other pathogenic yeasts.  
Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 180-183
- (173) Gebhardt RJ, Espinel-Ingroff A, Shadomy S. In vitro susceptibility studies with oxiconazole (Ro 13-8996).  
Chemotherapy 1984; 30: 244-247
- (174) Geiger AJ. Influenza-like syndrome after terconazole.  
Lancet 1988; 2: 1192
- (175) Gemeinhardt H. Endomykosen.  
Jena: Fischer-Verlag; 1989

- (176) Gerhard I, Ohlhorst D, Eggert-Kruse W, Runnebaum B.  
Topische Einmaltherapie mit Ketoconazol: Eine doppelblind-  
randomisierte Studie bei Vaginalmykose.  
Mycoses 1989; 32: 253-265
- (177) Gigli L. Azione in vitro di alcune sostanze coloranti verso la Candida.  
Arch Ital Dermat 1955, 27: 208
- (178) Gilchrist TC. Über Protozoen-Dermatitis.  
Monatshefte Prakt Dermatol 1895; 20: 353
- (179) Gilchrist TC. A case of blastomycetic dermatitis in man.  
Johns Hopkins Hosp Rep 1898; 1: 269-283
- (180) Gilchrist TC, Stokes WR. A case of pseudo-lupus vulgaris caused by a  
Blastomyces.  
J Exper Med 1898; 3: 53
- (181) Gillpin CA. Resistent monilial vaginitis: the male aspect.  
Florida State Med J 1967: 54. 337-339
- (182) Girmenia C, Luzi G, Monaco M, Martino P. Use of voriconazole in  
treatment of Scedosporium infection: a case report.  
J Clin Microbiol 1998; 36: 1436-1438
- (183) Giron LM, Aguilar GA, Caceres A, Arroyo GL. Anticandidal activity of  
plants used for the treatment of vaginitis in Guatemala and clinical trial  
of Solanum nigrescens preparation.  
J Ethnopharmacol 1988; 22: 307-313
- (184) Giulini P. Soor der Vulva.  
Zbl Gynäk 1891; 52: 1049-1050

- (185) Goa KL, Barradell LB. Fluconazole. An update of its pharmacokinetic properties and therapeutic use in major superficial and systemic mycoses in immunocompromised patients.  
Drugs 1995; 50: 658-690
- (186) Godefroi E, Heeres J, Van Cutsem JM, Janssen PAJ.  
The preparation and antimycotic properties of derivatives of 1-phenethylimidazole.  
J Med Chem 1969; 12: 784-791
- (187) Godefroi E, Van Cutsem J, Janssen P. The preparation and antimycotic properties of derivatives of 1-phenethylimidazole.  
Med Chem 1969; 12: 784-791
- (188) Godts P, Vermylen P, Van Cutsem P. Clinical evaluation of Miconazole Nitrate in the Treatment of Vaginal Candidiasis.  
Arzneimittelforschung 1971; 21: 256-257
- (189) Göttlicher R, Meyer H. Zur Pathophysiologie der Pilzkrankungen.  
In: Göttlicher R, Meyer H, Hrsg. Vulvovaginalmykose.  
Stuttgart: Thieme-Verlag; 1997. S. 4-7
- (190) Götz H., Marchionini A. Die Pilzkrankheiten der Haut durch Hefen, Schimmel, Aktinomyzeten und verwandte Erreger.  
In: Marchionini A, Hrsg. In: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer Verlag; 1962, Ergänzungsband IV, 4.
- (191) Gold W, Sotout HA, Pagano JF, Donovan R. Amphotericins A and B, antifungal antibiotics produced by a streptomycete.  
Antibiot Ann 1955; 579- 586

- (192) Goldberg J, Connolly P, Schnizlein-Blick C. Comparison of nikkomycin Z with amphotericin B and itraconazole for treatment of histoplasmosis in a murine model.  
Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 1624-1629
- (193) Golliner G. Soor der Vulva.  
Dtsch Med Wochenschr 1916;.50: 1550
- (194) Goodman DF, Stern WH. Oral ketoconazole and intraocular amphotericin B for treatment of postoperative Candida parapsilosis endophthalmitis.  
Arch Ophthalmol 1987; 105: 172-173
- (195) Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, Chandrasekar PH, Fox B, Kaizer H. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation.  
N Engl J Med 1992; 326: 845-851
- (196) Gougerot H, Gancéa A. Epidermomycose due a un parasite levuriforme.  
Bull Soc Franc Dermat Syph 1914; 25: 395
- (197) Gouveia DC, Jones Da Silva C. Oxiconazole in the treatment of vaginal candidiasis: single dose versus 3-day treatment with econazole.  
Pharmacotherapeutica 1984; 3: 362-385
- (198) Graham JH. The use of Nystatin as a topical antifungal agent.  
In: Sternberg TH, Newcomer VD, Hrsg. Therapy of fungus diseases.  
Boston: Little; 1955
- (199) Grant SM, Clissold SP. Itraconazole. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in superficial and systemic mycoses.  
Drugs 1989; 37: 310-344

- (200) Grant SM, Clissold SP. Fluconazole: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties.  
Drugs 1990; 39: 877-916
- (201) Grasela DM, Olsen SJ, Mummameni V. Ravuconazole: multiple ascending oral dose study in healthy subjects.  
Presented at the interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Toronto, Ontario, Canada. September 17-20, 2000
- (202) Grawitz P. Beiträge zur systematischen Botanik der pflanzlichen Parasiten mit experimenteller Untersuchung über die durch sie bedingten Krankheiten.  
Arch Pathol Anat 1877; 30: 546
- (203) Grawitz P. Ueber Schimmelvegetationen im thierischen Organismus.  
Arch Pathol Anat 1880; 81: 355-376
- (204) Graybill JR, Ahrens J. R 51211 (Itraconazole) therapy of murine cryptococcosis.  
Sabouraudia 1984, 22: 445-453
- (205) Graybill JR, Ahrens J. Itraconazole treatment of murine aspergillosis.  
Sabouraudia 1985; 23: 219-223
- (206) Graybill JR, Herndorn JH Jr, Kniker WT, Levine HB. Ketoconazole treatment of chronic mucocutaneous candidiasis.  
Arch Dermatol 1980; 116: 1137-1141
- (207) Graybill JR, Kaster SR, Drutz DJ. Comparative activities of Bay n7133, ICI 153,066, and ketoconazole in murine cryptococcosis.  
Antimicrob Agents Chemother 1983; 24: 829-834

- (208) Gregory DW, Blackburn WD, Wadhavan SV. Esophageal candidiasis: treatment with ketoconazole.  
South Med J 1983; 76: 1307-1308
- (209) Grice G, Spencer RC, Steele CE, Kinghorn G. One-day treatment of vaginal candidosis: comparison of terconazole 240-mg suppository with clotrimazole 500-mg vaginal tablet.  
Gynäkol Rundsch 1985; 25 (S1): 83-89
- (210) Grimmer H. Vulvitis (Vulvovaginitis) Candidomycetica.  
Z Haut Geschlechtskr 1968; 43: 45
- (211) Grimmer H. Ketoconazol, ein neues Breitspektrum-Antimykotikum.  
Z Hautkr 1980; 55: 1136-1150
- (212) Grohé F. Verhandlung Med. Verein Greifswald, Sitzung 7. August 1869.  
Berl Klin Wchnschr 1868; 1: 8-9
- (213) Gruby D. Mémoire sur une végétation qui constitue la vraie teigne.  
CR Acad Sci Paris 1841; 13: 72-75
- (214) Gruby D. Recherches anatomiques sur une plante cryptogame qui constitue la vraie muguet des enfants.  
CR Acad Sci Paris 1842; 14: 634-636
- (215) Gruby D. Sur une espèce de mentagre contagieuse résultant du développement d'un nouveau cryptogame dans la racine des poils de la barbe de l'homme.  
CR Acad Sci Paris 1842; 15: 512-513
- (216) Gruby D. Recherches sur la nature, le siège et le développement du Porrigo decalvans ou Phytoalopécie.  
CR Acad Sci Paris 1843; 17: 301-303

- (217) Gruby D. Recherches sur les cryptogames qui constituent la maladie contagieuse du cuir chevelu décrite sous le nom de Teigne tondante (Mahon), Herpes tonsurans (Cazenave).  
CR Acad Sci Paris 1844; 18: 583-585
- (218) Gruby D. Note sur les plantes cryptogamiques se développant en grande masse dans l'estomac d'une malade atteinte, depuis huit ans, de difficulté dans la déglutition des aliments, soit liquides, soit solides.  
CR Acad Sci Paris 1844; 18: 586-588
- (219) Grupper CH. Traitement des quelques dermatoses à levures par un nouvel antifongique. Mycostatin ou nystatin.  
Bull Soc Franç Dermat Syph 1954; 61: 495
- (220) Gupta AK, Thomas E. New antifungal agents.  
Dermatol Clin 2003; 21: 565-576
- (221) Hachem RJ, Raad I, Afif C. An open, non-comparative multicenter study to evaluate efficacy and safety of posaconazole (SCH56592) in the treatment of invasive fungal infections refractory or intolerant to standard therapy.  
Presented at the interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Toronto, Ontario, Canada, September 17-20, 2000
- (222) Hann IM, Corringham R, Keaney M, Noone P, Fox J, Szawatowski M, Prentice HG, Blacklock HA, Shannon M, Gascoine E, Boesen E, Hoffbrand AV. Ketoconazole versus nystatin plus amphotericin B for fungal prophylaxis in severely immunocompromised patients.  
Lancet 1982; 1: 826-829
- (223) Hantschke D, Zabel M. Das Verhalten der physiologischen Vaginalflora während antimykotischer Therapie.  
Mycoses 1979; 22: 267-273

- (224) Haria M, Bryson H, Goa KL. Itraconazole. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of superficial fungal infections.  
Drugs 1996, 51: 585-620
- (225) Harvey RP, Isenberg RA, Stevens DA. Molecular modifications of imidazole compounds: Studies of activity and synergy in vitro and of pharmacology and therapy of blastomycosis in a mouse model.  
Rev Infect Dis 1980; 2: 559-569
- (226) Harz K. Actinomyces bovis, ein neuer Schimmel in den Geweben des Rindes:  
Dtsch Z Tiermed 1879;5: 125-140
- (227) Haussmann D. Die Parasiten der weiblichen Geschlechtsorgane des Menschen und einiger Thiere. Nebst einem Beitrage zur Entstehung des Oidium albicans Rob.  
Berlin: Hirschwald; 1870
- (228) Hay RJ, Baran R, Moore MK, Wilkinson JD. Candida onychomycosis- an evaluation of the role of Candida species in nail disease.  
Br J Dermatol 1988; 118: 47- 58
- (229) Hay RJ, Clayton JN. The treatment of patients with chronic mucocutaneous candidosis and Candida onychomycosis with ketoconazole.  
Clin Exp Dermatol 1982; 7: 155- 162
- (230) Hay RJ, Clayton YM, Moore MK. An evaluation of itraconazole in the management of onychomycosis.  
Br J Dermatol 1989; 119: 359-366

- (231) Hazen EL, Brown L. Two antifungal agents produced by a soil actinomycete.  
Science 1950; 112: 423
- (232) Heard EL. Vaginal mycoses.  
Texas State J Med 1928; 24: 357
- (233) Hector RF, Zimmer GL, Pappagianis D. Evaluation of nikkomycins X and Z in murine models of coccidioidomycosis, histoplasmosis and blastomycosis.  
Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 587-593
- (234) Heel RC. In vitro and in vivo activity. In: Levine HD, Hrsg. Ketoconazole in the management of fungal disease. New York: Adis Press; 1982.  
S. 57-66
- (235) Heeres J, Backx LJJ, Mostmans JH, Van Cutsem J. Antimycotic imidazoles. Part 4. Synthesis and antifungal activity of ketoconazole. A new potent orally active broad-spectrum antifungal agent.  
J Med Chem 1979; 22: 1003-1005
- (236) Heeres J, Hendrickx R, Van Cutsem J. Antimycotic imidazoles. Part 6. Synthesis and antifungal activity of ketoconazole, a new potent orally active broad-spectrum antifungal agent  
J Med Chem 1979; 22: 1003-1005
- (237) Heeres J, Hendrickx R, Van Cutsem J. Antimycotic imidazoles. Part 6. Synthesis and antifungal properties of terconazole, a novel triazole ketal.  
J Med Chem 1983; 26: 611-613
- (238) Heiberg JK, Svejgaard E. Toxic hepatitis during ketoconazole treatment.  
Br Med J 1981; 283: 825-826

- (239) Heller A. Beitrag zur Lehre vom Soor.  
Dtsch Arch Klin Med 1895; 55: 123-140
- (240) Hemmerich F. Kompedium für die frauenheilkundliche Praxis.  
Filderstadt: Weleda; 1999
- (241) Hempel M. Klinische Erfahrungen in der lokalen Behandlung von Dermatomykosen mit Econazol-Hautmilch.  
Mycoses 1975; 18: 213-219
- (242) Herreros E, Martinez CM, Almela MJ, Marriott MS, de las Heras F.  
Sordarins: in vitro activities of new antifungal derivatives against pathogenic yeasts, Pneumocystis carinii and filamentous fungi.  
Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 2863- 2865
- (243) Herve F, Drouhet E, Dupont B. Fungal osteoarthritis of the knee with joint destruction treated with ketoconazole.  
Arch Pediatr 1983; 40: 309-314
- (244) Herzog RE, Ansmann EB. Treatment of vaginal candidosis with fluconazole.  
Mycoses 1989; 32: 204-208
- (245) Herzog RH. Bei der chronisch-rezidivierenden Vaginalmykose setzt die systemische Therapie mit Ketoconazol neue Maßstäbe.  
Gyne Febr; 1982
- (246) Hippokrates. Epidemics.  
Buch 3, Übersetzung (englisch) durch Adams F.  
Baltimore: Williams and Wilkins; 1939
- (247) Hirsch HA, Szalmay G, Dedes M.  
Internat. Chemotherp. Kongr. Prag, August 1971

- (248) Hoban DJ, Zhanel GG, Karlowsky JA. In vitro susceptibilities of *Candida* and *Cryptococcus neoformans* isolates from blood cultures of neutropenic patients.  
Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1463-1464
- (249) Hoehne, O. Die Behandlung der Trichomonas- Kolpitis.  
Zentralbl Gynäkol 1916; 40: 113-118
- (250) Hoepfrich PD, Huston AC. Susceptibility of *Coccidioides Immitis*, *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans* to amphotericin B, flucytosine and clotrimazole.  
J Infect Dis 1975; 132: 133-141
- (251) Hoepfrich PD, Merry JM. Bay N 7133 and ketoconazole in experimental murine candidosis.  
13<sup>th</sup> Intl Cong Chemother (Aug 28-Sept 2, Vienna) 1983; Part 61: 5-8
- (252) Hogg RJ. *Candida* peritonitis in children on continuous ambulatory peritoneal dialysis.  
Int J Pediatr Nephrol 1982; 3: 287-291
- (253) Holbrook WP, Kippax R. Sensitivity of *Candida albicans* from patients with chronic oral candidiasis.  
Postgrad Med J 1979; 55: 692-694
- (254) Holt RJ. Laboratory and clinical studies on antifungal drugs of the imidazole series.  
Adv Antimicrob Antineoplast Proceedings VII International Congress. Chemother. Prague 1971, 243-277
- (255) Holt RJ. Laboratory assessment of the antimycotic drug clotrimazole.  
J Clin Pathol 1972; 25: 1089-1097

- (256) Holt R. Topical pharmacology of imidazole antifungals.  
J Cutan Pathol 1976; 3:45-59
- (257) Holt RJ. The imidazoles.  
In: Speller DCE , Hrsg. Antifungal chemotherapy, Chichester:  
John Wiley & Sons; 1980. S. 107-148
- (258) Holtorff J, Blaschke-Hellmessen R, Böttger D. Mykologische  
Untersuchungen zur Frage der Gefährdung der Neugeborenen durch  
die Hefepilzflora der Mutter.  
Zentralbl Gynäkol 1970; 92: 137-149
- (259) Huber A. Vulvovaginitis bei Kindern und Jugendlichen.  
Gynäkol Prax 1977; 1: 25-335
- (260) Hudelo L, Montlaur R. Epidermomycose eccematoide par parasites du  
genre des levures.  
Bull Soc Franc Dermat Syph 1914; 25: 403
- (261) Huhn FO, Stock G. Bericht über eine Fadenpilz-Granulomatose der  
Mamma als differentialdiagnostischer Beitrag zum Bild eines  
"inflammatorischen Karzinoms"  
Geburtshilfe Frauenheilk 1977; 37: 92-697
- (262) Humphrey MJ, Jevons S, Tarbit MH. Pharmacokinetic evaluation of UK-  
49,858, a metabolically stable triazole antifungal drug, in animals and  
humans.  
Antimicrob Agents Chemother 1985; 28: 648-653
- (263) Hyder SS, Manjon JE, Gantz NM. Fever and leukocytosis related to  
terconazole vaginal suppository.  
South Med J 1994; 87: 762-763

- (264) Ibrahim J. Über eine Soormykose der Haut im frühen Säuglingsalter.  
Arch Kinderheilk 1911; 55: 91
- (265) Ichise K, Tanio T, Saji J, Okuda T. Activity of SM-4470, a new imidazole derivative, against experimental fungal infections.  
Antimicrob Agents Chemother 1986; 30: 366-369
- (266) Ikemoto H. A clinical study of fluconazole for the treatment of deep mycoses.  
Diagn Microbiol Inf Dis 1989; 12: 239-247
- (267) Isaacs Jh. Nystatin vaginal cream in monilial vaginitis.  
Int Med J 1973, 143: 230-241
- (268) Isaacson DM, Foleno B, Tolman EL, Rosenthale ME. In vitro studies with terconazole.  
Gynäkol Rundsch 1985; 25(S1): 12-25
- (269) Israel J. Einige Bemerkungen zu Herrn Ponficks Buch: Die Aktinomykose des Menschen.  
Arch Pathol Anat 1882; 87: 364-380
- (270) Itani Z. Über die Zunahme der Mykosen in Deutschland.  
Erfahrungen mit dem neuen Breitband-Antimykotikum Econazol.  
Z Hautkr 1974, 49: 683-695
- (271) Janssen PAJ, Symoens JE. Hepatic reactions during ketoconazole treatment.  
Am J Med 1983; 74 (S1): 80-85
- (272) Jehn W. Mykosen in der Gynäkologie und Geburtshilfe  
In: Jehn W, Hrsg. Klinische Mykologie. Landsberg: ecomed-Verlag, 1997. S. 127-164

- (273) Jerchel D, Fischer H, Kracht M. Zur Darstellung der Benzimidazole.  
Liebigs Ann Chem 1952; 575: 162-173
- (274) Jevons S, Gymer GE, Brammer KW, Cox DA, Leeming MRG.  
Antifungal activity of tioconazole (UK-20, 349), a new imidazole  
derivate.  
Antimicrob Agents Chemother 1979; 15: 597-602
- (275) Johnson DE, Thompson DR, Green TP, Ferrien P. Systemic candidiasis  
in very-low-birth-weight infants.  
Pediatrics 1984; 73: 138-143
- (276) Jones DB. Chemotherapy of experimental endogenous *Candida*  
*albicans* endophthalmitis.  
Trans Am Ophthalmol Soc 1980; 78: 846-895
- (277) Jones DB, Green MT, Osato MS, Broberg PH, Gentry LO.  
Endogenous *Candida albicans* endophthalmitis in the rabbit.  
Arch Ophthalmol 1981; 99: 2182-2187
- (278) Kärcher KH. Die Candidamykose.  
In: Götz AH, Marchionini M, Hrsg. Handbuch der Haut- und  
Geschlechtskrankheiten. Berlin: Springer-Verlag; 1962. Erg. Werk IV/4,  
S.1-74
- (279) Kantor HJ. Evaluation of Treatment for *Monilia* in Pregnancy.  
Am J Obstet Gynecol 1951; 62: 170
- (280) Kaplan B, Rabinerson D, Gibor Y. Single-dose systemic oral fluconazole  
for the treatment of vaginal candidiasis.  
Int J Gynaecol Obstet 1997; 5: 281-286

- (281) Kauffmann CA, Zarins LT. In vitro activity of voriconazole against *Candida* species.  
Diagn Microbiol Infect Dis 1998; 31: 297-300
- (282) Kaufmann-Wolf M. Über Pilzkrankungen der Hände und Füße.  
Dermatol Zeitschr 1914, 21: 385-396
- (283) Keating GM, Jarvis B. Caspofungin.  
Drugs 2001; 61: 1121-1129
- (284) Kehrer E. Die Vulva und ihre Erkrankungen.  
In: Stoeckel W. Hrsg. Handbuch der Gynäkologie. 3.Aufl. München: Bergmann; 1930; 5.Bd.: S. 215-226
- (285) Kehrer FA. Über den Soorpilz. Eine med.- botan. Studie.  
Heidelberg: Winter-Verlag; 1883
- (286) Kehrer FA. Pilzkrankungen s. Dermatomykosen der Vulva.  
In: Jadassohn J, Hrsg. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. 1. Aufl. Berlin: Springer-Verlag; 1928.  
Band XI: 215-216
- (287) Keller K. Klinische Erfahrungen mit dem neuen Antimykotikum Econazol.  
Schweiz Rundsch Med Prax 1974; 36: 722-724
- (288) Kern R, Zimmermann FK. Über den Wirkungsmechanismus des Antimykotikums Econazol.  
Mycoses 1977, 20: 133-146
- (289) Kessler HJ. Mikrobiologische Untersuchungen mit Isoconazolnitrat, einem Breitspektrum-Antimykotikum aus der Gruppe der Imidazolderivate.  
Arzneimittelforschung 1979; 29: 1344-1351

- (290) Kimmig J. Neuzeitliche Behandlung der Dermatomykosen unter besonderer Berücksichtigung der Mikrosporie.  
Dtsch Med Wochenschr 1950; 75: 1137-1140
- (291) Kimmig J, Jerchel D. Die Wirkung von Invertseifen auf die durch Pilze und Kokken bedingten Hautkrankheiten.  
Klin Wochenschr 1950; 28: 429-431
- (292) Kimmig J, Rieth H. Mykosen und Trichomonaden.  
Arch Gynecol 1961; 195: 31
- (293) King LE, Rosin MA. Efficacy of a new topical antifungal agent, bifonazole, in tinea versicolor: A double-blind study comparing 1% bifonazole cream with its vehicle.  
In: Urabe H, Zaias N, Stettendorf S, Hrsg. International Antifungal Symposium: Bifonazole. Amsterdam: Excerpta Medica; 1982. S.64-69
- (294) Kjaelgaard A. Single-blind comparative clinical trial of short-term therapy with terconazole versus clotrimazole vaginal tablets in vulvovaginal candidiasis.  
Curr Ther Res 1985; 38: 939-944
- (295) Kjaelgaard A. Comparison of terconazole and clotrimazole vaginal tablets in the treatment of vulvovaginal candidosis.  
Pharmatherapeutica 1986; 4: 525-531
- (296) Knoke M, Schwesinger G. Hundert Jahre Cryptococcose.  
Medizinische Mykologie im 19. Jahrhundert in Greifswald.  
Mycoses 1994; 37 (S1): 28-33
- (297) Knüsel H. Vulvovaginale Mykosen- Kurztherapie (3 Tage) mit Econazol.  
Geburtshilfe Frauenheilk 1977; 37: 47-51

- (298) Koch R. Die Aetiologie der Milzbrand-Krankheit, begründet auf die Entwicklungsgeschichte des Bazillus anthracis.  
Beitr Biol Pflanzen 1876; 2: 277-310
- (299) Koch R. Entgegnung auf den von Dr.Grawitz in der Berliner medicinischen Gesellschaft gehaltenen Vortrag über die Anpassungstheorie der Schimmelpilze.  
Berl Klin Wchnschr 1881; 18: 769-774
- (300) Köse O. Fluconazole versus itraconazole in the treatment of tinea versicolor.  
Int J Dermatol 1995; 34: 498-499
- (301) Kowal J. The effect of ketoconazole on steroidogenesis in cultured mouse adrenal cortex tumor cells.  
Endocrinology 1983; 112: 1541-1543
- (302) Krämer H, Geisenhofer H. Über den Candida-Fluor und seine Behandlung mit Moronal.  
Med Klin 1959; 32: 1432
- (303) Kreger-van Rij NJW. The Yeasts. A Taxonomic study.  
Amsterdam: Elsevier; 1984
- (304) Krishnarao TV, Galgiani JN. Comparison of the in vitro activities of the echinocandin LY303366, the pneumocandin MK-0991, and fluconazole against Candida species and Cryptococcus neoformans.  
Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 1957-1960
- (305) Kumer L. Die Soormykose der Haut.  
Arch f Dermat u Syph 1922; 140: 105

- (306) Kutzer E, Oittner R, Leodolter S. A comparison of fluconazole and ketoconazole in the oral treatment of vaginal candidiasis, a report of a double-blind multicentre trial.  
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1988; 29: 305-313
- (307) Lachenicht PH, Potel J. Untersuchungen zur lokalen Chemotherapie und zur Epidemiologie der weiblichen Genitalmykose, II. Mitteilung: Epidemiologie.  
Arzneimittelforschung 1974; 24: 529
- (308) Lachenicht PH, Potel J. Untersuchungen zur lokalen Chemotherapie und zur Epidemiologie der weiblichen Genitalmykose.  
I. Mitteilung. Genitalmykose, II. Mitteilung: Epidemiologie,  
Arzneimittelforschung 1979; 24: 525-529
- (309) Lachenicht PH, Siepe EM, Potel J. Die Bedeutung von Hefepilzinfektionen und -erkrankungen für Gynäkologie und Geburtshilfe.  
Geburtshilfe Frauenheilk 1967; 27: 352-361
- (310) Lalosevic J. Comparative clinical trial of bifonazole and miconazole in superficial candidiasis, tinea corporis and tinea cruris.  
In: Urabe H, Zaias N, Stettendorf S, Hrsg. International Antifungal Symposium: Bifonazole. Amsterdam: Excerpta Medica; 1982. S.104-112
- (311) Lang WR, Stella JG, Benchacan V. Nystatin vaginal tablets in treatment of candidal vulvovaginitis.  
Obstet Gynecol 1956; 8: 364- 367
- (312) Lange J. In Gyno-Travogen-Monographie, Seeliger HPR. Hrsg. Amsterdam, Oxford, Princeton: Excerpta Medica, 1981. S.33-37

- (313) Langenbeck BRC. Auffindung von Pilzen auf der Schleimhaut der Speiseröhre einer Typhusleiche.  
Froriep's Neue Notizen aus dem Gebiete der Natur- und Heilkunde  
1839; 12: 145-147
- (314) Langsadt L, Jedlichkova Z. Sensitivity of strains of *Candida albicans* to jaritin, haloprogin, clotrimazole and miconazole.  
Postgrad Med J 1979; 55: 695-696
- (315) Laskus A, Mendling W, Runge K, Schmidt A. Ist die Candida-Septikämie von Frühgeborenen eine nosokomiale Infektion?  
Mycoses 1998; 41(S2): 37-40
- (316) Leber T. Über Schimmelpilzvegetationen im thierischen Organismus, experimentelle Untersuchung.  
Arch Path Anat 1880; 81: 355-376
- (317) Lechevalier H. Les antibiotiques antifongiques produits par les actinomycètes. La candididine.  
Presse Med 1953; 61: 1327-1328
- (318) Lechevalier H. Comparison of the in vitro activity of fur polyenic antifungal antibiotics.  
Antibiot Ann 1959; 614-615
- (319) Lechevalier H, Acker R, Corke C, Haenseler C, Waksman S. Candididin, a new antifungal antibiotic.  
Mycologia 1953; 45: 155-171
- (320) Leegard M. Treatment of vaginal candidosis with tioconazole 2% vaginal cream.  
Acta Obstet Gynecol Scand 1985; 64: 127-129

- (321) Lefler E, Stevens DA. New azole compounds: vibunazole (Bay n7133) and Bay I9139, compared with ketoconazole in the therapy of systemic candidosis and in pharmacokinetic studies in mice.  
J Antimicrob Chemother 1985, 15: 69-75
- (322) Legal HP. Ergebnisse der Behandlung von Trichomonas- und Candida-Infektionen der Vagina mit Canesten- Vaginaltabletten.  
Geburtshilfe Frauenheilk 1973; 33: 53-57
- (323) Levine HB, Cobb JM. Oral therapy for experimental coccidioidomycosis with R41400 (ketoconazole), a new imidazole.  
Am J Respir Crit Care Med 1978; 118: 715-721
- (324) Levine HB, Cobb JM. Ketoconazole in early late murine coccidioidomycosis.  
Rev Infect Dis 1980; 2: 546-550
- (325) Levine HB, Cobb JM, Whitt E. Itraconazole (R-51,211) therapy for experimental coccidioidomycoses.  
In: Einstein H.E, Catanzaro Hrsg. Coccidioidomycoses. Proceedings of the 4<sup>th</sup> International Conference on Coccidioimycoses. National Foundation for Infectious Disease, Washington, D.C.;1985. S.501-510
- (326) Lewis JH, Zimmerman HJ, Benson GD, Ishak KG. Hepatic injury associated with ketoconazole therapy: analysis of 33 cases.  
Gastroenterology 1984; 86: 503-513
- (327) Lichtheim L. Über pathogene Mucosinen und die durch sie erzeugten Mycosen des Kaninchens.  
Ztschr f Klin Med, Berlin, 1883, 7: 140-177
- (328) Lim SG, Sawyer AM, Hudson M. Short report: the absorption of fluconazole and itraconazole under conditions of low intragastric acidity.  
Aliment Pharmacol Ther 1993, 7: 317-321

- (329) Lindauer M. Treatment of suspected and proven systemic mycoses in neutropenic patients with a combination of liposomal amphotericin B and caspofungin.  
In: 28<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Montreux, Switzerland: Bone Marrow Transplantation; 2002
- (330) Litschgi M. Assessment of clinical efficacy and tolerability of terconazole 240-mg vaginal suppositories.  
Gynäkol Rundsch 1985, 25 (S11): 59-66
- (331) Littauer A. Die auf der Genitalschleimhaut der Frauen vorkommenden Pilze und ihre pathologische Bedeutung.  
Zbl Gynäk 1905; 27: 871
- (332) Littauer A. Zur Therapie des Pruritus vulvae mit besonderer Berücksichtigung von Soor und Trichomonaden.  
Zentralbl Gynäkol 1923; 47: 23
- (333) Loendersloot EW. Demonstration of effectiveness and tolerability of terconazole 80-mg vaginal suppositories (3 days) versus terconazole 240-mg vaginal suppositories (1 day) versus clotrimazole 200-mg vaginal tablets (3 days) in non-pregnant women with vulvovaginal candidosis.  
Gynäkol Rundsch 1985; 25 (S1): 99-104
- (334) Loose DS, Kann PB, Hirst MA, Marcus RA, Feldman D. Ketoconazole blocks adrenal steroid synthesis by inhibiting cytochrome P450-dependent enzymes.  
J Clin Invest 1983; 71: 1495-1499

- (335) Lozano-Chiu M, Paetznick VL, Rodriguez JR, Rex JH. Anti-Candida activity of the sordarin derivatives GW471552, GW47558, GW506540, GW531920 and GW560849: effect of endpoint role and incubation time on MIC.  
Presented at the Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Toronto, Ontario, Canada, September 17-20, 2000
- (336) Lurie D. Miconazol in der Therapie der vaginalen Candidiasis.  
Schweiz Rundsch Med Prax 1972; 61: 1365-1367
- (337) MacLeod MD. Persistent oesophageal candidiasis treated with ketoconazole.  
Scott Med J 1983; 28: 371-372
- (338) MacNair AL, Gascoine E, Heap J, Schuermans V, Symoens J. Hepatitis and ketoconazole therapy.  
Br Med J 1981; 38: 1058
- (339) Malicke H. Experimentelle Untersuchungen über das Vorkommen von Hefepilzen bei Neugeborenen und Säuglingen.  
Med Inauguraldissertation, Universität Hamburg; 1963
- (340) Malicke H. Über die Gefährdung der Neugeborenen durch die Besiedelung der mütterlichen Vagina mit Hefepilzen.  
In: Schirren C, Rieth H, Hrsg. Hefepilze als Krankheitserreger bei Mensch und Tier. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer-Verlag; 1963. S.132-133
- (341) Malicke H. Langzeitstudie über die Rezidivhäufigkeit der Genitalmykose bei Frauen nach einfacher Lokalbehandlung des Genitales und zusätzlicher Lokalbehandlung des Magen-Darm-Traktes  
Notabene medici 1980; 10: 164-166

- (342) Malicke H, Rieth H. Soorprophylaxe bei Neugeborenen.  
Mycoses 1967; 10: 383-390
- (343) Manavathu E, Cutright JL, Chandrasekar PH. Organism-dependant fungicidal activities of azoles.  
Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 3018-3021
- (344) Maniar AC, mavdikar S. Biological activities of hamycin.  
Can J Microbiol 1966; 12: 377-384
- (345) Marco F, Pfaller MA, Messer SA, Jones RN. Activity of MK-0091 (L-743,872), a new echinocandin, compared with with those of LY303366 and four other antifungal agents tested against bloodstream isolates of *Candida* sp.  
Diagn Microbiol Infect Dis 1998; 32: 33-37
- (346) Marks HJ. In Gyno-Travogen-Monographie, Seeliger HPR. Hrsg. Amsterdam, Oxford, Princeton: Exerpta Medica, 1981; S.38-42
- (347) Marks HJ. Orale Behandlung chronisch-rezidivierender vaginaler Candidosen mit Nizoral.  
Fortschr Med 1983; 101: 45-47
- (348) Marget W. Vortrag a.d. 9. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.  
Washington 27.-29.Oct. 1970
- (349) Marget W, Adam D. BAY b5097, a new orally applicable antifungal substance with broadspectrum activity. Preliminary clinical and laboratory experiences in children.  
Acta Paediatr Scand 1971; 60: 341-345
- (350) Martin E. Ueber Entstehung und Verpflanzung des Aphotphyton.  
Arch Pathol Anat 1856; 9: 460-463

- (351) Martin MV. The use of fluconazole and itraconazole in the treatment of *Candida albicans*: a review.  
J Antimicrob Chemother 1999; 44: 429-437
- (352) Martinez A, Aviles P, Jimenez E, Caballero J, Gargallo-Viola D. Activities of sordarins in experimental models of candidiasis, aspergillosis, and pneumocystosis.  
Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 3389-3394
- (353) Masterton G, Henderson JN, Napier IR. Vaginal candidosis.  
Br Med J 1976; 1: 712
- (354) Matthews T. Butoconazole.  
J Reprod Med 1986; 31: 655-657
- (355) Mayer FT. Die pflanzlichen Parasiten der weiblichen Sexualorgane in ihrer praktischen Bedeutung.  
Monatsschr für Geburtskd u Frauenkrankh 1862; 20: 2-16
- (356) Mayhew SR, Suffield WE. Candidal vaginitis. A study of the efficacy of a reduced duration treatment with miconazole nitrate  
Practitioner 1979; 222: 564-567
- (357) McEwen JG, Petres GR, Blaschke E, Brummer A, Perlman M, Restrepo A, Stevens DA. Treatment of paracoccidioidomycosis with itraconazole in a murine model.  
J Trop Med Hyg 1985; 88: 295-299
- (358) McGregor JA, Pont A. Contraindication of ketoconazole in pregnancy.  
Am J Obstet Gynecol 1984; 150: 793-794
- (359) Meinhof W. 150 Jahre Mykologie seit Johann Lukas Schönlein.  
Vortrag bei der Mykologischen Fortbildungstagung, Bamberg  
Med Report 1989, 13: 3

- (360) Meinhof W. Dermatomykosen in der Gynäkologie.  
In: Weissenbacher ER, Hrsg. Mykosen in Gynäkologie und Geburtshilfe.  
München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1989, S.17-22
- (361) Mendling W. Torulopsis in gynecology.  
Geburtshilfe Frauenheilkd 1984; 44: 583-586
- (362) Mendling W. Mykosen in Gynäkologie und Geburtshilfe - eine ständige Herausforderung.  
Gynäkologe 1985; 18: 177- 183
- (363) Mendling W. Die Vulvovaginalcandidose.  
Heidelberg: Springer-Verlag; 1987
- (364) Mendling W. Die Vulvovaginalcandidose.  
Frauenarzt 1991; 32: 1071-1071
- (365) Mendling W. Trichomonaden-, Clamydien- und Pilzinfektionen in der Schwangerschaft. In: Friese K, Kachel WC, Hrsg.  
Infektionskrankheiten der Schwangeren und des Neugeborenen.  
Berlin, Heidelberg, New-York: Springer-Verlag; 1994. S.38-138
- (366) Mendling W. Vaginose, Vaginitis und Zervizitis.  
Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 1995
- (367) Mendling W.: Mykosen in der Gynäkologie und Geburtshilfe.  
In: Jehn U, Hrsg. Klinische Mykologie. Landsberg: ecomed-Verlag;  
1997, S.127-164
- (368) Mendling W. Zur Vergangenheit und Gegenwart der Mykologie in der deutschsprachigen Gynäkologie und Geburtshilfe.  
Mycoses 1998; 41 (S2): 26-30

- (369) Mendling W. Neues aus der gynäkologischen Mykologie.  
Frauenarzt 2002; 43: 412-416
- (370) Mendling W., Koldovsky U. Immunological investigations in vaginal mycoses.  
Mycoses 1996; 39:177- 183
- (371) Mendling W, Plempel M. Demonstration of pseudomycelia in the vagina, yeast infection of the rectum, and one-day therapy of vaginal candidiasis.  
X<sup>th</sup> World Congress of Gynecology and Obstetrics, 1982; Abstract 1703
- (372) Mendling W, Schnell JD. Antepartale vaginale Hefekontamination heute.  
Mycoses 1984; 27: 573-578
- (373) Mendling W, Schnell JD, Spiecker R. The influence of radium therapie on the yeast contamination of the vagina.  
Geburtshilfe Frauenheilk 1979; 39: 1017-1020
- (374) Mendling W, Spitzbart H. Empfehlungen zur antimykotischen Therapie der vaginalen Hefepilzkolonisation der Schwangeren zur Verhütung von Candida-Mykosen beim Neugeborenen.  
Frauenarzt 1994; 35: 35-36
- (375) Merkus JM, Bisshop MP. Optimum dose of oral ketoconazole in the treatment of vaginal candidosis. In: Eliot BW, Hrsg. Oral therapy in vaginal candidosis. Oxford: Medicine Publishing Foundation; 1984. S.15
- (376) Meyer H, Göttlicher S. Psychological risk factors in vulvovaginal mycosis. A multivariate long-term study.  
Mycoses 1998, 41 (S2): 49-53

- (377) Miescher G. Trichophytien und Epidermophytien.  
In: Jadassohn J, Hrsg. Handbuch der Haut- und  
Geschlechtskrankheiten. 1. Aufl. Berlin: Springer-Verlag; 1928.  
Band XI: 378- 564
- (378) Milne JD, Warnock DM. Effect of simultaneous oral and vaginal  
treatment on the rate of cure and relapse in vaginal candidosis.  
Br J Vener Dis 1979; 55: 362-365
- (379) Mims CA. The pathogenesis of infectious disease.  
London: Academic press; 1987
- (380) Mitchell CA. Bovine Oidiomycosis.  
Zbl Bakteriologie 1924; 76: 210
- (381) Mixich G, Thiele K. Ein Beitrag zur stereospezifischen Synthese von  
antimykotisch wirksamen Imidazolyloximäthern. Oxiconazol-nitrat (Sgd  
301-76), ein neues Breitbandantimykotikum.  
Arzneimittelforschung 1979; 29: 1510-1513
- (382) Moench LM. Thrush of the Cervix Uteri.  
Med Clinics of North America 1929,  
Philadelphia: Saunders 6: 1581- 1583
- (383) Moore CB, Wallis C, Denning D. In vitro activity of the new triazole  
BMS-207147 against *Aspergillus* species in comparison with  
itraconazole and amphotericin B.  
Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 441-443
- (384) Moore GS, Atkins RD. The fungicidal and fungistatic effects of an  
aqueous garlic extract on medically important yeastlike fungi.  
Mycologia 1977; 69: 341

- (385) Mora-Duarte J. Caspofungin vs. Amphotericin B deoxycholate in the treatment of Invasive candidiasis in Neutropenic and Non-neutropenic patients.  
A Multi-center, Randomized, Double-Blind Study in EC-CMID,  
Milano, 2002
- (386) Mosler F. Ueber blaue Milch und durch deren Genuß herbeigeführte Erkrankungen beim Menschen.  
Arch Pathol Anat 1868; 43: 161- 181
- (387) Mucke R, Kaben U, Libera T, Knauerhase H, Ziegler P, Hamann D.  
Fluconazole prophylaxis in patients with head and neck tumors undergoing radiation and radiochemotherapy.  
Mycoses 1998; 41: 421-423
- (388) Müller J. Mikroökologische-quantitative Studien über die Sproßpilzflora des Menschen.- Immunelektronenmikroskopische Studien über die Pathomechanismen bei Pilzinfektionen.  
Habilitationsschrift Medizinische Fakultät der Universität Freiburg; 1978
- (389) Müller J, Douchet C, Sakuma S. Electronmicroscopic studies on host-parasite relationship of the experimental *Candida albicans* infection of the mouse: The Candida granuloma in the kidney.  
Proc 2. Int Spec Symp On Yeasts, Tokyo 1972, 178-183
- (390) Müller J, Nold B. Quantitative Aspekte der vaginalen Mykoflora und ihre Beziehungen zur klinischen Symptomatik bei Kolpitis-Patientinnen.  
In: Seeliger HPR, Hrsg. Gyno-Travogen-Monographie. Amsterdam, Oxford, Princeton: Excerpta Medica; 1981. S. 21-30

- (391) Müller J, Takamiya H, Nold B, Jaeger R. Electronmicroscopic proof of immunoreactions on *Candida* cells:  
Evidence of anti-*Candida* antibodies in vivo by the direct immunoferritin test.  
In: Iwata K, Hrsg. Recent Advances in Medical and Veterinary Mycology. Tokyo: University of Tokyo Press 1976; S. 59-65
- (392) Münnich W, Hiltl BP. Single-day topical treatment of vaginal candidosis: an open evaluation of terconazole 240-mg vaginal suppositories versus isoconazole tablets 600-mg.  
Gynäkol Rundsch 1985; 25 (S1): 90-98
- (393) Muijs M. Endomyces albicans als Ursache einer Epidermomycosis ing.  
Dermatol Wochenschr 1918; 66: 65
- (394) Nahmanovici C. Treatment of vaginal candidosis with three 80-mg terconazole vaginal suppositories: results of a multicentre study in france.  
Gynäkol Rundsch 1985, 25 (S1): 52-58
- (395) Neisser A. Plato's Versuch über die Herstellung und Verwendung von "Trichophytin": Nach seinem Ableben mitgeteilt.  
Arch Dermatol Syphil 1928; 144: 458-475
- (396) Neumann G, Kaben U. Einfluß von Östriol, Östradiolbenzoat, Progesteron, Lochialsekret und Fruchtwasser auf das Wachstum von Hefepilzen in vitro.  
Zentralbl Gynäkol 1971; 93: 1147-1151
- (397) Nieto L, Northland R, Pittisuttithum P. Posaconazole equivalent to fluconazole in the treatment of oropharyngeal candidiasis.  
Presented at the interscience conference on antimicrobialagents and chemotherapy, Toronto, Ontario, Canada, September 17-20, 2000

- (398) Nolting S. Bifonazole-Clinical assessment of a new antifungal agent. Abstracts of the 8<sup>th</sup> Congress of ISHAM, Palmerston-North, New Zealand, February 1982; S. 102. In: Urabe H, Zaias N, Stettendorf S, Hrsg. International Antifungal Symposium: Bifonazole. Amsterdam: Excerpta Medica; 1982. S. 126-128
- (399) Nolting S. Dermatophyosen im Genitalbereich?  
1. Interdisziplinäre Brandenburgische Tagung über Genitalinfektionen, 2.-4.5.1996 Frankfurt (Oder), 1996
- (400) Nürnberger L. Die Erkrankungen der Scheide, II. Die Pilzkrankungen der Scheide.  
In: Stoeckel W. Hrsg. Handbuch der Gynäkologie. 3. Aufl. München: Bergmann; 1930; 5. Bd.: S. 377-389
- (401) Nueto L, Northland R, Pittisuttithum P. Posaconazole equivalent to fluconazole in the treatment of oropharyngeal candidiasis.  
Presented at the interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Toronto, Ontario, Canada, September 17-20, 2000
- (402) Oberste-Lehn H, Baggesen I, Plempel M. First clinical experience with a new oral antimycotic agent in systemic mycosis.  
Dtsch Med Wochenschr 1969; 94: 1356-1364
- (403) Obolensky W, Maire F. Die vulvovaginale Mykose und ihre Behandlung mit Econazol.  
Dtsch Med Wochenschr 1975; 100;:1730-1733
- (404) Odds FC. Cure and relapse with antifungal therapy.  
Proc R Soc Med 1977; 70 (S4): 24-27
- (405) Odds FC. Candida and Candidosis.  
London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokio: Ballière Tindall; 1988

- (406) Odds FC, Abbott AB. Modification and extension of tests for differentiation of *Candida* species and strains. *Sabouraudia* 1983; 21: 79-81
- (407) Odds FC, Abbott AB. Relative inhibition factors- a novel approach to the assessment of antifungal antibiotics in vitro. *J Antimicrob Chemother* 1984; 13: 31-43
- (408) Odds FC, Arai T, Disalvo AF. Nomenclature of fungal diseases: a report and recommendations from a sub- committee of the International Society for Human and Animal mycology (ISHAM). *J Med Vet Mycol* 1992; 30: 1-10
- (409) Odds F, Milne LJR, Gentles JC, Ball EH. The activity in vitro and in vivo of a new imidazole antifungal, ketoconazole. *J Antimicrob Chemother* 1980; 6: 97-104
- (410) Odds FC, Webster CE, Abbott AB. Antifungal relative inhibition factors: Bay I-9139, bifonazole, butoconazole, isoconazole, itraconazole (R41211), oxiconazole, Ro-14-4767/002, sulconazole, terconazole and vibunazole (Bay n-7133) compared in vitro with nine established antifungal agents. *J Antimicrob Chemother* 1984; 14: 105-114
- (411) Okuda T, Ichise K, Tanio T, Saji, I. SM-4470, a new orally-active antifungal agent. 23<sup>rd</sup> Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, Las Vegas 1983; Abst 265B
- (412) Ophüls W. Further observations on a pathogenetic mould formerly described as protozoon (*Coccidioides immitis*, *Coccidioides pyogenes*). *J Exp Med* 1905; 6: 443-486

- (413) Ophüls W, Moffitt HC. A new pathogenetic mould: preliminary report.  
Philadelphia Med J 1900; 5: 1471- 1472
- (414) Osinusi BO, Rotawa NA. Fluconazole as single-dose treatment of vulvo-  
vaginal candidosis.  
Curr Ther Res Clin Exp 1988; 43: 1014-1018
- (415) Oswald EJ, Pocerull DW. Comparative in vitro effectiveness of tennectin  
and candicidin against selected fungi.  
Antibiot Chemother 1960;10: 285-286
- (416) Ottubu JAM, Imade GE, Sagay AS. Efficacy of single-dose oral  
fluconazole in the treatment of vulvovaginal candidiasis.  
Curr Ther Res 1990; 48: 632-637
- (417) Page HR, Schantz SI: Nystatin (mycostatin) in the treatment of monilial  
and nonmonilial vaginitis.  
J Amer Med Ass 1956; 162: 268
- (418) Panconesi E, Difonco E. Bifonazole in the treatment of superficial  
candidiasis and tinea pedis.  
In. Urabe H, Zaias N, Stettendorf S, Hrsg. International Antifungal  
Symposium: Bifonazole. Amsterdam: Excerpta Medica; 1982. S.129-135
- (419) Pariser DM, Pariser RJ, Ruoff G. Double-blind comparison of  
itraconazole and placebo in the treatment of tinea corporis and tinea  
cruris.  
J Am Acad Dermatol 1994, 31: 232-234
- (420) Parrot J. Clinique des nouveau nés. L'athrepsie.  
Leçons recuelliés par Dr.Troisier.  
Paris: Masson; 1877

- (421) Pasquale SA, Lawson J, Sargent EC, Newdeck JP. A dose-response study with Monistat Cream.  
Obstet Gynecol 1979; 53: 250-253
- (422) Patt V, Niesen M, Korte W. Vaginalmykosen in der Gynäkologie und Geburtshilfe.  
Gynäkologe 1972, 217- 228
- (423) Patzschke K, Wegner LA, Oberste-Lehn H, Hoster FA.  
Pharmakokinetische Untersuchung nach topischer Anwendung von Clotrimazol (Canesten).  
MMW Münch Med Wochenschr 1976; 111(S1): 12- 15
- (424) Peios E. Lokalbehandlung von Soorkolpitis mit Econazol.  
Schweiz Rundsch Med Prax 1975; 64: 1261-1262
- (425) Perfect JR, Cox G, Dodge RK, Schell WA. In vitro and in vivo efficacies of the azole SCH56592 against *Cryptococcus neoformans*.  
Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 1910.1913
- (426) Perfect JR, Savani DV, Durack DT. Comparison of itraconazole and fluconazole in treatment of cryptococcal meningitis and candida pyelonephritis in rabbits.  
Antimicrob Agents Chemother 1986; 29: 791-795
- (427) Perry CM, Whittington R, McTavish D. Fluconazole. An update of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in vaginal candidiasis.  
Drugs 1995; 49: 984-1006

- (428) Pettengell K, Mynhardt J, Kluyts T, A multicenter study to determine the minimal effective dose of FK463 for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients.  
Presented at the interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Toronto, Ontario, September 17-20, 2000
- (429) Pfaller MA, Jones RM, Doern GV. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species in the European sentry program: species distribution and antifungal susceptibility including the investigational triazole and chinocandin agents.  
Diagn Microbiol Infect Dis 1999; 35: 19-25
- (430) Pfaller MA, Messer SA, Coffman S. In vitro susceptibilities of clinical yeast isolates to a new echinocandin derivative, LY303366, and other antifungal agents.  
Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 763-766
- (431) Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ. In vitro susceptibilities of *Candida* bloodstream isolates to the new triazole antifungal agents BMS-207147, SCH56592 and voriconazole.  
Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 3242-3244
- (432) Philips P, de Beule K, Tchamouroff S. A double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole capsules for the treatment of oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS.  
Clin Infect Dis 1998, 26: 1368-1373
- (433) Philips RJM, Watson SA, McKay FF. An open multicentre study of efficacy and safety of a single dose of fluconazole 150 mg in the treatment of vaginal candidiasis in general practice.  
Br J Clin Pract 1990; 44: 219-222

- (434) Philpott-Howard JN, Wade JJ, Mufti GJ, Brammer KW, Ehninger G. Randomized comparison of oral fluconazole versus oral polyenes for the prevention of fungal infection in patients at risk of neutropenia. *J Antimicrob Chemother* 1993, 31: 973-984
- (435) Pickhardt W, Breen JC. Gentian violet in vaginal mycoses. *Am J Obstet Gynecol* 1948; 74: 42-46
- (436) Plass ED, Hesseltine HC, Borts ICH. Monilia Vulvovaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 1931; 21: 320-334
- (437) Plaut HC. Beitrag zur systematischen Stellung des Soorpilzes in der Botanik. Leipzig: Voigt-Verlag; 1885
- (438) Plempel M. Pharmakokinetik der Imidazol-Antimykotika. *Mycoses* 1980; 23: 16-27
- (439) Plempel M. On the action kinetics of clotrimazole. *Chemotherapy* 1982; 28 (S1): 22-31
- (440) Plempel M, Bartmann K, Büchel KH, Regel E. Experimentelle Befunde über ein neues, oral wirksames Antimykotikum mit breitem Wirkungsspektrum. *Dtsch Med Wochenschr* 1969; 94: 1356- 1367
- (441) Plempel M, Büchel K, Regel E. Antimycotic efficacy of bifonazole in vitro and in vivo. Abstracts of the 8<sup>th</sup> Congress of ISHAM, Palmerston-North, New Zealand, February 1982; S.104
- (442) Polak A. Oxiconazole, a new Imidazole Derivative. *Arzneimittelforschung* 1982; 32: 17-24

- (443) Poleman G, Wegmann TH. Klinik und Therapie der Pilzkrankheiten. Stuttgart: Thieme-Verlag; 1961
- (444) Polonelli L, Morace G. A microautomated dilution method for susceptibility testing with antifungal drugs. *Mycopathologia* 1984; 86: 21-28
- (445) Pont A, Williams PL, Azhar S, Seitz RE, Bochra C, Smith ER, Stevens DA. Ketoconazol blocks testosterone synthesis. *Arch Intern Med* 1982; 142: 2137-2140
- (446) Posada A. Ensayo anatomo- patologico sobre una neoplasia cutanea considerada como micosis fungoidea. *Circ Med Argent, Buenos Aires* 1892; 15: 481-497
- (447) Preusser HJ. Die Wirkung von Econazol auf die Feinstruktur von *Trichophyton rubrum*. *Mycoses* 1975; 18: 453-456
- (448) Preusser HJ. *Trichophyton rubrum- Candida albicans*. Stuttgart: Fischer-Verlag; 1982
- (449) Privat Y, Konopka CA. A comparative controlled clinical trial of bifonazole vs. Econazole in superficial mycoses. In: Urabe H, Zaias N, Stettendorf S, Hrsg. *International Antifungal Symposium: Bifonazole*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1982. S.136-140
- (450) Proost JM, Maes-Dockx F, Nelis M. Van Cutsem J. Miconazole in the treatment of mycotic vulvovaginitis. *Am J Obstet Gynec* 1972; 112: 688-692
- (451) Puolakka J, Tuimala R. A comparison between oral ketoconazole and topical miconazole in the treatment of vaginal candidiasis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983, 62: 575-577

- (452) Purohit BC, Joshi KR, Ramdeo IN. The formation of germ tubes by *Candida albicans*, when growth with *Staphylococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Lactobacillus acidophilus* und *Proteus vulgaris*.  
*Mycopathologia* 1977; 62: 187-189
- (453) Quinquaud M. Nouvelles recherches sur le muguet.  
*Arch Physiol Norm Pathol* 1868; 1: 290-305
- (454) Quintilani R, Owens NJ, Quercia RA, Klimek JJ, Nightingale CH.  
Treatment and prevention of oropharyngeal candidiasis.  
*Am J Med* 1984; 77: 44-48
- (455) Raab W. Natamycin (Pimaricin).  
Stuttgart: Thieme-Verlag; 1974
- (456) Raab W. Mykosebehandlung mit Imidazolderivaten.  
Berlin: Springer-Verlag; 1978
- (457) Raab W. Terconazol, ein neues Triazolderivat zur Behandlung vaginaler Mykosen.  
*Gynäkol Rundsch* 1985; 25: 197-220
- (458) Raab W, Windisch J. In-vitro-Untersuchungen zur Anwendbarkeit von 1-p-Chlorbenzyl-2-methylbenzimidazol in der Mykosebehandlung.  
*Arch Dermatol Res* 1971; 240: 365-374
- (459) Raika Ö. Soormykose der Haut.  
*Ref Zbl Hautkrkh* 1924; 11: 227
- (460) Rees T, Philips R. Multicenter comparison of one-day oral therapy with fluconazole or itraconazole in vaginal candidiasis.  
*Int J Gynaecol Obstet* 1992; 37: 33-38

- (461) Reess M. Über den Soorpilz.  
SB Phys Med Soz Erlangen 1877; 9: 190-193
- (462) Remak R. Gelungene Impfung des Favus.  
Med Ztg 1842; 11: 137
- (463) Remak R. Diagnostische und pathogenetische Untersuchungen in der Klinik des Herrn Geh. Raths D. Schönlein auf dessen Veranlassung angestellt und mit Benutzung andersweitiger Beobachtungen veröffentlicht.  
Berlin: Hirschwald 1845. S.193
- (464) Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, Van der Horst CM, Edwards JE. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients with neutropenia.  
N Engl J Med 1994; 331: 1325-1330
- (465) Rieth H. Bericht über die Konstitutionierung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft.  
Hautarzt 1961, 12: 469-471
- (466) Rieth H. Haben Neugeborene Anspruch auf wirksame Soorprophylaxe?  
Mycoses 1969; 12: 81-82
- (467) Rieth H. Was ist Pilzdifferenzierung?  
Mycoses 1973; 16: 409-410
- (468) Rieth H. Hefe-Mykosen.  
München- Wien- Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1979
- (469) Rieth H. Mykosen und Antimykotika II.  
Pharm Unserer Zeit 1980; 9: 1-19

- (470) Rieth H. Anti-Pilz-Diät: Pilze auf Haut und Schleimhaut.  
GIT-Suppl.1984; 6: 38
- (471) Rieth H. Pilzdiagnostik- Mykosentherapie. Melsungen: notamed-Verlag;  
1985
- (472) Rieth H, Schönfeld JH. Untersuchungen über die sproßpilzhemmende  
Wirkung.  
Hautarzt 1954; 3: 120
- (473) Ritter W. Pharmacokinetics of azole compounds.  
In: Berg D, Plempel M, Hrsg. Sterol biosynthesis inhibitors.  
Chichester: Ellis Horwood; 1988
- (474) Rixford E, Gilchrist TC. Two cases of protozoan (coccidioidal infection of  
the skin and other organs.  
Johns Hopkins Hosp Rep 1896; 1: 209- 268
- (475) Roberts J, Schock K, Marino S, Andriole V. Efficacies of two antifungal  
agents, the triazole ravuconazole, and the echinocandin LY-303366 in  
an experimental model of invasive Aspergillosis.  
Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 3381-3388
- (476) Robertson DM, Hosking CS. Ketoconazole treatment of nail infection in  
chronic mucocutaneous candidiasis.  
Aust Paediatr J 1983; 19: 178-181
- (477) Robin CP. Histoire naturelle des végétaux.  
Parasite qui croisent sur l'homme et sur les animaux vivants.  
Paris: Ballière; 1853

- (478) Robinson RC. *Candida albicans* infection of the skin and mucous membranes treated with nystatin.  
Presented at the Third Annual Symposium on Antibiotics, November 1955, Washington, D.C.
- (479) Rodin P, Kolator B. Carriage of yeasts on the penis.  
Br Med J 1976; 1: 1123-1124
- (480) Rodriguez-Noriega A, Palacio-Hernanz A, sanz-Sanz F, Reyes S, Bartlett-Coma A, Bris-Orche M. Double-blind investigation of R-42470 (terconazole cream 0,4%) and clotrimazole (cream 1%) for the topical treatment of mycotic vaginitis.  
13<sup>th</sup> Intl Cong Chemother (Aug 28-Sept 2, Vienna) 1983,  
Part 61: 28-30
- (481) Rogers TE, Galgiani JN. Activity of fluconazole (UK 49, 858) and ketoconazole against *Candida albicans* in vitro and in vivo.  
Antimicrob Agents Chemother 1986; 30: 418-422
- (482) Romanowski B, Austin TW, Steben M. Oral itraconazole versus vaginal clotrimazole in the treatment of patients with acute vulvovaginal candidiasis.  
Sex Transm Dis 1994; 21: 177
- (483) Roongpisuthipong A, Bhiraleus P. Itraconazole in the treatment of acute vaginal candidosis.  
J Med Assoc Thai 1992; 15: 30-34
- (484) Rosa FW, Baum C, Schaur M. Pregnancy outcomes after first-trimester-vaginitis drug therapy.  
Obstet Gynecol 1987; 69: 751-755

- (485) Rosen von Rosenstein N. Underrättelse om Barms Sjukdomar och Deras Botemedal.  
Stockholm: Wenneberg und Nordstrom; 1771
- (486) Roux G, Linossier G. Recherches morphologiques sur les champignons du muguet.  
Arch Med Exp Anat Pathol 1890; 2: 62- 87
- (487) Rowen JL, Reuch MA, Kozinetz CA, Adams J, Baker CJ. Endotracheal colonization with *Candida* enhances risk of systemic candidiasis in very low-birth-weight neonates.  
J Pediatr 1994; 124: 789-794
- (488) Rubin MA, Carroll KC, Cahill BC. Caspofungin in combination with itraconazole for the treatment of invasive aspergillosis in humans.  
Clin Inf Dis 2002; 34: 1160-1161
- (489) Rüter E, Rieth H, Koch H. Die Bedeutung der Candidamykosen (Moniliasis) für Gynäkologie und Geburtshilfe.  
Geburtshilfe Frauenheilk 1958; 18: 22-35
- (490) Rumler W, Heins S. Concentration-contact time relationship in the effect of antimycotic drug combinations and effect of increasing and decreasing antimycotic drug concentrations on *Candida albicans*.  
Mycoses 1984; 28: 251-257
- (491) Ruppen M. Therapie der Soorkolpitis mit Econazol.  
Schweiz Rundsch Med Prax 1977; 66: 86-88
- (492) Ryley JF, Wilson RG, Gravestock MP, Poyser JP. Experimental approaches to antifungal chemotherapy.  
Adv Pharmacol 1981; 18: 49-176

- (493) Saag MS, Dismukes WE. Azole antifungal agents: emphasis on new triazoles.  
Antimicrob Agents Chemother 1988; 32: 1-8
- (494) Sabouraud R. Les trichophyties humaines.  
Paris 1894; These No. 227
- (495) Sabouraud R. Les Teignes  
Paris: Masson; 1910
- (496) Samonis G, Rolston K, Karl C, Miller P, Bodey GP. Prophylaxis of oropharyngeal candidiasis with fluconazole.  
Rev Inf Dis 1990; 12 (S3): 369-373
- (497) Sarewitz AB. Treatment of genitourinary moniliasis with orally administered nystatin.  
Ann Intern Med 1955; 42: 1187
- (498) Sargent EJ Jr, Pasquale A. Evaluation of Monistat Cream (miconazole nitrate 2%) in a reduced regimen for the treatment of vulvovaginal candidiasis.  
J Reprod Med 1977; 19: 67
- (499) Sasamoto H. Ein Fall von Soormykose der Haut.  
Ref Zbl Hautkrkh 1923; 9: 40
- (500) Saúl A, Bonifaz A. Itraconazole in the treatment of superficial mycoses: an open trial of 40 cases.  
Rev Infect Dis 1987, 9 (S1): 100-108
- (501) Sautter RL, Brown WJ. Sequential vaginal cultures from normal young women.  
J Clin Microbiol 1980; 11: 479-484

- (502) Savani DV, Perfect JR, Cobo LM. Penetration of new azole compounds into the eye and efficacy in experimental *Candida* endophthalmitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 6-10
- (503) Schabinski B. Grundriß der Medizinischen Mykologie. Jena: Fischer-Verlag; 1960
- (504) Schadewaldt H. Anfänge der Medizinischen Mykologie in Deutschland. *Mycoses* 1981; 24: 654-667
- (505) Schäfer-Korting M, Holzgrave U. Ein Silberstreif am Horizont: Neue Antimykotika. *Pharm Unserer Zeit* 2003; 32: 154-156
- (506) Schaudé M, Ackerbauer H, Rieth H. Inhibitory effect of antifungal agents on germ tube formation in *Candida albicans*. *Mycoses* 1987; 30: 281-287
- (507) Schauer F, Hanschke R. Zur Taxonomie und Ökologie der Gattung *Candida*. *Mycoses* 1999; 42 (S1): 12-21
- (508) Schelakow ND, Deletorski WW, Golodova OA. Veränderungen der Ultrastruktur von *Candida albicans* unter der Einwirkung von Polyantibiotika. *Mycoses* 1980; 24: 140-152
- (509) Schenk BR. On refractory subcutaneous abscesses caused by a fungus possibly related to the sporotricha. *Johns Hopkins Hosp Rep* 1898; 9: 286- 290

- (510) Scherwitz C. Ultrastrukturelle Untersuchungen zur Wirkung von Econazol- Nitrat auf die Candida albicans Mykose der menschlichen Haut.  
Mycoses 1980; 24: 224-237
- (511) Schmid P. Klinische Erfahrungen bei der Behandlung von Hautmykosen mit Econazol-Creme und -puder.  
Schweiz Rundsch Med Prax 1974; 63: 1156-1158
- (512) Schmorl G. Ein Fall von Soormetastase in der Niere.  
Zbl Bakteriol 1890; 7: 329-335
- (513) Schnell JD. Vaginalmykose und perinatale Pilzinfektion.  
Basel: Karger-Verlag; 1982
- (514) Schnell JD. Soorprophylaxe in der Schwangerschaft.  
Frauenarzt 1986; 5: 19-26
- (515) Schnell JD, Andrews P, Plempel M. Die vaginale Kontamination der weiblichen Bevölkerung einer Großstadt mit Trichomonaden und Hefen.  
Geburtshilfe Frauenheilk 1972; 32: 1007-1014
- (516) Schnell JD, Plempel M. Penicillium im Vaginalsekret.  
Mycoses 1972; 15: 409-410
- (517) Schönfeld W. Geschichtliche Beiträge zu dermatologischen Entdeckungen in Greifswald.  
Dermatol Wochenschr 1928; 87: 1961-1967
- (518) Schönlein L. Zur Pathogenie der Impetigines.  
Arch Anat Physiol Wiss Med 1839; 82, Tafel 3, Abb. 5.

- (519) Schwarz K, Much T, Konzelmann M. Polyklinische Prüfung von Econazol bei 594 Fällen Hautmykosen.  
Dtsch med Wochenschr 1975; 100: 1497-1500
- (520) Schwarze R, Blaschke-Hellmessen R. Generalized Candida mycosis in the newborn infant at risk.  
Zentralbl Gynäkol 1984; 106: 790-794
- (521) Schwarze R, Blaschke-Hellmessen R, Hinkel GK, Weigl I, Hoffmann H. Wirksamkeit einer generellen Fungicidin-(Nystatin-)Prophylaxe bei Frühgeborenen und hypotrophen Neugeborenen auf einer neonatalen Intensivtherapiestation.  
Kinderärztl Prax 1979; 7: 135-142
- (522) Schwarze R, Blaschke-Hellmessen R, Pappisch M. Orale Applikation von Nystatin und Amphotericin B zur Prophylaxe und Therapie von Candida-Mykosen bei Risikoneugeborenen. In: Sitzmann FC, Hrsg. Infektionen mit Parasiten und Pilzen im Kindesalter. München: Marseille-Verlag; 1995.S.199-210
- (523) Schwarze R, Seebacher C, Blaschke-Hellmessen R. candida infection in infancy and early childhood.  
Z Ärztl Fortbild Qualitätssich 1998; 92: 163-168
- (524) Scudamore J, Tooley P. The treatment of recurrent vaginal candidosis in general practice with the orally active antifungal agent ketoconazole.  
Curr Ther Res 1983; 33: 917-920
- (525) Searles GE, Tredget EE, Lin AN. Fatal toxic epidermal necrolysis associated with use of terconazole vaginal suppository.  
J Cutan Med Surg 1998; 3: 85-87
- (526) Seeliger HPR. Fortschritte in der Therapie disseminierter Mykosen.  
Dtsch Med Wochenschr 1956; 201

- (527) Seeliger HPR. Mykologische Serodiagnostik.  
Leipzig: Barth-Verlag; 1958
- (528) Seeliger, HPR. The discovery of *Achorion Schönleinii*.  
*Mycoses* 1985; 28: 161-182
- (529) Seeliger HPR, Schütt-Gerowitt H. Medizinische Mykologie.  
In: Brandis H, Köhler W, Eggers HJ, Pulverer G, Hrsg.  
Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie. Stuttgart: Fischer-Verlag;  
1994
- (530) Serono-Colo JA. Eficacia y seguridad da fluconazole en dosis única en el tratamiento de la candidiasis vaginal.  
*Invest Med Int (Mexico)* 1991; 17: 181-184
- (531) Shadomy S. In vitro antifungal activity of clotrimazole (BAY b 5097).  
*Infect Immun* 1971; 4: 143-148
- (532) Shadomy S, Dixon D, May R. A comparison of bifonazole (BAY H 4502) with clotrimazole in vitro.  
Abstracts of the 8<sup>th</sup> Congress of ISHAM, Palmerston-North, New Zealand, February 1982, S. 106. *Sabouraudia* 1982; 20: 313-332
- (533) Shadomy S, Dixon D, May R, Shadomy BL. In-vitro and in-vivo activity of bifonazole.  
Abstracts of the 8<sup>th</sup> Congress of ISHAM, Palmerston-North, New Zealand, February 1982, S. 95. In: Urabe H, Zaias N, Stettendorf S, Hrsg. International Antifungal Symposium: Bifonazole. Amsterdam: Excerpta Medica; 1982. S. 18-28
- (534) Shadomy S, Espinell-Ingroff A, Kerkering T. In-vitro studies with four new antifungal agents: BAY n7133, bifonazole (BAY h4502), ICI 153,066 and Ro14-4767/002.  
*Sabouraudia* 1984; 22: 7-15

- (535) Shadomy S, Yu HP., White SC, Dismukes WE, CMS-Group.  
Ketoconazole: Susceptibility testing of clinical isolates of pathogenic fungi.  
21<sup>st</sup> Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, Chicago 1982;  
Abst 275
- (536) Shepp DH, Klosterman A, Siegel MS, Meyers JD: Comparative trial of ketoconazole and nystatin for prevention of fungal infection in neutropenic patients treated in a protective environment.  
J Infect Dis 1985; 152: 1257-1263
- (537) Siedentopf HG. Terconazole 0,8% vaginal cream (5Days) versus clotrimazole 1% (6 days): efficacy and tolerability in an open study.  
Gynäkol Rundsch 1985; 25 (S1): 22-41
- (538) Sloane MB. A new antifungal antibiotic, mycostatin (Nystatin) for the treatment of moniliasis: A preliminary report.  
J Invest Dermatol 1955; 24: 569
- (539) Sobel JD. Fluconazole maintenance therapy in recurrent vulvovaginal Candidiasis.  
Int J Gynaecol Obstet 1992; 37 (S1): 17-24
- (540) Sobel JD. Genital candidiasis. In. Bodey GP, Hrsg. Candidiasis. Pathogenesis, diagnosis and treatment.  
New York: Raven; 1993. S. 225-247
- (541) Sobel J. Vulvovaginal candidiasis. Obstretic and Gynecologic Infectious Disease.  
New York: Raven Press; 1994

- (542) Sobel JD, Muller G. Comparison of ketoconazole, BAY N7133, and BAY I9139 in the treatment of experimental vaginal candidiasis.  
23<sup>rd</sup> Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, Las Vegas 1983;  
Abst 970
- (543) Sobel JD, Muller G, McCormick JF. Experimental chronic vaginal candidosis in rats.  
Sabouraudia 1985; 23: 199
- (544) Sonck CE. On the Incidence of Yeast Species from Human Sources in Finland. Yeasts from Vaginal Discharge.  
Mycoses 1978; 21: 412-416
- (545) Spitzbart H. Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Anwendung von Moronal bei gynäkologischen Erkrankungen.  
Med Klin 1960; 31: 1357
- (546) Spitzbart H. Das Vorkommen von Vaginalmykosen in der Gravidität und im Wochenbett.  
Geburtshilfe Frauenheilkd 1960; 2:294-295
- (547) Spitzbart H. Die Häufigkeit der Vaginalmykosen bei Schwangeren und Wöchnerinnen.  
Zentralbl Gynäkol 1960; 82: 523-528
- (548) Spitzbart H. Über die Häufigkeit von Vaginalmykosen bei gynäkologischen Erkrankungen.  
Gynaecologia 1960; 150: 298
- (549) Spitzbart H. Neue Gesichtspunkte bei der Fluorbehandlung.  
Z Ärztl Fortbild 1967; 61: 117-119
- (550) Spitzbart H. Das klinische Bild der Vaginalmykose.  
Gynaecologia 1968; 165: 295-300

- (551) Spitzbart H. Schwierigkeiten bei der Behandlung der Vaginalmykose.  
Mycoses 1968; 11: 617-618
- (552) Spitzbart H. Die Beweiskraft des bakterioskopischen Bildes bei der Vaginalmykose.  
Mycoses 1968; 11: 457-458
- (553) Spitzbart H. Schwierigkeiten bei der Behandlung der Vaginalmykose.  
Mycoses 1968; 11: 617- 618
- (554) Stein GE, Mummaw N. Placebo-controlled trial of itraconazole for treatment of acute vaginal candidiasis.  
Antimicrob Agents Chemother 1993, 37: 89-92
- (555) Stone EA. Single-and multiple-dose pharmacokinetics of caspofungin in healthy men.  
Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 739-745
- (556) Stone EA, Fung HB, Kirschenbaum HL. Caspofungin: an echinocandin antifungal agent.  
Clin Ther 2002; 24: 351-377
- (557) Strathmann AG. Gynatren-Werbebrochure, Juni 2000
- (558) Struyk AP, Hoette I, Drost G, Waisvisz JM, Vaneek T, Hoogerheide JC. Pimaricin, a new antifungal antibiotic.  
Antibiot Ann 1957; 878- 885
- (559) Sullivan DJ, Coleman D. Candida dubliniensis: Characteristics and Identification.  
J Clin Microbiol 1998; 36: 329-334

- (560) Sullivan DJ, Westerneng TJ, Haynes KS, Bennett DE, Coleman DC. *Candida dubliniensis* sp. nov.: phenotypic and molecular characterization of a new species associated with oral candidosis in HIV-infected individuals. *Microbiology* 1995; 141: 1507-1521
- (561) Symoens J, Schuermans V, Legendre R, Finestine N. An evaluation of two years of clinical experience with ketoconazole. *Rev Infect Dis* 1980; 2: 674
- (562) Szalmay G. Referat am 3. Sept. 1970 in Wien.
- (563) Täuber U. In: *Gyno-Travogen-Monographie*, Seeliger HPR. Hrsg. Amsterdam, Oxford, Princeton: Excerpta Medica, 1981. S.97-101
- (564) Talbot MD, Spencer RC. Oral ketoconazole in the treatment of vaginal candidiasis. *Curr Ther Res* 1983; 34: 746-749
- (565) Tanner F, Bolas GD: Action of several disinfectants on yeasts. *Proc Soc Exp Biol Med* 1928; 26: 154
- (566) Tansey MR, Appleton JA. Inhibition of fungal growth by garlic extract. *Mycologia* 1975; 67: 409
- (567) Thienpoint D, Van Cutsem J, Borgers M. Ketoconazole in experimental candidosis. *Rev Infect Dis* 1980; 2: 570-576
- (568) Thienpoint D, Van Cutsem J, Van Gerven F, Heeres J, Janssen PAJ. Ketoconazole- A new broad spectrum orally active antimycotic. *Experientia* 1979; 35: 606-607

- (569) Thiery M, Mrozowski B, Van Kets H. Miconazole, a new broad-spectrum antimycotic in the treatment of vaginal candidosis.  
Mycoses 1972; 15: 35-37
- (570) Thomas HH. Candidal vulvovaginitis. Treatment with mycostatin.  
Obstet Gynecol 1957; 9, 163
- (571) Thorpe JE, Baker N, Bromet-Petit M. Effect of oral antacid administration on the pharmacokinetics of oral fluconazole.  
Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 2032-2033
- (572) Timonen H, Brusila P, Heikkinen J. Shorter treatment for vaginal candidosis: A comparison between single-dose oral fluconazole and three-day treatment with local miconazole.  
Mycoses 1992; 35: 317-320
- (573) Timonen H, Hartikainen-Vahtera P, Kivijäri A. A double-blind comparison of the effectiveness of itraconazole oral capsules with econazole vaginal capsules in the treatment of vaginal candidosis.  
Clin Drug Invest 1992; 4: 515-520
- (574) Tkach JR, Rinaldi MG. Severe hepatitis associated with ketoconazole therapy for chronic mucocutaneous candidiasis.  
Cutis 1982; 29: 482-484
- (575) Tobin JM, Loo P, Granger SE. Treatment of vaginal candidosis: a comparative study of the efficacy and acceptability of itraconazole and clotrimazole.  
Genitourin Med 1992; 68: 36-38
- (576) Tordeus E. Essay sur le Muguet du Nouveau-né.  
Bruxelles: Thèse d'Aggregation, Manceaux; 1903

- (577) Unger F. Die Exantheme der Pflanzen und einige mit diesen verwandte Krankheiten der Gewächse, pathogenetisch und monographisch dargestellt.  
Wien; 1833
- (578) Underwood M. A treatise on the Diseases of Children.  
London: Mathews; 1784
- (579) Urquiaga X, Pavia N, Vera L. Treatment of vaginal candidiasis with single-dose fluconazole.  
Invest Med Int (Mexico) 1991; 18: 88-92
- (580) Vanbreuseghem R, Eyckmans R. Moniliase chronique résistante à la nystatin.  
Arch Belg Dermatol 1956; 12: 323
- (581) Van Burik JH, Leisenring W, Myerson D, Hackman RC, Shulman HM, Sale GE. The effect of prophylactic fluconazole on the clinical spectrum of fungal diseases in bone marrow transplant recipients with special attention to hepatic candidiasis. An autopsy study of 355 patients.  
Medicine 1998; 77: 246-254
- (582) Van Cauteren H, Coussement W, Vandenberghe J, Hérin V, Vanparys PH. The toxicological properties of itraconazole.  
In: Fromtling RA, Hrsg. Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents. JR Prous Science Publishers; 1987.  
S. 263-271
- (583) Van Cutsem J. The antifungal activity of ketoconazole.  
Am J Med 1983; 74: 9-15
- (584) Van Cutsem J, Thienpoint D. Experimental cutaneous *Candida albicans* infection in guinea pigs.  
Sabouraudia 1971; 9: 17-20

- (585) Van Cutsem J, Van Gerven F, Janssen PAJ. Anti-Candida activity of azoles.  
Ann Biol Clin 1987; 45: 661-668
- (586) Van Cutsem J, Van Gerven J, Janssen PAJ. Activity of orally, topically, and parenterally administered itraconazole in the treatment of superficial and deep mycoses: animal models.  
Rev Infect Dis 1987; 9: 25-32
- (587) Van Cutsem J, Van Gerven F, Van de Ven MA, Borgers M, Janssen PAJ. Itraconazole, a new triazole that is orally active in aspergillosis.  
Antimicrob Agents Chemother 1984; 26: 527-534
- (588) Van Cutsem J, Van Gerven F, Zaman R, Janssen PAJ. Terconazole- a new broad-spectrum antifungal.  
Chemotherapy 1983; 29: 322-331
- (589) Van Heusden AM, Merkus HM, Corbeij RS. Single-dose oral fluconazole versus single-dose topical miconazole for the treatment of acute vulvovaginal candidosis.  
Acta Obstet Gynecol Scand 1990; 69: 417-422
- (590) Van't Wout JW. Fluconazole, itraconazole and ketoconazole in vitro activity against *Candida* sp.  
J Clin Microbiol 1996; 15: 238-242
- (591) Vas J. Erythema mycoticum infantile.  
Ref Zbl Hautkrkh 1923; 9: 40
- (592) Veronese M, Barzzaghi D, Bertocini A. Antifungal activity of fenticonazole in experimental dermatomycosis and candidiasis.  
Arzneimittelforschung 1981; 31: 2137-2139

- (593) Veronese M, Salvaterra M, Barzagli D. Fenticonazole, a new imidazole derivative with antibacterial and antifungal activity.  
Arzneimittelforschung 1981; 31: 2133-2137
- (594) Virchow R. Beiträge zur Lehre von den beim Menschen vorkommenden pflanzlichen Parasiten.  
Arch Pathol Anat 1856;9: 557- 593
- (595) Virchow R. Gedächtnisrede auf Johann Lucas Schönlein.  
Berlin: Hirschwald; 1865
- (596) Villanueva A. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis.  
Clin Inf Dis 2001; 33: 1529-1535
- (597) Villanueva A. The efficacy, safety and tolerability of Caspofungin vs. Fluconazole in the treatment of esophageal Candidiasis.  
In: Abstracts of the 41 th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, 2001
- (598) Von Herff O. Über Scheidenmykosen.  
Slg Klin Vortr 137, Gynaek.52,  
Leipzig: Breitkopf & Hertel; 1894
- (599) Von Winckel F. Über die Bedeutung pflanzlicher Parasiten der Scheide bei Schwangeren.  
Berl Klin Wochenschr 1866; 3: 237-239
- (600) Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children.  
Pediatr Infect Dis 2002; 21: 240-248

- (601) Walther M. Feldstudie die Einmaltherapie von Vaginalmykosen mit Isoconazolnitrat.  
Praxis 1982; 71: 152-156
- (602) Watanabe S. Clinical evaluation of bifonazole cream applied once daily in the treatment of dermatomycoses.  
In: Urabe H, Zaias N, Stettendorf S, Hrsg. International Antifungal Symposium: Bifonazole. Amsterdam: Excerpta Medica; 1982. S.88-95
- (603) Watanabe S, Seki Y, Shimosuma M, Takizawa K. Nail candidiasis.  
J Dermatol (Tokyo) 1983; 10: 189-203
- (604) Waters EG, Wager HP. Vaginal mycosis in pregnancy: an improved gentian violet treatment.  
Am J Obstet Gynecol 1956; 60: 885-887
- (605) Wehrspann P. Die in vitro-Empfindlichkeit der wichtigsten Sproßpilze gegen BAY b 5097.  
Mycoses 1971; 14: 525-529
- (606) Weissenbacher ER. Zum Hefebefall des weiblichen Urogenitales und des Anorektalbereiches.  
Med Klin 1977; 72: 2067-2068
- (607) Weissenbacher ER. Status and future of infection control in gynecology and obstetrics.  
Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch 1994; 34: 52-53
- (608) Weissenbacher ER. Infektiologische Empfehlungen und Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in Gynäkologie und Geburtshilfe. 3. Aufl.  
München: medifact-publishing; 2002

- (609) Weissenbacher ER, Spitzbart H. Mykosen in der Frauenheilkunde-Diagnostik und Therapie. Fluorpraktikum II. München: medifact-publishing; 2001
- (610) Weissenbacher ER, Spitzbart H, Soljanik I. Recurrent infections of female genitalia. Weak immunity or wrong therapy? MMW Fortschr Med 2003; 45: 4020-4203
- (611) Weissenbacher ER, Witkin SS, Tolbert V. Value of polymerase chain reaction and vaginal cytokine analysis for the differential diagnosis of women with recurrent vulvovaginitis. Infect Dis Obstet Gynecol 2000; 8: 244-247
- (612) Wernicke C. Über einen Protozoenbefund bei Mycosis fungoides. Zbl Bakter 1892; 12: 859-861
- (613) Wesel S. Itraconazole: a single-day treatment for acute vulvovaginal candidosis. Br J Clin Pract 1990; 44 (S 71): 77-80
- (614) Wesels S, Banijs G, Ubachs JMH, Dogniez B. Comparative open evaluation of efficacy and tolerability of terconazole 0,8% cream in a 5-day regimen versus clotrimazole 100-mg tablets in a 6-day regimen. Gynäkol Rundsch 1985; 25 (S1): 67-73
- (615) Wilkinson JS. Some remarks upon the development of epiphytes with the description of new vegetable formation found in connexion with the human uterus. Lancet 1849; 2: 448
- (616) Wilks M, Thin RN, Tabaqchali S. Quantitative bacteriology of the vaginal flora in genital disease. J Med Microbiol 1984; 18: 217-231

- (617) Williams DM, Graybill JR, Drutz DJ, Levine HB. Suppression of cryptococcosis and histoplasmosis by ketoconazole in athymic nude mice.  
J Infect Dis 1980; 141: 76-80
- (618) Wilson TE, Goaz PW. The oral yeast-Lactobacillus relationship. III. Growth enhancement of Lactobacillus casei by Candida albicans and saliva.  
J Dent Res 1960; 39: 365-371
- (619) Windorfer A. Case report on the syndrome of moniliasis, hypoparathyroidism and Addison's disease.  
Monatsschr Kinderheilkd 1969; 18: 103-105
- (620) Winner HI, Hurley R. Candida albicans.  
London: Churchill; 1964
- (621) Winternitz H. Demonstration eines Falles von Soormykose der Säuglinge.  
Ref Med Klin 1921; 17: 1191
- (622) Woodruff PW, Hesseltine HC. Relationship of oral thrush to vaginal mycosis and incidence of each.  
Am J Obstet Gynecol 1938; 147: 809-811
- (623) Wooley DW. Some biological effects produced by benzimidazole and their reversal by purines.  
J Biol Chem 1944; 152: 225-232
- (624) Yamaguchi H, Hiratani T, Plempel M. In vitro studies of a new imidazole antimycotic, bifonazole, in comparison with clotrimazole.  
Arzneimittelforschung 1983; 33: 546-551

- (625) Yamazumi T, Pfaller MA, Messer SA, Houston A, Hollis RJ, Jones RM.  
In vitro activities of ravuconazole (BMS-207147) against 541  
clinical isolates of *Cryptococcus neoformans*.  
*Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2883-2886
- (626) Yarrow D, Meyer SA. Proposal for amendment of diagnosis of the  
Genus *Candida* Berkhout nom cons.  
*Intern J System Bacteriol* 1967; 28: 611
- (627) Yo le Sian A, Vandeputte E, Arien J, Cartrysse U, Peeters T.  
Vulvovaginal candidosis, effectively treated with one Miconazole Ovule  
*Mycoses* 1980; 23: 373-377
- (628) Young G, Krassner RI, Yudovsky PL. Interactions of oral strains of  
*Candida albicans* and lactobacilli.  
*J Bacteriol* 1956; 72: 525-529
- (629) Zenker W. Soor in Gehirnabscessen.  
*Jb Ges Natur- u Heilk* 1862; 51-52
- (630) Zhanel GG, Karlowsky JA, Harding GA. In vitro activity of a new  
semisynthetic echinocandin, LY303366, against systemic isolates of  
*Candida* species, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*,  
and *Aspergillus* species.  
*Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 863-865
- (631) Ziegler C, Söltz-Szöts J. Treatment of acute and recurrent vaginal  
candidiasis with fluconazole and itaconazole.  
*Sex Transm Dis* 1994; 21 (S1):177
- (632) Ziegler HK, Veith C. Hefepilzinfektionen im Neugeborenenalter.  
*Arch Kinderheilkd* 1967; 175: 179

- (633) Ziegler- Böhme H, Gemeinhardt H. 150 Jahre medizinische Mykologie seit J.L. Schönlein.  
Dermatol Monatsschr 1990; 176: 623-631
- (634) Zimmermann T, Yeates RA, Laufen, H. Influence of concomitant food intake on the oral absorption of two triazole antifungal agents, itraconazole and fluconazole.  
Eur J Clin Pharmacol 1994; 46: 147-150
- (635) Zopf W. Die Pilze in morphologischer, physiologischer und histologischer Beziehung.  
Breslau: Trewendt; 1890

## 12 LEBENS LAUF

Am 8. Januar 1968 wurde ich in Kempten als erste von drei Töchtern des Diplomchemikers Dr. Günter Kratel und der Pharmazeutin Ingrid Kratel geboren.

1974-1978	Grundschule Durach/Kempten
1978-1988	Allgäu-Gymnasium, Kempten, Abschluss Abitur
1988-1989	Freiwilliges Soziales Jahr in einem Altenwohnheim
1990-1997	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
1995-1996	Im Rahmen des praktischen Jahres Ausbildung in den Abteilungen für Gynäkologie und Geburtshilfe sowie für Chirurgie des Krankenhauses München-Neuperlach und in der Abteilung Innere Medizin des Krankenhauses München-Schwabing
1997	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1997-1998	Ärztin im Praktikum in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe des Kreiskrankenhauses Erding
1999-2001	Assistenzärztin in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe des Klinikums Memmingen
Juli 2001	Geburt von Tochter Clara
seit 2002	Assistenzärztin in einer Praxis für Geburtshilfe und Frauenheilkunde in Kempten
Mai 2004	Geburt von Sohn Kilian

## **DANKSAGUNG**

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor E.R. Weissenbacher, sowie Herrn Professor H. Spitzbart, der mir das Thema meiner Dissertation zur Verfügung gestellt und mich stets mit wertvollen Anregungen und Ratschlägen versorgt hat.

Bedanken möchte ich mich ausserdem bei Herrn Wolfgang Weinert für die Hilfe bei Problemen am Computer und die Formatierung meiner Arbeit.

Nicht zuletzt gilt mein besonderer Dank meinem Mann Christoph für die anhaltende Unterstützung und Hilfe bei vielen organisatorischen Fragen und Problemen, sowie meinen Eltern und Schwiegereltern, die mir durch regelmässiges Babysitten meiner Tochter Clara immer wieder ein paar freie Stunden und Tage zur Arbeit in der Bibliothek und am Schreibtisch ermöglicht haben.