

Die bakterielle Vaginose – nach 60 Jahren immer noch ein Rätsel

Werner Mendling

1955 wurde die bakterielle Vaginose (BV) – noch als *Haemophilus-vaginalis-Vaginitis* – von Gardner und Dukes beschrieben, gut 60 Jahre später gibt es immer noch viele ungeklärte Fragen zum Krankheitsbild, seiner Entstehung und Behandlung. Was kann inzwischen als gesichert gelten, und welches Fazit lässt sich daraus für die Praxis ableiten?

In der gesunden Vagina der geschlechtsreifen Frau sind mehr als 300 bakterielle Spezies durch „genomic sequencing“ bzw. 16S-rRNA-Gen- und PCR-Amplifikationsmethoden identifiziert worden (4, 11), die sich meist in einer von Laktobazillen dominierten Balance befinden.

Frauen unterschiedlicher ethnischer Herkunft haben unterschiedliche vaginale Laktobazillen. Es gibt genetisch beeinflusste „community types“ bzw. „vagitypes“, die bisherige Dogmen ins Wanken bringen und von denen manche von einem einzigen Bakterium, andere von einem breiten Spektrum anderer Bakterien dominiert werden (5, 16, 25). Die häufigsten Laktobazillus-Arten von gesunden Schwangeren in Wien im dritten Trimester sind *Lactobacillus* (*L.*) *crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* und *L. rhamnosus* (15). *L. iners* kommt zwar auch in der gesunden Scheide vor, nimmt aber bei Dysbiose/BV zu und verdrängt dann *L. crispatus*. Bestimmte Laktobazillusarten sind also nicht per se „gut“! Das vermehrte Vorkommen von *L. iners* zulasten von *L. crispatus* oder *L. gasseri* ist signifikant mit einer Frühgeburt gekoppelt (15, 17, 23, 25).

Die Scheide erlebt dynamische Variationen der Mikrobiota während des Zyklus und durch das Sexualverhalten. Tampons führen zu keiner negativen Beeinflussung der vaginalen Mikrobiota (7). Das System kann

auch bei häufigen und diversen sexuellen Aktivitäten (z. B. Analverkehr) relativ stabil in einer Balance sein (5).

Laktobazillus-Arten können sowohl in der Scheide als auch in Mund und Rektum nachgewiesen werden. Das Vorkommen von *L. crispatus* an zwei oder drei dieser Orte reduziert das Risiko für eine BV, umgekehrt erhöht die starke Kolonisation mit BV-assoziierten Bakterien (BVAB), *Gardnerella* (*G.*) *vaginalis*, *Leptotrichia*/*Sneathia* oder *Megasphera* das Risiko einer BV (12).

Bei 494 asymptomatischen, prämenopausalen estnischen Frauen wurde erstmals mit moderner Technologie auch das Mykobiom untersucht. Dabei fand man neben fünf von verschiedenen Laktobazillus-Arten dominierten „Vagitypen“ in etwa 50 % verschiedenste Pilzgattungen mit einer Prävalenz von 69,9 % *Candida*-Arten, darunter 67,6 % *C. albicans* (4).

Eine stabile, von Laktobazillen dominierte vaginale Mikrobiota schützt vor ascendierenden Infektionen, vor Spätaborten und Frühgeburten und erschwert die HIV-Infektion (s. Abb. 1).

Genpolymorphismen beeinflussen die Menge vaginaler Bakterien, das Risiko für Frühgeburten und BV, aber auch Parodontitis ist mit Frühgeburtlichkeit assoziiert (8, 19, 23, 25).

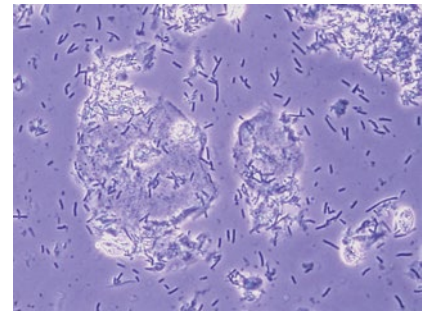


Abb. 1: Nativpräparat aus vaginalem Fluor (Phasenkontrastmikroskopie, $\times 400$). Normalflora, 2. Zyklushälfte, viele Laktobazillen, randständig nackte Zellkerne bei Zytolyse, pH-Wert 4

Die Anaerobier der BV produzieren Amine, Sukzinat, Sialidasen und immunomodulatorische Substanzen wie Lipopolysaccharide, Lipoteichonsäuren und Peptidoglykane mit dramatischen Folgen für die vaginale Immunität.

Bakterielle Vaginose

Mit der Beschreibung der „*Haemophilus-vaginalis-Vaginitis*“ durch Gardner und Dukes (Houston, Texas) im Jahr 1955 begann eine neue Ära in der gynäkologischen Infektiologie (6). Seit 1980 wird das Bakterium *Gardnerella* (*G.*) *vaginalis* genannt. Gardner und Dukes wiesen auf die Bedeutung des Nativpräparats und der „Clue Cells“ hin. Gardner war zeitlebens sicher, mit der seit 1984 als bakterielle Vaginose bezeichneten Erkrankung eine neue sexuell übertragbare Infektion entdeckt zu haben. Per-Anders Mardh (Lund, Schweden) organisierte 1984 ein Symposium in Stockholm, bei dem Lars Weström aufgrund der jahrelangen Arbeiten der Arbeitsgruppe aus Seattle um David Eschenbach zusammenfasste: „BV is a replacement of lactobacilli by characteristic groups of bacteria ac-

companied by changed properties of the vaginal fluid“ (24).

Richard Amsel, ein junger Mitarbeiter von Eschenbach, beschrieb 1983 Kriterien zur Diagnostik der BV („Amsel-Kriterien“) (1), die 1991 von Robert Nugent (14) aus dem gleichen Institut auf Basis eines Grampräparats mit Abschätzung der Zahl von Laktobazillen, gramnegativen Stäbchen und Mobiluncus-Arten reproduzierbar gemacht wurden („Nugent-Score“, s. Abb. 2). Dieser Nugent-Score wird meist auf bakteriologischen Laborbefunden angegeben und ist klinisch bedeutender als der (nicht empfohlene) Nachweis eines Bakteriums.

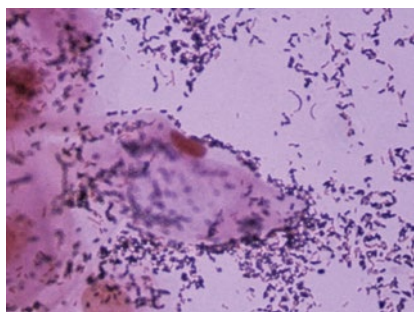


Abb. 2: Grampräparat ($\times 1.000$, Ölimmersion) bei bakterieller Vaginose, Nugent-Score 10 (7–10 = BV): keine Laktobazillen, viele gramnegative kleine Stäbchen, einige gramnegative gebogene Stäbchen (Mobiluncus-Arten), viele grampositive Kokken (diese zählen nicht im Nugent-Score)

Die diagnostischen Kriterien der BV sind (1):

- grau-weißer Fluor,
- fischiger Geruch,
- pH $> 4,5$, besonders wenn 10 % KOH-Lösung zugeführt wird (in vivo entsteht dieser Effekt mit Menstruationsblut oder Sperma), und
- mindestens 20 % „Schlüsselzellen“ (s. Abb. 3).

Etwa 15–20 % der Schwangeren in Deutschland haben eine BV, nur die Hälfte gibt Beschwerden an. Das ist insofern von Bedeutung, als man in letzter Zeit vermehrt von symptomatischer und asymptomatischer BV spricht und die Behandlungsnotwendigkeit relativiert.

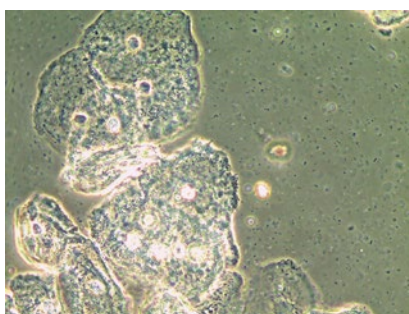


Abb. 3: Nativpräparat aus vaginalem Fluor (Phasenkontrastmikroskopie, $\times 400$). Bakterielle Vaginose, Schlüsselzellen, keine Laktobazillen, keine Leukozyten, pH-Wert 5,2

Dieser Wechsel von Balance über Dysbiose (s. Abb. 4) zur BV dauert 7–14 Tage. Mit kulturellen Methoden werden bei BV die Gattungen Gardnerella, Prevotella, Porphyromonas, Bacteroides, Mobiluncus, Mycoplasma, Ureaplasma und Peptostreptococcus nachgewiesen, die die gesunde Scheide mit Mengen von 10^2 – 10^5 /ml besiedeln, bei BV aber in Mengen von 10^6 – 10^8 /ml vorkommen. Kulturunabhängige Methoden offenbaren aber viel mehr (weit über 50) Arten bei BV (10, 25, 27, 35): Clostridiales, BVAB-1, -2 und -3, Atopobium (A.) vaginae, Megasphaera, Leptotrichia, Dialister, Eggerthella, Peptinophilus lacrimalis, auch L. iners.

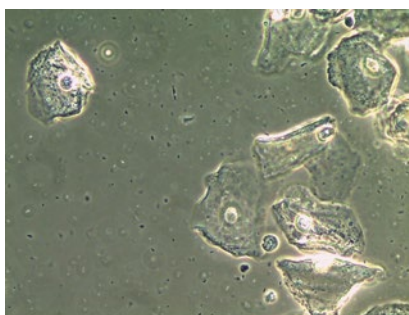


Abb. 4: Nativpräparat aus vaginalem Fluor bei Dysbiose („Mischflora“, weder normal noch BV) (Phasenkontrastmikroskopie, $\times 400$). Keine Schlüsselzellen; kurze, plumpe Stäbchen, möglicherweise L. iners, auch vereinzelt kokkoide Bakterien, pH-Wert 4,4

Es gibt vier verschiedene G.-vaginalis-Stämme, von denen nur zwei den für BV typischen Marker Sialidase produzieren, und nur ein Stamm dominiert statistisch signifikant bei BV (10). Der Nachweis von G. vaginalis in der Vagina ist somit klinisch un-

bedeutend. Keine BV gleicht in ihrer bakteriologischen Zusammensetzung vollkommen der anderen.

Polymikrobielle bakterielle Biofilme bei BV

Bei BV treten Biofilme an der Vaginalwand auf, die auch an Epithelzellen im Urin beider Partner zu finden sind, oft auch im Endometrium, gelegentlich im Eileiter und selbst im Kryosperma. Sie werden sexuell übertragen (22). „Clue Cells“ haben ihren Ursprung im Biofilm der Vaginalwand. Diese Biofilme bestehen aus zahlreichen Bakterienarten.

Die Entstehung einer BV wird von genetischen und äußeren Faktoren beeinflusst. Bakterien in Mund, Rektum und Vagina interagieren je nach genetischer Disposition der Frau. Rezeptiver Oralsex, digitale vaginale Penetration, rezeptiver Analverkehr vor Vaginalverkehr, Rauchen und schwarze Hautfarbe sind signifikante Risikofaktoren für BV (2, 12). Die Entstehung eines Biofilms zur BV hängt von der Kooperation und Menge verschiedener geeigneter Bakterien („quorum sensing“) und der Laktobazillen ab.

Die Biofilme werden mit einer leitliniengerechten Therapie mit z. B. Metronidazol nicht beseitigt und scheinen so die Ursache für die hohe Quote von Rückfällen von 30 % nach 3 Monaten und 60 % nach 6 Monaten zu sein. Es gibt aber auch Fälle mit spontan gut erholbarem Laktobazillus-System.

Frauen mit behandelter BV haben ein hohes Risiko für Rückfälle, wenn sie mit dem gleichen Partner ohne Kondombenutzung wieder verkehren (12). Eine Partnerbehandlung bei BV nutzt der Frau jedoch nicht, vermutlich, weil die Biofilme persistieren.

Therapie der BV

Die symptomatische (!) BV kann außerhalb der Gravidität mit Metronidazol oral 2×500 mg pro Tag für 7 Tage, 1×2 g Metronidazol oral oder

2× 2 g im Abstand von 48 Stunden, und während einer Gravidität mit 1–2× 500 mg Metronidazol Vaginaltabletten oder mit 5 g Clindamycin 2 % Vaginalcreme für 7 Tage therapiert werden (13, 26).

Plazebokontrollierte Untersuchungen haben gleich gute Heilungsraten für 1× 2 g Metronidazol oral im Vergleich zu 2× 1 g intravaginal an zwei aufeinander folgenden Tagen ergeben (89,9 % vs. 92,5 %). Aufgrund einzelner Studien scheinen die Rezidivquoten nach Dequaliniumchlorid 10 mg Vaginaltabletten für 6 Tage denen nach leitliniengerechter Therapie ähnlich zu sein.

Da vor Therapie der BV diverse Gruppen von Bakterien vorliegen, resultieren nach Therapie auch unterschiedliche Arten von BVAB. Vielleicht erklärt das unterschiedliche Ergebnisse von Studien, in denen durch Therapie der BV eine Reduktion von Frühgeburten erreicht werden sollte. Sicher ist aber, dass ein ausgewogenes Lakto-

bazillen-System die Schwangerschaft schützt. In der von Udo Hoyme in Erfurt und Thüringen nach der Idee von Erich Saling durchgeführten Studie zur Vermeidung von Frühgeburten (8) konnte das eindrucksvoll demonstriert werden. Es soll deshalb dort von der Landesregierung nach 15 Jahren wieder aufgenommen werden.

Prophylaxe mit Laktobazillen/Probiotika

Probiotika sind Mikroorganismen mit einem gesundheitlichen Nutzen für den Menschen. Sie agieren im Gastrointestinaltrakt und beeinflussen das Immunsystem. Eine Metaanalyse von 12 Studien mit 1.304 Patientinnen bestätigte, dass Probiotika signifikant die Heilungsquote der BV verbessern, insbesondere, wenn es sich um europäische Frauen und kurze Follow-up-Zeiten (4 Wochen nach Therapie) handelt (9, 21).

Frauen mit BV profitieren signifikant von einer Substitution mit Laktoba-

zillen gegenüber Plazebo nach leitliniengerechter Therapie, sodass die hohe Rezidivquote etwa halbiert wird. Nach eigener Auffassung sollte diese Prophylaxe über mehrere Wochen durchgeführt werden.

Das Nativpräparat bleibt für die klinische Diagnostik die Methode der Wahl!

Trotz der verwirrenden Artenmenge und der technologischen Bestimmungsmöglichkeiten ist die phasenkontrastmikroskopische Betrachtung des Nativpräparats zur klinischen Unterscheidung einer normalen oder abnormalen vaginalen Mikrobiota die signifikant überlegene Methode (18). Trainingskurse sind aufgrund belgischer Studien zur Übung gut geeignet (3).

Fazit für die Praxis

Diverse Laktobazillen halten eine große Menge von Bakterien in der Scheide in einer je Frau individuellen

Balance. Dieses System ist trotz täglicher Schwankungen meist stabil. Es wird durch genetische und immunologische Faktoren sowie Sexualverhalten, Rauchen und andere Faktoren beeinflusst. Tampons haben darauf keinen Einfluss. Der Nachweis einzelner Bakterien (*Gardnerella*, *Mycoplasma hominis*/Ureaplasmen, „Darmkeime“) ist unbedeutend, ja normal, nicht indiziert und führt meist zur Behandlung von Laborbefunden mit Erhöhung der vaginalen Morbidität. Die BV ist eine sexuell übertragbare Dysbiose mit erhöhter Menge und Diversität von Bakterien, die therapeutisch schwer behandelbare Biofilme bilden. Somit kommt der Prophylaxe der BV mit Probiotika nach Therapie mit Clindamycin, Metronidazol oder Dequaliniumchlorid erhöhte Bedeutung zu.

Literatur

- Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KCS, Eschenbach DA, Holmes KK. Non-specific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med.* 1983; 74: 14–22.
- Cherpes TL, Hillier SL, Meyn LA, Busch JL, Krohn MA. A delicate balance: risk factors for acquisition of bacterial vaginosis include sexual activity, absence of hydrogen peroxide-producing lactobacilli, black race, and positive herpes simplex virus type 2 serology. *Sex Transm Dis.* 2008; 35: 78–83.
- Donders GG, Marconi C, Bellen G, Donders F, Michiels T. Effect of short training on vaginal fluid microscopy (wet mount) learning. *J Low Genit Tract Dis.* 2015; 19: 165–9.
- Drell T, Lillsaar T, Tummeleht L, Simm J, Aaspöllu A, Vain E, Saarna I, Salumets A, Donders GG, Metsis M. Characterization of the vaginal micro- and mycobiome in asymptomatic reproductive-age Estonian women. *PLoS One.* 2013; 8: e54379.
- Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schütte UME, Zhong X, Koenig SSK, Li F, Ma Z, Zhou X, Abdo Z, Forney LJ, Ravel J. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med.* 2012; 4: 132ra52; doi: 10.1126/scitranslatmed.3003605.
- Gardner HC, Duker CD. *Haemophilus vaginalis* vaginitis. *Am J Obstet Gynecol.* 1955; 69: 962–76.
- Hickey RJ, Abdo Z, Zhou X, Nemeth K, Hansmann M, Osborn TW 3rd, Wang F, Forney LJ. Effect of tampons and menses on the composition and diversity of vaginal microbial communities over time. *BJOG.* 2013; 120: 695–704.
- Hoyme UB, Hübner J. Prevention of preterm birth is possible by vaginal pH screening, early diagnosis of bacterial vaginosis or abnormal vaginal flora and treatment. *Gynecol Obstet Invest.* 2010; 70: 286–90.
- Huang H, Song L, Zhao W. Effects of probiotics for bacterial vaginosis in adult women: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Gynecol Obstet.* 2013; 289: 1225–34.
- Jayaprakash TP, Schellenberg JJ, Hill JE. Resolution and characterization of distinct cpn60-based subgroups of *Gardnerella vaginalis* in the vaginal microbiota. *PLoS one.* 2012; 7(8): e43009. Doi:10.1371/journal.pone.0043009.
- Li J, McCormick J, Bocking A, Reid G. Importance of vaginal microbes in reproductive health. *Reprod Sci* 2011; 19: 235–42.
- Marrazzo JM, Fiedler TL, Srinivasan S, Thomas KK, Liu C, Ko D, Xie H, Saracino M, Fredricks DN. Extravaginal reservoirs of vaginal bacteria as risk factors for incident bacterial vaginosis. *J Infect Dis.* 2010; 205: 1580–8.
- Mendling W, Hoyme UB, Martius J. Bakterielle Vaginose in Gynäkologie und Geburtshilfe. AWMF Leitlinienregister Nr. 015/028, 2013; www.awmf.org.
- Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. *J Clin Microbiol.* 1991; 29: 297–301.
- Petricevic L, Domig KJ, Nierscher FJ, Sandhofer MJ, Fidesser M, Krondorfer I, Husslein P, Kneifel W, Kiss H. Characterisation of the vaginal *Lactobacillus* microbiota associated with preterm delivery. *Sci Rep.* 2014; 4: 5136. Doi: 10.1038/srep05136.
- Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL, Karlebach S, Gorle R, Russell J, Tacket CO, Brotman RM, Davis CC, Ault K, Peralta L, Forney LJ. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *PNAS.* 2011; 108: S1, 4680–7.
- Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosh DW, Nikita L, Galuppi M, Lamont RF, Chaemsaitong P, Miranda J, Chaiworapongsa T, Ravel J. Correction: The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome.* 2014; 2: 10. Doi: 10.1186/2049-2618-2-10.
- Rumyantseva TA, Bellen G, Romanuk TN, Shipulina Olu, Guschin AE, Shipulin GA, Donders GG. Utility of microscopic techniques and quantitative real-time polymerase chain reaction for the diagnosis of vaginal microflora alterations. *J Low Genit Tract Dis* 2015; 19: 124–8.
- Sanu O, Lamont RF. Periodontal disease and bacterial vaginosis as genetic and environmental markers for the risk of spontaneous preterm labor and preterm birth. *J Matern Fetal Neonat Med.* 2011; 24: 1476–85.
- Schwebke JR, Muzny CA, Josey WE. Role of *Gardnerella vaginalis* in the pathogenesis of bacterial vaginosis: a conceptual model. *J Infect Dis.* 2014; 210: 338–43.
- Strus M, Chmielarczyk A, Kochan P, Adamski P, Chelmicki Z, Chelmicki A, Palucha A, Heczko P. Studies on the effect of probiotic *Lactobacillus* mixture given orally on vaginal and rectal colonization and on parameters of vaginal health in women with intermediate vaginal flora. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012; 163: 210–5.
- Swidsinski A, Loening-Baucke V, Mendling W, Dörffel Y, Schilling J, Halwani Z, Jiang XF, Verstraelen H, Swidsinski S. Infection through structured polymicrobial *Gardnerella* biofilms (StPM-GB). *Histol Histopathol.* 2013; 29: 567–87.
- Verstraelen H, Verhelst R, Claeys G, de Bakker E, Temmermann M, Vanechoutte M. Longitudinal analysis of the vaginal microflora in pregnancy suggests that *L. crispatus* promotes stability of the normal vaginal microflora and that *L. gasseri* and/or *L. iners* are more conducive to the occurrence of abnormal vaginal microflora. *BMC Microbiol.* 2013; 9: 116 doi: 10.1186/1471-2180-9-116.
- Weström L (Working Group Co-ordinator), Evaldson G, Holmes KK, van der Meijden W, Rylander E, Fredriksson B. Taxonomy of bacterial vaginosis; Bacterial vaginosis – a definition. Symposium on Bacterial Vaginosis, Stockholm, Jan. 1984. In: Mardh PA, Taylor-Robinson D. *Bacterial Vaginosis.* Almqvist & Wiksell, Stockholm 1984: pp 259–60.
- van de Wijert JHMM, Borgdorff H, Verhelst R, Crucitti T, Francis S, Verstraelen H, Jespers V. The vaginal microbiota: What have we learned after a decade of molecular characterization? *PLoS One.* 2014; 9: e105998.
- Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015; 64(RR-03): 1–137.

Interessenkonflikt

Der Autor erklärt, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Autor



Prof. Dr. med. Werner Mendling
 Deutsches Zentrum für Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe an der Landesfrauenklinik, Universitätsklinikum Wuppertal (Universität Witten/Herdecke)
 Heusnerstraße 40
 42283 Wuppertal
 www.werner-mendling.de