

## Redaktion

K. Friese, Oberaudorf  
 W. Mendling, Wuppertal



CrossMark

## Geschichtlicher Hintergrund

Albert Döderlein (1860–1941) erkannte in Leipzig als erster die Bedeutung von Laktobazillen für die gynäkologische Gesundheit der Frau. Sein Mitarbeiter Krönig zeichnete erstmals auch kommaförmige, bewegliche Bakterien der Scheide, die von Arthur Curtis, Chicago, im Jahr 1913 aus den Lochien von Frauen mit Puerperalfieber angezüchtet werden konnten und 1984 von Carol Spiegel, Wisconsin, den Namen *Mobiluncus (M.) curtisii* erhielten. Der Name *Lactobacillus acidophilus* stammt von Stanley Thomas aus Pennsylvania (1928).

Der finnische Bakteriologe Maunu af Heurlin war 1914 der erste, der die Vaginalflora kompetent charakterisierte. In 1921 unterschied Robert Schröder, Rostock, 3 „Reinheitsgrade“: normale Flora, Dysbiose und Entzündung. Ludwig Nürnberger, Halle, fasste 1930 das gesamte infektiologische Wissen auf 463 Lehrbuchseiten (!) zusammen und teilte die Auffassung von Döderlein, der nur zwischen einer normalen und einer abnormalen Flora unterschieden hatte.

Mit der Beschreibung der „*Haemophilus vaginalis vaginitis*“ durch Herman Gardner und Charles Dukes (Houston, Texas) im Jahr 1955 begann eine neue Ära. Seit 1980 wird das Bakterium *Gardnerella (G.) vaginalis* genannt. Gardner und Dukes wiesen auf die Bedeutung des Nativpräparates und der „clue cells“ hin. Zeit seines Lebens war Gardner sicher, mit der seit 1984 als bakterielle Vaginose (BV) bezeichneten Erkrankung eine neue sexuell übertragbare Infektion entdeckt zu haben. Per-Anders Mardh (Lund, Schweden) organisierte 1984 ein Symposium in Stockholm, bei dem

## W. Mendling

Deutsches Zentrum für Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe, St.-Anna-Klinik, Wuppertal, Deutschland

## Vaginale Mikrobiota – ein Update

Lars Weström aufgrund der jahrelangen Forschungen von David Eschenbach et al. (Seattle) zusammenfasste: „*BV is a replacement of lactobacilli by characteristic groups of bacteria accompanied by changed properties of the vaginal fluid*“.

Richard Amsel, ein Mitarbeiter von Eschenbach, legte im Jahr 1983 Kriterien für die Diagnostizierung einer BV fest (Amsel-Kriterien), die 1991 von Robert Nugent auf Basis eines Grampräparates mit Abschätzung der Zahl von Laktobazillen, gramnegativen Stäbchen und Mobiluncusarten reproduzierbar gemacht wurden (Nugent-Score; Literatur in [35, 37]).

## Das menschliche Mikrobiom

Unter „Mikrobiota“ wird die Gesamtheit der Mikroorganismen innerhalb eines Organsystems verstanden. Der Begriff Vaginalflora ist überholt.

Seit 2008 wird im Human Microbiome Project und im Vaginal Microbiome Project der NIH (National Institutes of Health) die Gesamtheit der Mikroorganismen des menschlichen Körpers erforscht [52].

Mit der Möglichkeit, durch Gensequenzierung (z. B. 16S rRNA) und die Polymerasekettenreaktion (PCR) viel mehr Bakterienarten differenzieren zu können als zuvor durch Kulturen, hat sich das Verständnis von der Keimbesiedlung dramatisch geändert. Der gesunde Mensch hat mit etwa 2 kg Masse 10-mal mehr Bakterien als Körperzellen, die bakteriellen Gene des Dickdarms überschreiten das menschliche Genom um den Faktor 100. Die Mikrobiota des Darms ist für die Modulation von Gesundheit und Krankheit aller Organ-

systeme verantwortlich, es wird mit mindestens 1200 Arten als eigenes Organ im Körper verstanden [31]. Angenommen wird, dass das menschliche Mikrobiom aus 5- bis 10.000 verschiedenen Bakterienarten und eventuell ähnlich vielen Virusarten besteht, deren Wechselspiel über unsere Gesundheit entscheidet.

## Laktobazillen

Während der vaginalen Geburt wird das Neugeborene von der vaginalen Mikrobiota der Mutter besiedelt, danach auch durch die der Muttermilch. Laktobazillen sind für die spätere Gesundheit wichtig: Hatten Frauen 4 Wochen vor bis 6 Monate nach der Entbindung *L. rhamnosus* GG eingenommen, bekamen die Kinder signifikant seltener innerhalb der ersten 7 Lebensjahre ein atopisches Ekzem [6].

Unter dem Einfluss von Östrogenen proliferiert das Vaginalepithel und speichert Glykogen. Progesteron fördert die Zytolyse. So wird Glykogen für Laktobazillen frei und von ihnen in Glukose und Maltose gespalten. Dabei entsteht Laktat und schafft den physiologischen pH-Wert von 3,8–4,4 – Soweit das klassische Wissen.

### » Laktobazillen schützen vor der Adhäsion fakultativ pathogener Bakterien

Es gibt mindestens 140 Laktobazillusarten [55]. Sie können lang, kurz, kokkoid oder keulenförmig aussehen. Viele Laktobazillen produzieren Wasserstoffperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Die Vagina ist meist von 2 und mehr Arten besiedelt. Typisch sind

- *L. crispatus*,
- *L. gasseri*,
- *L. jensenii*,
- *L. iners* und *L. vaginalis*.

Neben Laktat bilden Laktobazillen der Scheide Bacteriozine, Biosurfactants und Koaggregationsmoleküle zum Schutz vor Adhäsion fakultativ pathogener Bakterien [44].

Laktobazillen sind gegen  $\beta$ -Laktam-Antibiotika und Clindamycin empfindlich, weniger gegen Doxycyclin oder Metronidazol.

## Die normale vaginale Mikrobiota – ein Gemenge in Balance

Bis jetzt sind etwa 250 (bis 450?) bakterielle Spezies in der gesunden Vagina durch Genomsequenzierung („genomic sequencing“) bzw. 16S-rRNA-Gen- und PCR-Amplifikationsmethoden identifiziert worden [30, 57], die sich in einer von Laktobazillen dominierten Balance befinden.

### » Bisherige „Dogmen“ zur Mikrobiota sind zu hinterfragen

Eine Störung dieser Balance (zur BV) kann durch sexuelle Aktivitäten, rezeptiven Anal- vor Vaginalverkehr, Verkehr mit einem nicht beschnittenen Mann, Fehlen von  $H_2O_2$ -produzierenden Laktobazillen, HSV(Herpes-simplex-Virus)-Typ-2-Antikörper im Serum und ethnische Zugehörigkeit (schwarze Frauen sind besonders betroffen) beeinflusst werden [3, 43]. Genetisch bedingt gibt es unterschiedliche Gruppen („community types“, „vagitypes“), die bisherige Dogmen ins Schwanken bringen, z. B. den Nugent-Score (0–3 Punkte bei Vorhandensein vieler Laktobazillen), weil es auch gesunde Frauen ohne Laktobazillen in der Vagina gibt, die von einem einzigen, andere von einem breiten Spektrum anderer Bakterien dominiert werden [19]. Von 396 nordamerikanischen Frauen zwischen 12 und 45 Jahren hatten weiße Frauen einen mittleren pH-Wert von 4,2, asiatische einen von 4,4, schwarze einen von 4,7 und hispanische einen von 5,0. Eine signifikante Gruppe

von 108 Frauen hatte keine Laktobazillen in der Vagina („diversity group“). Von ihnen waren 9,3 % weiß, 17,6 % asiatisch, 38,9 % schwarz und 34,3 % hispanisch. Die Nugent-Scores 7–10 (BV) traten meist in der „diversity group“ und in der von *L. iners*, nicht aber in der von *L. crispatus* dominierten Gruppe auf. Alle Frauen fühlten sich gesund. Das führt zu der Frage, was eigentlich „normal“ ist [23].

Jaspers et al. [27] identifizierten in Antwerpen 3 vaginale Typen. Eine Gruppe von Frauen mit normalem Nugent-Score war von *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii* und *L. vaginalis* dominiert, eine zweite Gruppe, die meist aus weißen kaukasischen Frauen bestand, von *L. gasseri* und *L. vaginalis*. Eine dritte Gruppe von Frauen mit hohem Nugent-Score (BV), in der sich aber auch Afrikanerinnen und Asiatinnen mit niedrigem Nugent-Score befanden, war durch hohe Konzentration von *G. vaginalis* und *A. vaginae* und Fehlen von Laktobazillen (außer *L. iners*) charakterisiert. Afrikanische Frauen haben ein doppelt so hohes Risiko für eine BV und für eine Frühgeburt wie Europäerinnen und weisen häufiger das BVAB (BV-assoziierte Bakterium)-1 sowie *G. vaginalis*, *Prevotella*, *Sneathia* und *Mycoplasma* auf [14]. *L. iners* kommt zwar auch in der gesunden Scheide vor, nimmt aber bei Dysbiose zu und verdrängt dann *L. crispatus* [33, 34, 53, 56]. Bestimmte Laktobazillusarten sind also nicht per se „gut“.

Die häufigsten Laktobazillusarten von gesunden Schwangeren in Wien im dritten Trimester sind *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* und *L. rhamnosus* [28]. Das vermehrte Vorkommen von *L. iners* zulasten von *L. crispatus* oder *L. gasseri* ist signifikant mit einer Frühgeburt gekoppelt [41, 53]. Schwangere Frauen (in dieser Studie [45] 86 % Afroamerikanerinnen), die ein reifes Kind geboren hatten, waren während der Schwangerschaft häufiger von *L. vaginalis*, *L. crispatus*, *L. gasseri* und *L. jensenii* besiedelt als Frauen mit einer Frühgeburt, die mehr *Atopobium*, *Prevotella*, *Sneathia*, *Gardnerella*, *Ruminococcaceae*, *Mobiluncus* u. a. aufwiesen.

Während des Zyklus und durch das Sexualverhalten kommt es zu dynami-

schon Variationen der vaginalen Mikrobiota. Tampons führen zu keiner negativen Beeinflussung der vaginalen Mikrobiota [20]. Das System kann auch bei häufigen und diversen sexuellen Aktivitäten (z. B. Analverkehr) relativ stabil in Balance sein [16].

Neben vielen Laktobazillusarten wurden in der gesunden Scheide folgende Bakteriengattungen identifiziert: *Actinomyces*, *Aerococcus*, *Allisonella*, *Alloscardovia*, *Anaerococcus*, *Arcanobacterium*, *Atopobium*, *Bacteroides*, *Balneimonas*, *Bifidobacterium*, *Blastococcus*, *Blautia*, *Bulleidia*, *Campylobacter*, *Citrobacter*, *Coriobacteriaceae*, *Corynebacterium*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Facklamia*, *Faecalibacterium*, *Finegoldia*, *Gardnerella*, *Gemella*, *Haemophilus*, *Lachnospiraceae*, *Massilia*, *Megasphera*, *Mobiluncus*, *Mollicutes*, *Moryella*, *Olsinella*, *Parvimonas*, *Peptinophilus*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Proteobacteria*, *Providencia*, *Rhizobialis*, *Ruminococcaceae*, *Salmonella*, *Shigella*, *Shuttleworthia*, *Sneathia*, *Solobacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Veillonella* und *Ureaplasma* [16].

*Lactobacillus* ssp. können sowohl in der Scheide als auch in Mund und Rektum nachgewiesen werden [40]. Das Vorkommen von *L. crispatus* an 2 oder 3 dieser Orte reduziert das Risiko für eine BV, umgekehrt erhöht die starke Kolonisierung mit BVAB, *G. vaginalis*, *Leptotrichia/Sneathia* oder *Megasphera* das Risiko für eine BV [34]. Polymikrobielle Biofilme bei BV können aber nur in der Scheide entstehen.

Bei 494 asymptomatischen, prämenopausalen estnischen Frauen wurde erstmals mit moderner Technologie auch das Mykobiom untersucht [10]. Dabei wurden neben 5 von verschiedenen Laktobazillusarten dominierten „Vagitypen“ etwa 50 % verschiedenste Pilzgattungen mit einer Prävalenz von 69,9 % Candidaarten, darunter 67,6 % *C. albicans* gefunden.

Eine stabile, von Laktobazillen dominierte vaginale Mikrobiota schützt vor aufsteigenden Infektionen, Frühgeburten und erschwert die HIV-Infektion [8, 22, 29, 35].

➤ **Zu viele oder abnormal lange Laktobazillen können vestibulären Pruritus, Juckreiz und Dysurie bevorzugt in der Lutealphase verursachen.**

Diese „zytolytische Vaginose“ oder „Laktobazillose“ kann bei Candidakolonisation als Candidose missinterpretiert werden. Eine zytolytische Vaginose wurde in 1,83 % von 2947 Papanicolaou-Färbungen festgestellt [5].

### Genpolymorphismen, vaginale Immunität und Mikrobiota

Das angeborene vaginale Immunsystem wird repräsentiert vom Mannose-bindenden Lektin (MBL), Defensinen, dem sekretorischen Leukozyten-Proteaseinhibitor, NO, membranassoziierten Faktoren, Toll-like-Rezeptoren (TLR) und Phagozyten. TLR erkennen bakterielle Zellwandlipoproteine, Peptidoglykan, Lipopolysaccharide, Flagelline u. a. [32, 38]. Vaginalzellen bilden Defensine mit unspezifischer antimikrobieller Aktivität.

Polymorphismen bei diesen Faktoren beeinflussen die Menge vaginaler Bakterien sowie das Risiko für Frühgeburten und BV, aber auch für Parodontitis [17, 32, 47].

Die Anaerobier der BV produzieren Amine, Sukzinat, Sialidasen und immunmodulatorische Substanzen, wie Lipopolysaccharide, Lipoteichonsäuren und Peptidoglykane, mit dramatischen Folgen für die vaginale Immunität [38].

### Abnormale vaginale Mikrobiota

#### Bakterielle Vaginose

Die BV ist mit Frühgeburt, Zervizitis und Salpingitis sowie gynäkologischer und geburtshilflicher postoperativer Infektmorbidität verbunden [35].

Die diagnostischen Kriterien der BV (Amsel-Kriterien) sind:

- grau-weißer Fluor,
  - pH > 4,5,
- fischiger Geruch, besonders wenn 10 % KOH-Lösung zugeführt wird, und
- mindestens 20 % Schlüsselzellen.

Gynäkologe 2015 · 48:780–786 DOI 10.1007/s00129-015-3743-7  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

W. Mendling

## Vaginale Mikrobiota – ein Update

### Zusammenfassung

**Hintergrund und Methoden.** Das Verständnis der normalen und gestörten vaginalen Mikrobiota hat sich in den letzten Jahren stark gewandelt. Kulturelle Methoden sind nicht geeignet, um zwischen normal und abnormal zu unterscheiden. Nichtkulturelle moderne Bestimmungsmethoden lassen ein komplexes dynamisches System mit individuellen und genetisch beeinflussten Varianten unter Dominanz von Laktobazillen erkennen. Der aktuelle Wissensstand soll anhand der Literatur zusammenfassend dargestellt werden.

**Ergebnisse.** Das normale und das abnormale vaginale Mikrobiom sind komplexe Ökosysteme aus mehr als 200 Bakterienarten, die von Genen, ethnischen und äußeren Faktoren sowie vom Verhalten beeinflusst werden. Meist dominieren Laktobazillen, i.d.R. mehrere Arten pro Individuum, die gesunde Vagina. Zusammen mit antibakteriellen Substanzen, Zytokinen, Defensinen u. a., unterstützen sie ein Abwehrsystem gegen Dysbiose und Infektionen, ferner eine normale Schwangerschaft ohne Frühgeburt. Im Fall einer Dysbiose nimmt die Zahl von *Lactobacillus (L.) iners* zu. Bakterielle-

Vaginose-assoziierte Bakterien (BVAB), ein oder 2 von 4 *Gardnerella-vaginalis*-Stämmen, *Atopobium vaginae* und *Clostridiales* führen in bestimmter Zusammensetzung und Menge zur bakteriellen Vaginose (BV) mit Bildung von polymikrobiellen Biofilmen an der Vaginalwand. Diese lösen sich unter der leitliniengerechten Antibiotikatherapie nicht auf und provozieren so die häufigen Rezidive. Die aerobe Vaginitis (AV) scheint eine immunologische Störung in der Vaginalwand mit Einfluss auf die Mikrobiota zu sein, die von Aerobiern wie *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* u. a. dominiert wird. Ihre Rolle bei der AV ist unklar. Die vaginale bzw. orale Zufuhr von Laktobazillen verbessert die Heilungsquoten bei BV/Dysbiose.

**Fazit.** Die normale vaginale Mikrobiota besteht aus einer grossen Zahl verschiedener Bakterien, die von verschiedenen Laktobazillusarten in einem ausbalancierten Gleichgewicht gehalten werden.

### Schlüsselwörter

Dysbiose · Bakterielle Vaginose · Aerobe Vaginitis · Laktobazillen · Probiotika

## Update on vaginal microbiota

### Abstract

**Background.** In recent years the understanding of the normal and abnormal vaginal microbiome has substantially changed. Culturing methods are not suitable for distinguishing between normal and abnormal microbiomes. Modern non-culture-based technologies reveal a complex dynamic system mostly dominated by lactobacilli and influenced by genetic, ethnic, environmental and behavioral factors. The current state of knowledge is summarized based on the available literature.

**Results.** The normal and abnormal vaginal microbiomes are complex ecosystems of more than 200 bacterial species influenced by ethnic background, genetic, environmental and behavioral factors. The healthy vagina is mostly dominated by several species of lactobacilli per individual. Together with antibacterial substances, cytokines and defensins they support the defence system against dysbiosis and infections as well as providing conditions for a normal pregnancy without preterm birth. The numbers of *Lactobacillus*

(*L.) iners* increase in the case of dysbiosis. Bacterial vaginosis (BV)-associated bacteria (BVAB), *Atopobium vaginae*, *Clostridiales* and one or two of four *Gardnerella vaginalis* strains in certain combinations and amounts lead to BV with the formation of polymicrobial biofilms on the vaginal wall epithelium. These films are not dissolved by guideline-conform antibiotic therapy thus provoking the frequent recurrences. Aerobic vaginitis (AV) seems to be an immunological disorder of the vaginal wall which influences the microbiota, which is here dominated by aerobic bacteria, e.g. *Streptococcus agalactiae* and *Escherichia coli* but their role in AV is unknown. Vaginal or oral administration of lactobacilli improves the therapeutic success of BV and dysbiosis. **Conclusion.** The normal vaginal microbiota is a mixture of many bacteria in a balance dominated by different lactobacilli.

### Keywords

Dysbiosis · Bacterial vaginosis · Aerobic vaginitis · Lactobacilli · Probiotics

Etwa 20 % der Schwangeren in Deutschland haben eine BV, nur die Hälfte gibt Beschwerden an. Typisch sind die Abnahme von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-produzierenden Laktobazillen und die Zunahme von *G. vaginalis*, anaeroben Bakterien sowie Mykoplasmen. Mit kulturellen Methoden werden bei BV die Gattungen *Gardnerella*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Bacteroides*, *Mobiluncus*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma* und *Peptostreptococcus* nachgewiesen, welche die gesunde Scheide mit Mengen von 10<sup>2</sup>–10<sup>5</sup>/ml besiedeln, bei BV aber in Mengen von 10<sup>6</sup>–10<sup>8</sup>/ml vorkommen. Kulturunabhängige Methoden offenbaren aber viel mehr Arten bei BV [15, 16, 34, 35, 43]. *Clostridiales*, BVAB-1, -2 und -3, *A. vaginae*, *Megasphaera*, *Leptotrichia*, *Dialister*, *Eggerthella*, *Peptinophilus lacrimalis* und andere anaerobe, gramnegative Bakterien, aber auch *L. iners* scheinen eine größere Rolle in der Ätiologie der BV zu spielen als nur *Gardnerella*, *Mobiluncus* oder *Mycoplasma*.

Es gibt 4 verschiedene *G.-vaginalis*-Stämme, von denen nur 2 den für BV typischen Marker Sialidase produzieren und nur einer statistisch signifikant bei BV dominiert [26]. Der Nachweis von *G. vaginalis* in der Vagina ist somit klinisch unbedeutend. Lamont et al. [29] diskutieren hinsichtlich der Laktobazillen, „... that it is whether or not the strain/species of *Lactobacillus* produces H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> that dictates whether BV is present or absent. However, given that H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-producing *L. gasseri* are found in BV patients, albeit at lower incidence, one might also argue that in vitro production of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> is only a biomarker of a protective species of *Lactobacillus*, not an active factor in limiting the growth of vaginal anaerobes.“

### Polymikrobielle bakterielle Biofilme bei BV

Bei einer BV treten strukturierte, polymikrobielle Biofilme an der Vaginalwand auf, die auch an Epithelzellen im Urin dieser Frauen und ihrer Partner zu finden sind, oft auch im Endometrium, gelegentlich im Eileiter und selbst im Kryosperma. Sie werden sexuell übertragen [51, 54]. „Clue cells“ haben ihren Ursprung im Biofilm der Vaginalwand. Diese Biofilme bestehen zum größten Teil ihrer Masse aus *G. vaginalis* und *A. vaginae*,

aber auch aus Laktobazillen und anderen Bakterien. Laktobazillen sind stark reduziert, *L. crispatus* wird durch *L. iners* verdrängt. Die Entstehung einer BV wird von genetischen und äußeren Faktoren beeinflusst. Bakterien in Mund, Rektum und Vagina interagieren je nach genetischer Disposition der Frau [34]. Rezeptiver Oralsex, digitale vaginale Penetration, rezeptiver Analverkehr vor Vaginalverkehr, Rauchen und schwarze Hautfarbe sind signifikante Risikofaktoren für eine BV [3, 34]. Die Entstehung eines Biofilms zur BV hängt von der Kooperation und Menge verschiedener geeigneter Bakterien („quorum sensing“) und der Laktobazillen ab [29, 49, 51].

Die Biofilme werden mit einer leitliniengerechten Therapie, z. B. mit 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 [12]. Es gibt aber auch Fälle mit spontan gut erholbarem Laktobazillussystem.

### » Persistierende Biofilme scheinen die Ursache zu sein für die hohe BV-Rezidivquote

Die Zirkumzision des Mannes ist mit einem signifikanten Abfall anaerober Bakterien, besonders *Clostridiales* und *Prevotellaceae*, verbunden und reduziert das Risiko für Herpes genitalis, Trichomoniasis und BV [42]. Frauen mit behandeltem BV haben ein hohes Risiko für BV-Rückfälle, wenn sie mit dem gleichen Partner ohne Kondombenutzung wieder verkehren [18, 34]. Eine Partnerbehandlung bei BV nutzt der Frau jedoch nicht, vermutlich wegen der Persistenz der Biofilme.

### Aerobe Vaginitis

Donders et al. [7] charakterisierten diese Vaginitis, die im Gegensatz zur BV von aeroben Bakterien, meist *Streptococcus agalactiae* und *Escherichia coli* dominiert wird. Untersuchungen mit modernen Technologien zur Mikrobiota bei AV sind nicht bekannt. Die Frauen leiden unter gelb-grünem, nicht riechendem Fluor, die Vagina ist gerötet, der

pH liegt zwischen 5,5 und 6,5, zu sehen sind viele toxische Leukozyten, Parabasalzellen und spärlich kokkoide Bakterien ohne Laktobazillen. Hohe Spiegel von IL(Interleukin)-1 $\beta$ , -6, -8 und LIF („leukaemia inhibiting factor“) zeigen die inflammatorische Komponente im Gegensatz zur BV an. Etwa 5 % der gebärfähigen Frauen leiden unter AV, einige Autoren fanden sie viel häufiger [13]. Schwere Fälle erinnern an die desquamative inflammatorische Vaginitis (DIV), die vereinzelt als frühe Form von Lichen planus der Vagina diskutiert worden ist. AV ist Risikofaktor für vorzeitige Wehen und Frühgeburt [8]. Einige glauben, dass die AV/DIV primär eine immunologische Störung mit sekundär abnormaler Mikrobiota oder eine dermatologische Erkrankung der Vagina sei. Frauen mit AV haben ein besonderes Risiko für niedriggradige intraepitheliale zervikale Neoplasien [25].

Die Rolle der bei einer AV meist vorhandenen B-Streptokokken ist unbekannt, und die oft (noch) empfohlene Therapie mit Clindamycin ist unbefriedigend. Deshalb werden seit Jahrzehnten und neuerdings wieder vaginal Kortikosteroide über längere Zeit empfohlen.

Auch ein Vitamin-D-Mangel wird als Ko-Faktor diskutiert.

### Prophylaxe und Therapie mit Laktobazillen/Probiotika

Probiotika sind Mikroorganismen mit einem gesundheitlichen Nutzen für den Menschen. Sie agieren im Gastrointestinaltrakt und beeinflussen das Immunsystem. Die Forschung dazu wurde in den letzten Jahren erheblich intensiviert [48]. In einer der ersten klinischen Studien wurden 250 g Joghurt mit *L. acidophilus* für 6 Monate an Frauen mit chronisch rezidivierender Candida-Vulvovaginitis verabreicht. Die mittlere Rückfallquote im Kontrollarm betrug 2,5 vs. 0,38 im Joghurt-Arm (p = 0,001) [21].

*L. casei rhamnosus* Lcr 35 kann in vitro *G. vaginalis* und *C. albicans* hemmen, haftet an Zervikovaginalzellen und ist Antagonist von BVAB [4]. *L. rhamnosus* GR-1 tötet *E. coli* in vitro ab und hemmt BV-Biofilme. Die beiden Stämme *L. rhamnosus* GR-1 und *L. reuteri* RC-

14 hemmen in vitro das Wachstum von *C. albicans* und erhöhen inflammatorische Interleukine [36]. *C. albicans* verliert dabei seine metabolische Aktivität und zeigt erhöhte Expression von Stressgenen sowie eine geringere Expression von mit Fluconazolresistenz verbundenen Genen. Die Einnahme von *L. rhamnosus* GR-1 und *L. reuteri* RC-14 für 30 Tage nach oraler Behandlung einer BV mit Metronidazol verbessert die Heilungsquote nach 30 Tagen im Vergleich mit Placebo signifikant [1]. Die orale Applikation von *L. fermentum*, *L. plantarum* und *L. gasseri* über 60 Tage führte zwischen Tag 20 und Tag 70 zur Kolonisation von Rektum und Vagina sowie zu einer signifikanten Verringerung des vaginalen pH-Wertes und des Nugent-Scores bis 8 Wochen nach Einnahmeende [50].

### » Zu wünschen ist: mehr Probiotika, weniger Antibiotika

Frauen mit BV profitieren in qualifizierten Studien signifikant von einer Substitution mit Laktobazillen gegen Placebo nach leitliniengerechter Therapie, sodass die hohe Rezidivquote etwa halbiert wird. Auch postmenopausale Frauen mit „intermediate flora“ profitieren signifikant von der vaginalen Gabe von *L. rhamnosus* GR-1 und *L. reuteri* [39], insbesondere durch immunmodulatorische Faktoren, Zytokine und entsprechende Genexpressionen [2].

Zwar fehlen noch überzeugende Daten, aber auch Rückfälle von Vulvovaginalkandidosen können von Probiotika beeinflusst werden [11, 36].

Eine Metaanalyse von 12 Studien mit 1304 Patientinnen bestätigte, dass Probiotika die Heilungsquote der BV signifikant erhöhen, insbesondere, wenn es sich um europäische Frauen und kurze Follow-up-Zeiten (4 Wochen nach Therapie) handelt [24].

### Diagnostik

Trotz der verwirrenden Artenmenge und der technologischen Bestimmungsmöglichkeiten ist die phasenkontrastmikroskopische Betrachtung des Nativpräparates zur klinischen Unterscheidung ei-

ner normalen oder abnormalen vaginalen Mikrobiota die signifikant überlegene Methode [46]. Trainingskurse sind aufgrund protokollierter Studien mit Studierenden zur Übung gut geeignet [9].

Das Grampräparat mit Bestimmung des Nugent-Scores gilt zwar noch als Standard für wissenschaftliche Studien, doch zeigen sich beim Einsatz moderner Technologien Fehler, z. B. weil von *L. iners* dominierte Mikrobiota normale Nugent-Scores von 0–3 aufweisen und zahlreiche Fälle von Nugent-Score 4–6 eigentlich in die BV-Gruppe gehörten [35]. Bei differenzierter Betrachtung des Fluors im Phasenkontrastmikroskop mit Unterscheidung von viel oder kaum vorhandenen Laktobazillen, leichter oder schwerer BV, „Mischflora“, AV oder Zahl der Leukozyten kommt es zu statistisch sehr verschiedenen Risiken für frühe und „späte“ Frühgeburten, was eine Erklärung für teilweise kontroverse Ergebnisse von Studien zur Vermeidung von Frühgeburten sein kann, die auf dem Nugent-Score basieren.

### Fazit für die Praxis

- Die vaginale Mikrobiota der gesunden Frau unterliegt ethnischen, genetischen und äußeren Einflüssen. Mehrere von über 140 Laktobazillusarten und über 200 Bakteriengattungen besiedeln die gesunde Vagina.
- Laktobazillen dominieren dabei meist in einem stabilen balancierten Ökosystem.
- Bei Dysbiose erstarken *L. iners* und zahlreiche BVAB mit *G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Clostridiales* u. a. und bilden ab einer kritischen Mindestmenge und Zusammensetzung polymikrobielle Biofilme; klinisch ist das die BV.
- Die AV ist dagegen eine inflammatorische Erkrankung mit vermutlich sekundär veränderter Mikrobiota.
- Oral oder vaginal verabreichte Laktobazillen sind geeignet, die Heilungsergebnisse von Dysbiosen und der BV nach leitliniengerechter Therapie zu verbessern.
- Das Nativpräparat bleibt die klinisch bedeutsamste diagnostische

### Maßnahme zur Unterscheidung von normal und abnormal.

- Ärztliches Eingreifen in dieses Ökosystem sollte mehr in der Stärkung gesunder Interaktionen als in der Abtötung einzelner Bakterienarten liegen (weniger Antibiotika, mehr Probiotika).

### Korrespondenzadresse



#### Prof. Dr. W. Mending

Deutsches Zentrum für Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe, St.-Anna-Klinik  
Vogelsangstr. 106,  
42109 Wuppertal,  
Deutschland  
w.mending@t-online.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** Der Autor erhielt in den letzten 3 Jahren Vortragshonorare oder Reisekostenerstattungen von den Firmen Abbott/Mylan Healthcare GmbH Hannover, Aristo Pharma GmbH Berlin, Bayer Vital GmbH Leverkusen, Dr. Kade Pharmazeutische Fabrik GmbH Berlin, Medinova Zürich, Pierre Fabre Pharma GmbH Freiburg, Polichem S.A. Lugano, Velvian Germany GmbH Ismaning und Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Bielefeld.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

### Literatur

1. Anukam K, Osazuwa E, Ahonkhai I, Ngwu M, Osemene G, Bruce AW, Reid G (2006) Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Microbes Infect* 8:1450–1454
2. Bisanz JE, Seney S, McMillan A, Vongsa R, Koenig D, Wong LF, Dvoracek B, Gloor GB, Sumarah M, Ford B, Herman D, Burton JP, Reid G (2014) A systems biology approach investigating the effect of probiotics on the vaginal microbiome and host responses in a double blind, placebo-controlled clinical trial of post-menopausal women. *Plos One* 9:e104511
3. Chernes TL, Hillier SL, Meyn LA, Busch JL, Krohn MA (2008) 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* 35:78–83
4. Coudeyras S, Jugie G, Vermerie M, Forestier C (2008) Adhesion of human probiotic *Lactobacillus rhamnosus* to cervical and vaginal cells and interaction with vaginosis-associated pathogens. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2008:549640

5. Demirezen S (2003) Cytolytic vaginosis: examination of 2947 vaginal smears. *Cent Eur J Public Health* 11:23–24
6. Doege K, Grajecki D, Zyriax B-C, Detinkina E, zu Eulenburg C, Buehling KJ (2011) Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic ekzema in childhood – a meta-analysis. *Brit J Nutr* 107:1–6
7. Donders GG, Vereecken A, Bosmans E, Dekeersmaecker A, Salambier G, Spitz B (2002) Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *BJOG* 109:34–43
8. Donders G, Bellen G, Rezeberga D (2011) Aerobic vaginitis in pregnancy. *BJOG* 118:1163–1170
9. Donders GG, Marconi C, Bellen G, Donders F, Michiels T (2015) Effect of short training on vaginal fluid microscopy (wet mount) learning. *J Low Genit Tract Dis* 19:165–169
10. Drell T, Lillsaar T, Tummeleht L, Simm J, Aaspöllu A, Vain E, Saarma I, Salumets A, Donders GG, Metsis M (2013) Characterization of the vaginal micro- and mycobiome in asymptomatic reproductive-age Estonian women. *Plos One* 8:e54379
11. Ehrström S, Daroczy K, Rylander E, Samuelsson C, Johannesson U, anzen B, Pahlson C (2010) Lactic acid bacteria colonization and clinical outcome after probiotic supplementation in conventionally treated bacterial vaginosis and vulvovaginal candidosis. *Microbes Infect* 12:691–699
12. Eriksson K, Carlsson B, Forsum U, Larsson PG (2005) A double-blind treatment study of bacterial vaginosis with normal vaginal lactobacilli after an open treatment with clindamycin ovules. *Acta Derm Venerol* 85:42–46
13. Fan A, Yue Y, Geng N, Zhang H, Wang Y, Xue F (2013) Aerobic vaginitis and mixed infections: comparison of clinical and laboratory findings. *Arch Gynecol Obstet* 287:329–335
14. Fettweis JM, Brooks JP, Serrano MG, Sheth NU, Giered PH, Edwards DJ, Strauss JF 3rd, Vaginal Microbiome Consortium, Jefferson KK, Buck GA (2014) Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry. *Microbiology* 160:2272–2282
15. Fredricks DM, Fiedler TL, Marazzo JM (2005) Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 353:1899–1910
16. 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 (2012) Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med* 4:132ra52 doi:10.1126/scitranslmed.3003605
17. Genc MR, Onderdonk A (2011) Endogenous bacterial flora in pregnant women and the influence of maternal genetic variation. *BJOG* 118:154–163
18. Guédou FA, van Damme L, Deese J, Crucitti T, Becker M, Mirembe F, Solomon S, Alary M (2013) Behavioural and medical predictors of bacterial vaginosis recurrence among female sex workers: longitudinal analysis from a randomized controlled trial. *Bmc Infect Dis* 13:208 doi:10.1186/1471-2334-13-208
19. Hickey RJ, Zhou X, Pierson JD, Ravel J, Forney LJ (2012) Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective. *Transl Res* 160:267–282
20. Hickey RJ, Abdo Z, Zhou X, Nemeth K, Hansmann M, Osborn TW 3rd, Wang F, Forney LJ (2013) Effect of tampons and menses on the composition and diversity of vaginal microbial communities over time. *BJOG* 120:695–704
21. Hilton E, Isenberg HD, Alperstein P, France K, Borenstein M (1992) Ingestion of yoghurt containing lactobacillus acidophilus as prophylaxis for candidal vaginitis. *Ann Int Med* 116:353–357
22. Hoyme UB, Hübner J (2010) Prevention of preterm birth is possible by vaginal pH screening, early diagnosis of bacterial vaginosis or abnormal vaginal flora and treatment. *Gynecol Obstet Invest* 70:286–290
23. Huang B, Fettweis JM, Brooks JP, Jefferson KK, Buck GA (2014) The changing landscape of the vaginal microbiome. *Clin Lab Med* 34:747–761
24. Huang H, Song L, Zhao W (2013) Effects of probiotics for bacterial vaginosis in adult women: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Gynecol Obstet* 289:1225–1234
25. Jahic M, Mulavdic M, Hadzimehmedovic A, Jahic E (2013) Association between aerobic vaginitis, bacterial vaginosis and squamous intraepithelial lesion of low grade. *Med Arh* 67:94–96
26. Jayaprakash TP, Schellenberg JJ, Hill JE (2012) Resolution and characterization of distinct cpn60-based subgroups of *Gardnerella vaginalis* in the vaginal microbiota. *Plos One* 7(8):e43009 doi:10.1371/journal.pone.0043009
27. Jaspers V, Menten J, Smet H, Poradosú S, Abdellati S, Verhelst R, Hardy L, Buvé A, Crucitti T (2012) Quantification of bacterial species of the vaginal microbiome in different groups of women, using nucleic acid amplification tests. *BMC Microbiol* 12:83
28. Kiss H, Kögler B, Petricevic L, Sauerzapf I, Klayraung S, Domig K, Vierstein H, Kneifel W (2007) Vaginal *Lactobacillus* microbiota of healthy women in the late first trimester of pregnancy. *BJOG* 114:1402–1407
29. Lamont RF, Sobel JD, Akins RA, Hassan SS, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Romero R (2011) The vaginal microbiome: new information about the genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG* 118:533–549
30. Li J, McCormick J, Bocking A, Reid G (2012) Importance of vaginal microbes in reproductive health. *Reprod Sci* 19:235–242
31. Lin CS, Chang CJ, Lu CC, Martel J, Ojcius DM, Ko YF, Young JD, Lai HC (2014) Impact of the gut microbiota, prebiotics, and probiotics on human health and disease. *Biomed J* 37:259–268
32. Linhares IM, Giraldo PC, Baracat EC (2010) New findings about vaginal bacterial flora. *Rev Assoc Med Bras* 56:370–374
33. Manhart MC, Fiedler TK, Fredricks DN, Marrazzo J (2012) Behavioral predictors of colonization with *Lactobacillus crispatus* or *Lactobacillus jensenii* after treatment for bacterial vaginosis: a cohort study. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2012:706540 (Epub 2012 May 30) doi:10.1155/2012/706540
34. Marrazzo JM, Fiedler TL, Srinivasan S, Thomas KK, Liu C, Ko D, Xie H, Saracino M, Fredricks DN (2012) Extravaginal reservoirs of vaginal bacteria as risk factors for incident bacterial vaginosis. *J Infect Dis* 205:1580–1588
35. Martin DH (2012) The microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease. *Am J Med Sci* 343:2–9
36. Martinez RCR, Franceschini SA, Patta MC, Quintana SM, Candido RC, Ferrera JC, de Martinis ECP, Reid G (2009) Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14. *Letters Appl Microbiol* 48:269–274
37. Mendling W (2006) *Vaginose, Vaginitis, Zervizitis und Salpingitis*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York
38. Mirmonsef P, Gelbert D, Zariffard MR, Hamaker BR, Kaur A, Landay AL, Spear GT (2011) The effects of commensal bacteria on innate immune responses in the female genital tract. *Am J Reprod Immunol* 65:190–195
39. Petricevic L, Unger FM, Vierstein Kiss H (2008) Randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral lactobacilli to improve the vaginal flora of postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 141:54–57
40. Petricevic L, Domig KJ, Nierscher FJ, Krondorfer I, Janitschek C, Kneifel W, Kiss H (2012) Characterisation of the oral, vaginal and rectal *Lactobacillus* flora in healthy pregnant and postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 160:93–99
41. Petricevic L, Domig KJ, Nierscher FJ, Sandhofer MJ, Fidesser M, Krondorfer I, Husslein P, Kneifel W, Kiss H (2014) Characterisation of the vaginal *Lactobacillus* microbiota associated with preterm delivery. *Sci Rep* 4:5136 doi:10.1038/srep05136
42. Price LB, Liu CM, Johnson KE, Aziz M, Lau MK, Bowers J, Ravel J, Keim PS, Serwadda D, Wawer MJ, Gray RH (2010) The effects of circumcision on the penis microbiome. *Plos One* 5:e8422
43. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL, Karlebach S, Gorle R, Russell J, Tackett CO, Brotman RM, Davis CC, Ault K, Peralta L, Forney LJ (2011) Vaginal microbiome of reproductive-age women. *PNAS* 108(51):4680–4687
44. Reid G (2001) Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. *Am J Clin Nutr* 73(Suppl):S437–S443
45. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosch DW, Nikita L, Galuppi M, Lamont RF, Chaemsaihong P, Miranda J, Chaiworapongsa T, Ravel J (2014) Correction: The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome* 2:10 doi:10.1186/2049-2618-2-10
46. Rumyantseva TA, Bellen G, Romanuk TN, Shipulina O, Guschin AE, Shipulin GA, Donders GG (2015) Utility of microscopic techniques and quantitative real-time polymerase chain reaction for the diagnosis of vaginal microflora alterations. *J Low Genit Tract Dis* 19:124–128
47. Sanu O, Lamont RF (2011) Periodontal disease and bacterial vaginosis as genetic and environmental markers for the risk of spontaneous preterm labor and preterm birth. *J Matern Fetal Neonat Med* 24:1476–1485
48. Schaller M (2012) Lactobacilli in mucosal *Candida albicans* infections. *SelfCare* 3(51):S41–S45
49. Schwelbe JR, Muzny CA, Josey WE (2014) Role of *Gardnerella vaginalis* in the pathogenesis of bacterial vaginosis: a conceptual model. *J Infect Dis* 210:338–343
50. Strus M, Chmielarczyk A, Kochan P, Adamski P, Chelmicki Z, Chelmicki A, Palucha A, Heczko P (2012) 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* 163:210–215
51. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Mendling W, Dörrffel Y, Schilling J, Halwani Z, Jiang XF, Verstraelen H, Swidsinski S (2013) Infection through structured polymicrobial *Gardnerella* biofilms (StPM-GB). *Histol Histopathol* 29:567–587
52. The Human Microbiome Project Consortium (2012) Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 486:207–214
53. Verstraelen H, Verhelst R, Claeys G, de Bakker E, Temmermann M, Vanechoutte M (2009) 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* 9:116 doi:10.1186/1471-2180-9-116

54. Verstraelen H, Swidsinski A (2013) The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis* 26:86–89
55. de Vos WM, Engstrand L, Drago L, Reid G, Schaubert J, Hay R, Mendling W, Schaller M, Spiller R, Gahan CG, Rowland I (2012) Human microbiota in health and disease. *SelfCare* 3(S1):1–68
56. van de Wiggert JHHM, Borgdorff H, Verhelst R, Crucitti T, Francis S, Verstraelen H, Jespers V (2014) The vaginal microbiota: what have we learned after a decade of molecular characterization? *Plos One* 9:e105998
57. Zhou X, Bent SJ, Schneider MG, Davis CC, Islam MR, Forney LJ (2004) Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods. *Microbiology* 150:2565–2573

## Senkung der Bettenbelegung reduziert Sterblichkeit

Die Bettenauslastung im Krankenhaus könnte die Mortalität und die Versorgung in Notaufnahmen wesentlich beeinflussen. Forscher des Royal Derby Hospital beobachteten, dass bei einer geringeren Belegung die Mortalität niedriger und die Versorgung von Patienten in Notaufnahmen schneller war. Dies ist zunächst naheliegend. Unklar sei jedoch, ob konkrete Interventionen, die die Belegung reduzieren, ebenfalls einen Einfluss auf die Mortalität haben, so die Forscher. In ihrer Studie analysierten sie darüber hinaus, ob die Bettenauslastung auch einen Einfluss auf die Versorgung von Patienten der Notaufnahme nimmt. Das Gesundheitsministerium in Großbritannien legte 2010 fest, dass 95 % der Patienten in einer Notaufnahme innerhalb von 4 Stunden untersucht und behandelt werden sollen. Dieses sogenannte A&E Target gilt als ein Marker für die Versorgungsqualität.

Ziel der Intervention war, die durchschnittliche Bettenbelegung in den Lehrkrankenhäusern von Derby auf 90 % zu begrenzen. Dies erreichten die Krankenhäuser über eine Vergrößerung der Bettenkapazität, tägliche Visiten durch erfahrene Ärzte und die Belegung von chirurgischen Betten mit geplanten internistischen Patienten. Die Forscher verglichen den Effekt auf Mortalität und Notfallversorgung ein Jahr vor und nach der Intervention. Die Maßnahmen zeigten Wirkung: Die Belegung der Betten sank von 2012 mit 93,7 % auf 90,2 % im Jahr 2014. Einen großen Effekt konnten die Wissenschaftler auf die Notfallversorgung von Patienten nachweisen. Das Vier-Stunden-Ziel des Gesundheitsministeriums konnten die Krankenhäuser vor der Intervention

zu 33 % der Zeit erfüllen, während es nach den Maßnahmen in 51,4 % der Zeit erreicht wurde. Die Mortalität sank in den Kliniken durch die geringere Bettenauslastung um 4,5 bis 4,8 %. Andere Faktoren, wie die insgesamt sinkende Krankenhausmortalität oder ein milder Winter 2013, seien als mögliche Störgrößen jedoch nicht auszuschließen, räumen die Studienautoren ein. Dennoch stützen die Ergebnisse die These, dass eine Überfüllung in Krankenhäusern negative Effekte auf die Mortalität hat und Gegenmaßnahmen Wirkung zeigen können, so ihr Fazit.

*www.aerzteblatt.de*  
 basierend auf: Boden D.G. et al (2015)  
*Emergency Medicine Journal*,  
 online 17. Sept.  
 doi: 10.1136/emmermed-2014-204479