

Vaginales und kolorektales Mikrobiom – aktuelles Wissen und praktische Diagnostik

Teil 2: Mykoplasmen und Ureaplasmen – Bakterielle Vaginose – Aerobe Vaginitis und desquamative inflammatorische Vaginitis – Therapie mit Probiotika – Diagnostische Empfehlungen für die Praxis

Werner Mendling¹

■ **Um bei Störungen des vaginalen Mikrobioms und damit verbundenen Beschwerden den bestmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, sind der gezielte Einsatz von Untersuchungsverfahren und die richtigen Schlüsse aus den Ergebnissen entscheidend. Der hier vorliegende Teil 2 dieses Beitrags stellt aktuelle Erkenntnisse zu Erkrankungen vor und gibt Empfehlungen zur Diagnostik.**

Der Stand des Wissens zum vaginalen Mikrobiom wurde bereits in Teil 1 in FRAUENARZT 3/22 zusammengefasst.

Mykoplasmen und Ureaplasmen

Von den Mykoplasmen und Ureaplasmen (Mollicutes) wird einzig *M. genitalium* als Verursacher einer Infektion angesehen (41). *U. urealyticum*, *U. parvum* und *M. hominis* sind Trittbrettfahrer bei Dysbiose und erhöhtem pH-Wert. Viele Frauen mit genitalem Nachweis von Mykoplasmen werden in deutschen Arztpraxen und Kreißsälen deshalb antibiotisch behandelt. Die häufig verordnete Therapie mit Antibiotika gegen diese Arten bei beiden Partnern ist nicht erforderlich und bringt zudem unnötig Unruhe in ein gesundes Paar.

Ein internationales Expertengremium hat dazu im Jahr 2018 Stellung genommen. Da diese Publikation in Deutschland kaum bekannt ist, werden die ent-

scheidenden Aussagen der Zusammenfassung hier wörtlich zitiert:

„At present, we have no evidence that we are doing more good than harm detecting and subsequently treating Mycoplasma hominis, Ureaplasma parvum and Ureaplasma urealyticum colonizations/infections. Consequently, routine testing and treatment for M. hominis, U. urealyticum and U. parvum are not recommended. Asymptomatic carriage of these bacteria is common, and the majority of individuals do not develop any disease. Although U. urealyticum has been associated with urethritis in men, it is probably not causal unless a high load is present (likely carriage in 40–80 % of detected cases). The extensive testing, detection and subsequent antimicrobial treatment of these bacteria performed in some settings may result in the selection of antimicrobial resistance, in these bacteria, „true“ STI agents, as well as in the general microbiota, and substantial economic cost for society and individuals, particularly women. The commercialization of many particular multiplex PCR assays detecting traditional non-viral STIs together with M. hominis, U. parvum and/or U. urealyticum has worsened this situation. ... Only men with high U. urealyticum load should be considered for treatment, however, appropriate evidence for effective treatment regimes is lacking. In symptomatic women, bacterial vaginosis (BV) should always be tested for and treated if detected.“ (41).

Ähnlich sieht es beim Nachweis von Mykoplasmen und Ureaplasmen in der Schwangerschaft aus, speziell bei drohender Frühgeburt. Die kausale Bedeu-

tung von *Mycoplasma hominis* und (besonders) *U. parvum* im Zusammenhang mit einer Frühgeburt wird seit Jahren diskutiert, ist aber nicht gesichert. Auch dazu hat ein Expertengremium Stellung bezogen: *„Currently, there is no general rule to screen and treat for mycoplasmata during pregnancy.“ (42).*

Bakterielle Vaginose

Die bakterielle Vaginose (BV) ist keine Infektion durch *Gardnerella vaginalis*, sondern eine Dysbiose, bei der einzelne von den 13 bekannten *Gardnerella*-Spezies mit anderen anaeroben, BV-assoziierten Bakterien eine Gemeinschaft bilden.

Die BV ist mit Frühgeburt, Zervizitis und Salpingitis (Pelvic Inflammatory Disease/PID) sowie gynäkologischer und geburtshilflicher postoperativer Infektormorbidität verbunden (43) (z. B. Eileiterentzündung nach Einlegen eines Intrauterinpressars, Infektion einer Dammisswunde oder Endometritis im Wochenbett).

Die diagnostischen Kriterien der BV sind („Amsel-Kriterien“ nach Richard Amsel (44)): grau-weißer Fluor, fischiger Geruch, pH > 4,5 und mindestens 20 % Clue Cells (Schlüsselzellen = Schlüssel zur Diagnose!) im mikroskopischen Nativpräparat. Die BV ist mit einem erhöhten Risiko für die Akquise sexuell übertragbarer Infektionen (STI) durch *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, Herpes-simplex-Virus Typen 1 oder 2, HIV und High-Risk-Typen humaner Papillomviren verbunden und umgekehrt (28, 43).

¹ Deutsches Zentrum für Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe an der Landesfrauenklinik, Helios Universitätsklinikum Wuppertal (Universität Witten/Herdecke)

BV – die verlorene Balance

Die Abnahme der Zahl von Laktobazillen und die Zunahme von Gardnerella-Arten, zahlreichen anaeroben Bakterienarten und von Mykoplasmen sind typisch für die BV. 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^{12} /ml vorkommen können. Laktobazillen sind stark reduziert, *L. crispatus* wird durch *L. iners* verdrängt.

Kulturunabhängige Methoden offenbaren aber viel mehr Arten bei BV. Clostridiales, bakterielle-Vaginose-assoziierte Bakterien (BVAB) -1, -2 und -3, *Atopobium* (A.) *vaginae*, *Megasphaera*, *Leptotrichia*, *Dialister*, *Eggerthella*, *Peptinophilus lacrimalis* und *Prevotella bivia*, aber auch *L. iners* scheinen eine größere Rolle in der Entstehung der BV zu spielen als nur Gardnerella, Mobiluncus oder Mycoplasma. Keine BV ist bakteriell der anderen genau gleich.

Toll-like-Receptor-Liganden und kurzkettige Fettsäuren, die von vielen vaginalen Bakterien gebildet werden können (stark vermehrt aber bei BV), haben einen dramatischen Einfluss auf die vaginale Immunfunktion: Übelriechende Amine (Putrescin, Cadaverin u. a.), Sukzinate, Sialidasen, immunomodulatorische Substanzen wie Lipopolysaccharide, Lipoteichoinsäure und Peptidoglykane beeinflussen stark Zytokine und andere Immunreaktionen (45), obwohl eine typische Inflammation wie z. B. bei der aeroben Vaginitis bzw. der desquamativen inflammatorischen Vaginitis nicht stattfindet.

Entscheidend zum Verständnis der BV ist: Nicht die Kenntnis verschiedener Bakterienarten ist zur Diagnose wichtig, sondern das (mikroskopisch sichtbare) Fehlen von Laktobazillen und das typische Clue-Cell-Phänomen (als Folge der Biofilmbildung) mit einem erhöhten pH-Wert, weil die gleichen Bakterienarten

auch (in geringerer Menge) bei Frauen ohne BV zu finden sind.

Polymikrobielle bakterielle Biofilme bei BV

Man weiß erst seit etwa 2000, dass sich Bakterienarten beim Menschen ab einer kritischen Mindestmenge und -zusammensetzung (quorum sensing) zu einem bakteriellen Biofilm organisieren können. Er haftet Geweben oder auch Fremdkörperimplantaten im Körper oberflächlich an und ist mit Antibiotika kaum angreifbar. Bei BV treten strukturierte Biofilme an der Vaginalwand auf, die auch an Epithelzellen im Urin dieser Frauen und ihrer Partner zu finden sind. Sie werden also sexuell übertragen. Die Clue Cells haben ihren Ursprung im Biofilm der Vaginalwand, der vom Gastroenterologen Alexander Swidsinski an der Charité mit klinischen Fällen aus den Frauenkliniken des Verfassers im Jahr 2005 entdeckt und weiter untersucht worden ist (46). Diese Biofilme bestehen zum größten Teil ihrer Masse aus *G. vaginalis* und *Atopobium vaginae*, aber auch aus Laktobazillen und anderen Bakterien. Kein Biofilm ist dem anderen in seiner Zusammensetzung genau gleich.

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 (38).

Die Biofilme werden mit einer leitliniengerechten Therapie mit Metronidazol, Clindamycin oder Dequaliniumchlorid nicht komplett beseitigt und scheinen so die Ursache für die hohe Rückfallquote von 30 % nach 3 Monaten und 60 % nach 6 Monaten zu sein. Es gibt aber auch Fälle mit „spontan“ (warum?) gut erholtem Laktobazillus-System.

Die Rolle des Partners/der Partnerin

Die Rolle des Sexualpartners (auch der Sexualpartnerin beim lesbischen Paar) sollte bei Dysbiose und Infektion mehr beachtet werden. Es sollte Standard werden, immer von einer gemeinsamen, partnerschaftlichen Mikrobiota auszugehen. Die Beschneidung des Mannes ist mit einem signifikanten Abfall anaerober Bakterien, besonders Clostridia-

Anzeige

20. Kongress



www.dgpgm.de

Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin

12.-13. Mai 2022 • Aachen

▶ CME-Punkte: 6 pro Tag zzgl. 2 oder 3 je Kurs
▶ Hebammenfortbildung gem. HebBO NRW

VORTRÄGE, DISKUSSIONEN, SYMPOSIEN:

Full House im Uterus • Der offene Rücken • Überwachung der Risikoschwangerschaft • Blutung ist nicht alles • Nachsorge nach Risikoschwangerschaft • KI: Assistierte Biometrie in der Pränataldiagnostik • Fokus Kreißsaal • Kraniofaziale Fehlbildungen • Leitlinie „Vaginale Geburt“ • Covid-19 und Schwangerschaft • Neues zu medikamentöser Geburtseinleitung • Fehlbildungen im Ultraschall • Wenn die Lunge keinen Raum hat ... • Beckenendlage • Impfung in der Schwangerschaft • Beckenboden in und

nach der Schwangerschaft • Ambulant oder stationär? • PLGF • Risiken in der Geburtshilfe • Wer zu früh kommt, hat das Nachsehen • Was haben wir aus der Pandemie gelernt? • Keynote Lecture: Fetale Echokardiographie im Wandel der Zeit • Aus- und Weiterbildung

KURSE:

Beckenendlage und Schulterdystokie • Vaginal-Operative Entbindung • Naht Dammriss III/IV • Postpartale Blutung • Invasive Pränataldiagnostik

KONGRESSPRÄSIDENT

Priv.-Doz. Dr. med. Dietmar Schlembach
Klinik für Geburtsmedizin, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin
Präsident der DGPGM

INFORMATION, ORGANISATION, VERANSTALTER

Jörg Eickeler, Beratung • Organisation • Veranstaltung
Neanderstraße 20, 40233 Düsseldorf
+49(0)211/688150-0, info@eickeler.org, www.eickeler.org

les und Prevotellaceae, verbunden und reduziert das Risiko für Herpes genitalis, Trichomoniasis und BV. Frauen mit behandelter BV haben ein hohes Risiko für Rückfälle von BV, wenn sie mit dem gleichen Partner ohne Kondombenutzung wieder verkehren.

Das penile Mikrobiom des Mannes hat einen großen Einfluss auf das Entstehen bzw. die Übertragung einer BV (47). Polybakterielle Biofilme aus der Vagina der Frau werden beim Kontakt mit dem Penis übertragen und umgekehrt (46). Der Mann bleibt dabei meist symptomlos, hat aber auch ein höheres Risiko für eine STI. Frauen, die Sex mit Frauen haben, übertragen ihren Fluor durch direkten Kontakt oder über Finger/Dildos und haben deshalb häufiger eine BV als heterosexuelle Paare (38).

Eine Partnerbehandlung bei BV nutzt der Frau jedoch zurzeit nicht, vermutlich, weil die Biofilme persistieren.

Aerobe Vaginitis und desquamative inflammatorische Vaginitis

Nach der ersten Beschreibung einer unklaren Entzündung der Scheide mit starkem Fluor 1954 durch zwei deutsche Autoren (48) gaben amerikanische Autoren im Jahr 1956 erstmals zur Therapie Hydrocortison (49) und im Jahr 1965 anhand von 4 Fällen dieser Erkrankung erstmals den Namen desquamative inflammatorische Vaginitis (DIV) (50). Herman Gardner (51) beschrieb in 8 Fällen das Krankheitsbild mit allen noch heute geltenden Kriterien. Typische Symptome der DIV sind gelbgrüner, oft starker, dünner Fluor und eine mehr oder weniger starke, fleckige oder flächenhafte Inflammation der gesamten Scheide und der Portio-Oberfläche, die bei starker Ausprägung zu Ablösung von Epithel und Kontaktblutungen führen kann. Der pH-Wert kann auf 5–7 erhöht sein. Die Diagnose kann nicht kulturell gestellt werden (man findet oft Streptococcus agalactiae oder anginosus sowie diverse aerobe Bakterien), sondern entscheidend ist wieder das Nativpräparat, bei

dem nur wenige oder keine Laktobazillen zu sehen sind, keine Clue Cells wie bei BV, eine meist spärliche kokkoid aussehende „Flora“, Parabasazellen trotz prämenopausalen Alters und toxische (aktivierte) Leukozyten als Ausdruck der Inflammation. Das Risiko für eine Frühgeburt ist signifikant erhöht. Eine auf Infektion gerichtete Therapie versagt.

Donders et al. (52) definierten mit „aerobic vaginitis“ (aerobe Vaginitis, AV) im Kontrast zur BV eine Inflammation der Vagina mit kulturell hauptsächlich aeroben Bakterien (PCR-gestützte Mikrobiomuntersuchungen waren damals nicht durchgeführt worden). Donders diskutierte die DIV als „tip of the iceberg“ von schweren Formen von AV. Er charakterisierte anhand eines Scores aus Klinik und Nativpräparat verschiedene Schweregrade der AV.

Die DIV/schwere AV ist nicht häufig: Sobel (Detroit) beobachtete in 10 Jahren 130 Fälle (53), in der Zeit zwischen 2013 und März 2022 wurden in der eigenen Sprechstunde 55 Patientinnen mit AV oder DIV gesehen. Bei einer Biopsie aus der Vaginalwand wird meist nur eine geringe unspezifische Entzündung beschrieben. Differenzialdiagnostisch sollten auch eine Trichomoniasis, eine (seltene) Plasmazellvulvitis und -vaginitis oder ein Lichen planus erosivus der Scheide und des Vestibulums ausgeschlossen werden.

Schon immer bestand wegen der Inflammation der Verdacht auf eine immunologische Erkrankung. Erstmals wurden im Jahr 2020 jeweils ein Fallbericht mit DIV und gleichzeitiger rheumatoider Arthritis bzw. Morbus Crohn publiziert und ein Zusammenhang vermutet (54, 55). Im eigenen Zentrum wurden retrospektiv alle 55 erhobenen Anamnesen analysiert. Das mittlere Alter der Frauen betrug 44,3 (19–73) Jahre, es bestand bis zu 7 Jahre lang purulenter Fluor, und in 31 der 55 Fälle (56,4 %) mit meist stärkerer Inflammation der Vagina war mindestens eine gleichzeitig bestehende Autoimmunerkrankung von der Patientin mitgeteilt

worden (atopische Dermatitis, rheumatoide Arthritis, follikuläres Lymphom, M. Hodgkin, Alopecia areata, Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis, Hashimoto-Thyreoiditis, M. Basedow, Psoriasis, M. Behcet, Autoimmun-Retinitis, -Hepatitis, -Gastritis, -Colitis, M. Crohn, Colitis ulcerosa, Neuromyelitis optica, Urtikaria, Lichen sclerosus). Wahrscheinlich gäbe es mehr Treffer, wenn die eigene Sensibilität zum Nachfragen in den früheren Jahren stärker gewesen wäre und auch die Kenntnisse der Patientinnen über diese nicht immer schweren Erkrankungen bei sich und ihren nahen Verwandten größer wäre. Oft erhalten diese Frauen Rituximab, das zu einer B-Zell-Suppression führt. Kürzlich wurde das in einer retrospektiven Analyse ebenfalls als mögliche Ursache einer DIV diskutiert (56).

Moderne nicht-kulturbasierte Mikrobiomuntersuchungen ergeben ein komplexes Bild mit Nachweis einer bunten Mischung verschiedener Mikrobiota, die sowohl aerob als auch anaerob ist, eine reduzierte bakterielle Häufigkeit (Abundance) mit Laktobazillen, Prevotella, Streptococcus und Gardnerella und nur geringen Unterschieden zwischen AV und BV aufweist. Allerdings besteht eine geringere Aktivierung von Toll-like Receptor 2–6 bei AV mit einer erniedrigten anti-inflammatorischen Aktivität, die auf eine immunologische Ursache hinweist (57).

Die Therapie ist deshalb nicht antibiotisch, sondern antiinflammatorisch. Dazu hatte man vor Jahrzehnten vaginal Hydrocortison (das schwächste unter den Kortikoiden) oder später auch die zytokinhemmend wirkende Clindamycin-Vaginalcreme vorgeschlagen. Orla Reichman und Jack Sobel (58) hatten damit vergleichbare Ergebnisse erzielt, allerdings nach Absetzen der mehrwöchigen Therapie von sehr hohen Rückfallquoten berichtet.

Alle unsere Patientinnen erhielten off-label Clobetasol 0,05 % Vaginalcreme (Rp. Hydrophile Clobetasolpropionat 0,05 % Vaginalcreme NRF 11.76 50 g) 2–3 g 3x/Woche für 4–6 Wochen, eini-

ge leichtere Fälle auch Clindamycin 2 % Creme einmal täglich für 2 Wochen. Alle reagierten mehr oder weniger gut darauf, hatten aber nach Beendigung der Behandlung einen Rückfall. Das berichten auch Sobel und Donders so. Die Kontrolle erfolgt ausschließlich durch klinisches Bild, pH-Wert und Nativpräparat, bei dem die toxischen Leukozyten und Parabasalzellen entscheidende Indikatoren sind.

Therapie mit Probiotika

Systematische Reviews über die Frage, ob Probiotika gegen vaginale Dysbiose, BV oder Vulvovaginalkandidose von Nutzen sind, ergeben kein einheitliches Bild, da qualifizierte, methodisch vergleichbare Studien mit Kontrollen nach mindestens 12 Wochen fehlen. Es kristallisiert sich jedoch heraus, dass vaginal applizierte Probiotika gegen BV sowohl zur Therapie als auch zur Prophylaxe vorteilhaft sind, dass eine prolongierte Anwendung besser ist als eine kurzzeitige, dass aber eine prolongierte Antibiotika-Anwendung gegen die rezidivierende BV besser ist als eine prolongierte Probiotika-Anwendung (7). Auch ein neues Präparat, das einen *L.-crispatus*-Stamm enthält, der schon um 1995 aus der Vagina gesunder Frauen gewonnen und nach verschiedenen Versuchen verarbeitet worden ist, um ihn in der Vagina optimal verfügbar zu machen, hat bisher nicht die besonderen Hoffnungen erfüllen können, die gerade mit *L. crispatus* verbunden sind. So wurde die vaginale Besiedlung durch ungeschützten Geschlechtsverkehr stark gestört. Insgesamt gab es nach 11 Wochen Behandlung in 30 % einen Rückfall der BV gegenüber 45 % in der Placebogruppe und Kontrolle nach 24 Wochen (59). Der Einsatz von Probiotika gegen die Vulvovaginalkandidose hat trotz einiger Erfolgsbeispiele keine klar positive Datenlage (7). Die orale Gabe von Lactoferrin, einem Präbiotikum, welches Eisen bindet, das Bakterien (bei BV) brauchen, kombiniert mit Probiotika (Prä- plus Probiotikum = Symbiotikum), hat eine signifikante Verbesserung der Rückfallquote von BV ergeben (60).

Mit Milchsäure oder anderen ansäuernenden Präparaten liegen ebenfalls aufgrund von Reviews keine eindeutig positiven Ergebnisse vor trotz einzelner positiver Studien bei der Prophylaxe der BV (7).

Neu sind erste erfolgversprechende Studien mit spezifisch gegen *Gardnerella* eingesetzten Bakteriophagen bzw. deren technologisch gewonnenem Lysin (61).

Die Transplantation des vaginalen Mikrobioms einer gesunden Frau in die Scheide einer Frau mit rezidivierender BV führte in einer Pilotstudie mit 5 Frauen zur sofortigen Heilung (62). Dies ist auch Beweis dafür, dass die Erkrankung BV nicht von einem Bakterium verursacht wird, was Gardner in seiner historischen Arbeit von 1955 schon nachgewiesen hatte (63).

Diagnostische Empfehlungen für die Praxis

Welche Bakterien im Genitaltrakt verursachen keine Vulvovaginitis/ Zervizitis und sollen deshalb bei kulturellem Nachweis nicht antibiotisch „behandelt“ werden?

Trotz kulturellem Nachweis nicht behandelt werden sollten alle 13 *Gardnerella*-Arten und -Subspezies, *Streptococcus agalactiae* (B-Streptokokken) (außer nach Leitlinie intrapartal zum Schutz vor der Early-onset-Sepsis des Neugeborenen), *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* und viele andere „Darmkeime“, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum/parvum* (28, 43) und viele weitere.

Welche Erreger verursachen im Urogenitaltrakt Infektionen?

Infektionen im Urogenitaltrakt verursachen neben den sexuell übertragbaren Erregern/Infektionen (*Neisseria gonorrhoeae*/Gonorrhoe, *Treponema pallidum*/Lues, *Haemophilus ducreyi*/Ulcerus molle, *Chlamydia trachomatis* Serotypen D-K/urogenitale Chlamydieninfektion und Serotypen L₁-L₂/Lymphogranuloma venereum, *Mycoplasma genitalium*/urogenitale Mykoplasmeninfektion und *Trichomonas vaginalis*/Tricho-

moniasis (28, 43)) nur die fakultativ pathogenen Erreger *Streptococcus pyogenes*/A-Streptokokken-Vulvovaginitis, Puerperalsepsis, streptococcal TSS (für die es erstmals eine Leitlinie gibt (64)) und *Candida albicans* (und wenige andere)/Vulvovaginalkandidose (34).

Bakteriologische Untersuchungen („Abstriche“) zur Fluordiagnostik sind meist kontraproduktiv!

Das alles bedeutet, dass der Nachweis von z. B. *Escherichia coli* oder *Gardnerella vaginalis* in einer Kultur klinisch unbedeutend ist. Das sollte allgemein zum Standardwissen werden und steht seit vielen Jahren in den Empfehlungen zur gynäkologischen Infektionsdiagnostik (28, 43, 65).

Leider werden bei der Abklärung von Fluor häufig kulturelle Untersuchungen im Labor veranlasst – meist, weil die Untersuchenden während ihrer Weiterbildungszeit nicht in der zur Diagnostik empfohlenen mikroskopischen Beurteilung des Nativpräparats (international empfohlen: Phasenkontrastmikroskopie 400-fach) fit gemacht worden sind. Solche „Abstriche“ führen aber fast immer zum kulturellen Nachweis von Normalbefunden. Beispielsweise ist der Nachweis von „Darmflora“ wie *Escherichia (E.) coli* oder *Enterococcus faecalis* unbedeutend und in der Scheide normal. Frauen, die diesen Befund erfahren, sind total schockiert, weil sie doch seit der Kindheit gelernt haben, sich hygienisch adäquat zu verhalten. Viel zu oft werden sie in Praxen belehrt, sich auf der Toilette möglicherweise falsch abgewischt zu haben – eine verletzende Belehrung, für die es keine wissenschaftliche Grundlage gibt. Solche Bakterien überleben stundenlang im Transportmedium und wachsen sehr gut auf den Nährmedien an, sie werden eben leichter nachgewiesen als die zahlreichen nicht kultivierbaren anaeroben Bakterien, die neben Laktobazillen die Scheide dominieren. Dieses diagnostische Fehlverhalten bzw. Fehlinterpretieren ist nach eigener Auffassung das größte Problem im Alltag und führt zu unzähligen unnötigen antibiotischen „Therapien“, die erfolglos sind

und somit zur Morbidität der Frauen und zu deren psychischem Stress beitragen, obendrein werden die Kosten für Medikamente exorbitant vermehrt und Resistenzen gefördert. Nicht umsonst wird Antibiotic Stewardship für dringend nötig gehalten (66).

Der Nugent-Score

Im Befund des mikrobiologischen Labors wird oft – ein Qualitätsmerkmal! – auch der Befund des nach Gram gefärbten mikroskopischen Präparats ($\times 1.000$ mit Ölimmersion) zusammen mit dem Nugent-Score angegeben. Hier holt das Labor quasi das Nativpräparat nach, indem vom Tupper des Transportmediums ein Abstrich angelegt wird. Mit dem Score nach Nugent (67) wird die Menge von grampositiven Stäbchen (Laktobazillen), gramnegativen Stäbchen (*Prevotella*, *Porphyromonas*, *Gardnerella* und andere Anaerobier) sowie von kommaförmigen gramnegativen Bakterien (*Mobiluncus*-Arten) abgeschätzt und mit Punkten bewertet. Daraus wird der Score in einem vorgegebenen Schema gebildet. Ein Nugent-Score von 0–3 ist „normal“, einer von 4–6 ist „intermediate“ und 7–10 entspricht der BV. Zusammen mit der Beschreibung des Grampräparats (z. B. „mäßig viel grampositive Stäbchen“) ist bei einem Nugent-Score von 0–3 dann eine gesunde Vaginalflora beschrieben, und der kulturelle Befund, z. B. „*G. vaginalis*“ oder „massenhaft *E. coli*“, ist klinisch unbedeutend.

Ein zytologischer Nachweis von *Gardnerella vaginalis* ist nicht möglich

Auf zytologischen Befundzetteln ist oft (historisch und längst überholt) noch ein Feld anzukreuzen, das „*Gardnerella*“ anzeigt. Ein Zytologe kann überhaupt nicht mit dieser Methode *Gardnerella* nachweisen, sondern Bakterien, die dieser Gattung ähneln könnten. Natürlich sollten auch solche Befunde nicht beachtet bzw. nicht antibiotisch behandelt werden.

Lebenslang prägend: die Weiterbildung im Krankenhaus

„Früh krümmt sich, was ein Häkchen werden will“: Wenn 5 Jahre lang zwei-

mal täglich bei den Teambesprechungen vorgesetzte Ärztinnen und Ärzte fragen: „Wie war denn der Abstrich?“ und dann ein kulturell gefundenes Bakterium zur Ursache einer klinischen Problematik erklärt und ein oft gesunder Organismus inklusive eines Ungeborenen antibiotisch behandelt werden, ohne dass Kenntnisse über Eu-/ Dysbiose, BV, AV/DIV usw. vermittelt werden, so muss zwangsläufig in Klinik und später Praxis das gegenwärtig unbefriedigende Verhalten resultieren. In jeder Frauenklinik muss an den Stellen, wo Patientinnen untersucht werden, ein funktionierendes Mikroskop stehen, das nur ein einziges Phasenkontrast-Objektiv ($\times 40$) mit Phasenring zu haben braucht, wenn nicht auch zytologische Untersuchungen damit erfolgen. Das ist preisgünstig und verführt Ungeübte nicht zum Ausprobieren anderer Objektive mit anschließender Verstellung der nötigen Funktionen. Natürlich sollte jede Person, die ein Mikroskop bedient, wissen, wie es richtig eingestellt werden und bleiben muss („köhlern“, Phasenringe in Objektiv und Kondensor in Übereinstimmung bringen, korrektes Säubern der Linsen).

Bei sechs meiner monatlichen Seminare für gynäkologische Infektionen mit Mikroskopierkurs und auf einer Fortbildungsveranstaltung des Berufsverbandes der Frauenärzte wurden im Jahr 2021 alle 78 Kolleginnen und 7 Kollegen ($n = 85$) anonym schriftlich befragt. Davon waren 54 % seit durchschnittlich 4,4 Jahren Fachärztin/Facharzt, 46 % noch in der Weiterbildung. In gut der Hälfte (50,6 %) der Fälle sei in der Weiterbildungsklinik ein Mikroskop vorhanden gewesen, meist aber ein altes Modell mit Hellfeld. In nur 14 von 85 Fällen (16,5 %) sei eine Anleitung zum Mikroskopieren erfolgt. Nur 16,3 % der Kolleginnen und Kollegen – etwa gleich verteilt auf abgeschlossene und nicht abgeschlossene Weiterbildungszeit – trauten sich zu, einen Pilz mikroskopisch sicher zu diagnostizieren.

Das mikroskopische Nativpräparat bleibt für die preiswerte klinische Diagnostik die Methode der Wahl

Trotz der verwirrenden Artenmenge und der technologischen Bestimmungsmöglichkeiten ist die phasenkontrastmikroskopische Betrachtung des Nativpräparats aus vaginalem Fluor zusammen mit der Bestimmung des pH-Werts zur klinischen Unterscheidung einer normalen oder abnormalen vaginalen Mikrobiota die signifikant überlegene Methode (68).

Moderne Technologien sind zweifellos ein großer Fortschritt in der Diagnostik. Sie sollten aber gezielt und mit Sachkenntnis angewendet werden und – nicht unerheblich – auch finanzierbar sein. Das Mikroskop ist aber kein „alter Hut“ und wird ausdrücklich auch in den neuen Empfehlungen der CDC zur primären Diagnostik gefordert (28).

Nicht-kulturelle Diagnostik

Es sind diverse nicht kulturbasierte Tests zur Diagnostik genitaler Infektionen auf dem Markt, z. B. DNA-gestützte Tests zum Nachweis typischer Konstellationen von *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. jensenii*, *G. vaginalis*, *A. vaginae*, BVAB-2 und *Megasphaera-Phylotype 1* oder *2* sowie einigen *Candida*-Arten (z. B. *BD MAX Vaginal Panel*, *Becton and Dickinson*, Franklin Lakes, NJ, USA) oder der *qPCR kit Bacterial Vaginosis Real-TM Quant* (*Sacace Biotechnologies*, Como, Italien), mit dem in einer Vergleichsstudie mit Nugent-Score gerade die nicht voll ausgeprägten Fälle von BV und auch die AV/DIV exakt differenziert werden konnten (69). Hierbei kommt es auf eine typische Menge und Konstellation und nicht den Nachweis einzelner Bakterien an.

Molekulargenetische Tests zur Bestimmung des „Vaginoms“ geben neben der vaginalen Mikrobiota auch den CST und den Shannon-Index an, bedürfen aber im Einzelfall einer fachlich versierten Interpretation und müssen auch verstanden werden.

Sialidase-Nachweis zur BV-Diagnostik

Sialidase ist ein Marker-Enzym für die Diagnose der BV. Der *OSOM BVBLUE*-Test (*Sekisui Diagnostics LLC*, Burlington,

MA, USA) ermöglicht in 10 Minuten, einem Schwangerschaftstest vergleichbar, anhand eines blauen Markerstreifens am Testpapier die verlässliche Diagnose einer BV (70).

Mit dem *VaginalStatus* (Institut für Mikroökologie Herborn) werden Markerbakterien der BV, Trichomonaden und Laktobazillen mit ihren individuellen Stoffwechseleigenschaften (H₂O₂-Bildung) bestimmt. So kann die gute oder weniger gute Funktionalität der Vaginalflora besser beurteilt werden (6).

Metabolomics

Mit der Identifizierung von spezifischen Polyaminen und > 4,5 erhöhtem pH-Wert des Fluors wird eine weitere Methode zur Diagnose von Dysbiose und BV vorgeschlagen (71).

Literatur

Beim Autor oder in der Online-Version des Beitrags unter www.frauenarzt.de

Interessenkonflikte:

Der Autor hat keine Interessenkonflikte in Verbindung mit diesem Manuskript.

Der Autor ist erster Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie in Gynäkologie und Geburtshilfe (AGII). Weitere Informationen über die AGII finden Sie auf der neuen Homepage der Arbeitsgemeinschaft unter: www.agii-dggg.de

Korrespondenzadresse:

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

Prof. Dr. med.
Werner Mendling



www.ava-aristo.de

Ava Fertility

Unterstützt beim Kinderwunsch Ihrer Patientinnen

- Ava ist das erste und einzige CE-zertifizierte Wearable in Europa, das klinisch erwiesen das Öffnen und Schließen des fruchtbaren Fensters erkennt
- Erfassung mehrerer physiologischer Parameter während des Schlafes (u. a. Ruhepuls, Atemfrequenz und Hauttemperatur)
- Erkennt 5 der 6 fruchtbaren Tage pro Zyklus mit 90%iger Genauigkeit
- Ausführlicher Zyklusbericht als Grundlage zur Beurteilung der Zyklusgesundheit der Patientin



Über 50.000 Schwangerschaften*



CE-zertifiziertes Medizinprodukt



Mit Geld-Zurück-Garantie**



*unter Anwendung von Ava Fertility
**Beim Kauf des Ava Fertility Plus Pakets.
Genauere Bedingungen auf www.avawomen.com.