

Vaginales und kolorektales Mikrobiom – aktuelles Wissen und praktische Diagnostik

Teil 1: Entwicklung der Mikrobiota – Normale und gestörte Mikrobiota in unterschiedlichen Lebensphasen – Zusammenhänge zwischen Mikrobiota in Vagina und Darm – Das vaginale Mykobiom

Werner Mendling¹

■ **Mit der Möglichkeit, durch Gensequenzierung viel mehr Bakterienarten differenzieren zu können als zuvor durch Kulturen, hat sich das Verständnis von der Keimbiedlung des menschlichen Körpers und ihrer Bedeutung für Gesundheit und Krankheit dramatisch geändert. Um eine zielführende Diagnostik und Therapie vaginaler Erkrankungen in der gynäkologischen Praxis zu erleichtern, werden in diesem zweiteiligen Beitrag aktuelle Erkenntnisse zum vaginalen und kolorektalen Mikrobiom sowie zu Störungen wie bakterielle Vaginose, aerobe Vaginitis oder desquamative inflammatorische Vaginitis dargestellt und diagnostische Empfehlungen für die Praxis gegeben.**

Der gesunde Mensch hat mit zurzeit mindestens 2.000 identifizierten Arten und mit etwa 200 g (frühere Berechnung: 2 kg) Masse mehr Bakterien als Körperzellen (1, 2), 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 Organsysteme verantwortlich und wird als eigenes Organ im Körper verstanden, das mit den zahlreichen Bakterienarten und ähnlich vielen Virusarten und Bakteriophagen wesentlich unsere Gesundheit beeinflusst. Ohne diese „Mitbewohner“ wäre der Mensch todkrank.

Moderne molekularbiologische Techniken führen ständig zur Entdeckung zahlreicher Arten in der Scheide, die bisher mit den üblichen Methoden der Anzucht auf Nährmedien nicht bekannt waren. Außerdem wurden Arten differenziert, von denen man bisher glaubte, es handele sich um Laktobazillen oder Streptokokken, die in Wirklichkeit aber bei Störungen der Scheide eine Rolle spielen, z. B. *Atopobium vaginae*.

Kürzlich wurde in einer exzellenten Reihe von fünf Publikationen im *Journal of Lower Genital Tract Infectious Disease* (3, 4, 5, 6, 7) mit einem Geleitwort von Jack Sobel (8) das gesamte derzeitige Wissen um das vaginale Mikrobiom zusammengefasst.

Wir müssen uns im zukünftigen Alltag auf eine neue Nomenklatur bzw. Sprache einstellen (s. Kasten auf S. 178).

Der Einfluss der Mutter

Milchsäure bildende Bakterien der Gattung *Lactobacillus* tragen schon beim Säugling in hohem Maß zur Gesundheit und zur Entwicklung eines gesunden Immunsystems bei.

Es ist noch vieles unklar, jedoch beeinflusst die mütterliche Mikrobiota nachhaltig die Entwicklung der im Feten heranreifenden Immunität, dessen Stoffwechsel, die Hirnfunktion und das spätere Verhalten (11). Dabei scheinen zwei Prozesse wichtig zu sein: Schon während der Schwangerschaft stellt das mütterliche Mikrobiom im Darm über Metaboliten Stoffe zur fetalen Entwicklung von zentralen und peripheren Im-

munzellen und neuralen Funktionen zur Verfügung. Außerdem wird bei der vaginalen Geburt und in der frühen Neonatalzeit vertikal das mütterliche Mikrobiom übertragen und führt zu einer weiteren Stabilisierung des Immunsystems sowie über metabolische Substrate zur Induktion der Hirnentwicklung. Dazu kommen dann epigenetische Einflüsse wie Ernährung, Stress oder Infektionen.

Die vaginale Mikrobiota vor der Menarche

Während das Neugeborene aufgrund des Einflusses der Plazentahormone noch für kurze Zeit eine von Laktobazillen dominierte vaginale Mikrobiota aufweist (*Lactobacillus*-, *Prevotella*- und *Sneathia*-Arten), die der der Mutter ähnelt, gibt es über die vaginale Mikrobiota des Mädchens in der hormonalen Ruhephase bisher nur wenige moderne Studien (3). Es herrscht jedenfalls ein der bakteriellen Vaginose (BV) ähnliches diverses Mikrobiom mit erhöhtem pH-Wert und höherer Empfindlichkeit z. B. für vaginale Infektionen vor, bis die Ovarien die für das Ausbilden des typischen vaginalen Habitats wichtigen Sexualhormone bilden und eine langsame Verschiebung zu einer von Laktobazillen dominierten Mikrobiota verursachen. Diese ist schon vor der Menarche vorhanden. Es ist aber nicht genau bekannt, welche Mechanismen die genitale Immunabwehr gegen genitale Infektionen beim sexuellen Debüt beeinflussen.

Nur die Vagina von *Homo sapiens* hat diese *Lactobacillus*-Dominanz – im Gegensatz zu Menschenaffen. Es wird

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

vermutet, dass sich diese „Kolonisationsresistenz“ durch besonders *Lactobacillus crispatus* gegen störende andere Bakterienarten in der Entwicklungsgeschichte selektioniert hat, um die (monatliche) Empfängnisfähigkeit und das Austragen einer Schwangerschaft zu begünstigen und dem menschlichen Lebensstil anzupassen (12).

Die normale vaginale Mikrobiota der gesunden Frau während der Geschlechtsreife

Zwar kommen einzelne Laktobazillus-Arten in geringen Mengen in jedem Alter in der Scheide vor, aber erst der Einfluss der Eierstockhormone von der Menarche bis zur Menopause begünstigt deren Dominanz und Bedeutung.

Unter dem Einfluss von Östrogenen proliferieren Zellen der Vagina vermehrt und speichern Glykogen. Progesteron fördert die Zytolyse dieser Zellen. So wird Glykogen für Laktobazillen frei und von ihnen zu Glukose und Maltose gespalten. Dabei entsteht als Stoffwechselprodukt u. a. Milchsäure (Laktat) und schafft den sauren physiologischen pH-Wert. Die mittlere vaginale Laktatkonzentration ist in vivo $0,79 \pm 0,22$ % und erzeugt so in vivo einen physiologischen pH-Wert von $3,80 \pm 0,20$ (13) (übliche Angaben: 3,8–4,4). Milchsäure blockiert Histon-Deacetylasen und verbessert so Gentranskriptionen und DNA-Reparaturen. Sie induziert Autophagie in Epithelzellen und fördert so die Homöostase (14). Bei der bakteriellen Vaginose beteiligte Bakterien können von Milchsäure, nicht jedoch von H_2O_2 in Schach gehalten werden (15)

Der zervikale periovulatorische Schleim, Sperma und Blut haben einen pH-Wert um 7.

Laktobazillen können als grampositive Stäbchen lang oder kurz, aber auch kugelförmig (kokkoid) oder keulenförmig aussehen. Sie induzieren Zytokine und stehen im Crosstalk mit Immunzellen des Vaginalepithels (Langerhans-Zellen, dendritische Zellen), produzieren

Begriffe aus der Mikrobiomforschung (in Anlehnung an (3))

Mikrobiota: alle Mikroorganismen einer definierten Umgebung (hier: Vagina)

Mikrobiom: das gesamte Habitat, inklusive Mikrobiota, ihr Genom und die Umgebungsbedingungen

Metagenom: die gesamten Genome und Gene der Mikrobiota durch „shotgun sequencing“ der DNA jeder Probe auf Stammbasis mit Sequenzierung und Information über das mikrobielle Genom, sodass ein Vergleich in Referenz-Datenbasen möglich ist

Metataxonomics: ein Prozess, um die gesamte Mikrobiota zu charakterisieren und einen metataxonomischen Stammbaum zu erstellen bzw. Vergleiche untereinander anstellen zu können. Bei dieser Methode werden oft relativ kurze charakteristische Folgen bestimmter mikrobieller Markergene amplifiziert und sequenziert. Meist ist bisher die 16S ribosomale DNA (16S rRNA) das Ziel. Sie setzt sich aus stammesgeschichtlich hoch konservierten und neun „hypervariablen“ Regionen (V1–V9) eines Bakterienstamms zusammen. Polymerase-Chain-Reaction(PCR)-Primer sind für die Bindung an die konservierten Regionen konzipiert und ermöglichen die Amplifikation (Vervielfältigung) der variablen Regionen. So wird die Bestimmung der Spezies und gelegentlich sogar der Subspezies ermöglicht. Es werden aber Methoden zur noch genaueren Diagnostik entwickelt bzw. schon eingesetzt, bei der um ein Mehrfaches längere RNA-Kettenglieder eine noch differenziertere Unterscheidung der Mikrobiota ermöglichen (9).

Metabolomics: die Analyse des Stoffwechselprofils jedes Bakterienstamms oder eines Gewebeanteils. Daraus ergibt sich ein Metabolom.

Alpha-Diversität: die Diversität eines Mikrobiomprofils einer Probe

Beta-Diversität: die Diversität von Mikrobiomprofilen verschiedener Proben

Weitere Begriffe:

Community State Type (CST): auf Jacques Ravel (10) zurückgehende und momentan (noch?) übliche Charakterisierung typischer vaginaler Mikrobiota-Zusammensetzungen. CST I: dominiert von *L. crispatus*. CST II: dominiert von *L. gasseri*, CST III: dominiert von *L. iners*, CST IV: nicht dominiert von einer Laktobazillusart. Bei allen CSTs kommen zahlreiche andere Bakterienarten vor.

Abundance: die Zahl/Menge einer Bakterienart in einer bakteriellen Gemeinschaft

Diversity: die Menge verschiedener Bakterienarten in einer bakteriellen Gemeinschaft

Shannon-Index (auch Shannon-Wiener-Index): seit 1949 bekannte mathematisch berechnete Relation von Diversity und Abundance einer (hier) Biodiversität, bei der die Arten und ihre prozentuale individuelle Häufigkeit sowie ihre Relation zueinander berechnet werden. Je höher der Shannon-Index ausfällt, desto diverser ist die Artenverteilung und desto gleichmäßiger sind diese Arten in dem Habitat verteilt. Wenige Arten und eine geringe Verteilung der Arten bewirken einen niedrigen Shannon-Index. Ein Wert zwischen 1 und 1,5 entspricht einer relativ geringen Alpha-Diversität und kann z. B. bei CST I mit hoher Dominanz von Laktobazillen vorkommen. Der Index ist aber nur ein oberflächliches Maß für ein „gesundes“ oder „ungesundes“ Ökosystem und muss immer im Kontext mit den anderen Befunden interpretiert werden.

neben Laktat auch H_2O_2 , Biosurfactants und Koaggregationsmoleküle zum Schutz vor Adhäsion fakultativ pathogener Bakterien (16).

H_2O_2 ist in höheren Konzentrationen für Laktobazillen toxisch, und Laktobazillen profitieren optimal von Milchsäure (13) (und nicht optimal von Ascorbinsäure, Kommentar vom Verfasser). Laktat hat viruzide Aktivität, und Laktobazillen und Laktat, nicht aber H_2O_2 , können Chlamydia trachomatis abtöten (17, 18, 19). In der zervikovaginalen Flüssigkeit kommen sowohl D- als auch L-Isomere vor. D-Laktat ist statistisch signifikant höher in Proben von Frauen mit viel L. crispatus im Gegensatz zu Frauen mit L. iners. Hohe Konzentrationen von L-Laktat korrelieren mit hohen Spiegeln von vaginalem extrazellulärem Matrix-Metalloprotease-Inducer und vaginaler Metalloproteinase-8. Die Expression solcher Proteine beeinträchtigt die Integrität der Zervix und induziert ascendierende Infektionen oder Frühgeburten (14).

Zurzeit sind 261 Lactobacillus-Spezies bekannt, die im Jahr 2020 teilweise neue Artnamen erhalten haben (20). Dazu zählen die vier für die Vagina wichtigsten, dominierenden Arten Lactobacillus (L.) crispatus, der auch im Darm/Stuhl und der Mundhöhle vorkommen kann (produziert H_2O_2 und viel D-, weniger viel L-Laktat) (21), L. gasseri, der auch im Darm/Stuhl und im Mund vorkommen kann (produziert H_2O_2 und D- und L-Laktat), L. jensenii (produziert H_2O_2 und D- und L-Laktat) und L. iners (produziert nur L-Laktat), aber auch in geringerer Anzahl L. acidophilus (produziert H_2O_2 und D- und L-Laktat). Es können weitere Arten nachgewiesen werden wie z. B. L. brevis, L. casei (neu: Lacticaseibacillus casei), L. delbrückii, L. fermentum (neu: Limosilactobacillus fermentum), L. johnsonii, L. leichmanii, L. minutis, L. plantarum, L. paracasei, L. reuteri (neu: Limosilactobacillus fermentum), L. rhamnosus (neu: Lacticaseibacillus rhamnosus) und L. vaginalis.

L. iners hat ein zartes kokkoides bis kommaförmiges, grampositives, manchmal gramlabiles Aussehen (3), nimmt bei Störungen des Gleichgewichts zu und verdrängt dann L. crispatus (4). Es ist aber noch unklar, welche Rolle L. iners spielt: Er kommt sowohl bei Eu- als auch bei Dysbiose, sowohl bei symptomatischer als auch bei asymptomatischer BV vor. L. iners bildet Inerolysin, das dem Vaginolysin von G. vaginalis ähnelt (22). Es ist unklar, ob dieser Laktobazillus zur Dysbiose beiträgt oder sich nur einem dysbiotischen Stress optimal anpassen kann.

Laktobazillen sind gegen die häufig verordneten Beta-Laktam-Antibiotika und Clindamycin sehr empfindlich, weniger stark gegen Doxycyclin oder Metronidazol.

Während einer Schwangerschaft gibt es dynamische, offensichtlich mit den veränderten Hormonspiegeln zusammenhängende Veränderungen der vagi-

utrogest® Luteal

Mikronisiertes Progesteron zur vaginalen Anwendung

KEIN WUNDER.

Mit Nachhilfe von utrogest® Luteal.



Setzen Sie mit natürlicher Unterstützung von utrogest® Luteal auf

- die bewährte Methode in IVF-Zentren und in der Praxis
- breite Wirksamkeits-/Effektivitätsnachweise¹
- einzige Zulassung als Weichkapsel zur vaginalen Anwendung



¹ Child T et al. Systematic review of the clinical efficacy of vaginal progesterone for luteal phase support in assisted reproductive technology cycles. *Reprod Biomed Online*. 2018 Jun;36(6):630–645.

Besins Healthcare Germany GmbH, Berlin

Utrogest® Luteal 200 mg Weichkapseln zur vaginalen Anwendung. **Wirkstoff:** Progesteron. Verschreibungspflichtig. **Zus.:** 1 Weichkapsel enthält 200 mg Progesteron. Sonst. Bestand.: raffiniertes Sonnenblumenöl, Phospholipide aus Sojabohnen, Gelatine, Glycerol, Titandioxid (E171), gereinigtes Wasser. **Anw.:** Unterstützung der Lutealphase im Rahmen einer assistierten Reproduktionstherapie (ART). **Gegenanz.:** Ungeklärte Vaginalblutungen; verhaltener Abort/ektopye Schwangerschaft; unbehandelte Endometriumhyperplasie; akute Lebererkrankung/zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben; bestehender/früherer Brustkrebs bzw. entsprechender Verdacht; bestehender hormonempfl. maligner Tumor bzw. entsprechender Verdacht (z. B. Endometriumkarzinom); Thrombophlebitis, frühere od. bestehende venöse thromboembol. Erkrank. (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie); bestehende od. erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembol. Erkrank. (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall); bekannte thrombophile Erkrankungen (Protein-C-, Protein-S- od. Antithrombin-Mangel); Porphyrie; Überempfindlichkeit gg. Progesteron, Soja, Erdnuss od. einen der sonst. Bestandteile. **Nebenw.:** In klin. Studien beobachtet: azyklische Blutungen, Schmierblutungen, weißer bis gelber Vaginalausfluss; bei IVF-Anw.: Kopfschmerzen, vulvovag. Beschwerden (vagin. Schmerz, vagin. Brennen, vagin. Ausfluss, vulvovagin. Trockenheit), Benommenheit, Schläfrigkeit, Bauchschmerzen, Brustbeschwerden (Schmerzen, Schwellungen, Spannungsgefühl in den Brüsten), Übelkeit, Erbrechen, allerg. Reaktionen. **Warnhinw.:** Enthält Phospholipide aus Sojabohnen. Packungsbeilage beachten. **Weit. Hinw. s. Fach- und Gebrauchsinf.**

Stand: 06/2021, Vers. 1.0

Mehr Informationen unter www.utrogest-luteal.de

BESINS
HEALTHCARE

nalen Mikrobiota. So sinkt der Shannon-Index im 3. Trimenon deutlich ab und signalisiert so eine geringere Diversität bei hohem Anteil von Laktobazillen (23).

Unter Einnahme von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva ist die Anzahl H_2O_2 -bildender Laktobazillen optimal, unter dem Einfluss von Levonorgestrel-freisetzenden Intrauterinpressaren und Medroxyprogesteronacetat (Studie in den USA) jedoch stark reduziert mit einem größeren Risiko für eine BV (24).

Die vaginale Mikrobiota in der Postmenopause

Als Folge des abnehmenden Hormoneinflusses nach der letzten Regelblutung (Menopause) sinkt meist nach und nach die Anzahl der Laktobazillen ab und gibt somit wieder mehr Raum für eine größere Diversität meist anaerober Bakterien (23). Es hat aber in wenigen Studien keine klaren Hinweise dafür gegeben, dass mit abnehmenden Hormonspiegeln immer auch signifikante Änderungen der „Community Cluster“ eintreten müssen (3). Der Umwandlungsprozess kann etwa zwei oder mehr Jahre dauern, wie es oft einfach am Nativpräparat durch mikroskopischen Nachweis vieler Laktobazillen bei „guten“ pH-Werte zu beobachten ist. Adipöse Frauen können zusätzlich über Jahre mehr Östrogen zur Verfügung stellen und somit eine fast prämenopausale vaginale Eubiose erhalten. Jedenfalls ist die perimenopausale vaginale Mikrobiota meist durch einen Community State Type (CST) IV-A (Dominanz von Streptokokken und Prevotella) oder CST II (Dominanz von *L. gasseri*) charakterisiert, der postmenopausale Zustand meist durch geringe Abundanz von Laktobazillen mit CST IV-A und IV-B (Dominanz von *Atopobium*). Frauen mit vulvovaginaler Atrophie haben meist einen CST IV-A (25). Warum manche Frauen eine klinisch relevante vulvovaginale Atrophie oder ein urogenitales Postmenopausen-Syndrom bekommen und manche nicht, ist noch nicht voll erklärt. Durch eine hormonelle Substitution (vaginal Estriol oder systemisch/transdermal Estradiol) wird

auch mikrobiell ein prämenopausaler Zustand fast wiederhergestellt, weil sich im optimierten Scheidenepithel wieder mehr Laktobazillen ansiedeln und zu einem anderen CST führen.

Das moderne Verständnis: Viele verschiedene Bakterien in gesunder Balance

Mittlerweile sind 561 bakterielle Arten (Spezies) in der gesunden Vagina durch „Genomic Sequencing“ identifiziert worden (26), die sich normalerweise in einer von Laktobazillen dominierten Balance befinden.

Eine Störung dieser Balance kann durch sexuelle Aktivitäten, rezeptiven Anal- oder Vaginalverkehr, Sex mit einem nicht beschnittenen Mann, Fehlen von H_2O_2 -produzierenden Laktobazillen, Herpes-simplex-Virus (HSV)-Typ-2-Antikörpern im Serum und der Ethnie/Rasse beeinflusst werden. Es gibt genetisch beeinflusst unterschiedliche Gruppen von vaginalen bakteriellen Gemeinschaften (CST, „vagitypes“), die bisherige Dogmen ins Wanken bringen, weil es auch Frauen mit wenigen Laktobazillen in der Vagina gibt, die sich gesund fühlen.

Je nach ethnischer Herkunft variieren Arten und Mengen der vaginalen Laktobazillen und somit der pH-Wert. Von 396 nordamerikanischen Frauen zwischen 12 und 45 Jahren hatten weiße Frauen einen mittleren pH-Wert von 4,2, asiatische von 4,4, schwarze von 4,7 und hispanische von 5,0. Eine signifikante Gruppe von 108 Frauen hatte gar keine oder kaum Laktobazillen in der Vagina („diversity-group“). Von ihnen waren 9,3 % weiß, 17,6 % asiatisch, 38,9 % schwarz und 34,3 % hispanisch (10). Ähnliche Erkenntnisse wurden auch in Amsterdam bei über 600 untersuchten Frauen verschiedener ethnischer Herkunft gewonnen (27).

Das führt zur Frage: „Was ist eigentlich normal?“ Entscheidend ist jedenfalls, dass sich die Frau, was den Fluor betrifft, gesund fühlt. So ist auch zu erklären, dass die allgemeine Empfehlung zu einer Therapie der BV nur die

symptomatische Patientin betrifft (28). Im Einzelfall muss dann entschieden werden, ob auch ohne Symptomatik Gesundheitsrisiken bestehen.

Tägliche Schwankungen der vaginalen Mikrobiota im individuellen System

Dieses mikrobiotische System ist in einem je nach Individuum täglichen Wechsel, erlebt kurzfristige dynamische Variationen der Mikrobiota während des Zyklus und durch das Sexualverhalten und kann auch bei häufigen und diversen sexuellen Aktivitäten (z. B. Analverkehr) relativ stabil in einer Balance sein. Dabei kann es Tage ohne und Tage mit massenhaftem Nachweis der entsprechend dem CST-typischen Laktobazillus-Art geben, das System kehrt aber üblicherweise in das balancierte Gleichgewicht zurück (29).

Es ist anzunehmen, dass zukünftig noch individualisiertere Analysen, die nicht nur auf „Schubladen“ von CSTs basieren, Einblick in ein tieferes Verständnis der Balance und Dynamik geben und vielleicht auch nutzbar zu machen sind, wenn es um die Frage geht, wie und wann eine BV entsteht und welchen Einfluss eine solche Dysbiose zu welchem Zeitraum vor, bei oder nach der Implantation bzw. im Verlauf einer Schwangerschaft auf eine spätere Fehl- oder Frühgeburt hat. Erste Hinweise dafür wurden soeben von einer Arbeitsgruppe aus Dänemark, Norwegen und Schweden veröffentlicht (30): Falls schwangere Frauen in der 24. Schwangerschaftswoche (SSW) eine BV hatten, so hatten 47 % von ihnen diese auch in der 36. SSW. Falls Schwangere in der 24. SSW keine BV hatten, entwickelten nur 3 % von ihnen bis zur 36. SSW eine BV. Von *L. crispatus* (CST I) oder *L. iners* (!) (CST III) dominierter Fluor in der 24. SSW war signifikant stabiler in der 35. SSW als andere CSTs. Mit einem neuen, von den Autoren entwickelten Dysbiosis-Score, der nicht CSTs zur Grundlage hat, konnte eine um 37 % signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine spätere Notsectio vorausgesagt werden!

Während des Menstruationszyklus schwankt der pH-Wert geringfügig innerhalb der physiologischen Grenzen, weil am Anfang des Zyklus entsprechend den hormonellen Einflüssen (Proliferation der Epithelzellen mit Glykogenbildung unter Östrogen-, Zytolyse unter Progesteroneinfluss) weniger und vor der Regel viele Laktobazillen vorhanden sind.

Das alles steht im Wechselspiel mit dem zervikovaginalen Immunsystem.

Das intestinale und das vaginale Mikrobiom werden langfristig individuell durch die Genetik (Ethnie, Genpolymorphismen u. a.), Ernährung (z. B. „afrikanisch“-ballaststoffreich, viel kurzkettige Fettsäuren, „amerikanisch“-ballaststoffarm, wenig kurzkettige Fettsäuren, viel tierisches Protein und Fett), die Epigenetik (Sport, Bewegung, Rauchen, Lifestyle), Hormone, Antibiotika und sexuelle Aktivitäten, STI u. a. beeinflusst.

Erstmals hat auf dem Kongress der International Society for Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology (ISIDOG) im Oktober 2021 in Budapest der New Yorker Gynäko-Immunologe Steven Witkin gezeigt, dass auch bisher nicht in unserem Fachgebiet bekannte Viren in der Scheide einen negativen Einfluss auf den Ausgang einer Schwangerschaft ausüben können, nachdem Bakteriophagen bereits von seinem Team in der Scheide Schwangerer nachgewiesen worden sind (31).

Eine Störung des vaginalen wie auch des penilen mikrobiellen Gleichgewichtes kann eine reduzierte Fertilität (inklusive In-vitro-Fertilisation) zur Folge haben (6). Die Beurteilung des endometrialen Mikrobioms und der Plasmazellendometritis sind dabei noch eine besondere Herausforderung.

Der Zusammenhang des Zervixkarzinoms mit high-risk HPV-Typen ist gut bekannt. Eine vaginale Dysbiose bzw.

BV gehen mit einer signifikant reduzierten Elimination von HPV einher (32). Doch auch bei der Entstehung von hormonabhängigen Endometriumkarzinomen werden Zusammenhänge mit dem Mikrobiom gesehen: Dysbiotische Darmmikrobiota kann über Enzyme eine Dekonjugation von hepatisch konjugierten Östrogenen verursachen, was zu einem erhöhten peripheren Spiegel freier Östrogene führt, zusätzlich werden inflammatorische Zytokine bei uteriner Fehlbesiedlung aktiv (6).

Das vaginale Mykobiom

Bei 181 asymptomatischen, prämenopausalen estnischen Frauen wurde erstmals mit moderner Technologie auch das Mykobiom in der Scheide untersucht. Dabei fand man in 68 % *Candida albicans* (neben im Mittel 7,8 anderen Pilzarten) (33). Diese Kolonisation war vom Vorhandensein oder Fehlen von Laktobazillen oder von Lifestyle-Faktoren unabhängig!



www.multi-gyn.de

Genug gesucht!

Multi-Gyn® Medizinprodukte

- ✓ Effektive Linderung von Intimbeschwerden
- ✓ Patentierter Inhaltsstoff 2QR aus der Aloe barbadensis
- ✓ Natürlicher Schutz vor Bakterien und Hefepilzen



Multi-Gyn®
FÜR IHRE INTIMGESUNDHEIT

Jetzt Muster anfordern und überzeugen!

E-Mail: produktprobe@karopharma.com | Stichwort: Multi-Gyn, Frauenarzt

Candida-Arten kommen typisch bei Frauen vor, deren Vagina unter dem Einfluss von Östrogen steht, weil *Candida albicans* Östrogenrezeptoren hat und vom Zucker profitiert, der ohne Östrogene und Laktobazillen kaum gebildet wird. Deshalb bekommen Kinder und Frauen ohne Hormonsubstitution nach den Wechseljahren keine Vaginalmykosen, selbst wenn sie (seltener und in geringerem Ausmaß als prämenopausal) vaginal kolonisiert sein sollten. Hautmykosen im Vulva- oder Leistenbereich sind bei entsprechender Disposition aber in jedem Alter möglich (34).

Tampons

Tampons beeinträchtigen die mikrobielle Besiedlung der Vagina nicht signifikant und begünstigen keine vaginalen Infektionen, obwohl das auch von Gynäkologen gelegentlich falsch behauptet wird (35).

Staphylococcus aureus kommt transient in 10–30 % der Fälle vaginal vor, lediglich etwa 1 % der Stämme bilden aber das Superantigen Toxic-Shock-Syndrom-Toxin-1 (TSST-1). Die Toxinbildung wird von einem hohen vaginalen pH-Wert (z. B. bei bakterieller Vaginose) und von Sauerstoffzufuhr in die eigentlich anaerobe Scheide begünstigt (z. B. durch zu häufigen Tamponwechsel!). Ein TSS entsteht, wenn noch keine Antikörper gegen dieses Antigen gebildet worden sind. Etwa 80 % der Teenager haben bis zum 14. Lebensjahr allerdings bereits TSST-1-Antikörper entwickelt und werden nie ein TSS bekommen, der Rest kann sie trotz Exposition nicht bilden. Menstruierende Frauen sind aus noch unklaren Gründen empfindlicher für die Entstehung eines menstruellen TSS (mTSS) als andere Menschen. Menstruationstassen aus Silikon, besonders solche mit größerem Auffangvolumen, begünstigen das Wachstum von *Staphylococcus-aureus*-Biofilmen. Sie verbleiben *in vitro* am Material, wenn die Tasse nur – wie von den meisten Herstellern empfohlen – mit Wasser abgespült wurde. Eine Liegedauer von 4–8

Stunden pro Tampon und 8, nicht 12 Stunden pro Menstruationstasse scheint deshalb vernünftig. Zu häufiger Wechsel oder zu lange Liegedauer von Tampons oder Menstruationstassen und Sauerstoffzufuhr begünstigen ein mTSS (36).

Viele gleiche Bakterien in Vagina und Darm

Viele dieser Bakterien (und *Candida*-Arten) einschließlich der Laktobazillen können gleichzeitig im Mund und im Rektum vorkommen. So fanden z. B. Petricevic et al. (37) bei 30 schwangeren Frauen in 75 % der Fälle mit nicht-kulturellen Methoden Laktobazillen sowohl in der Scheide als auch im Rektum, die in den meisten Fällen gleichartig waren. Bei einem Viertel der Frauen wurden solche Laktobazillen gleichzeitig in Mund, Vagina und Rektum nachgewiesen. Solch eine Konstellation gilt als besonders protektiv gegen das Entstehen oder Rezidive von BV (38).

In der gesunden Vagina können 10 Phyla (Phylum = Stamm) von Bakterien gefunden werden (39), darunter:

- Firmicutes mit 227 Arten (39,4 %): u. a. 39 Laktobazillus-Arten, 29 Streptokokkus-Arten u. a.
- Proteobacteria in 150 Arten (25,8 %), darunter Enterobacteriaceae (18 Arten) und Pseudomonadaceae (18 Arten)
- Actinobacteria mit 101 Arten (17,4 %)
- Bacteroidetes mit 74 Arten (12,7 %), darunter > 50 % Prevotellaceae und Bacteroidaceae.

Die häufigsten vaginal vorkommenden Arten sind mit über 95 % Anteil 36 Laktobacillus-Arten, 30 *Corynebacterium*-Arten, 30 *Prevotella*-Arten und 28 *Streptococcus*-Arten mit unterschiedlich hoher Konzentration zwischen 10^8 und 10^{12} pro ml. Die wichtigsten Gattungen sind *Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Gemella*, *Dialister*, *Sneathia*, *Megasphaera*, *Mobiluncus*, *Ureaplasma* (U.), *Mycoplasma* (M.) u. a.

Inzwischen sind 13 Subspezies von vier *Gardnerella*-Arten identifiziert worden (21): *Gardnerella* (G.) *vaginalis* mit vier Stämmen, von denen nur zwei die für BV typische Sialidase bilden können, *G. piotii*, auch Sialidase produzierend, sowie *G. leopoldii* und *G. swidsinskii*, die das nicht können. Sie können beim kulturellen Nachweis natürlich nicht differenziert werden.

Von allen in der Vagina möglichen Bakterienarten kann nur ein kleiner Teil mit herkömmlichen Kulturmethoden nachgewiesen werden. Die Anaerobier dürften in hohem Maß bereits während des Transportes ins Labor absterben.

Die dominierenden Gattungen im Rektosigmoid sind *Bacteroides*, *Clostridium*, *Alistipes*, *Parabacteroides*, im Zäkum *Escherichia*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* u. a. Das häufigste Bakterium im Darm ist mit einem Anteil von 5–20 % *Faecalibacterium prausnitzeri* (39).

In den verschiedenen Abschnitten sind in unterschiedlicher Menge und Verteilung auf Mund, Pharynx, oberen Ösophagus, Magen, Jejunum und Ileum, Coecum und Rektosigmoid mehr als 90 % aus den Phyla Firmicutes und Bacteroidetes (39):

- Firmicutes: Genera (Gattungen) *Clostridium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Ruminococcus*
- Bacteroidetes: Genera *Bacteroides* und *Prevotella*
- Proteobacteria: Genera *Escherichia*, *Shigella*, *Helicobacter*
- Actinobacteria: Genera *Bifidobacterium*, *Atopobium*, *Corynebacterium*
- Verrucomicrobiota: Genus *Akkermansia*
- Fusobacteria: Genus *Fusobacterium*.

Im Darm bilden Bacteroidetes die kurzkettigen Fettsäuren (Short Chain Fatty Acids/SCFAs) Acetat und Propionat, Firmicutes Butyrat aus unverdaulichen Kohlenhydraten. Wichtig ist dabei die Firmicutes-Bacteroidetes-Ratio, die von Makrophagen, Lymphozyten, dendritischen Zellen u. a. beeinflusst wird. Eine negative Beeinflussung dieses Systems erfolgt

durch fettreiche, eine positive durch pflanzliche Ernährung und Probiotika.

Kurzkettige Fettsäuren sind wichtig für unsere Gesundheit. Sie fördern antimikrobielle Peptide, Eubiose, Laktobazillen, Toleranz und Homöostase im Darm durch Unterdrückung des Übergangs von Bakterien und Lipopolysacchariden in die Blutbahn, sie hemmen proinflammatorische Zytokine und fördern PGE₂, IL-10 und spezielle T-Zellen.

Umgekehrt fördern SCFAs in der Vagina Dysbiose und Inflammation, sie hemmen dort Laktobazillen.

Diese Prozesse sind in der Vagina bisher aber kaum erforscht (6, 38). Mit Sicherheit ist die Interaktion zwischen der vaginalen Mikrobiota und den immunologisch kompetenten dendritischen Vaginalepithelzellen (Langerhans-Zellen) auch im Zusammenspiel mit kurzkettigen Fettsäuren komplexer als der naive Gedanke, dass dort „ein Bakterium zu viel“ eine bestimmte Krankheit hervorrufe.

Gemeinsam in Darm und Vagina sind folgende Vorkommen üblich (39):

- Firmicutes: Gattungen Lactobacillus, Streptococcus, Enterococcus, Megashera u. a.
- Bacteroidetes: Gattungen Prevotella, Bacteroides u. a.
- Proteobacteria: Gattungen Escherichia, Haemophilus, Pseudomonas, Helicobacter u. a.
- Actinobacteria: Gattungen Atopobium, Bifidobacterium, Corynebacterium u. a.
- Fusobacteria: Gattungen Fusobacterium, Leptotricha, Snethia.

Oral zugefügte Laktobazillen sind ein bis zwei Wochen später auch in der Vagina identifizierbar und bleiben es noch eine bis zwei Wochen länger, als sie eingenommen werden (40). Warum soll es dann pathologisch und therapiebedürftig sein, E. coli in der Scheide zu finden?!

Letztlich bedeutet das alles, dass es bei der Frage, ob eine mikrobielle Störung oder Erkrankung der Scheide vorliegt, nicht wie bei typischen STI auf den Nach-

weis eines Bakteriums, Protozoons oder Virustyps ankommt, sondern auf ein klinisches Bild, das mit einer abnormalen Mikrobiota, die nicht von Laktobazillen dominiert wird, korreliert.

Teil 2 dieses Beitrags geht näher auf die Bedeutung von Mykoplasmen und Ureaplasmen, die bakterielle Vaginose sowie die aerobe Vaginitis und die desquamative inflammatorische Vaginitis ein und gibt diagnostische Empfehlungen für die Praxis. Er erscheint in der April-Ausgabe des FRAUENARZT.

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.

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

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

GYNÄKOLOGEN
PHARMA TREND

Das **innovativste**
Produkt[®] **Top1**
2021

Slinda[®]

**Estrogenfreie
Drospirenon Pille**

24/4 Einnahmeschema

EX/SLIN01019/Dez/2021



slinda.de

Exeltis
Rethinking healthcare

Slinda 4mg Filmtabletten. Verschreibungspflichtig. **Zus.:** 1 weiße, wirkstoffh. Filmtbl. Enth.: 4mg Drospirenon. 1 grüne Placebo Filmtbl. enth. keinen Wirkst. **Sonst. Bestandt.:** wirkstoffh. Tbl.: mikrokr. Cellulose, Lactose, hochdisp. Siliziumdioxid (E 551), Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzl.], Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum. Placebo: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon K 30, hochdisp. Siliziumdioxid (E 551), Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzl.], Hypromellose, Triacetin, Polysorbat 80, Titandioxid (E 171), Indigokarmin-Aluminiumsalz (E 132), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172). **Anwend.:** Kontrazeption. **Gegenanz.:** Überempfindl. geg. d. Wirkstoff od. einen d. sonst. Bestandt., aktive ven. thromboemb. Erkr., früh. od. akt. best. schw. Lebererkr. bis zur Normalis. d. Leberfunktionswerte, schw. Niereninsuff. od. akut. Nierenversagen, best. od. vermut. Geschlechts-hormonabh. Malignome, nicht abgekl. vagin. Blutungen. **Nebenw.:** **Häufig:** verm. Libido, Stimmungsschwank., Kopfschm., Übelkeit, Bauchschm., Akne, Brustbeschw., Metrorrhagie, vag. Blut., Dysmenorrhoe, unregelm. Blut., Gewichtszun. **Gelegentl.:** Vagin. Infekt., Uterine Leiomyome, Anämie, Überempfindlichkeitsreakt., Appetitzun., Hyperkaliämie, Angstzust., Depression, depress. Stimmung, Schwindel, Hitzewallung., Hypertens., Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Haarausfall, extrem. Schwitzen, Hautausschlag, Seborrhoe, Pruritus, Dermatitis, Amenorrhoe, Menstruationsstör., Unterleibschm., Ovarialzyste, Vulvovagin. Trockenheit, vagin. Ausfluss, Müdigk., periph. Ödeme, erh. Lebertransaminasen-Werte, erh. Bilirubin-Wert, erh. Kreatin-Phosphokinase-Wert, erh. Gamma-Glutamyltransferase-Wert, erh. Triglycerid-Wert. **Selten:** Kontaktlinsenunverträglichk., Polyurie, Zyste in d. Brust, zervikale Dysplasie, Galaktorrhoe, Vulvovagin. Pruritus, Gewichtsabnahme. **Warnhinweis:** Enthält Lactose. **Zul.-Inhaber:** Exeltis Germany GmbH, Adalperstraße 84, 85737 Ismaning, Deutschland, Tel.: +49 89 4520529-0. **Stand d. Information:** Mai 2021.

Literatur

- Almeida A, Mitchell AL, Boland M, Forster SC, Gloor GB, Tarkowska A, Lawley TD, Finn RD. A new genomic blueprint of the human gut microbiota. *Nature*. 2019;568:499–568
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*. 2016;14:e100253
- Verstraelen H, Vieira-Baptista P, de Seta F, Ventolini G, Lonnee-Hoffmann R, Lev-Sagie A. The vaginal microbiome: I. Research development, lexicon, defining „normal“ and the dynamics throughout women's lives. *J Low Genit Tract Dis*. 2021;26:73–78
- Lev-Sagie A, De Seta F, Verstraelen H, Ventolini G, Lonnee-Hoffmann R, Vieira-Baptista P. The vaginal microbiome : II. Vaginal dysbiotics conditions. *J Low Genit Tract Dis*. 2021;26:79–84
- De Seta F, Lonnee-Hoffmann R, Campisciano G, Comar M, Verstraelen H, Vieira-Baptista P, Ventolini G, Lev-Sagie A. The vaginal microbiome: III. The vaginal microbiome in various urogenital disorders. *J Low Genit Tract Dis*. 2021;26:85–92
- Ventolini G, Vieira-Baptista P, De Seta F, Verstraelen H, Lonnee-Hoffmann R, Lev-Sagie A. The vaginal microbiome: IV. The role of vaginal microbiome in reproduction and in gynecologic cancers. *J Low Genit Tract Dis*. 2021;26:93–98
- Vieira-Baptista P, De Seta F, Verstraelen H, Ventolini G, Lonnee-Hoffmann R, Lev-Sagie A. The vaginal microbiome: V. Therapeutic modalities of vaginal microbiome engineering and research challenges. *J Low Genit Tract Dis*. 2021;26:99–104
- Sobel JD. Lower genital tract microbiome – a work in progress. *J Low Genit Tract Dis*. 2022;26:71–72
- Curry K, Wang Q, Nute MG, Tyshaieva A, Reeves E, Soriano S, Graeber E, Finzer P, Mendling W, Wu Q, Savidge T, Villapol S, Dithay A, Treangen TJ. Emu: Species-level microbial community profiling for full-length nanopore 16S reads. *Nature Methods*. 2022, in process
- 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;108:514680–4687
- Jasarevic E, Bale TL. Prenatal and postnatal contributions of the maternal microbiome on offspring programming. *Front Neuroendocrinol*. 2019;55:100797. doi: 10.1016/j.yfrne.2019.100797
- Witkin SS, Linhares IM. Why do lactobacilli dominate the human vaginal microbiota? *BJOG*. 2017;124:606–661
- O'Hanlon DE, Moench TR, Cone RA. Vaginal pH and microbicidal lactic acid when lactobacilli dominate the microbiota. *PLoS ONE*. 2013;8:e80074
- Witkin SS, Mendes-Soares H, Linhares IM, Jayaram A, Ledger WJ, Forney LJ. Influence of vaginal bacteria and d- and l-lactic acid isomers on vaginal extracellular matrix metalloproteinase inducer: Implications for protection against upper genital infections. *mBio*. 2013;4(4):e00460-13. doi:10.1128/mBio.00460-13
- O'Hanlon DE, Moench TR, Cone RA. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not with hydrogen peroxid. *BMC Infect Dis*. 2011;11:200. www.biomedcentral.com/1471-2334/11/200
- Reid G. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. *Am J Clin Nutr*. 2001;73 (Suppl):S 437–443
- Tachedjian G, O'Hanlon DE, Ravel J. The implausible „in vivo“ role of hydrogen peroxide as an antimicrobial factor produced by vaginal microbiota. *Microbiome*. 2018;6:29
- Aldunate M, Srbnovski D, Hearps AC, Latham CF, Ramsland PA, Gugasyan R, Cone RA, Tachedjian G. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis. *Front Med*. 2015;6:164. Doi: 10.3389/fphys.2015.00164
- Gong Z, Luna Y, Yu P, Fan H. Lactobacilli inactivate Chlamydia trachomatis through lactic acid but not H2O2. *PLoS One*. 2014;9:e107758. doi: 10.1371/journal.pone.0107758
- Zheng J, Wittouck S, Salvetti E, Franz CMAP, Harris HMB, Mattarelli P, O'Toole PW, Pot B, Vandamme P, Walter J, Watanabe K, Wuys S, Felis GE, Gänzle MG, Lebeer S. Taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2020;70:2782–858
- Mendling W, Schwierz A. Das vaginale Mikrobiom. *Frauenarzt*. 2021;62:40–48
- Vanechoutte M, Guschin A, van Simatey L, Ganssemans G, van Nieuwergurgh F, Cools P. Emended description of *Gardnerella leopoldii* sp. nov., *Gardnerella pottii* sp. nov. and *Gardnerella Swidsinskii* sp. nov., with delineation of 13 genomic species within the genus *Gardnerella*. *Int J System Evol Microbiol*. 2019. doi: 10.1099/ijsem.0.003200
- Kaur H, Merchant M, Haque MM, Mande SS. Cross-talk between female gonadal hormones and vaginal microbiota across various phases of women's gynecological lifecycle. *Front Microbiol*. 2020;11:551. doi: 10.3389/fmicb.2020.00551
- Brooks JP, Edwards DJ, Blithe DL, Fettweis JM, Serrano MG, Sneth NU, Strauss III JF, Buck GA, Jefferson KK. Effects of combined oral contraceptives, depot medroxyprogesterone acetate, and the levorgestrel-releasing intrauterine system on the vaginal microbiome. *Contraception*. 2017;95:405–413
- Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, Fadrosch D, Chang K, Silver MI, Viscidi RP, Burke AE, Ravel J, Gravitt PE. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2014;21:450–458
- Diop K, Dufour J-C, Levesseur A, Fenollar F. Exhaustive repertoire of the human vaginal microbiota. *Human Microbiome Journal*. 2019;11:100051. doi.org/10.1016/j.humic.2018.11.002
- Borgdorff HMM, van der Veer C, van Houdt R, Alberts CJ, de Vries H, Bruisten SM, Snijder MB, Prins M, Geerlings SE, Schim van der Loeff MF. The association between ethnicity and vaginal microbiota composition in Amsterdam, the Netherlands. *PLoS one*. 12.7 (2017):e0181135
- Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, Reno H, Zenilman JM, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2021. *MMWR, Recomm Rep*. 2021;70(No. RR-4): 1–187. doi: https://dx.org/10.15585/mmwr.rr7004a1
- 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 (2012). doi:10.1126/scitranslatmed.3003605
- Haar T, Clausen TD, Thorsen J, Rasmussen M, Mortensen MS, Lehtimäki J, Shah SA, Hjelmsø MH, Bonnelykke K, Chawes BL, Vestergaard G, Jacobsson B, Larsson P-G, Brix S, Sorensen SJ, Bisgaard H, Stokholm J. Vaginal dysbiosis in pregnancy associates with risk of emergency caesarean section: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021;Sep 6:S1198-743X(21)00490-0 doi: 10.1016/j.cmi.2021.08.028
- Da Costa AC, Moron AF, Forney LJ, Linhares IM, Sabino E, Costa SF, Mendez-Correa MC, Witkin SS. Identification of bacteriophages in the vagina of pregnant women: a descriptive study. *BLOG* 2020;128:976–982
- Guo Y-L, You K, Qiao J, Zhao Y-m, Geng L. Bacterial vaginosis is conducive to the persistence of HPV infection. *Int J STD AIDS*. 2012 Aug;23(8):581–584
- Drell T, Lillsaar T, Tummelreht L, Simm J, Aasplu A, Vain E, Salumets A, Donders GGG, Metsis M. Characterization of the vaginal micro- and mycobiome in asymptomatic reproductive-age Estonian women. *PLoS One*. 2013;8:e54379
- Farr A, Effendy I, Frey-Tirri B, Hof H, Maysner P, Petricevic L, Ruhnke M, Schaller M, Schäfer A, Sustr V, Willinger B., Mendling W. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). *Mycoses*. 2021;00:1-20. doi: 10.1111/myc.13248
- 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
- Gille G, Eder S, Mendling W. Menstruation (shygiene) und junge Mädchen – ein Update. *Gynäkologe*. 2021;54:131–140
- Petricevic L, Domig KJ, Nierscher FJ, Krondorfer I, Janitschek C, Kneifel W, Kiss H. Characterisation of the oral, vaginal and rectal *Lactobacillus* flora in healthy pregnant and postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;160:93–99
- 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*. 2012;205:1580–1588
- Amabebe E, Anumba DC. Female gut and genital tract microbiota-induced crosstalk and differen-

- tial effects of short-chain fatty acids on immune sequelae. *Front Immunol.* 2020;11:2184. doi: 10.3389/fimmu.2020.02184
40. 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;163:210–215
 41. Horner P, Donders G, Cusini M, Gomborg M, Jensen JS, Unemo M. Should we be testing for urogenital *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* und *Ureaplasma urealyticum* in men and women? – a positional statement from the European STI Guidelines Editorial Board. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:1845–1851
 42. Donders GGG, Ruban K, Bellen G, Petricevic L. *Mycoplasma/Ureaplasma* infection in pregnancy: to screen or not to screen. *J Perin Med.* 2017;45:505–515
 43. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European /IUSTI/WHO International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STI & AIDS.* 2018;29:1258–1272
 44. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KCS, Eschenbach DA. Non specific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med.* 1983;74:14–22
 45. Mirmonsef P, Gelbert D, Zariffard MR, Hamaker BR, Kaur A, Landay AL, Spear GT. The effects of commensal bacteria on innate immune responses in the female genital tract. *Am J Reprod Immunol.* 2011;65:190–195
 46. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Mendling W, Dörffel Y, Schilling J, Halwani Z, Jiang X-F, Verstraeten H. Infection through structured polymicrobial *Gardnerella* biofilms (StPM-GB). *Histol Histopathol.* 2014;29:567–587
 47. Mehta SD, Zhao D, Green SJ, Agingu W, Otieno F, Bhaumik R, Bhaumik D and Bailey RC. The microbiome composition of a man's penis predicts incident bacterial vaginosis in his female sex partner with high accuracy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:433. doi: 10.3389/fcimb.2020.00433
 48. Franken H, Rotter W. Über eine sog. Hydrorrhoea vaginalis (colpitis sero-fibrinosa allergica dysregulativa). *Geburtsh Frauenheilk.* 1954;14:154–162
 49. Scheffey LC, Rakoff AE, Lang WR. An unusual case of exudative vaginitis (hydrorrhoea vaginalis) treated with local hydrocortisone. *Am J Obstet Gynecol.* 1956;72:208–211
 50. Gray LA, Barnes ML. Vaginitis in women, diagnosis and treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 1965;92:125–136
 51. Gardner HL. Desquamative inflammatory vaginitis: A newly defined entity. *Am J Obstet Gynecol.* 1968;102:1102–1105
 52. Donders GG, Vereecken A, Bosmans E, Dekeersmaecker A, Salambier G, Spitz B. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *BJOG.* 2002;109:34–43
 53. Sobel JD, Reichman O, Misra D, Yoo W. Prognosis and treatment of desquamative inflammatory vaginitis. *Obstet Gynecol.* 2011;117:850
 54. Shukla A, Surapanemi S, Sobel J. Dequamative inflammatory vaginitis as an extraintestinal manifestation of Crohn's disease. *Female Genit Tract Infect.* 2020
 55. Shukla A, Sobel JD. Desquamative inflammatory vaginitis as an extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis? *Clin Res Infect Dis.* 2020;5(1):1055
 56. Yockey L, Dowst S, Zonozi R, Huizenga N, Murphy P, Laliberte K, Rosenthal J, Niles JL, Mitchel CM. Inflammatory vaginitis in women on long-term rituximab treatment for autoimmune disorders. *BMC Women's Health.* 2021;21. doi: 10.1186/s12905-021-01423-0
 57. Oerlemans EFM, Wuyts S, Bellen G, Wittouck S, De Boeck I, Ruban K, Allonsius CN, van den Broek MFL, Donders GGG, Lebeer S. The dwindling microbiota of aerobic vaginitis, an inflammatory state enriched in pathobionts with limited TLR stimulation. *Diagnostics.* 2020.10 879. doi: 10.3390/diagnostics10110879
 58. Reichman O, Sobel J. Desquamative inflammatory vaginitis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol.* 2014;28:1042–1050
 59. Cohen CR, Wierzbicki MR, French AL et al. Randomized trial of lactin-V to prevent recurrence of bacterial vaginosis. *N Engl J Med.* 2020;382:1906–1915
 60. Russo R, Karadja E, De Seta. Evidence-based mixture containing *Lactobacillus* strains and lactoferrin to prevent recurrent bacterial vaginosis: A double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial. *Benef Microbes.* 2019;10:19–26
 61. Landlinger C, Tisakova L, Oberbauer V. Engineered phage endolysin eliminates *Gardnerella* biofilm without damaging beneficial bacteria in bacterial vaginosis ex vivo. *Pathogens.* 2021;10:10–54
 62. Lev-Sagie A, Goldman-Wohl D, Cohen Y, Dori-Bachash M, Leshem A, Mor U, Strahilevitz J, Moses AE, Shapiro H, Yagel S, Elinav E. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. *Nat Med.* 2019;25:1500–1504
 63. Gardner HL, Dukes CD. *Haemophilus vaginalis* vaginitis – a newly defined specific infection previously classified „non-specific“ vaginitis. *Am J Obstet Gynecol.* 1955;69:962–976
 64. Donders G, Greenhouse P, Donders F, Engel U, Paavonen J, Mendling W. Genital tract GAS infection ISIDOG guidelines. *J Clin Med.* 2021;10: accepted Apr 24, 2021
 65. Mendling W. Diagnostik und Therapie beim Symptom Fluor. *Frauenarzt.* 2018 59:120–128
 66. Hoyne UB. Antimikrobielle Therapie und Mikrobiota. *Gynäkologe.* 2018; 52:16–24
 67. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Pathol.* 1991;29:297–300
 68. Romyantseva 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;19 124–128
 69. Campisciano G, Zanetta N, Petix V, Giangreco M, Ricci G, Maso G, Comar M, De Seta F. Vaginal dysbiosis and partial bacterial vaginosis: The interpretation of the “grey zones” of clinical practice. *Diagnostics.* 2021;11:191. doi: 10.3390/diagnostics11020191
 70. Watson E, Reid G. Metabolomics as a clinical testing method for the diagnosis of vaginal dysbiosis. *Am J Reprod Immunol.* 2018 80:e12979. doi: 10.1111/aji.12979
 71. Foesselitner P, Kiss H, Deinsberger J, Ott J, Zierhut L, Rosta K, Falcone V, Farr A. Screening pregnant women for bacterial vaginosis using a point-of-care test: a prospective validation study. *J Clin Med.* 2021;10:2275. doi:10.3390/jcm10112275