

### Das Vaginom

#### Die mikrobielle Besiedlung der Vagina und ihre Bedeutung für Gesundheit und Erkrankung. Neue diagnostische Möglichkeiten als Grundlage einer individuellen Therapie.

Die vaginale Schleimhaut wird von einer Vielzahl von Mikroorganismen besiedelt. Die Gesamtheit dieser Mikroorganismen bezeichnet man als **vaginales Mikrobiom oder Vaginom**. Unterschiedliche Faktoren haben Einfluss auf die Zusammensetzung des Vaginoms, hierzu zählen Abstammung, Lebensalter und Hormonstatus, die Verwendung von Kontrazeptiva, Menstruationszyklus, Sexualpraktiken und Anzahl der Sexualpartner, Vaginalhygiene (z.B. Vaginalduschen), Einnahme von Antibiotika oder Antimykotika sowie Ernährung.

Das Vaginom nimmt eine **besondere Stellung in der Biologie des Menschen** ein, da es bei fehlenden Krankheitszeichen durch einen hohen Anteil an Laktobazillen und damit im Gegensatz zu anderen menschlichen Mikrobiomen durch eine niedrige Biodiversität geprägt ist. Mit dem Eintritt der Menarche nimmt der Östrogenspiegel zu, was zum vermehrten Wachstum von Lactobacillus-Spezies in der Vagina führt. Mit der Menopause wiederum nimmt die Biodiversität mit abnehmenden Anteilen an Laktobazillen erneut zu. Laktobazillen besitzen eine Reihe von **physiologischen Funktionen**: **(i)** Senkung des vaginalen pH-Wertes auf <4,5 durch Laktatsynthese; **(ii)** Bildung von Hydrogenperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>); **(iii)** mikrozyde und viruzide Aktivitäten über Laktat und die Produktion von Bakteriozinen (antimikrobielle Peptide, AMP); **(iv)** Adhärenz an das vaginale Epithel und Inhibition der Anlagerung pathogener Keime; **(v)** Koaggregation mit uropathogenen Bakterien; **(vi)** Inhibition der Histondeacetylase (Epigenetik); **(vii)** Steuerung der Autophagie und **(viii)** Suppression der Matrix-Metallo-Proteinase-8 (MMP-8).

Mikrozyde und viruzide Aktivitäten des Laktats entfalten eine **protektive Wirkung gegen Erreger von sexuell übertragbaren Infektionen** wie Chlamydia trachomatis, HPV, HIV, HSV 1/2 oder Trichomonas vaginalis. Die Zusammensetzung des Vaginoms hat somit einen Einfluss auf das Risiko für eine sexuell übertragbare Infektion.

Der Einsatz neuer molekularbiologischer Methoden wie das „**next generation sequencing**“ (NGS) erlaubt eine Einteilung des Vaginoms in unterschiedliche Gruppen, die so genannten „**Community State Types**“ (CST). Grundlage dieser Einteilungen ist die „Verschiedenheit“ der Eigenschaften von Lebensgemeinschaften oder ökologischen Systemen (Diversität). Gegenwärtig wird zwischen wenigstens **sechs CSTs** unterschieden. CSTs mit niedriger Diversität zeigen eine Dominanz von Laktobazillen wie Lactobacillus crispatus (**CST I**), Lactobacillus gasseri (**CST II**) und Lactobacillus jensenii (**CST V**) mit positiven Auswirkungen auf das Vaginom, Lactobacillus iners (**CST III**) mit intermediären Eigenschaften, während **CST IV a/b** durch niedrige Anteile von Laktobazillen und die Dominanz unterschiedlicher Spezies wie Atopobium vaginae oder Gardnerella vaginalis und andere pathogene Keime geprägt ist. Am stabilsten verhalten sich die CSTs I (Lactobacillus crispatus) und II (Lactobacillus gasseri), während CSTs mit Lactobacillus iners, G.vaginalis oder A.vaginae relativ instabil sind.



## Bakterielle Vaginose (BV)

Die Prävalenz einer BV beträgt in Europa etwa 23%. Das Bestehen einer BV wird durch eine Veränderung des Vaginoms von einer niedrigen Diversität (Lactobacillus-Species) hin zu einer höheren Diversität charakterisiert, wobei der vaginale pH > 4,5 dazu führt, dass Laktat als Anion mit fehlender antimikrobieller Aktivität vorliegt. Damit **erhöht sich das Risiko** für Erkrankungen durch **sexuell übertragbare Erreger**. Darüber hinaus besteht ein Zusammenhang zwischen BV und dem **Auftreten von Frühgeburten** sowie dem **Erfolg einer IVF**. Der Einsatz nicht-kultureller Methoden wie NGS hat dazu beigetragen, dass neben dem Leitkeim Gardnerella vaginalis zahlreiche weitere Bakterienarten im Vaginalsekret von Frauen mit BV nachgewiesen werden konnten, die teilweise mit konventionellen Kulturtechniken nur schwer oder gar nicht anzüchtbar sind. Hierzu zählen Atopobium vaginae, Anaerococcus tetradius, Bacteroides spp., BVAB (bacterial vaginosis associated bacteria) 1 und 2, Megeebacillus indolicus (BVAB 3), Finegoldia magna, Megasphaera spp., Mobiluncus curtisii, Mobiluncus mulieris, Peptoniphilus harei, Peptoniphilus lacrimalis, Porphyromonas spp., Prevotella amnii, Prevotella bivia und Prevotella timonensis. Wegbereiter einer BV sind nach heutiger Erkenntnis bestimmte Stämme von Gardnerella vaginalis mit der Produktion von Virulenzfaktoren wie Vaginolysin (Zerstörung von Neutrophilen), Sialidasen (Abbau des protektiven vaginalen Mukus und von IgA) sowie Biofilmbildung. Die Biofilmbildung wiederum ist eine wichtige Voraussetzung für den nachfolgenden dynamischen Prozess der Besiedlung durch die oben genannten BV-assoziierten Bakterienarten. Die Entstehung eines Biofilms mit der Möglichkeit der Ansiedlung zahlreicher weiterer Spezies zusammen mit der lokalen Modulation der Immunabwehr erklärt auch das bunte Keimmuster. Die zunehmende Diversität ist nicht Ursache einer BV, sondern Folge der Pathogenität von Gardnerella vaginalis.

Etablierte Therapieempfehlungen sind der **Gebrauch von Metronidazol und Clindamycin**, beide Substanzen werden sowohl systemisch, als auch topisch eingesetzt. Problematisch ist bei diesen Empfehlungen die hohe Rezidivrate zwischen 30% und 60% beider Therapieformen, was sicher auch auf die Existenz des Biofilms mit der Vielzahl von Erregern mit unterschiedlicher bzw. verminderter Antibiotikaempfindlichkeit zurückzuführen ist. **Damit wird deutlich, wie wichtig eine differenzierte Analyse des Vaginoms durch Methoden wie das NGS ist.**

Zur Verbesserung der Erfolgsraten kann eine **individualisierte Therapie** basierend auf der Vaginomanalyse beitragen. Je nach Keimzusammensetzung werden bestimmte Antibiotika oder andere Substanzen auch in Kombination mit Probiotika (lebende Mikroorganismen mit positivem Einfluss auf den Gesundheitszustand) als Therapieoptionen empfohlen.

## Welche Vorteile bietet der VaginomCheck im Gegensatz zur „Standard-Abstrichuntersuchung“?

- ✓ Ein **umfassendes Bild der Zusammensetzung des Mikrobioms** einschließlich der Bestimmung der Laktobazillenart, des Nachweises wichtiger Keime bei bakterieller Vaginose, die nur schwer oder nicht anzüchtbar sind sowie weiterer Bakterien, welche für die Entstehung anderer Krankheitsbilder verantwortlich sein können.
- ✓ Eine **differenzierte Analyse** der Besiedlung der Vaginalschleimhaut mit pathogenen Pilzen.
- ✓ Eine **Klassifizierung in CSTs** und damit eine Aussage über die Stabilität des Vaginoms.
- ✓ **Individuelle Therapieempfehlungen** in Abhängigkeit von der Vaginomanalyse, um die Erfolgswahrscheinlichkeit der antibiotischen/probiotischen Therapie zu erhöhen.

**HINWEIS:** Ein Nachweis von Erregern sexuell übertragbarer Erkrankungen oder von HPV erfolgt nicht, hierfür sind andere Testmethoden notwendig.

## Literaturverzeichnis

W.R. Heizmann, M. Meixner, R. Glaubitz, N. Petersen, C. Keck. Bedeutung des Mikrobioms für die Pathogenese der bakteriellen Vaginose. Frauenarzt, 2019;4:238-241.

C. Keck, M. Meixner, R. Glaubitz, N. Petersen, W.R. Heizmann. Unerfüllter Kinderwunsch – was kann die Vaginom-Diagnostik beitragen? Frauenarzt, 2019. [in press]