

Übersichtsarbeit

Bakterielle Vaginose – vaginale polymikrobielle Biofilme und Dysbiosen

Sonja Swidsinski, Wiltrud Maria Moll, Alexander Swidsinski

Zusammenfassung

Hintergrund: Die bakterielle Vaginose (BV) ist mit einer Prävalenz von 23–29 % weltweit die häufigste genitale Erkrankung bei Frauen im sexuell aktiven Alter. Die traditionelle Definition als Dysbiose, das heißt Balancestörung der vaginalen Mikrobiota mit massiver Zunahme von fakultativ und obligat anaeroben Bakterien vor allem *Gardnerella spp.* und Verlust von Laktobazillen, beschreibt Veränderungen der Vaginalmikrobiota, erklärt jedoch nicht ihre Pathomechanismen.

Methode: Es erfolgte eine selektive Literaturrecherche, zudem flossen die Ergebnisse eigener Originalarbeiten in die Übersicht mit ein.

Ergebnisse: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierungen (FISH) identifizierten bei Patientinnen mit BV einen *Gardnerella-spp.*-dominierten polymikrobiellen vaginalen Biofilm als Ursache von aufsteigenden gynäkologischen und Schwangerschaftsinfektionen, Frühgeburt sowie Infertilität. Die Biofilm-bedingte Störung der epithelialen Homöostase begünstigt Co-Infektionen mit „sexual transmitted infections“ (STI)-Erregern. Fehlende Biofilmwirksamkeit der Standardantibiotiktherapie ist für eine Rezidivrate von > 50 % verantwortlich. Der charakteristische Biofilm ist als diagnostischer Marker nachverfolgbar und gilt bei Untersuchung von heterosexuellen Paaren sowie Ejakulatproben als Beleg für die sexuelle Übertragung. FISH-Untersuchungen zeigen, dass es neben der biofilmbedingten Vaginose weitere, bisher nicht näher charakterisierte dysbiotische Veränderungen der Vaginalmikrobiota gibt. Es ist daher gerechtfertigt, von einem Bakterielle-Vaginose-Syndrom zu sprechen.

Schlussfolgerung: Die undifferenzierte Betrachtung der BV als Dysbiose mittels mikroskopischer Referenzmethoden führt bislang zu mangelhaften Therapieerfolgen. Eine Evaluierung von routinetauglichen molekulargenetischen Untersuchungsmethoden und die Entwicklung von biofilmwirksamen Therapeutika für das „Bakterielle-Vaginose-Syndrom“ werden dringend benötigt.

Zitierweise

Swidsinski S, Moll WM, Swidsinski A:

Bacterial vaginosis—vaginal polymicrobial biofilms and dysbiosis.

Dtsch Arztebl Int 2023; 120: 347–54. DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0090

MDI Limbach Berlin GmbH, Berlin: Dr. med. Sonja Swidsinski

Infactio – Institut für infektiologische und mikrobiologische Beratung, Bedburg:
Prof. Dr. med. Wiltrud Maria Moll

Molekulargenetisches Labor für polymikrobielle Infektionen und Biofilme, Gastroenterologie,
Charité Universitätsmedizin Berlin: Dr. med. Alexander Swidsinski

cme plus +

Dieser Beitrag wurde von der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung zertifiziert. Die Fragen zu diesem Beitrag finden Sie unter <http://daebl.de/R95>. Einsendeschluss ist der 18.05.2024.

Die Teilnahme ist möglich unter cme.aerzteblatt.de

Die bakterielle Vaginose (BV) ist die häufigste genitale Erkrankung bei Frauen im sexuell aktiven Alter. Ihre weltweite Prävalenz beträgt 23–29 %, in Deutschland wurde sie bei Frühgeburten-Vermeidungsprogrammen bei 20 % der Schwangeren festgestellt (1, 2). Die BV wird als dysbiotische Balancestörung der Vaginalmikrobiota definiert, die hauptsächlich einen verstärkten Fluor mit unangenehmem, fischigem Geruch ohne Entzündungszeichen auslöst. Neben lokalen Störungen im Vulvovaginalbereich treten Komplikationen auf, die vor allem durch aufsteigende Infektionen des Genitaltrakts bedingt sind (eTabelle). So weisen Patientinnen mit BV ein 1,53-fach erhöhtes Risiko für „pelvic inflammatory disease“ (PID) und 3,32-fach erhöhtes Risiko für Infertilität auf (3, 4). Bei Schwangeren erhöht die BV über eine aufsteigende Infektion das Risiko für eine Frühgeburt um den Faktor 2,16 und für Spätaborte um den Faktor 6,32 (5). Darüber hinaus werden Co-Infektionen mit STI-Erregern (STI, „sexually transmitted infections“) wie *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, humane Papillomviren (HPV) mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) begünstigt (6–8).

Als inakzeptabel hoch stellt sich die Rate an BV-Therapieversagen dar. Mehr als 50 % der Leitliniengerecht Behandelten erleiden innerhalb eines Jahres ein Rezidiv (9). Therapierefraktäre beziehungsweise rezidivierende Verläufe mit zumindest drei Episoden pro Jahr führen bei > 65 % der Betroffenen zur Einschränkung ihrer Lebensqualität (10). Die BV ist mit einer hohen, in der Öffentlichkeit oft unterschätzten Krankheitslast assoziiert. Lösungsansätze für eine zuverlässige Prävention und Therapie sind dringend erforderlich, setzen jedoch ein Verständnis der BV-Pathogenese voraus.

Pathomechanismen

Gardnerella-spp.-dominierte polymikrobielle vaginale Biofilme

Traditionell wird die BV als Dysbiose, das heißt Balancestörung, der Vaginalmikrobiota definiert (Tabelle 1) (11). Im Unterschied zu gesunden Frauen, die eine Lactobacillus-Dominanz und geringe Bakteriendiversität aufweisen, findet man bei Patientinnen mit BV 1 000-fach höhere Bakterienzahlen, eine große Vielfalt an fakultativ und obligat anaeroben Bakterien sowie eine Verdrängung von Laktobazillen (12). Welche Fakto-

TABELLE 1

Paradigmawechsel bei Beurteilung der BV-Pathogenese

Jahr der Beschreibung			
1955	1982	2005	2022
Quelle/Untersuchungstechnik			
Gardner und Dukes (18) ● Gramfärbung: „clue cells“ – mit kurzen Stäbchenbakterien bedeckte Vaginalepithelzellen	Konferenz Kristiansand (11) ● Gramfärbung: Balancestörung der Vaginalmikrobiota unklarer Genese	Swidsinski (14) ● FISH: <i>Gardnerella</i> -spp.-dominierte polymikrobielle vaginale Biofilme	Swidsinski (17) ● FISH: <i>Gardnerella</i> -spp.-dominierte polymikrobielle vaginale Biofilme („clue cells“) und weitere bisher nicht näher charakterisierte dysbiotische Störungen der Vaginalmikrobiota („pseudo clue cells“)
Pathomechanismus			
Monoinfektion	Dysbiose	polymikrobielle Infektion	verschiedene Nosologien: Biofilm-Vaginose und Dysbiosen
Bezeichnung			
Hämophilus-vaginalis-Vaginitis	bakterielle Vaginose	Biofilm-Vaginose	Bakterielle-Vaginose-Syndrom

BV, bakterielle Vaginose; FISH, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

ren die Dysbiose auslösen, konnte bis heute nicht eindeutig identifiziert werden (13). Ein klassisches Pathogen im Sinne der Koch’schen Postulate ist ebenfalls nicht nachweisbar.

Mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) konnte dargestellt werden, dass Bakterien auf dem Vaginalepithel von Patientinnen mit BV nicht nur zahlenmäßig stark erhöht, sondern als charakteristischer, durchgehender, unmittelbar auf den Epithelzellen aufliegender Biofilm vorliegen (14). *Abbildung 1a* zeigt, dass dieser Biofilm überwiegend aus eng gepackten, nebeneinander liegenden *Gardnerella* spp. besteht und weitere Bakterienspezies enthält.

Bis vor kurzem galt *Gardnerella vaginalis* als einzige Spezies des Genus *Gardnerella*. Inzwischen sind innerhalb dieser Spezies genetische Unterschiede festgestellt worden, die eine Unterscheidung von 13 *Gardnerella*-Spezies begründen: *G. vaginalis*, *G. piotii*, *G. leopoldii*, *G. swidsinskii* sowie neun weitere bisher nicht benannte Spezies (15). Aktuelle Studien zufolge enthält der BV-Biofilm mehrere *Gardnerella* spp. gleichzeitig (16).

Neben *Fannyhessia vaginae*, früher *Atopobium vaginae*, als häufigstem Vertreter (*eAbbildung 1*) lässt sich im *Gardnerella*-spp.-Biofilmgerüst ein breites Spektrum taxonomisch unterschiedlichster Bakterienspezies nachweisen. Der vaginale Biofilm erklärt sowohl die bisher als Dysbiose gedeuteten Veränderungen der Vaginalmikrobiota als auch die ausgeprägten Störungen der epithelialen Homöostase bei der BV (12).

Schlüsselzellen („clue cells“)

Abbildungen 1a, b verdeutlichen auch, dass Epithelzellen, die während des natürlichen Desquamationsprozesses in das Vaginalsekret abgegeben werden, bei Patientinnen mit BV den intakten Biofilm tragen. Im mi-

roskopischen Präparat von Vaginalsekreten erscheinen sie als Zellen, die vom polymikrobiellen Biofilm bedeckt beziehungsweise förmlich ummantelt sind (*Abbildung 2b*) (17).

Gardner und Dukes fanden bereits 1955 bei Frauen mit vulvovaginalen Beschwerden „dicht mit kurzen Stäbchenbakterien bedeckte Vaginalepithelzellen“. Da diese Zellen bei Gesunden nicht nachweisbar waren, sahen sie in ihnen den entscheidenden diagnostischen Hinweis auf eine bakterielle vaginale Infektion und nannten sie Schlüsselzellen („clue cells“) (18). Der Nachweis erfolgte mittels Gramfärbung, einem Färbeverfahren, das lediglich eine Unterscheidung bakterieller Morphotypen (Kokken/stäbchenförmige Bakterien) und orientierende Aussagen (grampositiv/-negativ), aber keine taxonomische Identifizierung der Erreger ermöglicht. Daher ist es nicht verwunderlich, dass die von ihnen mikroskopisch nachgewiesenen Bakterien als eine pathogene Spezies, *Hämophilus vaginalis* (später umbenannt in *Gardnerella vaginalis*), verkannt wurden. Da dieser Erreger in späteren Untersuchungen auch bei > 50 % gesunder Frauen in der Bakterienkultur nachweisbar war und bei Patientinnen mit BV zusätzlich eine Vielzahl anaerober Begleitbakterien bei fehlenden Entzündungszeichen auffielen, kam es 1982 zum Paradigmenwechsel von der bakteriellen Monoinfektion zur Dysbiose (*Tabelle 1*).

FISH-Untersuchungen zeigten 2005 bei Verwendung eines Panels verschiedener Bakterien-spezifischer Sonden, dass die von Gardner und Dukes beschriebenen Bakterien nicht als „Monokultur“ den Vaginalepithelzellen aufliegen. *Gardnerella* spp. bilden das Gerüst eines polymikrobiellen Biofilms, in das jegliche Bakterienspezies des Vaginalmikrobioms integriert sein kann. Die FISH-Methode hat somit Schlüsselzellen 50 Jahre nach ihrer Erstbeschreibung als Biofilm-

tragende Vaginalepithelzellen identifiziert, den *Gardnerella-spp.*-dominierten vaginalen Biofilm als entscheidendes pathogenes Agens der BV erkannt und einen erneuten Paradigmawechsel bewirkt (Tabelle 1) (19).

„Pseudo clue cells“

Aktuelle FISH-Untersuchungen ergaben darüber hinaus, dass neben der „Biofilm-Vaginose“ auch dysbiotische Veränderungen ohne Adhärenz zur Vaginalmukosa vorkommen. Dabei handelt es sich um unregelmäßig im Präparat verteilte, diffuse Ansammlungen (Abbildung 2c) oder Cluster von Bakterien (Abbildung 2d), die von *Lactobacillus iners*, *Enterobacterales*, *Prevotella spp.* beziehungsweise *Fannyhessea vaginae* dominiert werden. Bemerkenswert ist, dass diese Unterscheidung in der Laborroutinediagnostik der Abstrichproben nicht stattfindet und anhand der Gramfärbung eine Bewertung als „Schlüsselzellen positiv, Hinweis auf Bakterielle Vaginose“ erfolgt. Die Rate an Fehlbefunden mit „pseudo clue cells“ liegt in Abhängigkeit vom Einsender zwischen 30 und 60 %.

Die bereits seit Längerem diskutierte Hypothese, dass die BV einem Syndrom entspricht – bestehend aus unterschiedlichen Nosologien – kann damit bestätigt werden (13, 20). Zum Bakterielle-Vaginose-Syndrom gehören nach aktuellem Wissensstand neben der Vaginalepithel-adhärenten „Biofilm-Vaginose“ weitere nichtzelladhärente, ausschließlich im Zervikovaginalsekret nachweisbare dysbiotische Veränderungen der Vaginalmikrobiota, die noch näher zu charakterisieren sind (17).

Komplikationen

Der *Gardnerella-spp.*-dominierte polymikrobielle Biofilm verändert die epitheliale Homöostase der Vagina durch Verringerung der Viskosität des Zervikovaginalsekrets sowie Beeinträchtigung der Mukosabarriere und begünstigt damit Co-Infektionen und aufsteigende Infektionen des oberen Genitaltrakts. Mittels FISH konnten bei Patientinnen mit BV die charakteristischen Biofilme auch außerhalb der Vagina in Endometriumproben, Tubenbiopsien oder Abortmaterial nachgewiesen werden. Sie erklären das erhöhte Risiko für Endometritis, Salpingitis, Tuboovarialabszess, Schwangerschaftsinfektionen und neonatale Komplikationen (eAbbildung 2) (21).

Zwischen den Spezies des polymikrobiellen BV-Biofilms sind komplexe Wechselwirkungen vorhanden, die in Co-Aggregation und metabolischer Kooperation bestehen und eine erhöhte Resistenz gegenüber Antibiotika beziehungsweise der Wirtsimmunabwehr bewirken. STI-Erreger profitieren ebenfalls von ökologischen Interaktionen mit dem BV-Biofilm (12). Bei Exposition gegenüber *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, HIV und HPV ist bei Patientinnen mit BV die Erkrankungswahrscheinlichkeit etwa doppelt so hoch wie bei Frauen ohne BV (6–8).

Nachweislich sind Therapieversagen und rezidivierende Verläufe bei Patientinnen mit BV auf eine unzu-

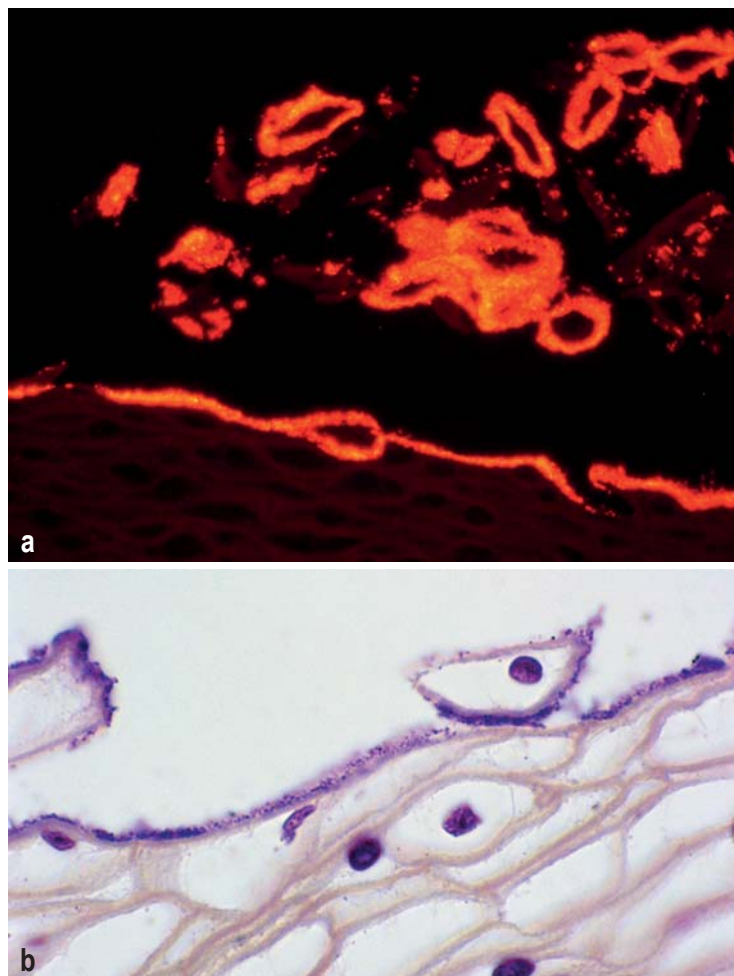


Abbildung 1:

- a) durchgehender *Gardnerella-spp.*-dominierter Biofilm auf dem Vaginalepithel einer Patientin mit bakterieller Vaginose (*Gardnerella-spp.*-Sonde, Cy5 [rote Fluoreszenz] × 400). Erkennbar ist die Bildung von „clue cells“ (Schlüsselzellen) durch Desquamation von Vaginalepithelzellen mit anhaftendem Biofilm.
- b) Gramfärbung einer Vaginalbiopsie mit Darstellung der „clue cells“-Bildung × 1 000. Auch in der Gramfärbung ist klar erkennbar, dass „clue cells“ den kompletten Biofilm mit sich tragen und somit zum infektionsübertragenden Vektor werden.

reichende Biofilmwirksamkeit derzeitiger Therapeutika wie zum Beispiel Metronidazol, Moxifloxacin oder Octenisept zurückzuführen (eAbbildung 3) (22–25).

Sexuelle Übertragung der Biofilm-Vaginose

Bisher bekannte STI werden durch Übertragung eines einzelnen Erregers erklärt. Die BV wird jedoch von keinem Einzelerreger, sondern einem polymikrobiellen Biofilm als Ganzem bedingt. Für seine Übertragung mit allen notwendigen mikrobiellen Komponenten sind Biofilm-tragende Epithelzellen („clue cells“) ein idealer Vektor, der gleichzeitig als diagnostischer Marker für die Verfolgung von Infektionsketten genutzt werden kann. „Clue cells“ sind bei Patientinnen mit BV sowohl in Vaginalabstrichen als auch in Urinproben, in die stets eine hohe Zahl an Vaginalepithelzellen eingespült werden, mittels FISH-Technik nachweisbar.

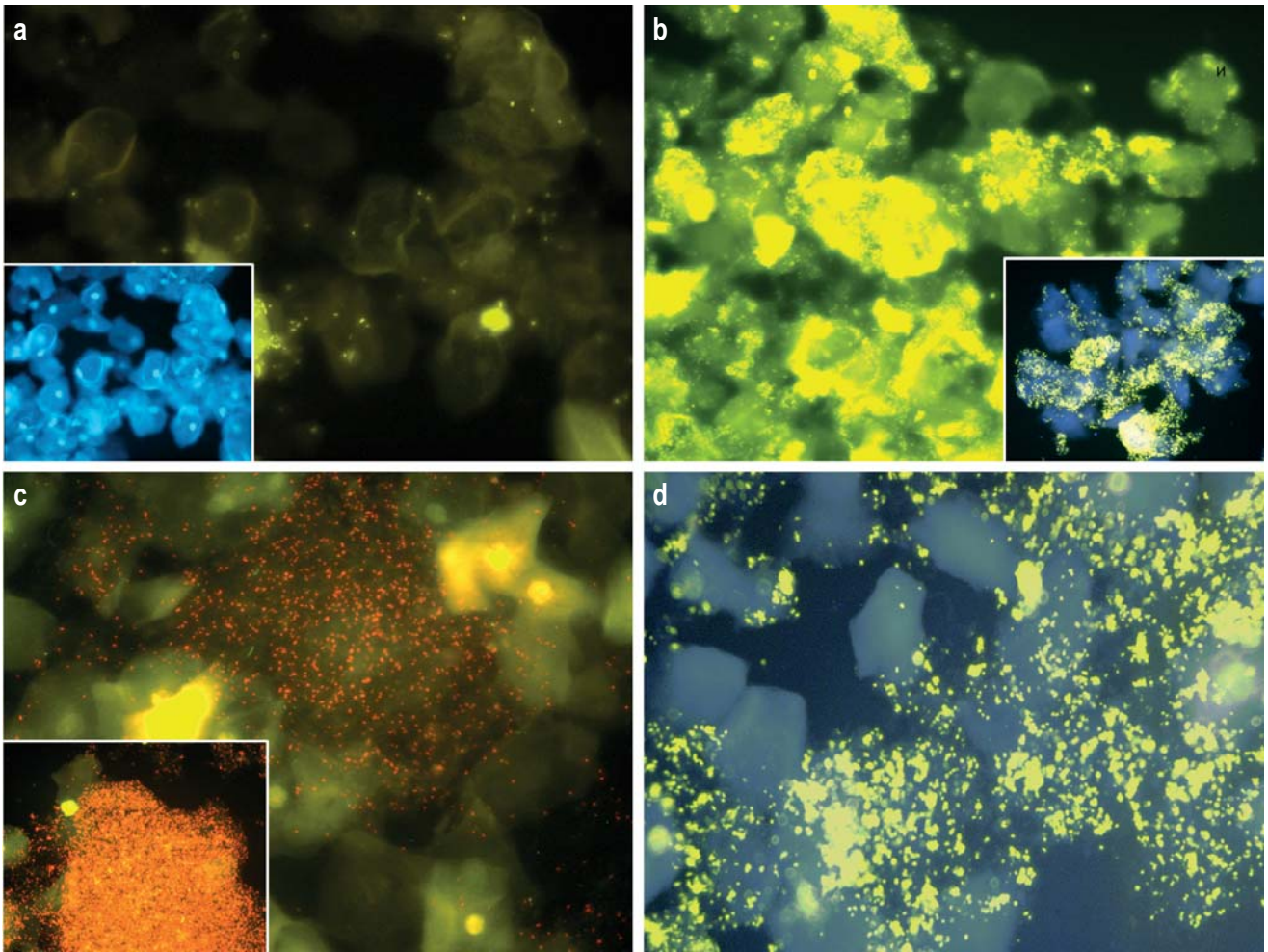


Abbildung 2:

- a) gesunde prämenopausale Frau
 große Abbildung: Vaginalepithelzellen und vereinzelt Laktobazillen, *Lactobacillus*-Sonde Cy3 (gelbe Fluoreszenz) × 400
 kleine Abbildung: gleiches mikroskopisches Feld: klare Umrisse der Epithelzellen erkennbar, angefärbt mit DAPI (unspezifische DNA-Färbung, blaue Fluoreszenz) × 400
- b) Biofilm-Vaginose – „clue cells“
 große Abbildung: biofilmtragende Vaginalepithelzellen („clue cells“), *Gardnerella*-spp.-Sonde Cy3 (gelbe Fluoreszenz) × 400
 kleine Abbildung: „clue cells“ mit geringerer Bakteriendichte bei anderer Patientin mit bakterieller Vaginose (BV), *Gardnerella*-spp.-Sonde CY3 (gelbe Fluoreszenz) und DAPI-Gegenfärbung (blaue Fluoreszenz) × 400. Trotz geringerer Bakteriendichte ist der Biofilm auf den Epithelzellen eindeutig erkennbar.
- c) dysbiotische Veränderung der Vaginalmikrobiota – „pseudo clue cells“
 große Abbildung: diffus verteilte Bakterien („pseudo clue cells“) und Epithelzellen, deren Oberflächen frei von Bakterien sind, *Enterobakterien*-Sonde-Cy5 (rote Fluoreszenz) × 1 000
 kleine Abbildung: massive Ansammlung von *Enterobakterien* ohne Adhärenz zu Epithelzellen in anderem Blickfeld desselben Präparats („pseudo clue cells“)
- d) dysbiotische Veränderungen der Vaginalmikrobiota – „pseudo clue cells“
 Wachstumsinseln/Cluster von Bakterien ohne Adhärenz zu Epithelzellen („pseudo clue cells“), *Lactobacillus-iners*-Sonde Cy3 (gelbe Fluoreszenz), DAPI-Gegenfärbung (blaue Fluoreszenz) × 400

Bei der Untersuchung von Paaren, die sich in einer Schwangerenvorsorge vorstellten, konnte eine hohe Übereinstimmung zwischen dem Nachweis von Biofilm-tragenden „clue cells“ in Vaginalabstrichen und Urinproben der Schwangeren sowie den Urinproben des Sexualpartners festgestellt werden. Bei allen „clue cells“-negativen Frauen waren die Partnerproben negativ (26). Sequenzierungsstudien bestätigen, dass bei asymptomatischen männlichen Partnern von Patientinnen mit BV im subpräputialen Spalt und der distalen Urethra eine Vielzahl BV-assoziiierter Bakterien

(BVAB) vorkommen, die als Erregerreservoir für Infektionen beziehungsweise Reinfektionen dienen (27). Auch der Nachweis von *Gardnerella*-spp.-Biofilm-tragenden Epithelzellen in 3 von 20 Kryospermproben zeigte, dass asymptomatische männliche Partner diese sexuell übertragen können (28).

Zusammengefasst sprechen diese Ergebnisse bei heterosexuellen Paaren für eine sexuelle Übertragung der Biofilm-Vaginose und bestätigen die bereits seit vielen Jahren veröffentlichten epidemiologischen Fakten wie zum Beispiel das Auftreten der BV nur bei se-

TABELLE 2

Testverfahren für die BV-Diagnostik im Vergleich

Testverfahren	Kriterien	Vorteile	Nachteile	Leistungsdaten
Referenzverfahren				
Amsel-Kriterien (35, e11, e12)	klinisch/mikroskopisch (Nativpräparat/Phasenkontrast) 1. Fluor genitalis 2. pH-Wert 3. Geruch des Fluors 4. „clue cells“	Sofortdiagnostik	<ul style="list-style-type: none"> • subjektive Kriterien • zeitaufwendig 	Vergleich Nugent-Score Sensitivität: 37–70 % Spezifität: 94–99 %
Nugent-Score (36)	mikroskopische Laboruntersuchung (Gramfärbung) 0–3: kein Hinweis auf BV 4–6: kein eindeutiger Hinweis auf BV 7–10: Hinweis auf BV	objektive Kriterien	<ul style="list-style-type: none"> • verzögerte Befundübermittlung • aufwendige Bewertung • Intermediärbereich 4–6 unklar • nur Morphotypen-/Gramverhalten-Bestimmung • keine Berücksichtigung von „clue cells“ 	Vergleich Amsel-Kriterien: Sensitivität: 89 % Spezifität: 83 %
Hay-Ison-Kriterien (37)	mikroskopische Laboruntersuchung (Gramfärbung) 0: keine Bakterien 1: kein Hinweis auf BV 2: kein eindeutiger Hinweis auf BV 3: Hinweis auf BV 4: grampositive Kokken	objektive Kriterien	<ul style="list-style-type: none"> • verzögerte Befundübermittlung • weniger aufwendige Bewertung • Intermediärbereich (2) unklar • nur Morphotypen-/Gramverhalten-Bestimmung • keine Berücksichtigung von „clue cells“ 	Vergleich Amsel-Kriterien Sensitivität: 97,5 % Spezifität: 96 % PPV: 94 % NPV: 96 %
molekulargenetische Verfahren				
FISH (38)	fluoreszenzmikroskopische Untersuchung polymikrobieller Strukturen mittels 16S-rRNA-Sonden	Biofilmdarstellung in situ/ Dysbiose-Darstellung	<ul style="list-style-type: none"> • höhere Kosten • aufwendiges Equipment • manuelle Auswertung 	Vergleich Referenzmethoden Sensitivität: 100 % Spezifität: 100 %
Sequenzierung (39)	Gensequenzierung (NGS)	quantitative Bestimmung des Vaginalmikrobioms	<ul style="list-style-type: none"> • sehr hohe Kosten • aufwendiges Equipment 	Vergleich Referenzmethoden: Sensitivität: 100 % Spezifität: 95 %
Multiplex qPCR (13, 40, e1)	Multiplex quantitative PCR	kommerziell verfügbare automatisierbare Tests, indirekter Biofilmnachweis möglich	<ul style="list-style-type: none"> • höhere Kosten • begrenzte Datenlage • direkter Vergleich mit Biofilmnachweis fehlt 	Vergleich Referenzmethoden: Sensitivität: 91–97 % Spezifität: 77–91 %

BV, bakterielle Vaginose; NGS, „next generation sequencing“; NPV, negativer Vorhersagewert; PCR, Polymerasekettenreaktion; PPV, positiver Vorhersagewert

xuell aktiven Frauen, nach Partnerwechsel, bei häufigen Partnerwechseln sowie die Möglichkeit der Verhütung durch Kondome (29, 30). Frauen, die Sex mit Frauen haben (WSW, „women having sex with women“) haben prinzipiell ein erhöhtes Risiko für BV. In dieser Risikogruppe gilt die sexuelle Übertragung aufgrund des Zusammenhangs zwischen inzidenter BV und erstem Sexualkontakt, Wechsel der Sexualpartnerin, Kontakt zu einer BV-positiven Partnerin beziehungsweise häufigem Wechsel der Sexualpartnerin als gesichert (31).

Klinik und Diagnostik

Symptomatische Verläufe der BV sind durch einen vermehrten dünnflüssigen Fluor charakterisiert, der als Nässegefühl im Vulvabereich und unangenehmer, fischartiger Geruch wahrgenommen wird. Durch den erhöhten Fluor vaginalis kann es zu Irritationen im Bereich der Vulva, Dyspareunie und Dysurie kommen. Entzündungszeichen wie Rötung, Schwellung oder Schmerzen fehlen in der Regel. Die Symptomatik wird von einzelnen Patientinnen sehr unterschiedlich toleriert, circa

50 % geben trotz BV-typischer Veränderungen der Vaginalmikrobiota keine Beschwerden an (11).

Problematisch sind therapieresistente beziehungsweise rezidivierende Verläufe mit zumindest drei Episoden pro Jahr, die bei > 65 % der Betroffenen zur Beeinträchtigung der sexuellen Aktivität, Beziehungsproblemen, Verminderung der Belastbarkeit und Störung der psychischen Gesundheit führen (10). Für die Diagnostik stehen sowohl Mikroskopie-basierte Referenzmethoden als auch molekulargenetische Verfahren zur Verfügung, deren Vor- und Nachteile in *Tabelle 2* dargestellt sind.

Referenzmethoden

Leitlinien der International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI), des American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) und die aktuelle AWMF-Leitlinie „Bakterielle Vaginose“ der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) empfehlen das Nativpräparat oder die Gramfärbung als Referenzmethoden (32–34). Dabei handelt es sich um Verfahren, die lediglich die Bestim-

TABELLE 3

Derzeitige Therapieempfehlungen

Wirkstoff	Dosis	Applikation	Dauer	Referenz
Standardtherapie (first-line)				
Metronidazol	2 × 400–500 mg	p. o.	5–7 Tage	WHO, CDC, IUSTI, DGGG, DSTIG
Clindamycin	2 × 300 mg	p. o.	7 Tage	WHO, CDC, IUSTI, DGGG, DSTIG
Metronidazol	1–2 × 0,75%iges Gel (5 g)	intravaginal	5–7 Tage	WHO, CDC, IUSTI, DGGG
Clindamycin	1 × 2%ige Creme (5 g)	intravaginal	7 Tage	CDC, IUSTI, DGGG, DSTIG
Clindamycin	1 × 100 mg Ovula	intravaginal	3 Tage	DGGG
Alternativen				
Metronidazol	1 × 2 g	p. o.	1–2 Tage	WHO, IUSTI, DGGG
Tinidazol	1 × 2 g	p. o.	1–2 Tage	CDC, IUSTI, DGGG
Tinidazol	1 × 1 g	p. o.	5 Tage	CDC, IUSTI, DGGG
Dequaliniumchlorid	10 mg Vaginaltablette	intravaginal	6 Tage	IUSTI, DGGG
Octenidin	Tag 1: 2 × 1 Sprühstoß Tag 2–7: 1 × 1 Sprühstoß	intravaginal	7 Tage	DGGG

CDC, Centers for Disease Control and Prevention; DGGG, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; DSTIG, Deutsche STI-Gesellschaft – Gesellschaft zur Förderung der Sexuellen Gesundheit; IUSTI, The International Union Against Sexually Transmitted Infections; p. o., per os; WHO, Weltgesundheitsorganisation

mung von bakteriellen Morphotypen beziehungsweise des Gramfärbeverhaltens ermöglichen und keine Angaben zur Taxonomie der nachweisbaren Erreger zulassen. Eine verlässliche Abgrenzung von Biofilm-tragenden Epithelzellen („clue cells“) von andersartigen dysbiotischen Veränderungen der Vaginalmikrobiota („pseudo clue cells“) ist nicht möglich. Es wird das Bakterielle-Vaginose-Syndrom erfasst.

Amsel-Kriterien

Die Amsel-Kriterien (35) werden während der gynäkologischen Untersuchung erhoben und sprechen für eine BV, wenn drei der vier folgenden Merkmale zutreffen:

- homogener, grau-weißer Fluor genitalis
- pH-Wert > 4,5
- fischiger Amingeruch (nach Zugabe 10%iger Kalilauge)
- mikroskopischer Nachweis von „clue cells“ im Nativpräparat.

Nugent-Score

Die mikroskopische Bestimmung des Nugent-Scores (36) erfolgt in der Regel als Laboruntersuchung unabhängig von klinischen Angaben. Unter Berücksichtigung der Gramfärbung werden drei Morphotypen nach einem vorgegebenen Schema quantitativ bewertet:

- *Lactobacillus*: lange grampositive Stäbchen
- *Gardnerella*/Anaerobier: kurze gramnegative oder gramlabile Stäbchen
- *Mobiluncus*: gramlabile gebogene Stäbchen.

Die Summe der ermittelten Punktwerte entspricht den Kategorien 0–3 „kein Hinweis auf BV“, 4–6 „kein eindeutiger Hinweis“ beziehungsweise 7–10 „Hinweis auf BV“.

Hay-Ison-Kriterien

Die Hay-Ison-Kriterien (37) ermöglichen eine einfachere Beurteilung von gramgefärbten Vaginalabstrichen, da die Bewertung der Morphotypen semiquantitativ erfolgt. Zusätzliche Kategorien für Abstriche ohne Bakteriennachweis oder ausschließlich grampositive Kokken werden berücksichtigt.

Molekulargenetische Verfahren

In den letzten 20 Jahren sind neben FISH auch PCR-Tests (PCR, „polymerase chain reaction“) und Sequenzierungsverfahren für die BV-Diagnostik evaluiert worden. Im Unterschied zu den Referenzmethoden können diese Verfahren die Veränderungen der Vaginalmikrobiota quantitativ und auf taxonomischer Ebene abbilden. Wegen des erhöhten Kostenaufwands sind sie bisher nicht in der Routinediagnostik etabliert.

Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

Die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) basiert auf dem Nachweis der 16S rRNA, die in den Ribosomen von Bakterienzellen in hoher Kopienzahl von 10³–10⁵ vorliegt und sowohl Spezies- als auch gruppenspezifische beziehungsweise universelle Bakterienabschnitte enthält. Zur Diagnostik des Bakterielle-Vaginose-Syndroms wird ein Panel mit Fluoreszenz-markierten Sonden verwendet, das relevante Bakterien-/Bakteriengruppen der Vaginalmikrobiota umfasst. Mikroskopisch können mit unterschiedlichen Fluoreszenzfarbstoffen markierte Sonden gleichzeitig betrachtet (multicolor-FISH) und damit „Mischkulturen“ transparent gemacht werden. FISH ist die einzige Methode zum direkten Nachweis polymikrobieller Biofilme. Sie ermöglicht zeitgleich die taxonomische Identifizierung und Beur-

teilung der räumlichen Anordnung von Mikroorganismen und mit diesem Verfahren kann man dank Hintergrund-Fluoreszenz zusätzlich die Morphologie des Untersuchungsmaterials bestimmen (38).

Sequenzierung

Ergebnisse der Gensequenzierung von Vaginalsekretproben zeigen für *Gardnerella spp.* und *F. vaginae*, aber auch *Megasphaera spp.*, *Sneathia sanguinegens*, *Candidatus Lachnocurva vaginae*, *Mageibacillus indolicus*, *Mobiluncus spp.*, *Leptotrichia amnionii* und *Eggerthella spp.* einen signifikanten Zusammenhang mit klinisch/mikroskopisch gesicherter BV. Keine dieser Bakterielle-Vaginose-assoziierten Bakterien (BVAB) hat eine ausreichende Sensitivität oder Spezifität für diagnostische Zwecke. Eine hohe Übereinstimmung mit den Referenzmethoden wird erreicht, wenn eine kombinierte quantitative Bestimmung für positive und negative Prädiktoren erfolgt. So sprechen für das Vorliegen einer BV hohe Kopienzahlen von *Gardnerella spp.* ($\geq 10^9$ Kopien/mL) und *F. vaginae* ($\geq 10^8$ Kopien/mL) bei einem geringen Anteil an *Lactobacillus*-DNA (39).

Quantitative Multiplex-PCR

In Deutschland sind vier CE-IVD-markierte PCR-Tests, das heißt Tests mit behördlicher Genehmigung für Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika unterschiedlicher Hersteller für die BV-Diagnostik verfügbar. Sie folgen dem mittels Sequenzierung erstellten Algorithmus und bestimmen quantitativ *Gardnerella-spp.*-, *F.-vaginae*- und *Lactobacillus-spp.*-DNA sowie gegebenenfalls zusätzlich qualitativ weitere BVAB-DNA (13, 40, e1). Quantitative Multiplex-PCR (qPCR) können indirekt einen Biofilmnachweis ermöglichen (38) und daher die Biofilm-Vaginose von übrigen dysbiotischen Veränderungen des Bakterielle-Vaginose-Syndroms abgrenzen. Entsprechende Vergleichsstudien mit FISH stehen noch aus. Vor allem für Schwangere, Frauen mit Kinderwunsch, In-vitro-Fertilisation (IVF) oder STI-Risiko wäre diese Diagnostik bedeutsam, da sie einen Hinweis auf zu erwartende Probleme bei der Antibiotikatherapie gibt.

Therapie

Repräsentative Leitlinien empfehlen seit Jahrzehnten Antibiotika mit Wirkspektrum auf anaerobe Bakterien wie Metronidazol und Clindamycin als Standardtherapie für die BV (Tabelle 3). Eine Cochrane-Analyse zeigt für beide Präparate unabhängig von der Applikation identische vierwöchige Heilungsraten von ungefähr 70–85 % (kombiniertes Relatives Risiko [RR] 0,91; 95%-Konfidenzintervall: [0,70; 1,18]). Dabei weist Clindamycin tendenziell weniger Nebenwirkungen als Metronidazol auf (RR 0,75; [0,56; 1,02]) (e2).

Die antibiotische Therapie bewirkt jedoch keine dauerhafte Symptommfreiheit. Trotz der günstigen Pharmakodynamik erleiden > 50 % der Behandelten ein Rezidiv (e3). So berichtet eine prospektive Studie, in der oral Metronidazol verabreicht wurde, nach einem Jahr

eine Rezidivrate von 58 % [49; 66] (e4). Alle bisher untersuchten Modifikationen wie verlängerte Therapiedauer, längerfristige Suppressionstherapien, eine kombinierte orale und vaginale Antibiotikatherapie oder adjunktive intravaginale beziehungsweise orale Probiotikatherapien bewirken keine signifikante Besserung des längerfristigen Therapieerfolgs (e5).

Als Ursache für das hohe Therapieversagen gelten die unzureichende therapeutische Wirksamkeit von Antibiotika auf den *Gardnerella-spp.*-dominierten polymikrobiellen Biofilm, eine intrinsische Resistenz von *Gardnerella*-Spezies gegenüber Metronidazol, die fehlende Fähigkeit zur Rekolonisierung der Vagina mit Laktobazillen sowie Re-Infektionen ausgehend von Sexualpartnern (22, e6, e7).

Angesichts der Häufigkeit der BV, der schwerwiegenden Komplikationen und hohen Rate an Therapieversagen ist die Entwicklung neuer Therapieansätze dringend erforderlich (9, e5). Alternative Therapeutika mit Biofilm-Wirksamkeit (Antiseptika, natürliche antimikrobielle Mittel, Pflanzenextrakte, Probiotika, Prebiotika) sind als Monotherapie oder Ergänzung zur antibiotischen BV-Therapie in Erprobung (e8). Aktuell erscheint die Anwendung der Phagentherapie vielversprechend. Das gentechnisch hergestellte Endolysin PM-477, ein zellwandzerstörendes Enzym, das ursprünglich bei Bakteriophagen gefunden wurde, zeigt bei Gebrauch an Vaginalsekreten von Patientinnen mit BV eine hochselektive, bakterizide Wirkung gegen *Gardnerella spp.* (e6).

Im Fokus therapeutischer Überlegungen befindet sich auch die Partnerbehandlung. Epidemiologische Daten belegen, dass die inzidente BV mit Partnerwechsel assoziiert ist. Im Unterschied dazu weisen Frauen mit BV in fester sexueller Beziehung mit einem unbehandelten Partner ein circa 2- bis 3-fach erhöhtes Risiko für rezidivierende Verläufe auf. In einer Pilotstudie ist eine Reduktion der Rezidivraten bei kombinierter oraler Metronidazol-Therapie der Patientinnen mit BV und oraler Metronidazol- und topischer Clindamycin-Gel-Therapie der Penishaut des männlichen Partners nachweisbar (e9). Ein entscheidender Fortschritt ist jedoch erst dann zu erwarten, wenn Testsysteme etabliert sind, die eine lytische Wirkung von Antiinfektiva auf polymikrobielle Gemeinschaften wie Biofilme oder Dysbiosen belegen und damit eine gezieltere Therapie ermöglichen (e10).

Interessenkonflikt

Die Autorinnen und der Autor erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 01.09.2022, revidierte Fassung angenommen: 30.03.2023

Literatur

1. Peebles K, Vellozo J, Balkus JE, McClelland RS, Barnabas RV: High global burden and costs of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2019; 46: 304–11.
2. Hoyme UB, Saling E: Effiziente Frühgeburtenvermeidung—Das Thüringer Modell. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 2004; 44: 2–9.
3. Turpin R, Tuddenham S, He X, et al.: Bacterial vaginosis and behavioral factors associated with incident pelvic inflammatory disease in the longitudinal study of vaginal flora. *J Infect Dis* 2021; 224: 137–44.

4. Van Oostrum N, De Sutter P, Meys J, Verstraelen H: Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2013; 28: 1809–15.
5. Leitich H, Kiss H: Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007; 21: 375–90.
6. Brotman RM, Klebanoff MA, Nansel TR, et al.: Bacterial vaginosis assessed by gram stain and diminished colonization resistance to incident gonococcal, chlamydial, and trichomonal genital infection. *J Infect Dis* 2010; 202: 1907–15.
7. Lokken EM, Balkus JE, Kiarie J, et al.: Association of recent bacterial vaginosis with acquisition of mycoplasma genitalium. *Am J Epidemiol* 2017; 186: 194–201.
8. Atashili J, Poole C, Ndumbe PM, Adimora AA, Smith JS: Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies. *AIDS* 2008; 22: 1493–501.
9. Unemo M, Bradshaw CS, Hocking JS, et al.: Sexually transmitted infections: challenges ahead. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: e235–e279.
10. Bilardi JE, Walker S, Temple-Smith M, et al.: The burden of bacterial vaginosis: women's experience of the physical, emotional, sexual and social impact of living with recurrent bacterial vaginosis. *PLoS One* 2013; 8: e74378.
11. Spiegel CA: Bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4: 485–502.
12. Rosca AS, Castro J, Sousa LGV, Cerca N: Gardnerella and vaginal health: the truth is out there. *FEMS Microbiol Rev* 2020; 44: 73–105.
13. Lamont RF, van den Nunckhof EH, Luef BM, Vinter CA, Jørgensen JS: Recent advances in cultivation-independent molecular-based techniques for the characterization of vaginal eubiosis and dysbiosis. *Fac Rev* 2020; 9: 21.
14. Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, et al.: Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1013–23.
15. Vanechoutte M, Guschin A, Van Simaey L, Gansemans Y, Van Nieuwerburgh F, Cools P: Emended description of Gardnerella vaginalis and description of Gardnerella leopoldii sp. nov., Gardnerella piovii sp. nov. and Gardnerella swidsinskii sp. nov., with delineation of 13 genomic species within the genus Gardnerella. *Int J Syst Evol Microbiol* 2019; 69: 679–87.
16. Hill JE, Albert AYK, VOGUE Research Group: Resolution and cooccurrence patterns of Gardnerella leopoldii, G. swidsinskii, G. piovii, and G. vaginalis within the vaginal microbiome. *Infect Immun* 2019; 87: e00532–19.
17. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Sobel JD, Dörffel Y, Guschin A: Clue cells and pseudo clue cells in different morphotypes of bacterial vaginosis. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12: 905739.
18. Gardner HL, Dukas CD: Haemophilus vaginalis vaginitis: a newly defined specific infection previously classified non-specific vaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 1955; 69: 962–76.
19. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Mendling W, et al.: Infection through structured polymicrobial Gardnerella biofilms (StPM-GB). *Histol Histopathol* 2014; 29: 567–87.
20. Cerca N, Vanechoutte M, Guschin A, Swidsinski A: Polymicrobial infections and biofilms in women's health Gahro Expert Group Meeting Report. *Res Microbiol* 2017; 168: 902–4.
21. Swidsinski A, Verstraelen H, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Mendling W, Halwani Z: Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS One* 2013; 8: e53997.
22. Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, et al.: An adherent Gardnerella vaginalis biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 97.
23. Swidsinski A, Dörffel Y, Loening-Baucke V, Schilling J, Mendling W: Response of Gardnerella vaginalis biofilm to 5 days of moxifloxacin treatment. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2011; 61: 41–6.
24. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Verstraelen H: Polymicrobial Gardnerella biofilm resists repeated intravaginal antiseptic treatment in a subset of women with bacterial vaginosis: a preliminary report. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291: 605–9.
25. Muzny CA, Schwabke JR: Biofilms: an underappreciated mechanism of treatment failure and recurrence in vaginal infections. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 601–6.
26. Swidsinski A, Dörffel Y, Loening-Baucke V, et al.: Gardnerella biofilm involves females and males and is transmitted sexually. *Gynecol Obstet Invest* 2010; 70: 256–63.
27. Zozaya M, Ferris MJ, Siren JD, et al.: Bacterial communities in penile skin, male urethra, and vaginas of heterosexual couples with and without bacterial vaginosis. *Microbiome* 2016; 4: 16.
28. Swidsinski A, Dörffel Y, Loening-Baucke V, et al.: Desquamated epithelial cells covered with a polymicrobial biofilm typical for bacterial vaginosis are present in randomly selected cryopreserved donor semen. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2010; 59: 399–404.
29. Schwabke JR, Desmond R.: Risk factors for bacterial vaginosis in women at high risk for sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis* 2005; 32: 654–8.
30. Fethers KA, Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, Bradshaw CS: Sexual risk factors and bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1426–35.
31. Vodstrcil LA, McIver R, Huston WM, Tabrizi SN, Timms P, Hocking JS: Incident bacterial vaginosis (BV) in women who have sex with women is associated with behaviors that suggest sexual transmission of BV. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1042–53.
32. 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 STD AIDS* 2018; 29: 1258–72.
33. Committee on Practice Bulletins - Gynecology: Vaginitis in nonpregnant patients: ACOG Practice Bulletin, Number 215. *Obstet Gynecol* 2020; 135: e1–e17.
34. AWMF: Leitlinie Bakterielle Vaginose der DGGG, OEGGG und SGGG. (S2k-Niveau, Registernummer 015 – 028. 2023. <https://register.awmf.org/de/leitlinie/detail/015-028> (last accessed on 7 April 2023).
35. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK: Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983; 74: 14–22.
36. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL: Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 297–301.
37. Ison CA, Hay PE: Validation of a simplified grading of gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. *Sex Transm Infect* 2002; 78: 413–5.
38. Azeredo J, Azevedo NF, Briandet R, et al.: Critical review on biofilm methods. *Crit Rev Microbiol* 2017; 43: 313–51.
39. Shiptsyna E, Annika Roos, Raluca Datcu, et al.: Composition of the vaginal microbiota in women of reproductive age—sensitive and specific molecular diagnosis of bacterial vaginosis is possible? *PLoS One* 2013; 8: e060670.
40. Van den Nunckhof EHA, van Sitter RL, Boers KE, et al.: Comparison of Amsel criteria, Nugent score, culture and two CE-IVD marked quantitative real-time PCRs with microbiota analysis for the diagnosis of bacterial vaginosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019; 38: 959–66.

Anschrift für die Verfasser
 Prof. Dr. med. Wiltrud Maria Moll
 Infactio - Institut für infektiologische und mikrobiologische Beratung
 Wiltrud.Maria.Moll@infactio.de

Zitierweise
 Swidsinski S, Moll WM, Swidsinski A:
 Bacterial vaginosis—vaginal polymicrobial biofilms and dysbiosis.
Dtsch Arztebl Int 2023; 120: 347–54. DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0090

► Die englische Version des Artikels ist online abrufbar unter:
www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial
 eLiteratur, eTabelle, eAbbildungen:
www.aerzteblatt.de/m2023.0090 oder über QR-Code



Berichtigung

In dem Beitrag „Mortalität und Hospitalisierungen von Patienten mit interprofessionellem Medikationsmanagement – Resultate der Arzneimitteliniziativa Sachsen-Thüringen (ARMIN)“ von Andreas D. Meid et al. in Heft 15 ist im Abschnitt Diskussion eine Verhältniszahl nicht korrekt angegeben. Anstelle von „0,86-mal“ muss es heißen „0,84-mal“.

Die richtige Aussage lautet somit: „In dieser retrospektiven Kohortenstudie konnten 5 033 Patientinnen und Patienten über durchschnittlich 30 Monate beobachtet werden; im Vergleich mit der über PSM generierten Kontrollgruppe war das Risiko, im Verlauf der Beobachtungszeit zu versterben, in der ARMIN-Gruppe nur **0,84-mal** so groß.“

MWR

Zusatzmaterial zu:

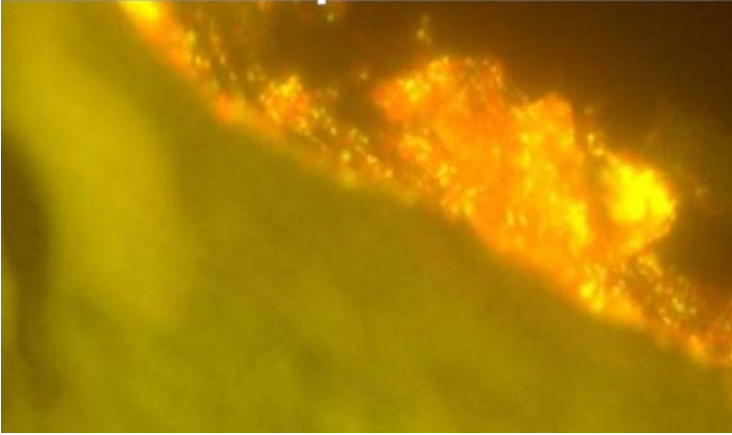
Bakterielle Vaginose – vaginale polymikrobielle Biofilme und Dysbiosen

Sonja Swidsinski, Wiltrud Maria Moll, Alexander Swidsinski

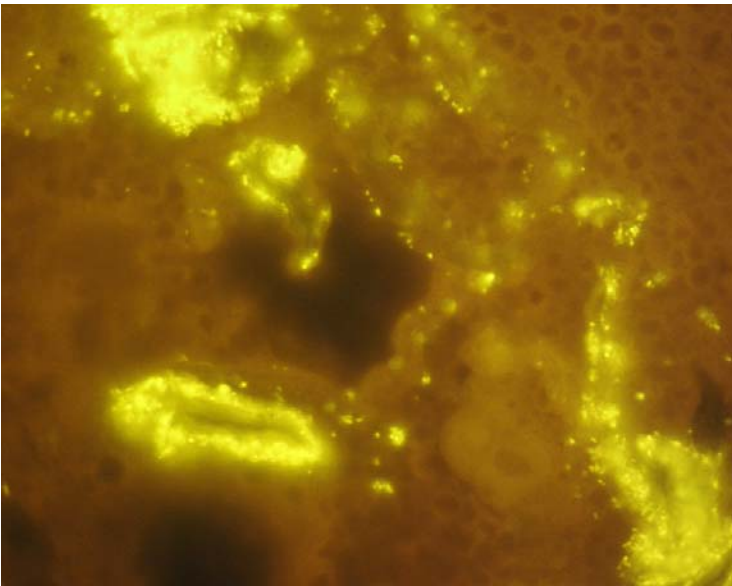
Dtsch Arztebl Int 2023; 120: 347–54. DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0090

eLiteratur

- e1. Vieira-Baptista P, Silva AR, Costa M, Aguiar T, Saldanha C, Sousa C: Clinical validation of a new molecular test (Seegene Allplex™ Vaginitis) for the diagnosis of vaginitis: a cross-sectional study. *BJOG* 2021; 128: 1344–52.
- e2. Oduyebo OO, Anorlu RI, Oguniola FT: The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 8: CD006055.
- e3. Sobel JD, Kaur N, Woznicki NA, et al.: Conventional oral and secondary high dose vaginal metronidazole therapy for recurrent bacterial vaginosis: clinical outcomes, impacts of sex and menses. *Infect Drug Resist* 2019; 24: 2297–307.
- e4. Bradshaw CS, Morton AN, Hocking J, et al.: High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *J Infect Dis* 2006; 193: 1478–86.
- e5. Bradshaw C, Sobel J: Current treatment of bacterial vaginosis-limitations and need for innovation. *J Infect Dis* 2016; 214: 14–20.
- e6. Landlinger C, Oberbauer V, Podpera Tisakova L, et al.: Preclinical data on the Gardnerella-Specific Endolysin PM-477 indicate its potential to improve the treatment of bacterial vaginosis through enhanced biofilm removal and avoidance of resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2022; 17; 66: e0231921.
- e7. Vodstrcil LA, Muzny CA, Plummer EL, Sobel JD, Bradshaw CS: Bacterial vaginosis: drivers of recurrence and challenges and opportunities in partner treatment. *BMC Med* 2021; 19: 194.
- e8. Machado D, Castro J, Palmeira-de-Oliveira A, Martinez-de-Oliveira J, Cerca N: Bacterial vaginosis biofilms: challenges to current therapies and emerging solutions. *Front Microbiol* 2016; 6: 1528.
- e9. Plummer EL, Vodstrcil LA, Doyle M, et al.: A prospective, open-label pilot study of concurrent male partner treatment for bacterial vaginosis. *mBio* 2021; 12: e0232321.
- e10. Swidsinski A, Guschin A, Corsini L, et al.: Antimicrobial susceptibility of microbiota in bacterial vaginosis using fluorescence in situ hybridization. *Pathogens* 2022; 11: 456.
- e11. Schwebke JR, Hillier SL, Sobel JD, McGregor JA, Sweet RL: Validity of the vaginal gram stain for the diagnosis of bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 573–6.
- e12. Sha BE, Chen HY, Wang QJ, Zariffard MR, Cohen MH, Spear GT: Utility of Amsel criteria, Nugent score, and quantitative PCR for Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis, and Lactobacillus spp. for diagnosis of bacterial vaginosis in human immunodeficiency virus-infected women. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4607–12.
- e13. Dahoud W, Michael CW, Gokozan H, Nakanishi AK, Harbhajanka A: Association of bacterial vaginosis and human papilloma virus infection with cervical squamous intraepithelial lesions. *Am J Clin Pathol* 2019; 152: 185–9.



eAbbildung 1: Polymikrobielle Zusammensetzung des Biofilms, dargestellt am Beispiel von *Fannyhessia-vaginae*-Bakterienzellen, die in den *Gardnerella-spp.*-Biofilm integriert sind (*Fannyhessia-vaginae*-Sonde, Cy3 [gelbe Fluoreszenz] und *Gardnerella-spp.*-Sonde, Cy5 [rote Fluoreszenz] × 1 000).



eAbbildung 2: *Gardnerella-spp.*-Biofilm im Endometrium (luteal); (*Gardnerella-spp.*-Sonde Cy3, gelbe Fluoreszenz × 1 000)



eAbbildung 3: Proliferierender *Gardnerella-spp.*-dominierter polymikrobieller Biofilm auf dem Vaginalepithel am 35. Tag nach abgeschlossener Metronidazol-Standardtherapie (*Gardnerella-spp.*-Cy5-Sonde, rote Fluoreszenz, *Fannyhessia-vaginae*-Cy3-Sonde, gelbe Fluoreszenz × 400)

eTABELLE

Infektionsbedingte Komplikationen bei Patientinnen mit bakteriellen Vaginose

	Risiko [95%-KI]	Studiengröße	Studiendesign (Referenz)
Komplikationen			
PID	aHR 1,53 [1,05; 2,21]	N = 2 956	prospektive Kohortenstudie über 12 Monate (3)
Infertilität	Frauen mit Infertilität im Vergleich zu antenatalen Frauen derselben Population: OR 3,32 [1,53; 7,20]	N = 3 229	Metaanalyse, 12 Studien (4)
Schwangerschafts-Komplikationen	Frühgeburtenrisiko: OR 2,16 [1,56; 3,00] Risiko für Spätaborte: OR 6,32 [3,65; 10,94]	N = 30 158	Metaanalyse, 32 Studien (5)
STI-Co-Infektionen			
<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Trichomonas vaginalis</i>	inzidente <i>Chlamydia trachomatis</i> -, <i>Neisseria gonorrhoeae</i> -, <i>Trichomonas vaginalis</i> -Infektion: aHR 1,73 [1,42; 2,11]	N = 3 620	prospektive Multicenter-Studie, 12 Zentren über 12 Monate (6)
<i>Mycoplasma genitalium</i>	<i>Mycoplasma-genitalium</i> -Infektion: aOR 3,49 [1,86; 6,56]	N = 280	Kohortenstudie, Sexarbeiterinnen Kenia (7)
HIV	inzidente HIV-Infektion: RR 1,61 [1,21; 2,13]	N = 30 739	Metaanalyse, 23 HIV-Inzidenz-Studien (8)
Humane Papillomviren (HPV)	signifikanter Zusammenhang zwischen BV und HPV-Infektion: p < 0,001	N = 10 456	retrospektive Studie (e13)

Referenzkategorie sind Frauen ohne BV;
aHR, „adjusted hazard ratio“; aOR, „adjusted odds ratio“; BV, bakterielle Vaginose; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; PID, „pelvic inflammatory disease“; RR, relatives Risiko; STI, „sexual transmitted infections“

Fragen zu dem Beitrag aus Heft 20/2023:

Bakterielle Vaginose – vaginale polymikrobielle Biofilme und Dysbiosen

cme plus+

Einsendeschluss ist der 18.05.2024. Pro Frage ist nur eine Antwort möglich.

Bitte entscheiden Sie sich für die am ehesten zutreffende Antwort.

Frage Nr. 1

Wie groß war in einem Frühgeburten-Vermeidungsprogramm in Deutschland der Anteil der Schwangeren bei denen eine bakterielle Vaginose festgestellt wurde?

- a) ein Achtel
- b) drei Viertel
- c) zwei Drittel
- d) ein Fünftel
- e) ein Zehntel

Frage Nr. 2

Aus welchen Bakterien besteht überwiegend der Biofilm, der sich bei bakterieller Vaginose unmittelbar auf dem Epithel bildet?

- a) *Lactobacillus gasseri*
- b) Döderlein-Bakterien
- c) *Gardnerella spp.*
- d) Gruppe-B-Streptokokken
- e) *Neisseria gonorrhoeae*

Frage Nr. 3

Um welche Art von Zellen handelt es sich bei den im Text beschriebenen „Schlüsselzellen“?

- a) Bakterien
- b) intraepitheliale Lymphozyten
- c) Erythrozyten
- d) Keratinozyten
- e) Vaginalepithelzellen

Frage Nr. 4

Welche Veränderung der vaginalen Homöostase durch bakterielle Vaginose wird im Text beschrieben?

- a) grünliche Verfärbung des Zervikovaginalsekrets
- b) vaginaler pH-Wert liegt unter 4,0
- c) verstärkte Mukosabariere
- d) verringerte Viskosität des Zervikovaginalsekrets
- e) vermehrte Durchblutung der Vaginalschleimhaut

Frage Nr. 5

Bei welchem der folgenden Kriterien/Verfahren wird sowohl eine Sensitivität als auch eine Spezifität von 100 % im Rahmen der Diagnostik der bakteriellen Vaginose angegeben?

- a) Amsel-Kriterien
- b) Nugent-Score
- c) quantitative Multiplex-PCR (qPCR)
- d) Sequenzierung
- e) FISH-Technik

Frage Nr. 6

Welche der folgenden Aussagen zu „clue cells“ trifft zu?

- a) „clue cells“ können auch durch asymptomatische Männer sexuell übertragen werden.
- b) „clue cells“ tragen ihren Namen, weil sie besonders anhaftend sind.
- c) „clue cells“ wurden erstmals 2005 bei einer FISH-Diagnostik beschrieben.
- d) „clue cells“ gelten nicht als Infektionsvektor für die Übertragung der bakteriellen Vaginose.
- e) „clue cells“ tragen meist keinen Biofilm.

Frage Nr. 7

Bei welchem Befund treten „pseudo clue cells“ auf?

- a) bei Biofilm-Vaginose
- b) bei stattgehabter bakterieller Vaginose
- c) bei dysbiotischen Veränderungen der Vaginalmikrobiotika
- d) bei gesundem Vaginalmikrobiom
- e) bei Mädchen vor der Menarche

Frage Nr. 8

Welches der folgenden Symptome wird im Text nicht als typisches Anzeichen der bakteriellen Vaginose genannt?

- a) Schmerzen beim Geschlechtsverkehr
- b) Trockenheitsgefühl im Vulvabereich
- c) Dysurie
- d) vermehrter Fluor vaginalis
- e) fischartiger Geruch

Frage Nr. 9

Bei der mikroskopischen Bestimmung des Nugent-Scores werden verschiedene Morphotypen beschrieben.

Welche Bakterienmorphologie wird als Mobiluncus bezeichnet?

- a) grampositive gerade Stäbchen
- b) kurze gramnegative Stäbchen
- c) grampositive Kokken
- d) gramnegative Kokken
- e) gramlabile gebogene Stäbchen

Frage Nr. 10

Welche Antibiotika werden derzeit von verschiedenen Leitlinien empfohlen?

- a) Metronidazol und Clindamycin
- b) Tinidazol und Gentamicin
- c) Penicillin und Tinidazol
- d) Octenidin und Amoxicillin
- e) Dequaliniumchlorid und Vancomycin