

Das genitale Mikrobiom - Mikrobiom-Analyse im klinischen Kontext

P. Finzer

Neue diagnostische Techniken erlauben neue medizinische Einsichten. Hat man in der Mikrobiologie bisher neben der Mikroskopie im Wesentlichen kulturelle Methoden verwendet, so gelangen immer mehr molekulare Testverfahren in die klinische Anwendung.

Neue Methodik - NGS

Erlaubte die PCR den Nachweis von einzelnen Erregern, kann das Verfahren im besten Falle auf eine überschaubare Anzahl von Mikroorganismen („multiplex-PCR“) ausgeweitet werden; eine Untersuchung von mikrobiellen Gemeinschaften ist damit allerdings nicht möglich. Die Analyse von Mikrobiomen – der Gesamtheit von Mikroorganismen im Organismus bzw. Organsystemen – gelingt erst mit dem sogenannten „next-generation sequencing (NGS)“. Dabei können Bakterien und Pilze bis auf Spezies-Ebene durch Abgleich mit entsprechenden Datenbanken bestimmt und deren relativer Anteil (Abundanz) quantifiziert werden.

Durch diese Technik wird auch die klassische Mikrobiologie herausgefordert, die üblicherweise einen krankheitsverursachenden (pathogenen) Mikroorganismus sucht und dabei alle anderen „nicht-pathogenen“ Mikroben (Kommensale) ausblendet. Offensichtlich ist es jedoch ein diagnostischer Mehrwert, auch die normale Flora zu erfassen und zu quantifizieren. Darüber hinaus lassen sich nicht alle relevanten Keime in den Standardverfahren anzüchten, wodurch mittels NGS auch mehr potenziell pathogene Keime gefunden werden.

„Microbiota continuum“ und Besiedlungstypen

In neuester Zeit wurde die NGS-Technik auf zahlreiche Mikrobiota angewendet, besonders auf das gastro-intestinale Mikrobiom, aber auch auf das genitale Mikrobiom der Frau. Dabei fand sich, dass der gesamte Genitaltrakt bei Frauen im gebärfähigen Alter bakteriell besiedelt ist

(microbiota continuum). Vaginal bzw. zervikal finden sich fast ausschließlich Laktobazillen; dort zeigt sich auch die größte bakterielle Besiedlungsdichte im gesamten Genitaltrakt. In der Gebärmutter hingegen nimmt der Anteil der Laktobazillen ab und das Mikrobiom wird diverser: *Pseudomonas*, *Acinetobacter* u.a. kommen hinzu. Der Anteil der Nicht-Laktobazillen nimmt in den Eileitern und dem Douglas-Raum weiter zu, und Laktobazillen kommen nur noch vereinzelt vor (Chen et al., 2017).

Für das vaginale Mikrobiom zeigte sich, dass dies bei Frauen im gebärfähigen Alter in fünf Typen (community state type - CST) vorliegt. Vier dieser Typen werden durch Laktobazillen dominiert:

- CST I durch *L. crispatus*
 - CST II durch *L. gasseri*
 - CST III durch *L. iners*
 - CST V durch *L. jensenii*
- CST IV hingegen ist durch den Verlust der Laktobazillus-Dominanz charakterisiert und die Zunahme von Anaerobiern (Ravel et al., 2011). Dabei nehmen unterschiedliche Keime zu, wie *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella* sp., *Sneathia* spp. und viele mehr. Diese Zunahme der Diversität geht mit einer Abnahme des vaginalen pH und Zeichen einer bakteriellen Vaginose (Nugent-Score) (Ravel et al., 2011) einher.

Veränderungen des genitalen Mikrobioms im klinischen Kontext

Die bakterielle Vaginose (BV) geht in der Tat mit einer typischen Verschiebung der normalen Flora (Dysbiose) einher und stellt die häufigste vaginale Dysbiose dar: Abnahme des Anteils an Laktobazillen und Zunahme diverser Anaerobier (Muzny et al., 2019). Die Dominanz von Laktobazillen bildet dabei offensichtlich einen Schutz vor genitalen Infektionen und Entzündungen; eine Ausnahme spielt dabei jedoch *L. iners*. Dieser findet sich zwar auch

in der gesunden Vagina, stellt jedoch bei der bakteriellen Vaginose die am häufigsten nachgewiesene Spezies dar; *L. iners* dominierte mikrobielle Gemeinschaften (CST III) werden daher auch als „transitionell“ bezeichnet, da sie oftmals die Entwicklung in eine bakterielle Vaginose anzeigen (Petrova et al., 2017).

Die Bedeutung des Mikrobioms für diese Erkrankung wurde kürzlich eindrucksvoll gezeigt: Fünf Frauen mit einer BV bekamen das vaginale Mikrobiom von gesunden Spenderinnen übertragen, und in 4 Fällen (80%) stellte sich eine Heilung ein, die bis zum Ende der Studie – also einige Monate – anhält; in einem weiteren Fall kam es zu einer deutlichen Verbesserung (Lev-Sagie et al., 2019). Dies zeigt, dass das vaginale Mikrobiom kausal an der Entstehung der bakteriellen Vaginose beteiligt ist.

Der Verlust der Laktobazillus-Dominanz in der Vagina geht ebenfalls mit einer verminderten Erfolgsrate bei der In-vitro-Fertilisation einher (Finzer und Gnoth, 2020); dabei werden *Ureaplasma sp.* und *Gardnerella vaginalis* vermehrt nachgewiesen. Die Zunahme der Diversität, wie wir sie beim CST IV sehen, kann dabei das Ausbleiben einer Schwangerschaft nach IVF sehr genau vorhersagen (Haahr et al., 2019). Obgleich die Gebärmutter lange Zeit als steril galt, zeigen neuere Studien, dass auch das mikrobielle Besiedlungsmuster des Endometriums mit dem Implantationserfolg einer befruchteten Eizelle in enger Verbindung steht. Der Verlust der Laktobazillus-Dominanz in der Gebärmutter – nachgewiesen in transcervical gewonnenem Material – geht mit einer signifikanten Abnahme des IVF-Erfolges einher (Moreno et al., 2016)

Die bakterielle Vaginose bzw. Dysbiose steht darüber hinaus in einem engen Zusammenhang mit persistierenden HPV-Infektionen, der Entstehung cervicaler intraepithelialer Neoplasien (CIN) und der Entwicklung des Zervixkarzinoms (Finzer et al., in press). Dabei tragen offensichtlich *L. crispatus* und *L. gasserie* zur clearance von HPV bei und damit zur Vermeidung von CIN-Läsionen; umgekehrt führt eine Zunahme der Diversität zur Persistenz der viralen Infektion und zum Fortschreiten der neoplastischen Läsionen. *L. iners* bildet auch in diesem Kontext eine Ausnahme: Er wird bei Frauen, die HPV-positiv getestet wurden, und bei Frauen mit Dysplasien gehäuft nachgewiesen (Mitra et al., 2015).

Zu einer Veränderung des vaginalen Mikrobioms kommt es auch im Zuge der Wechseljahre. Wesentlicher Faktor ist dabei die hormonelle Veränderung mit Absenkung der Östrogen- und Progesteron-Spiegel. Damit können wiederum zahlreiche Beschwerden einhergehen, wie Scheidentrockenheit, Brennen und Juckreiz, die heute unter dem englischen Begriff „Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM)“ zusammengefasst werden. Diese Veränderungen gehen mit einer Verschiebung des vaginalen Mikrobioms einher: postmenopausal nimmt der Anteil an Frauen mit CST IV deutlich zu, wohingegen die Laktobazillus-dominierten Besiedlungstypen entsprechend abnehmen; die Gruppe an Frauen, bei der eine vaginale Atrophie gefunden wird, befindet sich überwiegend in CST IV (Brotman et al., 2014).

Möglichkeiten der individualisierten Therapie

Die Bestimmung des Mikrobioms mittels NGS erlaubt eine sehr gute Differenzierung der mikrobiellen Gemeinschaft. Dadurch kann eine möglichst individualisierte Therapie abgeleitet werden. Diese kann, je nach gefundener Keimkonstellation, aus Antibiotika bestehen; darüber hinaus hat sich die Behandlung mit lebenden Laktobazillen bewährt (Liu and Yi, 2022), sowie der Einsatz von Präbiotika, wie z. B. Lactoferrin (Valenti, P. et al., 2018). Dadurch lässt sich die Rückfall-Rate bei der vaginalen Dysbiose deutlich verringern und der Behandlungserfolg absichern.

Diese Therapie-Optionen zeigen sich als wirksam nicht nur bei der bakteriellen Vaginose, sondern werden auch zur Behandlung von Implantationsstörungen eingesetzt und lassen sich beispielsweise bei persistierenden HPV-Infektionen ohne auffällige Abstrich- bzw. Kolposkopie-Befunde sinnvoll einsetzen (Finzer und Gnoth, 2020; Finzer et al., in press)

Literatur

- Brotman R. M. et al.** Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2014 May;21(5):450-8.
- Chen Ch. et al.** The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun*. 2017 Oct 17;8(1):875.
- Finzer P and Gnoth Ch.** Die Rolle des Mikrobioms für Fertilität und Implantation. *gynäkologie + geburtshilfe*. 2020; 25 (6): 28-32.

Finzer P, Küppers V and Griesser H. Dysbiotic Co-Factors in Cervical Cancer. How the Microbiome Influences the Development of Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN). Geburtsh Frauenheilk. in press.

Haahr T. et al. Vaginal Microbiota and in Vitro Fertilization Outcomes: Development of a Simple Diagnostic Tool to Predict Patients at Risk of a Poor Reproductive Outcome. J. Infect Dis, 2019, 219: 1809-17.

Lev-Sagie A. et al. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. Nature Medicine, 2019, 25, 1500–1504.

Liu, H.-F. and Yi N. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of probiotics for bacterial vaginosis. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26: 90-98.

Mitra A. et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. Sci Rep. 2015, 5: 16865.

Moreno I et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. Am J Obstet Gynecol, 2016; 215: 684-703.

Muzny Ch. A. et al. Host-Vaginal Microbiota Interactions in the Pathogenesis of Bacterial Vaginosis. Curr Opin Infect Dis. 2020, 33(1): 59-65.

Petrova M. I. et al. Lactobacillus iners: Friend of Foe? Trends Microbiol. 2017, 25:182-191.

Ravel J. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011, 108: 4680-4687.

Valenti P. et al. Role of Lactobacilli and Lactoferrin in the Mucosal Cervicovaginal Defense. Front. Immunol, 2018, 9:376.

Autor

Dr. Dr. Patrick Finzer
dus.ana, Düsseldorf Analytik
Praxis für Medizinische Mikrobiologie
und Laboratoriumsmedizin
Immermannstrasse 65 a, 40210 Düsseldorf

„JPC Zytolab ist logisch, sicher und einfach im Handling.“



JPC ZytoLab

Die Software für
Ihr zytologisches Labor

Aus der Praxis - für die Praxis

JPC ZytoLab entlastet Sie spürbar bei der Arbeit. Das Besondere daran ist, dass diese im Alltag erprobte Software gemeinsam mit zytologischem Personal entwickelt wurde und deshalb von A bis Z auf Ihren Laboralltag abgestimmt ist. Die komplette Befunddokumentation wird erleichtert und beschleunigt.

