

Intaktes Vaginom effizienter als HPV-Impfung zur Prävention?

Teil 1: Das optimale Vaginom

In der gynäkologischen Beratungspraxis trifft man auf viele besorgte Mütter, die wissen möchten, ob ihre Töchter bereits ab neun Jahren eine HPV-Impfung benötigen. Die Anregung zur Impfung kommt von Kinderärzten, Allgemeinärzten und Gynäkologen. Die Hälfte der Frauen scheint zur Impfung bereit. Erfolg versprechend ist die Impfung aber erst bei einer Quote von 80 bis 100 Prozent – demnach utopisch. Der Beitrag zielt auf diejenigen Frauen ab, die Gewissheit haben möchten, ob sie mit einer unterlassenen Impfung etwas falsch machen.



Die Erwartungen an die HPV-Impfung sind hoch. Aber kann das HPV-Risiko auch anderweitig reduziert werden? Illustration: Artur Szczybylo – shutterstock

Harald zur Hausen bekam den Nobelpreis für Medizin 2008 vor allem für die Erkenntnis, dass Gebärmutterhalskrebs durch eine Infektion mit dem Humanen Papillomvirus (HPV) ausgelöst wird. Damit wurde es möglich einen Impfstoff gegen diese Krebserkrankung bzw. HPV zu entwickeln.

Papillomviren sind sehr verbreitet. Acht bis neun von zehn Frauen kommen im jugendlichen Alter damit in Kontakt. Die körpereigene Abwehr sorgt dafür, dass es extrem selten zur chronischen Infektion kommt. Frauen, die zu chronischen Infektionen neigen, sollten für eine gezielte HPV-Impfung besser identifiziert werden.¹

In Deutschland gibt es pro Jahr circa 4.000 Gebärmutterhalskrebs-Neuerkrankungen. Bei einer weiblichen Bevölkerung von 40 Millionen ergibt sich hier eine Relation von 1 zu 10.000. Nach Nebenwirkungs-Definition ist das „sehr selten“. Bei der Gesamtkrebs-Inzidenz (ICD-10: C00-C99) haben 7.700 Krebserkrankungen einen HPV-Bezug, das sind 1,7 Prozent.² Mit dem Rauchen sind 85.000 Krebserkrankungen assoziiert. Diese machen 19,3 Prozent der Gesamtkrebs-Inzidenz aus und sind damit zehnmal häufiger.² Frauen mit Zervixkarzinom sind häufig starke Raucherinnen. Bei ihnen lassen sich aus den Tumoren häufiger die Hochrisiko-HPV-Typen 16 und 18 isolieren. Dieser riskanten Virus- Besiedelung geht in der Regel ein längerfristig gestörtes vaginales Mikrobiom (abgekürzt Vaginom) voraus. Das sind vor allem nicht behandelte chronische bakterielle Vaginosen.

HPV-Impfung als Therapie

Am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) wird derzeit ein therapeutischer Impfstoff entwickelt, der durch HPV verursachten Gebärmutterhalskrebs bekämpfen soll.³ Das ist ein gravierender Unterschied zur derzeitigen HPV-Impfung, die Schutz vor der Infektion geben soll. Dagegen will die therapeutische Impfung bereits bestehende Infektionen und deren Folgen beseitigen. Das geschieht über aktivierte zytotoxische T-Zellen. Diese Immunzellen können in der Zervix-Ektopie angesiedelte Papillomviren auf Zelloberflächen erkennen und gezielt abtöten. Im Tierexperiment gelingt das bei der Hälfte der Mäuse. Das könnte darauf hinweisen, dass HPV keineswegs generell als primäre Krebsursache gilt.

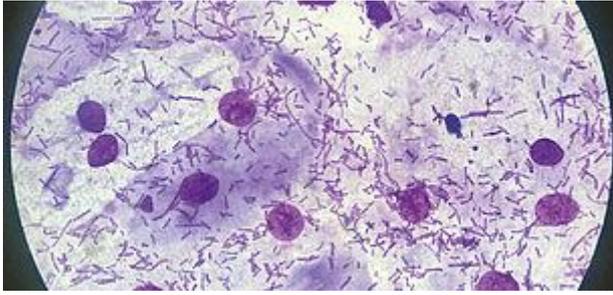
Im Folgenden einige Hinweise für diejenigen Frauen, die keine der momentanen HPV-Impfungen wollen und sich trotzdem gegen Krebs schützen wollen.

Die Rolle der Laktobazillen für ein intaktes Vaginom

Albert Döderlein hat schon 1890 die physiologische Bedeutung der Laktobazillen für ein intaktes Vaginom erkannt. Sie wird heute noch höher eingestuft. Jedes vaginal geborene Kind wird zum Start in das extrauterine Leben damit infiziert, ergänzt mit reichlich Laktobazillen aus der Muttermilch. Warum dieser Exkurs?

Mit dieser Laktobazillen-Inkorporation beginnt beim Neugeborenen eine rasante Entwicklung des Immunsystems. Den Sectio-Kindern fehlen ausreichend vaginale mütterliche Laktobazillen durch die „semisterile Geburt“. Dieser Nachteil kann ausgeglichen werden via Vaginal-Seeding. Dies führt zu einer optimalen Immunentwicklung, die wesentlich in den Darmwänden stattfindet.

Fehlen die schützenden Bazillen, dann sind die körpereigenen Abwehrmechanismen gestört. Damit ist das Krebsrisiko durch lang anhaltende vaginale Dysbiose und somit fehlenden Laktobazillen besser verständlich – beteiligt ist eine Immunstörung. Das gilt nicht nur bezogen auf Infektionen im kleinen Becken, sondern auch für Krebs in der Zervixregion.



Wem im Nativpräparat das Erkennen von Laktobazillen zu beschwerlich ist, sollte auf einen pH-Wert von 5,0 und mehr achten. FOTO: Ekaterina Avd – shutterstock

Auf pH-Werte über 5,0 achten

Ein vaginaler pH von 3,8 – 4,4, durch Laktobazillen, hält Haut- und Darm-Bakterien anderer Art via Bakterien-Hemmstoffe und H₂O₂ in Schach. Ist das nicht gegeben, dann sind bakterielle Vaginosen häufig. Chronische Entzündungen über lange Zeit werden bei uns als Krebsrisiko kaum diskutiert. Hier sollte der primäre Kampf zur Prävention von Zervixkarzinomen beginnen, statt sekundär mit teuren HPV-Aktivitäten (Impfung, Diagnostik), die nur Teilprobleme lösen.

Die Bedeutung eines intakten Vaginoms ist naheliegend. Erinnerung sei an das verdoppelte Frühgeburten-Risiko durch ein fehlendes intaktes Vaginom. Die so gestörte Immunabwehr legt biologisch ein erhöhtes Krebsrisiko nahe, je nach Zeitdauer und Intensität des gestörten Vaginoms bzw. nicht durchgeführter Behandlung, die Lebensstil-Aspekte (mehr in Teil 2) einschließt.

Assoziation von Vaginom-Zusammensetzung und HPV-Risiko

Da HPV-Infektionen in der Regel reversibel sind und zahlenmäßig eher selten persistieren, wurden Molekular-Biologen aktiv. Sie differenzierten das Vaginom in fünf „Community State Types“ (CST). In vier davon dominieren Laktobazillen verschiedenster Art. Die fünfte Gruppe setzt sich aus anderen anaeroben Bakterien zusammen. Das nahmen schwedische Wissenschaftler zum Anlass ein Review aus elf Studien zu erstellen.¹ Deren Frage lautete: Unterscheiden sich die fünf CSTs in der Häufigkeit von HPV-Infektionen und zervikalen Dysplasien?

Dominierten im Vaginom die Nicht- Laktobazillen oder Laktobazillus iners, dann war die Chance an einer HPV-Infektion zu erkranken bis zu fünfmal höher als bei einem Vaginom mit Laktobazillen (außer L. iners). Für Infektionen mit Hochrisiko-HPV und Dysplasien war hier die Erkrankungschance um den Faktor 3 erhöht. Das höchste Risiko für intraepitheliale Zervix-Dysplasien zeigte sich beim Vaginom ohne Laktobazillen mit einer Wahrscheinlichkeit von 77 Prozent.

Die Zusammenfassung der schwedischen Autoren: geringere Mengen oder fehlende Laktobazillen waren für HPV-positive Frauen und Dysplasien typisch – mit einer Risikoverdoppelung.

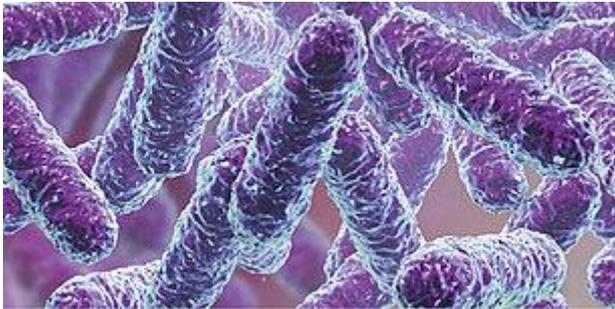
L. iners braucht mehr Aufmerksamkeit

Ausgenommen von der positiven Wirkung war das Vorherrschen von *L. iners*, denn hier besteht eine Assoziation zu mehr intraepithelialen Neoplasien. Dieses Bakterium unterscheidet sich in der genetischen Ausstattung durch weniger differenzierte Funktionen als die übrigen Laktobazillen. Zum Begriff „*iners*“ aus dem Lateinischen: ohne Können, untätig, wirkungslos – also *nomen est omen*.

Das gram-positive stäbchenförmige Bakterium *L. iners* ist katalase-negativ. Durch Beträufeln mit drei Prozent H_2O_2 kommt es nicht zu Schaumbildung. Das ist nur bei den anderen Laktobazillen der Fall, deren Katalase-Enzym zur Aufspaltung von H_2O_2 in Wasser und Sauerstoff (mit Schaumbildung) führt. Dazu der Hinweis, dass gefürchtete Streptokokken auch Katalase-negativ sind.

Hierzu ein kritischer Hinweis auf viele klinische Studien zu HPV in Afrika. Von den dortigen Frauen ist bei circa 30 Prozent das Vaginom katalase-negativ und bei uns bei circa 10 Prozent. Hinzu kommen völlig andere Vorstellungen und Möglichkeiten der Genitalhygiene. Das ist für ein intaktes Vaginom entscheidend und könnte dort das Auftreten von viel mehr Zervixkarzinomen als bei uns erklären.

Fazit zum schwedischen Review: Vaginale Dysbiosen sollten früh erkannt und behandelt werden. Dies ist Erfolg versprechend für eine primäre Gebärmutterhalskrebs-Prävention.



Bakterielle Vaginosen ernster nehmen

Bei einer Vaginose ist in der Regel die Gesamtheit des Vaginoms gestört und deshalb kann man mit einer mikrobiellen Diagnostik zurückhaltend sein. Die Beurteilung des Nativ-Präparates unter dem Mikroskop ist in der Regel sehr informativ. Damit ist jedoch keine umfassende Aussage zur Vaginose-Zusammensetzung möglich – genauso wenig wie mit einer hochmodernen teuren Diagnostik. Denn hier sei darauf hingewiesen, dass die hohe Biodiversität des Vaginoms fast 300 Spezies umfasst.

Sinnvoller als diagnostische Spekulationen mit kaum klinischem Nutzen, sind klare Vorstellungen zum Therapieziel:

1. Den pH-Wert auf unter 4,5 absenken.
2. Für mehr H₂O₂-Bildung die Voraussetzungen schaffen (reicht Östrogen?).
3. Mit höherem Laktat mikrozyde und viruzide Effekte erreichen (HPV-Prävention).
4. Mehr Bakteriozine (Produziert durch Laktobazillen) als antimikrobielle Peptide erreichen (als Basis körpereigener Vaginose-Therapie/-Abwehr, auch gegen HPV).
5. Von Vaginal-Epithelien alle Störfaktoren fernhalten, um dortiges Anlagern von pathologischen Keimen zu verhindern (Genitalhygiene)(zervikale HPV-Infektionen durch Oralsex sind bei uns eher seltener⁴).
6. Wieder erreichte physiologische Aggregation von pathogenen Keimen stellt eine Art „Selbsteilungs-Mechanismus“ bzw. „Selbstreinigungs-Mechanismus“ dar.
7. Autophagie den Frauen einfach erklären – wenn obige Aspekte verstanden wurden (wird Laktat intrazellulär akkumuliert, dann wird die cAMP-Produktion gehemmt, das fördert Autophagie-Prozesse in Epithelzellen und erleichtert das Eliminieren von intrazellulären Pathogenen).

Damit wird ein Therapie-Optimismus erreicht und einem übermäßigen Aktionismus bei Vaginose-Rezidiv entgegengewirkt. Dazu gehören auch HPV-Aktivitäten (Impfung, Diagnostik). Zu viele und wiederholte Therapie-Aktivitäten können die Relation der Leitkeime, allen voran Laktobazillen stören/zerstören und einen circulus vitiosus mit immer mehr frustrierten Therapie-Versuchen begünstigen.

Der Autor blickt dazu auf 37 Jahre Erfahrung in zwei gynäkologischen Hochschul-Ambulanzen zurück. Facharzt-Überweisungen wegen rezidivierender bakterieller Vaginosen gehörten dort zur wöchentlichen Herausforderung.

Wenn von vorausgehender umfangreicher Diagnostik nicht viel gehalten wurde, so hatte das eine biologische Basis: das individuelle Mikrobiom ist so komplex, dass sich daraus nicht nach Arten und Häufigkeit der Erreger eine Therapie-Entscheidung ableiten lässt.

Oben wurde auf CST eingegangen und die Ausnahme *L. iners*. Alle anderen Laktobazillen haben eine Schutzfunktion. Das gilt auch bei sexuell aktiven Frauen und Partnern mit HPV-Infektion. Umgekehrt fanden sich bei zervikal HPV-infizierten Frauen nur bei 1,1 Prozent von deren Partnern eine orale HPV- Infektion.⁴ Die Studien-Autoren schließen daraus, dass mehr HPV-assoziierte Oraltumoren nicht durch sexuelle Transmission erklärbar seien. Von ausreichend vaginalen Laktobazillen wird offenbar HPV in der Zervix-Region so in Schach gehalten, dass Übertragung auf den Partner via oral-genitaler Kontakte selten stattfindet.

Bakterielle Vaginose-Therapie mehr präventiv einstufen

Bei uns in der Klinik hat jede vierte Frau eine bakterielle Vaginose-Anamnese und ist je nach Häufigkeit und Dauer der bakteriellen Vaginosen ohne bzw. bei frustrierender Therapie als Risikogruppe für ein Zervixkarzinom einzustufen.

Das Erkennen einer klinischen Vaginose ist relativ einfach und erfolgt nach drei Kriterien:

- vaginaler Fluor mit Beschwerden
- unangenehmer Geruch des Sekrets

- Scheiden-pH über 4,4

ZUSAMMENFASSUNG HPV ist weit verbreitet. 8–9 von 10 Frauen kommen im jugendlichen Alter mit dem Virus in Kontakt. Deren körpereigene Abwehr sorgt dafür, dass daraus extrem selten eine chronische Infektion wird. Das erklärt, warum es bei einer Bevölkerung von 40 Millionen Frauen pro Jahr nur bei ca. 4.000 zu Gebärmutterhalskrebs kommt, also in der Relation 1:10.000. In Bezug auf die Gesamtkrebs-Inzidenz haben 7.700 Krebserkrankungen einen HPV-Bezug, das sind 1,7 %. Mit dem Nikotinkonsum stehen 19,3 % der Krebserkrankungen in Bezug, also zehnmal häufiger. Diese Frauengruppe hat ein deutlich höheres Risiko für Gebärmutterhalskrebs. Frauen, die so informiert werden, fragen kritisch, ob es berechtigt ist bei 80–90 % der Kinder eine HPV-Impfung anzustreben – und das am besten ab dem 9. Lebensjahr. Bisher ist die Hälfte zur HPV-Impfung bereit. Die andere Hälfte braucht Informationen, wie gegen HPV effizient agiert werden kann – von der Natur beeindruckend vorgegeben. Das ist fast zum Nulltarif machbar. Voraussetzung dazu ist ein optimales Vaginom zum Schutz vor HPV. Das ist heute besser umsetzbar denn je. Dieser Beitrag will nicht die Hälfte der Frauen mit Wunsch nach einer HPV-Impfung davon abhalten, aber der anderen Hälfte die Sicherheit für effiziente Alternativen geben. Wie stets in der Medizin gibt es sehr seltene Ausnahmen: Kleinen Risikogruppen ist die HPV-Impfung zu empfehlen.

Wer die so festgestellte Diagnose „validieren“ will, braucht ein Praxis-Mikroskop. Clue-Zellen, das sind vaginale Epithel-Zellen, die auf der Oberfläche mit Bakterien belegt sind, sind recht gut im Mikroskop erkennbar.

Dazu sei kurz der Nugent-Score erwähnt, der mit CST IV korreliert.^{7,8} Letzteres ist typisch für ein Zervixkarzinom-Risiko. Dominieren recht unterschiedliche anaerobe Erreger, einschließlich Gardnerella, gegenüber schützenden Laktobazillen (sind diese also in der deutlichen Unterzahl oder gar fehlend) dann ist von einem Dysplasie-Risiko auszugehen. Für den Erfahrenen ist das zeitlich ökonomisch fahrbar. Es lohnt mehr Mikroskopie-Kompetenz in der Weiterbildung zu vermitteln.

Hier wird nicht auf den Shannon-Wiener-Index eingegangen, da dieser nicht die Ursachen, sondern die Folgen von Vaginosen erfasst.

Kommen Frauen in die Perimenopause und damit in Östrogenmangel, dann klagen nicht wenige über Vaginose-Probleme. Im Nativpräparat ist das erkennbar mit wesentlich mehr Keimen, die keine Laktobazillen-Charakteristika haben.

Vereinfacht ist generell davon auszugehen, dass eine hohe vaginale Keimdiversität ein Krebsrisiko darstellt, also ein intaktes Vaginom fehlt.

Zu wenige Frauen wissen, dass hierdurch das Risiko für sexuell übertragbare Erkrankungen ansteigt – einschließlich HPV.

Bei der mikroskopischen Auswertung des vaginalen Abstriches wird der Nugent-Score kurzfristig bei Schwangeren eingesetzt: verminderte Laktobazillen bei Zunahme von anderen anaeroben Bakterien bedeutet ein Frühgeburt-Risiko. Längerfristig wäre dieser Score für das Dysplasie-Risiko nutzbar.

Erstbehandlung bakterieller Vaginosen relativ einfach

Zuerst sollte Metronidazol systemisch oder lokal eingesetzt werden. Denn damit werden Laktobazillen „geschont“. Lässt sich damit kein Therapieerfolg erreichen, dann wird Clindamycin gewählt. Damit nimmt die Wirksamkeit von Laktat weiter ab. Letzteres ist gleichbedeutend mit einer Abnahme der lokalen Abwehr. Das als Hinweis für Patientinnen, die auf der Verhaltensebene keinen Beitrag zum Therapieerfolg leisten wollen.

Werden rezidivierende Vaginosen nicht als „schicksalhaft“ über mehrere Jahre hingenommen und als behandlungsbedürftig eingestuft, dann entwickelt sich ein vermeidbares Dysplasie--Risiko.

1 Norenhaug J et al., BJOG 2019; doi.org/10.1111/1471-0528.15854

2 Gredner T et al., Deutsches Ärzteblatt. Heft 35-36 3.9.2018 586–593

3 Pressemitteilung DKFZ:1/2019. Oncoimmunology 8: 1,e1524694,DOI:10.1080/2162402X.2018.1524694

4 Eggersmann TK et al., Archives of Gynecology and Obstetrics 2019; doi.org/10.1007/s00404-019-05135-7

5 Tainio K et al., BMJ 2018;360:k499

6 MacIntyre DA et al., Sci Rep. 2015;5:8988

7 Balashov SV et al., J Med Micro-biol, 2014;63:162–75

8 Albert AY et al., PLoS One, 2015;10:e0135620



Prof. Dr. med. Dipl. Psych. J. M. Wenderlein
Universität Ulm
wenderlein@gmx.de