

Bakterielle Vaginose

Update zur Diagnostik und Therapie

Alex Farr

Stv. Leiter, Abt. für Geburtshilfe und feto-maternale Medizin
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Medizinische Universität Wien

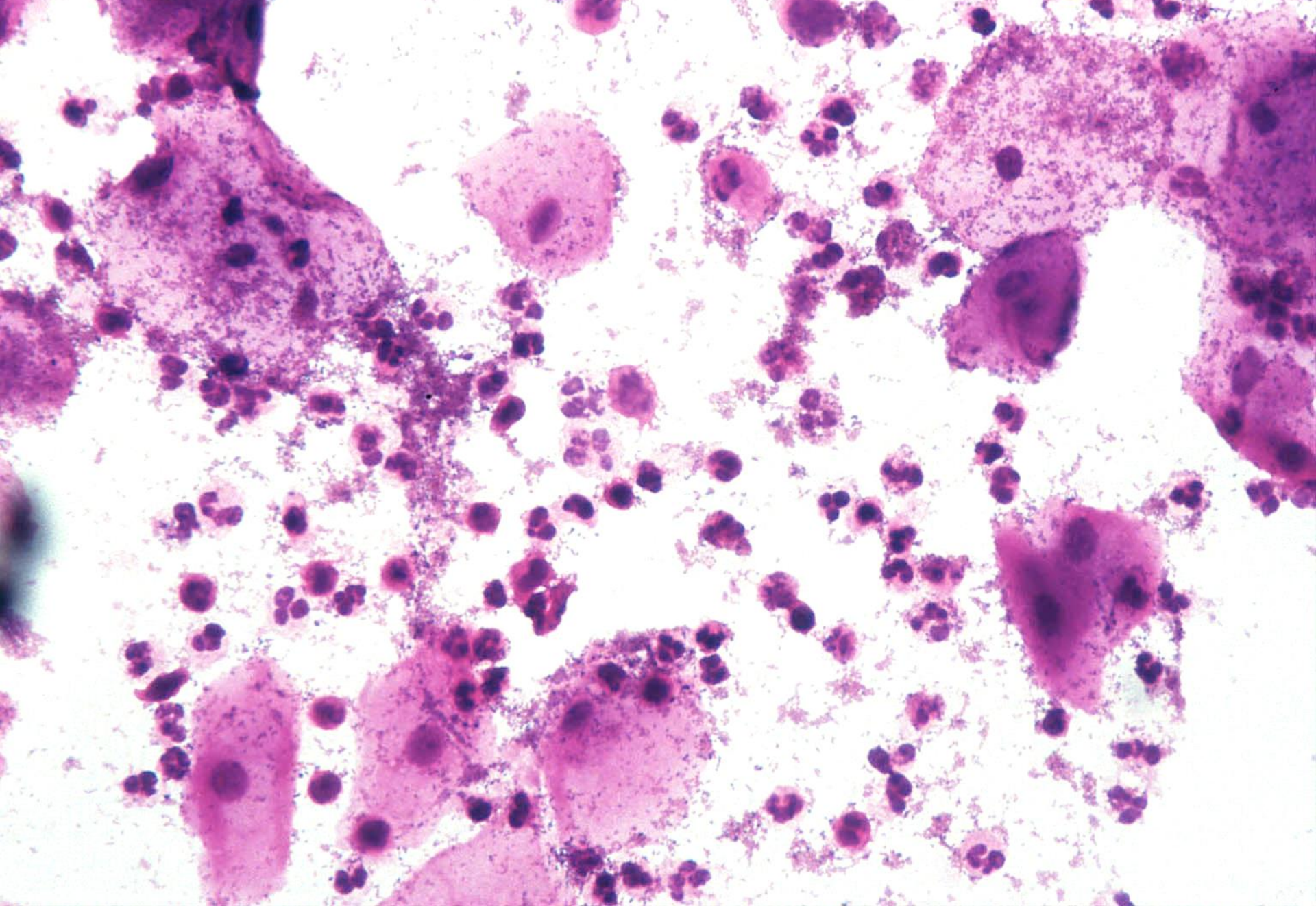
ESIDOG Webinare 2024

Interessenskonflikte

- Forschungsförderung: DGGG e.V., BionTech, ProFem
- Advisory Board: Pierre Fabre, BionTech, Avodes, Schülke
- Vortragstätigkeit: Kade Pharma, Fortbildungskolleg, FomF, Medinova, Pierre Fabre
- Urheberrechtsanspruch: Medinova

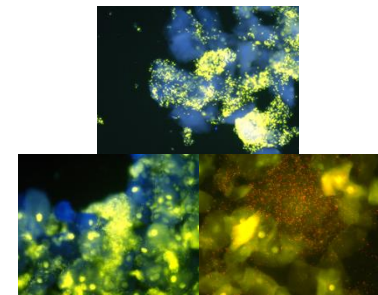
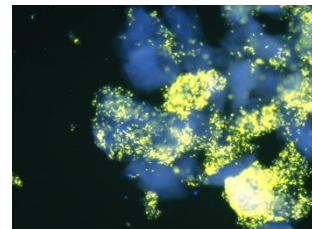
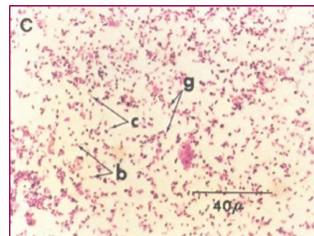
Disclaimer

- Diese Präsentation kann off-label-Inhalte enthalten.
- Diese Präsentation dient rein wissenschaftlichen Informationszwecken.
- Die Inhalte dieser Präsentation entsprechen zum Zeitpunkt ihrer Erstellung dem besten Wissensstand.
- Alle Angaben zu Wettbewerbern gründen sich auf öffentlich zugängliche Quellen.
- Richtigkeit und Zusammenhang zum Zeitpunkt der Präsentation, sowie Meinungsäußerungen unterliegen der Verantwortung der/des Vortragenden.



Paradigmenwechsel

1955	1982	2005	2022
Monoinfektion	Dysbakteriose	Polymikrobielle vaginale Biofilm	Biofilme und weitere Dysbiosen
Hämophilus- vaginalis-Vaginitis	Bakterielle Vaginose	Biofilm-Vaginose	Bakterielles Vaginose-Syndrom



Neue AWMF S2k-LL 015-028 (Juni 2023)

AutorIn MandatsträgerIn	DGGG-Arbeitsgemeinschaft, AWMF/Nicht-AWMF- Fachgesellschaft, Organisation/Verein	Fachbereich
Alex Farr (<i>federführend</i>)	OEGGG, DGGG	Gynäkologie
Udo Hoyme*	AGII	Gynäkologie
Brigitte Frey Tirri	SGGG	Gynäkologie
Daniel Surbek	SGGG	Gynäkologie
Inge Reckel-Botzem	BVF	Gynäkologie
Werner Mendling	DGGG, AGII	Gynäkologie
Sonja Swidsinski	DGHM	Mikrobiologie
Gisela Walter	DSTIG, ÄGGF	Dermatologie
Birgit Willinger	DGHM	Mikrobiologie

* *Experte (nicht stimmberechtigt)*



gynécologie
suisse



AGII



MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT WIEN

Ap. Prof. Priv.-Doz. DDr. Alex Farr, MPH
Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Konsensusfindung und Konsensusstärke

Methodischer Hintergrund von Leitlinien: S-Klassifikation			S Y S T E M A T I K
S3	Evidenz- und Konsensusbasierte Leitlinie	Repräsentatives Gremium, systematische Recherche, Auswahl, Bewertung der Literatur, strukturierte Konsensusfindung	
S2e	Evidenzbasierte Leitlinie	Systematische Recherche, Auswahl, Bewertung der Literatur	
S2k	Konsensusbasierte Leitlinie	Repräsentatives Gremium, strukturierte Konsensusfindung	
S1	Handlungsempfehlungen von Expertengruppen	Konsensusfindung in einem informellen Verfahren	

- Veröffentlichung Juni 2023
- Zielgruppe: Frauen jeden Alters
- Teilstationär, stationär, ambulant, spezialisiert

„Das AWMF-Regelwerk Leitlinien“, Stand 17.1.2018

Begriffsdefinition

Konsensbasiertes Statement 2.S1

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die bakterielle Vaginose ist durch stark erhöhte Bakterienzahlen, vor allem von *Gardnerella* species, eine hohe bakterielle Diversität an anaeroben und fakultativ anaeroben Bakterienarten, sowie durch die Verdrängung potentiell protektiver Laktobazillen im Vaginalsekret gekennzeichnet.

Konsensbasierte Empfehlung 2.E1

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

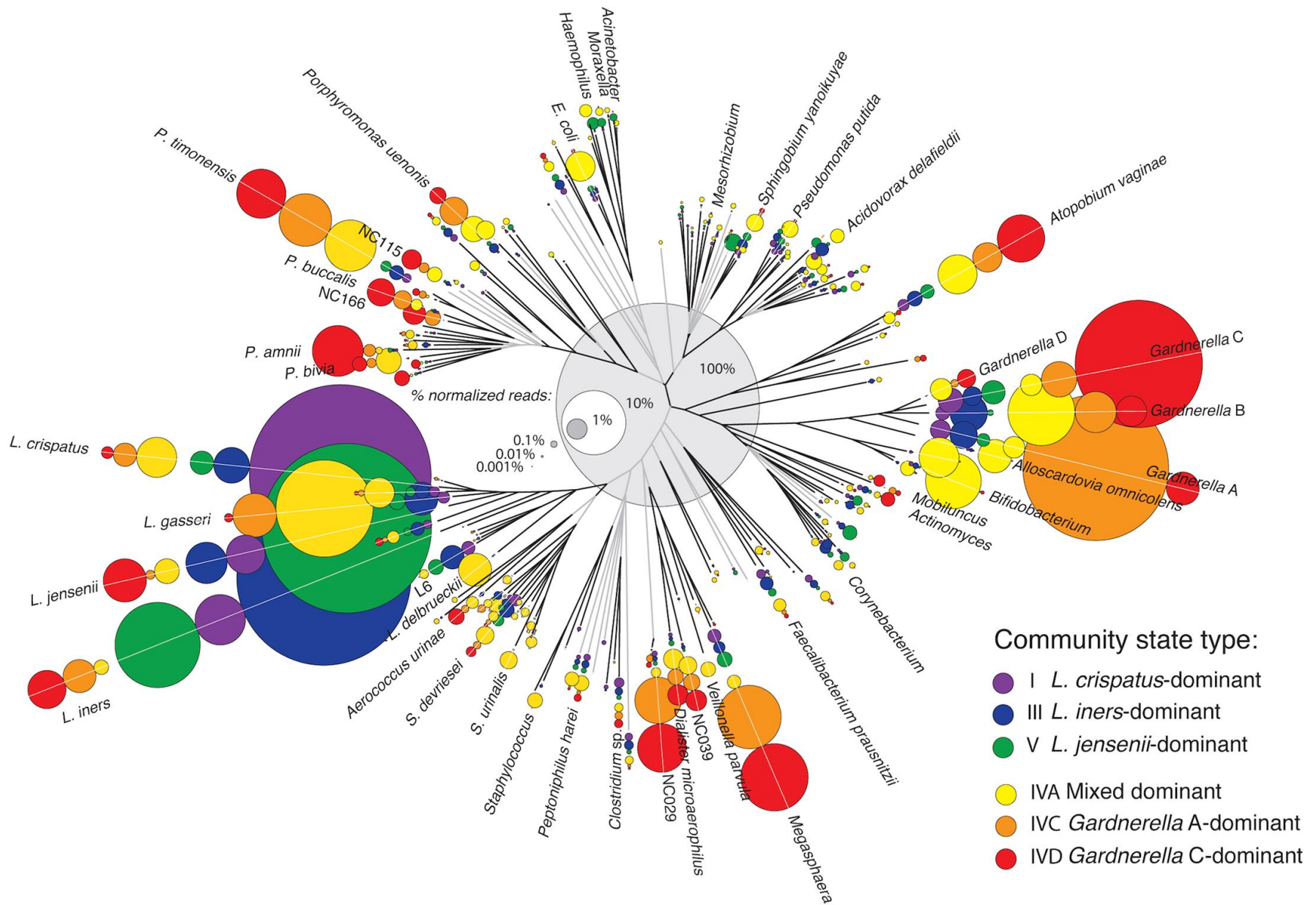
Die chronisch-rezidivierende bakterielle Vaginose ist durch eine Erkrankungshäufigkeit von zumindest 3 Episoden pro Jahr definiert und kann auf eine Biofilm-bedingte Genese hinweisen.

AWMF 015-028

Mikrobiologie

- *Gardnerella* species mit 95–100% prädominant, höchstes Virulenzpotential, bilden die Biofilm-Matrix
- Polymikrobielle Biofilm erscheint kausal für chronisch-rezidivierende Verläufe, Therapieversagen, Rate an STI-Koinfektionen und Schwangerschaftskomplikationen
- Ausgeprägtes Adhäsionsvermögen an Vaginalepithelzellen: dicht gepackte *Gardnerella*-Matrix in BVAB integriert, Koaggregation, metabolische Kooperation
- Resistenz gegenüber H_2O_2 , Milchsäure, Bakterioziden, Wirtsimmunabwehr: fehlende Immunantwort durch Verminderung von zervikovaginalem IgA/IgM (Sialidaseabhängig)

AWMF 015-028



Albert AYK et al. *PLoS One*, 2015

Risikofaktoren

- Sexuelle Übertragung nachgewiesen: Partner von BV-Patientinnen mit BVAB subpräputial, urethral, spermal
- Häufiger Partnerwechsel, Promiskuität, fehlende Verhütung, Sexualpraktiken, WSW, etc.
- Kein eindeutiger Genlocus gefunden, allerdings Häufung von Genpolymorphismen nachweisbar
- Lebensstil: Rauchen, vaginale Hygiene, Stress, BMI, Antibiotikatherapien, IUDs, niedriges E2, etc.

AWMF 015-028

Virulenz und Risikofaktoren

Konsensbasiertes Statement 3.S1

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei der bakteriellen Vaginose sind *Gardnerella* species die prädominanten Bakterienarten und jene mit dem höchsten Virulenzpotential. Sie sind in eine Biofilm-Matrix mit weiteren BV-assoziierten Bakterienarten integriert und scheinen für ein eventuelles Therapieversagen und chronisch rezidivierende Verläufe verantwortlich zu sein.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E1

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Es existieren bestimmte Risiken für eine bakteriellen Vaginose, denen besondere Aufmerksamkeit bei der Abklärung eingeräumt werden sollte. Sofern möglich sollte ein Ausschalten von prädisponierender Wirtsfaktoren angestrebt werden.

AWMF 015-028

Diagnostik



Diagnostik

- Indikation bei Frauen mit vulvovaginalen Beschwerden, rezidivierenden Verläufen, Therapieversagen, evtl. auch bei Kinderwunsch und Fehl-/Frühgeburtenanamnese
- Orientierung: Anamnese, Klinik, Schlüsselzellen im Nativpräparat bei Phasenkontrast, ggf. Amselkriterien
- Grampräparat mit Nugentscore: Personalintensiv und erfordert Expertise; ggf. Hay-Ison-Score anwendbar
- Molekulargenetische Methoden: FISH geeignet für Biofilm, NGS und qPCR kostenintensiv und nicht in der Routine

AWMF 015-028

Diagnostik

Konsensbasierte Empfehlung 5.E1

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Frauen mit vulvovaginalen Beschwerden, vor allem bei dünnflüssigem, homogen gräulichem Ausfluss (mit oder ohne Amingeruch) und alkalischem vaginalen pH-Wert sollen bezüglich einer bakteriellen Vaginose abgeklärt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E1

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die orientierende Diagnostik der bakteriellen Vaginose soll anhand von Anamnese, Klinik und dem mikroskopischen Nachweis von Schlüsselzellen (clue cells) im Nativpräparat, ggf. auch mit Beurteilung der Amsel-Kriterien, erfolgen.

AWMF 015-028

Diagnostik

Konsensbasierte Empfehlung 6.E2

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Die Labordiagnostik der bakteriellen Vaginose sollte nach erfolgter orientierender Diagnostik die Gram-Färbung mit einer quantitativen Gegenüberstellung von verschiedenen Morphotypen im Sinne des Nugent-Scores umfassen.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E3

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

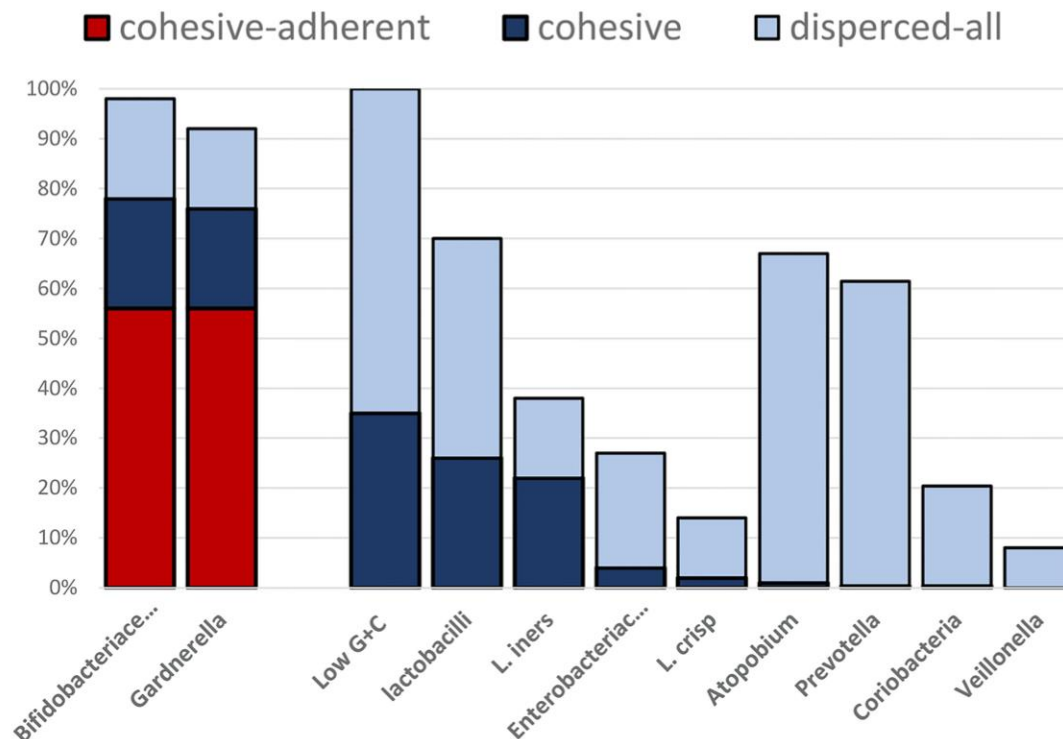
Die Labordiagnostik der bakteriellen Vaginose mittels molekulargenetischer Verfahren spielt in der klinischen Routine eine untergeordnete Rolle und sollte derzeit speziellen Fällen vorbehalten sein.

AWMF 015-028



Schlüsselzellen (Clue cells) in der Mikroskopie

Clue Cells and Pseudo Clue Cells in Different Morphotypes of Bacterial Vaginosis



g-Baucke¹, Sonja Swidsinski³, Jack D. Sobel⁴,
in⁶

(CCM), Universitätsmedizin, Berlin, Germany, ² Institute of Molecular
iversity, Moscow, Russia, ³ Microbiology, MDI Limbach GmbH, Berlin,
ine, Detroit, MI, United States, ⁴ Outpatient Clinic, Charité
CM), Berlin, Germany, ⁶ Moscow Scientific and Practical Center of
ssia

cells heavily covered with adherent bacteria) are an
acterial vaginosis. However, the exact morphologic
erence were never elaborated.

stigated adhesive and cohesive patterns of main
rge using fluorescence *in situ* hybridization (FISH).
d with bacterial vaginosis and positive for clue cells
cted from 42 gynecologic practices in Berlin and
for the spatial distribution of Bifidobacteriaceae,
Atopobium); low G+C (guanine+cytosine) bacteria,
Stobacillus crispatus, Gamma-Proteobacteria; and
eroides, *Veillonella*, and *Coriobacterium* groups.

vaginal smears were not accidentally assembled
but were built in group-specific distribution patterns,
atures: cohesiveness to each other and adherence to
erms can be distinguished: dispersed (non-adherent
ia, cohesive (non-adherent) bacteria, and cohesive
herence to the epithelial cells representing true clue
icies and observed only in 56% of the investigated
ples, the epithelial cells were mechanically entrapped
ion was unrelated to the epithelial cell surface, building
a proportion of women with true clue cells in their
actices varied from 19% to 80%.

GRAPH 1 | Percent of samples demonstrating cohesive adherent, cohesive non-adherent, and dispersed patterns of spatial distribution for each of the investigated microbial groups. The exact numbers are presented in **Table 1** (as additional material only).

Swidsinski et al. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022

Therapie

- Bei vulvovaginalen Beschwerden und gesicherter BV leitliniengerechte Behandlung
- Unstimmigkeit bzgl. asymptomatischer Situation
- Therapie der akuten BV mit oralem oder vaginalem Metronidazol oder Clindamycin
- Lokale Antiseptika (Dequaliniumchlorid, Octenidin, Povidon-Iod, u.a.) als Therapiealternative
- Selbstmedikation (OTC) ist nicht empfohlen, wird jedoch trotz Kosten oft in Anspruch genommen (Wartezeit, Leidensdruck, usw.)
- Partnerbehandlung nur bei komplexen Fällen (Evidenz begrenzt)
- Gabe von Milchsäure und Probiotika komplementär möglich

AWMF 015-028

Therapie

Konsensbasierte Empfehlung 7.E2

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Therapie der bakteriellen Vaginose soll mit oralem oder topischem Clindamycin, oder mit Metronidazol erfolgen. Alternativ können lokale Antiseptika zur Anwendung kommen.

Konsensbasiertes Empfehlung 7.E3

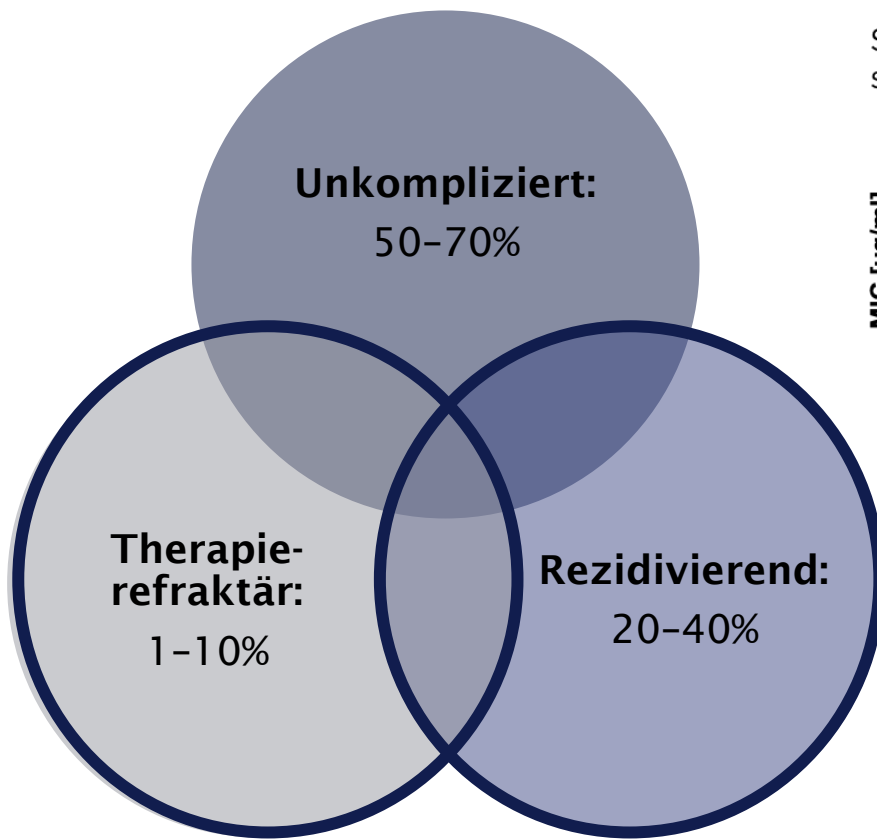
Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

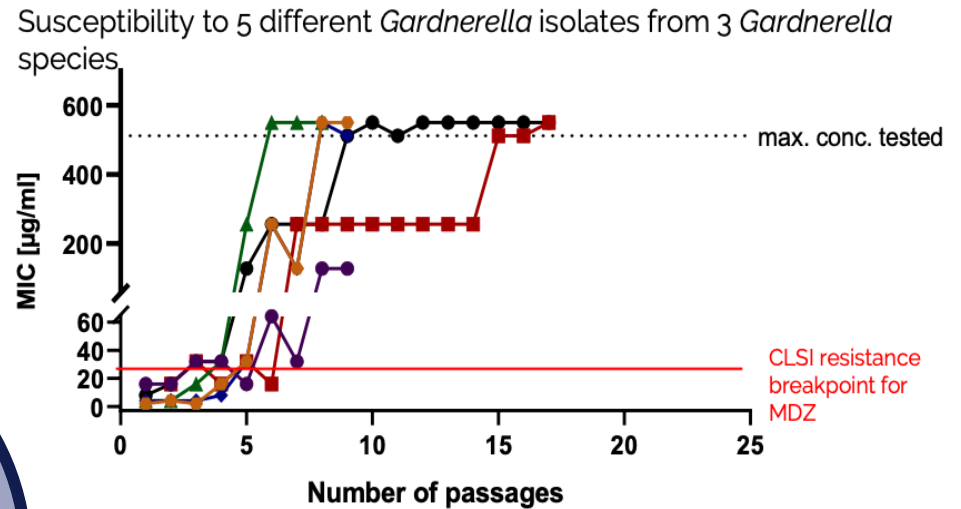
Die Therapie der chronisch-rezidivierenden bakteriellen Vaginose sollte mit lokalen Antiseptika oder einer suppressiven Erhaltungstherapie mit topischem Metronidazol, gefolgt von vaginalen Probiotika erfolgen, um die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs nach der Therapie zu reduzieren.

AWMF 015-028

Vermeidung von Rezidiven und Resistenzen



METRONIDAZOLE (MDZ): FAST RESISTANCE FORMATION



Landlinger et al. *Pathogens*, 2021; Landlinger et al. *Am J Obstet Gynecol*, 2022

Therapie

Konsensbasierte Empfehlung 7.E4

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Frauen mit symptomatischer bakterieller Vaginose in der Schwangerschaft sollen zwecks Beschwerdereduktion sowie Reduktion von Schwangerschafts- und Wochenbettkomplikationen behandelt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 7.E5

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Therapie der symptomatischen bakteriellen Vaginose während der Schwangerschaft soll primär mit Clindamycin erfolgen. Alternativ können vaginale Antiseptika zur Anwendung kommen.

AWMF 015-028

Komplementäre Maßnahmen

Konsensbasierte Empfehlung 7.E7

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Milchsäure und Probiotika scheinen sich positiv auf die Therapie und Rezidivprophylaxe der bakteriellen Vaginose auszuwirken und können daher komplementär angewendet werden.

Konsensbasiertes Statement 7.E8

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei chronisch rezidivierenden Verläufen einer bakteriellen Vaginose kann eine Partnerbehandlung erwogen werden, wobei die Evidenz hierzu begrenzt ist.

Konsensbasierte Empfehlung 7.E9

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Frauen mit bakterieller Vaginose sollen darüber aufgeklärt werden, welche Maßnahmen dem Wiederauftreten der bakteriellen Vaginose in ihrem Fall vorbeugen können.

AWMF 015-028

Kinderwunsch

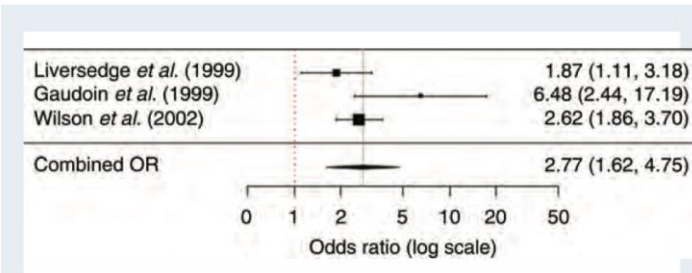


Figure 3 Association of BV with tubal infertility compared with non-tubal infertility. The figure represents the individual raw ORs with 95% CI and the combined OR of the random model. The red dotted line represents the reference level (OR = 1). The grey line represents the point estimate of the combined OR. The size of the squares for the individual studies is proportional to the weight of the study in the meta-analysis. Note that the OR scale is log-transformed.

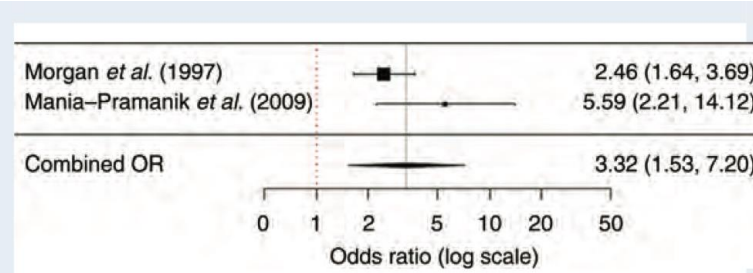


Figure 2 Prevalence of BV in patients with infertility compared with antenatal patients. The figure represents the individual raw ORs with 95% CI and the combined OR of the random model. The red dotted line represents the reference level (OR = 1). The grey line represents the point estimate of the combined OR. The size of the squares for the individual studies is proportional to the weight of the study in the meta-analysis. Note that the OR scale is log-transformed.

Konsensbasierte Empfehlung 7.E10

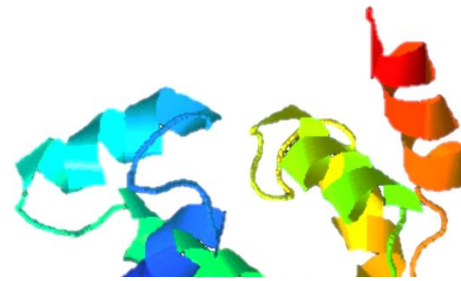
Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Frauen mit bakterieller Vaginose und unmittelbar bevorstehendem Kinderwunsch sollten behandelt werden, auch wenn diese asymptomatisch sind. Dasselbe gilt für Frauen mit aerober oder desquamativer inflammatorischer Vaginitis.

VanOostrom *et al.* *Hum Reprod*, 2013; AWMF 015-028

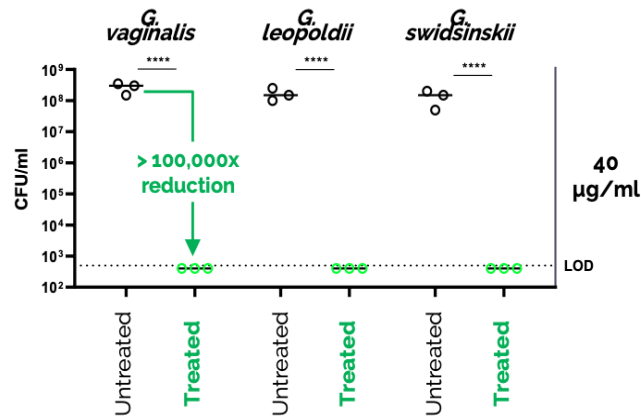
Ausblick



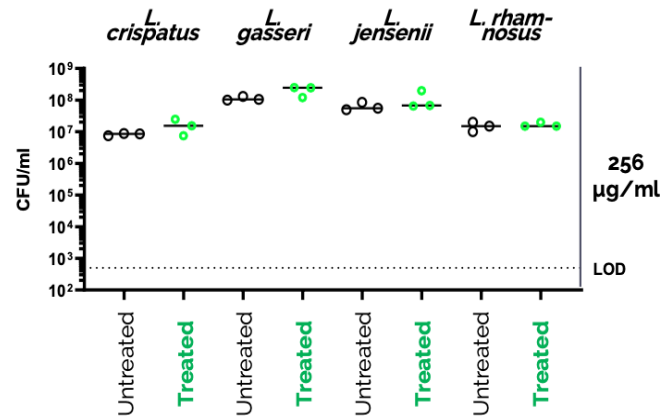
Binding domain

PM-477 has a *Gardnerella* specific binding domain. It only binds to the cell wall of *Gardnerella* bacteria. It is specific.

pathogenic *Gardnerella*



beneficial *Lactobacilli*



Method:

Bacteria grown *in-vitro* and then treated with single dose of PM-477 for five hours. Suspension plated and CFU evaluated quantitatively on a log10 scale.

MIC range (µg/ml) for *Gardnerella* (>20 strains tested)

PM-477
0.03 - 1

Clindamycin
<0.06 - 1

Metronidazole
8 to >128 (R)

~60% of strains
resistant to
metronidazole

PM-477 with low MIC (0.1-1 µg/ml) for *Gardnerella*.

Lactobacilli grow in the presence of high doses of PM-477 (MIC >256 µg/ml)

MIC: Minimum Inhibitory Concentration

Landlinger et al. *Pathogens*, 2021; Landlinger et al. *Am J Obstet Gynecol*, 2022

alex.farr@meduniwien.ac.at



MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT WIEN

OEGGG



gynécologie
suisse

AWMF online
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

AGII

European Society for Infection Diseases
ESIDOG
in Obstetrics and Gynaecology
Austrian Commission / Member of ISIDOG