



## Vaginale Probiotika sinnvoll, aber nicht alle Präparate sind wirksam

Wasserstoffperoxid-bildender *Lactobacillus acidophilus* (NAS) hat überlegene Eigenschaften

Wohl jede Frau hat einmal in ihrem Leben vaginale Beschwerden wie Jucken, ein trockenes Gefühl, Brennen, Irritationen (u.a. beim Geschlechtsverkehr) und einen übermäßigen (übel riechenden) Ausfluss. Die Beschwerden können von selbst vorübergehen, fortbestehen oder regelmäßig wiederkehren.

Die häufigsten Ursachen derartiger Beschwerden sind eine bakterielle Vaginose (übermäßige Besiedlung mit gramnegativen\* anaeroben Bakterien\*\*) und eine vulvovaginale Candidose (übermäßige Besiedlung mit *Candida*-Pilzen, meist *Candida albicans*). In beiden Situationen können vaginal eingeführte Probiotika die Heilung unterstützen und dazu beitragen, dass eine erneute Infektion verhindert wird. Dabei ist es sehr wichtig, einen wirksamen Bakterienstamm zu verwenden.

### Scheidenflora

Eine gesunde Scheidenflora bildet eine natürliche Barriere für potenziell krankmachende (pathogene) Mikroorganismen – Mikroorganismen, die für Harnwegsinfektionen, vulvovaginale Candidose, bakterielle Vaginose und sexuell übertragbare Krankheiten verantwortlich sind.<sup>(13)</sup> Untersuchungen haben ergeben, dass die gesunde (symbiotische) Scheidenflora von Frauen im gebärfähigen Alter hauptsächlich aus Laktobakterien besteht (*Lactobacillus acidophilus*, *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. brevis*, *L. jensenii*, *L. casei*, *L. salivarius* u.a.).<sup>(1,2)</sup>

### Laktobakterien schützen

Laktobakterien verfügen über verschiedene günstige Eigenschaften. An erster Stelle wehren sie pathogene Mikroorga-

nismen dadurch ab, dass sie ihnen den Weg versperren (kompetitive Verdrängung). Laktobakterien kolonisieren die Vagina, heften sich an Rezeptoren auf dem vaginalen Epithelgewebe, klumpen zusammen (Aggregation) und binden sich an pathogene Keime (Koaggregation).<sup>(2,3)</sup> Dadurch bekommen Krankheitserreger keine Chance, sich in der Vagina einzunisten, sich zu vermehren und Beschwerden zu verursachen. Laktobakterien produzieren Milchsäure, die für einen günstigen Säuregrad (pH 3,8–4,2) in der Vagina sorgt, und bilden – je nach Bakterienstamm – antimikrobielle Stoffe wie z.B. Wasserstoffperoxid und Bakteriozine.<sup>(2,4,5,6)</sup> Außerdem unterstützen Laktobakterien die Abwehrfunktion der Schleimhäute. Die Zusammensetzung der Scheidenflora verändert sich während des Menstruationszyklus. In der Woche vor und während der Regelblutung nimmt die Anzahl der Laktobakterien ab, während die Anzahl der anaeroben Bakterien (die eine sauerstoffarme Umgebung bevorzugen) gleich bleibt oder zunimmt.

### Abnahme der Anzahl Laktobakterien

Der Rückgang der Anzahl Laktobakterien in der Vagina erhöht das Risiko einer bakteriellen Vaginose (einer veränderten Scheidenflora, die nicht unbedingt zu Beschwerden führt) und (uro-) genitaler Infektionen, bei denen durch übermäßiges Wachstum von Krankheitserregern wie *E. coli* u.a. durchaus Beschwerden auftreten).<sup>(2)</sup> Die Zahl der Laktobakterien nimmt u.a. auch bei häufigem ungeschütztem Geschlechtsverkehr, Stress und Anwendung von Spermiziden, Vaginalduschen, der Pille und Antibiotika ab.<sup>(7,8)</sup> Aus einer Studie geht hervor, dass nur 22% der se-

pro

\* Bei der Färbung nach Gram verhalten sich verschiedene Bakterienarten gegenüber dem Farbstoff unterschiedlich. Bakterien, die sich dunkelblau färben, nennt man grampositiv, Bakterien die dies nicht tun, nennt man gramnegativ.

\*\* Anaerobe Bakterien können nur ohne Sauerstoff leben.

xuell aktiven Frauen aufgrund dieser Faktoren eine normale, von Laktobakterien dominierte Scheidenflora aufweisen.<sup>(8)</sup>

## **Bakterielle Vaginose**

Charakteristisch für die bakterielle Vaginose ist die übermäßige Besiedlung mit anaeroben gramnegativen Bakterien (wie Gardnerella, Mobiluncus, Bacteroides, Mycoplasma hominis, Streptococcus viridans, Prevotella bivia, Atopobium vaginae) bei gleichzeitigem Rückgang der Anzahl Laktobakterien, wodurch der pH-Wert in der Vagina auf über 4,5 ansteigt.<sup>(9)</sup> Sie bildet die Hauptursache für den vaginalen Ausfluss und lässt sich gut behandeln, indem man den Säuregrad absenkt und die Population der Laktobakterien auffüllt.

Obwohl die bakterielle Vaginose oft harmlos und vor allem lästig und unangenehm ist, sind damit durchaus auch Risiken verbunden. Durch den Mangel an Laktobakterien und die Zunahme des pH-Werts steigt die Anfälligkeit für Harnwegsinfektionen und sexuell übertragbare Krankheiten wie Gonorrhoe, Chlamydieninfektionen, Trichomoniasis und die Infektion mit dem humanen Immunschwäche-Virus (HIV-Virus) und dem humanen Papillomavirus (HPV-Virus).<sup>(10-12)</sup> Bakterielle Vaginose während der Schwangerschaft erhöht das Risiko für aufsteigende Infektionen und Frühgeburtlichkeit, vorzeitigen Blasenprung, niedriges Geburtsgewicht, Spontanabort und Endometriose\* nach Ablauf der Schwangerschaft.<sup>(4,9,10,11,13)</sup> Eine von fünf schwangeren Frauen ist von der bakteriellen Vaginose betroffen.<sup>(9)</sup> Auch bei der in-vitro-Fertilisation ist eine normale Scheidenflora sehr wichtig. Die Erfolgsquote eines solchen Eingriffs ist im Falle einer bakteriellen Vaginose geringer.<sup>(14)</sup>

## **Laktobakterien, die Wasserstoffperoxid produzieren**

Die Wiederherstellung der gesunden Scheidenflora durch eine vaginale Behandlung mit Laktobakterien ist eine logische und unbedenkliche Strategie, um die Widerstandskraft im vaginalen Bereich zu erhöhen und eine vorhandene Infektion gut zu überwinden. Probiotika mit Laktobakterien schützen Frauen vor urogenitalen Infektionen und tragen zur Normalisierung der urogenitalen Flora bei.<sup>(15,16)</sup> Die Wahl des Bakterienstamms ist dabei sehr wichtig. Die stabilste und wirkungsvollste Scheidenflora wird von Laktobakterien gebildet, die Wasserstoffperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) produzieren.<sup>(1)</sup>

Das Risiko einer Frau, eine bakterielle Vaginose zu entwickeln, ist um 50% geringer, wenn die Vagina mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> produzierenden Laktobakterien besiedelt ist (im Vergleich zu einer Besiedlung mit Laktobakterien, die kein H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> bilden).<sup>(17)</sup> Eine Scheidenflora, die überwiegend aus Laktobakterien besteht, die kein H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> produzieren, ist empfindlicher. Untersuchungen zeigen auch, dass H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> produzierende Laktobakterien am besten in der Lage sind, die Vagina bei vaginaler Dysbiose (neu) zu kolonisieren.<sup>(7)</sup>

## **Schutz während der Schwangerschaft**

Vaginale Probiotika mit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)-positiven Laktobakterien bieten aller Wahrscheinlichkeit nach den wirkungsvollsten Schutz vor urogenitalen Infektionen, auch während der Schwangerschaft.<sup>(2,3,4,9,18)</sup>

Die Überwachung der Scheidenflora von Schwangeren führt sogar zu einer signifikant geringeren Frühgeburtsrate.<sup>(4,9,19,20)</sup> Eine bewährte Strategie besteht darin, zweimal in der Woche den vaginalen pH-Wert zu messen. Wenn dieser auf über 4,7 angestiegen ist oder vaginale Beschwerden vorliegen, wird ein vaginales Probiotikum mit Laktobakterien eingeführt. Durch dieses therapeutische Eingreifen sinkt die Zahl der zu früh geborenen Babys nachweislich.<sup>(19,20)</sup> Die Ergebnisse der deutschen Untersuchungen sind so gut, dass diese Vorgehensweise in ganz Deutschland und außerhalb Nachahmung verdient.<sup>(20)</sup>

## **Vulvovaginale Candidose**

Die vulvovaginale Candidose (Infektion mit dem Hefepilz Candida, in 90% der Fälle mit Candida albicans) ist eine häufige Erkrankung. Es wird geschätzt, dass 75% der Frauen diese Infektion einmal in ihrem Leben durchmachen. Bei 5% davon handelt es sich um eine rezidivierende lokale Candidose. Die vulvovaginale Candidose ist entweder chronisch oder rezidivierend, wenn die Infektion in mindestens vier Episoden pro Jahr auftritt.<sup>(21)</sup> Faktoren, die zu erhöhter Anfälligkeit führen, sind Diabetes, Schwangerschaft, Stress, verminderte Widerstandsfähigkeit und der Gebrauch von Antibiotika, die Pille oder die hormonelle Ersatztherapie in der Menopause.<sup>(3)</sup> In vielen Fällen lässt sich jedoch keine befriedigende Erklärung für die Beschwerden finden. Nachteil der regulären Antimykotika (Ketoconazol, Imidazol, Fluconazol) ist, dass diese teilweise schwere Nebenwirkungen haben können wie Gelbsucht, Leberschädigungen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall.<sup>(3,22,23)</sup> Außerdem zerstören

\* Gutartige Wucherung der Gebärmutter Schleimhaut.

diese Arzneimittel das natürliche vaginale Milieu.

### Normaler Säuregrad

Anders als bei der bakteriellen Vaginose bleibt der Säuregrad der Vagina bei der vulvovaginalen Candidose normal und meistens sind auch Laktobakterien in ausreichender Keimzahl vorhanden. Es stellt sich daher die Frage, ob vaginale Probiotika nutzbringend zur Vorbeugung (und Behandlung) der Candidose eingesetzt werden können. Untersuchungen von Hillier zeigen, dass Frauen häufiger an übermäßiger Besiedelung mit *Candida albicans* leiden, wenn die Laktobakterien in der Vagina kein Wasserstoffperoxid produzieren.<sup>(24)</sup> Es ist bekannt, dass der Hefepilz hohe  $H_2O_2$ -Konzentrationen nicht gut verträgt. Einige *Lactobacillus*-Stämme verhindern überdies die Anheftung von *Candida albicans* an die Vaginalschleimhaut.<sup>(25)</sup> Möglicherweise besitzen die in der Vagina vorhandenen Laktobakterien nicht die erforderlichen Eigenschaften, um den *Candida*-Pilz wirksam fernzuhalten.

### Nicht alle Laktobakterien helfen

Eine kürzlich veröffentlichte Studie besagt, dass vaginal applizierter *Lactobacillus rhamnosus* nicht dazu beiträgt, eine nach Antibiotikumgebrauch entstandene vulvovaginale Candidose zu verhindern.<sup>(26)</sup> Es ist nicht klar, ob die Forscher *L. rhamnosus* GG (LGG) eingesetzt haben, der sich schlecht an das vaginale Epithel anheftet, oder *L. Rhamnosus* GR-1, der die Vagina durchaus besiedeln kann.<sup>(27,28)</sup> Außerdem wurde dieses Laktobakterium nicht danach selektiert, ob es Wasserstoffperoxid produzieren kann (die Studie macht darüber keine Aussage). Die negativen Ergebnisse dieser Untersuchung schließen nicht aus, dass andere *Lactobacillus*-Stämme durchaus in der Lage sein können, eine vulvovaginale Candidose zu verhindern.

### Joghurt keine gute Idee

In früheren Jahren wurde empfohlen, Biogarde-Joghurt mit einem Tampon einzuführen. Ganz abgesehen von dem Geklecker ist die Wirksamkeit von Joghurt ungewiss. Die meisten handelsüblichen Joghurts enthalten unbekannte Stämme von *L. bulgaricus* und *Streptococcus thermophilus*. Die Keimzahl der Bakterien ist nicht angegeben (mindestens erforderlich sind 100.000.000 Bakterien) und es ist nicht sicher, ob die Bakterien noch leben, so dass sie sich weiter vermehren können.

### L. acidophilus (NAS) durchaus wirksam

Einer amerikanischen Studie zufolge haben Frauen, die einen speziellen *Lactobacillus*-Stamm (Typ NAS) anwenden, ein signifikant geringeres Risiko, erneut an vulvovaginaler Candidose zu erkranken.<sup>(3)</sup> Aus einer früheren Studie war bereits bekannt, dass das vaginale Probiotikum das Wachstum des *Candida*-Pilzes hemmt.<sup>(29)</sup> Der wirkungsvolle NAS-Stamm produziert viel Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ), das das Pilzwachstum hemmt und die Ausgewogenheit der Scheiden- und Darmflora verbessert. Der *Acidophilus*-Stamm heftet sich außerdem hervorragend an das vaginale Epithel.

In einer placebokontrollierten Doppelblindstudie wurde das Risiko für ein erneutes Auftreten der vulvovaginalen Candidose bei drei Gruppen gesunder Studentinnen (19-40 Jahre) verglichen. Die 27 teilnehmenden Frauen hatten alle kurz zuvor eine Vaginitis mit insgesamt vier oder mehr vulvovaginalen Candidose-Infektionen im vorausgegangenen Jahr durchlitten. Die Frauen waren mindestens seit einem Monat beschwerdefrei. Die erste Gruppe erhielt dreimal pro Woche ein vaginales Probiotikum mit *Lactobacillus acidophilus* (NAS, Wasserstoffperoxidproduzierend) und außerdem ein orales Placebo. Die zweite Probandengruppe erhielt dasselbe vaginale Probiotikum, nahm außerdem aber auch ein orales Probiotikum mit *Lactobacillus acidophilus* (NAS), *Bifidobacterium bifidus* (Malyoth) und *Lactobacillus bulgaricus* (LB-51) ein.<sup>(3)</sup> Die dritte Gruppe erhielt ein vaginales und orales Placebo. Die Frauen durften keinen Joghurt mit *L. acidophilus* essen. Die Teilnahmedauer der Frauen an der Studie betrug im Mittel 3,3 Monate.

Im Vergleich zur Placebogruppe traten in den Therapiegruppen signifikant weniger *Candida*-Infektionen auf. Im Mittel hatten die Frauen in der Placebogruppe 1,55 Mal eine erneute Infektion, in Gruppe 1 und 2 nur 0,27 bzw. 0,60 Mal. Es war unerheblich, ob die Frauen ausschließlich das vaginale Probiotikum oder dazu noch das orale Probiotikum anwandten. Diese Studie weist nach, dass die Anwendung eines speziellen *Lactobacillus acidophilus*-Stamms (NAS,  $H_2O_2$  produzierend) als vaginales Probiotikum allein oder in Kombination mit einem oralen Probiotikum das Risiko einer vulvovaginalen Candidose bei dafür anfälligen Frauen verringert.

pro



## Literaturhinweise

1. Antonio MA, Hawes SE, Hillier SL: *The identification of vaginal Lactobacillus species and the demographic and microbiologic characteristics of women colonized by these species.* J Infect Dis 1999;180(6):1950-6.
2. Boris S, Suarez JE, Vazquez F et al: *Adherence of human vaginal lactobacilli to vaginal epithelial cells and interaction with uropathogens.* Infect Immun 1998;66(5):1985-9.
3. Metts J, Famula TR, Trenev N et al: *Lactobacillus acidophilus strain NAS (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> positive) in reduction of recurrent Candidal vulvovaginitis.* Journal of Applied Research 2003;3(4):340-8.
4. Boskey ER, Telsch KM, Whaley KJ et al: *Acid production by vaginal flora in vitro is consistent with the rate and extent of vaginal acidification.* Infect Immun 1999;67(10):5170-5.
5. Boskey ER, Cone RA, Whaley KJ et al: *Origins of vaginal acidity: high D/L lactate ratio is consistent with bacteria being the primary source.* Hum Reprod 2001;16(9):1809-13.
6. Hillier SL, Krohn MA, Rabe LK et al: *The normal vaginal flora, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-producing lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnant women.* Clin Infect Dis. 1993;16(S4):S273-81.
7. Vallor AC, Antonio MA, Hawes SE et al: *Factors associated with acquisition of, or persistent colonization by, vaginal lactobacilli: role of hydrogen peroxide production.* J Infect Dis 2001;184(11):1431-6.
8. Schwebke JR, Richey CM, Weiss HL: *Correlation of behaviors with microbiological changes in vaginal flora.* J Infect Dis 1999;180(5):1632-6.
9. Holst E, Goffeng AR, Andersch B: *Bacterial vaginosis and vaginal microorganisms in idiopathic premature labor and association with pregnancy outcome.* J Clin Microbiol 1994;32(1):176-86.
10. Martin HL, Richardson BA, Nyange PM et al: *Vaginal lactobacilli, microbial flora, and risk of human immunodeficiency virus type 1 and sexually transmitted disease acquisition.* J Infect Dis 1999;180(6):1863-8.
11. Kilic AO, Pavlova SI, Alpay S et al: *Comparative study of vaginal Lactobacillus phages isolated from women in the United States and Turkey: prevalence, morphology, host range, and DNA homology.* Clin Diagn Lab Immunol 2001;8(1):31-9.
12. Martin HL, Richardson BA, Nyange PM et al: *Vaginal lactobacilli, microbial flora, and risk of human immunodeficiency virus type 1 and sexually transmitted disease acquisition.* J Infect Dis 1999;180(6):1863-8.
13. Sakai M, Ishiyama A, Tabata M et al: *Relationship between cervical mucus interleukin-8 concentrations and vaginal bacteria in pregnancy.* Am J Reprod Immunol 2004;52(2):106-12.
14. Salim R, Ben-Shlomo I, Colodner R et al: *Bacterial colonization of the uterine cervix and success rate in assisted reproduction: results of a prospective survey.* Hum Reprod 2002;17(2):337-40.
15. Reid G: *Probiotic agents to protect the urogenital tract against infections.* Am J Clin Nutr 2001;73(2S):437S-443S.
16. Reid G: *Probiotics for urogenital health.* Nutr Clin Care 2002;5(1):3-8.
17. Hawes SE, Hillier SL, Benedetti J et al: *Hydrogen peroxide-producing lactobacilli and acquisition of vaginal infections.* J Infect Dis 1996;174:1058-1063.
18. Hilton E, Isenberg HD, Alperstein P et al: *Ingestion of yogurt containing Lactobacillus acidophilus as prophylaxis for candidal vaginitis.* Ann Intern Med 1992;116(5):53-57.
19. Saling E, Schreiber M, al-Taie T: *A simple, efficient and inexpensive program for preventing prematurity.* J Perinat Med 2001;29(3):199-211.
20. Hoyme UB, Saling E: *Efficient prematurity prevention is possible by pH-self measurement and immediate therapy of threatening ascending infection.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004;115(2):148-53.
21. Nyirjesy P: *Chronic vulvovaginal candidiasis.* Am Fam Phys 2001;63(4):697-702.
22. Sobel JD: *Recurrent vulvovaginal candidiasis. A prospective study of the efficacy of maintenance of ketoconazole therapy.* N Engl J Med 1986;315(23):1455-1458.
23. Franklin IM, Elias E, Hirsch C: *Fluconazole-induced jaundice.* Lancet 1990;336(8714):565.
24. Hillier SL, Krohn MA, Klebanoff SJ et al: *The relationship of hydrogen peroxide-producing lactobacilli to bacterial vaginosis and genital microflora in pregnant women.* Obstet Gynecol 1992;79:369-373.
25. Osset J, Garcia E, Bartolome RM et al: *Role of Lactobacillus as protector against vaginal candidiasis.* Med Clin (Barc) 2001;117(8):285-8.
26. Wakhine Y: *Oral and vaginal lactobacillus ineffective in preventing postantibiotic vulvovaginal candidiasis.* BMJ, publ online Aug 27 2004; www.medscape.com.
27. Hilton E, Rindos P, Isenberg HD: *Lactobacillus GG vaginal suppositories and vaginitis.* J Clin Microbiol 1995;33(5):1433.
28. Gardiner GE, Heinemann C, Bruce AW et al: *Persistence of Lactobacillus fermentum RC-14 and Lactobacillus rhamnosus GR-1 but not L. rhamnosus GG in the human vagina as demonstrated by randomly amplified polymorphic DNA.* Clin Diagn Lab Immunol 2002;9(1):92-6.
29. Williams AB, Chang Y, Tashima K, Burgess J, Danvers K: *Evaluation of two self-care treatments for prevention of vaginal candidiasis in women with Human Immunodeficiency Virus infection.* J. Assoc Nurses AIDS Care 2001;12(4):51-7.