

# *Atopobium vaginae* und bakterielle Vaginose: ein Kommentar

Eva Gruner

## Summary

The present work presents a short review of publications about *Atopobium vaginae* and its putative role as an etiologic agent in the complex syndrome of bacterial vaginosis.

The existing study numbers based on molecular analysis of the microbiota of the vaginal fluid elicit prudence in not falling into the trap of overestimating *Atopobium vaginae* until broader data are collected.

*Atopobium vaginae* ist ein grampositives kokkoides Stäbchen, das 1999 als Species nova beschrieben wurde [1]. Isoliert wurde es aus der Vaginalflora einer offensichtlich gesunden Person. Das hauptsächliche metabolische Endprodukt von *Atopobium vaginae* scheint wie bei Laktobazillen Milchsäure zu sein, ohne jedoch in diesem Fall einen pH-senkenden, positiven Einfluss auf die Vaginalflora zu haben. Mit der Entwicklung molekularbiologischer Techniken wie PCR und Sequenzierung der 16S-rRNA-Gene und anschließender Identifizierung anhand bakterieller Gen-Datenbanken ist es heute möglich, die Mikroflora z.B. der Vagina vollständig zu identifizieren. Der Vorteil liegt in der Unabhängigkeit von klassischen kulturellen Techniken; gleichzeitig sind die Analysen jedoch enorm zeit- und materialaufwendig, weshalb bisher jeweils nur kleine Studien durchgeführt wurden. Um die Komplexität der Untersuchungen zu illustrieren: Die Vaginalflora einer einzigen Frau kann gut mehr als 200 verschiedene Bakterienklone zum Identifizieren liefern.

Man geht davon aus, dass die bakterielle Vaginose (BV) durch ein Ungleichgewicht der vaginalen Flora zustande kommt, bei dem Milchsäure- und Wasserstoff-Peroxid-produzierende Laktobazillen zugunsten gramnegativer Anaerobier abnehmen. Möglicherweise besteht die Vaginalflora einer gesunden Frau nur aus 2–3 verschiedenen Keimen, v.a. Laktobazillen (insb. *L. crispatus*), und gelegentlich aus reinen Monokulturen.

Mikroskopisch teilt man (ursprünglich basierend auf den Döderlein'schen Kriterien, später nach Spiegel [2] oder nach Nugent [3] bzw. nach adaptierten Kriterien) die vaginale Flora meist in drei Stadien ein, wobei Stadium I dem gesunden Zustand, Stadium III einer bakteriellen Vaginose und Stadium II dem Übergangsstadium entspricht.

Postuliert wird nun von verschiedenen Autoren, dass *Atopobium* praktisch ausschliesslich bei mikroskopisch bestätigter BV nachweisbar sei und nie bei Gesunden [4–7], ausserdem könnte *Atopobium* neben *Gardnerella* als Indikator-Keim fungieren, mit dem Vorteil, ausschliesslich bei BV vorzukommen. Der Nachweis von *Atopobium* wäre somit ein fast schon sicheres Indiz für einen Behandlungsbedarf, wobei man gleichzeitig wegen des vorprogrammierten Therapieversagens auf Metronidazol verzichten müsste, da *Atopobium* auf dieses Chemotherapeutikum resistent ist.

Doch wie häufig wurde *Atopobium* tatsächlich nachgewiesen? Die vorliegenden Studien, die offensichtlich durch die Isolierung eines *Atopobiums* aus einem Tuboovarialabszess [8] ausgelöst wurden, sind spärlich. Insgesamt sechs Arbeiten befassen sich mit der Fragestellung, welche Bedeutung diesem Keim zuzumessen sei. Mit Ausnahme der letzten Studie, die erst kürzlich erschienen ist, sind insgesamt

44 Frauen mit klinischer BV und 79 asymptomatische Frauen untersucht worden. Dabei wurde *A. vaginae* signifikant häufiger bei BV isoliert (ca. 50%), dagegen nur selten oder gar nicht bei asymptomatischen Frauen (ca. 6%). Die letzte Studie [9] dürfte allerdings die Aussagekräftigste sein, weil hier immerhin über 500 Abstriche von 197 schwangeren Frauen evaluiert wurden, die pro Trimester einmal untersucht wurden. 22 Proben (Patientenzahl nicht angegeben) wurden als bakterielle Vaginose (Grad III) klassiert, die je nach verwendeter Methode (spezifische PCR oder t-DNA PCR mit Gelaufftrennung) unterschiedliche Mengen an *Atopobium* aufwiesen: 86% vs. 14% (*Gardnerella vaginalis* 86% vs. 72%). Doch wurde mit der spezifischen PCR auch bei Grad I eingestufte Mikroskopie noch in 15% *Atopobium* nachgewiesen (*G. vaginalis* 29%). Dies liegt an der Empfindlichkeit der verwendeten Untersuchung, die auch sehr kleine Mengen noch nachzuweisen imstande war. Die Autoren postulieren zusammenfassend einen positiven Voraussagewert für das gemeinsame Vorkommen von *Atopobium* mit *Gardnerella* für BV von 26% und einen negativen Voraussagewert von 99%.

Die molekularbiologische Aufschlüsselung der Vaginalflora stellt noch ein Novum dar. Da es sich um eine empfindliche Methode handelt, ist möglicherweise auch der Nachweis anderer Keime von Interesse. Mittels t-DNA-PCR wurden so in der oben zitierten Studie bei BV in 9% *Actinomyces neuii* und in 22% (!) *Aerococcus christensenii* nachgewiesen, das ist fast ebensoviel bzw. weit mehr als *Atopobium*, ohne dass diese Keime bei Grad I oder II nachgewiesen worden wären. Sowohl *Actinomyces* als auch *Aerococcus* wachsen auf den üblicherweise verwendeten Medien, sind also problem-

**Tabelle 1.**  
**Literatur-Review (hochgestellte Zahlen beziehen sich auf die Erläuterungen der Tabelle).**

	<i>Atopobium vaginae</i> bei bakterieller Vaginose bzw. bei intermediärer Mikroskopie <sup>1</sup>	<i>A. vaginae</i> bei normaler Mikroskopie <sup>1</sup>	Methode	Sonstiges
[1] Jovita 1999				Erstbeschreibung; gesunde Frau
[8] Geissdörfer Juni 03				Tubeoarialabszess nach Oozytenpunktion mit <i>Atopobium vaginae</i>
[4] Ferris Feb 04	Grad II + III: 12/22 <sup>2</sup>	Grad I: 2/24	16S rRNA-Gen- Amplifikation und Dichtegradienten. Gelelektrophorese (DGGE)	Teilnehmerinnen an einer STD-Studie + einer Candida- Immunisierungsstudie
[5] Burton April 04	Grad III: 5/9 Grad II: 1/10	Grad I: 0/16	16S rRNA-Gen-Amplifikation und -Sequenzierung	35 postmenopausale Frauen. Bei HRT signifikant seltener BV und AV
[6] Verhelst April 04	Grad III: 2/3 Grad II: 1/2	Grad I: 0/3	tDNA-PCR und Kapillarelektrophorese; 16S rRNA-Gen-Amplifikation und -Sequenzierung	115 schwangere und 35 nicht schwangere gesunde Frauen, von letzteren 8 untersucht; keine weiteren Angaben
[10] Zhou Mai 04		2/5 <sup>3</sup> 1. AV+L. <i>iners</i> 2. AV+L. <i>iners</i> + verschiedene Anaerobier inkl. Gardnerella	16S rRNA-Gen-Amplifikation und -Sequenzierung	Gesunde Frauen bei der jährlichen Routineuntersuchung
[7] Ferris Dez 04	4/11 (DGGE- neg.)	Grad I: 0/19	spezifische PCR	Fortführung der Studie oben
[9] Verhelst Okt 05	t-DNA-PCR: Grad III: 13.6% von insgesamt 22 Proben Grad II: 4.3% Spez. PCR: Grad III: 86% Grad II: 28%	t-DNA-PCR: Grad Ib4: 0.6% Spez. PCR: Grad I: 15% Grad I-like: 8% Grad IV: 12.5%	tDNA-PCR und Kapillarelektrophorese; spezifische PCR für <i>A.</i> <i>vaginae</i> und <i>G. vaginalis</i> ; 16S-rRNA-Gen- Amplifikation und -Sequenzierung	515 Abstriche von 197 schwangeren Frauen; 1 Abstrich in jedem Semester. Schlussfolgerung mit spez. PCR: <i>A. vaginae</i> und Gardnerella zusammen PPV 26%, NPV 99%

<sup>1</sup> Ferris und Burton beurteilen die Mikroskopie nach Nugent. Das ergibt insgesamt 10 unterschiedliche Gruppen, die jedoch mit den angegebenen Graden korrelieren (Grad I, normal = Nugent 0–4; Grad II, intermediär = Nugent 5–7; Grad III, BV = Nugent 8–10).

<sup>2</sup> Zahl Patienten mit *Atopobium* / Gesamtzahl Patienten mit BV.

<sup>3</sup> Ohne Angabe mikroskopischer Kriterien (einfach 5 anamnestisch und klinisch unauffällige Frauen).

<sup>4</sup> Einteilung nach Ison und Hay [11]. Grad «I-like» wurde neu geschaffen, um eine relativ homogene

Gruppe von Abstrichen einzuordnen, die sich durch eine hohe Zahl Gram-positiver Stäbchen (vorwiegend *Bifidobacterium*) auszeichnete. *Atopobium* und *Gardnerella* waren in diesen Proben praktisch nicht vorhanden.

los kultivierbar – wären sie nicht auch Kandidaten für gesteigerte Aufmerksamkeit?

Weitere Studien sind notwendig, um die Bedeutung einzelner Keime im komplexen Geschehen der BV besser bestimmen zu können; die vorhandenen Daten weisen aber eher darauf hin, dass es sich um einen Prozess handelt, der von verschiedenen Bakterien getriggert und aufrechterhalten wird. Der Moment des Übergangs wäre mög-

licherweise ein lohnendes Studienobjekt, um Bakterien mit auslösender Funktion besser bestimmen zu können.

#### Addendum

Kürzlich wurde im New England Journal of Medicine eine weitere Studie [12] zum Thema veröffentlicht. Die vaginale Flora von 21 Frauen wurde mittels 16S-rRNA-Gen-Amplifikation und Sequenzierung aus 28 Proben untersucht, davon waren 16 Proben

von 13 Frauen mit bakterieller Vaginose. Während bei gesunden Frauen 1–6 verschiedene Spezies nachgewiesen werden konnten, wiesen die Proben mit bakterieller Vaginose zwischen 9 und 17 verschiedene Phylotypen auf. Verschiedene Klone, darunter auch solche, die als hochspezifische Indikatoren für die bakt. Vaginose bezeichnet wurden, konnten nicht identifiziert werden und wurden als «BVAB» = «Bacterial Vaginosis Associ-

ated Bacteria» [1–3] bezeichnet. *Atopobium vaginae* wurde – in vergleichbarem Mengenverhältnis wie andere Anaerobier (v.a. *Prevotella* spp. und *Megasphaera elsdenii*) – nur bei bakterieller Vaginose nachgewiesen; die Autoren räumen dem Nachweis jedoch keine übergeordnete Bedeutung bei. Kombinationen von Bakterien-spezifischen PCRs verbesserten die Diagnostik mit Ausnahme der Kombinationen BVAB1 und BVAB3 sowie BVAB2 und Megaspära nicht.

Dr. med. Eva Gruner  
Leitung Abteilung Mikrobiologie  
LogoLab AG  
Institut für medizinische Diagnostik  
Ottikerstrasse 36  
CH-8006 Zürich  
eva.gruner@logolab.ch

#### Literatur

- 1 Jovita MR, Collins MD, Sjöden B, Falsen E. Characterization of a novel *Atopobium* isolate from the human vagina: description of *Atopobium vaginae* sp. nov. *Int J Syst Bact* 1999;49:1573–6.
- 2 Spiegel CA, Amsel R, Holmes KK. Diagnosis of bacterial vaginosis by direct Gram stain of vaginal fluid. *J Clin Microbiol* 1983; 18:170–7.
- 3 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.
- 4 Ferris MJ, Maszta A, Aldridge KE, Fortenberry D, Fidel Jr PL, Martin DH. Association of *Atopobium vaginae*, a recently described metronidazole resistant anaerobe, with bacterial vaginosis. *BMC Infect Dis* 2004;4:1471–2334.
- 5 Burton JP, Devillard E, Cadieux PA, Hammond JA, Reid G. Detection of *Atopobium vaginae* in postmenopausal women by cultivation-independent methods warrants further investigation. *J Clin Microbiol* 2004;42:1829–31.
- 6 Verhelst R, Verstraelen H, Claeys G, Verschraegen G, Delanghe J, et al. Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* and bacterial vaginosis. *BMC Infect Dis* 2004;4:16.
- 7 Ferris MJ, Maszta A, Martin DH. Use of Species-Directed 16S rRNA Gene PCR Primers for detection of *Atopobium vaginae* in Patients with Bacterial Vaginosis. *J Clin Microbiol* 2004;42:5892–4.
- 8 Geissdörfer W, Böhmer C, Pelz K, Schoerner C, Frobenius W, Bogdan C. Tuboovarian abscess caused by *Atopobium vaginae* following transvaginal oocyte recovery. *J Clin Microbiol* 2003;41:2788–90.
- 9 Verhelst R, Verstraelen H, Claeys G, Verschraegen G, Simaey LV, et al. Comparison between Gram stain and culture for the characterization of vagina microflora: Definition of a distinct grade that resembles grade I microflora and revised categorization of grade I microflora. *BMC Microbiol* 2005;5:61.
- 10 Zhou X, Bent SJ, Schneider MG, Davis CC, Islam MR, Forney LJ. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation – independent methods. *Microbiology* 2004;150:2565–73.
- 11 Ison CA and 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.
- 12 Fredericks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular Identification of Bacteria associated with Bacterial Vaginosis. *N Engl J Med* 2005;353:1899–911.