# Das weibliche Mikrobiom



Institut AllergoSan

# Das vaginale Mikrobiom: Schlüsselfaktor für die Frauengesundheit

Besteht **hauptsächlich aus Laktobazillen**

wichtig für:

✓Kolonisationswiderstand

✓physiologischen **pH-Wert (3,8 – 4,5)**



**Saures Milieu schützt vor pathogenen Keimen**

Bild erstellt mit ChatGPT

Institut AllergoSan



# Schutzschild im Intimbereich

**Gesunde Vaginalflora**

- ✓ Milliarden nützlicher Laktobazillen
- ✓ Erhalten einen sauren pH-Wert
- ✓ Verhindern Ansiedlung von pathogenen Keimen

**Vaginalflora im Ungleichgewicht (Dysbiose)**

- Reduktion der wichtigen Laktobazillen
- Pathogene Keime können Überhand nehmen

# Woher kommen die Laktobazillen der Vaginalflora?



Bild erstellt mit ChatGPT

Institut AllergoSan

# Der Enddarm als mikrobielles Reservoir

- ✓ Bakterien kennen ihr Habitat
- ✓ Besiedlung erfolgt **immer oral**
- ✓ **80% Übereinstimmung*** zwischen rektalen und vaginalen Laktobazillus-Stämmen

→ **Rektale Laktobazillen unterstützen das gesunde Vaginalmikrobiom**



* Petricevic L. et al., Characterisation of the oral, vaginal and rectal *Lactobacillus* flora in healthy pregnant and postmenopausal women, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012;160:93-99

Institut AllergoSan

# Was passiert, wenn diese Bakterien aus dem Gleichgewicht geraten?



Bild erstellt mit ChatGPT

Institut AllergoSan

# Was passiert bei einer Störung des bakteriellen Gleichgewichts?

Laktobazillen ↓

pH-Wert ↑

pathogene Keime ↑

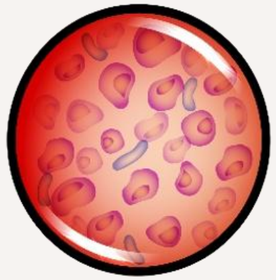
Biofilm



*Candida*



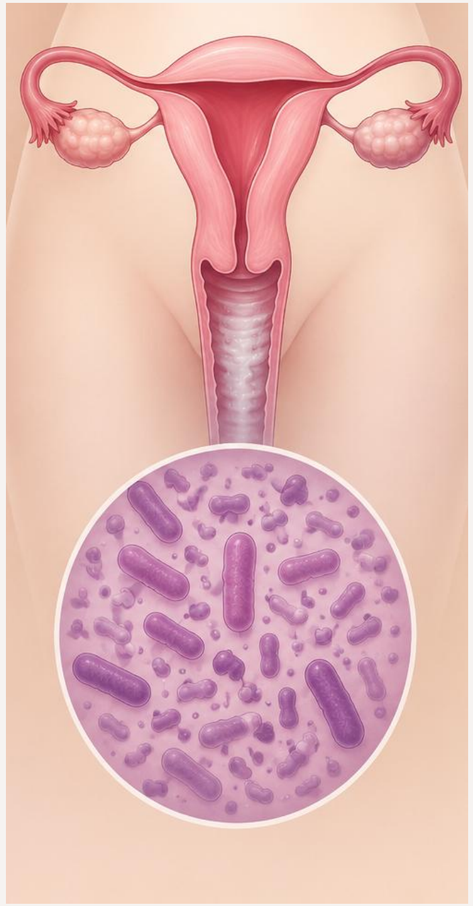
*E.coli*



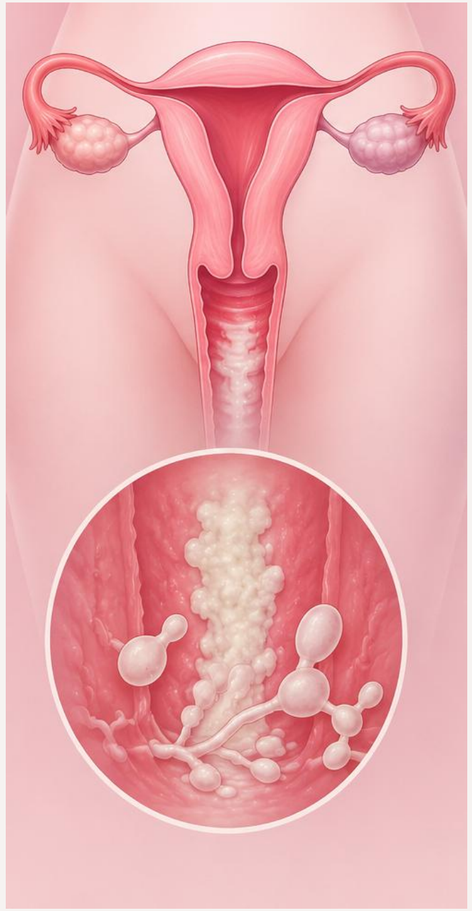
*Gardnerella vaginalis*

und mehr ...

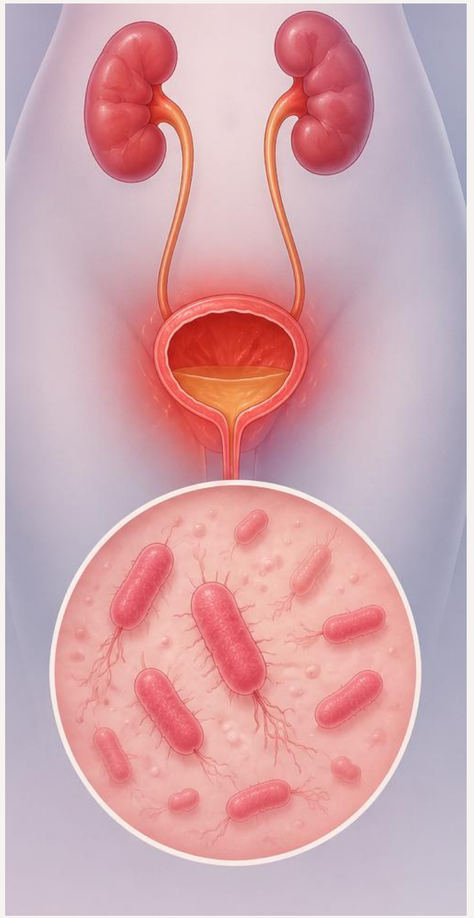
# Mögliche Infektionen im weiblichen Intimbereich



**Bakterielle Vaginose**



**Vaginale Mykose**



**Harnwegsinfektionen**

Bild erstellt mit ChatGPT

Institut AllergoSan



# Bakterielle Vaginose (BV)

**Mikrobiologische Störung des Scheidenmilieus:**

- Mangel an Laktobazillen
- Überwucherung mit pathogenen Bakterien wie *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella ssp.*, ...

**Symptome**:

- Vermehrter homogener Fluor vaginalis (mit fischigem Geruch)
- Juckreiz
- Schmerzen im Vaginalbereich und Unterbauch
- Beschwerden während des Geschlechtsverkehrs

Bild erstellt mit ChatGPT



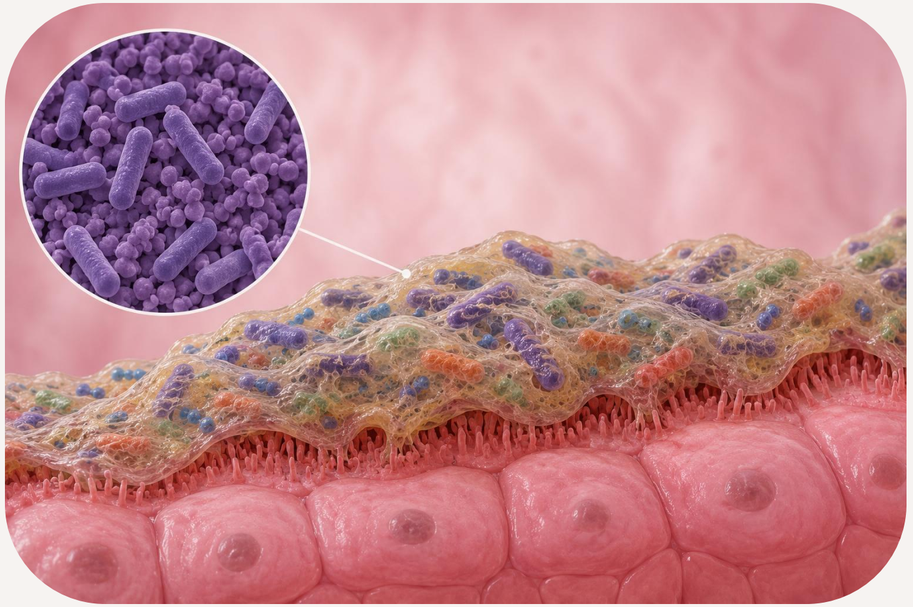
# Ursachen einer BV

**Endogene (innere) Faktoren**

- Hormonelle Einflüsse (z.B. Zyklus, Schwangerschaft)
- Geschwächte Immunabwehr (z.B. Infekte, Stress)
- Stoffwechselstörungen (z.B. Diabetes mellitus)

**Exogene (äußere) Faktoren**

- Bestimmte Medikamente (Antibiotika, Kortikoide)
- Ernährung (hoher Anteil Kohlenhydrate)
- Übertriebene oder falsche Hygiene
- Synthetische oder zu enge Kleidung



# Bakterielle Vaginose (BV)

- **Besondere Problematik:**

**→ Bildung eines polymikrobiellen Biofilms**

(z.B. *Gardnerella vaginalis*)

- Der Biofilm erschwert die Wirksamkeit von Antibiotika erheblich: Bakterien können im Biofilm überleben und Rezidive werden begünstigt

Bild erstellt mit ChatGPT



# Vaginalmykose

**75% der Frauen 1x im Leben**

Bei 50% wiederkehrende Infektionen

- 20% 1x pro Jahr
- 5-8% > 4x pro Jahr

**Erreger:**

- 85,7% *Candida albicans*
- 13,2% andere Candida-Arten
- 0,8% *Saccharomyces cerevisiae*

Bild erstellt mit ChatGPT

Institut AllergoSan



# Vaginalmykose

**Symptome:**

- Juckreiz
- veränderter Ausfluss
- (weiß, bröckelig, weitgehend geruchlos)
- vaginale Rötung
- Wundheitsgefühl, Brennen
- Schmerzen beim Geschlechtsverkehr
- Schmerzen beim Wasserlassen

Bild erstellt mit ChatGPT

Institut AllergoSan



# Ursachen einer Vaginalmykose

- geschwächte Immunabwehr
- hormonelle Veränderungen (Schwangerschaft)
- Erkrankungen und Medikamente
- übertriebene Hygiene
- falsche Ernährung
- Thermenbesuche, lange Bäder
- **reduzierte Anzahl an Laktobazillen im Vaginaltrakt**

Bild erstellt mit ChatGPT

Institut AllergoSan



# Harnwegsinfektionen (HWI)

- **Frauen** sind aufgrund ihrer **Anatomie besonders häufig betroffen**
- **> 50 % der Frauen** erleben mindestens **1 HWI im Leben**, viele mit **Rezidiven.**
- **Hauptverursacher: *Escherichia coli* (≈75–90 % der unkomplizierten HWI).**

Bild erstellt mit ChatGPT

Institut AllergoSan



# Risikofaktoren und Symptome HWI

**Mögliche Risikofaktoren:**

weibliche Anatomie, Geschlechtsverkehr, Menopause (Östrogenmangel), Schwangerschaft, Blasenentleerungsstörungen.

**Typische Symptome:**

- Brennen beim Wasserlassen (Dysurie)
- häufiger Harndrang
- kleine Urinmengen
- Unterbauchschmerzen

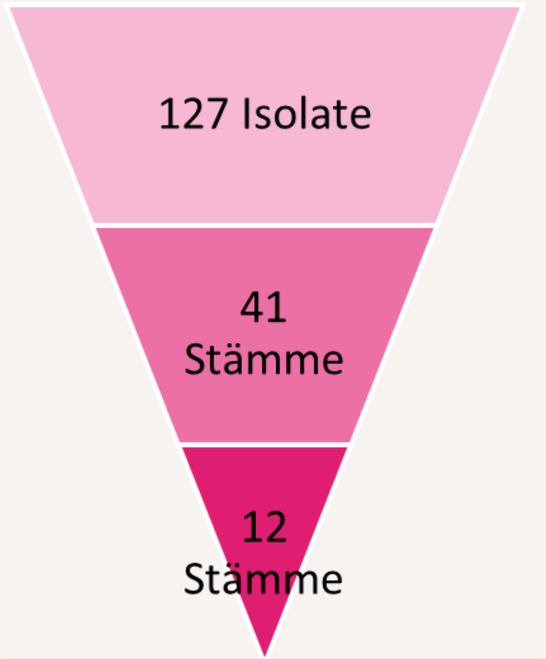
# Welche Bakterien genau sind relevant?



Bild erstellt mit ChatGPT

Institut AllergoSan

# Selektionsprozess




- ✓ *L. crispatus*
- ✓ *L. gasseri*
- ✓ *L. jensenii*
- ✓ *L. rhamnosus*

4 Laktobazillus-Stämme wurden anhand folgender **Qualitätskriterien** ausgewählt

Positive Eigenschaften

- Inhibierung von Pathogenen
- $H_2O_2$ Produktion
- pH-Senkung
- Wachstum
- Säurestabilität

**Sicherheit**

- Keine Antibiotika-Resistenz
- Keine Hämolyse
- Kein Mucinabbau
- Keine Peptidasen und Glucosidasen

Domig K.J. et al., Strategies for the evaluation and selection of potential vaginal probiotics form human sources: an exemplary study, Beneficial Microbes, 2014;5(3):263–272

Institut AllergoSan

# Antimikrobielle Aktivität gegenüber vaginalen Krankheitserregern

Speziell ausgewählte Laktobazillus-Stämme wirken gegen **verschiedenste vaginale Pathogene**:

Table 1. Antimicrobial activity of the finally selected *Lactobacillus* strains against vaginal pathogens.[1]

| Strain | *Candida krusei* (48 h) | | *Candida albicans* (48 h) | | *Candida glabrata* (48 h) | | *Escherichia coli* (48 h) | | *Gardnerella vaginalis* (72 h) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cd 25 | Cd 26 | Cd 30 | Cd 31 | Cd 33 | Cd 34 | Ec 5 | Ec 6 | Ga 1 | Ga 3 |
| *L. crispatus* LBV 88 | + | - | +/++ | + | + | + | - | -/+ | +++ | +++ |
| *L. rhamnosus* LBV 96 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | -/+ | -/+ | +++ | +++ |
| *L. jensenii* LBV 116 | +/++ | -/+ | ++ | +/++ | + | + | - | + | +++ | +++ |
| *L. gasseri* LBV 150N | +++ | +++ | +++ | +/++ | + | - | - | -/+ | +++ | +++ |

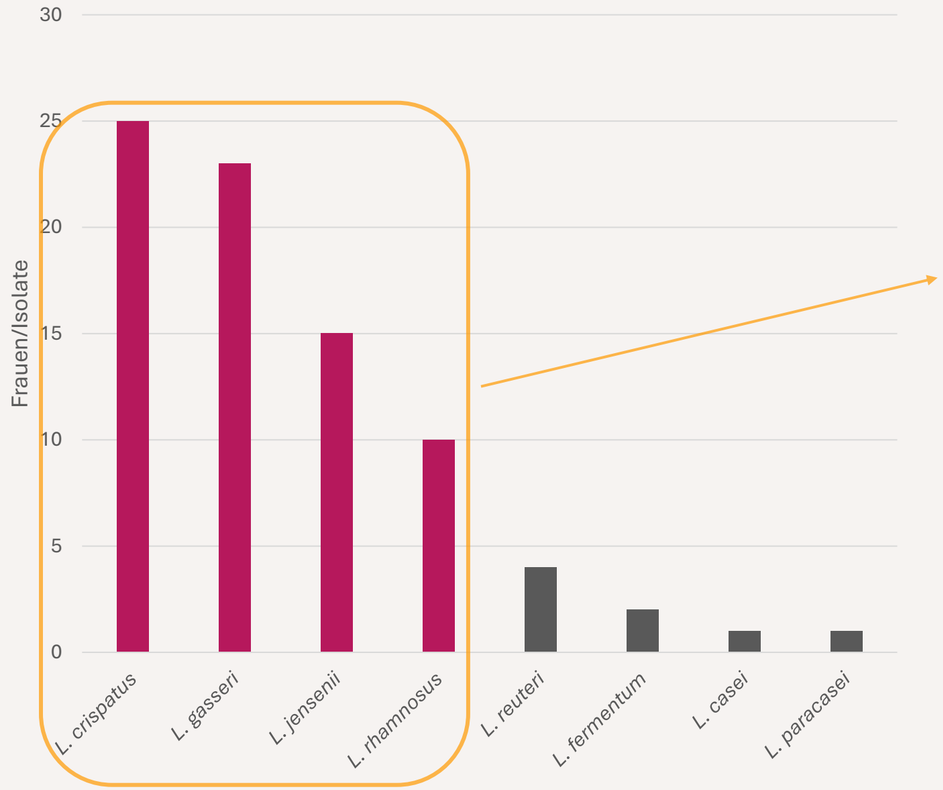
[1] +++ = pronounced inhibition of the pathogen (no colonies growing in-between the test lines); ++ = inhibition (only small single colonies visible in-between the test lines); + = weak inhibition (grown colonies are smaller compared to the growth control); - = no inhibition.

Domig K.J. et al., Strategies for the evaluation and selection of potential vaginal probiotics form human sources: an exemplary study, Beneficial Microbes, 2014;5(3):263–272

Institut AllergoSan

# Zusammensetzung von OMNi-BiOTiC® WOMAN

Laktobazillus-Stämme im gesunden vaginalen Mikrobiom







Laktobazillus-Strains in **OMNi-BiOTiC® WOMAN**

Kiss H et al., Vaginal *Lactobacillus* microbiota of healthy women in the late first trimester of pregnancy, An International Journal of Obstetrics and Gynaecology 2007;114(11):1402–1407

Institut AllergoSan




# Zusammensetzung

**4 speziell ausgewählte Laktobazillus-Strains**

mindestens 5 Milliarden Keime pro 1 Sachet

| | |
|---|---|
| *Lactob. crispatus* LBV88 | *Lactob. gasseri* LBV150N |
| *Lacticaseib. rhamnosus* LBV96 | *Lactob. jensenii* LBV116 |

Zutaten: Maltodextrin, Fructo-Oligosaccharide (FOS), Bakterienstämme (s.o.)

Zur **Aufrechterhaltung** und **Wiederherstellung** eines **gesunden vaginalen Mikrobioms**

Institut AllergoSan




# 4 speziell ausgewählte Laktobazillus-Strains für urogenitale Gesundheit

- ✓ **Effektive Hemmung pathogener Mikroorganismen**
- ✓ **Hervorrangende Wirkungseigenschaften**
- ✓ **Vermehrungsfähigkeit**
- ✓ **Wechselseitig zusammenspielende Effekte**
- ✓ **Erfüllung höchster Sicherheitskriterien**

Domig K.J. et al., Strategies for the evaluation and selection of potential vaginal probiotics form human sources: an exemplary study, Beneficial Microbes, 2014;5(3):263–272

Institut AllergoSan

# Wissenschaftliche Evidenz




Bild erstellt mit ChatGPT

# Laktobazillen-Präparat verbessert die Qualität der neovaginalen Mikroflora

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology xxx (2013) xxx–xxx

Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejogrb

## Ability of an orally administered lactobacilli preparation to improve the quality of the neovaginal microflora in male to female transsexual women

Ulrike Kaufmann [a], Konrad J. Domig [b], Christina I. Lippitsch [b], Manuel Kraler [b], Julian Marschalek [a], Wolfgang Kneifel [b], Herbert Kiss [a,*], Ljubomir Petricevic [a]

[a] *Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical University of Vienna, Waehringer Guertel 18-20, A-1090 Vienna, Austria*
[b] *Department of Food Science and Technology, BOKU – University of Natural Resources and Life Sciences, Muthgasse 18, A-1190 Vienna, Austria*



# BACKGROUND

## Gesundes vaginales Mikrobiom wird von Laktobazillen beherrscht

In Neovagina

- Häufig zu geringe Anzahl an Laktobazillen: Abnormales vaginales Mikrobiom
- Wirkt sich negativ auf Gesundheit im Vaginalbereich aus

**<u>Diagnose: Bakterielle Vaginose (BV)</u>**

Beurteilt anhand des *Nugent Scores*




Kaufmann U et al., Ability of an orally administered lactobacilli preparation to improve the quality of the neovaginal microflora on male to female transsexual women, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014;172:102-5.

Institut AllergoSan

# Kennzeichen einer Bakterielle Vaginose (BV)

- Abwesenheit oder Abnahme von Laktobazillen
- Überwucherung mit pathogenen Bakterien

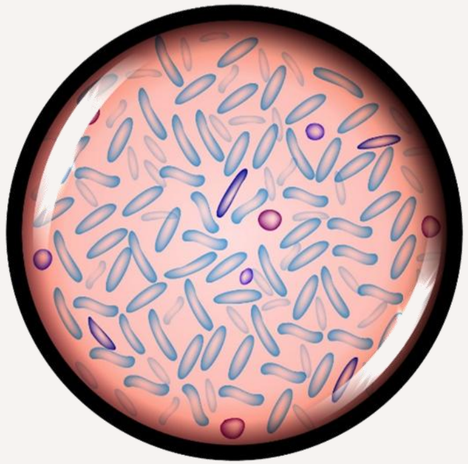
<u>Analyse des Vaginalabstriches</u>

Veränderungen anhand 10-teiliger Skala (*Nugent Score*) bewertet:

| | | |
|---|---|---|
| 0-3 | Negativ | Keine BV |
| 4-6 | Intermediär | BV möglich |
| 7-10 | Positiv | BV |

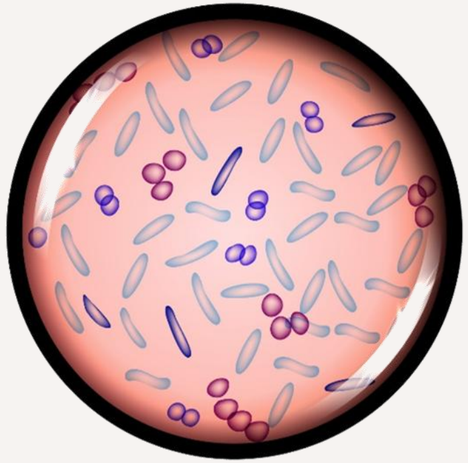
# Wie ergibt sich der Nugent Score?

Bewertungssystem des Vaginalabstriches



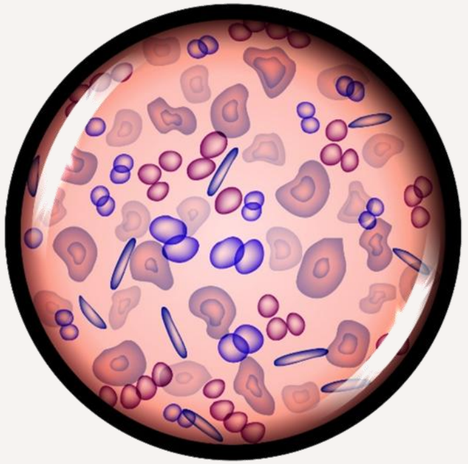
Nugent Score 0-3

Laktobazillen dominieren



4-6

gemischtes Vaginalmilieu



> 7

Mangel an Laktobazillen

Nugent et al., Reliability of Diagnosing Bacterial Vaginosis Is Improved by a Standardized Method of Gram Stain Interpretation, Journal of Clinical Microbiology, 1991

# STUDIENDESIGN

## Kaufmann 2014



60 transsexuelle Frauen
70% abnormales neovaginales Mikrobiom (*Nugent Score* erhöht)

2 x täglich für 7 Tage
OMNi-BiOTiC® WOMAN




randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert

?

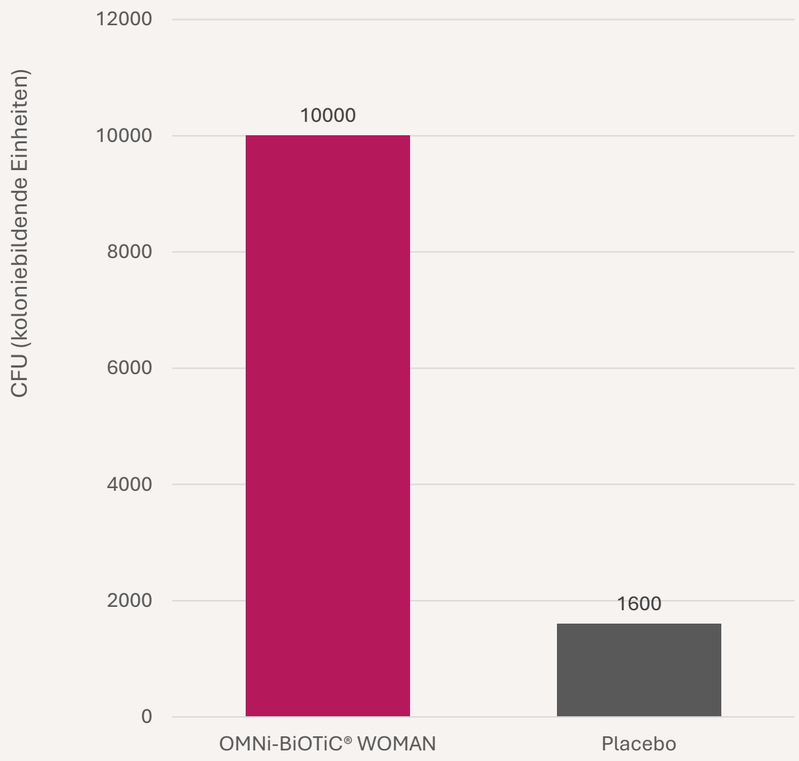
- ✓ Anzahl der Laktobazillen
- ✓ Bestimmung des *Nugent Scores*

Kaufmann U et al., Ability of an orally administered lactobacilli preparation to improve the quality of the neovaginal microflora on male to female transsexual women, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014;172:102-5.

Institut AllergoSan

# Signifikante Zunahme der Laktobazillen

## Zunahme an Laktobazillen




1 Woche Probiotikaeinnahme:

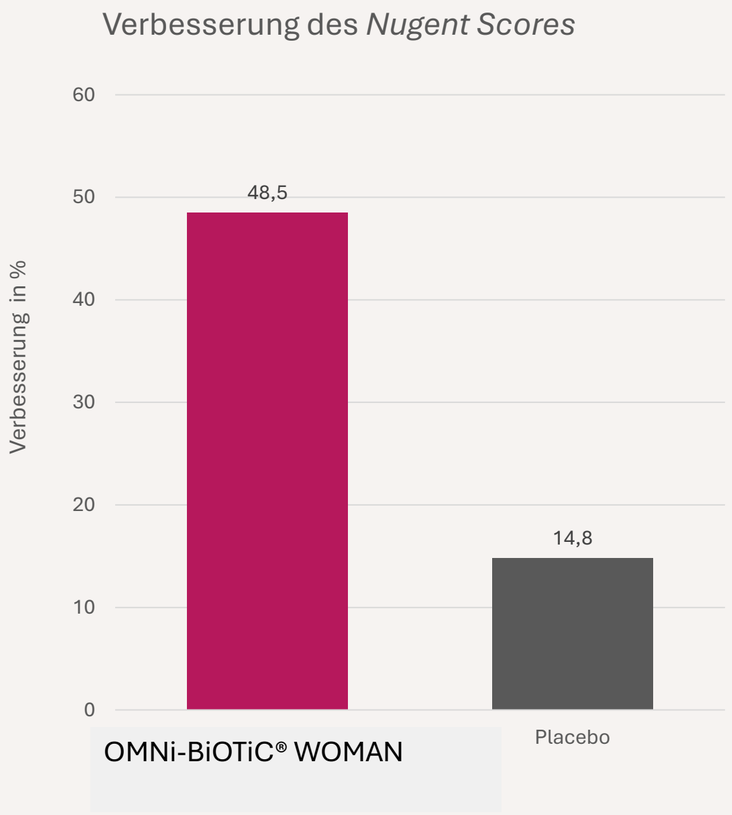
**6 Mal** mehr Laktobazillen



Kaufmann U et al., Ability of an orally administered lactobacilli preparation to improve the quality of the neovaginal microflora on male to female transsexual women, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014;172:102-5.

Institut AllergoSan

# OMNi-BiOTiC® WOMAN hat positiven Einfluss auf die BV




1 Woche des medizinisch relevanten Probiotikums OMNi-BiOTiC® WOMAN:

*Nugent Score* signifikant verbessert

Kaufmann U et al., Ability of an orally administered lactobacilli preparation to improve the quality of the neovaginal microflora on male to female transsexual women, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014;172:102-5.

Institut AllergoSan

# ERGEBNISSE




# OMNi-BiOTiC® WOMAN verbessert das neovaginale Mikrobiom

<u>Bereits 1 Woche:</u>

- ✓Signifikante Verbesserung des *Nugent Scores*
- ✓Signifikanter Anstieg von Laktobazillen

Kaufmann U et al., Ability of an orally administered lactobacilli preparation to improve the quality of the neovaginal microflora on male to female transsexual women, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014;172:102-5.

Institut AllergoSan




# OMNi-BiOTiC® WOMAN

- **orale Einnahme** für die **nachgewiesene vaginale Besiedlung**
- zur diätetischen Behandlung der gestörten Scheidenflora (Dysbiose)
- mit **4 Laktobazillus-Arten**, die aktiv pathogene Keime (*Gardnerella, Candida, E. coli*) bekämpfen

Institut AllergoSan

# Anwendung
# OMNi-BiOTiC® WOMAN






Institut AllergoSan



# ANWENDUNG

1 - 2 x täglich 1 Beutel **OMNi-BiOTiC® WOMAN** in ca. 1/8 l Wasser oder auch (verdünnten) Fruchtsaft, Milch, Tee (bis max. 40°C), Joghurt o. Ä. einrühren, **1 Minute Aktivierungszeit abwarten**, nochmals umrühren und dann verzehren.

Einnahmedauer: mind. 14 Tage

**bei wiederkehrenden und/oder starken Beschwerden**

2 x täglich 1 Sachet einnehmen bis zum Abklingen der Beschwerden, dann 1 x täglich für 6 Monate

# Einfluss von Antibiotika auf das Darm- und vaginale Mikrobiom



**Vor Antibiotika**



**Vielfältige und ausgewogene Bakterienflora**



**Während Antibiotika**



Reduktion der Bakterienvielfalt

**Nach Antibiotika**



**Dysbiose im Darmmikrobiom**



**Gesunde Vaginalflora dominiert von Laktobazillen**



Störung des mikrobiellen Gleichgewichts



**Dysbiose im vaginalen Mikrobiom**



Bild erstellt mit ChatGPT

Institut AllergoSan



# ANWENDUNG

## Antibiotikaeinnahme

Antibiotika führen zu einer Reduktion der Diversität.

Häufigste Nebenwirkung ist die AAD und vaginale Pilzinfektionen.

**Während der Antibiose**

OMNi-BiOTiC® 10: 2 x tgl. 1 Beutel (Dosis bei Bedarf erhöhen)

OMNi-BiOTiC® WOMAN: 1 x tgl. 1 Beutel mittags

**Nach einer Antibiose für 14 Tage:**

OMNi-BiOTiC® 10: 1 x tgl. 1 Beutel

OMNi-BiOTiC® WOMAN: 1 x tgl. 1 Beutel

# Die Rolle des Mikrobioms bei (unerfülltem) Kinderwunsch

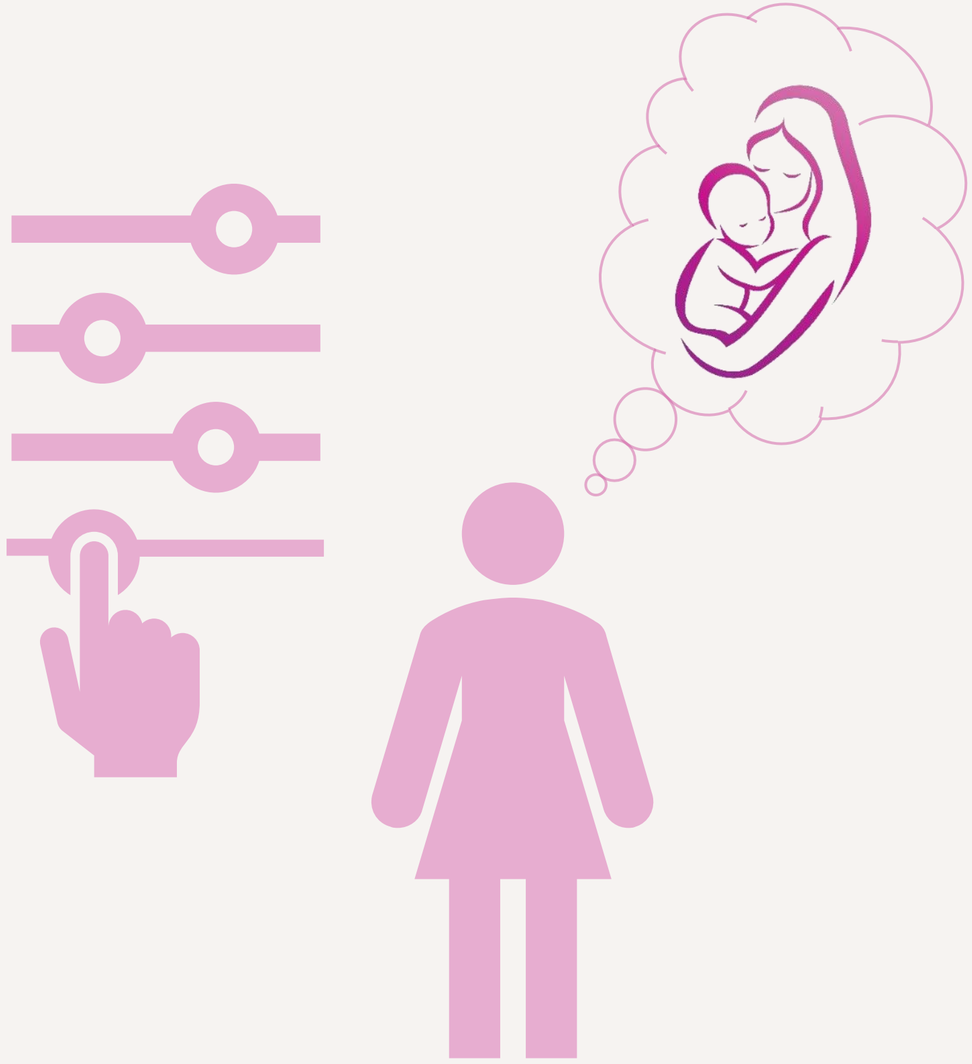


Institut AllergoSan

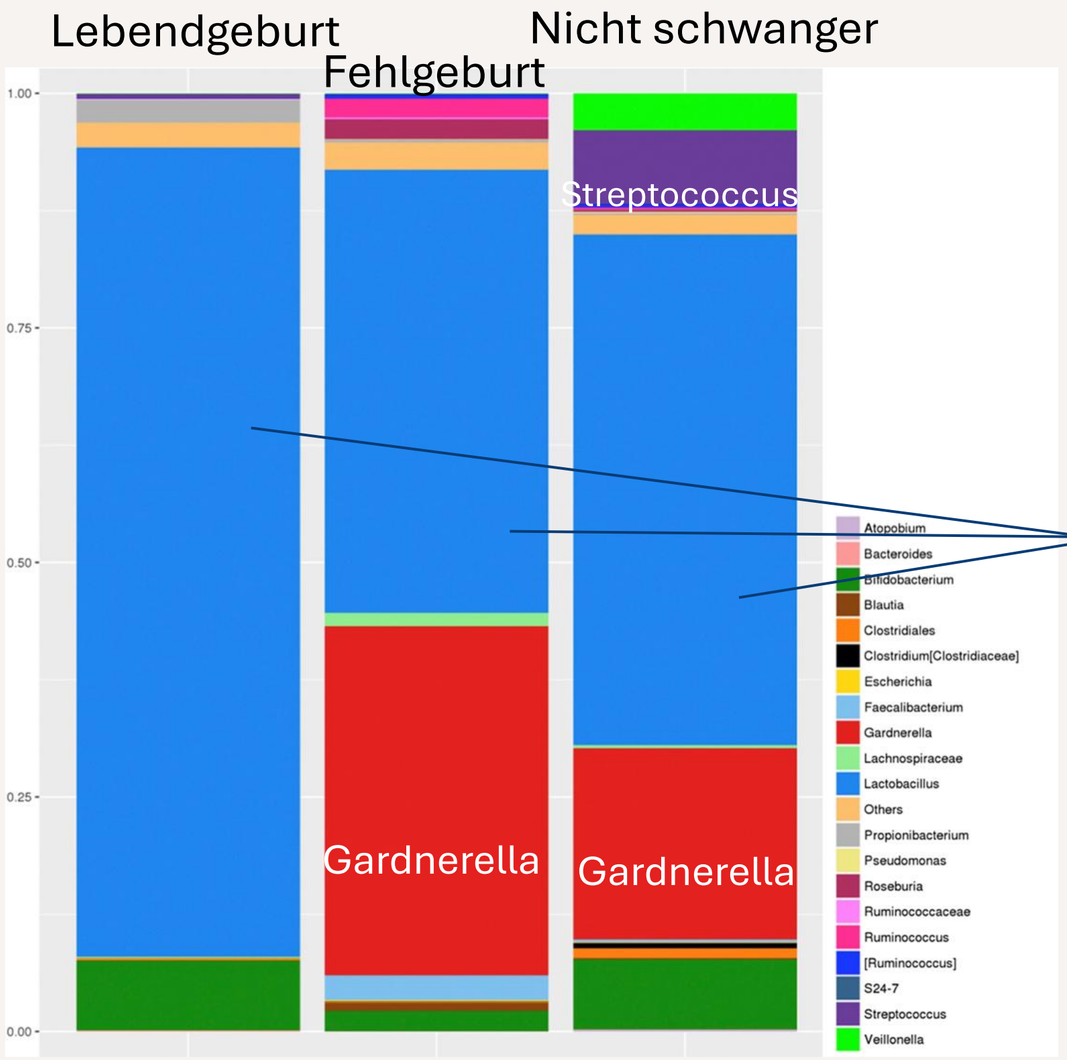
# Unerfüllter Kinderwunsch

- Hormonstörungen
  (Mangel an Progesteron,
  PCO-Syndrom, …)
- Alter
- Endometriose
- Störungen der Eileiter

→ **Uterus-Mikrobiom!**



# Einfluss der Mikrobiota auf die in-vitro-Fertilisation




Zusammenhang **erfolgreiche Schwangerschaft** und Dominanz (≥ 90%) von **Laktobazillen**

Moreno I. et al., Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure, Am J Obstet Gynecol 2016;215(6):684-703

Institut AllergoSan

# Vaginale Dysbiose durch *Ureaplasma parvum* kann die Reproduktionsfähigkeit beeinflussen

- Vaginale Dysbiose
  - reduziertes Vorkommen von Laktobazillen
  - vaginaler pH-Wert > 4,5
    (gesunder pH-Wert: 3,8 - 4,4)
  - Überwucherung anaerober Keime
    (zB: *Ureaplasma parvum*)

- *Ureaplasma parvum*
  - pathogener Keim im Urogenitaltrakt
  - assoziiert mit Infertilität,Krankheiten
    und Totgeburten

# Der positive Effekt eines Multistrain-Probiotikums bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch

503 RBMO VOLUME 43 ISSUE 3 2021

RBMO

ELSEVIER

ARTICLE

## Effect of probiotics on vaginal *Ureaplasma parvum* in women suffering from unexplained infertility



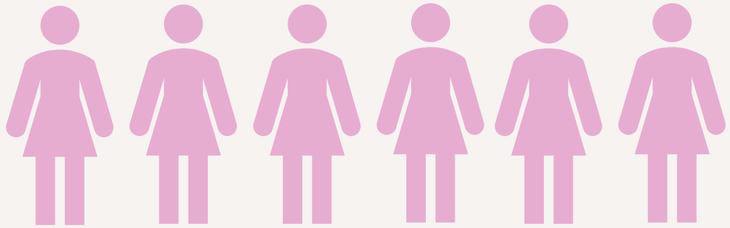
**BIOGRAPHY**

Michael Schenk is Medical director of the Kinderwunsch Institut Schenk GmbH fertility clinic in Dobl, Austria. As a gynaecologist, he is constantly challenged to improve the techniques of IVF. His research interests are predominantly related to biomarkers in fertility treatment as well as preimplantation genetics and early implantation events.

**Michael Schenk[1,2], Lukas Grumet[3], Julia Sternat[3], Nina Reinschissler[1], Gregor Weiss[1,*]**

# STUDIENDESIGN

## Schenk 2021



80 infertile Frauen

⇩

1 x täglich OMNi-BiOTiC® WOMAN

für 4 Wochen

randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert



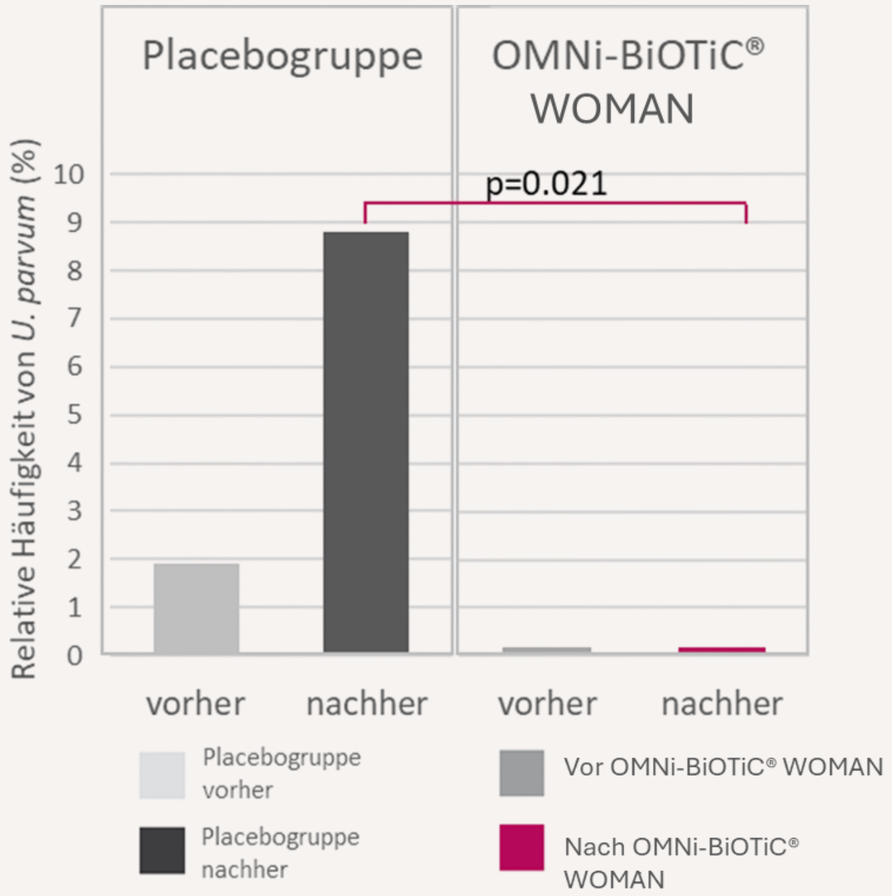

⇩

? Diversität und Zusammensetzung des Vaginalmikrobioms

Schenk et al., Effect of probiotics on vaginal Ureaplasma parvum in women suffering from unexplained infertility, RBMO Online, 2021.

Institut AllergoSan

# OMNi-BiOTiC® WOMAN verhindert die vaginale Ansiedlung von *Ureaplasma parvum*




4 Wochen
OMNi-BiOTiC® WOMAN

- ✓ Vorkommen von *U.parvum* bleibt gering
- ✓ In der Placebo-Gruppe ist die Abundanz dieses Keimes stark erhöht

Institut AllergoSan



# ERGEBNISSE

## OMNi-BiOTiC® WOMAN verhindert die vaginale Besiedelung von unerwünschten Keimen bei infertilen Frauen

- ✓ Wachstum von *Ureaplasma parvum* blieb gering
- ✓ Aufrechterhaltung einer gesunden Vaginalflora
- ✓ *L. crispatus*, *L. iners* und *L. gasseri* sind vorherrschende Bakterienstämme der Vaginalflora

# Es gehören immer zwei dazu…



# Sequenzierung des Metagenoms zeigt enge Beziehung zwischen Mikrobiom und Samenqualität

OPEN ACCESS Freely available online

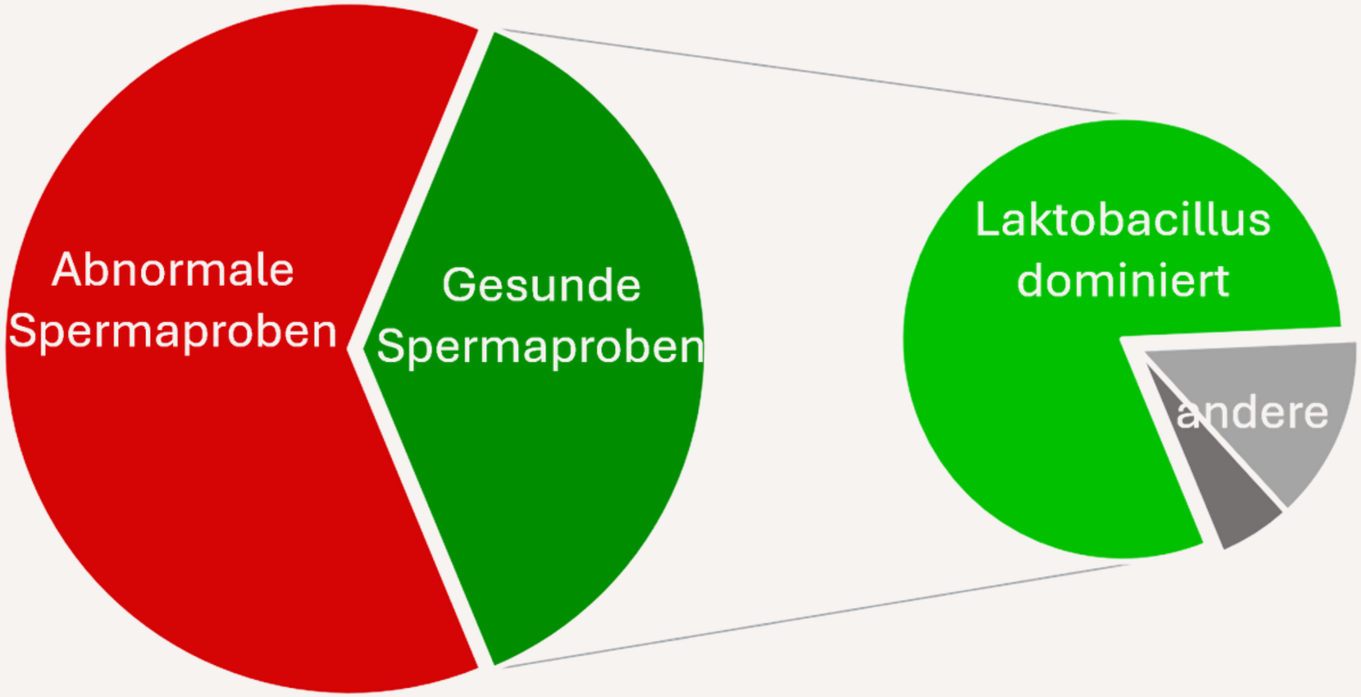
PLOS ONE

## Bacterial Communities in Semen from Men of Infertile Couples: Metagenomic Sequencing Reveals Relationships of Seminal Microbiota to Semen Quality

**Shun-Long Weng[1,2,3,4,5], Chih-Min Chiu[1], Feng-Mao Lin[1], Wei-Chih Huang[1], Chao Liang[1], Ting Yang[1], Tzu-Ling Yang[1], Chia-Yu Liu[1], Wei-Yun Wu[1], Yi-An Chang[1,6], Tzu-Hao Chang[7]*, Hsien-Da Huang[1,2,8,9]***

**1** Institute of Bioinformatics and Systems Biology, National Chiao Tung University, Hsinchu, Taiwan, **2** Department of Biological Science and Technology, National Chiao Tung University, Hsinchu, Taiwan, **3** Department of Obstetrics and Gynecology, Hsinchu Mackay Memorial Hospital, Hsinchu, Taiwan, **4** Mackay Junior College of Medicine, Nursing and Management, Taipei, Taiwan, **5** Department of Medicine, Mackay Medical College, New Taipei City, Taiwan, **6** Health GeneTech Corporation, Taoyuan, Taiwan, **7** Graduate Institute of Biomedical Informatics, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan, **8** Department of Biomedical Science and Environmental Biology, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan, **9** Center for Bioinformatics Research, National Chiao Tung University, HsinChu, Taiwan

# Enge Beziehung zwischen Mikrobiom und Samenqualität




In 80,6% der gesunden Proben **dominieren Laktobazillen**

Weng S-L. et al., Bacterial Communities in Semen from Men of Infertile Couples. PLoS ONE. 2014; 9(10):e110152



# Wichtigsten
# Take Home Messages



# OMNi-BiOTiC® WOMAN
# Kernaussagen



**Schutzschild im Initimbereich**

4 spezielle Stämme – Bestandteile der gesunden Vaginalflora

begünstigen die Vermehrung von **positiven Mikroben** in der **Scheidenflora**





**verbessern** die **Zusammensetzung** des **vaginalen Mikrobioms**

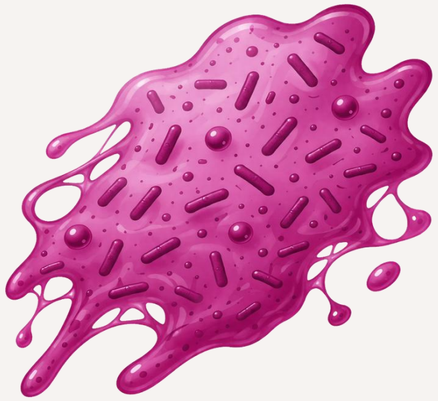
Institut AllergoSan

# OMNi-BiOTiC® WOMAN
# Kernaussagen



wirken **bakterieller Vaginose**
und **Vaginalmykose entgegen**

**reduzieren** den durch **Gardnerella**
gebildeten **Biofilm**






**senken aktiv** den **pH-Wert**

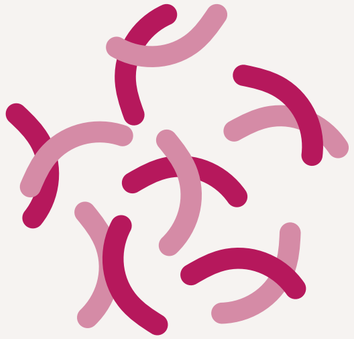
bekämpfen **aktiv pathogene Keime** wie *E. coli, Gardnerella vaginalis*
oder *Ureaplasma parvum* durch die Produktion von **Wasserstoffperoxid**



Bild erstellt mit ChatGPT

Institut AllergoSan

# Einsatzgebiete



Nachhaltige vaginale Besiedelung durch
orale probiotische Intervention



wiederkehrende bakterielle Vaginosen oder
Candidosen sowie Harnwegsinfekten



Unterstützung der Vaginalflora bei
Kinderwunsch und Schwangerschaft



urogenitales Syndrom- häufige
Nebenwirkung bei Chemotherapie

Bild erstellt mit ChatGPT

Institut AllergoSan

# Was Frau wirklich braucht






Institut AllergoSan