

Dezember 1999 / 386 P/W

Eidg. Forschungsanstalt
für Milchwirtschaft, Liebefeld
CH-3003 Bern

Mit *L. acidophilus* und Joghurt gegen die bakterielle Vaginose

R. Sieber und U.-T. Dietz

Mit *L. acidophilus* und Joghurt gegen die bakterielle Vaginose

With *L. acidophilus* and yogurt against bacterial vaginosis

R. SIEBER UND U.-T. DIETZ

Kennwörter: *Lactobacillus acidophilus*, Joghurt, bakterielle Vaginose

Keywords: *Lactobacillus acidophilus*, yogurt, bacterial vaginosis

Zusammenfassung

R. Sieber und U.-T. Dietz: Mit *L. acidophilus* und Joghurt gegen die bakterielle Vaginose. *ernährung/nutrition* (1999) 23, 10, S. 401-407

Summary

R. Sieber und U.-T. Dietz: *L. acidophilus* and yogurt against bacterial vaginosis. *nutrition/ernährung* (1999) 23, 10, p. 401-407

Die weibliche Scheide enthält verschiedene Mikroorganismen, unter denen sich auch Laktobazillen befinden. Bei einer Entzündung verschiebt sich das Verhältnis der verschiedenen Keime zueinander und es kann zu einer Infektion mit *Candida*, *Gardnerella* und/oder *Trichomonas* kommen. Therapeutisch ist die direkte Applikation von *Lactobacillus acidophilus* in die Scheide wie auch der Verzehr von mit *Lactobacillus acidophilus* fermentierten Sauer Milchprodukten sinnvoll.

The vagina of women contains different microorganisms, among others also lactobacilli. In an inflammation, the proportion of the different microorganisms is moving to each other and an infection with *Candida*, *Gardnerella* and/or *Trichomonas* can be happened. Therapeutically, the direct application of *Lactobacillus acidophilus* into the vagina as well as the consumption of *Lactobacillus acidophilus* containing fermented dairy products are useful.

1. Einführung

Die weibliche Scheide ist physiologisch mit verschiedenen Keimen besiedelt, wobei diese in einer Art Biofilm mit den Geweben und dem Schleim verbunden sind [1]. Das Verhältnis dieser Keime zueinander steht in einem Gleichgewicht. Wird dieses Gleichgewicht gestört, so kann es zu einer Entzündung der Vagina kommen. Dabei scheint die Infektion einerseits durch eine Vermehrung der pathologischen Keime als auch über eine Verminderung der schützenden Döderleinflora bedingt zu sein. Es kommt also über eine Zerstörung der säurebildenden Stäbchen zu einem Überwiegen von *Gardnerella vaginalis* und anderen, vor allem anaeroben Keimen, und somit zur Infektion.

Vor 40 Jahren haben *Gardner* und *Dukes* [2] diese unspezifische Erkrankung der Frau mit fischartiger Geruchsbelästigung und Ausfluss aufgrund der vorhandenen Keime als "Hämophilus vaginalis Vaginose" benannt. Da diese Erreger auch bei Frauen nachgewiesen werden konnte, die keine Symptome oder vorher noch keinen Geschlechtsverkehr hatten, wurde viele Jahre eine kontroverse Diskussion um die pathogene Bedeutung dieses Erregers geführt. Vorübergehend wurde dann das Bakterium wegen seiner Gramlabilität "*Corynebacterium vaginale*" [3] genannt. Da der Keim aber weder zur Gattung *Hämophilus* noch *Corynebacterium* gehört, wurde er 1980 zu Ehren von *Gardner* als "*Gardnerella vaginalis*" bezeichnet [4]. Seither ist aber die Diskussion um den Namen immer noch nicht beendet, da eine Vielzahl von Keimen, vor allem Anaerobier, an der Vaginose beteiligt sind. Benennungen wie Unspezifische Kolpitis, Aminkolpitis, *Gardnerella* Vaginitis, *Gardner's* Vaginitis, Anaerobier Vaginose zeugen vom Versuch, diese Erkrankung genauer zu bezeichnen. Durchgesetzt hat sich inzwi-

sehen der Begriff "Bakterielle Vaginose". Um eine bakterielle Vaginose zu definieren, werden folgende Kriterien herbeigezogen [5]: Subjektive Symptome eines übelriechenden Ausflusses, pH-Wert des vaginalen Fluors von >4,5, Entwicklung eines fischigen Geruches nach der Zugabe von 10 % KOH zum Vaginalsekret und die Anwesenheit von sogenannten Schlüsselzellen im Abstrich. Zu dem fischartigen Geruch kommt es durch die von den Anaerobiern gebildeten Amine, die wahrscheinlich auch für die Schleimhautreizung und damit den vermehrten Ausfluss verantwortlich sind. Bei den Schlüsselzellen handelt es sich um Vaginalepithelien, die von einem dichten Rasen von Bakterien, meist *Gardnerella vaginalis*, bedeckt sind. Bei der bakteriellen Vaginose handelt es sich um eine häufig auftretende Erkrankung, die bei ca. 10 bis 30 % aller gynäkologischen Untersuchungen gefunden wird [6,7].

2. Zusammensetzung der Vaginalflora

Vaginalflora der gesunden Frau

Im letzten Jahrhundert hatte *Döderlein* [8] in der Vagina von schwangeren Frauen grampositive, katalasenegative, nichtsporenbildende Stäbchen gefunden, die in der Folge als Döderleinbazillen bezeichnet und dann später als *L. acidophilus* identifiziert wurden [9]. Von mehreren Autoren [10-18] wurden in der Vagina von gesunden Frauen auch andere Laktobazillen wie *L. fermentum*, *L. jensenii*, *L. casei* sowie vereinzelt *L. brevis*, *L. plantarum* und *L. delbrueckii* identifiziert. Unter diesen fanden sich auch fakultative Laktobazillenstämme, vorwiegend *L. jensenii* und *L. acidophilus*, die H₂O₂ bilden können [11, 15, 16]. Neben den Laktobazillen wurden noch eine Vielzahl anderer Mikroorganismen in der Scheide von gesunden Frauen nachgewiesen wie Staphylokokken, Diphtheroiden, *B. coli*, Streptokokken und *Sarcina*, aber

auch verschiedene aerobe, obligat aerobe und fakultativ anaerobe Bakterien, Hefen, *Corynebacterium*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma*, *Bacteroides melaninogenicus* und *Candida albicans* [9, 18].

Vaginalflora von Frauen mit bakterieller Vaginose

Bei Frauen mit einer bakteriellen Vaginose herrschen verschiedene Mikroorganismen vor: vor allem *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* sp., *Mycoplasma hominis* und *Ureaplasma urealyticum* [11,19-27]. Teilweise konnten *L. acidophilus* wie auch H₂O₂-bildende Laktobazillensämme bei Frauen mit einer Vaginose, in anderen Fällen aber keine Laktobazillen festgestellt werden [9-11,28]. Festzuhalten bleibt, dass eine bakterielle Vaginose immer eine Infektion mit *Gardnerella vaginalis* und einer Vielzahl von anaeroben Keimen darstellt.

3. Über den Ursprung der in der Vagina gefundenen Laktobazillen

Bereits Thomas [9] war der Frage nachgegangen, woher die in der Vagina vorkommenden *L. acidophilus* stammen könnten. Zu diesem Zwecke verabreichte er oral *L. acidophilus* an zwei Kinder, bei denen dieser Keim weder in den Feces noch in der Vagina vorhanden war, und stellte danach dessen Anwesenheit in den Feces und der Vagina fest. Das Überleben von Laktobazillen im Magen-Darmtrakt ist stammspezifisch. So überlebte beispielsweise *L. acidophilus* die sauren Bedingungen des Magens besser als *L. bulgaricus* und konnte wie auch andere Laktobazillen in der Darmflora schon mehrmals nachgewiesen werden [29-35]. Zudem verhalten sich *L. acidophilus*-Stämme gegenüber Säure und Gallensalzen unterschiedlich.

Damit Mikroorganismen, insbesondere Milchsäurebakterien, beispielsweise den Intestinaltrakt erfolgreich kolonisieren können, müssen sie sich an Darmzellen anhaften können, wie dies für Bifidobakterien, *L. acidophilus*, *L. casei* GG und *L. delbrueckii* ssp. *bulgaricus* gezeigt werden konnte [36-40]. Dasselbe gilt auch für die Verhältnisse in der Vagina. Isolate von *L. acidophilus* und *L. casei* aus der Vagina zeigten ein stärkeres Anhaften an Epithelzellen der Vagina als Isolate aus Joghurt [28]. *Candida* hielt sich an vaginalen Zellen bei einem pH-Wert von 6 stärker fest als bei einem solchen von 3 bis 4, der in der Vagina normal ist. Wenn vaginale Epithelzellen zuerst mit Laktobazillen inkubiert wurden und anschliessend mit *Candida*, so hielten sich deutlich weniger *Candida* an den Zellen fest [41]. Es scheint, dass für das Anhaften der Laktobazillen an die Epithelzellen oberflächenaktive Substanzen verantwortlich sind, die reich an Proteinen oder Polysacchariden und Phosphaten sind [42].

4. *Lactobacillus acidophilus* und Joghurt zur Therapie der Vaginose

Laktobazillen bewohnen die Oberflächen verschiedener Schleimhäute. Auf Metchnikoff [43] geht das Konzept zurück, schädliche Mikroorganismen durch Laktobazillen zu ersetzen. So wurden bereits verschiedene Untersuchungen durchgeführt, Infektionen des Harntraktes und Diarrhöen mit verschiedener Ursache wie auch die Vaginose mit Laktobazillenpräparaten zu behandeln. Bei Frauen, die immer wieder auftretende Infektionen des

Harntraktes aufwiesen, war *L. casei* GR-1 nach einer intravaginalen und perinealen Implantierung wirksam [44]. Die hemmende Wirkung von *L. casei* GR-1 sowie von *L. acidophilus* 76 gegenüber *Escherichia coli*, der zu Infektionen des Harntraktes führen kann, ist auf eine bisher unbekannte Substanz zurückzuführen [45,46]).

Bei der Therapie der Vaginose mit Hilfe von Laktobazillen können zwei Methoden unterschieden werden: die direkte Applikation von Laktobazillen in die Vagina und die orale Verabreichung von mit *L. acidophilus* fermentierten Sauermilchprodukten.

Applikation von Laktobazillen in die Vagina

Über Versuche, die Vaginalflora durch Verabreichung von biologischen Präparaten, seien es Laktobazillen oder fermentierte Milchprodukte, in der Vagina wiederherzustellen, wurde bereits verschiedentlich berichtet [47-50]. So verschwanden in 49 Vaginosefällen nach Verabreichung einer reinen *L. acidophilus*-Kultur die Symptome, auch mit einer lyophilisierten Kultur von *L. acidophilus* konnte eine Besserung der Symptome festgestellt werden [51]. Bei einer Behandlung der Vaginose mit einer *L. acidophilus*-Kultur, die in die Vagina eingeführt wurde, verbesserte sich bei 6 von 21 Patientinnen mit symptomatischer Vaginose die Beschwerden und 9 Frauen blieben auch nach unregelmässiger Behandlung symptomfrei [52]. Nach anderen Berichten war die Behandlung der Vagina mit exogen verabreichten *L. acidophilus* erfolgreich [6,53-55].

Applikation von fermentierten Milchprodukten in die Vagina

Neben der Verabreichung von Laktobazillen wurden auch fermentierte Milchprodukte eingesetzt. So wurde mit Erfolg Magermilch, die mit *Bacillus bulgaricus* fermentiert wurde, oder auch Joghurt verabreicht. Bei 25 Frauen, die Ausfluss aus der Vagina hatten und denen in die Vagina 3 mL Joghurt zweimal täglich während einer Woche und zweimal wöchentlich während zwei weiterer Wochen verabreicht wurde, war diese Behandlung bei Anwesenheit eines nicht-spezifischen Vaginalausflusses wirksam, nicht jedoch bei einem Vorkommen von *Trichomonas vaginalis* [56]. Auch bei 11 japanischen Frauen mit einer bakteriellen Vaginosis war die intravaginale Verabreichung von Joghurt erfolgreich [57]. In eingehenden Untersuchungen wurde die Frage abgeklärt, ob *Candida albicans* durch *L. acidophilus* beeinflusst wird. 30 Frauen, die mit *Candida albicans* infiziert waren, wurden in mehrere Gruppen aufgeteilt: Kontrolle (keine Milch), nichtfermentierte Acidophilus-Milch, Joghurt, Milch mit geringem Fettgehalt. Diese Produkte führten sie während 2 Wochen täglich, zweimal pro Woche für die nächsten 2 Wochen, dann einmal pro Woche für die nächsten 2 Wochen und zuletzt einmal nach 12 Wochen in die Vagina ein. Der pH-Wert in der Scheide unterschied sich zwischen den Gruppen mit pH 4 bis 4,5 praktisch nicht. Für einzelne Probandinnen wurden pH-Werte von 5,0 und in der Kontrollgruppe zwischen 3,0 und 3,5 festgestellt. Nach drei Monaten wurden bei diesen Gruppen folgende Reinfektionen beobachtet: keine Milchprodukte 3, Joghurt 1, nichtfermentierte Acidophilus-Milch 1 und Milch mit geringem Fettgehalt 0 [58].

Frauen im ersten Drittel der Schwangerschaft mit einer bakteriellen Vaginose verabreichten sich eine intravagi-

nale Spülung mit 10 bis 15 mL eines mit *L. acidophilus*-fermentierten Sauer Milchproduktes zweimal täglich während einer Woche oder benutzten einen in 10 bis 15 mL 5%iger Essigsäure eingeweichten Tampon. In der Joghurtgruppe trat bei allen Frauen (N=32) am zweiten Tage subjektiv eine Besserung ein, und die bakterielle Vaginose war nach ein und zwei Monaten bei 28 Frauen nicht mehr vorhanden. Diese Ergebnisse waren signifikant verschieden von denjenigen in der Essigsäuregruppe (N=32), bei denen 20 eine Besserung angaben und 12 nach 2 Monaten keine Vaginose aufwiesen. Bei der Kontrollgruppe (N=20) verschwand nur bei 3 nach einem Monat und nur bei einer Frau nach zwei Monaten die Vaginose [59]. Dagegen war in einer anderen Studie eine Behandlung mit einem *L. acidophilus*-fermentierten Sauer Milchprodukt (10^8 Keime/mL, pH > 4,6), das Frauen mit einer Vaginose in einer Menge von 5 mL während 7 Tagen zweimal täglich in die Vagina verabreicht wurde, nur in 1 von 14 Patientinnen erfolgreich [60,61].

Orale Zufuhr eines mit *L. acidophilus* fermentierten Milchproduktes

Vor einiger Zeit haben Hilton et al. [62] als prophylaktische Massnahme gegen eine *Candida*-Vaginose die Verabreichung eines mit *L. acidophilus* hergestellten Sauer Milchproduktes evaluiert. Sie wählten 33 Frauen mit einer immer wieder auftretenden *Candida*-Vaginose aus. Diese wurden auf zwei Gruppen aufgeteilt, wobei jede Frau als ihre eigene Kontrolle diente. Die erste Gruppe verzehrte während den ersten 6 Monaten täglich 240 g eines Sauer Milchproduktes, das 10^8 kbE/mL *L. acidophilus* enthielt, und während den nächsten 6 Monaten zur Kontrolle keine Sauer Milchprodukte. Die andere Gruppe begann mit der Kontrolle (keine Sauer Milchprodukte) und dann mit dem Sauer Milchprodukt. 12 Frauen wurden wegen Verletzung des Protokolls ausgeschlossen und 8 weitere Frauen, die in der ersten Gruppe waren, verweigerten nach 6 Monaten wegen klinischer Besserung eine weitere Teilnahme am Versuch. Von den 13 Frauen, die die Studie beendeten, wiesen acht Frauen eine chronische Vaginose, drei Frauen 5 *Candida*-Infektionen und zwei Frauen 6 bis 8 Infektionen pro Jahr auf. Gemessen wurden die Kolonisierung der Vagina mit Laktobazillen und *Candida* sowie die Anzahl der *Candida*-Infektionen der Vagina anhand klinisch manifesten Infektionen sowie in der Kolonialisierung. Die Versuchsgruppe unterschied sich statistisch signifikant von der Kontrollgruppe (Tabelle 1). Zudem zeigte sich auch eine statistisch signifikante Beziehung zwischen dem Vorkommen von *L. acidophilus* in den Feces und in der Vagina. Wurden *L. acidophilus*-Keime im Stuhl gefunden (26 Proben), so lag die Wahrscheinlichkeit, sie auch in der Vagi-

na zu finden, bei 54,8 % (P < 0,001), bei deren Abwesenheit (119 Proben) dagegen nur bei 15,5 %. Kritisiert werden kann an dieser Studie, dass diese nicht als Doppelblindversuch durchgeführt wurde.

In einer weiteren Studie wurde bei 46 Frauen mit einer immer wieder auftretenden bakteriellen Vaginose der Verzehr von 150 mL lebende *L. acidophilus*-Keimen enthaltendem Joghurt mit demjenigen von 150 mL pasteurisiertem Joghurt verglichen [63]. Von diesen Frauen nahmen 28 während den ersten vier Monaten der Studie und 7 während der gesamten Zeitdauer der Studie teil. Nach dem Verzehr von *L. acidophilus*-fermentiertem Joghurt erhöhte sich die Kolonisierung des Dickdarms und der Vagina und das Auftreten von bakterieller Vaginose erniedrigte sich im Vergleich zur Gruppe mit pasteurisiertem Joghurt. Schon aus früheren Untersuchungen ist bekannt, dass *L. acidophilus* in fermentierten Milchprodukten kontinuierlich aufgenommen werden muss, damit eine hohe Zahl an Laktobazillen im Darm aufrechterhalten werden kann [64].

5. Mechanismen der Wirkung von Laktobazillen

Die Vagina wird durch indigene Laktobazillen geschützt, indem diese eine saure Umwelt aufrechterhalten oder indem sie Stoffwechselprodukte bilden, welche die Aktivität anderer Mikroorganismen hemmen. Diese Wirkung der Laktobazillen auf Bakterien anderer Gattungen wurde der Ausscheidung von Milchsäure, von Wasserstoffperoxid und von Bacteriocinen zugeschrieben. Möglicherweise reduzieren dabei auch oberflächenaktive Agentien, die von den Laktobazillen gebildet werden, die Adhäsion von pathogenen Keimen an Oberflächen [42].

Für eine normale vaginalökologie ist der pH-Wert wie auch die *Lactobacillus*-Flora entscheidend. Für einen tiefen pH-Wert (3,5 bis 4,5) in der Vagina kann die Milchsäure, produziert durch Laktobazillen aus Glykogen, verantwortlich sein [65]. Dabei wird das Glykogen durch vaginale Epithelzellen oder durch andere Bakterien zu Glukose gespalten, das dann durch die Laktobazillen verwertet wird [26]. Lokal angewendete Milchsäure verminderte nur in 12 von 32 Fällen die Symptome einer bakteriellen Vaginose, im Vergleich dazu waren es mit einem Placebo 11 von 32 Fälle [66].

Neben dem tiefen pH-Wert, der das Wachstum von säureliebenden Mikroorganismen wie den Laktobazillen fördert, kann die Wasserstoffperoxidbildung als ein zusätz-

	Versuchsgruppe (N=6)	Kontrollgruppe (N=11)	P-Wert ¹
mittlere Anzahl an Infektionen in 6 Monaten ²	0,38 ± 0,51	2,54 ± 1,66	< 0,001
mittlere Anzahl an positiver <i>Candida</i> -Kolonisierung in 6 Monaten ³	0,84 ± 0,90	3,23 ± 2,17	0,001

Tab. 1: Wirkung eines mit *Lactobacillus acidophilus* hergestellten Sauer Milchproduktes auf *Candida*-Infektionen und Kolonisierung bei Frauen mit einer bakteriellen Vaginose [62]

¹ berechnet mit Hilfe des Paar-t-Tests

² definiert als Anwesenheit einer klinischen Vaginose: positive Gramfärbung für Hefen, Pseudohyphen, saurer pH-Wert in der Vagina und positive Kultur für *Candida*

³ definiert als positive Vaginalkultur und in Abwesenheit einer klinischen Vaginose

licher Mechanismus postuliert werden, durch welchen Laktobazillen das Wachstum anderer, in der Vagina vorhandener Keime regulieren [11]. Mit Hilfe der Flavoproteine wandeln Laktobazillen den Sauerstoff in Wasserstoffperoxid um, der das Wachstum anderer Mikroorganismen hemmen kann [67]. *L. acidophilus*-Stämme können sich in ihrer Fähigkeit zur Wasserstoffperoxidbildung unterscheiden, doch scheint die Mehrzahl der *L. acidophilus*-Stämme Wasserstoffperoxid zu bilden. Sie sind in der Lage, das Wachstum von *Gardnerella vaginalis* wie auch von *Bacteroides bivius* zu hemmen [68]. Dass der Wasserstoffperoxid als ein Faktor für diese Wirkung in Frage kommt, zeigte sich in *in vitro*-Versuchen durch den Zusatz von Katalase. Daneben muss eine bestimmte Anzahl an Laktobazillen vorhanden sein, um die Kolonisierung von *Gardnerella* oder *Bacteroides*-Arten in der Vagina zu verhindern. H₂O₂-bildende Laktobazillen allein wirkten bei 2 x 10⁶ kbE/mL gegenüber *Gardnerella* toxisch, bei Anwesenheit einer Peroxidase und Chloridionen reichten bereits 10⁵ kbE/mL aus.

Aus der Vagina isolierte Stämme von *L. acidophilus* und *L. casei* ssp. *casei* hemmten *in vitro* das Wachstum verschiedener, bei einer bakteriellen Vaginose vorhandener Stämme wie *Mobiluncus mulieris*, *Gardnerella vaginalis* [69,70]. Jedoch wurde das Wachstum von *Candida albicans* nicht durch *L. acidophilus* oder koagulase-negative Staphylokokken gehemmt [58,71-73]. Auch wurde bereits eine antibakterielle Aktivität, die Bildung von Superoxiddismutase, Wasserstoffperoxid und verschiedener Bacteriocine durch *L. acidophilus* nachgewiesen [74-83].

6. Mikrobiologische Zusammensetzung von Sauermilchprodukten und anderer Laktobazillenpräparate

In den letzten Jahren sind Sauermilchprodukte auf den Markt gekommen, die neben den üblichen Joghurtbakterien auch *L. acidophilus* und/oder Bifidobakterien enthalten. Diese Sauermilchprodukte dürfen für den hier beschriebenen Zweck nicht nachpasteurisiert werden, da für eine günstige Wirkung gegenüber der Vaginose lebende Mikroorganismen erforderlich sind, damit diese auf der Mukosa kolonisieren können. Nach der Herstellung dieser Sauermilchprodukte stellt sich die Frage, ob *L. acidophilus* im Zeitpunkt des Verzehrs in diesen Produkten in genügender Anzahl vorhanden ist. Denn *L. acidophilus* ist in gekühlten Sauermilchprodukten instabil [84,85]. In neueren Untersuchungen blieb die Anzahl von *L. acidophilus* in 3 bei 4 °C gelagerten Joghurtproben mit 10⁷ bis 10⁸ Keime während 30 Tagen praktisch unverändert, in 2 Proben mit <10⁵ Keimen jedoch sank sie kontinuierlich ab [86].

Neben den Sauermilchprodukten werden auch verschiedene, nicht rezeptpflichtige Laktobazillenpräparate auf dem Markte angeboten. In den USA werden Acidophilus-Pulver, -Kapseln und -Tabletten von verschiedenen Herstellern produziert und unter Namen wie Megadophilus, Richidophilus, Mega Potency Acidophilus, Sensidophilus, Lactinex vermarktet. In Europa sind solche Präparate unter dem Namen Gynophilus in Finnland oder Gynoflor in Deutschland, Österreich und der Schweiz erhältlich. Eine Untersuchung an amerikanischen Laktobazillenprodukten wie Acidophilus-Milch, -Pulver, -Kapseln und -Tabletten hat jedoch erstaunlicherweise folgen-

des gezeigt [87]. Trotz der Deklaration, dass diese Präparate *L. acidophilus* enthalten, wurde jedoch nur im Falle der Acidophilus-Tabletten und einer Acidophilus-Kapsel deren Anwesenheit bestätigt. In allen anderen Fällen wurde als Gattung *L. casei* ssp. *rhamnosus* isoliert. Von den 16 untersuchten Produkten enthielten deren 10 Laktobazillen, die H₂O₂ bilden konnten, darunter 2 *L. acidophilus* (Tabelle 2). Von 13 auf dem englischen Markt erhältlichen Laktobazillenpräparaten enthielten nur deren 2 die deklarierten Mengen an *L. acidophilus* [88]. In kanadischen Präparaten fand sich ein Laktobazillenstamm, der mit *L. rhamnosus* ATCC 21052 identisch war, und kanadische wie auch amerikanische Produkte enthielten *L. plantarum* [89].

7. Schlussfolgerung

Die Therapie der bakteriellen Vaginose bleibt weiterhin umstritten. Dies hat einerseits seinen Grund darin, dass die bakterielle Vaginose immer noch nicht hinreichend genug definiert ist. Verschiedene Einzelbeobachtungen wie auch Fallbeschreibungen haben dazu geführt, dass bei einer bakteriellen Vaginose die Therapie mit Laktobazillen, insbesondere von *L. acidophilus*, bei verschiedenen alternativen Heilern wie auch bei einigen Ärzten sehr populär ist [90]. Neben der direkten Applikation von *L. acidophilus* in die Scheide zeigte sich auch der Verzehr von mit *L. acidophilus* fermentierten Milchprodukten als geeignet zur Therapie wie auch möglicherweise zur Prophylaxe der bakteriellen Vaginose. Da bislang keine Hinweise existieren, die auf eine mögliche Schädlichkeit einer oralen oder topischen Therapie mit Laktobazillen hinweisen, scheint es berechtigt, diese Therapie solange zu versuchen, bis eindeutige Studien vorliegen.

Literatur

- 1 Reid G., Busscher H. J. Microbial biofilms and urinary tract infections. In *Urinary tract infections*, eds. W. Brumfitt, T. Hamilton-Miller, R. R. Bailey, pp. 111-118. Chapman & Hall, London (1997)
- 2 Gardner H. L., Dukes C. D. *Hämophilus vaginalis* vaginitis. A newly defined specific infection previously classified "nonspecific vaginitis". *Am. J. Obstetr. Gynecol.* 69, 962-976 (1955)
- 3 Zinneman K., Turner G. C. The taxonomic position of *Hämophilus vaginalis* (*Corynebacterium vaginae*). *Pathol. Bacteriol.* 85, 213 (1963)
- 4 Greenwood J. R., Pickett M. J. Transfer of *Hämophilus vaginalis* Gardner and Dukes to a new genus, *Gardnerella*: *G. vaginalis* (Gardner and Dukes). *comb. nov. Int. J. Syst. Bacteriol.* 30, 170-178 (1980)
- 5 Hoyme U. B., Eschenbach D. A. Bakterielle Vaginose, Mikrobiologie, Diagnostik, Therapie und Komplikationen. *Dt. med. Wochenschr.* 110, 349-353 (1985)
- 6 Hallen A., Pählson C., Forsum U. Bacterial vaginosis in women attending a STD clinic: diagnostic criteria and prevalence of *Mobiluncus* spp. *Genitourin. Med.* 63, 386-389 (1987)
- 7 Pählson C., Larsson P. G. The ecologically wrong vaginal lactobacilli. *Med. Hypothes.* 36, 126-130 (1991)
- 8 Döderlein A. Die Scheidensekretuntersuchungen. *Centralbl. Gynäkol.* 18, 10-14 (1894)
- 9 Thomas S. Döderlein's bacillus: *Lactobacillus acidophilus*. *J. Infect. Dis.* 43, 218-227 (1928)
- 10 Butler B. C., Beakley J. W. Bacterial flora in vaginitis. A study before and after treatment with pure culture of Döderlein bacillus. *Am. J. Obstetr. Gynecol.* 79, 432-440 (1960)
- 11 Eschenbach D. A., Davick P. R., Williams B. L., Klebanoff S. J., Young-Smith K., Critchlow C. M., Holmes K. K. Prevalence of hydro-

- gen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis. J. Clin. Microbiol. 27, 251-256 (1989)
- 12 Kohlmeier H. E., Groeneveld H. T., Plessis D. du, Steyn P.-L. A comparative study of the vaginal *Lactobacillus* population in black and white women. South Afr. J. Sci. 90, 79-81 (1994)
- 13 Lachlak N., Ageron E., Zampatti O., Michel G., Grimont P. A. D. Composition of the *Lactobacillus acidophilus* complex isolated from vaginal flora. Microbiologica 19, 123-132 (1996)
- 14 Lock F. R., Yow M. D., Griffith M. I., Stout C. Bacteriology of the vagina in 75 normal young adults. Surgery Gynecol. Obstetr. 87, 410-416 (1948)
- 15 McGroarty J. A., Tomczek L., Pond D. G., Reid G., Bruce A. W. Hydrogen peroxide production by *Lactobacillus* species: correlation with susceptibility to the spermicidal compound nonoxynol-9. J. Infect. Dis. 165, 1142-1144 (1992)
- 16 Reid G., McGroarty J. A., Tomczek L., Bruce A. W. Identification and plasmid profiles of *Lactobacillus* species from the vagina of 100 healthy women. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 15, 23-26 (1996)
- 17 Rogosa M., Sharpe M. E. Species differentiation of human vaginal lactobacilli. J. Gen. Microbiol. 23, 197-201 (1980)
- 18 Sautter R. L., Brown W. J. Sequential vaginal cultures from normal young women. J. Clin. Microbiol. 11, 479-484 (1980)
- 19 Fredricsson B., Hagstrom B., Evaldson G., Nord C. E. Gardnerella-associated vaginitis and anaerobic bacteria. Gynecolog. Obstetr. Invest. 17, 236-241 (1984)
- 20 Geiger A. M., Foxman B., Gillespie B. W. The epidemiology of vulvovaginal candidiasis among university students. Am. J. Public Health 85, 1146-1148 (1995)
- 21 Hill G. B. The microbiology of bacterial vaginosis. Am. J. Obstetr. Gynecol. 169, 450-454 (1993)
- 22 Hillier S. L. Diagnostic microbiology of bacterial vaginosis. Am. J. Obst. Gynecol. 169, 455-459 (1993)
- 23 Hurley R., Stanley V. C., Leask B. G. S., de Louvois J. Microflora of the vagina during pregnancy. In The normal microbial flora of man, eds. F.A. Skinner, Y.G. Carr, pp. 155-185. Academic Press, London (1974)
- 24 Pheifer T. A., Forsyth P. S., Durfee M. A., Pollock H. M., Holmes K. K. Nonspecific vaginitis: role of *Haemophilus vaginalis* and treatment with metronidazole. New Engl. J. Med. 298, 1429-1434 (1978)
- 25 Roy S., Sharma M., Ayyagari A., Malhotra S. A quantitative microbiological study of bacterial vaginosis. Indian J. Med. Res. 100, 172-176 (1994)
- 26 Spiegel C. A., Amsef R., Eschenbach D. E., Schoenknecht F., Holmes K. K. Anaerobic bacteria in nonspecific vaginitis. New Engl. J. Med. 306, 601-607 (1980)
- 27 Sobel, J. D. Genital candidiasis. In G. P. Bodey. Candidiasis: pathogenesis, diagnosis, and treatment, ed., 2.ed. Vol. 225. Raven Press, New York (1993)
- 28 Wood J. R., Sweet R. L., Catena A., Hadley W. K., Robbie M. In vitro adherence of *Lactobacillus* species to vaginal epithelial cells. Am. J. Obstetr. Gynecol. 153, 740-743 (1985)
- 29 Bouhnik Y. Survie et effets chez l'homme des bactéries ingérées dans les laits fermentés. Lait 73, 241-247 (1993)
- 30 Conway P. L., Gorbach S. L., Goldin B. R. Survival of lactic acid bacteria in the human stomach and adhesion to intestinal cells. J. Dairy Sci. 70, 1-12 (1987)
- 31 Gilliland S. E., Speck M. L., Nauyok G. F., Giesbrecht F. G. Influence of consuming nonfermented milk containing *Lactobacillus acidophilus* on fecal flora of healthy males. J. Dairy Sci. 61, 1-10 (1978)
- 32 Marteau P., Pochart P., Bouhnik Y., Zidi S., Goderel I., Rambaud J. C. Survie, dans l'intestin grêle, de *Lactobacillus acidophilus* et *Bifidobacterium* sp. ingérés dans un lait fermenté. Une base rationnelle à l'utilisation de probiotiques chez l'homme. Gastroentérol. Clin. Biol. 16, 25-28 (1992)
- 33 Johansson M.L., Molin G., Jeppson B., Nobaek S., Ahné S., Bengmark S. Administration of different *Lactobacillus* strains in fermented oatmeal soup: in vivo colonization of human intestinal mucosa and effect on the indigenous flora. Appl. Environ. Microbiol. 59, 15-20 (1993)
- 34 Patel J. R., Dave J. M., Dave R. I., Sannabhadti S. S. Effect of feeding milk fermented with mixed culture of human strains of lactobacilli on faecal lactobacilli and coliform counts in human test sub-

Produkt	deklarierte Laktobazillen	Isolierte Laktobazillen			andere isolierte Bakterien	
		Gattung	H ₂ O ₂	Menge (kbE/g)	Gattung	Menge (kbE/g)
Joghurt	k.A.	<i>L.delbrueckii</i> ssp. <i>bulgaricus</i>	+	k.A.	keine	k.A.
	k.A.	<i>L.delbrueckii</i> ssp. <i>bulgaricus</i>	+	k.A.	keine	k.A.
	k.A.	<i>L.delbrueckii</i> ssp. <i>bulgaricus</i>	+	k.A.	keine	k.A.
Acidophilus-Milch	<i>L.acidophilus</i>	<i>L.acidophilus</i>	-	k.A.	keine	k.A.
	<i>L.acidophilus</i>	<i>L.acidophilus</i>	+	k.A.	<i>Str. mitis</i> , <i>Pseudomonas</i>	k.A.
Acidophilus-Pulver	<i>L.acidophilus</i>	<i>L.casei</i> ssp. <i>rhamnosus</i>	+	10 ⁶	<i>Clostridium sporogenes</i> , <i>E.faecium</i>	10 ² , 10 ⁵
	<i>L.acidophilus</i> , <i>bulgaricus</i> , <i>bifidus</i> , <i>thermophilus</i> , <i>salivarius</i>	<i>L.casei</i> ssp. <i>rhamnosus</i>	+	10 ⁴	<i>E.faecium</i>	10 ⁵
	<i>L.acidophilus</i> , <i>bifidus</i> , <i>Str.faecium</i>	<i>L.casei</i> ssp. <i>rhamnosus</i>	-	10 ⁶	<i>E.faecium</i>	10 ⁶
	<i>L.acidophilus</i>	<i>L.casei</i> ssp. <i>rhamnosus</i>	-	10 ⁶	<i>E.faecium</i>	10 ⁵
Acidophilus-Kapseln	<i>L.acidophilus</i> , <i>bulgaricus</i> , <i>Str.thermophilus</i>	<i>L.acidophilus</i>	-	10 ²	keine	10 ¹
	<i>L.acidophilus</i>	<i>L.casei</i> ssp. <i>rhamnosus</i>	+	10 ⁴	<i>E.faecium</i>	10 ³
	<i>L.acidophilus</i> , <i>bulgaricus</i> , <i>Str.thermophilus</i>	<i>L.casei</i> ssp. <i>rhamnosus</i>	+	10 ⁶	<i>E.faecium</i>	10 ¹
	<i>L.acidophilus</i>	<i>L.casei</i> ssp. <i>rhamnosus</i>	+	10 ³	<i>E.faecium</i>	10 ²
	<i>L.acidophilus</i>	<i>L.casei</i> ssp. <i>rhamnosus</i>	-	10 ⁷	<i>E.faecium</i>	10 ²
	<i>L.acidophilus</i>	<i>L.casei</i> ssp. <i>rhamnosus</i>	-	10 ⁷	<i>E.faecium</i>	10 ¹
Acidophilus-Tabletten	<i>L.acidophilus</i> , <i>bulgaricus</i>	<i>L.acidophilus</i>	+	10 ⁴	<i>E.faecium</i>	10 ²

kbE = koloniebildende Einheiten, k.A. = keine Angaben
E. = *Enterococcus*, L. = *Lactobacillus*, Str. = *Streptococcus*

Tab. 2: Mikrobiologische Untersuchung verschiedener, auf dem amerikanischen Markt erhältlicher Laktobazillenprodukte [87]

- jects. Indian J. Dairy Sci. 45, 379-382 (1992)
- 35 Saxelin M., Pessi T., Salminen S. Fecal recovery following oral administration of *Lactobacillus* strain GG (ATCC 53103) in gelatine capsules to healthy volunteers. Int. J. Food Microbiol. 25, 199-203 (1995)
 - 36 Bernet M. F., Brassart D., Neeser J. R., Servin A. L. Adhesion of human bifidobacterial strains to cultured human intestinal epithelial cells and inhibition of enteropathogen-cell interactions. Appl. Environ. Microbiol. 59, 4121-4128 (1993)
 - 37 Bernet M. F., Brassart D., Neeser J. R., Servin A. L. *Lactobacillus acidophilus* LA 1 binds to cultured human intestinal cell lines and inhibits cell attachment and cell invasion by enterovirulent bacteria. Gut 35, 483-489 (1994)
 - 38 Chauvière G., Coconnier M. H., Kernéis S., Fourniat J., Servin A. L. Adhesion of human *Lactobacillus acidophilus* strain LB to human enterocyte-like caco-2 cells. J. Gen. Microbiol. 138, 1689-1696 (1992)
 - 39 Coconnier M.-H., Klaenhammer T. R., Kernéis S., Bernet M.-F., Servin A. L. Protein-mediated adhesion of *Lactobacillus acidophilus* BG2F04 on human enterocyte and mucus-secreting cell lines in culture. Appl. Environ. Microbiol. 58, 2034-2039 (1992)
 - 40 Elo S., Saxelin M., Salminen S. Attachment of *Lactobacillus casei* strain GG to human colon carcinoma cell line Caco-2: comparison with other dairy strains. Lett. Appl. Microbiol. 13, 154-156 (1991)
 - 41 Sobel J.D., Myers P., Kaye D., Levison M.E. Adherence of *Candida albicans* to human vaginal and buccal epithelial cells. J. Infect. Dis. 143, 76-83 (1981)
 - 42 Velraeds M. M. C., van der Mei H. C., Reid G., Busscher H. J. Inhibition of initial adhesion of uropathogenic *Enterococcus faecalis* by biosurfactants from *Lactobacillus* isolates. Appl. Environ. Microbiol. 62, 1958-1963 (1996)
 - 43 Metchnikoff E. The prolongation of life. G.P. Putman and Son, New York (1907)
 - 44 Bruce A. W., Reid G. Intravaginal instillation of lactobacilli for prevention of recurrent urinary tract infections. Can. J. Microbiol. 34, 339-343 (1988)
 - 45 McGroarty J. A., Reid G. Detection of a lactobacillus substance that inhibits *Escherichia coli*. Can. J. Microbiol. 34, 974-978 (1988)
 - 46 Reid G., McGroarty J. A., Angotti R., Cook R. L. *Lactobacillus* inhibitor production against *Escherichia coli* and coaggregation ability with uropathogens. Can. J. Microbiol. 34, 344-351 (1988)
 - 47 Löser A. Zentralbl. Gynäkol. 44, 417 (1920), zitiert nach [10]
 - 48 Rindi V. Minerva ginecolog. 7, 621 (1955), zitiert nach [10]
 - 49 Sandler B. *Lactobacillus* for vulvovaginitis. Lancet 2, 791-792 (1979)
 - 50 Will T. E. *Lactobacillus* overgrowth for treatment of moniliary vulvovaginitis. Lancet 2, 482 (1979)
 - 51 de Oliveira J. G. J. Clinica Cirurgica Lisboa 7, 205 (1956), zitiert nach [10]
 - 52 Mohler R. W., Brown C. P. Döderlein's bacillus in the treatment of vaginitis. Am. J. Obstetr. Gynecol. 25, 718-723 (1933)
 - 53 Kanne B., Patz B., Wackerle L. Lokale Behandlung vaginaler Infektionen mit DÖDERLEIN-Keimen und Estriol im Klimakterium und Senium. Der Frauenarzt 3, 35-40 (1986)
 - 54 Parent D., Bossens M., Bayot D., Kirkpatrick C., Graf F., Wilkinson F.E., Kaiser R.R. Therapy of bacterial vaginosis using exogenously-applied *Lactobacilli acidophili* and a low dose of estriol: a placebo-controlled multicentric clinical trial. Arzneimittelforschung 46, 68-73 (1996)
 - 55 Siboulet A. [Vaccination against nonspecific bacterial vaginosis. Double-blind study of Gynatren]. Gynäkolog. Rdsch. 31, 153-160 (1991)
 - 56 Gunston K. D., Fairbrother P. F. Treatment of vaginal discharge with yoghurt. South Afr. Med. J. 49, 675-676 (1975)
 - 57 Chimura T., Funayama T., Murayama K., Numazaki M. [Ecological treatment of bacterial vaginosis]. Jpn. J. Antibiot. 48, 432-436 (1995)
 - 58 Collins E. B., Hardt P. Inhibition of *Candida albicans* by *Lactobacillus acidophilus*. J. Dairy Sci. 63, 830-832 (1980)
 - 59 Neri A., Sabah G., Samra Z. Bacterial vaginosis in pregnancy treated with yoghurt. Acta Obstetr. Gynecol. Scand. 72, 17-19 (1993)
 - 60 Fredricsson B., Englund K., Weintraub L., Ölund A., Nord C. E. Ecological treatment of bacterial vaginosis. Lancet I, 276 (1987)
 - 61 Fredricsson B., Englund K., Weintraub L., Ölund A., Nord C. E. Bacterial vaginosis is not a simple ecological disorder. Gynecol. Obstetr. Invest. 28, 156-160 (1989)
 - 62 Hilton E., Isenberg H. D., Alperstein P., France K., Borenstein M. T. Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* as prophylaxis for candidal vaginitis. Ann. Intern. Med. 116, 353-357 (1992)
 - 63 Shalev E., Battino S., Weiner E., Colodner R., Keness Y. Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* compared with pasteurized yogurt as prophylaxis for recurrent candidal vaginitis and bacterial vaginosis. Arch. Family Med. 5, 593-596 (1996)
 - 64 Lidbeck A., Gustafsson J.-A., Nord C. E. Impact of *Lactobacillus acidophilus* supplements on the human oropharyngeal and intestinal microflora. Scand. J. Infect. Dis. 19, 531-537 (1987)
 - 65 Wylie J. G., Henderson A. Identity and glycogen-fermenting activity of lactobacilli isolated from the vagina of pregnant women. J. Med. Microbiol. 2, 363-366 (1969)
 - 66 Boeke A. J. P., Dekker J. H., van Eijk J. T. M., Kostense P. J., Bezemer P. D. Effect of lactic acid suppositories compared with oral metronidazole and placebo in bacterial vaginosis - a randomised clinical trial. Genitour. Med. 69, 388-392 (1993)
 - 67 Dahiya R. S., Speck M. L. Hydrogen peroxide formation by lactobacilli and its effect on *Staphylococcus aureus*. J. Dairy Sci. 51, 1568-1572 (1968)
 - 68 Klebanoff S. J., Hillier S. L., Eschenbach D. A., Waltersdorff A. M. Control of the microbial flora of the vagina by H202-generating lactobacilli. J. Infect. Dis. 164, 94-100 (1991)
 - 69 Mardh P.-A., Soltesz L. V. In vitro interactions between lactobacilli and other microorganisms occurring in the vaginal flora. Scand. J. Infect. Dis. Suppl. 40, 47-51 (1983)
 - 70 Skarin A., Sylwan J. Vaginal lactobacilli inhibiting growth of *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* and other bacterial species cultured from vaginal content of women with bacterial vaginosis. Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. Section B 94, 399-403 (1986)
 - 71 Fitzsimmons N., Berry D. R. Inhibition of *Candida albicans* by *Lactobacillus acidophilus*: evidence for the involvement of a peroxidase system. Microbios 80, 125-133 (1994)
 - 72 Guillot N. Production by *Lactobacillus acidophilus* of a substance active against *Candida albicans*. Ann. Inst. Pasteur 95, 194-207 (1958)
 - 73 Nezdariłova J. Interactions between vaginal lactobacilli and other microorganisms in the vaginal flora. Scripta med. 65, 135-141 (1992)
 - 74 Barefoot, S. F., Klaenhammer, T. R. Purification and characterization of the *Lactobacillus acidophilus* bacteriocin lactacin B. Antimicrob. Agents Chemother. 26, 328-334 (1984)
 - 75 ten Brink B., Minekus M., van der Vossen J. M. B. M., Leer R. J., Huis in't Veld J. H. J. Antimicrobial activity of lactobacilli: preliminary characterization and optimization of production of acidocin B, a novel bacteriocin produced by *Lactobacillus acidophilus* M46. J. Appl. Bacteriol. 77, 140-148 (1994)
 - 76 Collins E. B., Aramaki K.. Production of hydrogen peroxide by *Lactobacillus acidophilus*. J. Dairy Sci. 63, 353-357 (1980)
 - 77 Gonzalez S. N., Nadra Chaud C. A., Apella M. C., Strasser de Saad A. M., Oliver G. Evidence of superoxide dismutase in *Lactobacillus acidophilus*. Chem. Pharmaceut. Bull. 39, 1065-1067 (1991)
 - 78 Muriana P. M., Klaenhammer T. R. Purification and partial characterization of lactacin-F, a bacteriocin produced by *Lactobacillus acidophilus*. Appl. Environ. Microbiol. 57, 114-121 (1991)
 - 79 Shahani K. M., Vakil J. R., Kilara A. Natural antibiotic activity of *Lactobacillus acidophilus* and *bulgaricus*. II. Isolation of acidophilin from *L. acidophilus*. Cult. Dairy Prod. J. 12, 8-11 (2) (1977)
 - 80 Tahara T., Kanatani K., Yoshida K., Miura H., Sakamoto M., Oshimura M. Purification and some properties of acidocin 8912, a novel bacteriocin produced by *Lactobacillus acidophilus* TK8912. Biosci. Biotechnol. Biochem. 56, 1212-1215 (1992)
 - 81 Tahara T., Oshimura M., Umezawa C., Kanatani K. Isolation, partial characterization, and mode of action of acidocin J1132, a two-component bacteriocin produced by *Lactobacillus acidophilus* JCM 1132. Appl. Environ. Microbiol. 62, 892-897 (1996)
 - 82 Toba T., Yoshioka E., Itoh T. Acidophilucin A, a new heat-labile bacteriocin produced by *Lactobacillus acidophilus* LAPT 1060. Lett. Appl. Microbiol. 12, 106-108 (1991)
 - 83 Vincent J. G., Veomett R. C., Riley R. F. Antibacterial activity associ-

- ated with *Lactobacillus acidophilus*. J. Bacteriol. 78, 477-484 (1959)
- 84 Gilliland S. E., Speck M. L. Instability of *Lactobacillus acidophilus* in yogurt. J. Dairy Sci. 60, 1394-1398 (1977)
- 85 Hull R. R., Roberts A. V., Mayes J. J. Survival of *Lactobacillus acidophilus* in yoghurt. Austr. J. Dairy Technol. 39, 164-166 (1984)
- 86 Shah N. P., Lankaputhra W. E. V., Britz M. L., Kyle W. S. A. Survival of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum* in commercial yoghurt during refrigerated storage. Int. Dairy J. 5, 515-521 (1995)
- 87 Hughes V. L., Hillier S. K. Microbiologic characteristics of *Lactobacillus* products used for colonization of the vagina. Obstetr. Gynecol. 75, 244-248 (1990)
- 88 Hamilton-Miller J. M. T., Shah S., Smith C. T. "Probiotic" remedies are not what they seem. Br. Med. J. 312, 55-56 (1996)
- 89 Zhong W., Millsap K., Bialkowska-Hobrzanska H., Reid G. Differentiation of *Lactobacillus* species by molecular typing. Appl. Environ. Microbiol. 64, 2418-2423 (1998)
- 90 Drutz D. J. *Lactobacillus* prophylaxis for *Candida* vaginitis. Ann. Intern. Med. 116, 419-420 (1992)

Anschrift der Autoren:

Dr. R. Sieber

*Eidg. Forschungsanstalt für Milchwirtschaft, Liebefeld
CH-3003 Bern*

Dr. med. U.-T. Dietz

*Bezirksspital Fraubrunnen
CH-3303 Jegenstorf*