

Vaginomdiagnostik – eine neue Ära in der gynäkologischen Infektiologie



OPEN ACCESS

Genitale Infektionen stellen ein häufiges Problem in der gynäkologischen Sprechstunde dar. Die Diagnose ergibt sich aus der Anamnese und dem Befund der gynäkologischen Untersuchung. Dabei wird ein Nativpräparat zur direkten mikroskopischen Beurteilung angefertigt. Zusätzlich wird typischerweise ein bakteriologischer Abstrich entnommen. Die Therapie folgt entsprechenden Leitlinien – so werden bei einer bakteriellen Vaginose meist Metronidazol oder Clindamycin topisch oder systemisch verordnet.

In der klinischen Routine zeigt sich, dass beim oben beschriebenen Vorgehen die Rezidivrate zwischen 30–60% liegt. Hierfür gibt es mehrere Erklärungen:

1. Durch die antibiotische Therapie wird oft auch die physiologische Laktobazillen-Flora der Vaginalschleimhaut beeinträchtigt. Das begünstigt eine Re-Infektion.
2. Im bakteriologischen Standardabstrich wird nur ein geringer Anteil der potenziell pathogenen Keime erfasst. Viele Keime, die als Verursacher der bakteriellen Vaginose infrage kommen, lassen sich nur schlecht oder gar nicht anzüchten und entgehen somit dem Nachweis. Damit geht die antibiotische Therapie oftmals an den relevanten pathogenen Keimen vorbei.

Neue mikrobiologische Methoden – auf der Grundlage des Next-Generation Sequencing (NGS) können die gesamte Keimbildung z. B. im Darm (= Darm-Mikrobiom) oder im Bereich der Vaginalschleimhaut (= Vaginom) erfassen und damit auch eine Vielzahl potenziell pathogener Keime identifizieren. Quantitativ wird das Vaginom normalerweise durch Laktobazillenarten (*Lactobacillus* species) dominiert, jedoch lassen sich in Abhängigkeit vom Gesundheitszustand insgesamt ca. 300 Bakterienarten nachweisen [1]. Diese Artenvielfalt wird mit dem Shannon-Index beschrieben: Je höher der Index, desto

mehr Bakterienarten lassen sich nachweisen.

Um die jeweilige Zusammensetzung der Keimbildung klassifizieren und vergleichen zu können, wurde zusätzlich der Begriff „Community State Types“ (CSTs) eingeführt [2, 3]. Ursprünglich wurden 5 CSTs beschrieben (► **Tab. 1**), mit zunehmender Datenfülle zeigt sich jedoch die Notwendigkeit der Unterscheidung in bis zu 12 CSTs, um die tatsächliche Komplexität des Vaginoms zu beschreiben.

Veränderung der Keimbildung im Lebenszyklus und Bedeutung der Laktobazillen

Unmittelbar nach der Geburt überwiegen bei Neugeborenen unter dem Einfluss des mütterlichen Östrogens Laktobazillen in der Vagina. Während der Kindheit steigt die Artenvielfalt an, um mit Beginn der Menarche in Abhängigkeit von den Tanner-Stadien wieder abzunehmen [4]. Grund hierfür ist die Erhöhung der Anteile von Laktobazillen in der Vaginalflora, was wiederum durch die Bildung von Laktat zu einer Abnahme des pH-Wertes führt [5–7].

Es konnten inzwischen mehr als 120 Arten von Laktobazillen identifiziert werden. Die wichtigsten Arten von Laktobazillen in der Vagina sind *Lactobacillus crispatus* (CST I), *Lactobacillus gasseri* (CST II), *Lactobacillus iners* (CST III) und *Lactobacillus jensenii* (CST V). Durch die Adhärenz von Laktobazillen an Epithelzellen, Bildung von Bakteriozinen und Senkung des pH-Wertes sowie Produktion von H₂O₂ bauen Laktobazillen einen Abwehrmechanismus gegen das Eindringen pathogener Mikroorganismen auf [8–10].

Hierzu kommt es vor allem auf die Bildung von Laktat an. Es existieren 2 Isoformen: D-Laktat und L-Laktat. Während D-Laktat

► **Tab. 1** Klassifikation der Community State Types entsprechend dem jeweiligen Leitkeim. Daten nach [2].

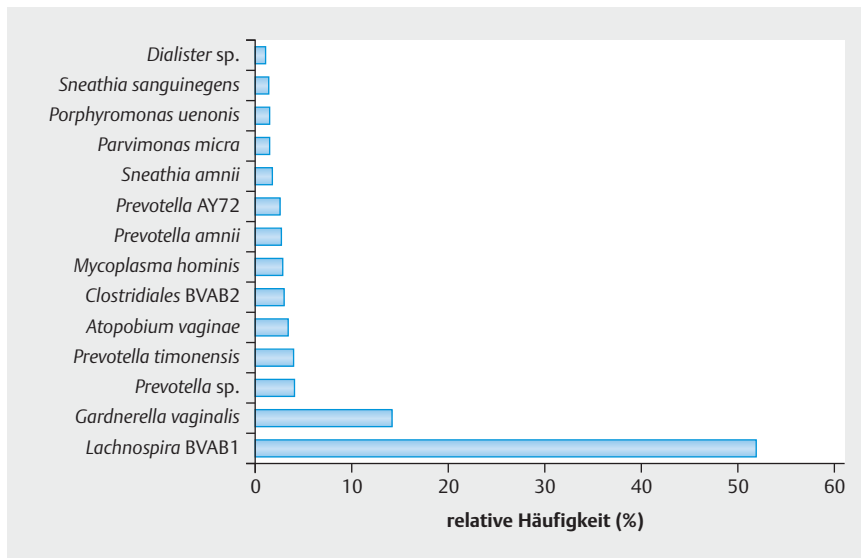
Leitkeim	CST
<i>Lactobacillus crispatus</i>	I
<i>Lactobacillus gasseri</i>	II
<i>Lactobacillus iners</i>	III
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Atopobium vaginae</i>	IV
<i>Lactobacillus jensenii</i>	V

eine ausgesprochene Schutzwirkung am Vaginalepithel entfaltet, trägt L-Laktat kaum etwas zum Schutz vor pathogenen Keimen bei. Nun unterscheiden sich die verschiedenen Laktobazillenarten u. a. hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur D- und L-Laktat-Bildung: *L. crispatus*, *L. gasseri* und *L. jensenii* bilden sowohl D- als auch L-Laktat, während *L. iners* überwiegend L-Laktat bildet [11].

Ein hoher Anteil an *L. iners* – mit überwiegender L-Laktat-Bildung – führt somit zu einem erhöhten Risiko für die Besiedlung der Vaginalschleimhaut mit pathogenen Keimen wie z. B. *Gardnerella vaginalis* oder *Chlamydia trachomatis* [12–14]. Damit wird deutlich, dass es bei der Analyse des Vaginoms entscheidend darauf ankommt, die vorhandenen Laktobazillenarten genau zu identifizieren, um zwischen D- und L-Laktat-Bildnern differenzieren zu können und damit das Risikopotenzial für eine bakterielle Vaginose abschätzen zu können.

Bakterielle Vaginose

Die Prävalenz des Krankheitsbildes der bakteriellen Vaginose (BV) beträgt in Abhängigkeit von der geografischen Region und der Ethnizität zwischen 23% in Europa und 33% bei Afroamerikanerinnen [15]. Folgen einer BV sind nicht nur lokale Veränderungen wie Ausfluss oder Geruchsbildung, sondern das Bestehen einer BV hat auch einen negativen Einfluss auf den Ver-



► **Abb. 1** Typische Zusammensetzung des Vaginoms bei einer Patientin mit bakterieller Vaginose.

lauf einer Schwangerschaft, den Erfolg einer In-vitro-Fertilisation oder auf die Suszeptibilität für sexuell übertragbare Erkrankungen [16–19]. Die Pathogenese der BV ist komplex, es kann aber nach heutigen Erkenntnissen davon ausgegangen werden, dass vor allem Bakterien aus der *G. vaginalis*-Gruppe in Kombination mit weiteren pathogenen Keimen ursächlich an der Entstehung einer bakteriellen Vaginose beteiligt sind [20–22].

Bereits vor mehreren Jahren konnten Subgruppen von *G. vaginalis* identifiziert werden, die sich vor allem im Hinblick auf ihre Virulenzfaktoren (Bildung von Biofilmen, Expression von Sialidasen und Vaginolysin) unterscheiden. Die Ausprägung dieser Virulenzfaktoren entscheidet darüber, ob es sich um einen eher pathogenen Subtyp von *G. vaginalis* handelt, oder um einen eher apathogenen Subtyp, der mehr oder weniger der physiologischen Schleimhautflora zuzurechnen ist [23].

Letztendlich ist bei der BV von einem polymikrobiellen Geschehen auszugehen, sodass neben *G. vaginalis* meist noch weitere potenziell pathogene Keime gefunden werden, wie z.B. *Atopobium vaginae*, *Bacterial Vaginosis associated Bacteria* (BVAB 1 und 2), *Mageeibacillus indolicus* (BVAV 3), *Mobiluncus curtisii*, *Mobiluncus mulieris*, *Sneathia sanguinegens* und andere Spezies [24–26] (► **Abb. 1**).

Um das Krankheitsbild einer BV zu definieren und sicher zu diagnostizieren, ist es folglich notwendig, alle vorhandenen Bakterienarten zu identifizieren, um hieraus individualisierte Therapieempfehlung ableiten zu können. Ziel einer individualisierten Therapie ist es, die als pathogen einzuschätzenden Bakterienarten in ihrer Zahl zu vermindern oder, wenn möglich, zu eliminieren und gleichzeitig das Wachstum von Laktobazillen, insbesondere *L. crispatus*, *L. jensenii* und *L. gasseri*, zu fördern.

Klinischer Einsatz der Vaginom-Analyse

Die Vaginom-Analyse bietet im Vergleich zur mikrobiologischen Standarddiagnostik Vorteile bei Patientinnen mit rezidivierenden bakteriellen Vaginosen sowie bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch/habituellen Aborten und Frühgeburtsneigung.

Rezidivierende bakterielle Vaginose

Wohl jeder Frauenarzt kennt Patientinnen, die immer und immer wieder mit bakteriellen Vaginosen vorstellig werden und bei denen bereits mehrfach eine entsprechende Antibiose z.B. mit Metronidazol

und/oder Clindamycin durchgeführt wurde. Ein Grund für die hohe Rate an Re-Infektionen liegt u. a. in dem für Metronidazol und Clindamycin jeweils unterschiedlichen Wirkspektrum: *G. vaginalis* und *A. vaginae* sind zwar gegen Clindamycin empfindlich, nachteilig ist aber die gleichzeitige Wirksamkeit von Clindamycin gegen Laktobazillen. Somit können zwar *G. vaginalis* und *A. vaginae* durch die Behandlung meist eliminiert werden, gleichzeitig führt dies jedoch zur Depletion der protektiven Laktobazillen.

Metronidazol ist – im Gegensatz zu Clindamycin – gegen Laktobazillen nicht wirksam, aber gleichzeitig sind auch die *G. vaginalis*-Subgruppen A und D gegen Metronidazol resistent. Die Metronidazol-Behandlung führt somit in vielen Fällen offensichtlich nur zu einer Teil-Elimination von *G. vaginalis* [27].

Ein weiterer Grund für häufige Rezidive einer bakteriellen Vaginose liegt in dem heterogenen Keimspektrum: Neben den o.g. „typischen“ Erregern (*G. vaginalis*/*A. vaginae*) findet sich meist eine Vielzahl potenziell pathogener Keime, die ggf. gar nicht auf Metronidazol oder Clindamycin ansprechen.

Mit der Vaginom-Analytik ist nun der Nachweis des gesamten Keimspektrums möglich, ebenso die Identifizierung entsprechender Subgruppen. Damit eröffnet sich – im Gegensatz zum bisherigen Vorgehen – die Möglichkeit einer gezielten antibiotischen Therapie zur Elimination der pathogenen Keime sowie die Option zur Gabe von Probiotika zur (Wieder-)Herstellung des physiologischen Keimspektrums.

Unerfüllter Kinderwunsch/habituelle Aborte

Bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch und ebenso bei Frauen mit habituellen Aborten lässt sich mit der herkömmlichen mikrobiologischen Diagnostik meist keine spezifische Infektion als Ursache der Infertilität nachweisen. Unter anderem deshalb empfiehlt auch die aktuelle Leitlinie zur Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Be-

handlung zwar ein Screening auf eine chronische Chlamydieninfektion, allerdings darüber hinaus keine spezifische Diagnostik zum Ausschluss genitaler Infektionen [28]. Hier bietet die Vaginom-Analytik neue Ansatzpunkte: es konnte gezeigt werden, dass pathologische Veränderungen des Vaginoms sich unmittelbar auf die Erfolgswahrscheinlichkeit einer IVF-Behandlung auswirken. Es gibt einen direkten Zusammenhang zwischen dem vorliegenden Community State Type (CST) und der Konzeptionschance sowie der klinischen Schwangerschaftsrate bei reproduktionsmedizinischen Behandlungen.

Es erscheint daher sinnvoll, vor Einleitung einer IVF/ICSI-Behandlung eine Vaginomdiagnostik vorzunehmen [29–31].

Auch in der aktuellen Leitlinie zu habituellen Aborten wird ein generelles Screening auf vaginale Infektionen außerhalb der im Rahmen der Schwangerenvorsorge üblichen Untersuchungen abgelehnt, da bislang unklar war, ob es einen Zusammenhang zwischen habituellen Aborten und Infektionen gibt [32].

Mit Anwendung der Vaginom-Analytik konnte jedoch gezeigt werden, dass bei Frauen mit Abort die Diversität des Keimspektrums signifikant erhöht war ($p = 0,003$) und gleichzeitig eine Depletion der Laktobazillen vorlag ($p = 0,005$) [33]. Darüber hinaus konnte – im Gegensatz zur früheren Lehrmeinung – nachgewiesen werden, dass das Endometrium mikrobiell besiedelt und keineswegs steril ist, dabei gibt es eine große Übereinstimmung des vaginalen mit dem endometrialen Keimspektrum. Erwartungsgemäß war die Anzahl der Bakterien im Uterus im Verhältnis zur Vagina um 2–4 \log_{10} -Stufen niedriger [34, 35].

Bei Frauen mit habituellen Aborten oder Implantationsstörungen bei IVF/ICSI-Behandlungen können wir nach gegenwärtiger Datenlage davon ausgehen, dass es mithilfe der Vaginom-Analytik gelingen wird, aus der Gruppe der „idiopathischen Fälle“ diejenigen zu identifizieren, bei denen eine genitale Infektion als (Teil-)Ursache des Geschehens gefunden werden kann. Damit eröffnet sich dann grundsätz-

lich die Möglichkeit einer individualisierten Behandlung.

Prävention der Frühgeburt

Neben anderen Faktoren gelten intrauterine Infektionen als eine potenzielle Ursache von Frühgeburten [36]. Diese Infektionen lassen sich mit konventionellen mikrobiologischen Techniken kaum nachweisen, da der direkte Zugang zum intrauterinen Kompartiment nur bedingt gegeben ist und sich zahlreiche potenziell pathogene Keime dem Nachweis durch Standard-Kulturtechniken entziehen.

Laktobazillen spielen – wie auch außerhalb der Schwangerschaft – eine wichtige Rolle zur Abwehr potenziell pathogener Keime. Es konnte gezeigt werden, dass das Risiko für vaginale Infektionen und daraus resultierende Schwangerschaftskomplikationen davon abhängt, welche Laktobazillus-Spezies nachweisbar ist: Bei Frauen mit Dominanz von *L. iners* zeigten sich im Vergleich zu Frauen mit Dominanz von *L. crispatus* erhöhte Entzündungsmarker in der Amnionflüssigkeit. Daraus resultierte in letzter Konsequenz ein erhöhtes Frühgeburtsrisiko [37].

Liegt eine manifeste Infektion vor, die zu entsprechenden Frühgeburtsbestrebungen führt, so muss sofort eine entsprechende Therapie eingeleitet werden. In einer solchen Situation kommt die Vaginom-Analytik gewissermaßen zu spät – schon durch die Befundlaufzeit von mehreren Tagen. Die Vaginom-Analytik zielt vielmehr darauf ab, bereits im Vorfeld eines Frühgeburtsereignisses – idealerweise sogar vor der Schwangerschaft – pathologische Veränderungen der vaginalen Keimbildung zu erfassen, um dann gezielt präventive Maßnahmen einleiten zu können. Dabei geht es nicht nur um die Elimination potenziell pathogener Mikroorganismen, sondern um die Wiederherstellung eines physiologischen Vaginoms mit Laktobazillen der entsprechenden Subtypen.

Praktisches Vorgehen

Für die Praxis kann nun unter Berücksichtigung der konventionellen mikrobiologi-

schen Diagnostik und der Vaginom-Analytik folgendes Vorgehen bei vaginalen Infektionen empfohlen werden:

- **akute (Erst-)Infektion:** konventioneller bakteriologischer Abstrich zum Nachweis von typischen Erregern der bakteriellen Vaginose. Je nach Befund ggf. Antibiose nach Leitlinie.
- **Verdacht auf sexuell übertragbare Erreger:** molekularbiologische Methoden (PCR) sowie ggf. Antikörpernachweis im Serum. Je nach Befund ggf. Antibiose nach Leitlinie und Meldung an die Gesundheitsbehörden.
- **Rezidivierende bakterielle Vaginose/unerfüllter Kinderwunsch/habituelle Aborte/Frühgeburtsneigung:** vollständige Analyse des Vaginoms mittels Sequenzierung bakterieller Genome zur Erfassung sämtlicher Bakterienarten sowie Identifikation der entsprechenden Subgruppen. In Abhängigkeit vom gefundenen Keimspektrum und deren Subgruppen kann daraus eine individualisierte Therapieempfehlung abgeleitet werden, unter Einsatz einer zielgerichteten Antibiose, die ggf. durch die Gabe entsprechender Probiotika ergänzt wird. Damit lässt sich das Rezidivrisiko bei bakteriellen Vaginosen senken, und Paare mit „idiopathischer Infertilität“ können einer individualisierten Therapie zugeführt werden.

Interessenkonflikt

Prof. Heizmann sowie Prof. Keck sind Angestellte der amedes GmbH, Hamburg.

Autorinnen/Autoren



Wolfgang R. Heizmann
Prof. Dr. med., amedes Holding GmbH, Hamburg



Christoph Keck
Prof. Dr. med., Vice President Medical Affairs, amedes Holding GmbH, Hamburg

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Christoph Keck
amedes Holding GmbH
Haferweg 40
22769 Hamburg
Christoph.Keck@amedes-group.com

Literatur

- [1] Rojo D, Méndez-García C, Raczowska BA et al. Exploring the human microbiome from multiple perspectives: factors altering its composition and function. *FEMS Microbiol Rev* 2017; 41: 453–478
- [2] Ravel J, Gajer P, Abdo Z et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108 (Suppl. 1): 4680–4687
- [3] Brooks JP, Buck GA, Chen G et al. Changes in vaginal community state types reflect major shifts in the microbiome. *Microb Ecol Health Dis* 2017; 28: 1303265
- [4] Hickey RJ, Zhou X, Settles ML et al. Vaginal microbiota of adolescent girls prior to the onset of menarche resemble those of reproductive-age women. *mBio* 2015; 6: e00097-15
- [5] Aldunate M, Srbnovski D, Hearps AC et al. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis. *Front Physiol* 2015; 6: 164
- [6] Mirmonsef P, Hotton AL, Gilbert D et al. Free glycogen in vaginal fluids is associated with *Lactobacillus* colonization and low vaginal pH. *PLoS One* 2014; 9: e102467
- [7] O'Hanlon DE, Moench TR, Cone RA. Vaginal pH and microbicidal lactic acid when lactobacilli dominate the microbiota. *PLoS One* 2013; 8: e80074
- [8] Ocaña VS, Nader-Macías ME. Vaginal lactobacilli: self- and co-aggregating ability. *Br J Biomed Sci* 2002; 59: 183–190
- [9] Maldonado-Barragán A, Caballero-Guerrero B, Martín V et al. Purification and genetic characterization of gassericin E, a novel co-culture inducible bacteriocin from *Lactobacillus gasseri* EV1461 isolated from the vagina of a healthy woman. *BMC Microbiol* 2016; 16: 37
- [10] Vanechoutte M. The human vaginal microbial community. *Res Microbiol* 2017; 168: 811–825
- [11] Witkin SS, Mendes-Soares H, Linhares IM et al. Influence of vaginal bacteria and D- and L-lactic acid isomers on vaginal extracellular matrix metalloproteinase inducer: implications for protection against upper genital tract infections. *mBio* 2013; 4: e00460-13
- [12] van der Veer C, Bruisten SM, van der Helm JJ et al. The Cervicovaginal Microbiota in Women Notified for Chlamydia trachomatis Infection: A Case-Control Study at the Sexually Transmitted Infection Outpatient Clinic in Amsterdam, The Netherlands. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 24–31
- [13] van Houdt R, Ma B, Bruisten SM et al. Lactobacillus iners-dominated vaginal microbiota is associated with increased susceptibility to Chlamydia trachomatis infection in Dutch women: a case-control study. *Sex Transm Infect* 2018; 94: 117–123
- [14] Tamarelle J, Ma B, Gajer P et al. Nonoptimal Vaginal Microbiota After Azithromycin Treatment for Chlamydia trachomatis Infection. *J Infect Dis* 2020; 221: 627–635
- [15] Peebles K, Vellozo J, Balkus JE et al. High Global Burden and Costs of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm Dis* 2019; 46: 304–311
- [16] Mendling W, Palmeira-de-Oliveira A, Biber S et al. An update on the role of *Atopobium vaginae* in bacterial vaginosis: what to consider when choosing a treatment? A mini review. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 300: 1–6
- [17] Haahr T, Jensen JS, Thomsen L et al. Abnormal vaginal microbiota may be associated with poor reproductive outcomes: a prospective study in IVF patients. *Hum Reprod* 2016; 31: 795–803
- [18] Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K et al. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update* 2016; 22: 116–133
- [19] Moreno I, Codoñer FM, Vilella F et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 684–703
- [20] Leopold S. Heretofore undescribed organism isolated from the genitourinary system. *U S Armed Forces Med J* 1953; 4: 263–266
- [21] Gardner HL, Dukes CD. Haemophilus vaginalis vaginitis: a newly defined specific infection previously classified non-specific vaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 1955; 69: 962–976
- [22] Heizmann WR, Meixner M, Glaubitz R et al. Bedeutung des Mikrobioms für die Pathogenese der bakteriellen Vaginose. *Frauenarzt* 2019; 60: 238–241
- [23] Janulaitiene M, Gegzna V, Barauskiene L et al. Phenotypic characterization of *Gardnerella vaginalis* subgroups suggests differences in their virulence potential. *PLoS One* 2018; 13: e0200625
- [24] Rodriguez Jovita M, Collins MD, Sjödn B et al. Characterization of a novel *Atopobium* isolate from the human vagina: description of *Atopobium vaginae* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1999; 49: 1573–1576
- [25] Austin MN, Rabe LK, Srinivasan S et al. *Mageeibacillus indolicus* gen. nov., sp. nov.: A novel bacterium isolated from the female genital tract. *Anaerobe* 2015; 32: 37–42
- [26] Malaguti N, Bahls LD, Uchimura NS et al. Sensitive Detection of Thirteen Bacterial Vaginosis-Associated Agents Using Multiplex Polymerase Chain Reaction. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 645853
- [27] Schuyler JA, Mordechai E, Adelson ME et al. Identification of intrinsically metronidazole-resistant clades of *Gardnerella vaginalis*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016; 84: 1–3
- [28] NN. Diagnostik und Therapie einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung (ART). AWMF Registriernummer 015-085, Stand 01.02.2019, gültig bis 31.01.2022
- [29] Moreno I, Codoñer FM, Vilella F et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 684–703
- [30] Haahr T, Jensen JS, Thomsen L et al. Abnormal vaginal microbiota may be associated with poor reproductive outcomes: a prospective study in IVF patients. *Hum Reprod* 2016; 31: 795–803
- [31] Singer M, Borg M, Ouburg S et al. The relation of the vaginal microbiota to early pregnancy development during in vitro fertilization treatment-A meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2019; 48: 223–229
- [32] NN. Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten. AWMF Registriernummer 015-050, Stand 01.02.2018, gültig bis 31.01.2021
- [33] Al-Memar M, Bobdiwala S, Fourie H et al. The association between vaginal bacterial composition and miscarriage: a nested case-control study. *BJOG* 2020; 127: 264–274
- [34] Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 611.e1–611.e9
- [35] Kyono K, Hashimoto T, Nagai Y et al. Analysis of endometrial microbiota by 16S ribosomal RNA gene sequencing among infertile patients: a single-center pilot study. *Reprod Med Biol* 2018; 17: 297–306
- [36] Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science* 2014; 345: 760–765
- [37] Kindinger LM, Bennett PR, Lee YS et al. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk. *Microbiome* 2017; 5: 6

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1109-1696>
Geburtsh Frauenheilk 2020; 80: 484–487 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

