



Endometriales Mikrobiom (ebiom) und Kinderwunschbehandlung

Die rasanten Fortschritte der molekularen Diagnostik durch neue Sequenzieretechnologien (NGS = next generation sequencing) änderten in den vergangenen Jahren die Lehrmeinung zur bakteriellen Besiedelung des weiblichen Genitaltrakts: Die strikte Trennung des von Laktobazillen dominierten unteren Genitaltrakts von einem „sterilen“ oberen Genitaltrakt, abgeschottet durch die Zervix, ist nicht mehr aufrecht zu erhalten: Folge der hohen Sensitivität der auf Sequenzierung beruhenden Mikrobiomanalysen, die den Nachweis sehr geringer Mengen bakterieller DNA (sog. „low bio-mass samples“) erlauben, ist, dass von einer - mindestens transienten - bakteriellen Besiedelung der endometrialen Schleimhaut ausgegangen werden kann.

Analysen des endometrialen Mikrobioms im Zusammenhang mit unerfülltem Kinderwunsch und assistierten Re-produktionstechniken (ART) wurden in den letzten Jahren durch unterschiedliche Autoren (4,5,6,7) durchgeführt, um einen möglichen Einfluss zu untersuchen. Indikationen für die Untersuchung des endometrialen Mikrobioms sind i.d.Regel Implantationsversagen, rezidivierende Aborte oder unerklärte Sterilität.

Die aktuelle Literatur spricht von einem Laktobazillen-dominierten endometrialen Mikrobiom (LDM), wenn ihr relativer Anteil bei 80% oder höher liegt. Derzeit gibt es noch keinen Konsens darüber, woher die endometriale Schleimhaut besiedelt wird (aufsteigende vaginale Standortflora, peritonealer Ursprung oder aus Maßnahmen gynäkologischer Behandlungen/Untersuchungen) und wie das Mikrobiom zum Implantationserfolg und dem Erhalt von Schwangerschaften beiträgt. Eine stichprobenartige Auswertung unseres Datensatzes (2484 Patientinnen, Altersmedian 38 Jahre) ergab für 45,3% (1125) ein LDM. Der Datensatz zeigt eine große Heterogenität des Kollektivs in Bezug auf verschiedene Faktoren wie Alter, Ethnizität, Dauer der bisherigen Kinderwunschbehandlung (Hormontherapie, IVF-Versuche) oder klinische Problematik (z.B. Aborte oder Implantationsversagen). Unter den Patientinnen, bei denen keine Dominanz der Laktobazillen festzustellen war, ließen sich in unserem Kollektiv unterschiedliche „ebiom-Typen“ unterscheiden. So wurde neben den Patientinnen mit LDM in einer weiteren Gruppe von 601 Patientinnen dysbiote Bakterien im Endometrium festgestellt, die im Zusammenhang mit einer bakteriellen Vaginose beschrieben wurden. In einer neueren Publikation^[8] postulieren Moreno et al. insbesondere für die Gattungen Atopobium, Bifidobacterium, Chryseobacterium, Gardnerella, Haemophilus, Klebsiella, Neisseria, Staphylococcus und Streptococcus einen negativen Einfluss auf den Erfolg einer Kinderwunschbehandlung.

Weiterhin finden wir regelmäßig „sterile“ Abstrichproben. In diesem Material können wir auch die sehr geringe Menge bakterieller DNA, die gewöhnlich endometrial zu finden ist, nicht mehr nachweisen und erhalten nur mehr „Zufallstreffer“, die von einer Kontamination oder einem bioinformatischen Rechenfehler nicht zu unterscheiden sind. Der mögliche transiente Charakter der endometrialen Besiedelung passt zur Einschätzung, dass „sterile“ Befunde keinen pathologischen Charakter haben. Diese Annahme wird durch unsere Daten und die Ergebnisse von anderen Arbeitsgruppen^[8] unterstützt.

Die Art des Untersuchungsmaterials hat großen Einfluss auf die Interpretation der Ergebnisse. Wir arbeiten mit Abstrichen des Endometriums, die unter Ausschluss des Kontakts zur Vaginalflora entnommen werden (siehe unsere Entnahmeanleitung auf unserem Untersuchungsauftrag). Dies erlaubt die Probenentnahme auf einer größeren Gewebefläche; es werden aber auch Biopsien der Endometriumsschleimhaut untersucht, z.B. bei Verdacht auf eine chronische Endometritis. Die Biopsie ist eine fokale Probenentnahme mit dem Vorteil, dass intrazelluläre Infektionserreger wie *Chlamydia trachomatis* sicherer erfasst werden können. Wir haben uns deshalb für zwei separate Untersuchungen entschieden: Für die Mikrobiom-Untersuchung empfehlen wir einen Abstrich der Gebärmuttersschleimhaut; bei konkretem und begründetem Infektionsverdacht (z.B. Sichtung von Schleimhautläsionen und starken Rötungen im Rahmen einer Hysteroskopie) kann zusätzlich zum Abstrich eine Biopsie mit anschließender Multiplex-PCR (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* / *genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* / *parvum* und *Neisseria gonorrhoeae*) erwogen werden.

Bisher gibt es keine Studien, die therapeutische Maßnahmen im Zusammenhang mit Befunden aus Mikrobiom-Analysen strukturiert untersucht haben. Probiotika werden zum Ausgleich dysbiotischer Zustände auch im Rahmen von Kinderwunschbehandlungen eingesetzt. Nach unserem Kenntnisstand sind in der Literatur nicht-randomisierte Studien zum Einsatz von Probiotika zahlreich und positiv bewertet. Bei Patientinnen mit einem dysbiotischen, endometrialen Schleimhautbefund können in Gesamtschau mit der Patientenhistorie therapeutische Maßnahmen wie sie in der im Juni 2023 erschienenen S2k-Leitlinie Bakterielle Vaginose ^[11] aufgeführt werden, erwogen werden. Antibiotika werden nach klinischem Befund in Einzelfällen eingesetzt. Im Falle von ausgeprägten Dysbiosen sind Kontrolluntersuchungen empfehlenswert.

FAZIT

Die Analyse des endometrialen Mikrobioms mittels NGS ermöglicht eine detaillierte Bestimmung des mikrobiellen Befundes und eine individualisierte Therapie: Dieser Ansatz liefert schon jetzt wertvolle Hinweise für die Behandlung, insbesondere bei schwierigen Fällen. Es ist davon auszugehen, dass in den kommenden Jahren weitere Studien zur Effektivität des Einsatzes von Antibiotika und Probiotika im Bereich Kinderwunsch folgen werden und dabei helfen, den Nutzen der Mikrobiomanalysen zu belegen.

Wir bedanken uns für die Beiträge des Kinderwunsch Centrum · München, zum vorliegenden Update.

Literatur

- 1) [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(21\)00197-8/fulltext](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(21)00197-8/fulltext)
- 2) Baker, J.M.; Chase, D.M.; Herbst-Kralovetz, M.M. Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders? *Front. Immunol.* 2018, 9, 208. Perez-Muñoz, M.E.; Arrieta, M.-C.; Ramer-Tait, A.E.; Walter, J. A Critical Assessment of the "Sterile Womb" and "in Utero Colonization" Hypotheses: Implications for Research on the Pioneer Infant Microbiome. *Microbiome* 2017, 5, 48.
- 3) Toson, B.; Simon, C.; Moreno, I. The Endometrial Microbiome and Its Impact on Human Conception. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 485. <https://doi.org/10.3390/ijms2301048>
- 4) Baker J.M. Chase D.M. Herbst-Kralovetz M.M. Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders? *Front. Immunol.* 2018; 9: 208
- 5) Frasiak J.M. Werner M.D. Juneau C.R. Tao X. Landis J. Zhan Y. Treff N.R. Scott R.T. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016; 33: 129-136
- 6) Moreno I. Codoñer F.M. Vilella F. Valbuena D. Martinez-Blanch J.F. Jimenez-Almazán J. Alonso R. Alamá P. Remohí J. Pellicer A. Ramon D. Simon C. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 215: 684-703
- 7) Verstraelen H. Vilchez-Vargas R. Desimpel F. Jauregui R. Vankeirsbilck N. Weyers S. Verhelst R. De Sutter P. Pieper D.H. Van De Wiele T. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. *PeerJ.* 2016; 4: e1602
- 8) Moreno et al. Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients. *Microbiome* (2022) 10:1 <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01184-w>
- 9) Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(6):602. e1-602.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.02.012> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29477653>.
- 10) Moreno I, Garcia-Grau I, Bau D, Perez-Villaroya D, Gonzalez-Monfort M, Vilella F, et al. The first glimpse of the endometrial microbiota in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(4):296-305. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.01.031> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32057732>
- 11) https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-028I_S2k_Bakterielle-Vaginose_2023-07.pdf

ANSPRECHPARTNER:IN

Abteilung: Mikrobiologie / Virologie
Dr. Franziska Arnold
Dr. Hartmut Campe

KONTAKT

MVZ Martinsried GmbH
Lochhamer Str. 29
82152 Martinsried
GERMANY

Tel: +49 89 895578-0
Fax: +49 89 895578-780
www.medicover-diagnostics.de
info@medicover-diagnostics.de