

Leitlinienprogramm

Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)



Österreichische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)



Schweizerische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)



Bakterielle Vaginose

AWMF-Registernummer

015-028

Leitlinienklasse

S2k

Stand

Juni 2023

Version

5.0

formal geprüft durch die Arbeitsgemeinschaft der
Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
e.V.



| | |
|--|----|
| I. VORWORT | 5 |
| II. LEITLINIENINFORMATIONEN | 6 |
| TEMPLATE-VERSION..... | 6 |
| HERAUSGEBER | 6 |
| LEITLINIENKOORDINATOR / ANSPRECHPARTNER..... | 8 |
| LEITLINIENGRUPPE | 9 |
| LEITLINIENKOMMISSION DER DGGG..... | 11 |
| FINANZIERUNG..... | 15 |
| PUBLIKATION | 15 |
| ZITIERWEISE | 15 |
| LEITLINIENDOKUMENTE..... | 15 |
| URheberRECHT | 16 |
| GENDERHINWEIS..... | 17 |
| BESONDERER HINWEIS | 17 |
| ABKÜRZUNGEN | 18 |
| III. LEITLINIENVERWENDUNG | 19 |
| BEGRÜNDUNG FÜR DIE AUSWAHL DES LEITLINIENTHEMAS..... | 19 |
| ÄNDERUNGEN/NEUERUNGEN | 19 |
| FRAGESTELLUNG UND ZIELE..... | 19 |
| VERSORGUNGSBEREICH..... | 19 |
| PATIENTINNEN-ZIELGRUPPE..... | 20 |
| ANWENDERZIELGRUPPE / ADRESSATEN..... | 20 |
| VERABSCHIEDUNG UND GÜLTIGKEITSDAUER | 21 |
| LEITLINIENIMPLEMENTIERUNG | 23 |
| IV. METHODIK | 24 |
| GRUNDLAGEN | 24 |
| EMPFEHLUNGSGRADUIERUNG..... | 25 |
| STATEMENTS | 26 |
| KONSENSUSFINDUNG UND KONSENSUSSTÄRKE | 27 |
| EXPERTENKONSENS..... | 27 |
| LEITLINIENREPORT | 28 |
| DARLEGUNG VON INTERESSEN UND UMGANG MIT INTERESSENKONFLIKTEN | 29 |
| 1 ZUSAMMENFASSUNG DER EMPFEHLUNGEN | 33 |
| 2 BEGRIFFSDEFINITION | 35 |
| 3 MIKROBIOLOGIE | 36 |
| 3.1 VAGINALMIKROBIOTA | 37 |
| 3.2 DOMINANZ DER LAKTOBAZILLEN..... | 38 |
| 4 WIRTS-, VIRULENZ- UND RISIKOFAKTOREN | 39 |

| | | |
|-------|---|----|
| 4.1 | GENETIK..... | 39 |
| 4.2 | ETHNISCHE HERKUNFT..... | 39 |
| 4.3 | LEBENSSTIL..... | 39 |
| 4.4 | SEXUELLE ÜBERTRAGUNG | 39 |
| 4.5 | HORMONELLE FAKTOREN | 40 |
| 5 | SYMPTOMATIK | 41 |
| 5.1 | TYPISCHE SYMPTOMATIK | 41 |
| 5.2 | DIFFERENTIALDIAGNOSEN | 41 |
| 6 | DIAGNOSTIK..... | 43 |
| 6.1 | ORIENTIERENDE DIAGNOSTIK | 43 |
| 6.1.1 | Klinische Diagnostik | 43 |
| 6.1.2 | Nativmikroskopie..... | 44 |
| 6.2 | LABORDIAGNOSTIK..... | 45 |
| 6.2.1 | Nugent Score..... | 45 |
| 6.2.2 | Hay-Ison Score..... | 45 |
| 6.3 | MOLEKULARGENETISCHE VERFAHREN..... | 48 |
| 6.3.1 | Fluoreszenz in-situ Hybridisierung | 48 |
| 6.3.2 | Next Generation Sequencing | 48 |
| 6.3.3 | Quantitative Polymerase Kettenreaktion | 49 |
| 6.4 | WEITERE DIAGNOSTISCHE VERFAHREN | 49 |
| 6.5 | SCREENING IN DER SCHWANGERSCHAFT | 50 |
| 7 | THERAPIE..... | 51 |
| 7.1 | THERAPIE DER BAKTERIELLEN VAGINOSE..... | 51 |
| 7.2 | THERAPIE DER CHRONISCH-REZIDIVIERENDEN BV | 53 |
| 7.3 | THERAPIE WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT | 55 |
| 7.4 | SELBSTMEDIKATION..... | 57 |
| 7.5 | KOMPLEMENTÄRE THERAPIEVERFAHREN | 57 |
| 7.5.1 | Milchsäure..... | 57 |
| 7.5.2 | Laktobazillen..... | 58 |
| 7.5.3 | Ascorbinsäure..... | 59 |
| 7.5.4 | Polymere | 60 |
| 7.6 | PARTNERBEHANDLUNG | 61 |
| 7.7 | PRÄVENTION DER BV | 62 |
| 7.8 | FERTILITÄT | 63 |
| 8 | AUSBLICK..... | 65 |
| V. | ABBILDUNGSVERZEICHNIS | 67 |
| VI. | TABELLENVERZEICHNIS | 68 |
| VII. | LITERATURVERZEICHNIS | 69 |

I. Vorwort

Wenige Krankheitsbilder im Bereich der Frauenheilkunde haben derartige wissenschaftliche Kontroversen ausgelöst, wie die bakterielle Vaginose (BV). Seit mehr als 50 Jahren wird versucht, die Pathogenese der BV aufzuklären, um zu verstehen, ob die BV ein Syndrom, eine „Störung“ im Sinne einer Dysbiose, eine sexuell übertragbare Infektionskrankheit (STI) oder – bei asymptomatischen Frauen – gar ein Normalzustand ist. Aktuelle Daten sprechen dafür, dass die BV ein Syndrom ist, zu dem eine durch den Biofilm bedingte BV und weitere, bisher nicht näher charakterisierte dysbiotische Veränderungen der Vaginalmikrobiota („bakterielle Exzess-Vaginose“) gehören.

Unbestritten ist, dass die BV weltweit die häufigste urogenitale Störung bei Frauen im sexuell aktiven Alter darstellt und eine hohe Krankheitslast besitzt. Konsens besteht auch darüber, dass die BV ein deutlich erhöhtes Risiko für gynäkologische Komplikationen und Komplikationen während der Schwangerschaft mit sich bringt, und dass sie Ko-Infektionen mit Sexuell übertragbaren Infektionen (STI) wie HIV, HPV, HSV-Typen 1 und 2, *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, u.a. begünstigt.

Die klinische Herausforderung ist bis heute die hohe Rate an Therapieversagen, die nicht selten zu chronisch rezidivierenden Verläufen mit hohem Leidensdruck bei den Betroffenen führt. In den letzten Jahren haben molekulargenetische Untersuchungen wie FISH, NAAT/PCR oder NGS zu einem enormen Wissenszuwachs geführt, wobei die erhobene Faktenfülle kaum noch zu überblicken ist. Die Diskussion über Pathomechanismen und das Wesen der BV wurde dadurch nicht einfacher. Die Überarbeitung der vorliegenden Leitlinie soll hierbei Abhilfe schaffen.

Aufgrund der hohen Prävalenz der BV, der damit einhergehenden Relevanz für die Frauengesundheit, die klinische Praxis sowie der Vielzahl neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse, wurde von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. die Überarbeitung der bisherigen S1-Leitlinie zur BV initiiert. In einem interdisziplinären Prozess, der die verschiedenen Fachgesellschaften, Berufsgruppen und AnwenderInnen einschließt, soll der aktuelle Stand des medizinischen Wissens zusammengefasst und daraus Handlungsempfehlungen für den klinische Alltag abgeleitet werden. Die aktuelle Version der Leitlinie enthält erstmalig die strukturelle Konsensusfindung, womit sie nunmehr der Stufe S2k entspricht.

II. Leitlinieninformationen

Template-Version

Version 2023-07-01

Herausgeber

Federführende Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften

Jägerstr. 58-60

D-10117 Berlin

Telefon: +49 (0) 30-5148 83340

Telefax: +49 (0) 30-5148 83344

info@dggg.de

<http://www.dggg.de/>

Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)

Frankgasse 8

A-1090 Wien

oeggg@oeggg.at

<http://www.oeggg.at>

Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)

Gynécologie Suisse SGGG

Altenbergstraße 29

Postfach 6

CH-3000 Bern 8

sekretariat@sggg.ch

<http://www.sggg.ch/>

In Repräsentanz durch die Präsidentin der DGGG

Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinik und Poliklinik für Gynäkologie
Martinistraße 52
D-20251 Hamburg

In Repräsentanz durch den Präsidenten der SGGG

Dr. Roger Rytz
Hôpital d'Yverdon-les-Bains
Entremonts 11
CH-1400 Yverdon-les-Bains

In Repräsentanz durch die Präsidentin der OEGGG

Prof. Dr. Bettina Toth
Univ. Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Department Frauenheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35
A-6020 Innsbruck

Leitlinienkoordinator / Ansprechpartner

Der hier genannte Koordinator hat maßgeblich an der Leitlinienplanung, -organisation, -anmeldung, -entwicklung, -redaktion, -implementierung und -evaluierung und -publikation beigetragen.

Inhaltliche Fachanfragen zu den in der Leitlinie abgehandelten Themen sind zunächst ausschließlich an den Koordinator zu richten.

Ap.Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Alex Farr, MPH

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Abteilung für Geburtshilfe und Feto-Maternale Medizin

Medizinische Universität Wien, Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien

Währinger Gürtel 18-20

A-1090 Wien

Telefon: +43 (1) 40400-28210

Fax: +43 (1) 40400-28620

alex.farr@meduniwien.ac.at

www.meduniwien.ac.at/geburtshilfe

Journalistische Anfragen sind an den Herausgeber oder alternativ an die Leitlinienkommission dieser Leitlinie zu richten.

Leitliniengruppe

Tabelle 1: Federführender und koordinierender Leitlinienautor

| Autor/in | AWMF-Fachgesellschaft |
|---|--|
| Ap.Prof. Priv.-Doz. Dr. Dr. Alex Farr, MPH | Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG) |
| | European Society for Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology (ESIDOG) |
| | Österreichische Gesellschaft für Prä- und Perinatale Medizin (ÖGfPPM) |

Die folgenden Fachgesellschaften / Arbeitsgemeinschaften / Organisation / Verein haben Interesse an der Mitwirkung bei der Erstellung des Leitlinientextes und der Teilnahme an der Konsensuskonferenz bekundet und Vertreter für die Konsensuskonferenz benannt:

Tabelle 2: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe (alphabetisch geordnet)

| DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein |
|--|
| Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe (AGII) |
| Ärztliche Gesellschaft zur Gesundheitsförderung e.V. (ÄGGF) |
| Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF) |
| Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. |
| Deutsche Gesellschaft für Hygiene & Mikrobiologie (DGHM) |
| Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG) |
| European Society of Infectious Diseases of Obstetrics and Gynecology (ESIDOG) |
| Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG) |
| Österreichische Gesellschaft für Hygiene, Mikrobiologie und Präventivmedizin (ÖGHMP) |
| Österreichische Gesellschaft für Prä- und Perinatale Medizin (ÖGfPPM) |
| Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) |

Die Gesellschaft für Hygiene, Umweltmedizin und Prävention (GHUP) hatte keine entsprechenden Ressourcen zur Verfügung gestellt. Eine Beteiligung der Patientinnen-Zielgruppe war ohne national organisierte Patientinnen-Organisation in der vorliegenden Version dieser Leitlinie nicht möglich. In einer zukünftigen Aktualisierung soll die Perspektive betroffener Patientinnen berücksichtigt werden, etwa durch Befragung der Zielgruppe über Survey- oder Fokusgruppen, sowie durch orientierende Literatursuche.

Tabelle 3: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Patientenzielgruppe

| AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein |
|---|
| keine |

Tabelle 4: beteiligte Leitlinienautoren/innen (alphabetisch geordnet)

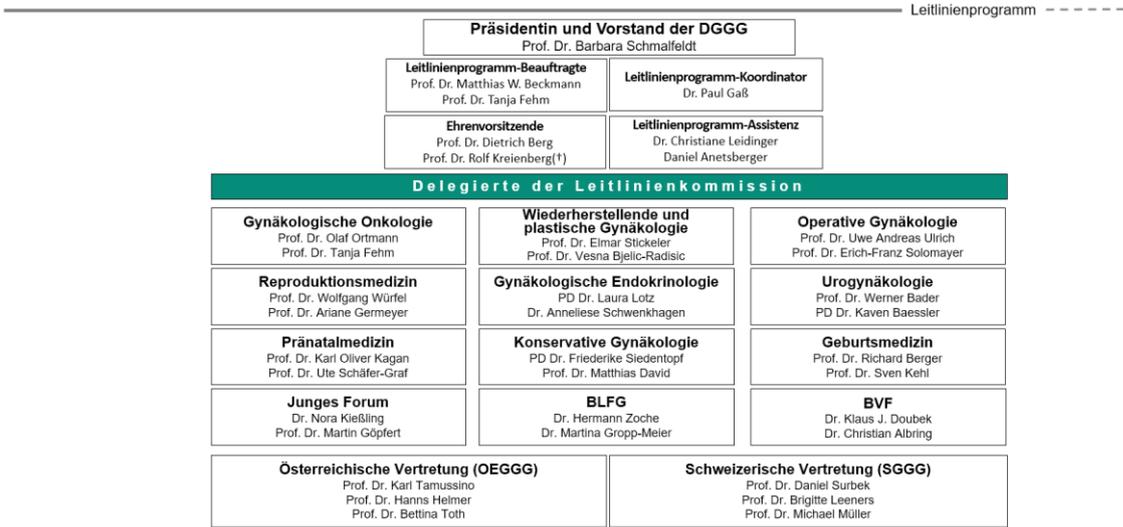
| Autor/in Mandatsträger/in | DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein |
|------------------------------|--|
| Alex Farr | OEGGG, ÖGfPPM, ESIDOG |
| Brigitte Frey Tirri | SGGG |
| Udo Hoyme* | AGII |
| Werner Mendling | DGGG, AGII |
| Inge Reckel-Botzem | BVF |
| Daniel Surbek | SGGG |
| Sonja Swidsinski | DGHM |
| Gisela Walter | DSTIG, AEGGF |
| Birgit Willinger | OEGHMP |

* Entsendung als Experte, nicht stimmberechtigt im Konsensusverfahren

Leitlinienkommission der DGGG

Abbildung 1: Grafische Darstellung der Leitlinienkommission

Leitlinienkommission der DGGG, OEGGG und SGGG



Stand: Januar 2023 <https://www.dggg.de/leitlinien> © DGGG, SGGG und OEGGG 2023

<https://www.dggg.de/leitlinien>

Leitlinienprogramm-Beauftragte der DGGG

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

Universitätsstrasse 21-23

D-91054 Erlangen

<http://www.frauenklinik.uk-erlangen.de>

Prof. Dr. med. Tanja N. Fehm

Universitätsklinikum Düsseldorf

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Moorenstr. 5

D-40225 Düsseldorf

<https://www.uniklinik-duesseldorf.de/patienten-besucher/klinikeninstitutezentren/klinik-fuer-frauenheilkunde-und-geburtshilfe>

Leitlinienprogramm-Koordinator der DGGG

Dr. Paul Gaß

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

Universitätsstrasse 21-23

D-91054 Erlangen

<http://www.frauenklinik.uk-erlangen.de>

Leitliniensekretariat des Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Dr. Christiane Leidinger

Universitätsklinikum Düsseldorf

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Daniel Anetsberger, Christina Meixner

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

Telefon: +49 (0) 9131-85/44063 oder +49 (0) 9131-85/33507

Telefax: +49 (0) 9131-85/33951

leitlinien@dggg.de

<https://www.dggg.de/leitlinien>

Leitlinienprogrammbeauftragte der SGGG

Prof. Dr. med. Daniel Surbek

Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und feto-maternale Medizin

Inselspital Bern

Effingerstraße 102

CH-3010 Bern

Prof. Dr. med. Brigitte Leeners

Universitätsspital Zürich

Klinik für Reproduktions-Endokrinologie

Rämistrasse 100

CH-8091 Zürich

Prof. Dr. med. Michael Mueller

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Theodor-Kocher-Haus

Friedbühlstrasse 19

CH-3010 Bern

Leitlinienprogrammbeauftragte der OEGGG

Prof. Dr. med. Karl Tamussino

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz

Auenbruggerplatz 14

AT-8036 Graz

Prof. Dr. med. Hanns Helmer

Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien

Währinger Gürtel 18–20

AT-1090 Wien

Prof. Dr. Bettina Toth

Univ. Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Department Frauenheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck

Anichstraße 35

A-6020 Innsbruck

Finanzierung

Das DGGG Leitlinienprogramm unterstützte finanziell das Leitlinienprojekt mit EUR 5.000. Dazu gehörten Moderationskosten, Kosten für Literaturlaufbereitung, Personal und Nutzen von Internetplattformen zur Abhaltung der Konsensuskonferenz.

Publikation

Das derzeitige Publikationsorgan ist die *Geburtshilfe und Frauenheilkunde (GebFra)* des Thieme Verlags. In diesem wird nach Veröffentlichung der Leitlinie angestrebt, die Langversion oder die Kurzversion zu publizieren. Ein Supplement im *Frauenarzt* ist möglich. Die aktuelle Version zum Download dieser Leitlinie finden Sie auf der Website der AWMF.

<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-028.html>

Zitierweise

Die korrekte Zitierweise dieser Langversion der Leitlinie besteht aus folgender Syntax. Diese Syntax ist bei der Benutzung im Rahmen von Publikationen bei Fachjournalen zu beachten, wenn in den Autorenhinweisen keine eigene Zitierweise vorgegeben wird:

Bacterial vaginosis. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015-028, June 2023). <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-028.html>

Leitliniendokumente

Dieses gesamte Leitliniendokument wird als Langversion bezeichnet. Um den Umgang des Leitlinieninhalts für spezielle Situationen (Praxisalltag, Vorträge) oder nicht medizinische Interessensgruppen (Patienten, Laien) zu erleichtern, wird in dieser Leitlinie die Erstellung einer **Kurzversion** und einer **DIA-Version** angestrebt.

Nach den Vorgaben des AWMF-Regelwerks (Version 2.0) ist für die Erstellung dieser Leitlinie eine **Interessenerklärung** nötig.

Des Weiteren wird für die Erstellung einer Leitlinie ab S2-Niveau (S2e/S2k/S3) ein ausführlicher Leitlinienreport mit ggf. Evidenztabelle(n) (S2e/S3) eingefordert und wird mit der Langversion publiziert. Dazu finden Sie im separaten Kapitel [Leitlinienreport](#) mehr.

Die Zusammenfassung der Interessenkonflikte aller Leitlinienautoren und den Leitlinienreport finden Sie in diesem Dokument in einem separaten Kapitel [Interessenkonflikte](#).

Urheberrecht

Der Inhalt der Nutzungsrechte umfasst „das Recht der eigenen nicht auszugsweisen Vervielfältigung, Verbreitung und Speicherung, öffentlicher Zugänglichmachung auch durch interaktive Produkte oder Dienste das Vortragsrecht sowie das Recht zur Wiedergabe durch Bild und Tonträger in gedruckter und elektronischer Form, sowie das Anbieten als Anwendungssoftware für mobile Betriebssysteme.“. Die Autoren können ihre Nutzungsrechte an Dritte einmalig übertragen, dies geschieht entgegen §32 des UrhG immer unentgeltlich. Dabei werden beispielsweise der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) einfache Nutzungsrechte zur Veröffentlichung auf ihrer Homepage übertragen. Des Weiteren ist es möglich ein beschränktes einmaliges Nutzungsrecht zu übertragen. Diese Dritten (Verlage etc.) sind berechtigt, die Leitlinie z.B. in einer Fachzeitschrift zu veröffentlichen, als Buch herauszubringen oder auch in Form eines Computerprogramms (App) für Endnutzer zur Verfügung zu stellen (sogenanntes öffentliches Zugänglichmachen). Sie sind jedoch nicht berechtigt, ihrerseits weitere Personennutzungsrechte einzuräumen.

Die Einräumung von Nutzungsrechten für wissenschaftliche-medizinische Leitlinien im Sinne der Autoren als Miturheber erfolgt im Sinne §8 des Urheberrechtsgesetzes (UrhG). Urheber sind natürliche Personen dieses Werkes nach §2 des UrhG, also alle Autoren der Leitlinie, welche als Miturhebergemeinschaft bezeichnet wird. Diese Gemeinschaft räumt mit Erstellung ihres öffentlich zugänglichen Werkes der medizinischen Fachgesellschaft, z.B. der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), nur repräsentativ Nutzungs- und/oder Verwertungsrechte ein. Die Urheber nach §2 des UrhG bleibt jedoch immer die Miturhebergemeinschaft.

Genderhinweis

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die durchgehende Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche männliche Personenbezeichnungen gelten für beiderlei Geschlecht.

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu Taxonomie, diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

Abkürzungen

Tabelle 5: Verwendete Abkürzungen

| | |
|------|--|
| BV | Bakterielle Vaginose |
| BVAB | BV-assoziierte Bakterien |
| CDC | Center for Disease Control and Prevention |
| CFU | Colony forming units |
| CST | Community state types |
| FISH | Fluoreszenz In-situ Hybridisierung |
| HIV | Humanes Immundefizienz Virus |
| HPV | Humane Papillomviren |
| HSV | Herpes Simplex Virus |
| IVF | In vitro Fertilisierung |
| KOH | Kalilauge |
| NAAT | Nucleic Acid Amplification Test |
| NGS | Next Generation Sequencing |
| PID | Pelvic inflammatory disease |
| spp. | Abkürzung für Spezies (Plural) |
| STI | Sexuell übertragbare Infektionen (Engl., sexually transmitted infection) |
| VVC | Vulvovaginalkandidose |
| WSW | Frauen mit gleichgeschlechtlichem Sex von Frau-zu-Frau (Engl., women having sex with women) |

III. Leitlinienverwendung

Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Die bakterielle Vaginose ist ein Krankheitsbild von hoher klinischer Relevanz. Sie ist für einen signifikanten Anteil von Konsultationen in gynäkologischen Praxen verantwortlich. Diagnostik und Therapie befinden sich aufgrund aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse im Umbruch. Der aktuelle Sachstand soll Anwender relevant dargestellt werden.

Änderungen/Neuerungen

Zur vorigen Leitlinie aus dem Juli 2013 ergaben sich wie folgt Änderungen und Neuerungen:

- ➔ Erhöhen von Stufe S1 auf S2k
- ➔ Strukturierte Konsensusfindung
- ➔ Neustrukturierung der Leitlinie
- ➔ Überarbeitung vorhandener Inhalte
- ➔ Einarbeiten aktueller Inhalte
- ➔ Erweitern der Literaturreferenzen

Fragestellung und Ziele

Ziel ist die optimale Betreuung von Patientinnen mit bakterieller Vaginose im ambulanten, teilstationären und stationären Versorgungssektor. Bei entsprechender Symptomatik soll eine zielgerichtete Diagnostik angestrebt werden. Hierdurch sollen unnötige oder insuffiziente Therapien vermieden werden. Ebenso stellen die Prävention und Früherkennung der bakteriellen Vaginose ein Ziel dieser Leitlinie dar.

Versorgungsbereich

- ➔ Ambulanter Versorgungssektor
- ➔ Teilstationärer Versorgungssektor
- ➔ Stationärer Versorgungssektor

- ➔ Spezialisierte Versorgung

Patientinnen-Zielgruppe

Diese Leitlinie richtet sich an Frauen jeden Alters.

Anwenderzielgruppe / Adressaten

Diese Leitlinie richtet sich an folgende Personenkreise:

- ➔ Gynäkologinnen/Gynäkologen mit Klinikanstellung
- ➔ Gynäkologinnen/Gynäkologen in der Niederlassung
- ➔ Mikrobiologinnen/Mikrobiologen mit Klinikanstellung
- ➔ Mikrobiologinnen/Mikrobiologen in der Niederlassung

Weiter Adressaten sind (zur Information):

- ➔ HausärztInnen/Hausärzte
- ➔ Hebammen mit Klinikanstellung
- ➔ Hebammen in der Niederlassung
- ➔ Pflegekräfte
- ➔ Biomedizinische AnalytikerInnen
- ➔ Medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften und Berufsverbände
- ➔ Gesundheitspolitische Einrichtungen und Entscheidungsträger auf Bundes- und Landesebene
- ➔ Kostenträger

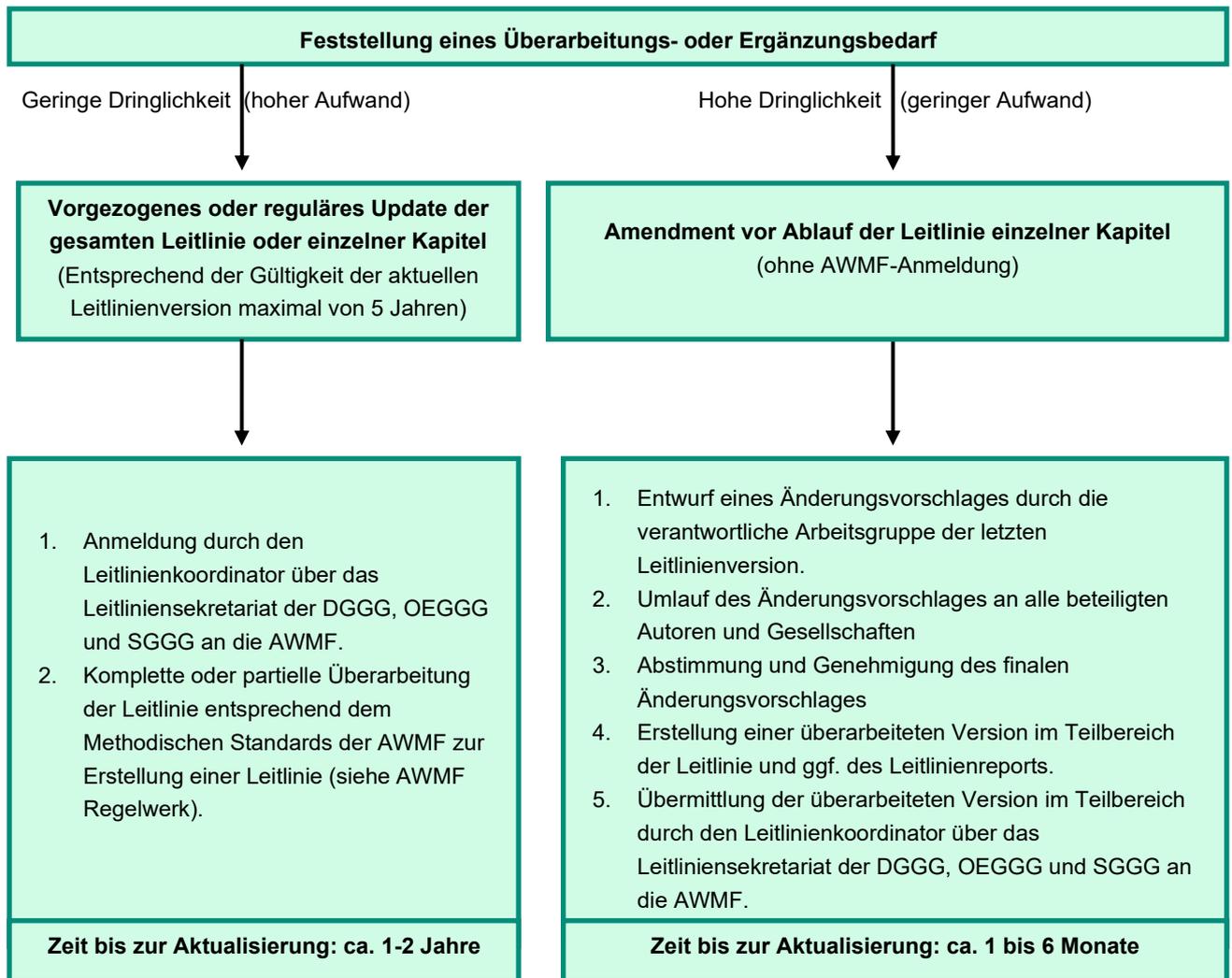
Verabschiedung und Gültigkeitsdauer

Die Gültigkeit dieser Leitlinie wurde durch die Vorstände/Verantwortlichen der beteiligten Fachgesellschaften/Arbeitsgemeinschaften/Organisationen/Vereine, sowie durch den Vorstand der DGGG und der DGGG-Leitlinienkommission sowie der SGGG und OEGGG bestätigt und damit in seinem gesamten Inhalt genehmigt. Diese Leitlinie besitzt eine Gültigkeitsdauer von 01.06.2023 bis 30.05.2027. Diese Dauer ist aufgrund der inhaltlichen Zusammenhänge geschätzt.

Überarbeitung und Aktualisierung

Bei dringendem Bedarf kann eine Leitlinie früher aktualisiert werden, bei weiterhin aktuellem Wissenstand kann ebenso die Dauer auf maximal 5 Jahre verlängert werden.

Die Leitlinienkommission der DGGG, SGGG und OEGGG hat dazu ein übersichtliches Flow-Chart entwickelt, welches zunächst für jede gemeinsame Leitlinie dieser Fachgesellschaften gilt:



Ansprechpartner für diese Prozesse sind die federführenden Autoren der Leitliniengruppe in enger Zusammenarbeit innerhalb der festgelegten Gültigkeitsdauer oder nach Ablauf der Gültigkeit die Leitlinienkommission der DGGG.

Leitlinienimplementierung

Leitlinien sind als „Handlungs- und Entscheidungskorridore“ zu verstehen, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss. Die Anwendbarkeit einer Leitlinie oder einzelner Empfehlungsgraduierungen muss in der individuellen Situation vom Arzt geprüft werden im Hinblick auf die Indikationsstellung, Beratung, Präferenzermittlung und die Beteiligung der Patientin an der Therapie-Entscheidung in Zusammenhang der verfügbaren Ressourcen.

Die verschiedenen Dokumentenversionen dieser Leitlinien dienen dem Klinik-nahen Einsatz, welchen Sie im Kapitel Leitliniendokumente finden.

IV. Methodik

Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie wird durch die Vergabe der Stufenklassifikation vorgegeben. Das AWMF-Regelwerk (Version 1.0) gibt entsprechende Regelungen vor. Es wird zwischen der niedrigsten Stufe (S1), der mittleren Stufe (S2) und der höchsten Stufe (S3) unterschieden. Die niedrigste Klasse definiert sich durch eine Zusammenstellung von Handlungsempfehlungen, erstellt durch eine nicht repräsentative Expertengruppe. Im Jahr 2004 wurde die Stufe S2 in die systematische Evidenzrecherche-basierte (S2e) oder strukturelle Konsens-basierte Unterstufe (S2k) gegliedert. In der höchsten Stufe S3 vereinigen sich beide Verfahren.

Diese Leitlinie entspricht der Stufe: **S2k**

Quelle:

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 2. Auflage
19.11.2020.

<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>

Empfehlungsgraduierung

Während mit der Darlegung der Qualität der Evidenz (Evidenzstärke) die Belastbarkeit der publizierten Daten und damit das Ausmaß an Sicherheit / Unsicherheit des Wissens ausgedrückt wird, ist die Darlegung der Empfehlungsgrade Ausdruck des Ergebnisses der Abwägung erwünschter / und unerwünschter Konsequenzen alternativer Vorgehensweisen.

Die Verbindlichkeit definiert die medizinische Notwendigkeit einer Leitlinienempfehlung ihrem Inhalt zu folgen, wenn die Empfehlung dem aktuellen Stand der Wissenschaft entspricht. In nicht-zutreffenden Fällen darf bzw. soll von der Empfehlung dieser Leitlinie abgewichen werden. Eine juristische Verbindlichkeit ist durch den Herausgeber nicht definierbar, weil dieser keine Gesetze, Richtlinien oder Satzungen (im Sinne des Satzungsrechtes) beschließen darf. Dieses Vorgehen wird vom obersten deutschen Gericht bestätigt (Bundesgerichtsurteil VI ZR 382/12).

Die Evidenzgraduierung und Empfehlungsgraduierung einer Leitlinie auf S2k-Niveau ist nicht vorgesehen. Es werden die einzelnen Empfehlungen nur sprachlich – nicht symbolisch – unterschieden. Die Wahl der Semantik wurde durch die Leitlinienkommission der DGGG, OEGGG und SGGG mit dem Hintergrund festgelegt, dass es sowohl im Deutschen als auch im Englischen keine eindeutige bzw. zweifelsfreie Semantik für eine Verbindlichkeit geben kann. Die gewählte Formulierung des Empfehlungsgrades sollte im Hintergrundtext erläutert werden.

Tabelle 6: Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig)

| Beschreibung der Verbindlichkeit | Ausdruck |
|---|-----------------------|
| Starke Empfehlung mit hoher Verbindlichkeit | Soll / Soll nicht |
| Einfache Empfehlung mit mittlerer Verbindlichkeit | Sollte / Sollte nicht |
| Offene Empfehlung mit geringer Verbindlichkeit | Kann / Kann nicht |

Tabelle 7: Graduierung von Empfehlungen

(englischsprachig nach Lomotan et al. Qual Saf Health Care. 2010)

| Description of binding character | Expression |
|--|---------------------|
| Strong recommendation with highly binding character | must / must not |
| Regular recommendation with moderately binding character | should / should not |
| Open recommendation with limited binding character | may / may not |

Statements

Sollten fachliche Aussagen nicht als Handlungsempfehlungen, sondern als einfache Darlegung Bestandteil dieser Leitlinie sein, werden diese als „**Statements**“ bezeichnet. Bei diesen Statements ist die Angabe von Evidenzgraden nicht möglich.

Konsensusfindung und Konsensusstärke

Im Rahmen einer strukturellen Konsensusfindung (S2k/S3-Niveau) stimmen die zur Abstimmung berechtigten MandatsträgerInnen in einem mehrstufigen Prozess über die ausformulierten Statements und Empfehlungen ab. Hierbei kann es zu signifikanten Änderungen von Formulierungen etc. kommen. Abschließend wird abhängig von der Anzahl der Teilnehmer eine Stärke des Konsensus ermittelt.

Tabelle 8: Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung

| Symbolik | Konsensusstärke | Prozentuale Übereinstimmung |
|----------|--------------------------|--|
| +++ | Starker Konsens | Zustimmung von > 95% der Teilnehmer |
| ++ | Konsens | Zustimmung von > 75-95% der Teilnehmer |
| + | Mehrheitliche Zustimmung | Zustimmung von > 50-75% der Teilnehmer |
| - | Kein Konsens | Zustimmung von < 51% der Teilnehmer |

Expertenkonsens

Wie der Name bereits ausdrückt, sind hier Konsensus-Entscheidungen speziell für Empfehlungen/Statements ohne vorige systemische Literaturrecherche (S2k) oder aufgrund fehlender Evidenzen (S2e/S3) gemeint. Der zu benutzende Expertenkonsens (EK) ist gleichbedeutend mit den Begrifflichkeiten aus anderen Leitlinien wie „Good Clinical Practice“ (GCP) oder „klinischer Konsensuspunkt“ (KKP). Die Empfehlungsstärke graduiert sich gleichermaßen wie bereits zuvor beschrieben ohne die Benutzung der aufgezeigten Symbolik, sondern rein semantisch („soll“/„soll nicht“ bzw. „sollte“/„sollte nicht“ oder „kann“/„kann nicht“).

Leitlinienreport

Die MandatsträgerInnen dieser Leitlinie wurden aufgrund ihrer Mitarbeit in den Vorversionen der Leitlinien und deren einschlägiger Fachkenntnis ausgewählt. Die Vorversion der Leitlinie wurde durch den Leitlinienkoordinator nach Literaturrecherche zwischen September 2021 und November 2022 aktualisiert und überarbeitet. Primär wurde hierfür eine Medline/PubMed-Literaturrecherche mit Schlüsselwort „bacterial vaginosis“ durchgeführt. Alle Arbeiten wurden nach Titel und Abstract durchsucht, wobei nur wenige prospektive bzw. randomisiert-kontrollierte Studien übrigblieben. Es wurden 7 Metaanalysen gefunden und eine publizierte Vorversion dieser Leitlinie (1). Auf eine Extraktion in Evidenztabelle wurde bei Klassifikation S2k verzichtet. Gleichwohl wurde die Literatur durch die beteiligten Experten kritisch gewürdigt. Nach Sichtung aktueller Studiendaten und Empfehlungen wurde die bestehende Version der Leitlinie überarbeitet und teilweise umgeschrieben.

Die erste überarbeitete Version wurde im April 2022 an die MandatsträgerInnen zur Korrektur ausgesandt. Bis September 2022 hatten alle MandatsträgerInnen ihre Korrekturen an den Leitlinienkoordinator übermittelt. Die Version mit allen genannten Änderungen wurde zur finalen Durchsicht an die MandatsträgerInnen im Dezember 2022 ausgesandt und nach Einarbeitung weiterer Änderungswünsche durch die Fachgesellschaften im Mai 2023 von allen MandatsträgerInnen bestätigt und im Juni 2023 freigegeben.

Auf Anregung des Leitlinienkoordinators der DGGG wurde die Leitlinie vor Veröffentlichung im Mai 2023 an 4 Mandatsträger der Leitlinie 015-025 „Prävention und Therapie der Frühgeburt“ zur Durchsicht gesandt und von diesen im Sinne einer Expert:innen-Meinung bestätigt. Diese 4 nicht-stimmberechtigten Experten waren: Prof. Richard Berger und Prof. Werner Rath (AGG), sowie Prof. Holger Maul (DGPM) und Prof. Dietmar Schlembach (DGPGM). Die genannten Experten retournierten ihre Kommentare am 16. Mai 2023 und hatten nach Überarbeitung erneut, bis zum 18. Juni 2023 Zeit zur Durchsicht der finalen Version der Leitlinie.

Die strukturierte Konsensfindung der 8 stimmberechtigten Mandatsträger:innen fand durch die entsandten MandatsträgerInnen (ohne Einbeziehung der Experten) in insgesamt vier Runden mittels dem Online-Umfragetool SurveyMonkey zwischen August 2022 und April 2023 statt. Pro Empfehlung/Statement hatten die MandatsträgerInnen die Möglichkeit mit „ich stimme zu“ oder „ich stimme nicht zu“ abzustimmen. Ebenso konnten sie Änderungsvorschläge abgeben, welche in der Neuabstimmung berücksichtigt wurden. Alle Empfehlungen und Statements erreichten hierbei innerhalb der mehrfachen Abstimmungsrunden einen Konsens von >75% Zustimmung.

Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Teilnehmer der Leitlinienerstellung haben mit dem „AWMF-Formular zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben“ (Stand: 1.11.2020) ihre Interessen dokumentiert.

Die Angaben in den COI-Erklärungen wurden in der Konsensusgruppe diskutiert und hinsichtlich thematischer Relevanz und geringer, moderater und hoher Interessenkonflikt bewertet. Als geringgradiger Interessenskonflikt wurden einzelne durch die Industrie bezahlte Vorträge eingestuft. Als moderater Interessenskonflikt wurden Tätigkeiten im Advisory Board der Industrie sowie mehrfache bezahlte Vorträge eingestuft. Als hoher Interessenskonflikt wurde eine primär durch die Industrie getätigte Bezahlung des Mandatsträgers/der Mandatsträgerin eingestuft.

Die Interessenkonflikte zweier Mandatsträger (Prof. Alex Farr und Prof. Werner Mendling) wurden nach Diskussion in der Leitliniengruppe im Themenbereich Therapie als mittelgradig eingestuft, weshalb diese in den entsprechenden Kapiteln nicht stimmberechtigt waren. Als Co-Koordinator des federführenden Mandatsträgers fungierte Prof. Werner Mendling, weshalb die Leitungsfunktion des federführenden Mandatsträgers nicht limitiert war und von der Leitliniengruppe so bestätigt wurde.

Die Interessenskonflikte der übrigen MandatsträgerInnen wurden als nicht thematisch relevant oder als gering eingestuft, so dass auf eine Konsequenz wie Stimmenthaltung verzichtet wurde. Ein Mandatsträger (Prof. Udo Hoyme) war als Experte nicht stimmberechtigt, weshalb seine Interessenskonflikte ohne Konsequenz für die Abstimmung waren. Die pluralistische Leitliniengruppe, die strukturierte Konsensfindung und die Diskussion der Interessenerklärungen können als protektive Faktoren gewertet werden, die einer Verzerrung durch Interessenkonflikte entgegenwirken.

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der Leitliniengruppe beschlossen wurden:

Tabelle 9: Zusammenfassung zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

| | Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit | Mitarbeit in einem wiss. Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft | Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien | Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fachgesellschaften , klinischer Schwerpunkt, persönliche Beziehungen) | Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz und Konsequenz |
|-----------------------------|-----------------------------------|--|--|---|---|--|---|--|
| FARR, Alex | Avodes | Pierre Fabre, BionTech | Vifor, Dr. Kade, Medinova Fortbildung-skolleg, FomF, OEGGG | Nein | BionTech, ProFem | Medinova | Mitglied: OEGGG, DGGG; Präsident elect ÖGfPPM, 2. Vizepräsident ESIDOG | Diagnostik (gering) und Therapie (mittel), nicht stimmberechtigt in den Kapiteln 7.1–7.3 |
| FREY TIRRI, Brigitte | Nein | TEVA, MSD | Medinform | Nein | Nein | Nein | Mitglied: SGGG, Präsidentin AG Kolposkopie, Mitglied Arbeits-kommission für Kontrazeption, Expertengruppe Notfallkontra-zeption | Diagnostik und Therapie (gering), keine Konsequenz |
| HOYME, Udo | Nein | RKI, ISTIG, AWMF | DGGG, BVF | Nein | Freistaat Thüringen | Merete GmbH | Mitglied: AGII, DGGG, IDSOG USA, PEG | Diagnostik (gering), keine Konsequenz da nicht stimm-berechtigt |

| | | | | | | | | |
|------------------------------------|--|----------------------------------|---|---------------------------|--------------|------|---|---|
| MENDLING, Werner | Bayer Consumer Care, BioClin Delft, Chemical Works of Gedeon Richter, Johnson & Johnson, Meda Pharma SPA/Viatrix, Medinova, Mundipharma, ProFem GmbH, PhagoMed Biopharma, Scynexis, Sekisui, Sanavita, Dr. August Wolff GmbH | Johnson & Johnson, ProFem | Ardo Medical, Aristo Pharma, Bayer Consumer Care, Bayer Vital, Dialog- Service, ECM GmbH, Fortbildungsk olleg, Dr. August Wolff, Dr. Kade, Karo Pharma, MCI, Medinova, Mithra Pharma, Mylan, Organon, Pierre Fabre, Pfizer, FomF, SymbioPharm, Time Change | Medinova, Pierre Fabre | Pierre Fabre | Nein | Gründungsmitgli ed AGII und ISIDOG, Leiter des Dt. Zentrums für Infektionen in Gynäkologie & Geburtshilfe, Geschäftsführer des Erich Saling Instituts für Perinat. Medizin e.V., Mitglied: DGGG, DSTIG, DMykG, Fellow der ISSVF; monatliche Abhaltung von Seminaren | Diagnostik (gering) und Therapie (hoch), nicht stimmbar in den Kapiteln 7.1–7.3 |
| RECKEL- BOTZEM, Inge | Nein | Nein | BVF/LÄKH | Nein | Nein | Nein | Mitglied: BVF, Deutscher ÄrztInnenbund, Deutsche Menopausen- gesellschaft | keine |
| SURBEK, Daniel | Nein | Ferring, Vifor, Pierre Fabre, | Ferring, Vifor, Medinova | Nein | Vifor | Nein | Vorstand: SGGG, Mitglied | Diagnostik und Therapie |

| | | | | | | | | |
|--------------------------|------|-----------------------|---|------|----------------|------|--|---------------------------------------|
| | | Norgine, Novo Nordisk | | | | | AFMM, Chefarzt und Ordinarius mit Schwerpunkt fetomaternal Medizin, Mitglied ISIDOG, SMFM und SRI / USA | (gering), keine Konsequenz |
| SWIDSINSKI, Sonja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Mitglied: DGHM | keine |
| WALTER, Gisela | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Mitglied: DSTIG und ÄGGF | keine |
| WILLINGER, Birgit | Nein | RKI | BioMerieux, Diasorin, Euroimmun, Gilead, IMMY, Pfizer, Shionogi | Nein | Schülke & Mayr | Nein | Mitglied: Pastpräsidentin ÖGHMP, Vorsitzende der DMyKG, Vizepräsidentin der ÖGMM, Vizepräsidentin n VWGÖ | Diagnostik (gering), keine Konsequenz |

1 Zusammenfassung der Empfehlungen

Die bakterielle Vaginose (BV) ist durch eine stark erhöhte Bakterienzahl, vor allem von *Gardnerella* (*G.*) species (spp.), eine hohe bakterielle Diversität an anaeroben und fakultativ anaeroben Bakterienarten, sowie durch die Verdrängung potentiell protektiver Laktobazillen im Vaginalsekret gekennzeichnet.

Bei der BV sind *Gardnerella* spp. die prädominanten Bakterienarten und jene mit dem höchsten Virulenzpotential. Sie sind in eine Biofilm-Matrix mit weiteren BV-assoziierten Bakterienarten (BVAB) integriert, was für ein eventuelles Therapieversagen und chronisch rezidivierende Verläufe verantwortlich zu sein scheint. Von einer chronisch-rezidivierenden BV, welche auf eine Biofilm-bedingte Genese der Erkrankung hinweisen kann, spricht man bei einer Erkrankungshäufigkeit von zumindest 3 Episoden pro Jahr. Es existieren bestimmte Risiken für eine BV, denen besondere Aufmerksamkeit bei der Abklärung eingeräumt werden sollte. Sofern möglich, sollte das Ausschalten von prädisponierenden Wirtsfaktoren angestrebt werden.

In der klinischen Routine sollen Frauen mit vulvovaginalen Beschwerden, vor allem bei dünnflüssigem, homogen gräulichem Ausfluss (mit oder ohne Amingeruch) und alkalischem vaginalen pH-Wert bezüglich einer BV abgeklärt werden. Hierbei soll die orientierende Diagnostik anhand von Anamnese, Klinik und dem mikroskopischen Nachweis von Schlüsselzellen (clue cells) im Nativpräparat, ggf. auch mit Beurteilung der Amsel-Kriterien, erfolgen. Die Labordiagnostik sollte die Gram-Färbung mit einer quantitativen Gegenüberstellung verschiedener Morphotypen im Sinne des Nugent-Scores umfassen. Die Labordiagnostik mittels molekulargenetischer Verfahren spielt eine untergeordnete Rolle und sollte derzeit noch speziellen Fällen vorbehalten sein.

Die Therapie der BV soll nur nach einer korrekt durchgeführten und ärztlich gesicherten Diagnose erfolgen. Frauen mit vulvovaginalen Beschwerden und gesicherter BV sollen leitliniengerecht behandelt werden, wobei die Therapie mit oralem oder topischem Clindamycin oder Metronidazol erfolgen soll. Alternativ können lokale Antiseptika zur Anwendung kommen. Die Therapie der bakteriellen Vaginose während der Schwangerschaft soll primär mit vaginalem Clindamycin oder Antiseptika erfolgen. Im Falle einer chronisch-rezidivierenden BV sollte mit lokalen Antiseptika oder einer suppressiven Erhaltungstherapie mit topischem Metronidazol behandelt werden, gefolgt von vaginalen Probiotika, um die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs zu reduzieren.

Milchsäure und Probiotika scheinen sich positiv auf die Therapie und Rezidivprophylaxe auszuwirken und können nach Therapieabschluss zur Regeneration der Laktobazillen-Flora komplementär angewendet werden. Bei chronisch rezidivierenden Verläufen kann eine Partnerbehandlung erwogen werden, wobei die Evidenz hierzu begrenzt ist. In jedem Fall sollen Frauen mit BV darüber aufgeklärt werden, welche Maßnahmen dem Wiederauftreten der bakteriellen Vaginose in ihrem Fall vorbeugen können. Frauen mit BV und unmittelbar bevorstehendem Kinderwunsch sollten behandelt werden, auch

wenn sie asymptomatisch sind. Dasselbe gilt für Frauen mit einer aeroben oder desquamativen inflammatorischen Vaginitis.

Die zukünftige Forschung im Bereich im Bereich der BV sollte sich darauf konzentrieren, die hohe Rate an Rückfällen und chronisch rezidivierenden Verläufen zu vermeiden.

2 Begriffsdefinition

| Konsensbasiertes Statement 2.S1 | |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Die bakterielle Vaginose ist durch stark erhöhte Bakterienzahlen, vor allem von <i>Gardnerella species</i> , eine hohe bakterielle Diversität an anaeroben und fakultativ anaeroben Bakterienarten, sowie durch die Verdrängung potentiell protektiver Laktobazillen im Vaginalsekret gekennzeichnet. | |

| Konsensbasierte Empfehlung 2.E1 | |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Die chronisch-rezidivierende bakterielle Vaginose ist durch eine Erkrankungshäufigkeit von zumindest 3 Episoden pro Jahr definiert und kann auf eine Biofilm-bedingte Genese hinweisen. | |

Die BV ist das weltweit häufigste Krankheitsbild der Vagina mit einer Prävalenz zwischen 23% und 29% bei sexuell-aktiven Frauen (2). Sie wurde bisher als Dysbiose verstanden, bei der die Vaginalmikrobiota im Vergleich zu gesunden Frauen ohne BV deutliche Veränderungen aufweisen, wie stark erhöhte Bakterienzahlen besonders von *Gardnerella* spp., eine hohe bakterielle Diversität an fakultativ und strikt anaeroben Bakterien, sowie die Verdrängung von protektiven Laktobazillen.

Molekulargenetische Untersuchungen bzw. die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) weisen dagegen bei Patientinnen mit BV einen Biofilm auf dem Vaginalepithel nach, der hauptsächlich aus *Gardnerella* spp. besteht, aber auch eine Vielzahl weiterer BVAB enthält. Dieser Biofilm erklärt einige der Veränderungen der Vaginalmikrobiota und gilt als entscheidender pathogenetischer Faktor der BV (3).

Nach aktuellem Wissenstand können erhöhte Bakterienzahlen im Vaginalsekret auch durch weitere, bisher nicht näher charakterisierte dysbiotische Störungen der Vaginalmikrobiota mit Dominanz von *Lactobacillus (L.) iners*, *Enterobacterales* u.a. Bakteriengruppen bedingt sein (4). Die chronisch-rezidivierende BV kann auf eine Biofilm-bedingte BV hinweisen und wird durch eine Erkrankungshäufigkeit von zumindest 3 Episoden pro Jahr definiert.

3 Mikrobiologie

Konsensbasiertes Statement 3.S2

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei der bakteriellen Vaginose sind *Gardnerella* species die prädominanten Bakterienarten und jene mit dem höchsten Virulenzpotential. Sie sind in eine Biofilm-Matrix mit weiteren BV-assoziierten Bakterienarten integriert und scheinen für ein eventuelles Therapieversagen und chronisch rezidivierende Verläufe verantwortlich zu sein.

Bei 95–100% der Frauen mit BV sind *Gardnerella* spp. die prädominanten Bakterienarten (5). Da die Gattung *Gardnerella vaginalis* entsprechend neueren taxonomischen Untersuchungen ausgeprägte Unterschiede aufweist, die eine Auftrennung in vier namentlich benannte Spezies namens *G. vaginalis*, *G. piotii*, *G. leopoldii*, *G. swidsinskii* sowie 9 weitere, bisher unbenannte Spezies zur Folge hatte (6), wird in der vorliegenden Leitlinie *Gardnerella* spp. anstelle der zuvor üblichen Genospezies-Bezeichnung *Gardnerella vaginalis* verwendet. *Gardnerella* spp. sind grampositive Bakterien, die zur Familie der *Bifidobacteriaceae* gehören (7).

In Gram-gefärbten Präparaten erscheinen sie wegen ihrer ungewöhnlich dünnen Zellwand, welche nur 8–12 nm beträgt, als gramnegative oder gramlabile kokkoide Stäbchenbakterien, mit einer Größe von 0.5–1.5 µm (8). *Gardnerella* spp. wachsen auf bluthaltigen Nährmedien bei Inkubation unter 5–10% CO₂ nach 2–5 Tagen als kleine weißlich-graue Kolonien. Im Vergleich zu anderen BVAB weisen sie das höchste Virulenzpotential auf (9). Gut untersuchte Virulenzfaktoren sind das Vaginolysin (Hämolysin), ein Cholesterol-abhängiges Zytolysin, das eine Schädigung des Vaginalepithels durch Perforation von Zellmembranen bewirkt, sowie die Sialidase, ein hydrolytisches Enzym, das durch Abspaltung der Sialinsäure vom terminalen Ende des Glykans des Sialoglykoproteins, die Schutzfunktion des Mukus herabsetzt (10, 11).

Als besondere Virulenzfaktoren von *Gardnerella* spp. gelten ihr ausgeprägtes Adhäsionsvermögen an Vaginalepithelzellen und die Fähigkeit zur Biofilmbildung (12). FISH-Untersuchungen von Vaginalbiopsien zeigen bei der Mehrzahl der BV-Patientinnen, aber nicht bei gesunden Frauen, einen zusammenhängenden bakteriellen Biofilm, der unmittelbar auf das Vaginalepithel aufgelagert ist (13). Der BV-Biofilm wird hauptsächlich von dicht gepackten, nebeneinander liegenden *Gardnerella* spp. gebildet. In deren Matrix sind stets eine Vielzahl weiterer, sehr unterschiedlicher BVAB integriert. Ihre Keimkonzentration liegt deutlich höher als in der normalen Vaginalmikrobiota, aber niedriger als die *Gardnerella*-spp Konzentration. Keine der Non-*Gardnerella*-Spezies, mit der Ausnahme von *Fannyhessia vaginae* (vormals *Atopobium vaginae*), ist in >60%

der BV-Biofilme enthalten. Das Spektrum der BVAB ist enorm und umfasst neben *Fannyhessia vaginae*, *Fusobacterium nucleatum*, *Mobiluncus mulieris*, *Mycoplasma hominis*, *Prevotella bivia*, *Ureaplasma urealyticum* als den häufigsten Vertretern, auch Laktobazillen wie *L. iners* (14, 15).

Zwischen den einzelnen Spezies des polymikrobiellen Biofilms sind komplexe Wechselwirkungen wie Koaggregation und metabolische Kooperation vorhanden. Der *Gardnerella* spp. dominierte polymikrobielle Biofilm bedingt eine erhöhte Resistenz gegenüber Wasserstoffperoxid, Milchsäure, Bakterioziden bzw. der Wirtsimmunabwehr (11) und ist eine wesentliche Ursache für die hohe Rate an Versagen der Standard-Antibiotikatherapie bzw. BV-Rezidiven (16).

Auch STI-Erreger wie *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *T. vaginalis*, *T. pallidum*, HIV, HSV, HPV profitieren von ökologischen Interaktionen mit dem BV-Biofilm. Das Risiko an sexuell übertragbaren Infektionen zu erkranken ist bei Frauen mit BV signifikant höher als bei Frauen mit normalen Vaginalmikrobiota. BV-Biofilme lassen sich bei BV-Patientinnen als Folge aszendierender Infektionen außerhalb der Vagina, in Endometriumproben, Tubenbiopsien oder Abortmaterial nachweisen. Studien hierzu erklären das erhöhte Risiko von BV-Patientinnen für PID und Schwangerschaftskomplikationen (17, 18).

Hinzu kommt, dass Frauen mit BV eine gewisse Verminderung ihrer zervikovaginalen IgA- und IgM-Werte zeigen, die von der Höhe der BV-typischen Sialidaseproduktion abhängig ist und somit zu einer Verminderung bzw. zum Fehlen einer Immunantwort auf das *Gardnerella*-spezifische Zytolysin führt. Deshalb sind Frauen mit BV auch anfälliger für andere genitale Infektionen (19).

3.1 Vaginalmikrobiota

In der Scheide der gesunden prämenopausalen Frau konnten bisher 561 verschiedene Bakterienarten identifiziert werden, davon über 30 der 261 bekannten Laktobazillus-Arten (20), von denen *Lactobacillus (L.) crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* und *L. iners* signifikant unterschiedlich je nach Ethnie und Individuum mit unterschiedlichen pH-Werten dominieren und sogenannte „Community state types“ (CST) bilden (21). Zu den häufigsten Bakterienstämmen (Phyla) der vaginalen Mikrobiota gehören: Firmicutes (z.B. *Lactobacillus* oder *Streptococcus*), Proteobacteria (z.B. *Escherichia* oder *Pseudomonas*), Actinobacteria (z.B. *Bifidobacterium*) und Bacteroidetes (z.B. *Prevotella* oder *Bacteroides*). Die wichtigsten Gattungen sind neben den Laktobazillen auch *Gardnerella* spp., *Fannyhessia*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Gemella*, *Dialister*, *Sneathia*, *Megasphaera*, *Mobiluncus*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma* u.a. (22). Die Vaginalmikrobiota korrespondiert mit jener des Darmes und beeinflusst so auf vielfältige Weise, wie etwa durch immunologische Prozesse, die Gesundheit des Menschen (22, 23). Entgegen einiger veralteter Meinungen beeinflusst die Anwendung von Tampons die Zusammensetzung der Vaginalmikrobiota nicht wesentlich (24). Als Teil der vaginalen Mikrobiota ist jedoch z.B. eine asymptomatische Kolonisation mit

Candida spp. häufig, wobei in 90–95% der Fälle *Candida albicans* der vorherrschende Stamm ist (25).

3.2 Dominanz der Laktobazillen

Laktobazillen tragen zur Gesundheit und Entwicklung eines gesunden Immunsystems bei. Zwar kommen einzelne Laktobazillus-Arten in geringen Mengen in jedem Alter in der Scheide der Frau vor, aber erst der Einfluss der Geschlechtshormone, von der Menarche bis zur Menopause, begünstigen deren Dominanz und Bedeutung. Unter dem Einfluss von Östrogenen proliferieren die vaginalen Superficialzellen vermehrt und speichern Glykogen. Progesteron fördert die Zytolyse dieser Zellen, wodurch Glykogen für Laktobazillen frei und von diesen wiederum zu Glukose und Maltose gespalten wird. Hierbei entsteht als Stoffwechselprodukt u.a. Milchsäure (Laktat), die den physiologischen pH-Wert der Scheide von pH 3,5–4,5 bewirkt (26).

Laktobazillen produzieren neben Laktat aber auch Wasserstoffperoxid, Biosurfactant, sowie Koaggregationsmoleküle zum Schutz vor Adhäsion fakultativ pathogener Bakterien (27). *Lactobacillus* spp. sind grampositive Stäbchen, die lang oder kurz, aber auch kugelförmig (kokkoid) oder keulenförmig aussehen können (20). Zu den für die Scheide wichtigsten Stämmen gehören *Lactobacillus (L.) crispatus* (produziert H₂O₂ und viel D-, weniger viel L-Laktat) (28), *L. gasseri* (produziert H₂O₂ sowie D- und L-Laktat), *L. jensenii* (produziert H₂O₂ und D- und L-Laktat), und *L. iners* (produziert nur L-Laktat), sowie - in geringerer Anzahl - *L. acidophilus* (produziert H₂O₂ und D- und L-Laktat). Es konnten weitere Arten nachgewiesen werden, wie z.B. *L. brevis*, *L. casei*, *L. delbrückii*, *L. fermentum* (auch *Limosilactobacillus fermentum*), *L. johnsonii*, *L. leichmanni*, *L. minutis*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus* (auch *Lacticaseibacillus rhamnosus*) und *L. vaginalis*.

4 Wirts-, Virulenz- und Risikofaktoren

| Konsensbasierte Empfehlung 4.E2 | |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Es existieren bestimmte Risiken für eine bakteriellen Vaginose, denen besondere Aufmerksamkeit bei der Abklärung eingeräumt werden sollte. Sofern möglich sollte ein Ausschalten von prädisponierender Wirtsfaktoren angestrebt werden. | |

4.1 Genetik

Ein eindeutiger Genlocus, der für die Entstehung einer BV mitverantwortlich ist, wurde bisher noch nicht beschrieben. Allerdings konnte gezeigt werden, dass einige Genpolymorphismen signifikant mit der vaginalen Besiedelung mit *Gardnerella* spp. und *Fannyhessia vaginae* korrelieren (29).

4.2 Ethnische Herkunft

Die ethnische Zugehörigkeit der Frau bestimmt wesentlich die Zusammensetzung ihres vaginalen Mikrobioms und beeinflusst damit auch die Prävalenz der BV nach den üblichen diagnostischen Kriterien (21, 30). So konnte gezeigt werden, dass Frauen aus Süd- und Ostafrika häufiger an BV leiden, als Frauen in Westafrika, Europa, Australien oder Neuseeland. In den USA wurde bei Afroamerikanerinnen eine BV-Prävalenz von 51% beschrieben, während diese bei Hispanierinnen bei 32%, bei weißen US-Amerikanerinnen bei 23% und bei Frauen indianischer Herkunft bei 33% lag (16, 31, 32).

4.3 Lebensstil

Zu den exogenen Wirtsfaktoren der BV zählen u.a. Rauchen, übertriebene vaginale Hygiene, chronischer Stress, häufige PartnerInnen-Wechsel, oder das zeitnahe Vorhandensein der Menstruation (31, 33-35). Brookheart et al. (36) berichteten ebenso über ein gehäuftes Auftreten von BV im Zusammenhang mit einem erhöhten Körpergewicht bzw. Body Mass Index.

4.4 Sexuelle Übertragung

Sexuell übertragbare Infektionen werden durch einen diagnostischen Marker definiert, der es ermöglicht Infektionsketten nachzuweisen. Seit Identifizierung des *Gardnerella* spp. dominierten polymikrobiellen Biofilms als entscheidendem pathogenetischen

Faktor bei BV-Patientinnen steht ein solches diagnostisches Kriterium für die BV-Diagnostik zur Verfügung und konnte die sexuelle Übertragung u.a. bei der Untersuchung von Schwangeren und dem Sexualpartner nachgewiesen werden (37).

Da Biofilm-tragende Epithelzellen (clue cells) bei BV-Patientinnen sowohl in Vaginalabstrichen als auch in Urinproben, in die stets eine hohe Zahl an Vaginalepithelzellen eingespült wird, nachweisbar sind, wurden parallele Urinuntersuchungen veranlasst. Dabei zeigte sich eine hohe Übereinstimmung zwischen dem BV-Biofilm Nachweis im Vaginalabstrich bzw. Urin von Schwangeren, als auch im Urin des Sexualpartners. Sequenzierungsstudien bestätigen, dass bei asymptomatischen männlichen Partnern von BV-Patientinnen im subpräputialen Spalt und der distalen Urethra eine Vielzahl von BVAB vorkommen, die als Erregerreservoir für Infektionen bzw. Reinfektionen dienen können. Auch der Nachweis von BV-Biofilmen in 3 von 20 Kryospermproben ist als Hinweis für eine sexuelle Übertragung von BV-Biofilmen zu werten (37-39). Diese Beobachtungen sprechen bei heterosexuellen Paaren für eine sexuelle Übertragung der BV und bestätigen etwa jene Ergebnisse von Metaanalysen, bei denen gezeigt werden konnte, dass BV nur bei sexuell aktiven Frauen auftritt und wesentliche Risiken für eine BV nach dem ersten Sex, nach Sex in jungem Alter, bei (häufigem) Partnerwechsel und fehlender oder inkonsequenter Nutzung von Kondomen besteht (40).

Frauen die aufgrund einer BV behandelt wurden, haben ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv, wenn sie mit demselben Partner ohne Kondomnutzung wieder Verkehr haben. Frauen mit gleichgeschlechtlichem Sex (WSW, engl. women having sex with women) haben *per se* ein erhöhtes Risiko für BV. Bei WSW sprechen für eine sexuelle Übertragung der BV ebenfalls das Auftreten einer inzidenten BV nach erstem Sexualkontakt, nach Wechsel der Sexualpartnerin, Kontakt zu einer BV-positiven Partnerin bzw. häufigem Wechsel der Sexualpartnerin. Dabei verringert sich dieses Risiko um 74%, wenn sie Sex mit Frauen ohne BV haben (41).

4.5 Hormonelle Faktoren

Es konnte gezeigt werden, dass ein höherer Östradiolspiegel von durchschnittlich 176 ng/ml weniger häufig mit einer BV assoziiert war, als dies bei niedrigeren Östradiolspiegeln von durchschnittlich 39 ng/ml der Fall war (42). Die Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva ist mit einer niedrigeren Prävalenz von BV verbunden (43-45), wobei dies vor allem mit dem Vorhandensein des Östradiols vergesellschaftet zu sein scheint (46). Der positive Effekt ist vermutlich durch die vermehrt Wasserstoffperoxid-bildenden Laktobazillen erklärbar, gilt jedoch nicht für reine Gestagenpräparate (47). Die Anwendung von Kupfer-Intrauterinpessaren scheint jedenfalls mit einem erhöhten Risiko für BV vergesellschaftet zu sein (48).

5 Symptomatik

Konsensbasierte Empfehlung 5.E3

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Frauen mit vulvovaginalen Beschwerden, vor allem bei dünnflüssigem, homogenem gräulichem Ausfluss (mit oder ohne Amingeruch) und alkalischem vaginalen pH-Wert sollen bezüglich einer bakteriellen Vaginose abgeklärt werden.

5.1 Typische Symptomatik

Das charakteristische Symptom der BV ist der verstärkte, meist homogene vaginale Fluor (49, 50). Der Ausfluss ist dünnflüssig und von gräulicher, leicht milchiger Farbe gekennzeichnet (51-53). Begleitet wird er von einem fischigen Geruch, der durch die Bildung von Aminen wie Putrescin, Kadaverin, Sialidase u.a. als Stoffwechselprodukt anaerober Bakterien entsteht („Amingeruch“). Dadurch steigt der vaginale pH-Wert des Scheidensekretes auf $\text{pH} > 4,5$ (50). Zusätzlich können Irritationen im Intimbereich wie Brennen, Rötung, Juckreiz, Dyspareunie oder Dysurie auftreten. Die Beschwerden werden subjektiv in ihrer Intensität sehr unterschiedlich wahrgenommen. Bei einem Teil der von der BV betroffenen Frauen fehlen diese Beschwerden trotz Erfüllung der mikrobiologischen Diagnosekriterien gänzlich. Diese Frauen stellen sich u.a. wegen Blutungsstörungen oder Symptomen einer Harnwegsinfektion vor (49, 54). Bei BV-Patientinnen mit Therapieversagen, sowie bei chronisch-rezidivierenden Verläufen, kann es zur einer Störung der sexuellen Gesundheit kommen, die sich mit Beeinträchtigung der sexuellen Aktivität, Beziehungsproblemen, Verminderung der Belastbarkeit oder sogar Depression manifestiert (55). Während der Schwangerschaft kann sich die BV etwa auch durch Symptome wie vorzeitige Wehen, Zervixverkürzung oder einen vorzeitigen Blasensprung bemerkbar machen (56, 57). Bei Frauen mit sexuell-übertragbaren Infektionen, einschließlich HIV-Infektion, können Symptome einer BV die Diagnostik erschweren (58-60).

5.2 Differentialdiagnosen

Die große Variationsbreite der BV-Symptomatik und deren Verlaufsformen hat in der Vergangenheit immer wieder die Vermutung nahegelegt, dass die BV keine Erkrankung mit einheitlicher Ätiologie darstellt, sondern einem vulvovaginalen Syndrom mit unterschiedlichen Nosologien entspricht (61, 62). Aktuelle Studien bestätigen diese Hypothese und zeigen, dass die BV ätiologisch heterogen ist und sowohl durch Biofilme als auch durch dysbiotische Störungen der Vaginalmikrobiota im klassischen Sinne

bedingt sein kann (61-63). Im Unterschied zu vaginalen Dysbiosen ist die mit Biofilmen einhergehende BV („Biofilm-Vaginose“) sexuell übertragbar, wird vorrangig von schwerwiegenden gynäkologischen und geburtshilflichen Komplikationen begleitet und führt häufig zu Therapieversagen. Vor allem für Frauen mit Kinderwunsch, Fehlgeburten in der Anamnese oder chronisch rezidivierenden Verläufen wären daher diagnostische Tests wünschenswert, die eine zuverlässige Abgrenzung der Biofilm-bedingten BV von sonstigen dysbiotischen Änderungen der Vaginalmikrobiota ermöglichen.

Aufgrund ihrer Prävalenz ist die Vulvovaginalkandidose (VVC) eine der wichtigsten Differentialdiagnosen der BV. Das Hauptsymptom der VVC ist jedoch der vestibuläre Juckreiz (64, 65). Daneben beklagen betroffene Frauen häufig vaginale Rötungen, Wundheitsgefühl, Brennen, Dyspareunie und Dysurie (66, 67). Der vaginale Fluor bei akuter VVC ist typischerweise von weißlich klumpiger Konsistenz und geruchlos. Bei einer Trichomoniasis hingegen ist die Mehrheit der betroffenen Frauen (85%) asymptomatisch (68, 69), wobei ein Drittel dieser Frauen innerhalb von 6 Monaten symptomatisch wird (70). Zu den klassischen Symptomen gehören ebenso vaginaler Ausfluss, welcher sich jedoch oft übelriechend und gelbgrün präsentiert, begleitet von Dysurie, Juckreiz und Bauchschmerzen. Der vaginale pH-Wert liegt häufig >5 (70). Im Gegensatz zur BV ist eine Infektion mit *Chlamydia trachomatis* meistens durch einen gering ausgeprägtem zervikalen Fluor, Kontaktblutungen der Portio, Urethritis, Blutungsstörungen, ggf. auch durch eine Endometritis, Salpingitis und Unterbauchschmerzen gekennzeichnet (64).

Die aerobe und die desquamative Vaginitis, auf die in dieser Leitlinie nicht näher eingegangen wird, sind im Gegensatz zur BV inflammatorische Erkrankungen mit flächiger oder auch fleckiger Rötung von Vestibulum, Vagina und Portio. Häufig besteht gelbgrüner Fluor ohne den typischen, fischigen Geruch der BV, einer ausgeprägten pH-Wert-Erhöhung zwischen 5–7 und dem mikroskopisch typischen Bild im Sinne einer toxischen Leukozyten, Parabasalzellen und spärlich bakteriellen Mikrobiota ohne Laktobazillen, der meist eine Autoimmunerkrankung zugrunde liegt (64).

6 Diagnostik

Die korrekte Diagnostik der BV ist bei Frauen mit rezidivierenden Verläufen, ebenso wie nach Versagen einer first-line Therapie (71), sowie bei Frauen mit Kinderwunsch bzw. Frühgeburtenanamnese (72, 73) von besonderer klinischer Relevanz. Bis heute werden klassische mikroskopische Verfahren wie das Nativ- oder Grampräparat als Referenzmethoden empfohlen (71, 72). Diese Verfahren können jedoch lediglich Morphotypen bestimmen, und lassen somit nur orientierende Aussagen über die vorliegenden Veränderungen der Vaginalmikrobiota zu. Eine eindeutige Unterscheidung zwischen Biofilmtragenden clue cells und dysbiotisch bedingten Pseudo-clue cells ist nicht möglich (4). In den letzten Jahren sind molekulargenetische Verfahren für die BV-Diagnostik etabliert worden (FISH, NAAT/PCR, NGS), die die Veränderungen der Vaginalmikrobiota wesentlich genauer abbilden und damit eine exaktere Diagnostik und gezieltere Therapie ermöglichen (74).

6.1 Orientierende Diagnostik

| Konsensbasierte Empfehlung 6.E4 | |
|--|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Die orientierende Diagnostik der bakteriellen Vaginose soll anhand von Anamnese, Klinik und dem mikroskopischen Nachweis von Schlüsselzellen (clue cells) im Nativpräparat, ggf. auch mit Beurteilung der Amsel-Kriterien, erfolgen. | |

6.1.1 Klinische Diagnostik

Bei Patientinnen mit den typischen Beschwerden einer BV kann die Diagnose anhand der Anamnese, des Lokalbefundes, der Begutachtung des Nativpräparats und der Bestimmung des vaginalen pH-Werts erhoben werden (64). Das Nativpräparat des vaginalen Fluors (Phasenkontrast x400) zeigt bei der BV reichlich kurze, kokkoide Stäbchenbakterien, die überwiegend auf den vaginalen Epithelzellen gelagert sind und von Gardner als „Schlüsselzellen“ (clue cells) benannt wurden (75). Laktobazillen und andere Morphotypen bzw. Leukozyten sind kaum oder nicht nachweisbar (64).

Im Jahr 1983 wurden von Richard Amsel standardisierte Kriterien für die klinisch-mikroskopische Diagnostik definiert, nach denen eine BV vorliegt, wenn 3 der 4 folgenden Merkmale zutreffen (76):

- homogener, grau-weißlicher Fluor genitalis
- pH-Wert des Vaginalsekrets >4,5
- fischiger Amingeruch des Fluors, insbesondere nach Zugabe eines Tropfens 10%iger Kalilauge (KOH)

- Nachweis von mindestens 20% Schlüsselzellen im Verhältnis zur Gesamtheit der pro Blickfeld sichtbaren Vaginal-Epithelzellen im Nativpräparat

Die Erhebung der Amsel-Kriterien ist eine Sofortdiagnostik, die jedoch einem subjektiven Faktor bei der Fluor- und Geruchsbewertung unterliegt. Im Vergleich zu Labormethoden wie dem Nugent-Score weisen die Amsel-Kriterien eine geringe Sensitivität von 41,3%, bei einer hohen Spezifität von 97,8% und moderater Reproduzierbarkeit auf (77). Die Anwendung der Amsel-Kriterien setzt Kenntnisse und Fertigkeiten bei der Nativmikroskopie voraus. Ihre Erhebung ist deutlich weniger sensitiv (22,8%), wenn diese die Mikroskopie nicht miteinschließt (66).

6.1.2 Nativmikroskopie

In der infektiologischen Diagnostik stellt die Nativmikroskopie (auch: WMM, Engl. wet-mount microscopy) eine kostengünstige und schnelle diagnostische Technik dar, die mit etwas Übung beherrscht werden kann (78, 79). Die Methode liefert sofortige Ergebnisse, wird jedoch beeinflusst von mehreren Faktoren, wie mangelnde Ausbildung, falsche Vorstellungen bezüglich der „einfachen Diagnose von Vaginitis“, Vorschriften einiger Länder und fehlende Kostenerstattung durch Versicherungen. Dies kann zu einem „Trial and Error Management“ führen, welches in der Praxis mit einem Zeit- und Geldaufwand (Termine, Medikamente, Fehlzeiten) sowie Komplikationen durch Fehldiagnosen verbunden ist (80, 81).

Die Nativmikroskopie ermöglicht eine sofortige Beurteilung der Probe. Es handelt sich um eine direkte mikroskopische Beobachtung des mit Kochsalzlösung (und manchmal mit KOH) verdünnten Vaginalsekrets ohne Färbung. Insbesondere in Kombination mit Anamnese und klinischer Untersuchung stellt die Nativmikroskopie eine einfache first-line Methode in der Beurteilung der Frau mit vulvovaginalen Symptomen dar. Dabei scheint die Erkennung der BV in der Nativmikroskopie bei symptomatischen und asymptomatischen Frauen gleich gut zu sein (77). Sie ermöglicht eine orientierende Abgrenzung zur VVC, Trichomoniasis, aeroben Vaginitis und der desquamativen inflammatorischen Vaginitis (82). Die Verwendung eines Mikroskops mit Phasenkontrast ist empfohlen, wobei die Verwendung eines Farbfilters den Kontrast erhöhen kann. Durch ein spezielles Objektiv kann die Visualisierung bestimmter Krankheitserreger wie *Candida*-Spezies und die Differenzierung zwischen Hintergrund, Zellen und Bakterien verbessert werden (83). Für eine treffsichere Nativmikroskopie in der first-line Diagnostik werden nur wenige Objektive benötigt. Die Auswertung sollte bei einer 400-fachen Vergrößerung erfolgen. Die Verwendung von Phasenkontrast erhöht die Übereinstimmung zwischen Beobachtern bei der Identifizierung von Hinweiszellen und der Klassifizierung von Laktobazillengraden (83-85).

Optimalerweise sollten Frauen in den 48–72 Stunden vor der Untersuchung auf Geschlechtsverkehr, Vaginalduschen oder vaginale Therapeutika verzichten (86), wobei die Follikelphase den besten Zeitpunkt für die Beurteilung der Vaginalmikrobiota darstellt (87, 88). Der Abstrich kann mit einer endozervikalen Bürste, einem

Kunststoffspatel oder einem Dacron-Tupfer durchgeführt werden (89). Am einfachsten aber ist die direkte Übertragung von Fluor vom Untersuchungsspekulum auf den Objekträger, auf dem sich bereits der Tropfen mit Kochsalzlösung oder Kalilauge befindet (64). Eine Entnahme aus dem unteren Drittel der Vagina kann die Empfindlichkeit der Detektion für BV und VVC erhöhen, wobei das hintere Scheidengewölbe wegen der Beimengung von Zervikalschleim für die Probengewinnung ausgespart werden sollte. Eine Selbstprobenentnahme wird nicht empfohlen (78).

6.2 Labordiagnostik

| Konsensbasierte Empfehlung 6.E5 | |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Die Labordiagnostik der bakteriellen Vaginose sollte nach erfolgter orientierender Diagnostik die Gram-Färbung mit einer quantitativen Gegenüberstellung von verschiedenen Morphotypen im Sinne des Nugent Scores umfassen. | |

6.2.1 Nugent Score

Der Nugent Score stellt ein standardisiertes Bewertungsverfahren für gramgefärbte Vaginalabstriche mit einem Punktesystem von 0 bis 10 dar, welches auf einem Abstufungssystem für die semiquantitative Bewertung von grampositiven Stäbchen (0 bis 4), kleinen gramvariablen und gramnegativen Stäbchen (0 bis 4) und gekrümmten, „*Mobiluncus*-ähnlichen“ Stäbchen (0 bis 2) beruht (90). Bei Anwendung dieses Systems weisen Frauen mit klinischen BV-Symptomen in der Regel Werte von 7 bis 10 auf, während Probandinnen, die als gesund eingestuft wurden, Werte von 0 bis 3 zeigen. Werte von 4 bis 6 gelten als „intermediär“ und lassen keine klinisch relevanten Aussagen zu. Eine höhere Sensitivität und Spezifität kann bei gleichzeitigem Nachweis von clue cells erreicht werden (91). Das Verfahren lässt anhand der Bestimmung von Morphotypen orientierende Aussagen über die vorliegenden Veränderungen der Vaginalmikrobiota zu, kann jedoch keine Unterscheidung zwischen Biofilm-bedingter Vaginose und weiteren dysbiotischen Veränderungen der Vaginalmikrobiota vornehmen (4). In Tabelle 10 sind die Beurteilungs- und Bewertungskriterien angeführt (91).

6.2.2 Hay-Ison Score

Von der International Union Against Sexually Transmitted Infections (IUSTI) wird der Hay-Ison Score als Referenzmethode für die BV-Diagnostik empfohlen, weil er einfacher in der Bewertung ist und zusätzliche Kategorien für den Nachweis von ausschließlich grampositiven Kokken bzw. Vaginalepithelzellen ohne Bakterien im Abstrich berücksichtigt (92). Nach den Hay-Ison-Kriterien werden in der Gram-Färbung 5 Kategorien (Grad 0 bis 4) unterschieden, wobei Grad 0 das ausschließliche Vorhandensein von Epithelzellen ohne Laktobazillen oder Hinweis auf BV beschreibt

und u.a. auch durch kürzlich erfolgte Antibiotikagabe bedingt sein kann. Grad 1 beschreibt den Normalzustand mit der Prädominanz vaginaler Laktobazillen, Grad 2 eine intermediäre Mischflora mit teilweise vorhandenem Vorhandensein von *Gardnerella* und *Mobiluncus*-Morphotypen, Grad 3 die typische BV mit clue cells und Dominanz der Anaerobier (ohne oder wenig Laktobazillen), während Grad 4 ein Bild Gram-positiver Kokken, ohne Hinweis auf BV oder Laktobazillus-Morphotypen beschreibt (Tabelle 11).

Tabelle 10 : Beurteilungskriterien nach Nugent (90)

| Score | Anzahl pro Gesichtsfeld (x1000, Hellfeld, Ölimmersion) | | |
|-------|--|--|---|
| | Grampositive Stäbchen (Laktobazillen-Morphotypen) | Gramnegative Stäbchen (<i>Gardnerella</i> , <i>Prevotella</i> , u.a. Morphotypen) | Gramnegative „Komma“- Bakterien (<i>Mobiluncus</i> u.a. Morphotypen) |
| 0 | >30 | 0 | 0 |
| 1 | 15–30 | 0–1 | <5 |
| 2 | 1–14 | 1–4 | >5 |
| 3 | 0–1 | 5–30 | |
| 4 | 0 | >30 | |

Score 0–3: normal; Score 4–6: intermediär; Score 7–10: bakterielle Vaginose

Tabelle 11: Bewertungskriterien nach Hay-Ison (92)

| Hay Ison Grad | Mikroskopisches Bild | Interpretation |
|---------------|---|----------------------|
| 1 | Laktobazillen vorherrschend (keine clue cells, keine granuläre Flora, <i>Gardnerella</i> - oder <i>Mobiluncus</i> spp. Morphotypen) | Normal |
| 2* | gemischtes Bild mit Laktobazillen, aber auch BV-typischen Morphotypen in demselben Präparat | Intermediär |
| 3 | <i>Gardnerella</i> - oder <i>Mobiluncus</i> spp. Morphotypen vorherrschend, clue cells, granuläre Flora, dabei aber wenig oder kaum Laktobazillen | Bakterielle Vaginose |

* je nach Laktobazillen-Morphotypen
 Grad 0 beschreibt nur Epithelzellen, ohne Bakteriennachweis
 Grad 4 beschreibt grampositive Kokken ohne BV oder Laktobazillen-Morphotypen

6.3 Molekulargenetische Verfahren

Konsensbasierte Empfehlung 6.E6

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Labordiagnostik der bakteriellen Vaginose mittels molekulargenetischer Verfahren spielt in der klinischen Routine eine untergeordnete Rolle und sollte derzeit nur speziellen Fällen vorbehalten sein.

6.3.1 Fluoreszenz in-situ Hybridisierung

Die Fluoreszenz in-situ Hybridisierung (FISH) ermöglicht es gleichzeitig, eine taxonomisch eindeutige Identifizierung von Mikroorganismen, die Beurteilung ihrer räumlichen Anordnung sowie der morphologischen Besonderheiten des Untersuchungsmaterials vorzunehmen. FISH basiert auf dem Nachweis der 16S rRNA, die sowohl Spezies-, als auch gruppenspezifische bzw. universelle Bakterienabschnitte enthält. Bei Verwendung eines Panels mit verschiedenen Fluoreszenz-markierten Sonden, die relevante Erreger- und Erregergruppen erfassen, können komplexe Mischkulturen aber auch polymikrobielle Biofilme in ihrer Originalzusammensetzung dargestellt werden. FISH kann zur Untersuchung von Abstrichen in einem flüssigem Transportmedium (eSwab), sowie von Biopaten z.B. von Vagina oder Abortmaterial, Urinsedimenten, Ejakulaten u.a eingesetzt werden (13). Nachteile des Verfahrens sind die manuelle Bearbeitung der Proben sowie die fehlende Möglichkeit zur Abrechnung im ambulanten Bereich.

6.3.2 Next Generation Sequencing

Next Generation Sequencing (NGS) ermöglicht die genotypische Identifizierung von Mikroorganismen in mikrobiellen Gemeinschaften auch wenn sie in einer klinischen Probe nur in geringer Menge vorhanden sind (93). Bei Anwendung der 16S-RNA-Gensequenzierung zur Untersuchung der Vaginalmikrobiota von BV-Patientinnen zeigt sich eine deutlich erhöhte Erregerzahl und -vielfalt. Nachweisbar ist auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Nachweis von *Gardnerella* spp. und *F. vaginae* sowie einer Anzahl weiterer Erreger wie *Megasphaera*, *Sneathia sanguinegens*, *Candidatus Lachnocurva vaginae* (früher BVAB-1), *Mageeibacillus indolicus* (früher BVAB-3), *Mobiluncus*, *Leptotrichia amnionii* und *Eggerthella* species. Da alle genannten Erreger ebenfalls bei gesunden Frauen vorkommen können, ist der qualitative Nachweis als BV-Marker ungeeignet. Sequenzierungsdaten von Vaginalsekretproben zeigen eine hohe Übereinstimmung mit den Amsel-Kriterien, wenn eine quantitative Auswertung erfolgt, d. h. hohe Kopienzahlen von *Gardnerella* spp. ($\geq 10^9$ Kopien/ml) und *F. vaginae* ($\geq 10^8$ Kopien/ml) bei einem geringen Anteil an *Lactobacillus*-DNA vorliegen (15). Ein routinemäßiger Einsatz ist bisher aufgrund der Komplexität der Untersuchung und der mitunter aufwendigen Interpretation der Ergebnisse nicht erfolgt.

6.3.3 Quantitative Polymerase Kettenreaktion

Für die BV-Diagnostik sind in den letzten Jahren quantitative Multiplex Polymerase Kettenreaktionen (qPCR) etabliert worden. Sie orientieren sich an NGS-Ergebnissen und bestimmen quantitativ die DNA von *Gardnerella* spp., *F. vaginae* im Verhältnis zur Laktobazillen_DNAer Probe. Überwiegt der Anteil der BV-typischen Bakterien-DNA spricht dieses Ergebnis für das Vorliegen einer BV. Die qPCR zeigt eine hohe Übereinstimmung mit den klassischen Referenzmethoden (Amsel-Kriterien/Nativpräparat) (94). Im Vergleich zur Sequenzierung wurde eine Sensitivität von 80% und Spezifität von 92% nachgewiesen (95). Vorteil des Verfahrens ist die Möglichkeit zur automatisierten Bearbeitung und die Möglichkeit, aus einer Probe weitere NAAT/PCR zum Ausschluss von STI durchzuführen. Die BV-Multiplex qPCR sollte deshalb insbesondere bei Frauen mit Kinderwunsch, Schwangerschaft, IVF oder zum Screening bei Patienten mit erhöhtem STI-Risiko zur Anwendung kommen. In Deutschland ist sie nur als Selbstzahlerleistung verfügbar.

6.4 Weitere diagnostische Verfahren

Der BD Affirm™ VPIII Assay ist ein synthetischer Oligonukleotid-Sondentest, wobei eine Einfachsonde und eine Farbentwicklungssonde zur Anwendung kommen. Der Nachweis von mehr als 5×10^5 KBE *G. vaginalis* pro Milliliter Vaginalsekret wird verwendet, um eine BV zu diagnostizieren (96). Der Test erscheint jedoch nur bei symptomatischen Frauen unter der Anwesenheit klinischer Diagnosekriterien sinnvoll (97-100). Der BD Affirm™ VPIII Assay erwies sich auch bei Schwangeren als ungeeignete Methode des Infektionsscreenings (101). Generell gilt, dass Untersuchungsmethoden, die nur *Gardnerella* spp. nachweisen, wie etwa der BD Affirm™ VPIII Assay, oder auch die „klassische“ Bakterienkultur, für die BV-Diagnostik ungeeignet sind, da sie nicht zwischen apathogenen, dispersen und Biofilm-bildenden, pathogenen *Gardnerella* spp. unterscheiden können (3). Sie führen zu einer hohen Zahl falsch positiver Ergebnisse und möglicherweise zu unnötigen Therapien (72, 102).

Weiters wurden in den letzten Jahren einige Point-of-care Tests auf den Markt gebracht, welche die klinische Diagnostik vereinfachen sollen, indem sie keine aufwendige Labordiagnostik benötigen. *Gardnerella*, *Prevotella* und *Fannyhessia vaginae* produzieren das Enzym Sialidase, das die Freisetzung von Sialinsäure bewirkt (103, 104). Hohe Sialidase-Spiegel wurden etwa mit Frühgeburt und Spätabort in Verbindung gebracht (105). Der OSOM BVBLUE® Test basiert auf dem Nachweis dieser Sialidase-Aktivität (106, 107). Es konnte gezeigt werden, dass dieser Bedside-Test im Vergleich zum Nugent-Score eine Sensitivität von 81%, eine Spezifität von 100%, einen positiven Vorhersagewert von 100% und einen negativen Vorhersagewert von 98% bei gescreenten Schwangeren zeigte (108). In einer Studie mit nicht-schwangeren Frauen wurde eine Sensitivität und Spezifität von jeweils über 97% berichtet (109). Der FemExam® Test ist ein weiterer Point-of-care Test, welcher Trimethylamin als Stoffwechselprodukt von *Gardnerella* sowie die Aktivität der Prolin-Aminopeptidase nachweist und weiters den vaginalen pH-Wert beurteilt. Die Sensitivität dieses Tests ist

mit 91% und die Spezifität mit 61% im Vergleich zum Nugent-Score in der Literatur angegeben (100, 110).

6.5 Screening in der Schwangerschaft

Außerhalb der Schwangerschaft besteht bei asymptomatischen Frauen keine Indikation für ein generelles BV-Screening. Empfehlungen zur Notwendigkeit eines BV-Screenings während der Schwangerschaft sind der gültigen Fassung der AWMF Leitlinie 015-025 zur Prävention und Therapie der Frühgeburt zu entnehmen, da dort umfangreich beschrieben (111, 112).

7 Therapie

Konsensbasierte Empfehlung 7.E7

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Frauen mit vulvovaginalen Beschwerden und gesicherter bakterieller Vaginose sollen leitliniengerecht behandelt werden.

Die Therapie der BV ist - nach ordnungsgemäßer Diagnostik – jedenfalls bei allen Patientinnen mit vulvovaginalen Beschwerden indiziert (71). Allerdings profitieren auch asymptomatische Frauen mit einer BV durch die Risikoreduktion von Endometritis, PID und STI mit ggf. folgender Infertilität indirekt von einer Therapie (113). Bei Frauen mit rezidivierenden Verläufen oder Versagen der first-line Therapie kann dies zu einer signifikanten Beeinträchtigung in deren Lebensqualität führen, ebenso wie zu einer oft schwierigen und langwierigen Therapie.

7.1 Therapie der bakteriellen Vaginose

Konsensbasierte Empfehlung 7.E8

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Therapie der bakteriellen Vaginose soll mit oralem oder topischem Clindamycin, oder mit Metronidazol erfolgen. Alternativ können lokale Antiseptika zur Anwendung kommen.

Die Therapie der akuten BV ist prinzipiell gut etabliert, wobei jedoch etwa Metronidazol zwar seit über 50 Jahren unverändert empfohlen wird, allerdings über eine hohe Versagerquote verfügt (71, 72). Durch die Therapie einer BV wird gleichzeitig das Risiko für eine Infektion mit *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, HIV, HPV oder HSV-2 reduziert. Einen Überblick über mögliche Therapeutika bietet Tabelle 12.

Bei der first-line Therapie mit Metronidazol führen die Resistenzmechanismen von *Gardnerella* spp. häufig zu einem Therapieversagen (114). Bei einer oralen Therapie mit Metronidazol 500 mg wird dieses zweimal täglich für 7 Tage oder für 2 g ein- bis zweimalig innerhalb von 48 Stunden empfohlen.

Weniger häufig durch Resistenzen eingeschränkt ist die Therapie mit Clindamycin 300 mg zwei- bis dreimal täglich für 7 Tage. Als alternative topische Therapien können vaginales Metronidazol oder 2%-ige Clindamycin-Crème einmal täglich für 7 Tage empfohlen werden, ebenso wie vaginale Clindamycin Ovula für 3 Tage. In einigen

randomisiert kontrollierten Studien zeigten Antiseptika, wie etwa Dequaliniumchlorid 10 mg einmal täglich für 6 Tage, Octenisept Vaginalspray oder jodhaltige Präparate wie das Povidon-Jod gute Ergebnisse bei der Behandlung einer BV (115-119). Antiseptika als Therapiealternative einzusetzen erscheint - insbesondere in Anbetracht des im BV-Biofilm oft unwirksamen Metronidazol sowie zunehmender Antibiotikaresistenzen - sinnvoll, wiewohl durch Antiseptika der bei BV ohnehin geringe Anteil an Laktobazillen weiter reduziert wird (4, 120, 121). Seltenerer Therapiealternativen sind Secnidazol 2 g oral als Einmaltherapie oder Tinidazol 2 g oral für 2 Tage bzw. 1 g oral für 5 Tage.

Die frühere Warnung, nach Einnahme von Metronidazol keinen Alkohol wegen möglicher Disulfiram-ähnlicher Wirkung von Metronidazol zu konsumieren, kann aufgrund neuer Erkenntnisse nicht mehr aufrechterhalten werden (71). Topisches Clindamycin kann die Qualität von Latex-Kondomen und Diaphragmen bis zu 5 Tage nach Beendigung der Therapie beeinträchtigen, worüber die Patientin aufgeklärt werden sollte. Die auf eine antibiotische bzw. antiseptische Therapie nachfolgende Gabe von Probiotika soll stets dazu dienen, die vaginale Mikrobiota wiederaufzubauen (122).

Tabelle 12: First-line Therapieoptionen bei bakterieller Vaginose

| Medikation | Applikation | Dosierung | Dauer |
|--|-------------|--|----------|
| Clindamycin | oral | 300 mg (2x täglich) | 7 Tage |
| | vaginal | 2% Crème (1x täglich) | 7 Tage |
| | vaginal | 100 mg Ovula (1x täglich) | 3 Tage |
| Metronidazol | oral | 500 mg (2x täglich) | 7 Tage |
| | vaginal | 0.75% Gel (5 g Applikator, 1x täglich) | 5–7 Tage |
| | vaginal | 100 mg Ovula (1x täglich) | 6 Tage |
| | vaginal | 1 g Ovula (1x täglich) | 2 Tage |
| Antiseptische Therapiealternativen: | | | |
| Dequaliniumchlorid | vaginal | 10 mg (1x täglich) | 6 Tage |
| Octenidin | vaginal | An Tag 1 Sprühstoß 2x, dann 1x täglich | 7 Tage |
| Povidon-Jod* | vaginal | 1 Applikatorfüllung (1x täglich) | 6–7 Tage |
| * <i>Eingeschränkte Wirksamkeit. CAVE: Keine Anwendung während der Schwangerschaft</i> | | | |

Workowski et al. (71) wiesen in ihrer gültigen Fassung ihrer Leitlinie darauf hin, dass es keine Daten zum direkten Vergleich von oraler oder vaginaler Therapie gibt. Allerdings konnten Hoyme et al. (123) in einer Studie, die Metronidazol 2 g oral bei 129 Frauen gegenüber Metronidazol 1 g vaginal an 2 aufeinander folgenden Tagen bei 134 Frauen mit BV jeweils doppelblind gegen Placebo verglich, statistisch vergleichbare Ergebnisse erzielen. Nach 8 Tagen lag die Heilungsrate laut Amsel-Kriterien in den Gruppen bei 89,9% nach oraler bzw. 92,5% nach vaginaler Therapie, wobei die vaginale Therapie als verträglicher berichtet wurde.

In einer rezent veröffentlichten Metaanalyse von 25 randomisiert-kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass die höchsten klinischen Heilungsraten der BV bei einer kombinierten Therapie mit kombiniert oralen und vaginalen Antibiotika gemeinsam mit lokalen Probiotika (z.B. orales Clindamycin + lokales Metronidazol + Probiotika) bestehen. Ebenso zeigten sich hohe Heilungsraten in Fällen mit einer Kombinationstherapie aus oralem Metronidazol und Probiotika, sowie bei jenen mit lokalem Metronidazol und oralen Probiotika. Aufgrund der Heterogenität der Studien konnte hier jedoch keine klare Empfehlung zur Therapie der BV gegeben werden, wobei antibiotische Kombinationstherapien mit einer Verringerung der optimalen Antibiotikakonzentration und einer Erhöhung der klinischen Heilungsrate verbunden zu sein scheinen (124).

7.2 Therapie der chronisch-rezidivierenden BV

Konsensbasierte Empfehlung 7.E9

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Therapie der chronisch-rezidivierenden bakteriellen Vaginose sollte mit lokalen Antiseptika oder einer suppressiven Erhaltungstherapie mit topischem Metronidazol, gefolgt von vaginalen Probiotika erfolgen, um die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs nach der Therapie zu reduzieren.

Das Risiko, nach Beendigung einer first-line BV-Therapie wiederholt an derselben Symptomatik zu leiden, ist hoch. Übersichtsartikel führen etwa eine Rezidivrate von 80% innerhalb von 3–12 Monaten nach Therapie an (50, 125). Auch andere Arbeiten beschrieben eine Rezidivrate von 30% nach 3 und von >60% nach 6 Monaten nach Beendigung der Therapie (126). Resistenzen und polybakterielle Biofilme scheinen ein wesentlicher Grund für diese hohe Rückfallfrequenz zu sein. In einer prospektiven Studie mit 121 Frauen rezidierten davon innerhalb eines Jahres 58% und 69% wiesen in diesem Zeitraum eine abnormale Mikrobiota auf, die mit folgenden Risikofaktoren assoziiert gewesen ist: derselbe Sexualpartner während dem Zeitraum der Studie, gleichgeschlechtlichem Sex von Frau-zu-Frau und eine Vorgeschichte mit BV (43). Die für die Rezidive häufig verantwortlichen Biofilme können mit den first-line antibiotischen Methoden nicht aufgelöst werden (102, 127), wobei *in vitro* z.B. bei Dequaliniumchlorid

entsprechende Effekte beobachtet wurden (128). Lokale Antiseptika können daher bei rezidivierenden Verläufen eine sinnvolle Alternative darzustellen (117).

Von den vier identifizierten genetisch unterscheidbaren *Gardnerella* species bzw. Kladen (engl. clades) sind nur die Gruppen 1 und 3 mit BV assoziiert (129). Viele Patientinnen mit BV sind jedoch mit mehreren *Gardnerella*-Spezies gleichzeitig infiziert, von denen einige empfindlich und andere resistent gegen Metronidazol sind. Somit ist eine Persistenz von *Gardnerella* spp. nach Gabe von Metronidazol nicht ungewöhnlich (130) und Resistenzen bei einigen Spezies die Regel. Nach einer Therapie mit Metronidazol wird die normale Vaginalmikrobiota einer gesunden Frau jedenfalls nicht komplett wiederhergestellt. Einerseits verschiebt sich der Anteil von *L. iners*, der kein L-Laktat bildet, zu Ungunsten des besonders viel D-Laktat- und H₂ O₂ - bildenden *L. crispatus* (131), andererseits persistieren einige BV-typische Anaerobier, so dass die Diversität der Mikrobiota ungünstig bleibt (102, 130).

Deshalb wurden viele Regimes zur Unterdrückung von Rezidiven versucht, die jedoch durchwegs keinen anhaltenden Erfolg zeigten, so dass - ähnlich wie bei der chronisch rezidivierenden VVC - suppressive Erhaltungstherapien vorgeschlagen werden können. Hierzu kann etwa topisches Metronidazol zweimal wöchentlich für insgesamt 16 Wochen einen Therapieversuch darstellen. Unter dieser Therapie kam es bei 25,5% der Frauen, und im follow-up bei 51% der Frauen nach 28 Wochen zu einem Rezidiv, wobei die Wahrscheinlichkeit für Heilung insgesamt 70% betrug (132). Letztlich verbleibt jedoch immer ein Anteil von Frauen mit chronisch rezidivierender BV, bei denen auch eine langanhaltende Suppressionstherapie versagt und andere, adjuvante Maßnahmen unternommen werden sollten. Zuversichtliche Ergebnisse bei rezidivierenden Verläufen konnten durch die Gabe von einem spezifisch gegen *Gardnerella* wirksamen Endolysin, dass rekombinant hergestellt wurde, erzielt werden (133).

7.3 Therapie während der Schwangerschaft

| Konsensbasierte Empfehlung 7.E10 | |
|--|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Frauen mit symptomatischer bakterieller Vaginose in der Schwangerschaft sollen zwecks Beschwerdereduktion sowie Reduktion von Schwangerschafts- und Wochenbettkomplikationen behandelt werden. | |

| Konsensbasierte Empfehlung 7.E11 | |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Die Therapie der symptomatischen bakteriellen Vaginose während der Schwangerschaft soll primär mit Clindamycin erfolgen. Alternativ können vaginale Antiseptika zur Anwendung kommen. | |

Die antibiotische Behandlung einer BV während der Schwangerschaft ist effektiv, wobei das Gesamtrisiko einer Frühgeburt dadurch wohl nicht signifikant reduziert werden kann (134). Die Therapie wird jedenfalls allen symptomatischen schwangeren Frauen empfohlen, um die Beschwerden zu verringern und da eine symptomatische BV während der Schwangerschaft u.a. mit dem Auftreten eines vorzeitigen Blasensprungs, Frühgeburt, Amnioninfektionssyndrom und postpartaler Endometritis in Zusammenhang gebracht wurde (135-137). Neben den symptomatischen Frauen, gibt es Hinweise, dass die Diagnostik und Therapie einer asymptomatischen BV vor der 23. Schwangerschaftswoche die Rate an Frühgeburten senken kann (111).

Die Behandlung von Frauen mit asymptomatischer BV mit erhöhtem Risiko (Z.n. Frühgeburt oder Spätabort) wurde bisher in 7 verschiedenen Studien untersucht, welche unterschiedliche Ergebnisse zeigten. Eine Studie berichtete einen Nachteil (138), 2 Studien berichteten keinen Vorteil (139, 140), und 4 Studien zeigten einen Vorteil durch die Therapie in diesem Kollektiv (141-144). Die Therapie asymptomatischer Frauen mit niedrigem Risiko für Frühgeburt oder Spätabort konnte in der PREMEVA-Studie keinen Vorteil zeigen (145). In der rezent veröffentlichten Meta-Analyse von Klebanoff et al. konnte anhand der Daten von tausenden Frauen gezeigt werden, dass kein Vorteil im Sinne einer Reduktion der Frühgeburtenrate oder Verlängerung der Schwangerschaft durch die Therapie bestand. Dies war auch nicht der Fall, wenn früher in der Schwangerschaft mit der Therapie begonnen wurde (146).

Insgesamt erscheint Clindamycin, auch aufgrund seiner anti-inflammatorischen und Zytokin-hemmenden Wirkung, sowie aufgrund seines breiten antibiotischen Spektrums während der Schwangerschaft besser geeignet zu sein als Metronidazol. Nach der

Therapie mit Clindamycin während der Schwangerschaft wurden Heilungsraten von 85% unter Verwendung von Gram-Färbungskriterien berichtet (144, 147-149). Die orale scheint der topischen Therapie während der Schwangerschaft zwar nicht überlegen zu sein, ist aber möglicherweise wirksamer gegen subklinische Infektionen des oberen Genitaltraktes (141-143). Schwangere Frauen können daher mit den für Nicht-Schwangere empfohlenen Clindamycin-Schemata behandelt werden (71).

Die Gabe von Clindamycin in der Schwangerschaft ist entgegen älteren Meinungen als sicher zu bewerten (150). Auch die Gabe von Metronidazol in der Schwangerschaft scheint, trotz Überschreitens der Plazentaschranke, gemäß mehreren Studien keinen Hinweis auf Teratogenität zu haben (147-149). Die Anwendung von Metronidazol in der Frühschwangerschaft wird daher auch dezidiert von der US-Amerikanischen CDC gestattet (71). Zur Gabe von Tinidazol während der Schwangerschaft liegen nur wenige Daten vor, weshalb dieses in der Schwangerschaft vermieden werden sollte.

Bei der Wahl der Therapie während der Schwangerschaft sollte jedenfalls in Betracht gezogen werden, dass ausschließlich anaerobe Keime sensibel auf Metronidazol sind und die im Biofilm vorhandenen *Gardnerella* spp. Resistenzen gegen Metronidazol aufweisen (4, 63). Studien zur Wirksamkeit von Metronidazol während der Schwangerschaft konnten jedoch eine prinzipielle Wirksamkeit von Metronidazol zeigen, etwa bei oralem Metronidazol, einerseits mit 250 mg dreimal täglich, andererseits auch mit 500 mg zweimal täglich über 7 Tage (141, 142). Yudin et al. (151) berichteten Heilungsraten um 70% nach oralem Metronidazol, welche vergleichbar mit den Heilungsraten nach topischer Therapie während der Schwangerschaft waren. Haahr et al. konnten in einem systematischen Review die Daten von 30 Originalarbeiten auswerten und berichteten jedoch, dass Metronidazol die Frühgeburtenrate sogar zu erhöhen und nicht zu senken scheint (152).

Aufgrund der klinisch vergleichbar guten Wirksamkeit können alternativ Antiseptika wie Dequaliniumchlorid oder Octenidin als geeignete Alternativen angesehen werden (116, 118). In einer prospektiven Studie mit 1000 schwangeren Frauen, die mit Octenidin behandelt wurden, konnte etwa eine kürzere Dauer bis zum Erreichen eines normalen Sekretbefundes nach BV gezeigt werden, als dies nach antibiotischer Therapie der Fall war (119). Auf die Gabe von Povidon-Jod sollte während der Schwangerschaft jedoch verzichtet werden. Anzumerken ist, dass es sich bei Therapien in der Schwangerschaft häufig um eine off-Label-Use Anwendung handelt, über welche die Patientin in jedem Fall vorab ausführlich aufgeklärt werden sollte.

7.4 Selbstmedikation

| Konsensbasierte Empfehlung 7.E12 | |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Die Therapie der bakteriellen Vaginose soll nur nach einer korrekt durchgeführten und ärztlich gesicherten Diagnose erfolgen. | |

Bis zu 90% der Frauen mit vaginalen Beschwerden führen Selbstmedikation „over-the-counter“ (OTC) durch, was mangels korrekter Diagnostik oft nicht angebracht ist, zur Verschleppung der korrekten Diagnose, zur Verlängerung der Beschwerden und zu erhöhten Kosten führt. Die Antibiotika Clindamycin und Metronidazol, sowie das Antiseptikum Dequaliniumchlorid unterliegen etwa als Arzneimittel in Deutschland der Verschreibungspflicht. Die EU-weite Medizinprodukte-Verordnung (Medical Device Regulation) von 2017 verlangt eine Zertifizierung mit Nachweis der Wirksamkeit z. B. durch klinische Studien, die jedoch bei manchen (schon lange etablierten) Präparaten fehlen. Dazu zählen praktisch alle Vaginalia, die *per definitionem* kein Medikament sind.

7.5 Komplementäre Therapieverfahren

| Konsensbasierte Empfehlung 7.E13 | |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Milchsäure und Probiotika scheinen sich positiv auf die Therapie und Rezidivprophylaxe der bakteriellen Vaginose auszuwirken und können daher komplementär angewendet werden. | |

7.5.1 Milchsäure

Milchsäure hat antimikrobielle Eigenschaften und begrenzt das Wachstum von fakultativ pathogenen Bakterien in der Scheide. Der mittlere Laktatgehalt des zervikovaginalen Fluors beträgt im Durchschnitt 0,79% und ergibt so einen pH-Wert von $3,8 \pm 0,2$ (153). Milchsäure (und nicht H_2O_2) limitiert weiters die BVAB, wobei anzumerken ist, dass H_2O_2 in höherer Konzentration sogar toxisch für Laktobazillen ist (154, 155). Daneben hat Milchsäure auch viruzide Aktivität (156), und Laktobazillen und Milchsäure, nicht aber H_2O_2 , sind in der Lage, *Chlamydia trachomatis* abzutöten (157). Im zervikovaginalem Fluor kommen D- und L-Laktat-Isomere vor. D-Laktat ist in statistisch signifikant höherer vaginaler Konzentration bei Frauen, die *L. crispatus* im Gegensatz zu *L. iners* enthalten. Eine hohe Konzentration von L-Laktat korreliert mit hohen Gewebespiegeln des vaginalen extrazellulären Matrix-Metalloprotease-Inducers und der Metalloproteinase-8. Die Expression solcher Proteine ist bekannt die Integrität der Zervixfunktion zu beeinträchtigen und so aufsteigende Infektionen zu begünstigen (158).

Nach bisherigen Erkenntnissen kann eine voll entwickelte oder auch eine chronisch rezidivierende BV mit Milchsäure oder Laktobazillus-Präparaten alleine nicht geheilt werden (159). In einer Studie wurde Metronidazol 500 mg zweimal täglich vaginal mit Milchsäure Gel (5 ml, pH 3,5) verglichen (160). Die klinischen Ergebnisse waren in beiden Gruppen vergleichbar. In einer anderen Studie wurde nach initialer 7-tägiger antibiotischen Therapie prophylaktisch intermittierend Laktat-Gel an 3 Tagen monatlich für 6 Monate gegen Placebo getestet. Nach 3 und 6 Monaten zeigten Frauen in der Laktatgruppe mit 28,5% gegenüber 0% bzw. 88% gegen 10% signifikant bessere Ergebnisse als jene in der Placebogruppe (161).

Eine multizentrische, randomisiert-kontrollierte, dreiarmlige Studie mit 90 Frauen mit BV verglich Laktat-Gel versus Metronidazol versus Laktat-Gel und Metronidazol. Die besten Ergebnisse wurden mit der Kombination von Metronidazol und Laktat Gel erzielt (162). In Zusammenhang mit einer im Anschluss an Metronidazol verabreichten vaginalen Prophylaxe mit Milchsäure für die erste Woche einmal täglich und weitere 13 Wochen zweimal wöchentlich kam es in der Laktat-Gruppe in nur 7,4% zum BV-Rezidiv, wobei die Unterschiede in der Studie nicht signifikant waren (123). Die Ergebnisse einer rezent durchgeführten Studie aus Großbritannien, in der Metronidazol versus Milchsäure gegen chronisch-rezidivierende BV durchgeführt wurden vor kurzem veröffentlicht (163). Es konnte ein rascheres Ansprechen bei Metronidazol gezeigt werden, wiewohl es in beiden Gruppen häufig zu Behandlungsversagen kam und das Milchsäuregel weniger kosteneffektiv war als die antibiotische Therapie.

Plummer et al. (164) konnten in ihrem systematischen Review zeigen, dass wegen divergierender Methoden und Ergebnisse keine klare Empfehlung für oder gegen deren Anwendung zur Prophylaxe oder zur Therapie der BV gegeben werden kann. Andere Empfehlungen sprechen sich für die Gabe vaginaler Milchsäure für jeweils 7 Tage bei leichten Formen von BV, bei asymptomatischer BV bzw. bei sonstigen dysbiotischen Störungen der Vaginalmikrobiota in der Schwangerschaft, sowie zur Prophylaxe von Rezidiven einer BV aus, oder dafür, diese komplementär zur antibiotischen bzw. antiseptischen Therapie einzusetzen.

7.5.2 Laktobazillen

Laktobazillen produzieren neben D- und L-Laktat auch H_2O_2 , Biosurfactants und Koaggregationsmoleküle zum Schutz vor Adhäsion fakultativ pathogener Bakterien (27). Der Einsatz von vaginal oder oral applizierten Laktobazillen oder Probiotika zur Prophylaxe oder gar Therapie einer BV wird kontrovers beurteilt (165-167), obwohl einzelne Studien signifikante Vorteile für die Anwendung von Probiotika bei oder nach BV zeigten (122). So konnten bei 120 gesunden Frauen mit vorheriger BV durch Einführen einer vaginalen Kapsel mit *L. rhamnosus*, *L. acidophilus* und *Streptococcus thermophilus* an 7 Tagen und nach 7 Tagen Pause nochmals 7 Tagen nur in 15,8% ein Rezidiv der BV nach 2 und 11 Monaten festgestellt werden, während es in der Placebogruppe 45% waren (168).

Für die vaginale Applikation von *L. acidophilus* bzw. *L. rhamnosus* GR-1 plus *L. fermentum* RC-14 sowie die orale Einnahme dieser Probiotika in Mengen von mindestens 10^8 colony-forming units (CFU) über mindestens 2 Monate wurden in einer systematischen Literaturrecherche positive Effekte zur Wiederherstellung einer normalen Mikrobiota nach BV festgestellt (169). In einer weiteren Metaanalyse wurden signifikant bessere Ergebnisse bei der Rezidivprophylaxe der BV mit Probiotika gefunden. Bei der Auswertung von 9 qualitativ hochwertigen Studien wurde ein signifikanter Vorteil von Probiotika in der Subgruppe von europäischen Frauen gefunden, allerdings nur mit einem relativ kurzen Follow-up von max. 3 Monaten (170).

Eine Meta-Analyse, die nur verblindete, randomisierte, kontrollierte Studien von vaginal applizierten Probiotika gegenüber Placebo bzw. vaginalem Clindamycin zur Therapie bei BV einschloss, ergab nach 30 Tagen bzw. 8 Wochen (mit Kontrolle durch Nugent Score) signifikant bessere Ergebnisse von Probiotika, wenn sie oral verabreicht worden waren, im Vergleich zu Placebo. Dies traf jedoch nur auf kaukasische Frauen zu. Die vaginale Gabe von Probiotika ergab dabei keinen signifikanten Vorteil. Bei Frauen afrikanischer Ethnizität war allerdings die Gabe von Probiotika ($>10^8$ CFU) nach vaginaler antibiotischer Therapie vorteilhafter als bei kaukasischen Frauen (171).

Oral verabreichte Laktobazillen sind etwa 1–2 Wochen später in der Scheide nachweisbar und bleiben dort, solange sie weiter oral eingenommen werden (172, 173). Die erste klinische Studie mit vaginal appliziertem *L. crispatus* (doppel-blind, Placebo-kontrolliert, randomisiert, Phase 2b) zur Prophylaxe des BV-Rezidivs nach Therapie mit Metronidazol ergab bei der Kontrolle nach 12 Wochen in der Verumgruppe eine Rezidivrate von 30% gegenüber 45% in der Placebogruppe, mit einem relativen Risiko für einen Rückfall von 0,44 vs. 0,87. Nach 24 Wochen war das relative Risiko für einen Rückfall in der Verumgruppe 0,54 vs. 0,92 (174). Die orale Einnahme von Probiotika wird in der Frauenheilkunde als sicher und ohne ernste Nebenwirkungen angesehen, ist aber bei gastroenterologischen Indikationen im Einzelfall mit Gefahren (z.B. Sepsis) verbunden, was auch im gynäkologischen Indikationsbereich im Fall von gleichzeitiger Immunsuppression oder z.B. bei Colitis ulcerosa nicht vernachlässigt werden darf.

7.5.3 Ascorbinsäure

Seit vielen Jahren ist in Deutschland ein vaginales Präparat mit Ascorbinsäure im Handel. In einer Placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie mit einer Vaginaltablette 250 mg Ascorbinsäure an 6 Tagen gegen Placebo an 116 Frauen mit BV wurde in 66,4% Heilung nach Amsel-Kriterien gegenüber 27,1% von 118 Frauen mit Placebo in der *per protocol* Gruppe erzielt (175). Es wurde an einer Subgruppe von 51 Frauen mit Ascorbinsäure gegen 53 mit Placebo auch der Nugent Score durchgeführt, bei der die Unterschiede deutlicher ausfielen (Heilung 86% versus 6,1%). Allerdings fand der Kontrolltermin nur 8–14 Tage nach der Therapie statt. Ascorbinsäure ist im Vaginalmilieu physiologisch jedoch nicht vorgesehen. Die entscheidende physiologische Rolle im Vaginalmilieu für das optimale Funktionieren von Laktobazillen spielt auch nicht H_2O_2 , sondern die Milchsäure (155).

7.5.4 Polymere

Ein Polymer, das ein gereinigtes Blattextrakt aus *Aloe barbadensis* mit pH 4,1 und Milchsäure enthält, kann ein- bis zweimal täglich für 5 Tage vaginal appliziert werden. In einer serbischen Studie wurde das Polymer an 23 Frauen, die nach Amsel-Kriterien an einer BV litten, nach einer, sowie nach 12 Wochen gegenüber Metronidazol 400 mg dreimal täglich oral für 7 Tage evaluiert. Demnach waren die Amsel-Kriterien nach einer bzw. 12 Wochen in beiden Gruppen vergleichbar normalisiert: beide 84% nach einer und 83% (Metronidazol) vs. 87% (Prüfpräparat) nach 12 Wochen (176).

Eine größere prospektive doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie mit diesem Polymer-Gel bei BV ist aktuell noch nicht abgeschlossen. Astodrimer Gel (5 g einmal täglich vaginal für 7 Tage) enthält 10 mg/g eines wasserlöslichen mukoadhäsiven Dendrimers, der in der Scheide nicht resorbiert wird und eine physikalische Barriere gegen BVAB aufbauen soll. Diese hindert Bakterien an der Adhäsion an das Vaginalepithel, reduziert ihr Wachstum, normalisiert so den pH-Wert und reduziert Fluor vaginalis sowie den unangenehmen Geruch. Eine klinische Studie, welche Astodrimer-Gel gegen Placebo bei der Therapie der BV testete, ergab klinische Heilungsraten von 56,7% versus 21,4%, sowie 56,7% versus 21,4% (177).

In einer Studie zur Prävention einer rezidivierenden BV erhielten 864 Frauen 500 mg Metronidazol zweimal täglich für 7 Tage und wurden randomisiert gegen Placebo mit 1%-igem Astodrimer-Gel jeden zweiten Tag für 16 Wochen, gefolgt von weiteren 12 Wochen Beobachtungszeitraum (178). Nach 16 Wochen Therapie lag die Rückfallquote nach den Amsel-Kriterien für Astodrimer bei 44,2% und mit Placebo bei 54,3%. Nach weiteren 12 Wochen waren die Ergebnisse für Astodrimer weiterhin besser, jedoch nicht mehr statistisch signifikant. Besonders angenehm war für die Frauen, dass Astodrimer nicht aus der Scheide herauslief (179, 180).

7.6 Partnerbehandlung

Konsensbasiertes Statement 7.E14

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei chronisch rezidivierenden Verläufen einer bakteriellen Vaginose kann eine Partnerbehandlung erwogen werden, wobei die Evidenz hierzu begrenzt ist.

Die Rezidivrate der BV hängt von einigen Faktoren ab, wobei die Reinfektion mit BVAB, die Reinfektion durch endogene Quellen, oder aber auch durch den Sexualpartner/in eine Rolle spielen (46, 181). In den 1950er Jahren wurden erstmals Hypothesen generiert, dass die Übertragung von Vaginalsekret zwischen Frauen zur BV führe, und dass die männlichen Sexualpartner von Frauen mit BV selber mit BVAB kolonisiert seien (75, 182). Tatsächlich finden sich BVAB bei Männern rund um den *Sulcus coronarius* und die distale Harnröhre (183). Mehta et al. (184) berichteten, dass die Zusammensetzung des penilen Mikrobioms einen Einfluss auf die weibliche Sexualpartnerin zu haben scheint.

Epidemiologisch gesehen haben Frauen mit einem konstanten Sexualpartner ein 3–4-fach höheres Risiko für eine rezidivierende BV Infektion nach einer Behandlung (185–187). Die aktuelle Leitlinie des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) empfiehlt jedoch keine routinemäßige Mitbehandlung des Partners im Falle einer rezidivierenden BV. Die Studienlage ist durchwegs kontrovers. In einer Pilotstudie konnte gezeigt werden, dass es nach der Behandlung von männlichen Partnern mittels Metronidazol 400 mg zweimal täglich oral, in Verbindung mit 2%-iger Clindamycin-Crème zweimal täglich topisch auf die Penishaut aufgetragen, für eine Dauer von 7 Tagen, bei Frauen mit rezidivierender BV sowie bei den Männern zu einer nachhaltigen Wirkung auf die Zusammensetzung der vaginalen Mikrobiota mit einer Abnahme der bakteriellen Diversität kam (151). Im Vergleich dazu zeigte eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-3-Studie im Vergleich zu Placebo die Wirksamkeit einer 7-tägigen oralen Metronidazol-Therapie. Man wollte diese Therapie zur Behandlung männlicher Sexualpartner von Frauen mit rezidivierender BV etablieren, jedoch konnte die Behandlung von männlichen Sexualpartnern ein Wiederauftreten einer BV bei weiblichen Partnern nicht reduzieren (188).

In den meisten Studien wurden Männer mit oralen Nitroimidazolen behandelt (187, 189, 190). In einer doppelblinden, randomisiert-kontrollierten Studie von Schwebke et al. (191), zeigten Frauen, deren Männer eine Antibiotikatherapie mit Metronidazol erhielten, eine geringere Reinfektionsrate mit BV. Es kann daher vermutet werden, dass eine Behandlung der männlichen Sexualpartner möglicherweise Sinn machen würde. Eine klare Aussage hierfür benötigt jedenfalls mehr Daten - auch um genau sagen zu können, welche Erreger von Männern übertragen werden und eine rezidivierende BV bei Frauen induzieren. Dies ist mit einigen Herausforderungen (gesicherte Monogamie, unbekannte

Lebenspartner) verbunden, jedoch kann nur so eine sinnvolle Partnerbehandlung und eine Empfehlung für eine rezidivierende BV Infektion etabliert werden (187).

7.7 Prävention der BV

| Konsensbasierte Empfehlung 7.E15 | |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Frauen mit bakterieller Vaginose sollen darüber aufgeklärt werden, welche Maßnahmen dem Wiederauftreten der bakteriellen Vaginose in ihrem Fall vorbeugen können. | |

Durch die Vermeidung der zuvor genannten prädisponierenden Wirts- bzw. Risikofaktoren und der Einhaltung einiger weiterer Maßnahmen kann versucht werden, einem BV-Rezidiv vorzubeugen. Hierzu zählen etwa Stressvermeidung, gesunder Lebensstil und ein normales Körpergewicht (192). Zur Frage des Effektes einer „vernünftigen“ Vaginalhygiene und Anwendung von Intim-Waschlotionen gibt es keine eindeutige Datenlage, weshalb unklar bleibt, ob diese tatsächlich das Potential haben, einer BV vorzubeugen. Allerdings können Geschlechtsverkehr und bestimmte Sexualpraktiken mit Vaginal- nach Analverkehr tatsächlich negative Auswirkungen auf das normalerweise saure Scheidenmilieu haben und dadurch eine BV begünstigen.

In einer prospektiven Kohortenstudie berichteten Ratten et al. (193) über ein vermehrtes Auftreten von BV bei Frauen, wenn fortgesetzter Sexualverkehr mit dem festen Partner nach Behandlung einer BV praktiziert wurde. Vodstrcil et al. (41) zeigen diesen Zusammenhang auch in einer Untersuchung bei Frauen mit gleichgeschlechtlichem Verkehr (WSW). Neben der lokalen Behandlung kann jedenfalls auch die Einnahme von oralen Probiotika die vaginale Mikrobiota stabilisieren (194). Die Gabe von Laktobazillus-Präparaten zum Erhalt des sauren vaginalen pH-Wertes reduziert das Wiederauftreten einer BV und wurde in Studien berichtet. Die Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva scheint einen positiven Effekt auf das vaginale Mikrobiom zu haben (122, 195-198).

7.8 Fertilität

Konsensbasierte Empfehlung 7.E16

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Frauen mit bakterieller Vaginose und unmittelbar bevorstehendem Kinderwunsch sollten behandelt werden, auch wenn diese asymptomatisch sind. Dasselbe gilt für Frauen mit aerober oder desquamativer inflammatorischer Vaginitis.

Frauen mit BV haben ein erhöhtes Risiko für ascendierende Infektionen wie Zervizitis, Endometritis und pelvic inflammatory disease (PID) (113). Eine chronische Endometritis wiederum kann oft über Jahre klinisch inapparent bestehen bleiben und inflammatorische Prozesse nach sich ziehen, welche die Implantation der befruchteten Eizelle beeinträchtigen. Dem entsprechend konnte auch das Vorhandensein einer BV mit einem erhöhten Risiko für Unfruchtbarkeit, insbesondere Eileiterunfruchtbarkeit, in Verbindung gebracht werden (199-203). VanOostrom et al. bezifferten die Wahrscheinlichkeit, eine BV bei unfruchtbaren Frauen zu identifizieren, in ihrem systematischen Review als 3,3-mal höher als im Vergleichskollektiv (204).

Frauen mit tubarer Infertilität oder aber auch mit rezidivierenden Aborten zeigen häufiger eine BV (204). In einer Studie an Frauen, die sich einer Oozytenentnahme für eine In-vitro-Fertilisation (IVF) unterzogen, zeigte sowohl die Seropositivität für Chlamydien, als auch das Vorhandensein einer BV (beide unabhängig voneinander) einen Zusammenhang mit tubarer Infertilität. Allerdings gab es in keiner der Gruppen einen signifikanten Unterschied bei den Schwangerschaftsraten, unabhängig vom serologischen Status für Chlamydien oder BV (199). In einer Stichprobe von Patientinnen, die eine Kinderwunschbehandlung anstrebten, hatten 31,5% der Frauen mit Eileiterunfruchtbarkeit sowie 19,7% der Frauen mit nicht-tubarer Infertilität eine BV (200). In einer anderen Studie wurde ein intermediärer Nugent-Score (4–6) bei 12,1% jener Frauen berichtet, die sich zu einer Kinderwunschbehandlung vorstellten, während BV anhand der Nugent-Kriterien bei 24,3% dieser Frauen bzw. sogar bei 34,6% jener mit tubarer Infertilität identifiziert werden konnte (201).

Auch im Bereich Fertilität scheinen BV-Biofilme eine Rolle zu spielen. So konnten etwa bei Frauen mit verhaltener Fehlgeburt (missed abortion) im Endometriumabradat häufiger polybakterielle Biofilme der BV gefunden, als dies bei nicht-schwangeren Frauen der Fall war (13). Desweiteren konnte eine vaginale Bakteriensignatur mit Infertilität in Verbindung gebracht werden, die eine Reihe von BVAB umfasst (202, 203). In einem Kollektiv von Frauen mit Kinderwunsch zeigten etwa auch jene mit einer geringeren Anzahl vaginaler Laktobazillen eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Embryoimplantation, im Vergleich zu jenen Frauen mit einer hohen Anzahl vaginaler Laktobazillen (205). Schlechte IVF-Outcomes wurden bei Frauen mit einer

geringen mikrobiellen Diversität und jenen mit einem höheren Anteil an abnormer vaginaler Mikrobiota berichtet (206). Dies scheint allerdings keinen Einfluss auf die Lebendgeburtenrate bzw. klinische Schwangerschaftsrate zu haben (207). Die antibiotische Therapie mit Doxycyclin nach Hysteroskopie und Strichkürettage verbessert laut aktueller Datenlage die Schwangerschaftsrate (208).

Es besteht somit ein Zusammenhang zwischen BV und Unfruchtbarkeit, wobei der genaue Pathomechanismus noch unklar ist. Einerseits erscheint eine BVAB-medierte Immunaktivierung durch die Reifung dendritischer Zellen, welche Spiegel proinflammatorischer Zytokine erhöhen und zu einem entzündlichen Prozess im Genitaltrakt führt, möglich (209, 210). Etwa konnten bei unfruchtbaren Frauen mit BV hohe Spiegel von zervikalem Interleukin (IL)-1 β , IL-6, und IL-8-Zytokine gefunden werden (211). Das Vorhandensein dieser Immunaktivierung und Entzündung am Vaginalepithel kann aber auch zu einer Immunabwehr von Komponenten der Samenflüssigkeit führen, die hochgradig antigen sind. Auch die Wirkung von Sialidase und anderen Mucinasen auf die Integrität des Zervixschleims könnte ein möglicher Pathomechanismus sein, nachdem der Zervixschleim eine Funktion als Verteidigung des oberen Reproduktionstrakts gegen mikrobielle Invasion innehat (113).

8 Ausblick

Konsensbasierte Empfehlung 8.E17

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die zukünftige Forschung im Bereich der bakteriellen Vaginose sollte sich darauf konzentrieren, die hohe Rate an Rückfällen und chronisch rezidivierenden Fällen zu vermeiden.

Eine der größten Herausforderungen in der Behandlung der BV ist zweifelsohne die hohe Zahl an Therapie-Versagerinnen bzw. die hohe Rückfallrate. Die Vermeidung von Resistenzen und chronisch rezidivierenden Fällen, sowie die Prävention der BV stehen daher ganz oben auf der Agenda der zukünftigen Forschung. Die Wirksamkeit alternativer Therapien und der derzeitige Behandlungsplan sollte anhand der Ergebnisse neuer klinischer Studien zu modernen Verfahren und Präzisionsmedizin ausgebaut und ergänzt werden (43, 46, 212, 213).

Ein Schlüsselmechanismus ist wohl der antibiotikatolerante polymikrobielle vaginale Biofilm, welcher bei einer mit Biofilmen einhergehenden BV („Biofilm-Vaginose“) vorliegt (4, 46, 63). Aktuell in *ex vivo* Studien getestete Endolysine könnten zukünftig eine Alternative zur konventionellen Antibiotika-Therapie darstellen (214, 215). Das Endolysin PM-477 zeigte in präklinischen Studien eine hochselektive lytische Wirksamkeit auf *Gardnerella* spp. und *Gardnerella*-dominierten Biofilme, ohne dabei die verbleibende Vaginalmikrobiota zu beeinträchtigen (133).

Die Behandlung mit *Lactobacillus crispatus* CTV-05 (Lactin-V) könnte ebenso interessant werden. In einer rezent durchgeführten Studie, die im renommierten *New England Journal of Medicine* veröffentlicht wurde, konnte gezeigt werden, dass die Anwendung von Lactin-V nach der Behandlung mit vaginalem Metronidazol nach 12 Wochen zu einer signifikant geringeren Rückfallrate der BV führte (174).

Die Evidenz zu Astodrimer ist relativ begrenzt (216, 217), ebenso wie jene zum vaginalen Medizinprodukt Polycarbophil, bestehend aus 0,04% Laurylglucosid und Glyceride, welches zuversichtliche Daten in der Reduzierung der BV-Rezidivrate lieferte (218, 219). Mit Astodrimer, dem zuvor erwähnten Dendrimer-Molekül, welches die Bildung von Biofilmen verhindert oder diese auflösen kann, konnten jedenfalls in einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie Erfolge bei der Therapie und der Rezidivprophylaxe der BV erzielt werden, die der Behandlung mit Metronidazol ähnlich sind (179).

Der Kandidat TOL-463 ist ein auf Borsäure basierendes, vaginal zu applizierendes antiseptisch-wirkendes Mittel, das speziell gegen vaginale Biofilme von Bakterien und Pilzen wirksam ist. Borsäure wird von den US-amerikanischen CDC zur Behandlung der

rezidivierender BV empfohlen, spielt im Deutschsprachigen Raum jedoch keine relevante Rolle. Weitere Studien zu TOL-463 gilt es jedenfalls abzuwarten (220, 221).

Schlussendlich rückt auch die Partnerbehandlung immer mehr in den Fokus der Forschung. Neue Studien konnten zeigen, dass die kombinierte orale und topische Behandlung männlicher Partner von Frauen mit BV als gut verträglich eingestuft wird. Die Datenlage zur Sinnhaftigkeit ist hier jedoch noch wenig repräsentativ, weshalb für eine klare Empfehlung auch hier größere Studien benötigt werden (222).

V. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Grafische Darstellung der Leitlinienkommission 11

VI. Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| <i>Tabelle 1: Federführender und koordinierender Leitlinienautor</i> | 9 |
| <i>Tabelle 2: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe (alphabetisch geordnet)</i> | 9 |
| <i>Tabelle 3: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Patientenzielgruppe</i> | 10 |
| <i>Tabelle 4: beteiligte Leitlinienautoren/innen (alphabetisch geordnet)</i> | 10 |
| <i>Tabelle 5: Verwendete Abkürzungen</i> | 18 |
| <i>Tabelle 6: Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig)</i> | 25 |
| <i>Tabelle 7: Graduierung von Empfehlungen (englischsprachig nach Lomotan et al. Qual Saf Health Care. 2010)</i> | 26 |
| <i>Tabelle 8: Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung</i> | 27 |
| <i>Tabelle 9: Zusammenfassung zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten</i> | 30 |
| <i>Tabelle 10: Beurteilungskriterien nach Nugent (90)</i> | 47 |
| <i>Tabelle 11: Bewertungskriterien nach Hay-Ison (92)</i> | 47 |
| <i>Tabelle 12: First-line Therapieoptionen bei bakterieller Vaginose</i> | 52 |

VII. Literaturverzeichnis

1. Mendling W, Martius J, Hoyme UB. S1-Guideline on Bacterial Vaginosis in Gynecology and Obstetrics: Long version - AWMF Guideline, registration no. 015/028, July 2013 Langfassung - AWMF-Register Nr. 015/028, Juli 2013. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2014;74(1):51-4.
2. Peebles K, Velloza J, Balkus JE, McClelland RS, Barnabas RV. High Global Burden and Costs of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sexually transmitted diseases. 2019;46(5):304-11.
3. Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, Ladhoff A, Swidsinski S, Hale LP, et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. Obstetrics and gynecology. 2005;106(5 Pt 1):1013-23.
4. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Sobel JD, Dorffel Y, Guschin A. Clue Cells and Pseudo Clue Cells in Different Morphotypes of Bacterial Vaginosis. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:905739.
5. Hill GB. The microbiology of bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol. 1993;169(2 Pt 2):450-4.
6. Vaneechoutte M, Guschin A, Van Simaey L, Gansemans Y, Van Nieuwerburgh F, Cools P. Emended description of *Gardnerella vaginalis* and description of *Gardnerella leopoldii* sp. nov., *Gardnerella piovii* sp. nov. and *Gardnerella swidsinskii* sp. nov., with delineation of 13 genomic species within the genus *Gardnerella*. Int J Syst Evol Microbiol. 2019;69(3):679-87.
7. van Esbroeck M, Vandamme P, Falsen E, Vancanneyt M, Moore E, Pot B, et al. Polyphasic approach to the classification and identification of *Gardnerella vaginalis* and unidentified *Gardnerella vaginalis*-like coryneforms present in bacterial vaginosis. Int J Syst Bacteriol. 1996;46(3):675-82.
8. Sadhu K, Domingue PA, Chow AW, Nelligan J, Cheng N, Costerton JW. *Gardnerella vaginalis* has a gram-positive cell-wall ultrastructure and lacks classical cell-wall lipopolysaccharide. J Med Microbiol. 1989;29(3):229-35.
9. Castro J, Machado D, Cerca N. Unveiling the role of *Gardnerella vaginalis* in polymicrobial Bacterial Vaginosis biofilms: the impact of other vaginal pathogens living as neighbors. ISME J. 2019;13(5):1306-17.
10. Gelber SE, Aguilar JL, Lewis KL, Ratner AJ. Functional and phylogenetic characterization of Vaginolysin, the human-specific cytolysin from *Gardnerella vaginalis*. J Bacteriol. 2008;190(11):3896-903.
11. Rosca AS, Castro J, Sousa LGV, Cerca N. *Gardnerella* and vaginal health: the truth is out there. FEMS Microbiol Rev. 2020;44(1):73-105.
12. Patterson JL, Stull-Lane A, Girerd PH, Jefferson KK. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of *Gardnerella vaginalis* relative to other bacterial-vaginosis-associated anaerobes. Microbiology (Reading). 2010;156(Pt 2):392-9.
13. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Mendling W, Dorffel Y, Schilling J, Halwani Z, et al. Infection through structured polymicrobial *Gardnerella* biofilms (StPM-GB). Histology and histopathology. 2014;29(5):567-87.
14. Wertz J, Isaacs-Cosgrove N, Holzman C, Marsh TL. Temporal Shifts in Microbial Communities in Nonpregnant African-American Women with and without Bacterial Vaginosis. Interdiscip Perspect Infect Dis. 2008;2008:181253.
15. Shipitsyna E, Roos A, Datcu R, Hallen A, Fredlund H, Jensen JS, et al. Composition of the vaginal microbiota in women of reproductive age--sensitive and specific molecular diagnosis of bacterial vaginosis is possible? PLoS One. 2013;8(4):e60670.
16. Bradshaw CS, Sobel JD. Current Treatment of Bacterial Vaginosis-Limitations and Need for Innovation. J Infect Dis. 2016;214 Suppl 1(Suppl 1):S14-20.
17. Swidsinski A, Verstraelen H, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Mendling W, Halwani Z. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. PLoS One. 2013;8(1):e53997.
18. Sewankambo N, Gray RH, Wawer MJ, Paxton L, McNaim D, Wabwire-Mangen F, et al. HIV-1 infection associated with abnormal vaginal flora morphology and bacterial vaginosis. Lancet. 1997;350(9077):546-50.
19. Cauci S, Monte R, Driussi S, Lanzafame P, Quadrifoglio F. Impairment of the mucosal immune system: IgA and IgM cleavage detected in vaginal washings of a subgroup of patients with bacterial vaginosis. J Infect Dis. 1998;178(6):1698-706.
20. Zheng J, Wittouck S, Salvetti E, Franz C, Harris HMB, Mattarelli P, et al. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus*

- Beijerinck 1901, and union of Lactobacillaceae and Leuconostocaceae. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2020;70(4):2782-858.
21. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108 Suppl 1:4680-7.
 22. Amabebe E, Anumba DOC. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:181.
 23. Petricevic L, Domig KJ, Nierscher FJ, Krondorfer I, Janitschek C, Kneifel W, 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(1):93-9.
 24. Hickey RJ, Abdo Z, Zhou X, Nemeth K, Hansmann M, Osborn TW, 3rd, et al. Effects of tampons and menses on the composition and diversity of vaginal microbial communities over time. *BJOG.* 2013;120(6):695-704; discussion -6.
 25. Farr A, Effendy I, Frey Tirri B, Hof H, Mayser P, Petricevic L, et al. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). *Mycoses.* 2021;64(6):583-602.
 26. O'Hanlon DE, Moench TR, Cone RA. Vaginal pH and microbicidal lactic acid when lactobacilli dominate the microbiota. *PLoS One.* 2013;8(11):e80074.
 27. Reid G. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(2 Suppl):437S-43S.
 28. Chen X, Lu Y, Chen T, Li R. The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:631972.
 29. Verstraelen H, Verhelst R, Nuytinck L, Roelens K, De Meester E, De Vos D, et al. Gene polymorphisms of Toll-like and related recognition receptors in relation to the vaginal carriage of *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae*. *J Reprod Immunol.* 2009;79(2):163-73.
 30. Borgdorff H, van der Veer C, van Houdt R, Alberts CJ, de Vries HJ, Bruisten SM, et al. The association between ethnicity and vaginal microbiota composition in Amsterdam, the Netherlands. *PLoS One.* 2017;12(7):e0181135.
 31. Bautista CT, Wurapa E, Sateren WB, Morris S, Hollingsworth B, Sanchez JL. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhoea infections. *Mil Med Res.* 2016;3:4.
 32. Kenyon C, Colebunders R, Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):505-23.
 33. Martin DH. The microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease. *Am J Med Sci.* 2012;343(1):2-9.
 34. Marrazzo JM, Fiedler TL, Srinivasan S, Thomas KK, Liu C, Ko D, et al. Extravaginal reservoirs of vaginal bacteria as risk factors for incident bacterial vaginosis. *J Infect Dis.* 2012;205(10):1580-8.
 35. Bradshaw CS, Walker SM, Vodstrcil LA, Bilardi JE, Law M, Hocking JS, et al. The influence of behaviors and relationships on the vaginal microbiota of women and their female partners: the WOW Health Study. *J Infect Dis.* 2014;209(10):1562-72.
 36. Brookheart RT, Lewis WG, Peipert JF, Lewis AL, Allsworth JE. Association between obesity and bacterial vaginosis as assessed by Nugent score. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(5):476 e1- e11.
 37. Swidsinski A, Doerffel Y, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Verstraelen H, Vaneechoutte M, et al. *Gardnerella* biofilm involves females and males and is transmitted sexually. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;70(4):256-63.
 38. Swidsinski A, Dorffel Y, Loening-Baucke V, Mendling W, Verstraelen H, Dieterle S, et al. Desquamated epithelial cells covered with a polymicrobial biofilm typical for bacterial vaginosis are present in randomly selected cryopreserved donor semen. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2010;59(3):399-404.
 39. Zozaya M, Ferris MJ, Siren JD, Lillis R, Myers L, Nsuami MJ, et al. Bacterial communities in penile skin, male urethra, and vaginas of heterosexual couples with and without bacterial vaginosis. *Microbiome.* 2016;4:16.
 40. Fethers KA, Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, Bradshaw CS. Sexual risk factors and bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2008;47(11):1426-35.
 41. Vodstrcil LA, Walker SM, Hocking JS, Law M, Forcey DS, Fehler G, et al. Incident bacterial vaginosis (BV) in women who have sex with women is associated with behaviors that suggest sexual transmission of BV. *Clin Infect Dis.* 2015;60(7):1042-53.
 42. Wilson JD, Lee RA, Balen AH, Rutherford AJ. Bacterial vaginal flora in relation to changing oestrogen levels. *Int J STD AIDS.* 2007;18(5):308-11.

43. Bradshaw CS, Morton AN, Hocking J, Garland SM, Morris MB, Moss LM, et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *J Infect Dis.* 2006;193(11):1478-86.
44. Francis SC, Looker C, Vandepitte J, Bukenya J, Mayanja Y, Nakubulwa S, et al. Bacterial vaginosis among women at high risk for HIV in Uganda: high rate of recurrent diagnosis despite treatment. *Sex Transm Infect.* 2016;92(2):142-8.
45. Vodstrcil LA, Hocking JS, Law M, Walker S, Tabrizi SN, Fairley CK, et al. Hormonal contraception is associated with a reduced risk of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(9):e73055.
46. Bradshaw CS, Sobel JD. Current Treatment of Bacterial Vaginosis-Limitations and Need for Innovation. *J Infect Dis.* 2016;214 Suppl 1:S14-20.
47. Brooks JP, Edwards DJ, Blithe DL, Fettweis JM, Serrano MG, Sheth NU, et al. Effects of combined oral contraceptives, depot medroxyprogesterone acetate and the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the vaginal microbiome. *Contraception.* 2017;95(4):405-13.
48. Li XD, Wang CC, Zhang XJ, Gao GP, Tong F, Li X, et al. Risk factors for bacterial vaginosis: results from a cross-sectional study having a sample of 53,652 women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(9):1525-32.
49. Klebanoff MA, Schwebke JR, Zhang J, Nansel TR, Yu KF, Andrews WW. Vulvovaginal symptoms in women with bacterial vaginosis. *Obstetrics and gynecology.* 2004;104(2):267-72.
50. Bagnall P, Rizzolo D. Bacterial vaginosis: A practical review. *JAAPA.* 2017;30(12):15-21.
51. Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova RN. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(2):223-38.
52. Pepin J, Deslandes S, Giroux G, Sobela F, Khonde N, Diakite S, et al. The complex vaginal flora of West African women with bacterial vaginosis. *PLoS One.* 2011;6(9):e25082.
53. Mendling W. Vaginal Microbiota. *Adv Exp Med Biol.* 2016;902:83-93.
54. Hoyme UB, Eschenbach DA. [Bacterial vaginitis. Microbiology, diagnosis, therapy and complications]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1985;110(9):349-53.
55. Bilardi JE, Walker S, Temple-Smith M, McNair R, Mooney-Somers J, Bellhouse C, et al. The burden of bacterial vaginosis: women's experience of the physical, emotional, sexual and social impact of living with recurrent bacterial vaginosis. *PLoS One.* 2013;8(9):e74378.
56. Lamont RF, Duncan SL, Mandal D, Bassett P. Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora. *Obstetrics and gynecology.* 2003;101(3):516-22.
57. Joergensen JS, Kjaer Weile LK, Lamont RF. The early use of appropriate prophylactic antibiotics in susceptible women for the prevention of preterm birth of infectious etiology. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(15):2173-91.
58. Mirmonsef P, Krass L, Landay A, Spear GT. The role of bacterial vaginosis and trichomonas in HIV transmission across the female genital tract. *Curr HIV Res.* 2012;10(3):202-10.
59. Atashili J, Poole C, Ndumbe PM, Adimora AA, Smith JS. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies. *AIDS (London, England).* 2008;22(12):1493-501.
60. Wanga V, Mackelprang RD, Thomas KK, Donnell D, Cohen CR, Mugo NR, et al. Brief Report: Bacterial Vaginosis and Risk of HIV Infection in the Context of CD101 Gene Variation. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020;85(5):584-7.
61. Cerca N, Vanechoutte M, Guschin A, Swidsinski A. Polymicrobial infections and biofilms in women's health: Gahro Expert Group Meeting Report. *Res Microbiol.* 2017;168(9-10):902-4.
62. Lamont RF, van den Munckhof EH, Luef BM, Vinter CA, Jorgensen JS. Recent advances in cultivation-independent molecular-based techniques for the characterization of vaginal eubiosis and dysbiosis. *Fac Rev.* 2020;9:21.
63. Swidsinski A, Guschin A, Corsini L, Loening-Baucke V, Tisakova LP, Swidsinski S, et al. Antimicrobial Susceptibility of Microbiota in Bacterial Vaginosis Using Fluorescence In Situ Hybridization. *Pathogens.* 2022;11(4).
64. Mendling W. Gynäkologische Infektiologie - Diagnostik und Therapie beim Symptom Fluor. *Frauenarzt.* 2018;59.
65. Sustr V, Foessleitner P, Kiss H, Farr A. Vulvovaginal Candidosis: Current Concepts, Challenges and Perspectives. *J Fungi (Basel).* 2020;6(4).

66. Yano J, Sobel JD, Nyirjesy P, Sobel R, Williams VL, Yu Q, et al. Current patient perspectives of vulvovaginal candidiasis: incidence, symptoms, management and post-treatment outcomes. *BMC Womens Health*. 2019;19(1):48.
67. Weissenbacher TM, Witkin SS, Gingelmaier A, Scholz C, Friese K, Mylonas I. Relationship between recurrent vulvovaginal candidosis and immune mediators in vaginal fluid. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;144(1):59-63.
68. Sutton M, Sternberg M, Koumans EH, McQuillan G, Berman S, Markowitz L. The prevalence of *Trichomonas vaginalis* infection among reproductive-age women in the United States, 2001-2004. *Clin Infect Dis*. 2007;45(10):1319-26.
69. Sena AC, Miller WC, Hobbs MM, Schwebke JR, Leone PA, Swygard H, et al. *Trichomonas vaginalis* infection in male sexual partners: implications for diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis*. 2007;44(1):13-22.
70. Petrin D, Delgaty K, Bhatt R, Garber G. Clinical and microbiological aspects of *Trichomonas vaginalis*. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11(2):300-17.
71. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1-187.
72. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2018;29(13):1258-72.
73. Fischer T, Mortl M, Reif P, Kiss H, Lang U, Austrian Society for G, et al. Statement by the OEGGG with Review of the Literature on the Mode of Delivery of Premature Infants at the Limit of Viability. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2018;78(12):1212-6.
74. Sobel JD, Kaur N, Woznicki NA, Boikov D, Aguin T, Gill G, et al. Prognostic Indicators of Recurrence of Bacterial Vaginosis. *J Clin Microbiol*. 2019;57(5).
75. Gardner HL, Dukes CD. *Haemophilus vaginalis* vaginitis: a newly defined specific infection previously classified non-specific vaginitis. *Am J Obstet Gynecol*. 1955;69(5):962-76.
76. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med*. 1983;74(1):14-22.
77. Vieira-Baptista P, Silva AR, Costa M, Figueiredo R, Saldanha C, Sousa C. Diagnosis of bacterial vaginosis: Clinical or microscopic? A cross-sectional study. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022;156(3):552-9.
78. Vieira-Baptista P, Grinceviciene S, Oliveira C, Fonseca-Moutinho J, Cherey F, Stockdale CK. The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Vaginal Wet Mount Microscopy Guidelines: How to Perform, Applications, and Interpretation. *Journal of lower genital tract disease*. 2021;25(2):172-80.
79. Hillier SL, Austin M, Macio I, Meyn LA, Badway D, Beigi R. Diagnosis and Treatment of Vaginal Discharge Syndromes in Community Practice Settings. *Clin Infect Dis*. 2021;72(9):1538-43.
80. Frobenius W, Bogdan C. Diagnostic Value of Vaginal Discharge, Wet Mount and Vaginal pH - An Update on the Basics of Gynecologic Infectiology. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2015;75(4):355-66.
81. Cibley LJ, Cibley LJ. Cytolytic vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165(4 Pt 2):1245-9.
82. Vieira-Baptista P, Bornstein J. *Candidiasis, bacterial vaginosis, trichomoniasis and other vaginal conditions affecting the vulva*. Springer 2019.
83. Donders GG, Larsson PG, Platz-Christensen JJ, Hallen A, van der Meijden W, Wolner-Hanssen P. Variability in diagnosis of clue cells, lactobacillary grading and white blood cells in vaginal wet smears with conventional bright light and phase contrast microscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;145(1):109-12.
84. Schmidt H, Hansen JG. Validity of wet-mount bacterial morphotype identification of vaginal fluid by phase-contrast microscopy for diagnosis of bacterial vaginosis in family practice. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2001;109(9):589-94.
85. Forsum U, Jakobsson T, Larsson PG, Schmidt H, Beverly A, Bjornerem A, et al. An international study of the interobserver variation between interpretations of vaginal smear criteria of bacterial vaginosis. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2002;110(11):811-8.
86. Santiago GL, Cools P, Verstraelen H, Trog M, Missine G, El Aila N, et al. Longitudinal study of the dynamics of vaginal microflora during two consecutive menstrual cycles. *PLoS One*. 2011;6(11):e28180.
87. Eschenbach DA, Thwin SS, Patton DL, Hooton TM, Stapleton AE, Agnew K, et al. Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge, and microflora. *Clin Infect Dis*. 2000;30(6):901-7.

88. Morison L, Ekpo G, West B, Demba E, Mayaud P, Coleman R, et al. Bacterial vaginosis in relation to menstrual cycle, menstrual protection method, and sexual intercourse in rural Gambian women. *Sex Transm Infect.* 2005;81(3):242-7.
89. Abbott J. Clinical and microscopic diagnosis of vaginal yeast infection: a prospective analysis. *Ann Energy Med.* 1995;25:587-91.
90. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol.* 1991;29(2):297-301.
91. Abele-Horn M, Blenk H, Clad A. Genitalinfektionen Teil I in mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards (MIQ), MIQ 10. Elsevier Verlag, Urban& Fischer. 2011.
92. Ison CA, Hay PE. Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. *Sex Transm Infect.* 2002;78(6):413-5.
93. Hong KH, Hong SK, Cho SI, Ra E, Han KH, Kang SB, et al. Analysis of the Vaginal Microbiome by Next-Generation Sequencing and Evaluation of its Performance as a Clinical Diagnostic Tool in Vaginitis. *Ann Lab Med.* 2016;36(5):441-9.
94. Rumyantseva T, Shipitsyna E, Guschin A, Unemo M. Evaluation and subsequent optimizations of the quantitative AmpliSens Florocenosis/Bacterial vaginosis-FRT multiplex real-time PCR assay for diagnosis of bacterial vaginosis. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica.* 2016;124(12):1099-108.
95. van den Munckhof EHA, van Sitter RL, Boers KE, Lamont RF, Te Witt R, le Cessie S, et al. Comparison of Amsel criteria, Nugent score, culture and two CE-IVD marked quantitative real-time PCRs with microbiota analysis for the diagnosis of bacterial vaginosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(5):959-66.
96. Briselden AM, Hillier SL. Evaluation of affirm VP Microbial Identification Test for *Gardnerella vaginalis* and *Trichomonas vaginalis*. *J Clin Microbiol.* 1994;32(1):148-52.
97. Eschenbach DA, Hillier S, Critchlow C, Stevens C, DeRouen T, Holmes KK. Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(4):819-28.
98. Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. Comparison of methods for diagnosing bacterial vaginosis among pregnant women. *J Clin Microbiol.* 1989;27(6):1266-71.
99. Spiegel CA, Amsel R, Holmes KK. Diagnosis of bacterial vaginosis by direct gram stain of vaginal fluid. *J Clin Microbiol.* 1983;18(1):170-7.
100. Coleman JS, Gaydos CA. Molecular Diagnosis of Bacterial Vaginosis: an Update. *J Clin Microbiol.* 2018;56(9).
101. Dessai F, Nyirenda M, Sebitloane M, Abbai N. Diagnostic evaluation of the BD Affirm VP VIII assay as a point-of-care test for the diagnosis of bacterial vaginosis, trichomoniasis and candidiasis. *Int J STD AIDS.* 2020;31(4):303-11.
102. Gottschick C, Deng ZL, Vital M, Masur C, Abels C, Pieper DH, et al. Treatment of biofilms in bacterial vaginosis by an amphoteric tenside pessary-clinical study and microbiota analysis. *Microbiome.* 2017;5(1):119.
103. Hardy L, Jespers V, Van den Bulck M, Buyze J, Mwambarangwe L, Musengamana V, et al. The presence of the putative *Gardnerella vaginalis* sialidase A gene in vaginal specimens is associated with bacterial vaginosis biofilm. *PLoS One.* 2017;12(2):e0172522.
104. Govinden G, Parker JL, Naylor KL, Frey AM, Anumba DOC, Stafford GP. Inhibition of sialidase activity and cellular invasion by the bacterial vaginosis pathogen *Gardnerella vaginalis*. *Arch Microbiol.* 2018;200(7):1129-33.
105. Cauci S, Culhane JF. High sialidase levels increase preterm birth risk among women who are bacterial vaginosis-positive in early gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(2):142 e1-9.
106. Myziuk L, Romanowski B, Johnson SC. BVBlue test for diagnosis of bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol.* 2003;41(5):1925-8.
107. Bradshaw CS, Morton AN, Garland SM, Horvath LB, Kuzevska I, Fairley CK. Evaluation of a point-of-care test, BVBlue, and clinical and laboratory criteria for diagnosis of bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol.* 2005;43(3):1304-8.
108. Foessleitner P, Kiss H, Deinsberger J, Ott J, Zierhut L, Rosta K, et al. Screening Pregnant Women for Bacterial Vaginosis Using a Point-of-Care Test: A Prospective Validation Study. *J Clin Med.* 2021;10(11).

109. Shujatullaha F, MKhana H, RaziaKhatoona, TamkinRabbanib, AbidaMalika. An evaluation of OSOM BV blue test in the diagnosis of bacterial vaginosis. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2010;3(7):574-6.
110. West B, Morison L, Schim van der Loeff M, Gooding E, Awasana AA, Demba E, et al. Evaluation of a new rapid diagnostic kit (FemExam) for bacterial vaginosis in patients with vaginal discharge syndrome in The Gambia. *Sexually transmitted diseases*. 2003;30(6):483-9.
111. Berger R, Abele H, Bahlmann F, Bedei I, Doubek K, Felderhoff-Muser U, et al. Prevention and Therapy of Preterm Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/025, February 2019) - Part 2 with Recommendations on the Tertiary Prevention of Preterm Birth and the Management of Preterm Premature Rupture of Membranes. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2019;79(8):813-33.
112. Berger R, Abele H, Bahlmann F, Bedei I, Doubek K, Felderhoff-Muser U, et al. Prevention and Therapy of Preterm Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/025, February 2019) - Part 1 with Recommendations on the Epidemiology, Etiology, Prediction, Primary and Secondary Prevention of Preterm Birth. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2019;79(8):800-12.
113. Ravel J, Moreno I, Simon C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(3):251-7.
114. Landlinger C, Oberbauer V, Podpera Tisakova L, Schwebs T, Berdaguer R, Van Simaey L, et al. Preclinical Data on the Gardnerella-Specific Endolysin PM-477 Indicate Its Potential to Improve the Treatment of Bacterial Vaginosis through Enhanced Biofilm Removal and Avoidance of Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022:e0231921.
115. Weissenbacher ER, Donders G, Unzeitig V, Martinez de Tejada B, Gerber S, Halaska M, et al. A comparison of dequalinium chloride vaginal tablets (Fluomizin(R)) and clindamycin vaginal cream in the treatment of bacterial vaginosis: a single-blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. *Gynecol Obstet Invest*. 2012;73(1):8-15.
116. Mendling W, Palmeira-de-Oliveira A, Biber S, Prasauskas V. 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):1-6.
117. Novakov Mikic A, Budakov D. Comparison of local metronidazole and a local antiseptic in the treatment of bacterial vaginosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;282(1):43-7.
118. Briese V, Neumann G, Waldschlager J, May TW, Siebert J, Gerber B. Efficacy and tolerability of a local acting antiseptic agent in the treatment of vaginal dysbiosis during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(3):585-90.
119. Novakov Mikic A, Stojic S. Study results on the use of different therapies for the treatment of vaginitis in hospitalised pregnant women. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(2):371-6.
120. Swidsinski A, Dorffel Y, Loening-Baucke V, Schilling J, Mendling W. Response of Gardnerella vaginalis biofilm to 5 days of moxifloxacin treatment. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2011;61(1):41-6.
121. McGough SF, MacFadden DR, Hattab MW, Molbak K, Santillana M. Rates of increase of antibiotic resistance and ambient temperature in Europe: a cross-national analysis of 28 countries between 2000 and 2016. *Euro Surveill*. 2020;25(45).
122. Petricevic L, Witt A. The role of Lactobacillus casei rhamnosus Lcr35 in restoring the normal vaginal flora after antibiotic treatment of bacterial vaginosis. *BJOG*. 2008;115(11):1369-74.
123. Hoyme UB, Brandt M, May TW, Lohmann K, Schmidts-Winkler I. Sequenzielle intravaginale Gabe von Metronidazol und Milchsäure zur Behandlung und Rezidivprophylaxe bei bakterieller Vaginose. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2009;69.
124. Munoz-Barreno A, Cabezas-Mera F, Tejera E, Machado A. Comparative Effectiveness of Treatments for Bacterial Vaginosis: A Network Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(8).
125. Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial vaginosis-A brief synopsis of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;245:143-8.
126. Larsson PG, Forsum U. Bacterial vaginosis--a disturbed bacterial flora and treatment enigma. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2005;113(5):305-16.
127. Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Dorffel Y, Scholze J, et al. An adherent Gardnerella vaginalis biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(1):97 e1-6.

128. Gaspar C, Rolo J, Cerca N, Palmeira-de-Oliveira R, Martinez-de-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira A. Dequalinium Chloride Effectively Disrupts Bacterial Vaginosis (BV) *Gardnerella* spp. Biofilms. *Pathogens*. 2021;10(3).
129. Balashov SV, Mordechai E, Adelson ME, Gyax SE. Identification, quantification and subtyping of *Gardnerella vaginalis* in noncultured clinical vaginal samples by quantitative PCR. *J Med Microbiol*. 2014;63(Pt 2):162-75.
130. Fredricks DN, Fiedler TL, Thomas KK, Mitchell CM, Marrazzo JM. Changes in vaginal bacterial concentrations with intravaginal metronidazole therapy for bacterial vaginosis as assessed by quantitative PCR. *J Clin Microbiol*. 2009;47(3):721-6.
131. Mendling W, Schwiertz A. Das vaginale Mikrobiom *Frauenarzt*. 2021;62.
132. Sobel JD, Ferris D, Schwebke J, Nyirjesy P, Wiesenfeld HC, Peipert J, et al. Suppressing antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(5):1283-9.
133. Landlinger C, Tisakova L, Oberbauer V, Schwebs T, Muhammad A, Latka A, et al. Engineered Phage Endolysin Eliminates *Gardnerella* Biofilm without Damaging Beneficial Bacteria in Bacterial Vaginosis Ex Vivo. *Pathogens*. 2021;10(1).
134. Brocklehurst P GA, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy (Review). *John Wiley & Sons*. 2013(1).
135. Laxmi U, Agrawal S, Raghunandan C, Randhawa VS, Saili A. Association of bacterial vaginosis with adverse fetomaternal outcome in women with spontaneous preterm labor: a prospective cohort study. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2012;25(1):64-7.
136. Nelson DB, Hanlon A, Hassan S, Britto J, Geifman-Holtzman O, Haggerty C, et al. Preterm labor and bacterial vaginosis-associated bacteria among urban women. *J Perinat Med*. 2009;37(2):130-4.
137. Koumans EH, Kendrick JS, Group CDCBVW. Preventing adverse sequelae of bacterial vaginosis: a public health program and research agenda. *Sexually transmitted diseases*. 2001;28(5):292-7.
138. Odendaal HJ, Popov I, Schoeman J, Smith M, Grove D. Preterm labour--is bacterial vaginosis involved? *S Afr Med J*. 2002;92(3):231-4.
139. Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, Hillier SL, Thom EA, Ernest JM, et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. *National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units*. *N Engl J Med*. 2000;342(8):534-40.
140. Vermeulen GM, Bruinse HW. Prophylactic administration of clindamycin 2% vaginal cream to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women with an increased recurrence risk: a randomised placebo-controlled double-blind trial. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1999;106(7):652-7.
141. Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW, DuBard MB, Copper RL. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med*. 1995;333(26):1732-6.
142. Morales WJ, Schorr S, Albritton J. Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171(2):345-7; discussion 8-9.
143. McDonald HM, O'Loughlin JA, Vigneswaran R, Jolley PT, Harvey JA, Bof A, et al. Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (*Gardnerella vaginalis*): a randomised, placebo controlled trial. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1997;104(12):1391-7.
144. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2003;361(9362):983-8.
145. Subtil D, Brabant G, Tilloy E, Devos P, Canis F, Fruchart A, et al. Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10160):2171-9.
146. Klebanoff MA, Schuit E, Lamont RF, Larsson PG, Odendaal HJ, Ugwumadu A, et al. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis to prevent preterm delivery: Systematic review and individual participant data meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2023.

147. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, Einarson TR, Koren G. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(2 Pt 1):525-9.
148. Piper JM, Mitchel EF, Ray WA. Prenatal use of metronidazole and birth defects: no association. *Obstetrics and gynecology*. 1993;82(3):348-52.
149. Sheehy O, Santos F, Ferreira E, Berard A. The use of metronidazole during pregnancy: a review of evidence. *Curr Drug Saf*. 2015;10(2):170-9.
150. Lamont RF, Nhan-Chang CL, Sobel JD, Workowski K, Conde-Agudelo A, Romero R. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(3):177-90.
151. Yudin MH, Landers DV, Meyn L, Hillier SL. Clinical and cervical cytokine response to treatment with oral or vaginal metronidazole for bacterial vaginosis during pregnancy: a randomized trial. *Obstetrics and gynecology*. 2003;102(3):527-34.
152. Haahr T, Ersboll AS, Karlsen MA, Svare J, Sneider K, Hee L, et al. Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy in order to reduce the risk of spontaneous preterm delivery - a clinical recommendation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(8):850-60.
153. O'Hanlon DE, Come RA, Moench TR. Vaginal pH measured in vivo: lactobacilli determine pH and lactic acid concentration. *BMC Microbiol*. 2019;19(1):13.
154. O'Hanlon DE, Moench TR, Cone RA. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide. *BMC Infect Dis*. 2011;11:200.
155. Tachedjian G, O'Hanlon DE, Ravel J. The implausible "in vivo" role of hydrogen peroxide as an antimicrobial factor produced by vaginal microbiota. *Microbiome*. 2018;6(1):29.
156. Aldunate M, Srbnovski D, Hearps AC, Latham CF, Ramsland PA, Gugasyan R, 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.
157. Gong Z, Luna Y, Yu P, Fan H. Lactobacilli inactivate *Chlamydia trachomatis* through lactic acid but not H₂O₂. *PLoS One*. 2014;9(9):e107758.
158. Witkin SS, Mendes-Soares H, Linhares IM, Jayaram A, Ledger WJ, Forney LJ. 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(4).
159. Boeke AJ, Dekker JH, van Eijk JT, Kostense PJ, Bezemer PD. Effect of lactic acid suppositories compared with oral metronidazole and placebo in bacterial vaginosis: a randomised clinical trial. *Genitourinary medicine*. 1993;69(5):388-92.
160. Andersch B, Forssman L, Lincoln K, Torstensson P. Treatment of bacterial vaginosis with an acid cream: a comparison between the effect of lactate-gel and metronidazole. *Gynecol Obstet Invest*. 1986;21(1):19-25.
161. Andersch B, Lindell D, Dahlen I, Brandberg A. Bacterial vaginosis and the effect of intermittent prophylactic treatment with an acid lactate gel. *Gynecol Obstet Invest*. 1990;30(2):114-9.
162. Decena DC, Co JT, Manalastas RM, Jr., Palaypayon EP, Padolina CS, Sison JM, et al. Metronidazole with Lactacyd vaginal gel in bacterial vaginosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2006;32(2):243-51.
163. Armstrong-Buisseret L, Brittain C, Kai J, David M, Anstey Watkins J, Ozolins M, et al. Lactic acid gel versus metronidazole for recurrent bacterial vaginosis in women aged 16 years and over: the VITA RCT. *Health Technol Assess*. 2022;26(2):1-170.
164. Plummer EL, Bradshaw CS, Doyle M, Fairley CK, Murray GL, Bateson D, et al. Lactic acid-containing products for bacterial vaginosis and their impact on the vaginal microbiota: A systematic review. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246953.
165. Wang ZB, Xin SS, Ding LN, Ding WY, Hou YL, Liu CQ, et al. The Potential Role of Probiotics in Controlling Overweight/Obesity and Associated Metabolic Parameters in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019;2019:3862971.
166. Li C, Wang T, Li Y, Zhang T, Wang Q, He J, et al. Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Pharmacol*. 2019;864:172660.
167. Mastromarino P, Vitali B, Mosca L. Bacterial vaginosis: a review on clinical trials with probiotics. *New Microbiol*. 2013;36(3):229-38.
168. Ya W, Reifer C, Miller LE. Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(2):120 e1-6.

169. Homayouni A, Bastani P, Ziyadi S, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Ghalibaf M, Mortazavian AM, et al. Effects of probiotics on the recurrence of bacterial vaginosis: a review. *Journal of lower genital tract disease*. 2014;18(1):79-86.
170. Huang H, Song L, Zhao W. Effects of probiotics for the treatment of bacterial vaginosis in adult women: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(6):1225-34.
171. Wang Z, He Y, Zheng Y. Probiotics for the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(20).
172. Strus M, Chmielarczyk A, Kochan P, Adamski P, Chelmicki Z, Chelmicki A, et al. Studies on the effects of probiotic *Lactobacillus* mixture given orally on vaginal and rectal colonization and on parameters of vaginal health in women with intermediate vaginal flora. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;163(2):210-5.
173. De Alberti D, Russo R, Terruzzi F, Nobile V, Ouwehand AC. *Lactobacilli* vaginal colonisation after oral consumption of *Respecta*(R) complex: a randomised controlled pilot study. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(4):861-7.
174. Cohen CR, Wierzbicki MR, French AL, Morris S, Newmann S, Reno H, et al. Randomized Trial of Lactin-V to Prevent Recurrence of Bacterial Vaginosis. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1906-15.
175. Petersen EE, Genet M, Caserini M, Palmieri R. Efficacy of vitamin C vaginal tablets in the treatment of bacterial vaginosis: a randomised, double blind, placebo controlled clinical trial. *Arzneimittel-Forschung*. 2011;61(4):260-5.
176. Bojovic T, Bojovic D, Boyer de la Tour FX, Lamers B. First Line Treatment and Relief of Bacterial Vaginosis-related Vaginal Complaints with Metronidazole and Multi-Gyn(R) ActiGel. *Eur Obstet Gynecol*. 2012;7(2):103-6.
177. Chavoustie SE, Carter BA, Waldbaum AS, Donders GGG, Peters KH, Schwebke JR, et al. Two phase 3, double-blind, placebo-controlled studies of the efficacy and safety of Astodimer 1% Gel for the treatment of bacterial vaginosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;245:13-8.
178. Schwebke JR, Carter BA, Waldbaum AS, Agnew KJ, Paull JRA, Price CF, et al. A phase 3, randomized, controlled trial of Astodimer 1% Gel for preventing recurrent bacterial vaginosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2021;10:100121.
179. Mendling W, Holzgreve W. Astodimer sodium and bacterial vaginosis: a mini review. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;306(1):101-8.
180. Abu-Zaid A, Alshahrani MS, Bakhsh H, Miski NT, Abuzaid M, Alomar O, et al. Astodimer gel for treatment of bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2021;75(7):e14165.
181. Bradshaw CS, Brotman RM. Making inroads into improving treatment of bacterial vaginosis - striving for long-term cure. *BMC Infect Dis*. 2015;15:292.
182. Gardner HL, Dukes CD. *Hemophilus vaginalis* vaginitis. *Ann N Y Acad Sci*. 1959;83:280-9.
183. Nelson DE, Dong Q, Van der Pol B, Toh E, Fan B, Katz BP, et al. Bacterial communities of the coronal sulcus and distal urethra of adolescent males. *PLoS One*. 2012;7(5):e36298.
184. Mehta SD, Zhao D, Green SJ, Agingu W, Otieno F, Bhaumik R, et al. The Microbiome Composition of a Man's Penis Predicts Incident Bacterial Vaginosis in His Female Sex Partner With High Accuracy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:433.
185. Bradshaw CS, Vodstrcil LA, Hocking JS, Law M, Pirota M, Garland SM, et al. Recurrence of bacterial vaginosis is significantly associated with posttreatment sexual activities and hormonal contraceptive use. *Clin Infect Dis*. 2013;56(6):777-86.
186. Vodstrcil LA, Plummer ME, Fairley CK, Tachedjian G, Law MG, Hocking JS, et al. Combined oral contraceptive pill-exposure alone does not reduce the risk of bacterial vaginosis recurrence in a pilot randomised controlled trial. *Sci Rep*. 2019;9(1):3555.
187. Vodstrcil LA, Bradshaw CS. Does Partner Treatment Impact on Bacterial Vaginosis Cure? *Clin Infect Dis*. 2021;73(3):e680-e2.
188. Ugwumadu A, Reid F, Hay P, Manyonda I. Natural history of bacterial vaginosis and intermediate flora in pregnancy and effect of oral clindamycin. *Obstetrics and gynecology*. 2004;104(1):114-9.
189. Simoes JA, Aroutcheva A, Heimler I, Shott S, Faro S. Bacteriocin susceptibility of *Gardnerella vaginalis* and its relationship to biotype, genotype, and metronidazole susceptibility. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(5):1186-90.

190. Ferris MJ, Maszta A, Aldridge KE, Fortenberry JD, Fidel PL, Jr., Martin DH. Association of *Atopobium vaginae*, a recently described metronidazole resistant anaerobe, with bacterial vaginosis. *BMC Infect Dis.* 2004;4:5.
191. Schwebke JR, Lensing SY, Lee J, Muzny CA, Pontius A, Woznicki N, et al. Treatment of Male Sexual Partners of Women With Bacterial Vaginosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2021;73(3):e672-e9.
192. Nansel TR, Riggs MA, Yu KF, Andrews WW, Schwebke JR, Klebanoff MA. The association of psychosocial stress and bacterial vaginosis in a longitudinal cohort. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(2):381-6.
193. Ratten LK, Plummer EL, Murray GL, Danielewski J, Fairley CK, Garland SM, et al. Sex is associated with the persistence of non-optimal vaginal microbiota following treatment for bacterial vaginosis: a prospective cohort study. *BJOG.* 2021;128(4):756-67.
194. Vujic G, Jajac Knez A, Despot Stefanovic V, Kuzmic Vrbancic V. Efficacy of orally applied probiotic capsules for bacterial vaginosis and other vaginal infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;168(1):75-9.
195. Steurer J. Bakterielle Vaginose: Laktin V reduziert das Risiko von Rezidiven. *Praxis (Bern 1994).* 2020;109:1003-4.
196. Bohbot JM, Darai E, Bretelle F, Brami G, Daniel C, Cardot JM. Efficacy and safety of vaginally administered lyophilized *Lactobacillus crispatus* IP 174178 in the prevention of bacterial vaginosis recurrence. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2018;47(2):81-6.
197. van de Wijgert JH, Verwijs MC, Turner AN, Morrison CS. Hormonal contraception decreases bacterial vaginosis but oral contraception may increase candidiasis: implications for HIV transmission. *AIDS (London, England).* 2013;27(13):2141-53.
198. Mendling W, Atef El Shazly M, Zhang L. Clotrimazole for Vulvovaginal Candidosis: More Than 45 Years of Clinical Experience. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020;13(10).
199. Gaudoin M, Rekha P, Morris A, Lynch J, Acharya U. Bacterial vaginosis and past chlamydial infection are strongly and independently associated with tubal infertility but do not affect in vitro fertilization success rates. *Fertil Steril.* 1999;72(4):730-2.
200. Liversedge NH, Turner A, Horner PJ, Keay SD, Jenkins JM, Hull MG. The influence of bacterial vaginosis on in-vitro fertilization and embryo implantation during assisted reproduction treatment. *Hum Reprod.* 1999;14(9):2411-5.
201. Wilson JD, Ralph SG, Rutherford AJ. Rates of bacterial vaginosis in women undergoing in vitro fertilisation for different types of infertility. *BJOG.* 2002;109(6):714-7.
202. Campisciano G, Florian F, D'Eustacchio A, Stankovic D, Ricci G, De Seta F, et al. Subclinical alteration of the cervical-vaginal microbiome in women with idiopathic infertility. *J Cell Physiol.* 2017;232(7):1681-8.
203. Wee BA, Thomas M, Sweeney EL, Frentiu FD, Samios M, Ravel J, et al. A retrospective pilot study to determine whether the reproductive tract microbiota differs between women with a history of infertility and fertile women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2018;58(3):341-8.
204. van Oostrum N, De Sutter P, Meys J, Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2013;28(7):1809-15.
205. Koedooder R, Singer M, Schoenmakers S, Savelkoul PHM, Morre SA, de Jonge JD, et al. The vaginal microbiome as a predictor for outcome of in vitro fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection: a prospective study. *Hum Reprod.* 2019;34(6):1042-54.
206. Haahr T, Humaidan P, Elbaek HO, Alsbjerg B, Laursen RJ, Rygaard K, et al. Vaginal Microbiota and In Vitro Fertilization Outcomes: Development of a Simple Diagnostic Tool to Predict Patients at Risk of a Poor Reproductive Outcome. *J Infect Dis.* 2019;219(11):1809-17.
207. Haahr T, Zacho J, Brauner M, Shathmigha K, Skov Jensen J, Humaidan P. Reproductive outcome of patients undergoing in vitro fertilisation treatment and diagnosed with bacterial vaginosis or abnormal vaginal microbiota: a systematic PRISMA review and meta-analysis. *BJOG.* 2019;126(2):200-7.
208. Park HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med.* 2016;43(4):185-92.
209. van Teijlingen NH, Helgers LC, Zijlstra-Willems EM, van Hamme JL, Ribeiro CMS, Strijbis K, et al. Vaginal dysbiosis associated-bacteria *Megasphaera elsdenii* and *Prevotella timonensis* induce immune activation via dendritic cells. *J Reprod Immunol.* 2020;138:103085.

210. Lennard K, Dabee S, Barnabas SL, Havyarimana E, Blakney A, Jaumdally SZ, et al. Microbial Composition Predicts Genital Tract Inflammation and Persistent Bacterial Vaginosis in South African Adolescent Females. *Infect Immun*. 2018;86(1).
211. Spandorfer SD, Neuer A, Giraldo PC, Rosenwaks Z, Witkin SS. Relationship of abnormal vaginal flora, proinflammatory cytokines and idiopathic infertility in women undergoing IVF. *The Journal of reproductive medicine*. 2001;46(9):806-10.
212. Schwebke JR, Desmond RA. A randomized trial of the duration of therapy with metronidazole plus or minus azithromycin for treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis*. 2007;44(2):213-9.
213. Donders GG, Zozzika J, Rezeberga D. Treatment of bacterial vaginosis: what we have and what we miss. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(5):645-57.
214. Schmelcher M, Donovan DM, Loessner MJ. Bacteriophage endolysins as novel antimicrobials. *Future Microbiol*. 2012;7(10):1147-71.
215. Fischetti VA. Development of Phage Lysins as Novel Therapeutics: A Historical Perspective. *Viruses*. 2018;10(6).
216. O'Loughlin J, Millwood IY, McDonald HM, Price CF, Kaldor JM, Paull JR. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of SPL7013 gel (VivaGel): a dose ranging, phase I study. *Sexually transmitted diseases*. 2010;37(2):100-4.
217. McGowan I, Gomez K, Bruder K, Febo I, Chen BA, Richardson BA, et al. Phase 1 randomized trial of the vaginal safety and acceptability of SPL7013 gel (VivaGel) in sexually active young women (MTN-004). *AIDS (London, England)*. 2011;25(8):1057-64.
218. Ardolino LI, Meloni M, Brugali G, Corsini E, Galli CL. Preclinical Evaluation of Tolerability of a Selective, Bacteriostatic, Locally Active Vaginal Formulation. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2016;83:13-21.
219. Murina F, Crisan C, Biris M, Sirbu D, Barattini DF, Ardolino LI, et al. Efficacy and safety of a novel vaginal medical device in recurrent bacterial vaginosis: a multicenter clinical trial. *Minerva Ginecol*. 2020;72(5):292-8.
220. Reichman O, Akins R, Sobel JD. Boric acid addition to suppressive antimicrobial therapy for recurrent bacterial vaginosis. *Sexually transmitted diseases*. 2009;36(11):732-4.
221. Marrazzo JM, Dombrowski JC, Wierzbicki MR, Perlowski C, Pontius A, Dithmer D, et al. Safety and Efficacy of a Novel Vaginal Anti-infective, TOL-463, in the Treatment of Bacterial Vaginosis and Vulvovaginal Candidiasis: A Randomized, Single-blind, Phase 2, Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2019;68(5):803-9.
222. Plummer EL, Vodstrcil LA, Danielewski JA, Murray GL, Fairley CK, Garland SM, et al. Combined oral and topical antimicrobial therapy for male partners of women with bacterial vaginosis: Acceptability, tolerability and impact on the genital microbiota of couples - A pilot study. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190199.