

Die bakterielle Vaginose

Autor:
Prof. Dr. med. Werner Mendling

Deutsches Zentrum für Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe
an der Landesfrauenklinik
Helios Universitätsklinikum Wuppertal
Universität Witten/Herdecke

Wissenschaftlicher Berater bei:
BAYER Consumer Care AG, BioClin Delft, Johnson & Johnson GmbH Neuss,
Mundipharma Europe Basel, ProFem GmbH Wien, PhagoMed Biopharma
GmbH Wien, Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Bielefeld

Honorare und Reisekostenerstattungen für Vorträge von:
Ardo medical GmbH Oberpfaffenhofen, Aristo Pharma GmbH Berlin, Bayer
Consumer Care AG, Galderma R&D Sophia Antipolis/France, Das Fortbil-
dungskolleg Gesellschaft für medizinische Fortbildungen mbH München,
Dr. August Wolff GmbH & Co. KG, Dr. Kade Pharmazeutische Fabrik GmbH
Berlin, KARO Pharma GmbH Krailling, MCI Deutschland GmbH, Medino-
va S.A. Zürich, MedLearning AG München, Mitra Pharmazeuticals GmbH
Aachen, Mylan Germany GmbH, Pierre Fabre GmbH Freiburg, Pfizer Pharma
PFE Berlin, SymbioPharm Herborn

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Werner Mendling
Deutsches Zentrum für Infektionen in
Gynäkologie und Geburtshilfe
an der Landesfrauenklinik
Helios Universitätsklinikum Wuppertal
Universität Witten/Herdecke
Heusnerstraße 40
42283 Wuppertal
www.werner-mendling.de
E-Mail: w.mendling@t-online.de

Zusammenfassung

Die vaginale Mikrobiota der gesunden Frau unterliegt ethnischen, genetischen und äußeren Einflüssen. Laktobazillen dominieren dabei meist in einem balancierten Ökosystem. Bei Bakterielle Vaginose/Dysbiose erstarken *L. iners* und zahlreiche BV-assoziierte Bakterien, meist mit *G. vaginalis*, und bilden ab einer kritischen Mindestmenge und Zusammensetzung polymikrobielle Biofilme. BV disponiert zu ascendierenden Infektionen und Akquisition von sexuell übertragbaren Infektionen sowie zu Spätaborten, Frühgeburten und puerperalen Infektionen. Zur Therapie kommen Clindamycin vaginal, Metronidazol oral oder vaginal oder Dequaliniumchlorid vaginal infrage. Zur Reduktion von Frühgeburten eignet sich oral Clindamycin im 1. Trimenon. Oral oder vaginal verabreichte Laktobazillen sind geeignet, die Heilungsergebnisse von Dysbiosen und der BV nach leitliniengerechter Therapie zu verbessern.

Das Nativpräparat bleibt die klinisch bedeutsamste diagnostische Maßnahme zur Unterscheidung von normal und abnormal.

Schlüsselwörter: Laktobazillen, bakterielle Vaginose, polymikrobielle Biofilme, Nativpräparat, Clindamycin, Metronidazol, Dequaliniumchlorid.

1. Vaginale Laktobazillen

Unter dem Einfluss von Östrogenen proliferiert das Vaginalepithel und speichert Glykogen. Progesteron fördert die Zytolyse (Abb. 1). So wird Glykogen für Laktobazillen frei und von ihnen zu Glukose und Maltose gespalten. Dabei entsteht Laktat und schafft den physiologischen pH-Wert von 3,8–4,4.

Es gibt mindestens 140 Laktobazillus-Arten.¹ Viele Laktobazillen produzieren Wasserstoffperoxid (H_2O_2). Die Vagina einer Frau ist meist von zwei und mehr Arten besiedelt. Typisch sind *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* und *L. iners*.

Laktobazillen sind gegen Betalaktam-Antibiotika und Clindamycin empfindlich, weniger stark gegen Doxycyclin oder Metronidazol.

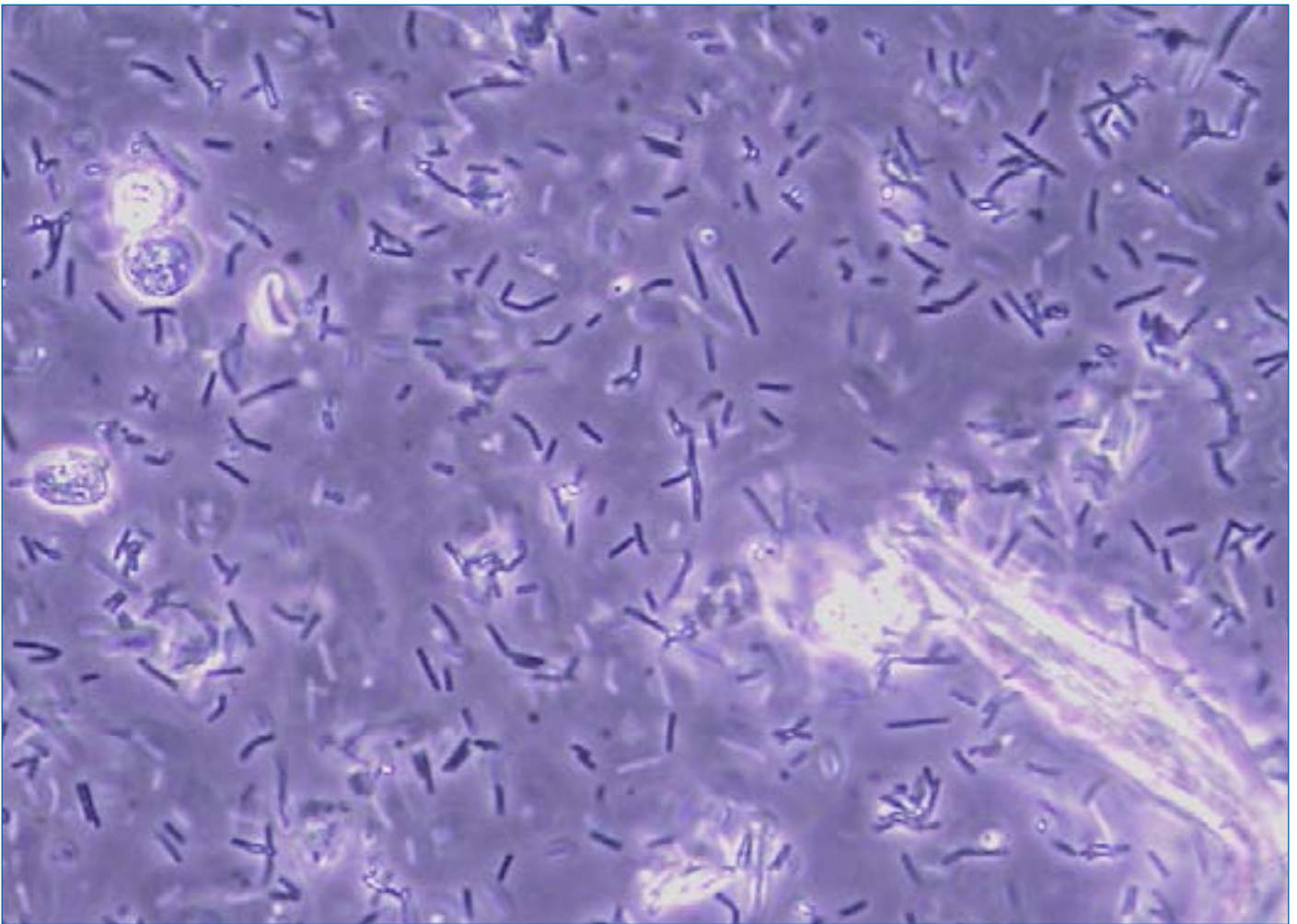


Abbildung 1: Laktobazillen.

1.1 Die normale vaginale Mikrobiota – ein Gemenge in Balance

Bis jetzt sind über 200 bakterielle Spezies in der gesunden Vagina durch Genomic Sequencing bzw. 16S-rRNA-Gen- und PCR-Amplifikationsmethoden identifiziert worden.^{2,3,4}

Alle Bakterien befinden sich normalerweise in einer von Laktobazillen dominierten Balance. Eine Störung dieser Balance kann durch sexuelle Aktivitäten, rezeptiven Anal- vor Vaginalverkehr, Sex mit einem nicht beschnittenen Mann, Fehlen von H₂O₂-produzierenden Laktobazillen, Herpes-simplex-Virus (HSV)-Typ-2-Antikörpern im Serum sowie die Ethnie beeinflusst werden.^{5,6} Es gibt genetisch beeinflusste unterschiedliche bakterielle Zusammensetzungen („community types“, „vagitypes“). Von 396 nordamerikanischen Frauen zwischen 12 und 45 Jahren hatten weiße Frauen einen mittleren pH von 4,2, asiatische von 4,4, schwarze von 4,7 und hispanische von 5,0. Eine signifikante Gruppe von 108 Frauen hatte keine Laktobazillen in der Vagina („diversity group“). Von ihnen waren 9,3 % weiß, 17,6 % asiatisch, 38,9 % schwarz und 34,3 % hispanisch.⁶

L. iners kommt zwar auch in der gesunden Scheide vor, nimmt aber bei Dysbiose zu und verdrängt dann *L. crispatus*.^{7,8,9} Bestimmte Laktobazillus-Arten scheinen also nicht per se „gut“ zu sein.

Bei 494 asymptomatischen prämenopausalen ethnischen Frauen bestanden fünf bakterielle „community types“, die alle eine signifikant unterschiedliche Diversität und Zusammensetzung der Arten von 196 verschiedenen „operational taxonomic units“ (OTU) aufwiesen.¹⁰ Bei höherem vaginalem pH-Wert bzw. bei BV fand sich eine größere bakterielle Vielfalt.

Jedenfalls zählen demnach z. B. *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Streptococcus agalactiae* oder *Candida albicans* zur transienten physiologischen Kolonisation in der gesunden Vagina.

Die Scheide erlebt dynamische Variationen der Mikrobiota während des Zyklus und durch das Sexualverhalten. Tampons führen zu keiner negativen Beeinflussung der vaginalen Mikrobiota.¹¹ Das System kann auch bei häufigen und diversen sexuellen Aktivitäten (z. B. Analverkehr) relativ stabil in einer Balance sein.⁷

2. Bakterielle Vaginose (BV)

Mit der Beschreibung der „*Haemophilus-vaginalis-Vaginitis*“ durch Herman Gardner und Charles Dukes (Houston, Texas) im Jahr 1955 begann eine neue Ära in der gynäkologischen Infektiologie. Allerdings nahmen die beiden Wissenschaftler irrtümlich an, dass es sich um ein Bakterium der Haemophilus-Gruppe handelt, tatsächlich ist es jedoch das (erst um 1980 nach Gardner benannte) gramnegative Bakterium *Gardnerella (G.) vaginalis*, das die Infektion verursacht. Gardner und Dukes wiesen auf die diagnostische Bedeutung des Nativpräparats und der „Clue cells“ hin. Gardner war zeitlebens sicher, mit der seit 1984 als bakterielle Vaginose bezeichneten Erkrankung eine neue sexuell übertragbare Infektion entdeckt zu haben. Per-Anders Mardh (Lund/Schweden) organisierte 1984 ein Symposium in Stockholm, bei dem Lars Weström aufgrund der jahrelangen Arbeiten der Arbeitsgruppe aus Seattle um David Eschenbach zusammenfasste: „BV is a replacement of lactobacilli by characteristic groups of bacteria accompanied by changed properties of the vaginal fluid.“¹²

Die Abnahme von H₂O₂-produzierenden Laktobazillen und die Zunahme von *G. vaginalis*, anaeroben Bakterien und Mykoplasmen sind typisch für die BV. Mit kulturellen Methoden werden bei BV die Gattungen *Gardnerella*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Bacteroides*, *Mobiluncus*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma* und *Peptostreptococcus* nachgewiesen, die die gesunde Scheide mit Mengen von 10²–10⁵/ml besiedeln, bei BV aber in Mengen von 10⁶–10⁸/ml vorkommen. Kulturunabhängige Methoden offenbaren aber viel mehr Arten bei BV:^{2,6,7,13,14} *Clostridiales*, BVAB (bacterial vaginosis associated bacterium) 1, 2 und 3, *Atopobium (A.) vaginae*, *Megasphaera*, *Leptotrichia*, *Dialister*, *Eggerthella*, *Peptinophilus lacrimalis*, *Fusobacterium nucleatum* und andere anaerobe gramnegative Bakterien, aber auch *L. iners* scheinen eine größere Rolle in der Ätiologie der BV zu spielen als nur *Gardnerella*, *Mobiluncus* oder *Mycoplasma*.

Es gibt vier verschiedene *G.-vaginalis*-Stämme, von denen nur zwei den für BV typischen Marker Sialidase produzieren, und nur ein Stamm dominiert statistisch signifikant bei BV.¹⁵ Der kulturelle Nachweis von *G. vaginalis* in der Vagina ist klinisch unbedeutend, zumal das Bakterium auch oft bei Gesunden vorkommt.

Lactobacillus ssp. können sowohl in der Scheide als auch in Mund und Rektum nachgewiesen werden.¹⁶ Das Vorkommen von *L. crispatus* an zwei oder drei dieser Orte reduziert das Risiko für eine BV, umgekehrt erhöht die starke Kolonisation mit BVAB, *G. vaginalis*, *Leptotrichia/Sneathia* oder *Megasphaera* das Risiko einer BV.⁷

2.1 Häufigkeit

Die Entstehung einer BV wird von genetischen und äußeren Faktoren beeinflusst. Weltweit wird sowohl bei etwa 30 % der Frauen von STI (sexual transmitted infections)-Kliniken als auch laut einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe in den USA bei Sexworkern in bis zu 60 % eine BV diagnostiziert,¹⁷ bei Frauen in Deutschland, die zur Vorsorge kommen, in etwa 7 %. Nach den Frühgeburten-Vermeidungsprogrammen von Erfurt und Thüringen¹⁸ haben 20 % der Schwangeren in Deutschland eine BV, jedoch gibt nur die Hälfte Beschwerden an. Bakterien in Mund, Rektum und Vagina interagieren je nach genetischer Disposition der Frau. Signifikante Risikofaktoren sind Rauchen, Zahl der Sexualpartner, neuer Sexualpartner, Ledigenstatus, erster Sex in jungem Alter, Sex von Frau zu Frau, rezeptiver Oralsex, digitale vaginale Penetration, rezeptiver Analverkehr vor Vaginalverkehr, Menstruation, regelmäßige Vaginalduschen, schwarze Hautfarbe, chronischer Stress, Prostitution.^{7,14,17,19}

Die Zirkumzision des Mannes ist mit einer signifikanten Reduktion anaerober Bakterien, besonders *Clostridiales* und *Prevotellaceae* verbunden und senkt das Risiko für Herpes genitalis, Trichomoniasis und BV.²⁰ Frauen mit behandelter BV haben ein hohes Risiko für Rückfälle von BV, wenn sie mit demselben Partner ohne Kondombenutzung wieder verkehren.^{13,14}

2.2 Polymikrobielle bakterielle Biofilme

Bei BV treten strukturierte polymikrobielle Biofilme an der Vaginalwand auf, die auch an Epithelzellen im Urin dieser Frauen und ihrer Partner zu finden sind, oft auch im Endometrium, gelegentlich im Eileiter und selbst im Kryosperma. Sie werden sexuell übertragen.²¹ „Clue cells“ haben ihren Ursprung im Biofilm der Vaginalwand. Diese Biofilme bestehen zum größten Teil ihrer Masse aus *G. vaginalis* und *A. vaginae*, aber auch aus Laktobazillen und anderen Bakterien. Die Entstehung eines Biofilms zur BV hängt von der Kooperation und Menge verschiedener geeigneter Bakterien („quorum sensing“) und der Laktobazillen ab.^{21,22,23}

2.3 Gynäkologische und geburtshilfliche Morbidität bei BV

Eine stabile, von Laktobazillen dominierte vaginale Mikrobiota schützt vor aufsteigenden Infektionen, Frühgeburten und erschwert die HIV-Infektion.^{13,18,23} Die Anaerobier der BV produzieren Amine, Succinat, Sialidasen und immunmodulatorische Substanzen wie Lipopolysaccharide, Lipoteichonsäuren und Peptidoglycane mit dramatischen Folgen für die vaginale Immunität.²⁴

Die BV ist mit Früh- und Spätabort, vorzeitigem Wehen, vorzeitigem Blasensprung, Frühgeburt und geburtshilflicher postoperativer Infektmorbidity verbunden.^{13,25}

Afrikanische Frauen haben ein doppelt so hohes Risiko für eine BV und für eine Frühgeburt wie Europäerinnen.²⁶ Die BV erhöht das Risiko für Zervizitis und Salpingitis und für alle sexuell übertragbaren Infektionen.

2.4 Das Nativpräparat – Methode der Wahl für die klinische Diagnostik

Die diagnostischen Kriterien der BV („Amsel-Kriterien“) sind:²⁷

- grau-weißer Fluor,
- fischiger Geruch,
- pH > 4,5 (besonders wenn 10%ige Kalilauge zugeführt wird) und
- mindestens 20 % „Schlüsselzellen“ (Abb. 2)

Wenigstens drei der vier Kriterien sollten zur Diagnose BV erfüllt sein.

Zur besseren Reproduzierbarkeit wurde 1991 von Robert Nugent auf Basis eines Grampräparats mit Abschätzung der Zahl von Laktobazillen, gramnegativen Stäbchen und Mobiluncus-Arten ein Punkte-Score eingeführt („Nugent-Score“), der bis heute bei wissenschaftlichen Arbeiten essenziell ist (Tab. 1).²⁸

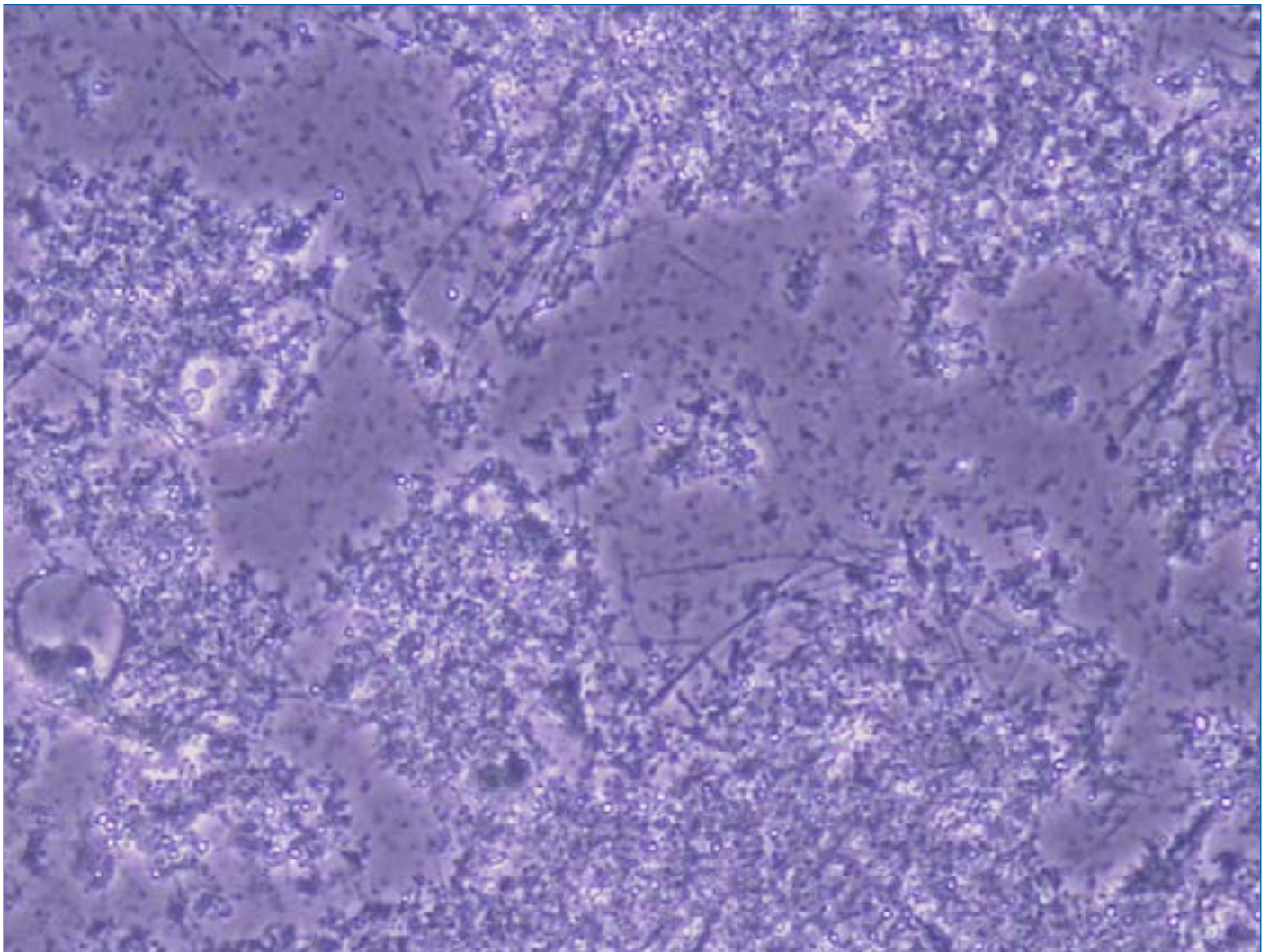


Abbildung 2: Bakterielle Vaginose.

Tabelle 1: Nugent-Score (Gramfärbung, x 1000, Ölimmersion); Score 1–3: normal; Score 4–6: „intermediate“; Score 7–10: BV

Score	Laktobazillen (grampos. Stäbe)	Gramneg. Stäbchen (Gardnella, Prevotella etc.)	Mobiluncus
0	> 30 / Feld : 4 x	0	0
1	5–30 : 3 x	< 1 / Feld : 1 x	1 x / 2 x
2	1–5 : 2 x	1–5 : 2 x	3 x / 4 x
3	1 : 1 x	5–30 : 3 x	–
4	0	>30 : 4 x	

Trotz der verwirrenden Artenmenge und der technologischen Bestimmungsmöglichkeiten ist die phasenkontrastmikroskopische Betrachtung des Nativpräparats zur klinischen Unterscheidung einer normalen oder pathologischen vaginalen Mikrobiota die signifikant überlegene Methode.²⁹ Trainingskurse sind aufgrund protokollierter Studien zur Übung gut geeignet.

Eine bakteriologische Kultur wird nicht empfohlen, da sie dazu führt, dass unbedeutende Laborbefunde mit nicht indizierten Antibiotika „behandelt“ werden. Der Nugent-Score wird auf Laborbefunden nach kulturellen Anforderungen meist angegeben und sollte vom anfordernden Arzt wegen der großen klinischen Relevanz mehr beachtet werden.

Wie Studien gezeigt haben, hat der Nugent-Score allerdings Schwächen bei Frauen, deren Flora von *L. iners* dominiert wird. Deshalb sollten Scores von 0–3 zumindest kritisch hinterfragt und das klinische und mikroskopische Bild mit in die Beurteilung einbezogen werden.¹³

Neue diagnostische Methoden sind ein Bedside-Test zum Nachweis von Sialidase (OSOM BV Blue Test, Sekisui Diagnostics) oder ein DNA-gestützter Test zum Nachweis typischer Konstellationen von *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. jensenii*, *G. vaginalis*, *A. vaginae*, BVAB-2 und *Megasphaera*-Phylotype 1 oder 2.³⁰

2.5 Therapie der BV

Nach neuesten Empfehlungen soll die symptomatische BV therapiert werden.³¹ Für die Behandlung der BV stehen mit Clindamycin in Form der 2%igen Vaginalcreme und Metronidazol zwei hochwirksame anaerobizide Pharmaka und mit Dequaliniumchlorid ein Antiseptikum zur Verfügung:

Clindamycin 2% Vaginalcreme 1 x 5 g/Tag für 7 Tage bzw. Metronidazol 2 x 500 mg oral/Tag für 7 Tage oder 1 x 2 g oral oder 2 x 2 g oral im Abstand von 48 Stunden oder 2 x 1 g vaginal (bessere Compliance), alternativ Dequaliniumchlorid 10 mg Vaginaltabletten für 6 Tage (in USA unbekannt, deshalb von CDC nicht erwähnt).

Zur Reduktion von Frühgeburten durch BV haben sich Clindamycin 2–3 x 300 mg Kapseln oral/Tag für z. B. 5–7 Tage dem Metronidazol überlegen gezeigt, wenn sie im 1. Trimenon genommen werden. Frühgeburten werden durch proinflammatorische Zytokine getriggert. Das Anaerobizidum Clindamycin soll auch eine antiinflammatorische Wirkung haben.

Die Biofilme werden mit einer leitliniengerechten Therapie mit z. B. Metronidazol nicht beseitigt und scheinen so die Ursache für die hohe Quote von Rückfällen von 30% nach 3 Monaten und 60% nach 6 Monaten zu sein. Da die Studienlage für eine Mitbehandlung des Sexualpartners gering ist, wird eine solche Therapie derzeit nicht empfohlen.

3. Prophylaxe mit Laktobazillen

Probiotika sind Mikroorganismen mit einem gesundheitlichen Nutzen für den Menschen. Sie agieren im Gastrointestinaltrakt und beeinflussen das Immunsystem.

Frauen mit BV profitieren in qualifizierten Studien signifikant von einer Substitution mit Laktobazillen gegen Placebo nach leitliniengerechter Therapie, sodass die hohe Rezidivquote etwa halbiert wird.

Eine Metaanalyse von 12 Studien mit 1304 Patientinnen bestätigte, dass Probiotika signifikant die Heilungsquote der BV verbessern, insbesondere wenn sie oral gegeben werden, wenn es sich um europäische Frauen und um kurze Follow-up-Zeiten (bis 4 Wochen nach Therapie) handelt.³²

Fazit für die Praxis

Denken Sie in der Praxis bei Frauen mit dünnflüssigem, riechenden Fluor an eine bakterielle Vaginose. Dies ist vor allem bei schwangeren Frauen von Bedeutung, da die BV ein Risikofaktor für einen vorzeitigen Blasensprung, vorzeitige Wehen oder eine Frühgeburt sind. Ein Nativpräparat sichert in Zusammenschau mit den klinischen Symptomen die richtige Diagnose. Eine antibiotische Therapie mit Metronidazol, Clindamycin oder Dequaliniumchlorid sollte immer in Betracht gezogen werden, wenngleich die Rezidivraten hoch sind.

Literatur

1. de Vos WM, Engstrand L, Drago L, Reid G, Schauber J, Hay R, Mendling W, Schaller M, Spiller R, Gahan CG, Rowland I. Human Microbiota in Health and Disease. *SelfCare* 2012;3(S1):1–68
2. Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schütte UM, Zhong X, Koenig SS, Fu L, Ma ZS, Zhou X, Abdo Z, Forney LJ, Ravel J. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med* 2012;4(132):132ra52
3. Li J, McCormick J, Bocking A, Reid G. Importance of vaginal microbes in reproductive health. *Reprod Sci* 2012;19(3):235–42
4. Mendling W. Vaginale Mikrobiota – ein Update. *Gynäkologie* 2015;48:780–6
5. Chernes TL, Hillier SL, Meyn LA, Busch JL, Krohn MA. A delicate balance: risk factors for acquisition of bacterial vaginosis include sexual activity, absence of hydrogen peroxide-producing lactobacilli, black race, and positive herpes simplex virus type 2 serology. *Sex Transm Dis* 2008;35(1):78–83
6. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, Karlebach S, Gorle R, Russell J, Tacket CO, Brotman RM, Davis CC, Ault K, Peralta L, Forney LJ. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(Suppl 1):4680–7
7. Marrazzo JM, Fiedler TL, Srinivasan S, Thomas KK, Liu C, Ko D, Xie H, Saracino M, Fredricks DN. Extravaginal reservoirs of vaginal bacteria as risk factors for incident bacterial vaginosis. *J Infect Dis* 2012;205(10):1580–8
8. Verstraelen H, Verhelst R, Claeys G, De Backer E, Temmerman M, Vanechoutte M. Longitudinal analysis of the vaginal microflora in pregnancy suggests that *L. crispatus* promotes stability of the normal vaginal microflora and that *L. gasseri* and/or *L. iners* are more conducive to the occurrence of abnormal vaginal microflora. *BMC Microbiol* 2009;9:116
9. van de Wijgert JH, Borgdorff H, Verhelst R, Crucitti T, Francis S, Verstraelen H, Jespers V. The vaginal microbiota: what have we learned after a decade of molecular characterization? *PLoS One* 2014;9(8):e105998
10. Drell T, Lillsaar T, Tummeleht L, Simm J, Aaspöllu A, Väin E, Saarma I, Salumets A, Donders GG, Metsis M. Characterization of the vaginal micro- and mycobiome in asymptomatic reproductive-age Estonian women. *PLoS One* 2013;8(1):e54379
11. Hickey RJ, Abdo Z, Zhou X, Nemeth K, Hansmann M, Osborn TW 3rd, Wang F, Forney LJ. Effects of tampons and menses on the composition and diversity of vaginal microbial communities over time. *BJOG* 2013;120(6):695–704
12. Mendling W. Vaginose, Vaginitis, Zervizitis und Salpingitis. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 2006
13. 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
14. Marrazzo JM, Thomas KK, Fiedler TL, Ringwood K, Fredricks DN. Risks for acquisition of bacterial vaginosis among women who report sex with women: a cohort study. *PLoS One* 2010;5(6):e11139
15. Jayaprakash TP, Schellenberg JJ, Hill JE. Resolution and characterization of distinct cpn60-based subgroups of *Gardnerella vaginalis* in the vaginal microbiota. *PLoS One* 2012;7(8):e43009
16. Petricevic L, Domig KJ, Nierscher FJ, Krondorfer I, Janitschek C, Kneifel W, Kiss H. 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
17. 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 gonorrhea infections. *Mil Med Res* 2016;3:4
18. Hoyme UB, Huebner J. Prevention of preterm birth is possible by vaginal pH screening, early diagnosis of bacterial vaginosis or abnormal vaginal flora and treatment. *Gynecol Obstet Invest* 2010;70(4):286–90
19. Oakley BB, Fiedler TL, Marrazzo JM, Fredricks DN. Diversity of human vaginal bacterial communities and associations with clinically defined bacterial vaginosis. *Appl Environ Microbiol* 2008;74(15):4898–909
20. Price LB, Liu CM, Johnson KE, Aziz M, Lau MK, Bowers J, Ravel J, Keim PS, Serwadda D, Wawer MJ, Gray RH. The effects of circumcision on the penis microbiome. *PLoS One* 2010;5(1): e8422
21. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Mendling W, Dörffel Y, Schilling J, Halwani Z, Jiang XF, Verstraelen H, Swidsinski S. Infection through structured polymicrobial *Gardnerella* biofilms (StPM-GB). *Histol Histopathol* 2014;29(5):567–87
22. Schwebke JR, Muzny CA, Josey WE. Role of *Gardnerella vaginalis* in the pathogenesis of bacterial vaginosis: a conceptual model. *J Infect Dis* 2014;210(3):338–43
23. 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 prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(3):177–90

24. Mirmonsef P, Gilbert D, Zariffard MR, Hamaker BR, Kaur A, Landay AL, Spear GT. The effects of commensal bacteria on innate immune responses in the female genital tract. *Am J Reprod Immunol* 2011;65(3):190–5
25. Mendling W, Martius J, Hoyme UB. Bakterielle Vaginose in Gynäkologie und Geburtshilfe. AWMF Leitlinie Register Nr. 015/028 2013. *Geburtsh Frauenheilk* 2013;73:1–4
26. Fettweis JM, Brooks JP, Serrano MG, Sheth NU, Girerd PH, Edwards DJ, Strauss JF 3rd. Vaginal Microbiome Consortium, Jefferson KK, Buck GA. Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry. *Microbiology* 2014;160(10):2272–82
27. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach DA, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983;74(1):14–22
28. 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
29. Romyantseva TA, Bellen G, Romanuk TN, Shipulina Olu, Guschin AE, Shipulin GA, Donders GG. Utility of microscopic techniques and quantitative real-time polymerase chain reaction for the diagnosis of vaginal microflora alterations. *J Low Genit Tract Dis* 2015;19(2):124–8
30. Hilbert DW, Smith WL, Chadwick SG, Toner G, Mordechai E, Adelson ME, Aquin TJ, Sobel JD, Gyax SE. Development and validation of a highly accurate quantitative real-time PCR assay for diagnosis of bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 2016;54(4):1017–24
31. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015;64(RR-03):1–137
32. 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