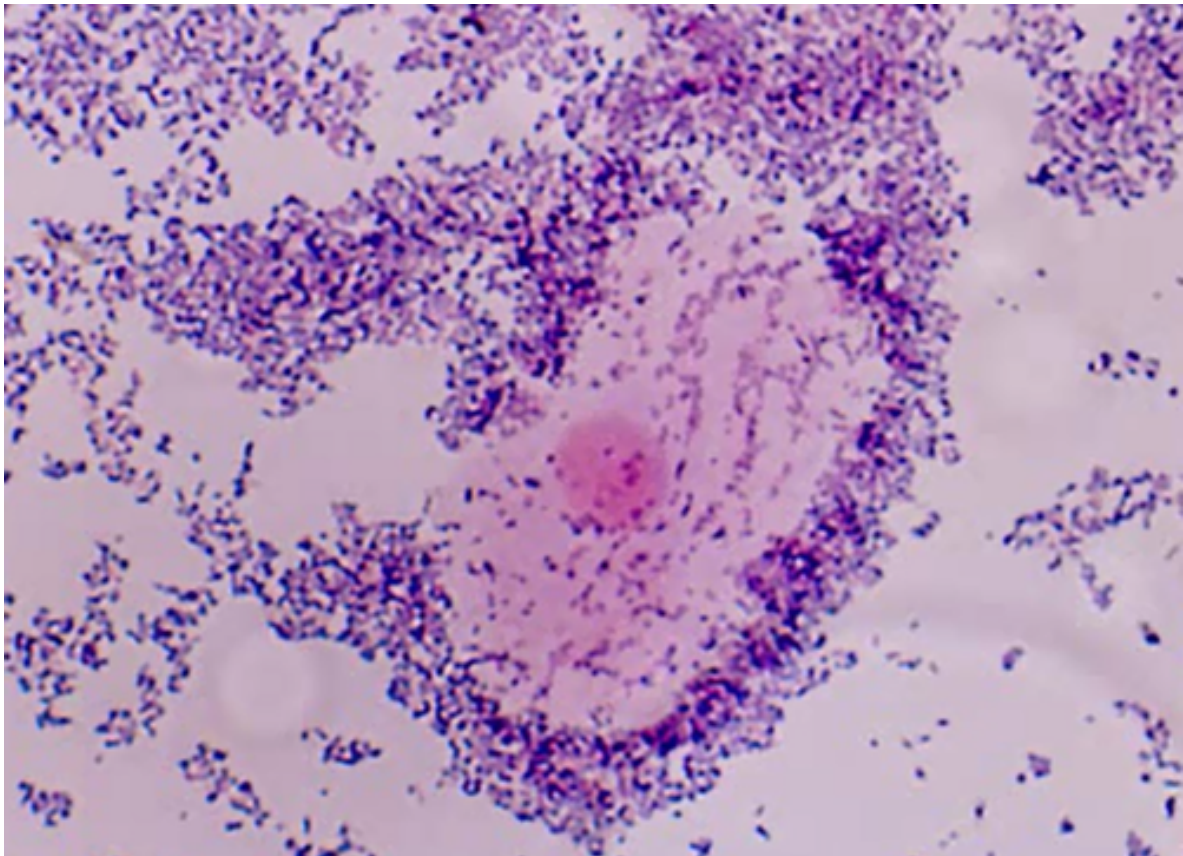

Bakteriel vaginose

Peroral- versus lokalbehandling

Er der bedre effekt af peroralbehandling frem for lokalbehandling af symptomatisk bakteriel vaginose hos ikke-gravide kvinder?



Af Camilla Brix, Hanna Dal, Majken Brinkmann og Rikke Dannesboe
Vejleder Flemming Bro

Introduktion

Bakteriel vaginose (BV) er en hyppig henvendelsesårsag i almen praksis. En tredjedel af alle kvinder i den fertile alder rammes mindst en gang i livet.

Bakteriel vaginose er en tilstand, hvor den normale vaginalflora, domineret af lactobaciller, delvist er erstattet af anaerobe bakterier såsom Gardnerella Vaginalis, Mycoplasma Hominis eller andre sjældnere typer. Man kan diskutere, hvorvidt der er tale om en egentlig patogen lidelse eller en tilstand med forskydning af normalfloraen.

Det er ikke en seksuelt overført sygdom, men en lidelse, som ses hyppigere hos seksuelt aktive. Nogle af de disponerende faktorer er hyppig samlejefrekvens, skiftende partnere, mange partnere og tidlig seksuel debut. Bakteriel vaginose synes desuden at være mest fremtrædende omkring menstruationstidspunktet, og ses kun hos kvinder med østrogenstimuleret slimhinde.

Det kan være en generende lidelse, som giver øget hvid/gråt tyndtflydende vaginalt udflåd med fiskeagtig lugt. Hos op mod 50% er tilstanden dog asymptomatisk.

Gold standard for diagnostik er Amsels kriterier:

1: Ph > 4,5 i fluor

2: Fiskeagtig lugt ved tilsætning af 10% KOH - positiv amintest

3: Påvisning af clue-cells ved mikroskopi

4: Mælkeagtigt homogent udflåd

Hvis tre af de fire kriterier er opfyldt, er der 90% sandsynlighed for BV, hvorfor man anvender dette som diagnostisk kriterium.

Formålet med behandling er at eliminere symptomatisk infektion. Desuden bør gravide med tidligere præterm fødsel og BV behandles, for at nedsætte risikoen for PPRM. I Danmark screener man ikke som standard for dette. Hvorvidt indførelse af screening er tilrådeligt eller ej, vil vi ikke komme nærmere ind på i denne opgave, da vi har valgt at se på BV hos ikke-gravide kvinder.

Behandlingseffekten kan være kortvarig hos en tredjedel, og det kan være aktuelt at gentage behandlingen.

Der behandles efter forskellige regimer. Den gængse behandling består af enten peroral metronidazol eller lokalt applicerede vagitorier/creme. Som lokalbehandling benyttes metronidazol eller clindamycin. Metronidazoltabletter indtages enten som en 7 dages kur eller som en engangsdosis på dag 1 og 3.

Bivirkningsprofilen for de forskellige behandlingsmetoder er forskellig. I Danmark er der tradition for at vælge peroral behandling frem for lokalbehandling.¹

De hyppigste kendte bivirkninger ved peroral metronidazolbehandling er gastrointestinale gener såsom abdominalsmerter, diarré, obstipation, opkastning og kvalme. Desuden antabuslignende

¹ <http://pro.medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/318388>

effekt ved samtidig indtagelse af alkohol samt metalsmag, myalgi, mucositis og forhøjede levertransaminaser.²

Ved vaginal administration er bivirkningerne ligeledes gastrointestinale gener samt hovedpine og svimmelhed. Herudover lokale gener i form af vaginal irritation, udflåd, vaginal candidiasis og kløe.³ Man må dog umiddelbart forvente, at den lavere systemiske absorption ved lokalbehandling medfører færre bivirkninger. Desuden reduceres medicininteraktioner, og risikoen for resistensudvikling må være væsentligt nedsat. Fordelen ved systemisk behandling er, at den for nogle er nemmere at anvende og måske fører til færre recidiver.

Ved valg af behandlingsmetode indgår også overvejelser om pris, da der kan konstateres at være en væsentlig forskel. Peroral metronidazolbehandling har en pris på 40,2 kr. (2 x EGO) eller 68,7 kr. (7 dages kur). Metronidazol vagitorier koster 102,15 kr. og clindamycin vaginalcreme 207 kr.⁴

Der foreligger ikke klare retningslinjer for, hvilken administrationsform man bør anvende.

Formålet med dette litteraturstudie er derfor at belyse, om peroral metronidazolbehandling er at foretrække frem for lokalbehandling med metronidazol eller clindamycin. Efterfølgende vil vi, via diskussion af artiklerne, forsøge at perspektivere relevante konklusioner til brug i almen praksis.

Materiale og metode

Dette forskningsprojekt er et litteraturstudie. Artiklerne, som underbygger studiet, er fundet ved søgning i den internationale medicinske database PubMed i september 2015.

Initialt anvendte vi søgeordene "Bacterial Vaginosis" AND treatment, hvorved vi fik 1919 hits.

Dette medførte mange artikler, som omhandlede gravide, hvorfor vi indsnævrede søgningen med NOT gravid* og derved fik 1177 hits. I et forsøg på at indsnævre dette yderligere tilføjede vi AND oral AND versus. Disse søgeord: "Bacterial Vaginosis" AND treatment AND oral AND versus NOT gravid*, gav 15 hits. Blandt disse fandt vi 4 relevante studier. Vi udvalgte studierne ved at gennemlæse abstracts.

Via et af studierne fandt vi MESH-terms: "Vaginosis, Bacterial" AND "Administration, Oral" AND "Administration, Intravaginal" og søgning på disse gav 38 hits. Vi gennemlæste abstracts, og udvalgte derefter yderligere 5 studier.

Vi lavede en lignende søgning i databasen Embase med søgeordene "Bacterial Vaginosis" AND treatment NOT gravid* AND oral AND vaginal NOT probiot*, hvorved vi fandt endnu 1 studie.

Efter gennemlæsning af de 10 artikler, valgte vi at ekskludere to af studierne. **Mikamo et al.** undersøger peroral clindamycin, som ikke er en typisk anvendt behandling i Danmark. **Saraçoğlu et al.** undersøger effekten af forskellige typer metronidazol-lignende præparater, og igen er der tale om præparater, som vi ikke kender i Danmark. Begge studier er desuden af generelt dårlig kvalitet.

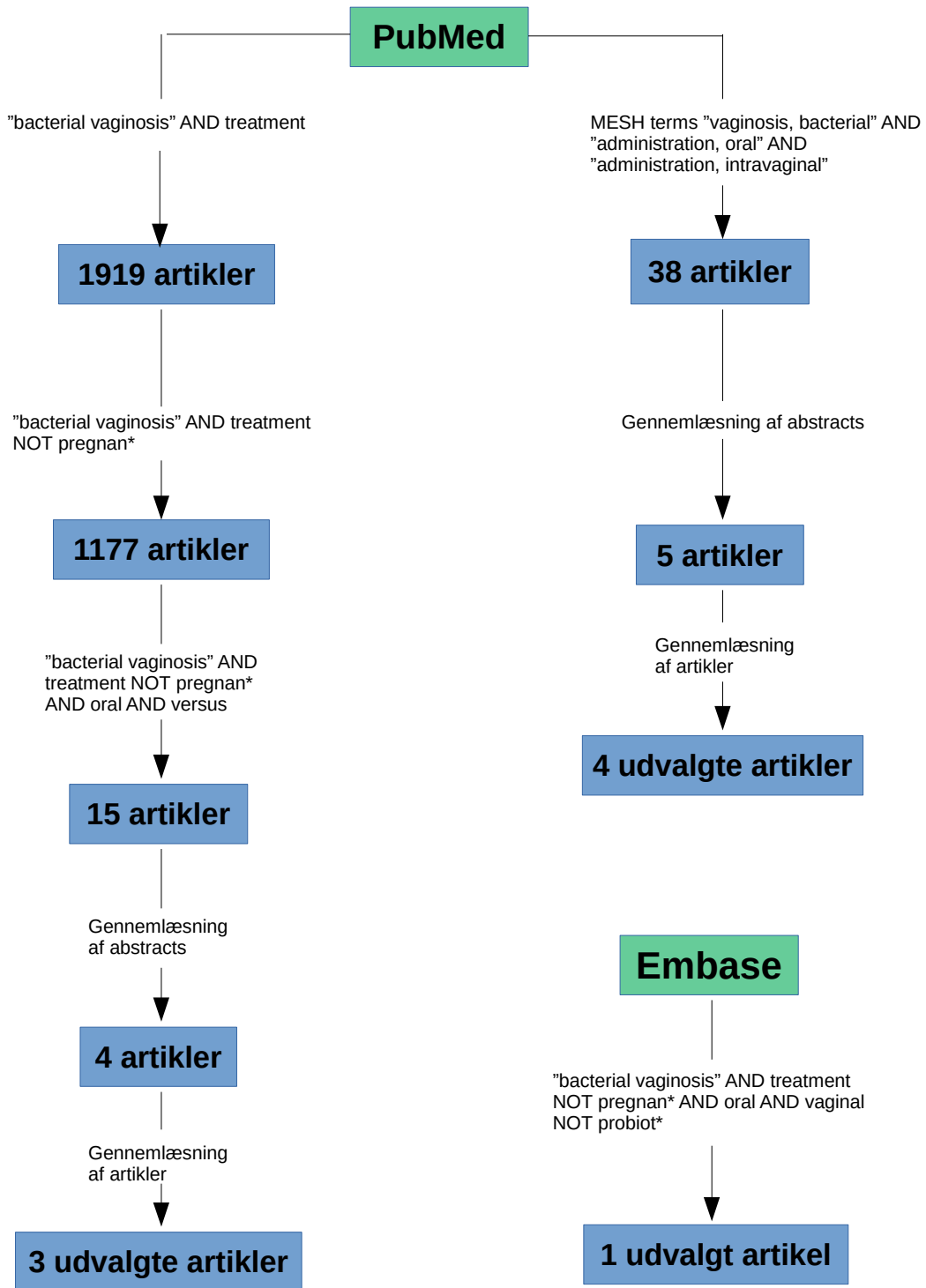
² <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/4154>

³ <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/3730> eller 7832

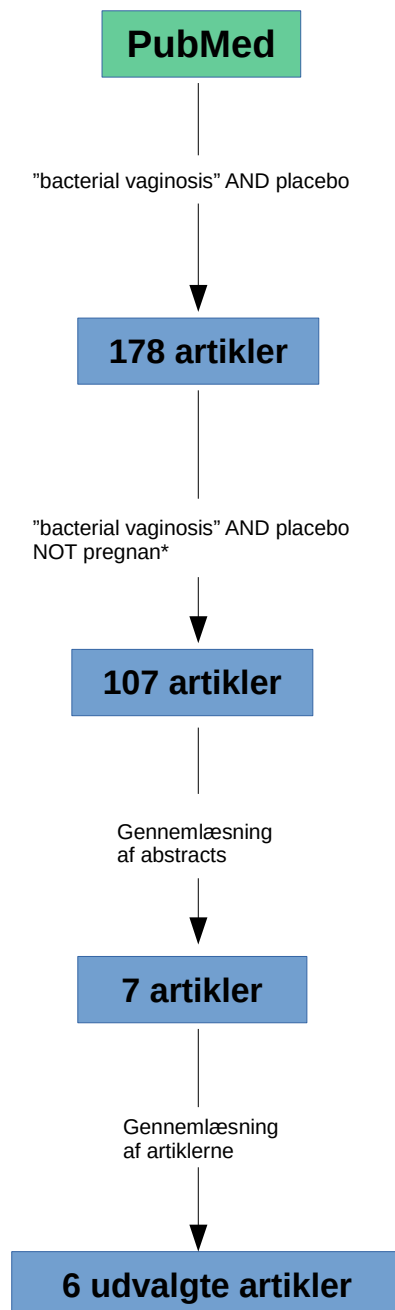
⁴ <http://pro.medicin.dk/> (søgt d. 28/9 2015)

Vi gennemlæste de inkluderede artikler, og ingen viser signifikant forskel mellem de undersøgte behandlingsformer. Fraværet af forskel kunne tænkes at skyldes, at behandlingerne er virkningsløse og ikke bedre end placebo. Derfor fandt vi det interessant at udvide vores søgning til også at omfatte studier, hvor man sammenligner antibiotisk behandling med placebo. Vi lavede følgende søgning i PubMed: "Bacterial Vaginosis" AND placebo, hvilket gav 178 hits, hvorefter vi tilføjede søgeordet NOT gravid*, som derefter gav 107 hits. Gennemlæsning af abstracts resulterede i, at vi udvalgte 7 studier, som sammenligner lokalbehandling med placebo, hvorefter vi udelukkede endnu 1 studie efter gennemlæsning af de fulde artikler.

- Artikelselektion -



- Artikelselektion -



Resultater

Hvert af de inkluderede studier er gennemgået hvad angår in- og eksklusionskriterier, eventuelle restriktioner, confoundere og bortfald. Desuden anføres den anvendte resultatanalysemetode. Se **bilag 1**. Denne gennemgang finder vi relevant, i forhold til senere at kunne diskutere studierne styrker og svagheder.

I nedenstående tabeller har vi forsøgt at skabe overblik over de inkluderede artikler. **Tabel 1** beskriver studierne design, populationstype samt hvornår de vurderer behandlingseffekten ved follow-up. Som det fremgår, er de fleste af studierne randomiserede, placebokontrollerede og dobbeltblindede. Kun et enkelt studie er registerbaseret. Hvad angår populationstypen, er der kun et enkelt studie, som undersøger patienter fra almen praksis. De øvrige ser på patienter fra gynækologiske ambulatorier/klinikker. Generelt er studierne af ældre dato (1986-2009), de fleste er ca. 20-25 år gamle. Overordnet er der tale om ret små studier med undtagelse af **Chen et al.**, som har en population på over 30.000 kvinder.

Tabel 2 viser behandlingstype og -resultater med beregnede sikkerhedsintervaller. Desuden er der anført hvilke studier, som registrerer eventuelle bivirkninger ved de to behandlingsformer. Det anvendte effektmål for studierne er helbredelse, og det fremgår af tabellen hvor mange af Amsels kriterier, som skal være fraværende, for at man taler om helbredelse. En undtagelse er dog **Chen et al.**, hvis resultater ikke er direkte sammenlignelige med de øvrige inkluderede studiers resultater, da der grundet studiets design anvendes et helt andet effektmål (behandlingssvigt vurderet ud fra fornyet indløst recept på relevant behandlingspræparat mod BV). De konkluder, at vaginal clindamycincreme, som engangsordination, er den anbefalede behandling af BV, idet der er lavest risiko for vulvovaginal candidiasis i efterforløbet samtidigt med, at risikoen for behandlingssvigt er lav.

De studier, som sammenligner effekten af peroral og lokalbehandling viser alle, at der ikke er statistisk signifikant forskel på de to behandlingsformer, jf. de overlappende sikkerhedsintervaller vist i tabellen. For de studier, som sammenligner lokalbehandling med placebo, ses en statistisk signifikant bedre effekt af lokalbehandlingen, jf. de ikke-overlappende sikkerhedsintervaller. Hvad angår bivirkninger, er disse generelt dårligt belyst og dokumenteret i studierne. Overordnet er tendensen, at der rapporteres flere gastrointestinale bivirkninger ved peroral behandling og flere tilfælde af vaginal candidiasis ved lokalbehandling. Dog er forskellen ikke statistisk signifikant. En undtagelse er **Brandt et al.**, som finder flere bivirkninger ved peroral behandling i forhold til lokalbehandling. De studier som sammenligner lokalbehandling med placebo, finder ej heller forskel på bivirkningsprofilen, men hvorvidt der er tale om statistisk signifikante resultater fremgår ikke i artiklerne.

Tabel 1, Studieoversigt

Artikel	Type	År	Land	Deltagere	Follow up	Population
Brandt et al	Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet	2008	Tyskland	263	8 dage	Gyn. klinik
Bistoletti et al	Randomiseret, ikke blindet	1986	Sverige	38	4 uger	Gyn.amb
Paavonen et al	Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet	2000	Europa	233	16-28 dage	Gyn.amb
Schmitt et al	Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet	1992	USA	48	12-15 dage	Gyn.vaginitis klinik
Andres et al	Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet	1992	USA	46	12-15 dage	Med.center
Fischbach et al	Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet	1993	Tyskland, Østrig, Schweiz	234	12-15 dage	Gyn. amb.
Higuera et al	Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet	1993	Mexico	49	4-13 dage	Gyn. amb.
Chen et al	Registerbaseret follow-up	2009	USA	32268	3 uger	Hele sundhedsvæsenet
Voorspoels et al	Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet	2001	Belgien	116	1-2 uger	Gyn. amb.
Bro	Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet	1990	Danmark	75	8-11 dage	Almen praksis
Schwebke	Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet	2000	USA	54	2 uger	Klinik for STD
Hillier et al	Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet, crossover	1993	USA	53	4-16 dage	Gyn. amb.
Livengood et al	Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet	1990	USA	46	11-14 dage	Gyn. klinik
Ahmed-Jushuf et al	Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet	1995	England, Skotland	141	7 dage	Gyn. amb.

Tabel 2, Behandlingstype og -effekt						
		Peroralbehandling	Lokalbehandling	Placebo	Amsels kriterier for helbredelse	Bivirkninger
Artikel	Behandling	Helbredelse (%)	Helbredelse (%)	Helbredelse (%)	Antal negative	
Brandt et al	Metronidazol vagitorier 1g x 1 i 2 dage vs Metronidazol po 2g som EGO	89.9 (84.7-95.1)	92.5 (88.0-96.7)		3	po > lok (signifikant)
Bistoletti et al	Metronidazol vagitorier 500 mg x 1 vs Metronidazol po 400 mg x 2 i 7 dage	74 (54.2-93.7)	79 (60.7-93.3)		4	
Paavonen et al	Clindamycin vagitorier 100 mg x 1 i 3 dage + placebo po vs Metronidazol po 500 mg x 2 + placebo vaginalt i 7 dage	66.7 (58.3-75.1)	68.1 (59.5-76.7)		2	po > lok
Schmitt el al	Clindamycin vaginalcreme 5g x 1 i 7 dage vs Metronidazol po 500 mg x 2 i 7 dage	87 (73.3-100.5)	72 (54.4-89.6)		3	po > lok
Andres et al	Clindamycin vaginalcreme 5g x 1 + placebo po i 7 dage vs Metronidazol po 500 mg x 2 + placebo vaginalt i 7 dage	74 (65.1-91.9)	91 (79.3-102.7)		3	po > lok
Fischbach et al	Clindamycin vaginalcreme 5g x 1 + placebo po i 7 dage vs Metronidazol po 500 mg x 2 + placebo vaginalt i 7 dage	61 (49.3-72.3)	45 (32.0-58.0)		3	po > lok
Higuera et al	dage vs Metronidazol po 500 mg x 2 i 7 dage	79 (66.5-91.5)	76.2 (63.2-89.2)		3	po > lok
Chen et al	Clindamycin vaginalcreme hhv som éngangs- eller flergangsordination, Metronidazol hhv lokalt eller peroralt	**				
Voorspoels et al	Metronidazol vagitorier 100/250/500 mg EGO vs placebo		64,5* (54.4-74.6)	29,2 (12.9-45.5)	<3	lok = placebo
Bro	Metronidazol vagitorier 500 mg x 1 vs placebo i 7 dage		71 (57.1-84.9)	29 (13.0-45.0)	3	
Schwebke	Metronidazol vaginalgel 5g x 1 vs placebo gel vaginalt x 1 i 5 dage		35 (17.3-52.3)	4 (-3.0-11.0)	3	lok > placebo
Hillier et al	Metronidazolgel vaginalt 5g x 2 vs placebo gel vaginalt i 5 dage		87 (75.0-99.0)	17 (1.7-32.4)	2	
Livengood et al	Clindamycin vaginalcreme hhv 0,1%, 1,0% og 2,0% vs placebo creme x 2 i 5		93,5 (85.6-100.4)	25 (3.8-46.2)	3	lok = placebo
Ahmed-Jushuf et al	Clindamycin vaginalcreme 5g x 1 vs placebo creme i 3 dage		45,8 (36.4-55.2)	11,4 (5.6-17.2)	4	lok = placebo
* alle res. for metronidazol samlet uanset dosis, ** Studiet anvender ikke effektmålet helbredelse, grundet studiedesign. Se resultatafsnit.						
po=peroral, lok=lokal						

Diskussion

Dette litteraturstudie viser, at der ikke er statistisk signifikant forskel på effekten af lokal og peroral behandling ved BV ved første follow-up. Da vi blev opmærksomme på denne ligestilling fandt vi det, som tidligere anført, relevant også at inkludere artikler, som sammenligner lokalbehandling med placebo. Dette for at få belyst om lokalbehandling har en reel effekt, eller om det ser ud til, at BV kan forventes at være en selvlimiterende tilstand. De 6 studier, som undersøger dette viser alle, at lokalbehandling er mere effektiv end placebo. Det kan naturligvis tænkes og diskuteres, hvorvidt enhver appliceret creme i vagina kan forstyrre vaginalfloraen og pH-værdien og dermed påvirke behandlingsresultatet. Ovennævnte resultater stemmer godt overens med de gældende behandlingsvejledninger på området, både ved opslag i lægehåndbogen, pro.medicin.dk samt irf.dk.

Under vores søgning, blev vi overraskede over den forholdsvis sparsomme mængde af studier, som belyser emnet og generelt er studierne, som anført, af ældre dato. Dette kunne man umiddelbart se som en svaghed, men idet behandlingsrekommendationerne er uændrede over tid, finder vi fortsat studierne relevante. Vi er dog opmærksomme på, at de udvalgte studier er noget heterogene, både hvad angår præparatvalg, dosis, population og kvalitet. Denne heterogenitet gør det vanskeligt at sammenligne behandlingseffekten i studierne direkte, men grundet den begrænsede mængde af studier på området, har vi været nødsaget til at acceptere dette. For dog at opnå en vis sammenlignelighed, har vi i denne forskningstræningsopgave valgt at fokusere på den umiddelbare effekt af behandling målt ved helbredelse, og derfor ser vi kun på resultaterne ved netop første follow-up. Vi har således valgt, ikke at se nærmere på resultater ved en eventuelt anden follow-up.

I opgaven fokuserer vi på helbredelse målt ved Amsels kriterier, da denne diagnostiske gold-standard benyttes i alle studierne. Hvad angår definitionen af helbredelse, er det dog forskelligt om to, tre eller fire af Amsels kriterier skal være fraværende. Der er rationale i at anvende et biokemisk effektmål som Amsels kriterier i de kliniske studier, for at have et fast objektive mål for helbredelse. Nogle af studierne har dog også andre relevante effektmål, såsom bedring eller recidiv. Det er kun et fåtal af studierne, som inkluderer disse effektmål, hvorfor vi har valgt ikke at belyse de pågældende resultater nærmere. De fleste studier opererer ikke med et subjektivt effektmål. En undtagelse er **Bro** og **Ahmed-Jushuf et al.**, som også inkluderer subjektiv bedring som effektmål, ved lokalbehandling sammenlignet med placebo. De to studier viser, at lokalbehandling har bedre subjektiv effekt end placebo ved første follow-up. At inkludere dette subjektive effektmål synes yderst relevant da kvinderne, i første omgang, netop henvender sig pga. subjektive gener. Det er således mindre relevant, hvorvidt Amsels kriterier er elimineret ved endt behandling, set i forhold til kvindens egen oplevelse af helbredelse. Dette underbygges af, at tilstanden er asymptomatisk hos 50 %, hvorfor man ej heller anbefaler at behandle kvinder uden symptomer.⁵ Netop dette konkluderes også i studiet udført af **Schwebke**. Rutinemæssig kontrolpodning efter endt behandling, har således heller intet rationale.

⁵ <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/gynaekologi/tilstande-og-sygdomme/infektioner/bakteriel-vaginose/>

Der er generelt stor forskel på studierne design. Det optimale ville være, kun at inkludere randomiserede, placebokontrollerede og dobbelt-blindede studier. Pga. det begrænsede antal artikler som foreligger, har vi dog valgt, også at medtage studier med et andet design, se **tabel 1**. Der er overvejende tale om ret små studiepopulationer, hvilket mindsker styrken af studierne og dermed også vores litteraturgennemgang. En yderligere svaghed, er studierne populationstype, idet der primært er tale om patienter fra gynækologiske klinikker/ambulatorier. Dette kan være et problem i forhold til at kunne anvende resultaterne direkte på patienter i dansk almen praksis. Man kan forestille sig, at patienter der henvender sig på en gynækologisk klinik, er en anden slags patienter, end dem vi primært ser i almen praksis i Danmark. **Bro** er det eneste studie, hvor populationen er kvinder med symptomatisk BV i dansk almen praksis.

Eksklusionskriterierne er overvejende ens i alle studierne, se **bilag 1**. **Hillier et al.** udelukker ikke specifikt gravide kvinder. Det kan derfor tænkes, at der måske indgår et vist antal gravide i disse studier. Under graviditet er vaginalfloraen anderledes, hvilket muligvis kan påvirke behandlingsresultatet hos disse kvinder. Vi har alligevel valgt at lade dette studie indgå i opgaven. Nogle af studierne opstiller i behandlingsperioden flere restriktioner for deltagerne, fx afholdenhed fra coitus eller kun coitus med kondom, samt undgåelse af vaginal douche. Dette finder vi vigtigt, i forhold til at gøre behandlingsgrupperne mest muligt sammenlignelige gennem hele behandlingsforløbet. Man kunne fx. forestille sig, at coitus under behandlingsperioden kunne ændre vaginalfloraen og dermed behandlingsresultatet. Desuden er det indlysende, at det er relevant at afstå fra vaginal douche, og særligt i forbindelse med lokalbehandling.

Otte af studierne finansieres helt eller delvist af medicinalfirmaer, som producerer de pågældende studiers anvendte lokalbehandling. Dette kan naturligvis tænkes at være problematisk. Dog er disse finansierede studier generelt af god kvalitet og er alle er randomiserede, kontrollerede, dobbeltblindede.

En styrke ved mange af studierne er, at der er taget højde for flere potentielle confoundere hvad angår studiepopulation, og ikke fundet statistisk signifikant forskel grupperne imellem. **Voorspoels et al.** og **Schwebke** beskriver ikke, om der tages højde for confoundere. Dette kan medføre bias. De fleste studier beskriver også bortfaldet undervejs, både hvad angår antal og årsager. Der er generelt et ret stort bortfald i de fleste af studierne, hvilket i sig selv er problematisk, da studierne i forvejen er ret små. Dog er bortfaldet ikke statistisk signifikant forskelligt i behandlingsgrupperne. Der er forskellige bortfaldsårsager, heriblandt manglende fremmøde til follow-up-undersøgelser, afvigelse fra behandlingsprotokol eller overtrædelse af restriktioner. Desuden beskrives bortfald pga. bivirkninger til de anvendte behandlinger.

Hvad angår bivirkninger, er det ved valg af behandlingsmetode relevant at se på bivirkningsprofilen. Som nævnt indledningsvist, kunne man forvente højere frekvens af bivirkninger ved peroral behandling pga. højere systemisk absorption af lægemidlet. Lidt overraskende, viser hovedparten af studierne dog ikke statistisk signifikant forskel på det samlede antal af bivirkninger grupperne imellem, se **tabel 2**.

Konklusion

På baggrund af dette litteraturstudie konkluderer vi, at der hos symptomatiske, ikke-gravide kvinder med bakteriel vaginose, ikke kan påvises signifikant forskel på effekten af peroral og lokal behandling. Derimod viser studiet, at der er signifikant bedre effekt af lokalbehandling sammenlignet med placebo, hvilket tyder på, at der er rationale i at behandle symptomatisk BV, frem for at afvente eventuel spontan remission.

Studiet viser også, at der generelt ikke er statistisk signifikant forskel på forekomsten af bivirkninger ved de forskellige behandlingsregimer.

Det kunne dog være særdeles relevant med mere forskning, som fokuserer på behandling af kvinder i almen praksis med symptomatisk BV, og som har større fokus på subjektiv bedring som effektmål.

Perspektivering

Da vores studie viser, at peroral og lokalbehandling er ligeværdige hvad angår effekt, er det relevant også at se på andre aspekter ved valg af behandlingsform. Dansk almen praksis er unik i den forstand, at vi meget ofte har godt kendskab til vores patienter, både hvad angår personlige og økonomiske ressourcer samt tidligere sygehistorie. Dette gør det muligt at tilpasse behandlingen individuelt i samråd med patienten og dermed tage højde for patientens personlige præferencer. Netop dette er vigtigt for at opnå god compliance, da man kunne forestille sig, at nogle patienter vil foretrække at skulle indtage tabletter, frem for selv at applicere medicin intravaginalt. Omvendt vil nogle kvinder formentlig kunne se fordelene ved at behandle en lokal tilstand med lokalbehandling, og dermed måske reducere eventuelle systemiske bivirkninger. I hvert fald undgås den antabuslignende effekt, som kan ses ved behandling med peroral metronidazol. Som anført indledningsvist, kan det økonomiske aspekt også spille en afgørende rolle for valg af behandling. Netop dette, kan vi genkende fra vores daglige arbejde i almen praksis, hvor vores erfaring er, at patienterne ofte vælger den billigste behandlingsmetode. Efter arbejde med dette litteraturstudie, er vores anbefaling, at man som praktiserende læge tilrettelægger behandlingen af BV i samråd med den enkelte kvinde.

Bilag 1

Brandt et al. Undersøgelsens primære formål er at vise, at behandling med metronidazol vagitorier er en ligeværdig behandling sammenlignet med oral metronidazol. Det sekundære formål er at sammenligne antal og type af bivirkninger ved de to behandlinger. Man forventer bedre tolerans af den vaginale behandling.

Effekten defineres som helbredelse (ingen clue-cells og fravær af mindst to af følgende kriterier: typisk vaginalt udflåd som ved BV, positiv amintest og pH > 4,5).

Inklusionskriterierne er ikke-gravide kvinder, alder over 18 år og BV diagnosticeret i henhold til Amsels kriterier.

Eksklusionskriterierne er ammende kvinder, konkurrerende genital infektion (bl.a. Trichomonas og Candida), antibakteriel behandling, begyndende deltagelse i andre studier inden for 4 uger efter opstart af dette studie, kendt medicinallergi, brug af medicin med mulig lægemiddelinteraktion, psykisk sygdom eller svær co-morbiditet. Der er taget højde for confoundere således at grupperne ligner hinanden hvad angår alder, vægt, race, rygning, menstruation, hysterektomi, prævention og tidl. BV. Studiet er randomiseret, dobbelt-blindet og placebo-kontrolleret.

Der er ingen restriktioner eller stillingtagen til coitus i undersøgelsesgruppen.

Der er redegjort for bortfald af patienter i studiet, og bortfaldet er nogenlunde ligeligt fordelt i grupperne. Effekten er analyseret ud fra per protocol. Der er dog også foretaget en intention-to-treat analyse.

Bistoletti et al. sammenligner effekten af metronidazol vagitorier med peroral metronidazolbehandling.

Effekt målet er klinisk helbredelse defineret ved Amsels kriterier ved follow-up.

Inklusionskriterierne er kvinder med BV diagnosticeret ved hjælp af Amsels kriterier.

Eksklusionskriterierne er tilstedeværelse af flere trichomonasbakterier, svampesporer/hyfer eller leukocytter end epithelceller ved mikroskopi. Desuden graviditet, infektion med C. Trachomatis, kvinder der modtag simultan behandling ved anden læge, kvinder der fik antibiotikabehandling en måned før studiestart, samt kvinder der havde haft samleje indenfor 12 timer forud for første besøg.

Man udelukker ikke kvinder som bruger lokalt applicerede kontrceptiva. Der er ingen begrænsninger i forhold til coitus.

Grupperne er ens hvad angår alder, brug af intrauterine kontrceptiva og orale kontrceptiva.

Der er intet bortfald, men det er et meget lille studie med kun 38 kvinder i alt, og effektresultaterne er analyseret per protocol.

Paavonen et al. sammenligner effekten af clindamycin vagitorier med peroral metronidazolbehandling. Der evalueres på effekten ved to follow-up besøg. Desuden vurderes bivirkninger.

Effekt defineres som negativ amintest samt fravær af clue-cells.

Inklusionskriterierne fremgår ikke tydeligt, men man må formode, at der er tale om kvinder, som opfylder diagnosen BV ved både tilstedeværelse af clue-cells og positiv amintest, da det er de effektmål der er opstillet i studiet.

Eksklusionskriterierne er graviditet, amning, tidligere deltagelse i studiet, menstruation under behandlingen og ved follow-up besøgene, systemisk eller lokal antibiotikabehandling op til to uger

før studiestart eller behov for andre typer antibiotika under studiet. Positiv test for N. Gonorrhoea, Candida Albicans, T. Vaginalis og C. Trachomatis. Desuden atrofisk vaginitis, kliniske tegn på Herpes Simplex infektion samt andre lidelser, som ikke er defineret nærmere. Under studiet må kvinderne ikke foretage vaginal douche eller bruge lokale kontraseptiva. De bliver bedt om at afstå fra coitus eller benytte kondom.

De to grupper er ens hvad angår demografi, tidl. sygdomme, tidl. BV, fund ved GU, diagnostiske kriterier og mikrobiologiske fund ved baseline.

Bortfaldet er ens i de to grupper, og temmelig stort (166 ud af 399). Kvinderne bortfalder primært fordi de ikke opfylder inklusionskriterierne, ikke kommer til follow-up eller fordi de modtager yderligere antimikrobiel terapi.

Analysen udføres per protocol.

Schmitt et al. sammenligner både den kliniske effekt og parakliniske effekt af oral metronidazol og clindamycin vaginalcreme. Herudover er der undersøgt for svampeinfektion efter behandlingsstop i de to grupper. Desuden er der spurgt ind til bivirkninger.

Effekt analyseres ved to follow-up besøg. Klinisk effekt defineres som fravær af ildelugtende udflåd og herudfra blev patienterne klassificeret som symptomatiske eller asymptomatiske.

Paraklinisk effekt defineres som minimum 2 ud af 3 følgende kriterier: pH<4,5, negativ amin-test og <20% clue-cells ved mikroskopi af wetsmear.

Inklusionskriterierne er kvinder med symptomer på BV og diagnostisk verificeret BV ud fra Amsels kriterier (pH>4,5, over 20% clue-cells i wetsmear, positiv amintest).

Eksklusionskriterierne er alder < 18 år, alder > 60 år, graviditet, amning, kendt allergi overfor clindamycin eller metronidazol, antibiotikabehandling (systemisk eller vaginal) inden for 2 uger forud for opstart, kendt antibiotika-relateret colitis eller diarré, konkurrerende genital infektion (gonorré, chlamydia, trichomonas vaginalis, svampeinfektion, aktuel herpes), menstruation samt gramfarvning af vaginalt udflåd som ikke er foreneligt med BV.

Der er taget højde for mulige confoundere i studiet, således at fordelingen af confoundere i de to grupper er nogenlunde ens (alder, gift/single, race, brug af prævention, antal tidligere seksualpartnere, tidl. urogenitale infektioner).

Kvinderne blev bedt om at afstå fra coitus og undlade vaginal douche samt undlade brug af øvrig antibiotika (vaginal eller systemisk).

50 personer inkluderes i studiet, hvoraf der er et bortfald på 2 personer, som ikke møder op til første follow-up. Der er desuden et bortfald af 11 personer mellem første og anden follow-up. Der er redegjort for, hvorfor disse personer stopper, men der er ikke redegjort for, fra hvilken gruppe de bortfalder.

Resultaterne er analyseret per protocol.

Andres et al. undersøger effekten af clindamycin vaginalcreme sammenlignet med oral metronidazolbehandling samt forekomsten af bivirkninger ved de to behandlinger.

Effekten vurderes ved to follow-up undersøgelser og defineres som helbredelse eller bedring.

Patienterne vurderes helbredte, hvis undersøgelse af vaginalsekretet ikke viser tegn på BV, således normalisering af tre af Amsels kriterier (pH, amintest, clue-cells). Bedring defineres som normalisering af to af de tre ovenstående kriterier.

Inklusionskriterierne er ikke-gravide kvinder mellem 18 og 60 år med symptomatisk vaginalt udflåd, gramfarvning af vaginalsekret foreneligt med BV, klinisk diagnose baseret på tre af Amsels

kriterier (pH>4,5 i vaginalsekret, positiv amintest og clue-cells ved mikroskopi). Eksklusionskriterierne er allergi overfor clindamycin eller metronidazol, graviditet eller amning, systemisk eller vaginal antibiotikabehandling indenfor de sidste to uger, tidligere antibiotikaassocieret colitis eller hyppige episoder med diarré, behov for anvendelse af ikke-protokolleret antibiotika, positiv wet-smear for Candida Albicans eller Trichomonas Vaginalis, positiv chlamydiatest, kliniske tegn på herpes genitalis, atrofisk vaginitis eller menstruation under behandlingen eller før første follow-up.

Patienterne blev bedt om at afstå fra coitus eller anvende kondom i hele studieperioden. De blev også instrueret i ikke at foretage vaginal douche eller anvende topiske kontrceptiva under behandlingen og indtil efter første follow-up.

Der er analyseret for flere potentielle confoundere (alder, vægt, race, ægteskabelig status, paritet, antal seksualpartnere, samlejefrekvens, tidligere bakteriel vaginose, antikonceptionstype), og der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel grupperne imellem.

Bortfaldet er beskrevet, både hvad angår antal og årsager. 14 kvinder ud af i alt 60 bortfalder før første follow-up, og bortfaldet er ligeligt fordelt mellem de to grupper. Yderligere 10 kvinder bortfalder mellem første og anden follow-up; 4 fra clindamycingruppen og 6 fra metronidazolgruppen. Nogle bortfalder grundet positiv dyrkning for klamydia eller gonorré, nogle fuldfører ikke behandlingen eller møder ikke op til follow-up.

Resultaterne er analyseret per protocol.

Fischbach et al. sammenligner effekten af clindamycin vaginalcreme og oral metronidazolbehandling samt undersøger forekomsten og typen af bivirkninger i de to grupper. Effekten vurderes ved to follow-up undersøgelser og defineres som helbredelse eller bedring. Helbredelse defineres ved opfyldelse af følgende tre kriterier: pH ≤ 4,5, negativ amintest og ingen forekomst af clue-cells. Bedring ved opfyldelse af to af de tre kriterier. Sekundære effektmål er ændring af gramfarvningen, elimination eller reduktion af forekomsten af G. Vaginalis og patienternes subjektive vurdering af effekten.

Inklusionskriterierne er ikke-gravide kvinder i alderen 18-60 år med diagnosen BV, som stilles ved forekomst af vaginalt udflåd med pH over 4,5, positiv amintest og forekomst af clue-cells ved mikroskopi. Desuden ved vaginalsekret forenelig med BV ved gramfarvning.

Eksklusionskriterierne er graviditet eller amning, kendt allergi overfor clindamycin eller metronidazol, systemisk eller vaginal antibiotikabehandling indenfor de sidste to uger, tidligere inklusion i studiet, tidligere antibiotikaassocieret colitis eller hyppig periodisk diarré, behov for anvendelse af antibiotika som ikke indgår i protokollen, positiv dyrkning for gonorré, positiv smear for Candida Albicans, positiv wet-smear eller dyrkning for Trichomonas Vaginalis, positiv test eller dyrkning for Chlamydia Trachomatis, kliniske tegn på herpesinfektion, atrofisk vaginitis, menstruation under behandlingen eller ved første follow-up, mucopurulent cervicitis, aktiv CNS-lidelse eller bloddyskrasi.

Der er ikke beskrevet nogen restriktioner fx. vedr. coitus.

Der er undersøgt for visse potentielle confoundere (alder, race, vægt, tidligere underlivs- og vaginal infektion) uden fund af statistisk signifikante forskelle grupperne imellem.

Bortfaldet er undersøgt og beskrevet, både hvad angår antal og årsager. Generelt er bortfaldet stort i begge grupper og størst for metronidazolgruppen. Fra start inkluderes 407 patienter og ved første follow-up er der 234 patienter tilbage, 124 i clindamycingruppen og 110 i metronidazolgruppen. Ved anden follow-up er der 229 patienter tilbage, 123 i

clindamycingruppen og 106 i metronidazolgruppen. Det er ikke beskrevet om denne forskel er statistisk signifikant.

Resultaterne er analyseret per protokol.

Higuera et al. sammenligner effekten af clindamycin vaginalcreme med peroral metronidazolbehandling. Der undersøges også for recidiv. Desuden vurderes bivirkninger som scores som milde, moderate eller alvorlige. Der evalueres på effekten ved to follow-up besøg. Effekt defineres som klinisk helbredelse eller bedring målt ud fra Amsels kriterier. Sekundær effekt defineres som helbredelse ved gramfarvning, elimination af *G. Vaginalis*, ændring af vaginalt udflåd samt patientens egen vurdering af behandlingseffekten.

Inklusionskriterierne er kvinder mellem 16-60 år med diagnosen BV stillet ved hjælp af Amsels kriterier (pH, lugt og clue-cells) samt ved gramfarvning, som skal indeholde få eller ingen lactobaciller, være domineret af *Gardnerella* morfotyper samt indeholde få eller ingen leukocytter. *Mobiluncus* morfotyper må gerne være tilstede.

Eksklusionskriterierne er gravide, ammende, kendt allergi overfor Clindamycin eller Metronidazol, systemisk eller vaginal antibiotisk behandling indenfor 2 uger før studiestart, tidligere deltagelse i studiet, kendt colitis eller diarré associeret med antibiotika, igangværende anden antibiotikabehandling, positiv dyrkning for *N. Gonorrhoea*, positiv dyrkning eller KOH smear for *Candida Albicans*, positiv dyrkning for *Trichomonas Vaginalis*, positiv *Chlamydia Trachomatis* test samt kliniske tegn på aktiv Herpes Simplex infektion. Desuden atrofisk vaginitis, menstruation i behandlingsperioden samt op til første follow-up besøg, aktiv CNS lidelse eller bloddyskrasi. Man tester igen for *N. Gonorrhoea*, *Candida Albicans*, *Trichomonas Vaginalis* samt *Chlamydia Trachomatis* ved follow-up besøgene, såfremt patienterne frembyder symptomer på vulvovaginit eller cervicit.

Kvinderne må ikke være menstruerende under behandlingen samt til og med første follow-up besøg. Ved coitus skal der anvendes kondom. Kvinderne må ikke udføre vaginal douche og skal undgå lokalt applicerede kontraceptiva indtil første follow-up.

Der er ingen signifikant forskel mellem de to grupper hvad angår alder, demografi, civilstatus, vægt, antal tidligere graviditeter, fødsler og aborter, brug af kontraceptiva, antal seksualpartnere, seksuelle vaner inklusiv antal samlejer pr. måned, tidligere underlivsbetændelse og tidligere BV. Bortfald forekommer i begge grupper, flest i metronidazolgruppen, og skyldes at de ikke møder op til follow-up eller at de ikke opfylder evalueringskriterierne (minimum 6 dg behandling, negative dyrkninger ved det initiale besøg, manglende menstruation, ingen anden antibiotisk behandling). Resultaterne analyseres per protocol, men de angiver at de udfører sikkerhedsanalyser, som inkluderer alle patienter, men disse fremgår ikke nogen steder i artiklen.

Chen et al. sammenligner behandlingssvigt, recidivraten af BV og raten af vulvovaginal candidiasis (VVC) hos amerikanske kvinder efter behandling af BV med ét af fire forskellige regimer: lokal clindamycin vaginalcreme som engangsordination; lokal clindamycin vaginalcreme som flergangsordination; metronidazol vagitorier eller oral metronidazol. Studiet er udført ved at samle data fra forskellige sundhedsforsikringer (private, arbejdsgiver-betalte, "fee-for-service", "managed care health plans") i USA. Disse data giver oplysning om indlagte og ambulante patienter og oplysninger fra sundhedspersonale, apoteker og skadestuer. Effektmålet behandlingssvigt måles på hvor mange kvinder der indløser fornyet recept på medicin mod BV inden for de første 3 uger efter index-dato. Effektmålet recidivrate af BV måles på hvor

mange kvinder der indløser fornyet recept på medicin mod BV 4-28 uger efter index-dato. For at finde raten af kvinder med VVC efter initial behandling mod BV, vælges at søge på diagnosekode (ICD-9 112.1).

Inklusionskriterierne er kvinder i alderen 12-50 år som indløser recept på medicin mod BV. Indløste recepter på oral metronidazol bliver parret med diagnosekoderne vaginitis og vulvovaginitis for at ekskludere patienter, som anvender oral metronidazol mod anden sygdom end BV. Kun kvinder som er tilmeldt sundhedsforsikring for både lægehjælp og apotek-fordele fra 52 uger før - og 28 efter index-datoen inkluderes.

Eksklusionskriterierne er patienter diagnosticeret med, eller i behandling for HIV eller AIDS, vulvovaginitis forårsaget af trichomoniasis, gonorre eller chlamydia og graviditet. Desuden ekskluderes også patienter, som indløser recepter lydende på større mængde medicin end til relevant behandling. I den del af studiet, der undersøger raten af VVC ekskluderes kvinder diagnosticeret med VVC op til 1 uge før index-dato.

Der er forsøgt taget højde for confoundere i studiet (alder, race, indkomst, foretaget smear, comorbiditet, lægemiddelforbrug, recidiverende BV) således at det er nogenlunde ligeligt fordelt mellem grupperne. Også med hensyn til raten af VVC i efterforløbet er der forsøgt taget højde for confoundere (recidiverende VVC, diabetes, forbrug af antibiotika, forbrug af østrogenholdige præventionsmidler, steroidbehandling).

Voorspoels et al. undersøger effekten af metronidazol vagitorier i forskellig dosering sammenlignet med placebo vagitorier hos kvinder diagnosticeret med BV ud fra Amsels kriterier. Der kræves mikroskopisk påviste clue-cells (mikroskopi og gramfarvning) samt minimum to ud af følgende kriterier: ildelugtende vaginalt udflåd, tyndt vaginalt udflåd, vaginal pH>4,5 og positiv amintest.

Effekt defineres som helbredelse ved follow-up målt ud fra Amsels kriterier som ovenfor angivet og såfremt der ikke kunne findes tegn til BV ud fra mikrobiologiske analyser.

Inklusionskriterierne er kvinder set i ambulant gynækologisk klinik i Belgien med symptomatisk BV diagnosticeret ud fra Amsels kriterier.

Eksklusionskriterierne er nylig antibakteriel behandling, graviditet, total hysterektomi og konkurrerende vaginal infektion (Candida Albicans, Trichomonas Vaginalis, N. Gonorrhoea eller Chlamydia Trachomatis). Samt kvinder med forventet snarlig menstruation og kliniske klager. Der er ikke taget stilling til coitus i undersøgelsens forløb.

Der er ikke taget højde for confoundere i grupperne.

Bortfald fra undersøgelsen er anført for de forskellige grupper. Det ser dog ikke ud til at forskellen på bortfaldet i de forskellige grupper er signifikant.

Bro sammenligner effekten af behandling med metronidazol vagitorier og placebo vagitorier ved BV i en population på 75 kvinder i almen praksis i Danmark.

Effekt målet er helbredelse vurderet ved Amsels kriterier og objektiv undersøgelse, samt subjektiv symptombedring ved follow-up lige efter afsluttet behandling, samt spørgeskema fire uger senere. Man undersøger også, hvor mange af kvinderne i de to grupper, som koloniseres med Gardnerella Vaginalis efter endt behandling.

Inklusionskriterierne er kvinder, som henvender sig i almen praksis med klage over udflådsgener, kløe eller dårlig lugt, og som diagnosticeres med BV ved Amsels kriterier.

Eksklusionskriterierne er alder under 18 år, graviditet, menstruation på diagnosetidspunktet eller forventet blødning inden for de næstkommende otte dage og behandling med antibiotika de seneste 14 dage.

Der er ingen restriktioner i forhold til coitus eller lignende.

I studiet er der et bortfald på 7 personer grundet manglende fremmøde ved follow-up eller fordi de ikke har brugt medicinen som ordineret.

Schwebke sammenligner behandling med metronidazolgel med placebogel hos asymptomatiske kvinder med BV.

Effekt målet er ændring af vaginalt udflåd og lugt, som undersøges ved to follow-up besøg.

Inklusionskriterierne er kvinder, som besøger en klinik for kønssygdomme mhp. screening for kønssygdom, og som opfylder de diagnostiske kriterier for BV vha. Amsels kriterier samt gramfarvning som scores efter Nugents kriterier⁶.

Eksklusionskriterierne er graviditet, antibiotikabehandling inden for de forudgående to uger, behov for behandling af pågående seksuelt overført sygdom og fremkomst af symptomatisk BV under studiet.

Der er lavet populationsbeskrivelse, men ikke anført om der er forskel på de to grupper.

20 % bortfalder pga. seksuelt overført sygdom, som kræver behandling, 2 udgår pga. manglende follow-up og 2 udgår pga. behov for antibiotisk behandling pga. symptomatisk BV og underlivsbetændelse. Bortfaldet er stort set ens i de to grupper.

Resultaterne analyseres per protocol.

Hillier et al. sammenligner effekten af metronidazol vaginalgel med placebocreme. Forekomst af bivirkninger undersøges også.

Den kliniske og mikrobiologiske effekt vurderes ved follow-up besøg ud fra hhv. Amsels kriterier og gramfarvning af vaginalsekret.

Ingen effekt af behandling defineres som fortsat opfyldelse af de diagnostiske kriterier som anført nedenfor.

De inkluderede kvinder er i alderen 19-49 år og opfylder de diagnostiske kriterier for BV defineret ved mindst 20% clue-cells i wet-smear samt mindst to af de følgende tre kriterier, som er $\text{pH} \geq 4,7$, positiv amintest eller homogent udflåd.

Eksklusionskriterierne er samtidig infektion med Candida, Trichomonas, C. Trachomatis eller N. Gonorrhoea.

Kvinderne bliver bedt om at afstå fra coitus under behandlingen og at anvende kondom i follow-up perioden. De bliver instrueret i at undlade vaginal douche samt at undgå lokal eller systemisk antibiotikabehandling uden for protokol.

Der er undersøgt for visse potentielle confoundere (alder, etnicitet, antikonceptionsmetode, graviditet, tidligere bakteriel vaginose) uden fund af forskel mellem grupperne.

Bortfaldet er beskrevet hvad angår antal og årsager. 63 kvinder inkluderes i studiet og 5 fra hver gruppe bortfalder.

Resultaterne analyseres per protocol.

⁶ https://en.wikipedia.org/wiki/Nugent_score

Livengood et al. sammenligner effekten af clindamycincreme i tre forskellige styrker med placebocreme til behandling af BV diagnosticeret ved Amsels kriterier samt ved gramfarvning som klassificeres vha. Spiegel et al. kriterierne.

Effekt målet er helbredelse, igen målt ved Amsels kriterier. Desuden vurderes bivirkninger.

Deltagerne undersøges alle ved et follow-up besøg, og de som bliver konstateret helbredte ved første follow-up ses til endnu et follow-up besøg.

Inklusionskriterierne er kvinder tilknyttet to gynækologiske klinikker i USA og som opfylder de diagnostiske kriterier for BV samt er symptomatiske.

Eksklusionskriterierne er alder under 18 eller over 45 år, clindamycinallergi, præmenarch- eller postmenopausal status, graviditet, amning, brug af systemisk eller vaginal antibiotika op til 2 uger før studiestart, kendt antibiotika associeret colitis eller hyppig diarré, behov for kontinuerlig antibiotikabehandling, spiral, tidligere deltagelse i studiet, mucopurulent cervicit, vaginal candidiasis, herpes genitalis, trichomonas infektion, menstruation samt Gramfarvning som er inkonsistent med BV.

Deltagerne må ikke udføre vaginal douche, bruge vaginal eller systemisk antibakteriel behandling, og skal bruge kondom ved coitus. Desuden skal de gøre opmærksom på eventuelle bivirkninger så snart de forekommer.

Grupperne er ens hvad angår demografi, alder, vægt, varighed af symptomer, civilstatus, brug af kontraceptiva, antal seksualpartnere og tidl. kønssygdomme.

Bortfaldet udgør ca. 13 % og er ens i de forskellige grupper, og skyldes primært manglende fremmøde ved første follow-up. Enkelte pga. kønssygdom.

Analysen udføres per protocol

Ahmed-Jushuf et al. sammenligner effekten og sikkerheden af clindamycin vaginalcreme med placebocreme. Forekomsten af bivirkninger undersøges også.

Effekten vurderes ved to follow-up undersøgelser og defineres som succes eller bedring. Succes defineres som opfyldelse af følgende seks kriterier: Ingen symptomer, negativ gramfarvning, ingen clue-cells, normalt vaginalt udflåd, $\text{pH} \leq 4,5$, negativ amintest. Bedring defineres ved opfyldelse af de tre førstnævnte kriterier samt to eller færre af de tre sidstnævnte kriterier. Der måles også på recidiv.

Inklusionskriterierne er præmenopausale kvinder over 18 år, som enten spontant eller ved direkte forespørgsel har symptomer som tyder på BV. Diagnosen stilles ved Amsels fire kriterier og gramfarvning forenelig med BV.

Eksklusionskriterierne er menstruation ved første besøg eller indenfor de sidste 7 dage, allergi overfor clindamycin, graviditet eller amning, spiral, manglende brug af antikonception, tidligere antibiotikaassocieret colitis, inflammatorisk tarmsygdom eller diarré, atrofisk vaginitis, herpes genitalis, kønsvorter, symptomer på underlivsbetændelse, systemisk eller vaginal antibiotikabehandling indenfor de sidste to uger, chlamydiainfektion, gonorré, trichomoniasis, candidiasis, anden alvorlig eller ukontrolleret sygdom, deltagelse i andre forsøg indenfor de sidste tre måneder og hysterektomi.

Kvinderne bliver bedt om af afstå fra coitus og langvarig badning indtil første follow-up besøg.

Der er undersøgt for visse potentielle confoundere (alder, etnicitet, tidligere medicinsk eller gynækologisk sygdom, tidligere genitale infektioner, tidligere BV) uden fund af statistisk signifikante forskelle.

Bortfaldet er opgjort og 141 kvinder ud af 221 gennemfører studiet. Dvs. bortfaldsraten er 36,2 %.

Der er størst bortfald i placebogruppen, men det er ikke anført om forskellen er signifikant. Resultaterne er opgjort både ved intention-to-treat analyse og per protocol.

Litteraturfortegnelse

- M. Brandt, C. Abels, T. May, K. Lohmann, I. Schmidts-Winkler, U.B. Hoyme, *Intravaginally Applied Metronidazole is as Effective as Orally Applied in the Treatment of Bacterial Vaginosis, but Exhibits Significantly Less Side Effects, European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2008*
- P. Bistoletti, B. Fredricsson, B. Hagström, C.E. Nord, *Comparison of Oral and Vaginal Metronidazole Therapy for Nonspecific Bacterial Vaginosis, Gynecologic and Obstetric Investigation vol. 21, 1986*
- J. Paavonen, C. Mangioni, M.A. Martin, C. Wajszczuk, *Vaginal Clindamycin and Oral Metronidazole for Bacterial Vaginosis: A Randomized Trial, Obstetrics & Gynecology, 2000*
- C. Schmitt, J.D. Sobel, C. Meriwether, *Bacterial Vaginosis: Treatment with Clindamycin Cream Versus Oral Metronidazole, Obstetrics & Gynecology vol. 79, 1992*
- F.J. Andres, R. Parker, I. Hosein, G.I. Benrubi, *Clindamycin Vaginal Cream Versus Oral Metronidazole in the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Prospective Double-Blind Clinical Trial, Southern Medical Journal, 1992*
- F. Fischbach, E.E. Petersen, E.R. Weissenbacher, J. Martius, J. Hosmann, H. Mayer, *Efficacy of Clindamycin Vaginal Cream Versus Oral Metronidazole in the Treatment of Bacterial Vaginosis, Obstetrics & Gynecology vol. 82, 1993*
- F. Higuera, H. Hidalgo, C.J. Sanchez, A. Valle, *Bacterial Vaginosis: A Comparative, Double-Blind Study of Clindamycin Vaginal Cream Versus Oral Metronidazole, Current Therapeutic Research vol. 54, 1993*
- J.Y. Chen, H. Tian, R.H. Beigi, *Treatment Considerations for Bacterial Vaginosis and the Risk of Recurrence, Journal of Women's Health vol. 18, 2009*
- J. Voorspoels, M. Casteels, J.R. Remon, M. Temmerman, *Local Treatment of Bacterial Vaginosis with a Bioadhesive Metronidazole Tablet, European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2002*
- F. Bro, *Metronidazole Pessaries Compared with Placebo in the Treatment of Bacterial Vaginosis, Scandinavian Journal of Primary Health Care, 1990*
- J.R. Schwebke, *Asymptomatic Bacterial Vaginosis: Response to Therapy, American Journal of Obstetrics & Gynecology vol. 183, 2000*
- S.L. Hillier, C. Lipinski, A.M. Briselden, D.A. Eschenbach, *Efficacy of Intravaginal 0,75% Metronidazole Gel for the Treatment of Bacterial Vaginosis, Obstetrics & Gynecology vol. 81, 1993*

C.H. Livingood, J.L. Thomason, G.B. Hill, *Bacterial Vaginosis: Treatment with Topical Intravaginal Clindamycin Phosphate, Obstetrics & Gynecology vol. 76, 1990*

I.H. Ahmed-Jushuf, M. Shahmanesh, O.P. Arya, *The Treatment of Bacterial Vaginosis with a 3 Day Course of 2% Clindamycin Cream: Results of a Multicentre, Double Blind, Placebo Controlled Trial, Genitourinary Medical Journal, 1995*

M. Mikamo, K. Kawazoe, K. Izumi, K. Watanabe, K. Ueno, T. Tamaya, *Comparative Study on Vaginal or Oral Treatment of Bacterial Vaginosis, Chemotherapy, 1997*

F. Saraçoğlu, K. Göl, İ. Sahin, B. Türkkani, C. Atalay, C. Öztopçu, *Treatment of Bacterial Vaginosis with Oral or Vaginal Ornidazole, Secnidazole and Metronidazole, International Journal of Gynecology & Obstetrics, 1998*