

Evidensen for behandling af vaginale infektioner med probiotika



Forskningstræningsopgave efterår 2022, FT hold 55
Thommy Hansen, Christina Haugaard Rasmussen, Christian Buus
Vejleder Annemette Bondo Lind

Indholdsfortegnelse

Introduktion	2
Metode	4
Resultater	5
Egen analyse: Vaginalt administreret probiotika versus antibiotika eller placebo	10
Diskussion	12
Konklusion	14
Referenceliste	15

Introduktion

Der er med større tilgængelighed til molekylære teknikker kommet øget kendskab til sammensætningen af den vaginale mikrobiota[1].

Den vaginale flora i eubiose for kvinder i den reproduktive alder er typisk domineret af specifikke *Lactobacillus* arter; *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus iners* og *Lactobacillus jensenii* og med en pH liggende på 4,4 +/- 0,7 på tværs af etniciteter[2].

Viden herom har øget interessen for at bruge tilførte mælkesyrebakterier til at forebygge dysbiose eller behandle vaginale infektioner.

Mulige virkningsmekanismer af probiotika med mælkesyrebakterier optagelse af plads fra andre bakterier, frigørelse af mælkesyre og dermed sænkning af pH-værdien, modulation af den lokale mukosale immunrespons og/eller hæmning af *Candida albicans* hyfeformering. Mælkesyrebakterier og *Candida*-arter er dog også vist ofte at sameksistere i det vaginale mikrobiom i epidemiologiske studier, hvilket muligvis kan tilskrives *Candida*-arters evne til at tolerere høje niveauer af laktat og dermed lavere pH [3].

Vulvovaginal candidiasis (VVC) er en meget hyppig lidelse og 75% af alle voksne kvinder har haft lidelsen. Hver anden kvinde får mere end 2 infektioner og 3-5% har recidiverende infektioner defineret som > 4 infektioner årligt.

Langt de fleste infektioner er forårsaget af *Candida albicans* (80%) og i mindre grad *Candida glabrata* (12%) og *Candida tropicalis* (5%).

Disponerende faktorer er blandt andet forskydninger i den vaginale pH fx under menstruation, hvor pH øges til omkring 7, samt forskydelser af den vaginale flora ved brug af antibiotika[4].

Symptomer på candida vaginitis omfatter kløe og svie i vulvaområdet og ved vaginalåbningen, samt ændret udflåd til hvidt og hytteostagtigt i konsistensen. Cirka en tredjedel vil endvidere opleve svie ved vandladning.

Klinisk findes vulvovaginal rødme og hvidt, tykt udflåd som kan sidde som belægninger på vaginalslimhinden og portio. Diagnosen kan bekræftes ved wet smear mikroskopi, hvor der findes hyfer og sporer eller ved dyrkning, hvor prøven indsendes med Stuarts transportmedium.

Der behandles kun ved symptomer med antimykotika, fx clotrimazol 500 mg vagitorie som engangsordination evt. suppleret med vaginalcreme 2-3 gange dagligt i 1-2 uger. Som systemisk behandling kan gives tablet fluconazol 150 mg som engangsdosis[4,5].

Bakteriel vaginose (BV) er en hyppig vaginal dysbiose karakteriseret ved færre eller ingen mælkesyrebakterier og i stedet tilstedeværelse af andre mikrober herunder *Gardnerella vaginalis*[6].

En tredjedel af kvinder i den reproduktive alder vil have BV på et tidspunkt.

BV anses ikke som seksuelt overført. Alligevel er hyppig samlejefrekvens, mange partnere, tidlig seksuel debut samt ubeskyttet samleje angivet som disponerende faktorer. Derudover er rygning, tidspunktet omkring menstruationen og østrogenpåvirket slimhinde disponerende.

Tilstanden er asymptomatisk hos halvdelen af patienterne, men symptomer vil omfatte øget hvidgråt vaginalfluor som kan være fiskeagtigt ildelugtende især efter samleje, hvor fluor blandes med sæd, som er mere alkalisk.

Vaginal dysbiose er oftest af fredelig karakter, men for BV er der beskrevet komplikationer som underlivsbetændelse og lettere overførsel af seksuelt overførbare sygdomme, såsom HIV, samt ved graviditet en øget risiko for præterm fødsel[7]. Desuden kan det være psykisk invaliderende for den enkelte.

Amsels kriterier[8] er guldstandard for diagnostik af BV og der er klinisk 90 % sandsynlighed for BV hvis 3 af 4 kriterier er opfyldte:

1. pH > 4,5 i fluor
2. Fiskelugt ved tilsætning af 10% KOH
3. Påvisning af "Clue cells" ved wet smear mikroskopi af fluor
4. Mælkeagtig, homogen fastsiddende fluor

Alternativ kan Nugent score med gramfarvning af vaginalsekret benyttes, hvor 0-3 indikerer normal vaginalflora, 4-6 indikerer intermediær flora og $7 \geq$ giver diagnosen BV [9,10].

Nugent score er den laboratorie- og forskningsmæssige guldstandard, men er ikke klinisk anvendelig sammenlignet med Amsels kriterier[5].

Den anbefalede antibiotiske behandling af BV er tablet Metronidazol 500 mg x 2 i 7 dage eller 2 gram dag 1 og 3. Alternativt kan behandles med Clindamycin vaginalcreme 2% x 1 dagligt i 7 dage eller tablet 300 mg x 2 i 7 dage.

Formålet med denne opgave er derfor at undersøge effekten af vaginalt administreret probiotika i behandlingen af VVC og BV ved en systematisk litteraturgennemgang.

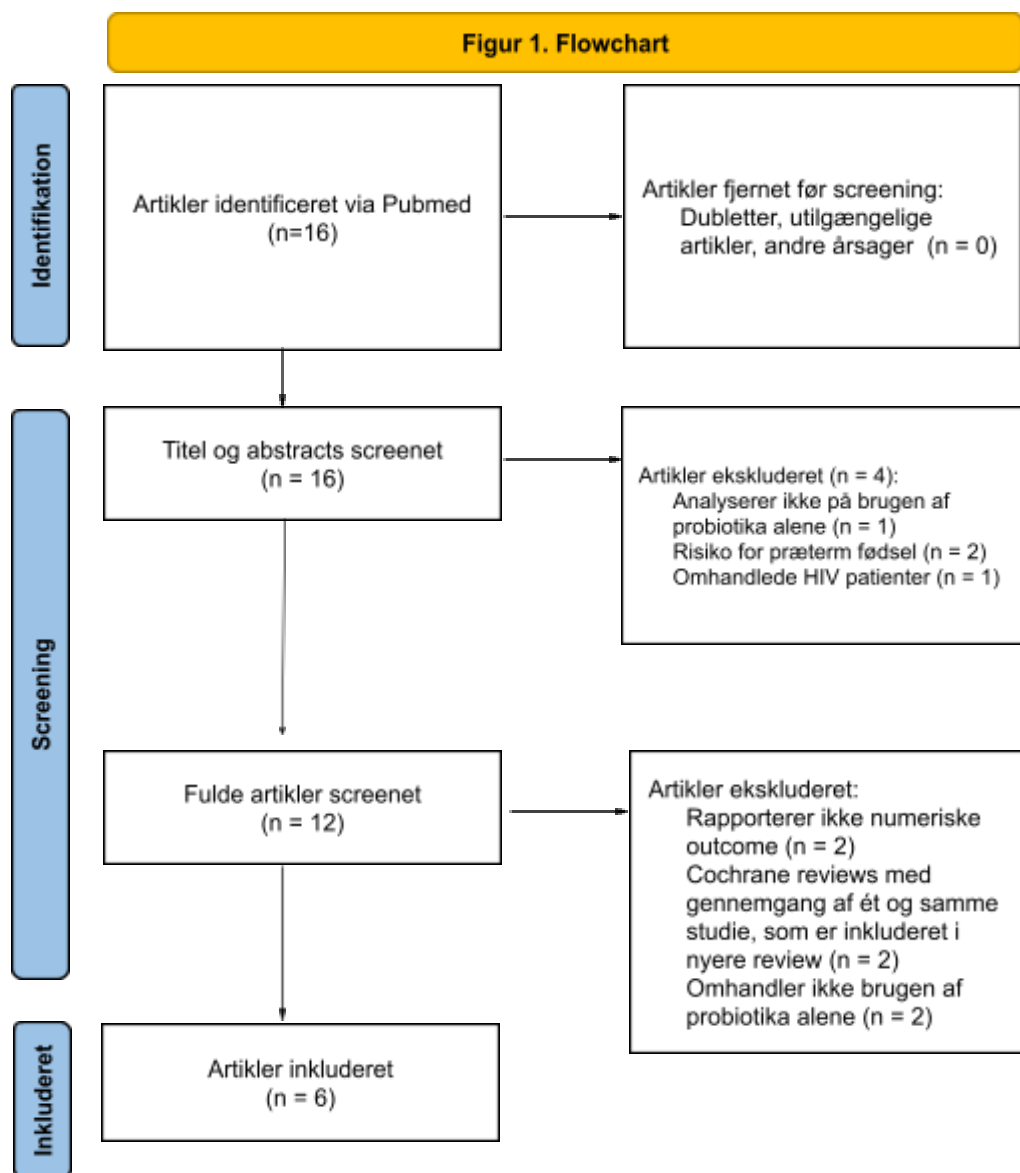
Vores forskningsspørgsmål lyder derfor således: Hvad er evidensen for at behandle VVC og BV med probiotika frem for antibiotika eller placebo?

Metode

En søgning i Pubmed den 8. september 2022 på MESH-termer¹ og med filtrering² resulterede i identifikation af 16 artikler. Ingen artikler blev fjernet før screening af abstracts. Fire artikler blev ekskluderet efter screening af abstracts, da de ikke analyserede probiotika alene, havde andre outcomes eller havde en meget selekteret patientpopulation.

Tolv artikler blev screenet fuldt. Seks artikler blev heraf ekskluderet grundet manglende numeriske outcomes, manglende analyse af probiotika som eneste intervention eller grundet et begrænset datagrundlag, som er analyseret i nyere, inkluderede reviews.

Seks artikler blev endeligt inkluderet (figur 1, Flowchart).



¹ Søgestreng: (("Candidiasis, Vulvovaginal"[Mesh]) OR "Vaginosis, Bacterial"[Mesh]) AND "Probiotics"[Mesh]

² Filter: Full text, humans, language: english, danish, swedish, norwegian. systematic review, metaanalyse.

Resultater

Abad et Safdar (2009): The Role of Lactobacillus Probiotics in the Treatment or Prevention of Urogenital Infections – A Systematic Review[11]

Metode:

Systematisk review med søgning frem til 31. december 2007. 39 studier blev identificeret, 25 studier blev inkluderet. Grundet stor variabilitet mellem de analyserede studier har forfatterne ikke kunne lave en metaanalyse med et samlet beregnet risikoestimat. Der er inkluderet studier, som giver probiotika mod ingen behandling eller antibiotika. Der er også inkluderet studier med fokus på kolonisering eller gendannelse af normal vaginal flora med probiotika.

Resultater:

4 studier omhandler VVC.

2 af studierne ser på behandling og finder begge en effekt af probiotika, men effekten er ikke statistisk signifikant.

9 studier omhandler BV.

6 af disse finder statistisk signifikant effekt af behandling med probiotika.

Nogle af studierne behandler også med antibiotika og/eller østradiol.

5 studier har fokus på forebyggelse af UVI og 7 studier ser på kolonisering af vagina med probiotika og genoprettelse af normal vaginal flora, hvilket er udenfor denne opgaves formål.

Kommentar:

Der medtages flere studier uden kontrolgrupper, hvilket svækker studiets samlede validitet.

Wijgert et Verwijs (2019): Lactobacilli-containing vaginal probiotics to cure or prevent bacterial or fungal vaginal dysbiosis: a systematic review and recommendations for future trial designs[3]

Metode:

Systematic review med databasesøgning frem til januar 2019. Identifikation af 2949 artikler, hvoraf 34 studier blev inkluderet. Forfatterne foretager ikke en metaanalyse.

Inklusionskriterier: alle studiedesigns og typer af probiotika, vaginal probiotika, seksuelt aktive kvinder, BV diagnosticeret ved Nugent Score eller Ison-Hay gram-farvning eller ved wet smear, VVC ved dyrkning af vaginalsekret eller ved påvist candida på PCR.

Eksklusionskriterier: Probiotika i form af yoghurt uden yderligere angivelse, patient-rapporterede klager/symptomer.

Resultater:

13 studier rapporterer data omkring BV. De fleste viste gavnlig effekt af probiotika i form af helbredelse eller færre tilfælde af recidiv.

12 studier rapporterer data omkring VVC. I flere studier gives samtidig antimykotika og/eller østradiol. Fire studier viser en helbredelsesrate på 57-100% af probiotika efter varierende terapilængde, men recidivraten en måned efter ophørt behandling er ikke angivet. Ydermere

omhandlede to af studierne probiotika vs. placebo, og her fandt man ingen forskel på grupperne.

Kommentar:

Der medtages flere studier uden kontrolgrupper, hvilket svækker studiets samlede validitet.

Wang et al (2019): Probiotics for the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Meta-Analysis[12]

Metode:

Metaanalyse med søgning frem til marts 2018. 5108 artikler blev identificeret, 10 studier blev inkluderet (n=2321).

Følgende eksklusionskriterier blev anvendt: større dosis af antibiotika end traditionelt anbefalet; færre end 20 patienter; andet sprog end engelsk el. kinesisk; dårligt studiedesign (udspecificeres ikke), ikke-blindede studier, ikke RCT-studier; studier på gravide kvinder.

Primære endemål blev defineret som Amsels kriterier < 3, Nugent score < 4, Hay/Ison 1 og blev inddelt i tidligt respons (før to menstruationscykli) samt sent respons (efter to menstruationscykli). Studier med probiotika + antibiotika blev stratificeret på antallet af patienter med kaukasisk oprindelse (flere eller færre end 50%).

Sekundære endemål indebar incidensrater af formodede bivirkninger.

Studiernes heterogenitet blev testet med Cochranes Q test, og der blev foretaget subgruppeanalyser for at vurdere om studierne heterogenitet kunne tilskrives forskellige patientkarakteristika eller studierne individuelle designs.

Resultater:

Probiotika + antibiotika (intervention) vs antibiotika eller placebo (kontrol):

Tidligt respons > 50% kaukasere:

Helbredelse i interventionsgruppe 288/574 (50,2%)

Helbredelse i kontrolgruppe 309/589 (52,5%)

RR 0,98 [0,89-1,07]

Tidligt respons < 50% kaukasere:

Helbredelse i interventionsgruppe 85/115 (73,9%)

Helbredelse i kontrolgruppe 42/98 (42,9%)

RR 1,72 [1,34-2,21]

Tidligt respons, samlet:

Helbredelse i interventionsgruppe 373/689 (54,1%)

Helbredelse i kontrolgruppe 351/687 (51,1%)

RR 1,11 [0,94-1,31]

Sent respons, samlet (tal opgives ikke):

RR 0,97 [0,84-1,11]

Probiotika alene (intervention) vs placebo (kontrol):

Tidligt respons (ikke stratificeret på race)

Helbredelse i interventionsgruppe 269/472 (57,0%)

Helbredelse i kontrolgruppe 44/203 (21,7%)
RR 2,57 [1,96-3,37]

Sent respons (tal opgives ikke):
RR 1,58 [1,24-2,01]

Studiernes heterogenitet blev scoreet som værende høj, og subgruppeanalyserne kunne ikke "forklare" denne heterogenitet på baggrund af patientkarakteristika eller studiedesigns.

Kommentar:

Samlet set giver probiotika alene 2,57 gange større chance for helbredelse sammenlignet med placebo. Probiotika sammen med antibiotika giver 1,72 gange større chance for helbredelse sammenlignet med antibiotika eller placebo for gruppen med mindre end 50% kaukasere. For de øvrige grupper er forskellen i relativ risiko mellem grupperne ikke væsentlig forskellig og ikke statistisk signifikant.

Studiet udmærker sig ved at stratificere resultater på kort og lang sigt samt på befolkningsgrupper. Det er interessant, at effekten af probiotika + antibiotika "forsvinder" når man ser på grupper af overvejende hvide/kaukasiske personer.

Li et al (2019): Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[10]

Metode:

Systematic review og metaanalyse frem til juli 2019. 802 artikler blev identificeret, 13 studier blev inkluderet.

Inklusionskriterier: RCT, intervention i form af probiotika alene eller sammen med antibiotika vs. antibiotika eller placebo (kontrolgruppe), ikke-gravide eller ikke-ammende kvinder med BV, diagnosticeret med Nugent score eller Amsels kriterier, outcomes i form af Amsels kriterier eller Nugent score ≤ 3 efter 21-30 dages behandling.

Eksklusionskriterier: Kvinder med HIV, HPV, vaginale co-infektioner, UVI. Outcomes blev dikotomiseret til +/- BV.

Resultater:

Probiotika + antibiotika (intervention) vs antibiotika (kontrol):
Helbredelse i interventionsgruppen 388/495 (78,38%)
Helbredelse i kontrolgruppen 333/526 (66,31%)
RR 1,28 [1,05-1,56]

Probiotika (intervention) vs placebo (kontrol):
Helbredelse i interventionsgruppen 37/58 (63,73%)
Helbredelse i kontrolgruppen 5/42 (11,9%)
RR 4,39 [2,05-9,41]

Probiotika (intervention) vs. antibiotika (kontrol).
Helbredelse i interventionsgruppen 66/117 (58,12%)
Helbredelse i kontrolgruppen 106/134 (79,1%)
RR 1,03 [0,38-2,81]

Kommentar:

Samlet set giver probiotika alene 4,39 gange større chance for helbredelse sammenlignet med placebo, og probiotika i tillæg til antibiotika giver 1,28 gange større chance for helbredelse sammenlignet med antibiotika alene.

Liu et al (2022): A systematic review and meta-analysis on the efficacy of probiotics for bacterial vaginosis[13]

Metode:

Systematisk review med søgning frem til maj 2021. 439 artikler blev identificeret, 18 studier blev inkluderet (n=1651).

Inklusionskriterier: Case-kontrol eller RCT studier; patienter med BV; probiotika + antibiotika eller probiotika alene vs placebo + antibiotika eller antibiotika alene eller placebo alene.

Eksklusionskriterierne synes redundante (opfylder ikke inklusionskriterierne).

Studiet nævner ikke hvordan behandlingsrespons defineres/identificeres.

Resultater:

Probiotika + antibiotika vs antibiotika:

Tidligt respons (1-3 mdr efter intervention - antal patienter angives ikke):

RR på 1,217 [1,037-1,429]

Sent respons (>3 mdr efter intervention):

RR på 1,271 [1,111-1,454]

Probiotika alene vs placebo:

Tidligt respons (1-3 mdr efter intervention):

RR på 10,120 [1,457-70,304]

Probiotika vs antibiotika (1-3 mdr efter intervention):

RR på 1,371 [1,071-1,757]

Analyse for "risk of bias" finder signifikant øget risiko for publication bias.

Kommentar:

Som ovenstående viser giver probiotika alene eller i tillæg til anden behandling signifikant større chance for helbredelse for alle grupper.

Vi ser dog to udfordringer. For det første beskrives ikke hvordan BV defineres eller hvordan behandlingsrespons defineres. For det andet blandes der tilsyneladende et studie med vaginitis (hvor patienterne blev behandlet med fluconazol el. probiotika) ind i metaanalysen på trods af, at der i metodeafsnittet nævnes, at de kun undersøger patienter med BV.

Chen et. Al (2022): Probiotics are a good choice for treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis of randomized controlled trials[14]

Metode:

Review som har lavet databasesøgning frem til 7. november 2021. 926 studier identificeres og 20 artikler inkluderes.

Inklusionskriterierne er RCT studier, ikke-gravide, præmenopausale kvinder med BV konstateret ved at bruge Amsel kriterier eller Nugent score, intervention med probiotika alene eller sammen med antibiotika vs antibiotika eller placebo. Outcome var helbredelse fra eller recidivrate af BV.

Studier blev ekskluderet, hvis der forekom andre infektioner end BV, manglende fuldtekstartikler, sprog andre end engelsk eller andet outcome.

Resultater:

Samlet indgik 1067 patienter i interventionsgruppen og 1026 patienter i kontrolgruppen og studierne opdeles i tre grupper.

Probiotika + antibiotika (interventionsgruppe) vs antibiotika eller placebo (kontrolgruppe):

Helbredelse i interventionsgruppe 624/855 (72,98%)

Helbredelse i kontrolgruppe 506/807 (62,7%)

RR 1,23 [1,05-1,43]

Probiotika alene vs antibiotika:

Helbredelse i interventionsgruppen 92/142 (64,79%)

Helbredelse i kontrolgruppen 127/164 (77,44%)

RR 1,12 [0,60-2,07].

Probiotika vs placebo:

Helbredelse i interventionsgruppen 39/70 (55,71%)

Helbredelse i kontrolgruppen 1/55 (0,02%)

RR 15,20 [3,87-59,61].

Kommentar:

Igen, som i andre metaanalyser, ses der en effekt af probiotika i tillæg til antibiotika, hvilket giver 1,23 gange større chance for helbredelse sammenlignet med antibiotika eller placebo alene. Probiotika alene giver 15,2 gange større chance for helbredelse sammenlignet med placebo. Effekten af probiotika alene sammenlignet med antibiotika er ikke statistisk signifikant.

Grundet stor heterogenitet laves subgruppeanalyse af gruppen 'Probiotika + antibiotika vs. antibiotika eller placebo'. Denne analyse viser at oral administrationsvej af probiotika, høj-dosis probiotika og indhold af *Lactobacillus rhamnosus* medfører højere sandsynlighed for helbredelse. Ligeledes var effekten af probiotika større ved follow-up på mindre end én måned.

Egen analyse: Vaginalt administreret probiotika versus antibiotika eller placebo

Som det fremgår af ovenstående resultater omhandler de fleste reviews probiotika administreret sammen med anden aktiv behandling (fx østrogen og/eller antibiotika), og probiotika blev i mange tilfælde administreret oralt. Da vi vil undersøge effekten af vaginalt administreret probiotika alene versus anden behandling, finder vi det nødvendigt at lave vores egen analyse.

Ved gennemgang af de inkluderede reviews og metaanalyser har vi udvalgt randomiserede-kontrollerede studier, der sammenligner vaginalt administreret probiotika med enten antibiotika eller placebo. Vi har gennemlæst disse studier og ekstraheret numeriske data (outcomes).

Vi har ekskluderet studier, der behandler med probiotika i forlængelse af antibiotisk behandling eller som administrerer probiotika samtidig med antibiotika eller anden hormonel behandling, jævnfør denne opgaves formål. Ligeledes er der ekskluderet studier, der undersøger selekterede patientpopulationer, fx HIV-patienter eller gravide.

Det var ikke muligt at finde studier angående VVC, der opfyldte ovenstående.

Resultaterne for BV fremgår af tabel 1.

Vi har valgt primært at anvende Amsels kriterier for BV. Såfremt der ikke anvendes Amsels kriterier, definerer vi Nugent score <4 som rask og Nugent score >6 som forenelig med BV. Som det fremgår af tabel 1, er der kun få studier, der sammenligner vaginalt administreret probiotika med antibiotika eller placebo, hvorfor det samlede datagrundlag er meget begrænset. Med forbehold for metodiske svagheder for pooling af data og uden yderligere statistiske analyser, har vi udregnet estimater (relativ risiko) for helbredelse ved brug af probiotika sammenlignet med helbredelse ved brug af antibiotika eller placebo. Det ses, at probiotika giver 2,41 gange større chance for helbredelse af BV end placebo (relativ risiko 2,41; 95% konfidensinterval [1,58-3,69]). Sammenlignet med antibiotika, giver probiotika 1,2 gange større chance for helbredelse af BV (relativ risiko 1,20; 95% konfidensinterval [0,99-1,46]).

Tabel 1. Bakteriel vaginose. Studier der sammenligner vaginalt administreret probiotika med placebo eller antibiotika

Studie	Type af studie	Probiotika, n (helbredelse/total)	Placebo, n (helbredelse/total)	Antibiotika, n (helbredelse/total)	Relativ risiko (RR), 95% konfidensinterval
Hallén et al (1992)[15]	RCT, dobbeltblindet	16/28	0/29		34,14* [2,15-543]
Anukam et al (2006)[16]	RCT	18/20		12/20	1,50 [1,02-2,21]
Mastromarino et al (2009)[17]	RCT, dobbeltblindet	15/18	1/16		13,3 [1,98-89,9]
Hemalatha et al (2012)[18]	RCT, dobbeltblindet	20/58	19/50		0,91 [0,55-1,50]
Ling et al (2013)[19]	RCT	22/25		25/30	1,06 [0,85-1,31]
Vicariotto et al (2014)[20]	RCT, dobbeltblindet	14/24	0/10		12,8* [0,83-195]
<i>Total, probiotika vs. placebo eller antibiotika</i>		105/173	20/95	37/50	1,54 [1,22-1,95]
<i>Total, probiotika vs placebo</i>		65/128	20/95		2,41 [1,58-3,69]
<i>Total, probiotika vs antibiotika</i>		40/45		37/50	1,20 [0,99-1,46]

RCT: Randomiseret kontrolleret forsøg. *For at beregne relativ risiko er der tillagt 0,5 til alle events, således for Hallén et al ((16,5/28,5)/(0,5/29,5)). Alternativt kan RR ikke beregnes grundet '0' events i placebogruppen.

Diskussion

Denne opgave sammenfatter seks reviews og/eller metaanalyser, der samlet set finder god effekt af probiotika til behandling af BV. Der bemærkes et stort overlap af de inkluderede studier i de forskellige reviews, og størstedelen af studierne og datamængden omhandler probiotika som 'add-on' til antibiotisk behandling. I vores egen analyse synes der dog også, med forbehold for det begrænsede datamateriale, en effekt af vaginal administreret probiotika alene - både sammenlignet med antibiotika eller placebo. Flere af de medtagne artikler har undersøgt bivirkninger til behandling med mælkesyrebakterier, og generelt ses der ganske få og ubetydelige bivirkninger til behandlingen[10,12,13].

Til behandling af VVC fandt vi ingen artikler der vurderede effekten af vaginalt administreret probiotika alene overfor placebo eller antibiotika. Enkelte artikler uden en kontrolgruppe [3,11] fandt god effekt af probiotika til behandling af candidiasis, men da mange candidainfektioner formentlig "kureres" spontant (op mod 30% i løbet af 10 dage)[21], er det en stor mangel, at man i disse studier ikke har holdt effekten af probiotika op mod placebo. Desuden nævner én artikel, at VVC og BV er negativt associerede, hvilket kan tilskrives mælkesyrebakteriers og candida-arters evne til at sameksistere i vagina[3].

Kvaliteten af den eksisterende litteratur vurderes samlet set lav, og flere reviews finder stor "risk of publication bias" - dvs at artikler har større chance for at blive udgivet, hvis de finder en positiv effekt af probiotika[13].

Selvom artiklerne samlet set finder god effekt af probiotika, rejser der sig to udfordringer som vi forsøger at belyse i nedenstående.

Diagnostik

For det første er der udfordringer af diagnostisk karakter. I studierne blev BV og VVC defineret på forskellige måder. For BV er der diagnosticeret efter enten Amsels kriterier eller Nugent score. I danske klinikker bliver Amsels kriterier hyppigst anvendt, omend det er vores indtryk at der ofte er tale om en "modificeret" udgave af Amsels kriterier. Det er for eksempel ikke alle klinikker, der udfører KOH-prøve/"sniff-test", og vi har ikke oplevet, at man har målt pH af vaginalsekret som led i diagnostikken. Gad vide om dette skyldes manglende viden, klinisk relevans, tid eller interesse for området?

Når resultaterne sammenlignes på trods af forskellige diagnostiske metoder, indføres der risiko for bias. Det samme gør sig gældende, når man sammenligner på tværs af forskellige follow-up tider.

Probiotika. Hvilke? Hvor meget? Hvordan?

For det andet er probiotika en heterogen gruppe, og vi fandt i artiklerne forskelle, hvad angår hvilken mælkesyrebakteriestamme der blev anvendt, dosis og administrationsvej. Vi fandt ingen studier, der undersøgte præcis samme intervention over for samme endpoints. *Chen et al [14]* fandt en association mellem antallet/dosis af administrerede mælkesyrebakterier

og effekten - jo højere antal mælkesyrebakterier, desto bedre respons. I fx Vivag Plus er der to forskellige bakteriestammer hhv *Lactobacillus gasseri* og *Lactobacillus rhamnosus* med 100 millioner af hver type bakterie (begge bakterier er undersøgt flere gange i de inkluderede artikler). Antallet af bakterier i Vivag Plus hører faktisk til i den lave ende af skalaen - to af de undersøgte reviews finder bedre effekt af kapsler med mere end 1 milliard bakterier end kapsler med mindre end 1 milliard bakterier[12,14]. Et produkt som fx Gynolact Vaginal Tabletter synes at være en mere oplagt anbefaling, da produktet indeholder 2×10^9 mælkesyrebakterier pr kapsel.

Der bliver desuden brugt forskellige administrationsveje for probiotika. Umiddelbart synes det mest logisk at behandle med vaginale kapsler, men der er alligevel foretaget en del studier, der undersøger effekten af probiotika indtaget pr os. Her finder man en større effekt af probiotika, når det benyttes som supplement til peroral antibiotika, hvilket muligvis skyldes en bedre absorption af antibiotika som følge af en gunstig påvirkning af probiotika på det intestinale mikrobiom. Mange af de mælkesyrebakterier, der bliver brugt i behandlingen er udvundet fra intestinale bakteriestammer, og der er ikke vist 'langtidsoverlevelse' af nogle af de vaginalt administrerede mælkesyrebakterier[11]. Mange af studierne ser på effekten af eksempelvis *Lactobacillus Rhamnosus*. Dette er en mælkesyrebakterie isoleret fra tarmen som ikke er naturligt forekommende i skeden[14]. Kan dette forklare hvorfor effekten ofte ses at være kortvarig? Andre bakterier såsom *Lactobacillus gasseri* findes naturligt i vagina såvel som i tarmen, og er også brugt som behandling i vaginalkapsler, men der er fundet fænotypiske forskelle[22] på den samme bakterie afhængig af, hvorfra man har isoleret bakterien. Måske dette spiller en rolle for effekten og overlevelsen - vil man i fremtiden "dyrke"/opformere mælkesyrebakterier udvundet fra skeden frem for stammer udvundet fra tarmen, og vil disse stammer have bedre effekt?

Vi har ligeledes erfaret gennem vores virke, at alternative behandlingsmetoder bliver anbefalet, et eksempel er Multi-Gyn, der indeholder et polysaccharid kompleks; der angiveligt skulle hindre patogene bakterier og svampe i at binde sig til slimhinden i vagina. Forfatterne har ikke kunnet finde videnskabelig litteratur, der belyser effekten af sidstnævnte, og vi har skrevet en mail til producenten bag Multi-Gyn, desværre uden respons.

Der er brug for mere forskning for at finde frem til den optimale dosis, varighed af behandling, de bedste bakteriestammer og den bedste administrationsvej for probiotika. Der er enighed om, at antibiotikaresistens er et voksende problem på globalt plan, hvorfor vi vurderer, at det i fremtiden bliver endnu vigtigere at udforske alternativer til antibiotika med henblik på at mindske brugen af antibiotika, og dermed undgå bivirkninger såsom forskydning af den vaginale flora og dermed risiko for recidiv af candida vaginitis og BV. Vi vurderer, at der brug for nye randomiserede, kontrollerede forsøg af en tilstrækkelig størrelse og med tilstrækkelig 'power' for at vurdere effekten af probiotika generelt og vaginalt administreret probiotika i særdeleshed. På baggrund af studier af det vaginale mikrobiom bør der udvælges relevante bakteriestammer/mælkesyrebakterier og disse bør sammenlignes med placebo og antibiotika i hver deres behandlingsarm.

Konklusion

Vores litteraturgennemgang har tre hovedfund angående BV. For det første ses en effekt af vaginalt administreret probiotika, der kan sidestilles med antibiotika. For det andet er probiotika bedre end placebo. Begge fund er baseret på få studier med et spinkelt datagrundlag. Endelig har probiotika også effekt som adjuverende behandling til antibiotika. Vi finder ikke god dokumentation for brugen af probiotika til VVC.

Der mangler i høj grad forskning indenfor feltet. Brugen af probiotika i studierne skal ensrettes og studierne skal holde probiotika op mod antibiotika og placebo for at sikre evidens.

Vi vurderer dog, at man kan forsøge at behandle BV med vaginalt administreret probiotika for udvalgte patientgrupper, såfremt det ikke er afprøvet. Vælger man alligevel at behandle med antibiotika, bør man supplere behandlingen med probiotika.

Vi vurderer, at man kan nedsætte forbruget af unødvendig antibiotika med ovenstående tilgang.

Referenceliste

1. van de Wijgert JHHM, Borgdorff H, Verhelst R, Crucitti T, Francis S, Verstraelen H, et al. The vaginal microbiota: what have we learned after a decade of molecular characterization? PLoS One. 2014;9: e105998.
2. Tachedjian G, Aldunate M, Bradshaw CS, Cone RA. The role of lactic acid production by probiotic *Lactobacillus* species in vaginal health. Res Microbiol. 2017;168: 782–792.
3. van de Wijgert J, Verwijs MC. Lactobacilli-containing vaginal probiotics to cure or prevent bacterial or fungal vaginal dysbiosis: a systematic review and recommendations for future trial designs. BJOG. 2020;127: 287–299.
4. Website. Available:
<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/gynaekologi/tilstande-og-sygdomme/infektioner/candida-vaginit/>
5. Böcher S, Helmig RB, Arpi M, Bjerrum L. [Diagnosis of vaginal discharge]. Ugeskr Laeger. 2018;180. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29336298>
6. Ling Z, Kong J, Liu F, Zhu H, Chen X, Wang Y, et al. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis. BMC Genomics. 2010;11: 488.
7. Nasioudis D, Linhares IM, Ledger WJ, Witkin SS. Bacterial vaginosis: a critical analysis of current knowledge. BJOG. 2017;124: 61–69.
8. Website. Available:
<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/gynaekologi/tilstande-og-sygdomme/infektioner/bakteriel-vaginose/>
9. 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: 297–301.
10. 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.
11. Abad CL, Safdar N. The role of lactobacillus probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections--a systematic review. J Chemother. 2009;21: 243–252.
12. Wang Z, He Y, Zheng Y. Probiotics for the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health. 2019;16: 3859.
13. Liu H-F, Yi N. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of probiotics for bacterial vaginosis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022;26: 90–98.
14. Chen R, Li R, Qing W, Zhang Y, Zhou Z, Hou Y, et al. Probiotics are a good choice for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis of randomized controlled trial. Reprod Health. 2022;19: 137.
15. Hallén A, Jarstrand C, Pålsson C. Treatment of bacterial vaginosis with lactobacilli. Sex Transm Dis. 1992;19: 146–148.
16. Anukam KC, Osazuwa E, Osemene GI, Ehigiagbe F, Bruce AW, Reid G. Clinical study comparing probiotic *Lactobacillus* GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal gel to

- treat symptomatic bacterial vaginosis. *Microbes Infect.* 2006;8: 2772–2776.
17. Mastromarino P, Macchia S, Meggiorini L, Trinchieri V, Mosca L, Perluigi M, et al. Effectiveness of Lactobacillus-containing vaginal tablets in the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15: 67–74.
 18. Hemalatha R, Mastromarino P, Ramalaxmi BA, Balakrishna NV, Sesikeran B. Effectiveness of vaginal tablets containing lactobacilli versus pH tablets on vaginal health and inflammatory cytokines: a randomized, double-blind study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31: 3097–3105.
 19. Ling Z, Liu X, Chen W, Luo Y, Yuan L, Xia Y, et al. The restoration of the vaginal microbiota after treatment for bacterial vaginosis with metronidazole or probiotics. *Microb Ecol.* 2013;65: 773–780.
 20. Vicariotto F, Mogna L, Del Piano M. Effectiveness of the two microorganisms Lactobacillus fermentum LF15 and Lactobacillus plantarum LP01, formulated in slow-release vaginal tablets, in women affected by bacterial vaginosis: a pilot study. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48 Suppl 1: S106–12.
 21. Phase 3 study evaluating the safety and efficacy of oteseconazole in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis and acute vulvovaginal candidiasis infections. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 [cited 6 Oct 2022]. doi:10.1016/j.ajog.2022.07.023
 22. Pan M, Hidalgo-Cantabrana C, Goh YJ, Sanozky-Dawes R, Barrangou R. Comparative Analysis of and Isolated From Human Urogenital and Gastrointestinal Tracts. *Front Microbiol.* 2019;10: 3146.